

**Die perioperative Entzündungsreaktion  
nach Hengstkastration  
– eine Behandlungsvergleichsstudie zwischen  
Flunixin und Traumeel ad us. vet.**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Julia Laves

Aus der Klinik für Pferde – Chirurgie, Orthopädie

Betreuer: Prof. Dr. M. Röcken

**Die perioperative Entzündungsreaktion  
nach Hengstkastration  
– eine Behandlungsvergleichsstudie zwischen  
Flunixin und Traumeel ad us. vet.**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Grades

eines Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Julia Laves (geb. Schmidt)

Tierärztin aus Bergisch Gladbach

Gießen, 2025

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. S. Arnhold

Gutachter: Prof. Dr. M. Röcken

Prof. Dr. G. Schuler

Tag der Disputation: 09.05.2025

---

**Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1	Ziel der Arbeit .....	8
<b>2</b>	<b>Grundlagen und Literaturübersicht .....</b>	<b>9</b>
2.1	Pathophysiologische Grundlagen der Entzündungsreaktion .....	9
2.1.1	Perioperative Entzündungsmechanismen .....	9
2.1.2	Akute Phase Proteine .....	11
2.1.2.1	Serum-Amyloid A .....	13
2.1.2.2	Fibrinogen .....	15
2.1.2.3	Albumin .....	17
2.1.2.4	Transferrin und Eisen .....	17
2.1.3	Untersuchungen zur Entzündungsreaktion nach Hengstkastration .....	18
2.2	Wundheilung und Schmerzmessung .....	23
2.2.1	Physiologie der Wundheilung .....	24
2.2.2	Einfluss der Kastrationsmethode auf die Wundheilung und Komplikationen .....	26
2.2.3	Schmerzmessung bei Pferden .....	30
2.3	Pharmakologische Entzündungshemmung .....	32
2.3.1	Flunixin .....	33
2.4	Homöopathie .....	34
2.4.1	Traumeel .....	35
2.4.2	Wissenschaftliche Sichtweise .....	39
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>42</b>
3.1	Studiendesign .....	42
3.2	Einschlusskriterien .....	44
3.3	Abbruchkriterien .....	44
3.4	Probandengut .....	45
3.5	Klinische Untersuchung .....	46
3.6	Medikamentenapplikation .....	47
3.6.1	Venenverweilkatheter .....	47
3.6.2	Intravenöse Injektionen .....	48

---

3.6.3	Subkutane Injektionen.....	48
3.7	Operation.....	48
3.7.1	Allgemeinanästhesie.....	48
3.7.2	Intratestiläre Anästhesie.....	49
3.7.3	Kastration.....	50
3.7.4	Postoperative Versorgung.....	50
3.8	Blutentnahme und Blutuntersuchungen.....	51
3.8.1	Hämatologie.....	51
3.8.2	Blutchemische Untersuchung.....	51
3.8.3	SAA-Messungen.....	51
3.8.4	Fibrinogen-Messungen.....	51
3.8.5	Interleukin-1 $\beta$ - und Cortisol-Messungen.....	52
3.9	Schmerzmessung.....	52
3.9.1	Horse Grimace Scale.....	53
3.9.2	Modifizierter Composite Pain Scale.....	54
3.9.3	„Rescue“-Analgesie.....	56
3.10	Wundbeurteilungen.....	57
3.10.1	Schwellung.....	58
3.10.2	Nahtadaptation.....	58
3.10.3	Exsudation.....	58
3.11	Nachverfolgung der Probanden.....	59
3.12	Ethische Erklärung.....	60
3.13	Statistische Methoden.....	61
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>63</b>
4.1	Probanden.....	63
4.1.1	Alter.....	64
4.1.2	Körpergewicht.....	65
4.1.3	Klinische allgemeine Untersuchung.....	66
4.1.4	Spezielle andrologische Untersuchung.....	66
4.1.5	SAA-Werte prä-OP.....	66
4.1.6	Medikation.....	67
4.1.7	Beurteilungen der subkutanen Injektionsstellen.....	67
4.1.8	Kastration.....	68
4.1.9	Abbruch von Probanden.....	69

---

4.2	Post-operative Blutuntersuchungen.....	71
4.2.1	Serum-Amyloid A .....	71
4.2.2	Gesamtleukozytenzahl .....	72
4.2.3	Neutrophile Granulozyten.....	73
4.2.4	Fibrinogen .....	74
4.2.5	Albumin .....	75
4.2.6	Eisen .....	76
4.2.7	Interleukin-1 $\beta$ .....	77
4.2.8	Cortisol .....	78
4.2.9	Kreatinin .....	80
4.3	Pain Scoring .....	82
4.3.1	HGS.....	82
4.3.2	CPS .....	84
4.4	Wundbeurteilungen.....	86
4.4.1	Schwellung .....	86
4.4.2	Nahtadaptation .....	88
4.4.3	Exsudation.....	91
4.5	Nachverfolgung der Probanden.....	92
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>95</b>
5.1	Diskussion der Fragestellung .....	95
5.2	Diskussion der Methode .....	96
5.2.1	Behandlungsprotokoll.....	98
5.2.2	Operationsprotokoll .....	99
5.2.3	Blutuntersuchungen .....	100
5.2.4	Postoperative Schmerzmessungen.....	101
5.2.5	Beurteilung der Wundheilung .....	103
5.2.6	Statistische Methode .....	103
5.3	Diskussion der Ergebnisse .....	104
5.3.1	Blutparameter.....	105
5.3.1.1	Kreatinin .....	107
5.3.2	Postoperative Schmerzmessungen.....	108
5.3.3	Beurteilung der Wundheilung .....	109
5.3.4	Schlussfolgerung und Ausblick .....	110
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>111</b>

---

<b>7</b>	<b>Summary .....</b>	<b>113</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>115</b>
<b>9</b>	<b>Eigene Publikation.....</b>	<b>140</b>
<b>10</b>	<b>Erklärung .....</b>	<b>141</b>
<b>11</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>142</b>
<b>12</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>144</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>146</b>
<b>14</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>148</b>
14.1	Tabelle A1: Ergebnisse der Blutwerte: Serum-Amyloid A .....	148
14.2	Tabelle A2: Ergebnisse der Blutwerte: Gesamtleukozyten.....	149
14.3	Tabelle A3: Ergebnisse der Blutwerte: neutrophile Granulozyten .....	150
14.4	Tabelle A4: Ergebnisse der Blutwerte: Fibrinogen .....	151
14.5	Tabelle A5: Ergebnisse der Blutwerte: Albumin .....	152
14.6	Tabelle A6: Ergebnisse der Blutwerte: Eisen .....	153
14.7	Tabelle A7: Ergebnisse der Blutwerte: Interleukin-1 $\beta$ .....	154

## Abkürzungsverzeichnis

APR	Akute Phase Reaktion
APP	Akute-Phase-Proteine
COX	Cyclooxygenase
CPS	Composite Pain Scale
CRP	C-Reaktives Protein
Fb	Fibrinogen
FAU	Facial Action Unit
HAB	Homöopathisches Arzneibuch
HDL	High Density Lipoprotein
HGS	Horse Grimace Scale
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
INF- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
ISAP	International Association for the Study of Pain
ITT	Intention-to-Treat Population
i.v.	Intravenös
KGW	Körpergewicht
$\mu$ g	Mikrogramm
M	arithmetischer Mittelwert
n	Anzahl der Probanden
ng	Nanogramm
NG	neutrophile Granulozyten
NSAID	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
OCT	Optical Coherence Tomography = Optische Kohärenztomographie
pg	Pikogramm
PP	Per-Protocol Population
SAA	Serum-Amyloid A
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
Tr14	Traumeel ad us. vet.
VVK	Venenverweilkatheter
WBC	White Blood Cells = weiße Blutkörperchen = Gesamtleukozyten

### 1 Einleitung

Die Kastration von Hengsten ist einer der häufigsten chirurgischen Eingriffe in der Pferdepraxis. Obwohl es sich um eine oft durchgeführte Standardoperation handelt, gibt es ein erhebliches Risiko für postoperative Komplikationen, vor allem durch das Entstehen von Wundheilungsstörungen, wie zum Beispiel starke Wundschwellungen und Infektionen (Kilcoyne et al., 2013; Moll et al., 1995; Railton, 1999).

Jedes Trauma und damit auch jeder operative Eingriff erzeugen eine Akute-Phase-Reaktion (APR). Die APR wird durch die Ausschüttung von Zytokinen initiiert und daraus resultierend werden Akute-Phase-Proteine (APP) wie z.B. Serum-Amyloid A (SAA) in der Leber verstärkt synthetisiert und freigesetzt. Die wichtigsten Zytokine im Rahmen einer APR sind Interleukin-1 (IL-1), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6). SAA wird in der Leber beim Pferd innerhalb von 6 Stunden nach dem Insult gebildet, was zu einem bis zu 1000-fachen Anstieg im Blut führen kann (Jacobsen und Andresen 2007, Jacobsen et al. 2005). Durch diese starke Zunahme hat sich das SAA beim Pferd als Major APP erwiesen und sein deutlicher Anstieg korreliert mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen nach der Kastration von Hengsten (Crisman et al. 2008, Jacobsen et al. 2007, Jacobsen 2023). Auch nach einer unkompliziert verlaufenden Kastration kommt es zu einem charakteristischen Anstieg und Rückgang der SAA-Konzentrationen im Blut der Pferde (Hultén et al., 1997; Jacobsen et al., 2005a; Miller et al., 2006; Nunokawa et al., 1993; Pepys et al., 1989).

Der Ablauf einer perioperativen Entzündungsreaktion ist maßgeblich für die Wundheilung und das Ausmaß der Schmerzen nach der Operation verantwortlich. Durch überschießende Immunreaktionen kann es zu pathologischen Komplikationen nach der Kastration kommen (Crisman et al., 2008; Rossaint & Margraf, 2021).

Eine Reduktion der Entzündungsreaktion führt zu einem verminderten Anschwellen des Wundbereiches, wodurch die postoperativen Schmerzen reduziert werden. Ein verbessertes Wohlbefinden der Pferde ist ausschlaggebend für eine schnelle Genesung und ein entscheidender Faktor für den Tierschutz und das Tierwohl.

Der Einsatz von systemisch wirksamen nichtsteroidalen Antiphlogistika wird für den perioperativen Zeitraum bei einer Hengstkastration empfohlen (Bowen et al., 2020).

Ein in der Pferdepraxis häufig verabreichtes Medikament ist Flunixin-Meglumin, das bei viszeralen Schmerzen eingesetzt werden kann (Duz et al., 2019; Kietzmann & Bäumer, 2016; Lemonnier et al., 2022). Es führt über Hemmung der Cyclooxygenase zu einer verminderten Produktion von Prostaglandinen. Die Prostaglandine sind verantwortlich für die Folgen der Entzündung wie z.B. Fieber und Schmerzen (Knych, 2017). Eine Applikation von NSAIDs bei Pferden sollte sorgfältig abgewogen werden, da neben den positiven Eigenschaften auch Nebenwirkungen, wie Ulzerationen am Magen-Darm-Trakt und Einschränkungen der Nierenfunktion beschrieben sind und sich der Einsatz von NSAIDs negativ auf die akute Entzündungsphase bei einer Wundheilung auswirkt (Knych, 2017; Provost, 2012).

Traumeel ad us. vet. (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Deutschland) ist ein Komplexmittelhomöopathikum und besteht aus 14 Inhaltsstoffen. Studien ergaben Hinweise darauf, dass Traumeel die Entzündungsreaktion über bestimmte Signalwege reguliert, die das Abklingen einer akuten Entzündung induzieren (St. Laurent et al., 2017, 2021). Jordan et al. (2021) schließen aus ihren Ergebnissen, dass Traumeel die Synthese von spezialisierten entzündungsauflösenden Mediatoren (SPMs) fördert, wodurch die Efferozytose von Neutrophilen durch die Makrophagen erhöht wird.

Es wird angenommen, dass Traumeel ad us. vet. die perioperative Entzündungsreaktion herabsetzt, indem es bei einer APR die Synthese verschiedener Zytokine, u.a. IL-1 $\beta$  herunter reguliert, sodass es nachfolgend zu einer Reduzierung des SAA-Konzentrationsanstieg im Blut kommt. Durch die Modulierung der physiologischen Abläufe während der Entzündungsreaktion führt der Einsatz von Traumeel, im Gegensatz zu den NSAIDs, nicht zu einer Unterdrückung von wichtigen inflammatorischen Prozessen während der akuten Entzündungsphase der Wundheilung.

Der Einsatz und die Wirkung von homöopathischen Arzneimitteln sind in der Gesellschaft stark umstritten. Validierte klinische Studien sind unerlässlich, um unvoreingenommen Daten zu erheben, die zur Beurteilung der Wirksamkeit beitragen.

### **1.1 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, objektiv zu überprüfen, ob Traumeel ad us. vet. im Vergleich zu Flunixin-Meglumin eine klinisch verifizierbare Wirkung auf die postoperative Entzündungsreaktion, sowie die Wundheilung im perioperativen Zeitraum der Kastration bei Pferden hat. Die Hypothese ist, dass Traumeel ad us. vet. über eine Reduktion der Synthese von Zytokinen u.a. IL-1 $\beta$  die Konzentration von Akute-Phase-Proteinen im Blut, vorrangig die Konzentration von Serum-Amyloid A, bei Pferden senkt.

Die Kastration der Hengste dient dabei als Auslöser für die Akute-Phase-Reaktion, für die bereits publizierte Verlaufswerte der Akuten-Phase-Proteine existieren. Durch einen, im Vorfeld festgelegten, standardisierten Ablauf der Kastration und der Kastrationsmethode wird eine Reduktion der intraindividuellen Unterschiede in der Entzündungsreaktion und Wundheilung angestrebt. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Unterschiede in den Patientencharakteristika zu vermeiden, wurde statistisch überprüft, dass sich die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Alter, Körpergewicht und präoperativem SAA-Wert nicht unterscheiden, da diese Faktoren den postoperativen Verlauf beeinflussen können. Außerdem wurde die Studie verblindet durchgeführt.

## **2 Grundlagen und Literaturübersicht**

### **2.1 Pathophysiologische Grundlagen der Entzündungsreaktion**

Eine Entzündung ist die Reaktion des Körpers auf eine Gewebeschädigung. Eine Reihe von komplexen Prozessen ereignet sich im Körper als Abwehrreaktion auf schädigende Reize, die sowohl exogen als auch endogen sein können. Die Ursachen für die Entstehung einer Entzündung sind vielfältig: Infektionen, allergische Reaktionen, chemische oder physikalische Ursachen (z.B. mechanische oder traumatische Veränderungen) können eine Entzündung im Organismus hervorrufen (Kietzmann & Bäumer, 2016).

Der Begriff „perioperative Entzündung“ beschreibt die entzündlichen Reaktionen, die im zeitlichen Umfeld eines chirurgischen Eingriffes, sowohl lokal am Operationsfeld als auch im gesamten Körper auftreten können. Wie diese Entzündungsreaktionen verlaufen, ist entscheidend für die Heilung und die Abwehr von Infektionen. Wenn das Gleichgewicht zwischen entzündlichen und entzündungshemmenden Systemen gestört ist, kann es durch überschießende Immunreaktionen zu pathologischen Komplikationen kommen (Crisman et al., 2008; Rossaint & Margraf, 2021).

Im Folgenden wird zunächst die akute Entzündungsreaktion nach Gewebeschädigung durch einen operativen Eingriff, in diesem Falle die Kastration, beschrieben und Marker für die objektive Messung vorgestellt. Anschließend werden bereits vorhandene Untersuchungen zur Entzündungsreaktion nach einer Hengstkastration vorgestellt.

#### **2.1.1 Perioperative Entzündungsmechanismen**

Bei der Kastration von Hengsten wird die Haut im Inguinalbereich und die darunterliegenden Gewebe, einschließlich der Hodenhüllen durchbrochen. Die lokale Reaktion des Gewebes auf Traumata ist die akute Entzündung (Miller et al., 2006).

Die verletzen Zellen und das zerstörte Gewebe setzen eine Reihe von chemotaktischen Signalen frei, welche Entzündungszellen anlocken. Es kommt es zu einer Vasodilatation, um die Durchblutung lokal in der betroffenen Region zu erhöhen und

zusätzlich zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, welche den Austritt von Plasma und Entzündungszellen in das umliegende Gewebe ermöglicht. Weiterhin kommt es unter anderem zu einer Freisetzung von Arachidonsäure-Metaboliten und Produkten des oxidativen Stresses. Insgesamt laufen eine Reihe von Reaktionen ab, die zusammengefasst als Akute-Phase-Reaktion (APR) bezeichnet werden. Eine APR wird beschrieben, als eine unspezifische, jedoch hochkomplexe und präzise abgestimmte Reihe von Entzündungsreaktionen (Crisman et al., 2008; Jacobsen & Andersen, 2007), die unmittelbar nach einer Verletzung auftreten und zur Freisetzung von Mediatoren führen, die Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gesamten Organismus haben (Baumann & Gauldie, 1994).

Ziel der APR ist es, die Homöostase des Organismus wiederherzustellen und Infektionserreger einzudämmen oder zu zerstören, sowie geschädigtes Gewebe zu entfernen und das betroffene Organ zu reparieren (Egger, 2005; Koj, 1996; Kushner, 1982).

Ein wichtiger Bestandteil der Entzündungsreaktion ist die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, welche durch verschiedene Erkennungsmechanismen und Signalwege initiiert wird. Zytokine, eine Gruppe aus Peptiden und Proteinen des Immunsystems, regulieren vor allem die Signalübertragung zwischen den Zellen. Sie können so die Art und Intensität der Immunantwort steuern und können sowohl proinflammatorisch als auch anti-inflammatorisch wirken. Die wichtigsten proinflammatorischen Zytokine sind Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$  (Koj, 1996; Miller et al., 2003).

Unter dem Einfluss der Zytokine entwickelt sich eine systemische Reaktion des Organismus. Es kommt unter anderem zu Fieber, Leukozytose, gesteigerte Glukokortikoid-Sekretion, Veränderung der Konzentrationen von Eisen und Zink im Blut und in der Leber, Aktivierung der Gerinnung und des Komplementsystems, Aktivierung des Kininsystems und Aktivierung der Fibrinolyse. Außerdem entsteht eine negative Stickstoffbilanz, es verändert sich der Aminosäurestoffwechsel und es kommt zu drastischen Veränderungen Akute-Phase-Proteine (Koj, 1996; Kushner, 1982; Miller et al., 2003).

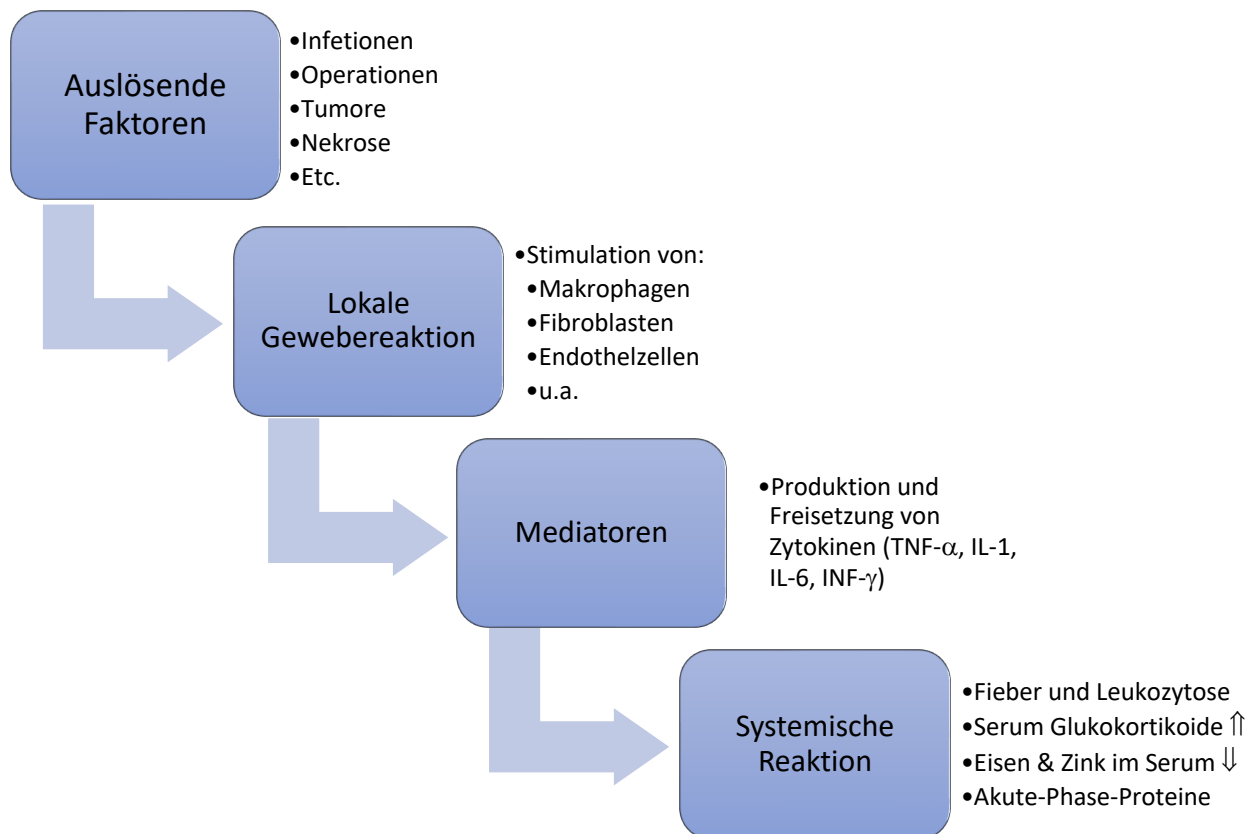


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der APR nach Koj, A. (1996)

## 2.1.2 Akute Phase Proteine

Akute-Phase-Proteine (APP) sind eine Gruppe von Proteinen im Blutplasma, die sich als Reaktion auf eine Infektion, eine Entzündung oder ein chirurgisches Trauma signifikant ändern und auf antikörperunabhängige Weise zur Wiederherstellung der Homöostase beitragen (Murata et al., 2004). APPs werden zu einem Hauptteil in der Leber synthetisiert (Cray, 2012; Jacobsen & Andersen, 2007; Jain et al., 2011; Wicher & Dieper, 1985), aber auch andere extra-hepatische Gewebe, wie die Nieren, der Darm, die Milchdrüsen, das Fettgewebe und die Leukozyten können APP produzieren (Cray, 2012; Jacobsen, 2007).

Kennzeichnend für APPs ist, dass sich ihre Plasmakonzentration, bei einer entzündlichen Erkrankung, um mindestens 25% verändert (Baumann & Gaudie, 1994; Gabay & Kushner, 1999; Kushner, 1982; Mackiewicz et al., 1993). Dies kann sowohl eine positive als auch eine negative Veränderung bedeuten, was daran liegt, dass

die Leber im Falle einer APR eine große Anzahl an APPs produziert und die Synthese anderer Proteine reduziert.

Proteine, die in ihrer Konzentration abnehmen, werden als negative APPs bezeichnet (Jacobsen, 2007; Kushner, 1982; Petersen et al., 2004). Zu den negativen APPs zählt das Albumin (Allen & Kold, 1988) und das Transferrin (Kushner, 1982; Murata et al., 2004). Die positiven APPs können anhand der Stärke ihrer Zunahme bei einer APR unterteilt werden. Wenn ein Protein bei gesunden Organismen nicht oder nur in sehr geringen Plasmakonzentrationen nachgewiesen werden kann und im Falle einer APR um mindestens das 10-fache oder mehr ansteigt, wird es als Major APP bezeichnet (Cray, 2012; Crisman et al., 2008; Jacobsen, 2007; Miller et al., 2003). Außerdem ist für ein Major APP kennzeichnend, dass nach Auflösung des Stimulus ein schneller Rückgang stattfindet, bei einem Krankheitsrückfall oder bei Sekundärfektionen aber wieder erhöhte Konzentrationen gemessen werden können (Crisman et al., 2008).

In der Literatur ist die Aufteilung zwischen moderaten und minor APPs leicht unterschiedlich. Die moderaten APP nehmen um das 2- bis 10-fache (Jain et al., 2011) bzw. das 5-10 fache (Cray, 2012; Jacobsen, 2007) zu, während kleinere APPs um weniger als das Zweifache (Jain et al., 2011) bzw. zwischen 0,5-5 fache (Jacobsen, 2007) ansteigen. Zusammenfassend sind die moderaten und minor APPs auch bei gesunden Pferden im Blut vorhanden und steigen bei einer APR um das 1-10 fache an (Cray, 2012; Jacobsen, 2007; Jacobsen & Andersen, 2007; Jain et al., 2011).

Wichtige Funktionen der APP sind dabei u.a. die Induktion von Zytokinen, die Aktivierung des Komplementsystems, das Abfangen von Mikroorganismen und ihren Produkten, die Bindung von Zelldetritus, das Abfangen von freiem Hämoglobin und die Reduktion von Eisen (Cray, 2012; Jain et al., 2011; Wicher & Dieper, 1985).

Die Reaktionen der APPs unterscheiden sich bei den verschiedenen Spezies (Jain et al., 2011; Murata et al., 2004; Petersen et al., 2004). Beim Menschen sind mehr als 30 verschiedene Proteine definiert (Jacobsen & Andersen, 2007), wobei das C-reaktive Protein (CRP) eine wichtige Rolle spielt. Auch beim Hund ist das CRP ein

gut messbares APP (Jain et al., 2011), dagegen nimmt beim Pferd und bei der Katze das Serum-Amyloid A (SAA) eine vorrangige Rolle ein (Christensen et al., 2012).

### **2.1.2.1 Serum-Amyloid A**

Serum-Amyloid A (SAA) ist ein Akute-Phase-Apolipoprotein, das sowohl beim Menschen als auch beim Pferd zu den major Akute-Phase-Proteinen zählt (Jacobsen & Andersen, 2007; Mackiewicz, 1997; Pepys et al., 1989). Beim Pferd wurde es von Husebekk et al. als erstes isoliert und ein molekulares Gewicht von 9-11 Kilodalton wurde beschrieben (Husebekk et al., 1986; Jacobsen & Andersen, 2007; Nunokawa et al., 1993; Witkowska-Piłaszewicz et al., 2019). SAA ist die Vorstufe von Amyloid A (AA), dem Protein, das sich bei sekundärer Amyloidose in verschiedenen Geweben ablagert (Husebekk et al., 1986; Kisilevsky & Manley, 2012).

SAA wird hauptsächlich in der Leber von den Hepatozyten synthetisiert und zirkuliert im Blut gebunden an High-Density-Lipoproteine (HDL) (Badolato et al., 2000). Drei Isoformen von SAA konnten bei Pferden nachgewiesen werden (Hultén et al., 1997), wobei SAA1 und SAA2 hauptsächlich in der Leber synthetisiert werden, während SAA3 die wichtigste Isoform ist, die in extrahepatischen Geweben exprimiert wird (Berg et al., 2011). Beim Pferd konnte eine extrahepatische SAA-Synthese unter anderem in den Gelenken (Jacobsen et al., 2006b), in der Milchdrüse (McDonald et al., 2001), im Uterus (Berg et al., 2011) nachgewiesen werden.

SAA übernimmt bei einer Akuten-Phase-Reaktion Aufgaben und Funktionen, die essenziell für die Abwehr von Entzündungen und zur Förderung der Gewebeheilung sind. Es wurde beschrieben, dass SAA verschiedene Funktionen der Leukozyten, u.a. die Chemotaxis und die Phagozytose hemmt oder verstärkt (Badolato et al., 2000; Gatt et al., 1998; Witkowska-Piłaszewicz et al., 2019), die Synthese von weiteren Entzündungsmediatoren beeinflusst (Malle et al., 1997) und Einfluss auf den Lipidtransport zum entzündeten Gewebe hat (Lindhorst et al., 1997). SAA induziert Enzyme, die am Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (Vallon et al., 2001) und hemmt den oxidativen Burst durch Neutrophile und Makrophagen (Linke et al., 1991).

Die Verbindung von SAA im Blut mit HDL ist bedeutsam für den Cholesterintransport und -stoffwechsel, da die physiologische Aufgabe von HDL der Rücktransport von Cholesterin zur Leber ist (Kisilevsky & Manley, 2012).

In Folge einer Verletzung befinden sich viele Erythrozyten, Zelltrümmer und Zellmembranfragmente im betroffenen Bereich und Cholesterin, das ein essenzieller Bestandteil von tierischen Zellmembranen ist, liegt frei vor. Das Cholesterin wird von Makrophagen zusammen mit anderen Zelltrümmern phagozytiert und diese beladenen Makrophagen synthetisieren Zytokine (IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ ), welche die hepatische SAA-Synthese aktivieren (Kisilevsky & Manley, 2012; Uhlar & Whitehead, 1999; Witkowska-Piłaszewicz et al., 2019). Außerdem bilden die mit Cholesterin beladenen Makrophagen Bindungsstellen für HDL/SAA aus. Damit ein Transport von Cholesterin zur Leber stattfindet, erhöht SAA zum einen die HDL-Affinität für die mit Cholesterin beladenen Makrophagen, zum anderen kann SAA sich bei Kontakt mit den Makrophagen vom HDL entfernen und in die Makrophagen einwandern. Im Zellinneren wandelt SAA das eingelagerte Cholesterin so um, dass eine transportable Form entsteht. Das HDL ist nun in der Lage Cholesterin aus dem Makrophagen aufzunehmen, da es freie Bindungskapazitäten hat, die zuvor vom SAA besetzt waren und eine hohe Bereitschaft für die Aufnahme des Cholesterins aufweist (Kisilevsky & Manley, 2012).

SAA ist im Blut von gesunden Pferden nicht oder nur in sehr niedrigen Konzentrationen nachzuweisen. In der Literatur ist ein Wert zwischen <0,5 bis 20 mg/L für gesunde Pferde angegeben (Jacobsen et al., 2005; Nunokawa et al., 1993; Pepys et al., 1989; Witkowska-Piłaszewicz et al., 2019). Bereits 6 Stunden nach einem entzündlichen Stimulus erhöht sich bei Pferden die SAA-Konzentration im Blut und erreicht einen Höhepunkt 48 Stunden nach dem Insult, wobei es um das 100 – 1000-fache ansteigen kann (Jacobsen, 2007; Nunokawa et al., 1993).

Nunokawa et al. (1993) untersuchten SAA bei verschiedenen Pferden, unter anderem auch bei Pferden mit experimentell induzierter Entzündung. Veränderungen der SAA-Konzentration bei diesen Pferden konnten zeigen, dass SAA ein empfindliches Akute-Phase-Protein ist und die individuellen Unterschiede in den Veränderungen der SAA-Konzentration deuten darauf hin, dass die Werte für die SAA-Konzentration

mit dem Entzündungszustand zusammenhängen. SAA-Werte sinken als Reaktion auf die Therapie und mit Auflösen der Entzündung (Hultén & Demmers, 2002; Jacobsen et al., 2005; Nunokawa et al., 1993).

Für die Messung von SAA-Konzentrationen steht heutzutage ein automatisiertes turbidimetrisches Messverfahren (LZ-SAA 'Eiken', Fa. Eiken Chemical Co., Japan) zur Verfügung, welches die SAA von Pferden auf zuverlässige Weise ermittelt, aber eigentlich für die Messung von human SAA-Konzentrationen vorgesehen ist (Jacobsen et al., 2005, 2009). Seit 2019 gibt es auch eine für Tiere zugelassene und bei Pferden zuverlässig messende turbidimetrische Messmethode (VET-SAA Eiken, Fa. Eiken Chemical Co., Japan) (Christensen et al., 2012; Jacobsen et al., 2019). Außerdem werden sogenannte Point-of-Care Messgeräte in der Pferdepraxis häufig verwendet, mit denen SAA-Werte innerhalb kurzer Zeit nah am Patienten ermittelt werden können (Kiemle et al., 2022). Kiemle et al. untersuchten in einer Methodenvergleichsstudie die beiden turbidimetrischen Tests und ein Point-of-Care Messgerät und wiesen ein hohes Maß an konstanter und proportionaler Konzentrationsverzerrung zwischen dem StableLab-Assay und den immunturbidometrischen SAA-Assays nach Jacobsen (2023). Die Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Methoden waren teils erheblich, sodass Kiemle et al. (2022) darauf hinweisen, dass die gemessenen Konzentrationen nicht zwischen verschiedenen Testsystemen verglichen werden können.

SAA hat sich als ein haltbares und beständiges Protein erwiesen und bleibt bei einer Lagerung bei -80°C nachweislich für 2,5 Jahre stabil (Kiemle et al., 2022).

### **2.1.2.2 Fibrinogen**

Fibrinogen (Fb) ist ein wichtiger Faktor bei der Blutgerinnung und der Wundheilung bei Pferden. Es wird als Akute-Phase-Protein in der Leber synthetisiert und als diagnostischer Marker zur Überwachung von Erkrankungen bei Pferden verwendet (Allen & Kold, 1988; Borges et al., 2007; Crisman et al., 2008; Miller et al., 2006; Murata et al., 2004).

Fb ist ein großes Glykoprotein und als moderates APP im Blut von Pferden in einer Konzentration von 2-4g/L messbar (Crisman et al., 2008; Jacobsen, 2007). Eine

wichtige Funktion von Fibrinogen ist seine Vorläuferrolle für Fibrin. Im Rahmen der Gerinnungskaskade aktivieren Blutplättchen als Reaktion auf Gefäßverletzungen die Produktion von Thrombin. Thrombin spaltet das Fibrinogen in Fibrin und durch Polymerisation der Fibrinmoleküle entsteht ein unlösliches Fibrinnetz, welches bedeutsam für die Wundheilung ist (Brooks et al., 2022; Cray, 2012; Crisman et al., 2008; Fries et al., 2016). Auch bei Entzündungsprozessen spielt Fibrinogen eine wichtige Rolle, indem es die Leukozytenmigration fördert und bei Exposition mit endothelialen Zellen die Expression von Interleukin-8 anregt (Jennewein et al., 2011). Durch Bindung an Integrine auf Zelloberflächen (CD11/CD18) von Phagozyten löst Fibrinogen eine Kaskade intrazellulärer Signale aus, die die Degranulation, Phagozytose und antikörperabhängige Zytotoxizität verstärken (Crisman et al., 2008). Zusätzlich wurde in den letzten Jahren eine antibakterielle Aktivität von Fibrinogen erkannt (Fries et al., 2016; Jennewein et al., 2011).

Fibrinogen hat, im Gegensatz zum SAA, eine langsame Reaktionszeit (Crisman et al., 2008; Jacobsen et al., 2005a). Der Fb-Wert im Plasma von Pferden fängt frühestens 24-72h nach einem entzündlichen Stimulus an zu steigen und erreicht einen Höhepunkt 72-144h nach dem Stimulus. Fb-Werte zwischen 3-11g/L sind als Maximalwerte in der Literatur angegeben und diese Erhöhung kann für mehrere Wochen bestehen bleiben (Jacobsen et al., 2005).

In der veterinärmedizinischen Diagnostik wird Fb vor allem im Rahmen der Gerinnungsprofile gemessen, „um eine Verbrauchskoagulopathie mit ausgeprägter sekundärer Hyperfibrinolyse oder primärer Hyperfibrinolyse zu diagnostizieren oder deren Verlauf zu kontrollieren“ (Mischke, 2014). Außerdem ist Fb ein unspezifischer Marker von Entzündungen (Crisman et al., 2008; Hooijberg et al., 2014; Mischke, 2014).

Die Bestimmung von Fibrinogen erfolgt aus plättchenarmen Zitratplasma, da es im Serum präzipitieren würde. Die Mess-Methode nach Clauss, bei welcher der gerinnbare und auch der in vivo hämostatisch wirkende Teil des Proteins erfasst wird, hat sich in der klinischen Anwendung etabliert (Mischke, 2014). Eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration ist zwar spezifisch für eine Entzündung, dient aber nicht zur

weiteren Differenzierung, während eine Fibrinogenkonzentration innerhalb des Referenz-Intervalls eine Entzündung nicht ausschließt (Hooijberg et al., 2014).

Fibrinogen war eins der ersten erforschten APPs und wird häufig beim Pferd zum Nachweis von Infektionen bestimmt (Allen & Kold, 1988; Jacobsen et al., 2005a; Miller et al., 2006; Newquist & Baxter, 2009). Fibrinogen hat den Nachteil, dass es langsam ansteigt und nach Abklingen einer Erkrankung nur langsam wieder abnimmt, weshalb sich andere APPs zum Nachweis und Monitoring von Entzündungen bei Pferden besser eignen (Borges et al., 2007; Crisman et al., 2008; Hultén & Demmers, 2002; Jacobsen et al., 2005a).

### **2.1.2.3 Albumin**

Albumin ist ein Transportprotein, das in der Leber von Säugetieren synthetisiert wird. Während der APR drosseln IL-1 und IL-6 die Albuminsynthese zugunsten einer zunehmenden hepatischen Synthese von positiven APPs (Crisman et al., 2008; Moritz et al., 2014). Nach einem entzündlichen Stimulus verringert sich die Albumin-Konzentration im Blutplasma zwar nur geringgradig, aber signifikant (Auer et al., 1989). Nach etwa 144h beginnt die Konzentration zu fallen und erreicht ein Minimum nach 192–240 Stunden (Jacobsen, 2007).

Eine Erniedrigung der Albumkonzentration kann auch aufgrund von Enteritiden, Blutungen oder Kachexie entstehen. Da chronische Entzündungen, z.B. chronische Leber- und Darmkrankheiten mit einer Hypalbuminämie einhergehen (Fey, 2017), ist Albumin als Marker für akute Entzündungen nicht geeignet (McGovern, 2018).

### **2.1.2.4 Transferrin und Eisen**

Transferrin, das Eisentransportprotein, ist ein bekanntes negatives APP bei Säugetieren (Cray, 2012; Gulhar et al., 2024; Jain et al., 2011; Kushner, 1982; Mackiewicz, 1997) und Eisen ist ein Akute-Phase-Reaktant bei Pferden (Jacobsen et al., 2009). Eisen wird von Schleimhautzellen des Jejunums aus Nahrungsbestandteilen aufgenommen, gelangt in den Blutkreislauf und wird dort an das Glykoprotein Transferrin gebunden (Ratledge & Dover, 2000).

Eine verringerte Transferrinkonzentration verschlechtert die Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen (Schwendewein, 2014). Die Eisenkonzentration im Blut

von Säugetieren nimmt während einer APR um 30 bis 40% gegenüber des Ausgangswertes ab (Auer et al., 1989). Da Bakterien Eisen für die Virulenz und Replikation benötigen (Borges et al., 2007; Ratledge & Dover, 2000), unterstützt eine verminderte Eisenkonzentration die Abwehr von Mikroorganismen (J. E. Smith & Cipriano, 1987).

Die Bestimmung von Eisen ist aus Serum oder Plasma von Pferden mit vielen blutchemischen Analysegeräten einfach durchzuführen (McGovern, 2018) und eine Hypoferremie ist ein verlässliches Anzeichen für eine systemische Entzündungsreaktion bei Pferden die älter als 2 Monate sind (Borges et al., 2007; Crisman et al., 2008). Nach experimentell induzierten Entzündungen kommt es zu einem signifikanten Rückgang des Eisens innerhalb von 24h (Auer et al., 1989; J. E. Smith & Cipriano, 1987; Varma et al., 1984).

### **2.1.3 Untersuchungen zur Entzündungsreaktion nach Hengstkastration**

Da Kastration von Hengsten eine der am häufigsten durchgeführten Operationen in der Pferdepraxis ist, wurde der Verlauf der APR anhand von verschiedenen APPs bereits in mehreren wissenschaftlichen Veröffentlichungen dargestellt.

Die erste bekannte Publikation zur APR nach Hengstkastration hat in einer groß angelegten Untersuchung SAA-Konzentrationen im Serum von Pferden verschiedenen Alters und Gesundheitszustandes gemessen (Nunokawa et al., 1993). Dabei wurde u.a. bei sechs englischen Vollblütern im Alter von zwei bis sieben Jahren eine Routinekastration durchgeführt, wobei die Kastrationsmethode nicht beschrieben wurde. Den Pferden wurde anschließend ein Antibiotikum über fünf Tage intramuskulär appliziert und Blut wurde vor und nach der Operation abgenommen. Das Antibiotikum, die genauen Zeitpunkte der Blutentnahme und die Werte der SAA-Konzentrationen sind in der Veröffentlichung nicht angegeben. Beschrieben wurde, dass die SAA-Konzentration innerhalb von 6 Stunden anstieg und am zweiten Tag nach dem Eingriff einen Wert erreichte, der etwa 4- bis 20-mal so hoch war wie die Werte vor der Kastration. Innerhalb von 28 Tagen nach der Operation sanken die SAA-Werte wieder auf die Ausgangswerte ab, was mit dem Verschwinden der lokalen Entzündung zusammenpasste. Einer Abbildung kann man entnehmen, dass die

SAA-Konzentrationen bei den Pferden nach der Kastration an Tag 2 und 3 Maximalwerte mit Konzentrationen knapp unter 300 µg/ml erreichen (Nunokawa et al., 1993).

Hultén et al. (1999) entwickelten für die Messung von SAA im Serum bei Pferden einen Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay und überprüften diesen im klinischen Einsatz. Es wurden sieben gesunde Pferde in Vollnarkose geschlossen kastriert. Bei diesen Pferden wurde unmittelbar vor der Sedierung und der Operation, etwa 1 Stunde nach der Operation sowie an den Tagen 1, 2, 4, 7 (bei 3 Pferden an den Tagen 6 und 8) und 14 oder 15 (nur bei einem Pferd) nach der Operation Blut entnommen. Der postoperative Verlauf nach der Kastration wurde für alle Pferde als unkompliziert beschrieben und die SAA-Werte passten zu dieser Beobachtung. Sechs von sieben Pferden zeigten ihre höchste SAA-Konzentration am zweiten Tag; das siebte Pferd erreichte den Höchstwert am vierten Tag nach der Operation und bei allen Pferden waren die SAA-Konzentrationen innerhalb von acht Tagen nach der Operation wieder normal (Hultén et al., 1999b).

Eine prospektive Kohortenstudie wurde von Jacobsen et al. durchgeführt, bei der 21 Pferde zwischen April bis Mai 2003 unter Sedation, im Stehen halb-bedeckt kastriert wurden. Drei Pferde mussten von der Studie ausgeschlossen werden, sodass die Blutwerte von 18 Pferden analysiert wurden. Es wurde die Leukozytenzahl bestimmt, sowie Konzentrationen von Eisen, SAA und Fibrinogen aus Serum oder Plasma bei den Pferden gemessen. Anhand ihres klinischen postoperativen Verlaufs wurden die Kastraten in zwei Gruppen unterteilt, wobei für Gruppe 1 (n=11) ein unkomplizierter Heilungsverlauf angenommen wurde und Gruppe 2 (n=7) die Pferde beinhaltete, die eine kompliziertere postoperative Phase hatten, welche durch klinische Anzeichen einer mittelschweren bis schweren Entzündung gekennzeichnet war. Die Studie zeigte, dass sowohl die SAA- und die Fb-Konzentrationen nach der Kastration signifikant anstiegen und auch die SAA-Konzentrationen an Tag 3 im Vergleich zu den präoperativen Werten signifikant erhöht waren. An Tag 3 war zudem auffällig, dass nur die Pferde von Gruppe 1 eine signifikante Erhöhung der Fb-Konzentrationen aufwiesen. Nach Abschluss der Studie an Tag 8 blieben die Fibrinogenkonzentrationen bei allen Probanden weiter erhöht. Die Studie zeigte außerdem,

dass die Eisenwerte im Serum für die Beurteilung des Schweregrads der postoperativen Entzündung hilfreich waren. Es konnte beobachtet werden, dass in der Gruppe 2 (mit postoperativen Entzündungen) die Eisenkonzentrationen am 8. Tag post-OP signifikant unter die präoperativen Werte absanken, während sich die Konzentrationen in Gruppe 1 nicht veränderten. Jacobsen et al. beschreiben, dass das SAA ein nützlicherer Marker für die Überwachung des postoperativen Verlaufs bei Pferden ist. SAA hat die Vorteile, dass zum einen sein Serumspiegel bei gesunden Pferden niedrig ist und als Reaktion auf eine Gewebeschädigung schnell um das Hundertfache ansteigt und zum anderen aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit mit dem Abklingen der Krankheit wieder schnell abfällt. SAA weist bei Pferden nach unkomplizierter Kastration ein charakteristisches Anstiegs- und Abfallmuster auf (Jacobsen et al., 2005a).

Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch Miller et al. (2006), die ebenfalls in einer prospektiven klinischen Studie die Leukozytenzahl, SAA, Fibrinogen und zusätzlich Haptoglobin als Entzündungsparameter nach der Kastration von Hengsten untersuchten. Die Kastraten wurden anhand der gleichen Kriterien wie bei Jacobsen et al. (2005a) in zwei Gruppen eingeteilt. Es wurden insgesamt 25 Hengste routinemäßig unter Allgemeinanästhesie bedeckt kastriert und die Pferde erhielten perioperativ Tetanusserum, Flunixin-Meglumin sowie ein Penicillin-Streptomycin-Depotpräparat. Unmittelbar vor, sowie sechs, 12, 24, 48, 72 Stunden und sieben Tage nach der Kastration wurden die Pferde klinisch untersucht und Blutentnahmen wurden durchgeführt. Die SAA-Konzentrationen stiegen in dieser Studie schnell signifikant an und erreichten einen Peak schon nach 24 Stunden. Die Werte blieben über die 7 Tage bei allen Pferden erhöht und sanken nicht wieder auf das prä-operative Niveau ab. Die Fb-Konzentrationen stiegen zwar innerhalb von 48 Stunden nach der Kastration signifikant an, blieben aber bei der Gruppe 1 innerhalb des Referenzbereiches und waren auch erst am letzten Messzeitpunkt bei den Tieren der Gruppe 2 oberhalb des Referenzbereiches. Auch die Haptoglobinkonzentrationen stiegen signifikant nach der Kastration an und zeigten in Gruppe 2 auch sieben Tage nach der Kastration weiterhin eine steigende Tendenz. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Jacobsen et al. (2005a) konnten Miller et al. (2006) einen signifikanten Anstieg der Gesamtleukozytenzahl innerhalb von 12 Stunden nach der Kastration messen.

Dieser Unterschied ist erklärbar durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Blutentnahmen und Miller et al. nehmen an, dass durch die deutlich größeren Zeitabstände in der Studie von Jacobsen et al. 2005a wahrscheinlich der akute Anstieg der Gesamtleukozytenzahl nicht registriert wurde (Miller et al., 2006). Miller et al. (2006) kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass von den drei bestimmten APP das SAA das Protein ist, das den Idealvorstellungen eines Entzündungsmarkers am nächsten kommt. Sie konnten allerdings im Beobachtungszeitraum ihrer Studie keinen Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Der Gruppenunterschied trat dagegen bei Haptoglobin und Fibrinogen auf.

Verschiedene Faktoren können den Verlauf von SAA-Konzentrationen nach einer Kastration zusätzlich beeinflussen. Busk et al. (2010) zeigten in einer prospektiven Kohortenstudie, dass eine perioperative antimikrobielle Therapie die postoperative SAA-Reaktion verringert. Für ihre Untersuchung wurden 50 Hengste unter Sedation im Stehen kastriert und die SAA-Konzentrationen wurden an den Tagen 0, 3 und 8 bestimmt. 26 Pferde wurden in Gruppe 1 eingeteilt und erhielten nur Flunixin-Meglumin perioperativ. Die zweite Gruppe bestand aus 24 Pferden, denen, zusätzlich zur anti-inflammatorischen Medikation, Penicillin intramuskulär am Tag der Kastration und an den beiden Folgetagen injiziert wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass die SAA-Konzentrationen an Tag 3 in beiden Gruppen signifikant angestiegen sind und an Tag 8 weiterhin signifikant über den präoperativen Konzentrationen erhöht blieben. An diesem Tag waren die SAA-Konzentration der Pferde in der Penicillin-Gruppe jedoch signifikant niedriger als in Gruppe 1. Busk et al. schlussfolgern, dass Bakterien in den Kastrationswunden vorhanden sind und zur postoperativen Entzündung beitragen, und dass Pferde, die unter Feldbedingungen offen kastriert werden, von einer perioperativen antimikrobiellen Medikation profitieren (Busk et al., 2010).

Bei der Beurteilung einer APR nach einer Hengstkastration ist auch zu beachten, dass die Pferde häufig eine Impfung parallel zur Kastration erhalten, was Auswirkungen auf die Synthese von APPs haben kann. Laut dem aktuellen Leitfaden der Gesellschaft für Pferdemedizin e.V. „Zur Sorgfalt bei der Kastration des Hengstes“ obliegt dem Tierarzt nicht nur die sachgerechte Durchführung der Operation, sondern auch die flankierenden Maßnahmen, die eine Tetanusprophylaxe beinhalten

(Becker et al., 2013). Inwieweit eine alleinige Impfung mit Tetanus-Serum oder Vakzine eine APR beim Pferd induziert, ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht untersucht, aber es wurde nachgewiesen, dass eine Impfung aus Kombinationsimpfstoffen eine prominente APR bei Pferden hervorruft, die sogar mit einer APR bei Arthritis oder nach einer Operation vergleichbar ist (Andersen et al., 2012). Aktuell wurde eine Studie veröffentlicht, bei der ebenfalls verschiedene Kombinationsimpfstoffe verabreicht wurden und bei allen geimpften Pferden kam es zu einem SAA-Anstieg innerhalb von 24–96 Stunden nach der Vakzination (Smith et al., 2023).

Eine von Maaßen (2007) an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München veröffentlichte Dissertation hat eine ähnliche Fragestellung, wie sie in dieser Studie behandelt wird, untersucht. Es wurde ebenfalls ein Behandlungsvergleich bei der Kastration von Hengsten durchgeführt, jedoch wurde zwischen Phenylbutazon, Traumeel® und Kontrollgruppe verglichen. Die Entzündungsreaktion wurde anhand des Verlaufs der Wundheilung und der Wundschwellung, sowie der Hauttemperatur im Genitalbereich beurteilt. Es wurden insgesamt 45 Hengste in dieser Studie kastriert und diese wurden zufällig in 3 Gruppen á 15 Pferden eingeteilt. Gruppe 1 erhielt Phenylbutazon 4 mg/kg KGW zweimal täglich am Tag der Kastration und an den zwei Folgetagen. Gruppe 2 erhielt Traumeel® intramuskulär kurz vor der Kastration und am Folgetag (Dosierung 5ml bei einem KGW bis 450 kg und 10 ml bei einem KGW ab 450 kg) und Gruppe 3 war die Kontrollgruppe und erhielt kein Medikament. Alle Pferde wurden unter Allgemeinanästhesie kastriert, wobei eine Skrotumteilresektion durchgeführt wurde, um Hohlraumbildung zu reduzieren. Es wurde unbedeckt kastriert, der Processus vaginalis wurde gekürzt und zusammen mit dem Musculus cremaster vernäht. Anschließend wurden Tupfer zur Drainage in die Wunde eingelegt, bevor diese mit einer fortlaufenden Intrakutan-Naht so verschlossen wurde, dass die Entfernung der Drainage an am 2. Tag nach der Operation noch möglich war. Alle Pferde erhielten Penicillin-Streptomycin einmal täglich über fünf Tage intramuskulär und je nach Status der letzten Tetanus Impfung, wurde Tetanus-Serum oder Tetanustoxoid-Impfstoff appliziert. Klinische Untersuchungen der Hengste, der Verlauf der Wundheilung, Messungen der Hauttemperaturen im Genitalbereich mittels Infrarot-Temperatur-Messgerät und Beurteilung der Schwellungen bei kastrierten Pferden mittels Punkteskala von 1-5 wurde 6 Stunden

nach der Kastration und jeweils einmal täglich an den darauffolgenden sechs Tagen durchgeführt. Die unverblindete Studie fand heraus, dass die „Phenylbutazon-Gruppe in allen zur statistischen Auswertung eingeflossenen Parametern (Schwellung, Körpertemperatur, Hauttemperatur, Gesamt-Score) signifikant, bzw. hochsignifikant niedriger lag, was einen größeren Behandlungserfolg bedeutet, als die Traumeel®- und Kontrollgruppe“ (Maaßen, 2007). Im Vergleich zu der Kontrollgruppe reduzierte die Behandlung mit Traumeel® signifikant den Grad der Schwellung. Auch die Körpertemperatur und die Hauttemperatur waren bei den mit Traumeel® behandelten Pferden im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Die Studie wurde ohne Verblindung durchgeführt und lediglich die Messung der Hauttemperaturen im Bereich der Kastrationswunden lieferten objektive Messwerte. Eine Blutuntersuchung wurde nicht durchgeführt und die Reaktion der Akuten-Phase-Proteine bei den unterschiedlichen Behandlungsregimen nach der Kastration wurde nicht untersucht. Ein Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist daher, dass genau diese Aspekte berücksichtigt werden und die Akute-Phase-Proteine als zusätzliche objektive Messwerte für den Behandlungsvergleich untersucht werden.

## **2.2 Wundheilung und Schmerzmessung**

Im ersten Teil dieses Abschnitts werden die Wundheilung sowie die lokalen akuten Entzündungsmechanismen während der Wundheilung beschrieben und im zweiten Teil wird auf die Wundheilung und mögliche Wundheilungsstörungen nach einer Kastration eingegangen. Da sich die Art der Wunden und damit die der Wundheilung durch die Kastrationsmethode und den dafür gewählten Zugang unterscheiden, werden zunächst die verschiedenen Kastrationstechniken kurz dargelegt. Anschließend werden aufgrund der Annahme, dass eine vermehrte Wundschwellung sowie eine verzögerte und komplikationsbehaftete Wundheilung mit vermehrten Schmerzen einhergeht, Methoden zur Schmerzbestimmung nach einer Routinekastration erläutert.

### 2.2.1 Physiologie der Wundheilung

Die Wundheilung ist „ein komplexer Prozess, der den Ersatz des zugrunde gegangenen Gewebes zum Ziel hat“ (Fritsch & Schwarz, 2018). Dabei wird zwischen der primären und der sekundären Wundheilung unterschieden. Wenn die Wundränder von Beginn an bündig schließen und keine Infektion die Wundheilung stört, kommt es nur zur minimalen Granulationsgewebekonstruktion und man spricht von einer primären Wundheilung. Eine makroskopisch vollständige Regeneration der Hautwunde ist das Resultat einer primären Wundheilung, während bei der sekundären Wundheilung Gewebeerluste dazu führen, dass ein Füll- und Ersatzgewebe gebildet werden muss und als Ergebnis eine unvollständige Regeneration mit Narbenbildung entsteht (Baumgärtner & Gruber, 2020).

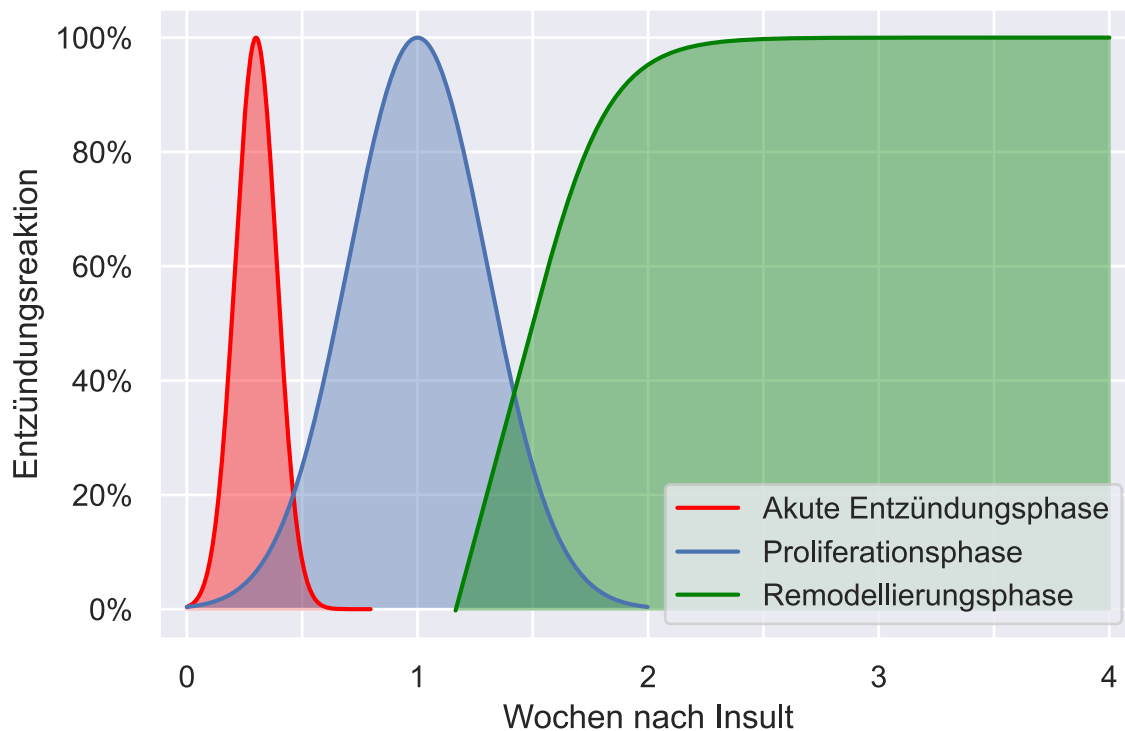


Abbildung 2: Der zeitliche Ablauf der drei Wundheilungsphasen modifiziert nach P. J. Provost, *Equine Surgery*, 4. Auflage, Kapitel 5, S.49.

Im Prinzip ist der Ablauf eines Wundheilungsprozess bei allen erwachsenen Säugtieren ähnlich und kann in mehrere, sich zeitlich überlappende Phasen eingeteilt werden, die je nach Autor und Gewebeart leicht variieren. In Kapitel 5 der 4. Auflage des Buches „Equine Surgery“ wird die Wundheilung in drei Phasen (Abb. 2) unterteilt und wie folgt beschrieben:

Die erste Phase ist die Entzündungsphase, die sowohl die Hämostase wie auch die akute Entzündung beinhaltet. Sie beginnt sofort nach Entstehung der Wunde und dauert mehrere Tage. Initial erfolgt in den ersten fünf bis zehn Minuten eine Vaso-konstriktion, anschließend findet eine Vasodilatation statt, sodass die Diapedese von Zellen, Flüssigkeit und Proteinen in die Wunde und den extrazellulären Raum erleichtert wird. Dies führt zu einer Weichteilschwellung, welche Kompression auf die Gefäße ausübt und damit auch zur Blutstillung beiträgt. Vor allem wird der Blut- und Flüssigkeitsverlust aber durch das Ausbilden eines festen Fasernetzes aus Fibrin erreicht, welches auch Blutplättchen enthält und auch als provisorische Wundmatrix bezeichnet wird. Dieser Fibrin-Plättchen-Pfropfen minimiert mikrobielle Invasion in die Wunde und seine aktivierten Bestandteile steuern und verstärken die Freisetzung von Wundheilungsmediatoren. Außerdem können sich im Verlauf dieser frühen Wundheilungsphase Granulozyten, Makrophagen und Fibroblasten an die provisorische Wundmatrix binden.

Bereits kurz nach einem Insult führen freiliegendes Kollagen, Elastinabbauprodukte, Komplementfaktoren und Zytokine zu einer Migration der Leukozyten in die Wunde. Mehr als 95% der bei gesunden Pferden im Blut vorhandenen Leukozyten sind neutrophile Granulozyten und Lymphozyten, die im Vergleich zu Hunden langsamer reagieren (Fey, 2017). Die in die Wunde eingewanderten neutrophilen Granulozyten haben das Ziel, körperfremde Agenzien abzuwehren und funktionslos gewordene bzw. geschädigte körpereigene Strukturen abzubauen, sowie chemotaktische Botenstoffe freizusetzen (Fey, 2017; Provost, 2012). Etwa am zweiten Tag nach einer Verletzung findet sich das Maximum an neutrophilen Granulozyten in einer Wunde. Zusätzlich zu den neutrophilen Granulozyten beginnen Makrophagen nach etwa 24 Stunden in die Wunde einzuwandern. Makrophagen können sich, ähnlich wie neutrophile Granulozyten, in der Wunde vermehren und nekrotisches Gewebe sowie vorhandene Bakterien entfernen. Makrophagen sind wesentlich für die Wundheilung, weil sie freie Sauerstoffradikale, Zytokine und Gewebewachstumsfaktoren erzeugen und freisetzen und damit die wichtigsten Signalstoffe für den Wundheilungsmechanismus regulieren.

Ab dem dritten Tag nach einer Verletzung beginnt, eingeleitet durch die Synthese und Freisetzung von Gewebewachstumsfaktoren durch die Makrophagen, die Proliferationsphase mit der aktiven Gewebereparatur. In dieser Phase findet die Angiogenese, die Bildung von Faser- und Granulationsgewebe, die Kollagenablagerung, die Epithelisierung und Wundkontraktion statt. Den Abschluss der Wundheilung bildet die Remodellierungsphase, welche ab der zweiten Woche nach der Verletzung anfängt und erst nach ein bis zwei Jahren mit der Bildung von Narbengewebe beendet ist (Provost, 2012).

Eine Besonderheit bei der Wundheilung von Pferden ist, dass Ponys eine schnellere und effektivere Wundheilung haben als Großpferde. Studien konnten zeigen, dass Ponys bei der primären Wundheilung weniger oft eine Nahtdehiszenz entwickeln und die sekundäre Wundheilung bei Ponys schneller verläuft als bei Großpferden (Wilmink, Stolk, et al., 1999; Wilmink & Van Weeren, 2004). Außerdem ist die initiale Leukozytenmigration in eine Wunde bei Ponys schneller als bei Großpferden (Wilmink, Van Weeren, et al., 1999)

### **2.2.2 Einfluss der Kastrationsmethode auf die Wundheilung und Komplikationen**

Das Ziel der Kastration bei Hengsten ist die vollständige und beidseitige operative Orchiektomie und das Ausschalten der damit verbundene Befruchtungsfähigkeit und des Hengstverhaltens. Nach dem aktuellen Leitfaden „Zur Sorgfalt bei der Kastration des Hengstes“ der Gesellschaft für Pferdemedizin e.V. unterscheiden sich „die diversen Kastrationsmethoden – im Stehen oder in Allgemeinanästhesie – entweder konventionell-chirurgisch als unbedeckte, halbbedeckte bzw. bedeckte Kastration oder als laparoskopisches Verfahren, [...] hinsichtlich Aufwand, Kosten, Erfolg und Risiken“ (Becker et al., 2013). Der Aufwand für eine Kastration in Allgemeinanästhesie unter Klinikbedingungen ist deutlich höher und damit auch kostenintensiver als eine offene Kastration am stehenden Pferd im Feld. Trotzdem ist in den letzten Jahren die Zahl der routinemäßigen Kastrationen als elektive Eingriffe in der Klinik gestiegen, da für Pferdebesitzer und Trainer die Vorteile des geringeren Nachsorgeumfangs, weniger postoperativer Komplikationen und eine schnellere Rückkehr ins Training im Vordergrund stehen (Mason et al., 2010).

Außerdem ist die Wahl der Operationstechnik ein wichtiger Faktor im Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen (Kilcoyne et al., 2013). Die Operationstechniken unterschieden sich danach, ob über einen skrotalen oder einen inguinalen Zugang kastriert wird und ob für die Entfernung der Hoden der Processus vaginalis eröffnet wird oder geschlossen bleibt.

Bei einer unbedeckten Kastration wird der Processus vaginalis eröffnet, wodurch eine Verbindung zur Bauchhöhle entsteht. Bei dieser Technik wird keine Ligatur, sondern nur eine Quetschung und Durchtrennung des Samenstranges vorgenommen, was die Operationsdauer verkürzt, die Methode vereinfacht und eine Durchführung am stehenden Pferd ermöglicht, jedoch komplikationsbehafteter ist (Baldwin, 2024; Mason et al., 2010).

Wenn die Hoden und Nebenhoden während des Absetzens im Processus vaginalis verbleiben, dieser somit geschlossen bleibt, bezeichnet man die Methode als bedeckte Kastration.

Die postoperative Nachsorge und mögliche Komplikationen hängen wesentlich auch von der Wundheilung ab. Bei einer offenen Kastration wird die Kastrationswunde nicht verschlossen und eine sekundäre Wundheilung angestrebt. Nach einer offenen Kastration sollen sich die Pferde bewegen, sodass eine gute Drainage gegeben ist und Schmerzen, die durch einen Sekretstau entstehen gelindert werden.

Bei einer geschlossenen Kastration wird ein primärer Wundverschluss durchgeführt und dies sollte, um Infektionen zu vermeiden, nur unter Allgemeinanästhesie durchgeführt werden (Railton, 1999).

Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer Kastration auftreten können, sind vielfältig und können ein schwerwiegendes Ausmaß annehmen. Eine in Allgemeinanästhesie bedeckt durchgeführte Kastration mit einem primären Wundverschluss reduziert das Risiko für eine Eventration, die bei Pferden zwar selten vorkommt, aber eine der potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen nach einer Kastration darstellt (Baldwin, 2024; Schumacher, 2012).

Die häufigste postoperative Komplikation nach einer Kastration ist die Entstehung von Ödemen im Bereich des Skrotums und Präputiums (Mason et al., 2010; Moll et

al., 1995). Das Auftreten von postoperativen Schwellungen ist multifaktoriell bedingt. „Unzureichende Drainage, unzureichende postoperative Bewegung, übermäßiges Gewebetrauma, schlechte Operationstechnik, postoperative Infektion, übermäßige Bewegung während der Operation und Blutungen in den ersten 24 Stunden sind allesamt Risikofaktoren für postoperative Schwellungen“ (Baldwin, 2024). Ein Ödem bildet sich normalerweise innerhalb von 14 Tagen zurück, jedoch kann eine starke postoperative Schwellung auch weitere Komplikationen, wie Infektionen, Phimose oder Paraphimosis verursachen und bedarf einer adäquaten Behandlung (Baldwin, 2024).

Inwieweit Kastrationskomplikationen von der Kastrationsmethode abhängen, wurde retrospektiv in einer in den USA durchgeführten Umfrage evaluiert (Moll et al., 1995). Von 552 Tierärzten gaben 240 an, dass sie vorwiegend unbedeckt kastrieren, 231 Personen nutzen häufig die halb-bedeckte Methode und 81 Tierärzte kastrierten öfter bedeckt. Die Kastrationsmethoden wurden mit dem Auftreten von Komplikationen verglichen. Die am häufigsten angegebenen Komplikationen waren starke Schwellungen, Blutungen, Infektionen oder Eventration. Die Prävalenz für das Auftreten von starken Blutungen, massiven Ödemen und Infektionen war bei der bedeckten Kastrationsmethode am niedrigsten. Die unbedeckte Kastrationstechnik wurde am häufigsten angewendet und hatte im Vergleich mit der halb-bedeckten Technik eine geringere Infektionsrate. Insgesamt hatte in dieser Studie die halb-bedeckte Kastrationstechnik eine höhere Prävalenz für Infektionen, Ödembildung und starke Blutungen, als die bedeckte oder unbedeckte Methode. Die Autoren begründen diese Beobachtung damit, dass bei der halb-bedeckten Kastration mehr Gewebeschädigung stattfindet, wodurch das Risiko für Ödeme und Infektionen erhöht wird. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten der starken Blutungen wird nicht beschrieben, allerdings wurden in der Umfrage nur zufällig ausgewählte Tierärzte retrospektiv befragt, sodass spezifische Risikofaktoren nicht betrachtet wurden (Moll et al., 1995).

Eine im Jahr 2005 veröffentlichte Studie hat Kosten und Komplikationen von unbedeckten und offenen Kastrationen am stehenden Pferd mit denen von halb-bedeckten und geschlossenen Kastrationen, die in Allgemeinanästhesie in einer Klinik

durchgeführt wurden, verglichen. Die Prävalenz von Komplikationen, vor allem Infektionen der Wunde, war in dieser Untersuchung mit 22% signifikant höher als bei einer Kastration in einer Klinik, bei der die Komplikationsrate nur bei 6% lag (Mason et al., 2010).

Eine andere Studie beschreibt Komplikationen und Risikofaktoren für Kastrationen mit primären Wundverschluss (Robert et al., 2017). In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 159 Pferden ausgewertet, die unter Allgemeinanästhesie geschlossen kastriert wurden. Dabei wurden sowohl pferdespezifische Daten wie Alter und Rasse, das perioperative Management und Medikation, die Kastrationstechnik und die Erfahrung der Chirurgen berücksichtigt. Bei 145 der 159 Pferde (91,2%) wurde die Hautinzision über dem jeweiligen Anulus inguinalis superficialis durchgeführt und bei 47 Pferden (29,6 %) wurde zur Hautinzision und zur Koagulation kleiner Gefäße ein Elektrokauter verwendet. In dieser Studie waren Blutungen, welche zur Hämatombildung im Skrotum führten, die häufigste post-operative Komplikation die bei 12 Pferden (10,7%) während des Klinikaufenthaltes beobachtet werden konnte. Eine nachträgliche Befragung der Besitzer ergab, dass eine leichte Ödembildung nach Entlassung aus der Klinik die häufigste Langzeitkomplikation war. Insgesamt entwickelten mehr als 16% der in der Studie eingeschlossenen Pferde Kastrationskomplikationen während des Aufenthaltes in der Klinik. Es wird vermutet, dass die beobachteten skrotalen Hämatome nicht durch eine Blutung aus der Hodenarterie entstanden sind, sondern Blut aus den kleinen Blutgefäßen der Haut und der Tunica dartos in den Hodensack hineingesickert ist. Die Autoren stellten fest, dass ein Einsatz des Elektrokauters das Auftreten von Komplikationen reduzierte. Als Grund dafür wird angegeben, dass eventuell ohne den Einsatz eines Elektrokauters unbeabsichtigt kleine Gefäße scharf durchtrennt werden und aufgrund der relativen Hypotonie, die bei Pferden in Vollnarkose entsteht, eine minimale Blutung nach der Aufwachphase stärker werden kann (Robert et al., 2017).

Kastrationskomplikationen sind in ihrem Schweregrad und der Häufigkeit ihres Auftretens variabel. Zum Teil sind sie abhängig von der Operationsmethode, aber auch andere Faktoren, wie zum Beispiel das postoperative Management, spielen eine

Rolle. Bereits eine häufig auftretende Ödembildung, die allgemein als leichte Komplikation angesehen wird, führt zu einem verzögerten Heilungsverlauf und zu einer erhöhten Schmerzbelastung der Kastraten.

### **2.2.3 Schmerzmessung bei Pferden**

Für Schmerzen bei Tieren fehlt laut dem praxisorientierten Leitfaden zum Tierschutzrecht von 2019 eine eindeutige Definition des Begriffes, aber eine Übertragung aus der Humanmedizin ist möglich. 1979 wurde Schmerz von der ISAP (International Association for the Study of Pain): als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, dass im Zusammenhang mit tatsächlicher oder potenzieller Schädigung steht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ definiert. Die Entwicklung des Schmerzmanagements in der Veterinärmedizin ist vergleichbar mit der Entwicklung des Schmerzmanagements bei neugeborenen Kindern, da sowohl Tiere als auch Babys ihren Schmerz nur eingeschränkt mitteilen können (Hopster, 2014). Vor allem das Verhalten von Pferden als Fluchttier erschwert die Schmerzbeurteilung. Da ein gestresstes Pferd auf eine harmlose Berührung heftig reagieren kann, wird die Unterscheidung, ob ein Pferd Schmerzen oder eine andere unangenehme Empfindung hat, erschwert (Taylor et al., 2002).

Manche Verhaltensweisen, wie Wälzen, unter den Bauch treten, Lahmheit oder Blepharospasmus, zeigen offensichtlich Schmerzen an. Subtilere Anzeichen von Schmerzen, zum Beispiel eine Veränderung des Gesichtsausdruckes oder der Kopfhaltung sind schwieriger zu erkennen (Sanchez & Robertson, 2014).

Verschiedene Schmerzskalen sind für Pferde je nach Schmerzursachen validiert. Zusammengesetzte Schmerzskalen, die auf der Grundlage der von Bussières et al. (2008) entwickelten „Composite Pain Scale“ beruhen, wurden von verschiedenen Autoren erfolgreich für die Schmerzevaluierung nach der Kastration angewendet (Dalla Costa et al., 2017; Stucke et al., 2014; Van Loon et al., 2010). Der CPS, entwickelt für orthopädische Schmerzen, enthält insgesamt 13 nicht-gewichtete Parameter, die das Verhalten und physiologische Parameter beurteilen. Bewertet werden Körperhaltung, Erscheinungsbild, Scharren, Treten gegen den Bauch, Schwitzen,

Appetit, Kopfbewegungen, die Interaktion mit Menschen und die Reaktion auf Berührung, sowie die Herz- und Atemfrequenz, die Peristaltik und die Körpertemperatur. Bei diesem „multifactorial numerical rating CPS“ werden in jeder Kategorie null bis drei Punkte vergeben, sodass ein Pferd mit maximalen Schmerzen 39 Punkte erhalten kann (Bussières et al., 2008).

Die Beobachtung und Beurteilung von Gesichtsausdrücken werden beim Menschen schon lange angewendet, um Schmerzen und andere emotionale Zustände zu beurteilen (Ekman & Friesen, 1978). Verschiedene „Grimace Scales“ sind bei Laborieren etabliert und auf deren Grundlage wurde der „Horse Grimace Scale“ (HGS) entwickelt (Dalla Costa et al., 2014). An vierzig Hengsten wurden die kastrationsbedingten Schmerzen bewertet und sechs „Facial Action Units“ (FAU) validiert. Es wurden drei Gruppen gebildet, von denen Gruppe A (n=19) perioperativ Flunixin 1,1 mg/kg KGW i.v. kurz vor der Kastration erhielt, Gruppe B (n=21) zusätzlich zur perioperativen intravenösen Applikation sechs Stunden nach der Kastration eine orale Gabe Flunixin in der gleichen Dosierung erhielt und Gruppe C (n=6) als Kontrollgruppe auch vor der Allgemeinanästhesie mit Flunixin behandelt wurde, aber bei diesen Pferden wurde keine Kastration durchgeführt. Die Kontrollgruppe wurde gebildet, um den Einfluss der Allgemeinanästhesie auf den HGS zu erforschen.

Mit Hilfe von zwei in den Boxen festinstallierten Kameras wurden Videosequenzen vor und acht Stunden nach der Operation aufgezeichnet. Anhand von 126, aus den Videosequenzen extrahierten Bildern wurden die verschiedenen FAUs von fünf verschiedenen Beobachtern mit einer 3-Punkte-Skala (0 = nicht vorhanden, 1 = moderat vorhanden oder 2 = deutlich vorhanden) bewertet. Zusätzlich wurde bei den Pferden der Composite Pain Score nach Bussières et al. (2008) von zwei geschulten und verblindeten Tierärzten durchgeführt, sowie anhand der Videoaufnahmen eine Verhaltensbeobachtung von zwei Beobachtern ausgewertet.

8 Stunden nach der Kastration stiegen die Werte von HGS und CPS, im Vergleich zu den präoperativen Werten, in den Gruppen A und B deutlich an und waren signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den kastrierten Pferden konnte 8h nach der Operation ein reduziertes exploratives Verhalten und eine verminderte Aufmerksamkeit beobachtet werden. Zwischen Gruppe A und B konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Insgesamt ist der HGS eine geeignete Methode, mit Genauigkeit von 73,3 % und einer hohen Reliabilität zwischen den verschiedenen Beobachtern (0,92), für die Beurteilung von kastrationsbedingten Schmerzen bei Pferden (Dalla Costa et al., 2014).

Eine postoperative Schmerzbestimmung nach der Kastration von Hengsten anhand der vorgestellten etablierten Schmerzskalen ist praktisch leicht durchführbar und sinnvoll, um Schmerzzustände zu erkennen. Entstehen vermehrte Schmerzen durch postoperative Komplikationen, können diese durch eine gute Beobachtung der Pferde rechtzeitig bemerkt und schnellstmöglich behandelt werden. Ein frühzeitiges Erkennen von postoperativen Schmerzen ist entscheidend für das Wohlbefinden des Pferdes und seine Rekonvaleszenz.

### **2.3 Pharmakologische Entzündungshemmung**

Verschiedene Wirkstoffklassen und Wirkmechanismen sind bekannt, um Entzündungen im Körper zu reduzieren oder zu verhindern. Eine große Gruppe dieser Wirkstoffklassen sind die nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs), die sich, im Gegensatz zu den Glucocorticoiden, nicht von Steroiden ableiten.

Bei den NSAIDs handelt es sich um eine vielfältige Gruppe von Verbindungen, die fiebersenkend, entzündungshemmend und schmerzlindernd wirken. Ihr gemeinsamer Grundmechanismus ist die Hemmung der Cyclooxygenase (COX), was zu einer verminderten Produktion von Prostaglandinen führt. Für die Synthese von Prostaglandinen ist unter anderem die oxidative Zyklisierung ungesättigter Fettsäuren aus der Arachidonsäurekaskade erforderlich, die durch die katalytische Aktivität der COX vermittelt wird (Kietzmann & Bäumer, 2016). Eine Hemmung der Cyclooxygenase führt sekundär zu einer Schmerzreduktion (Kietzmann & Bäumer, 2016).

Drei von verschiedenen Genen kodierte COX-Isoenzyme sind bekannt und werden als COX-1, COX-2 und COX-3 bezeichnet. COX-1 und COX-2 unterscheiden sich in ihrer Verteilung und Expression in den verschiedenen Geweben (Moses & Bertone, 2002). Über COX-3 ist bis heute wenig erforscht worden. (Knych, 2017).

COX-1 ist ein konstitutives Enzym, das unter anderem für die gastrointestinale Integrität und die Nierendurchblutung verantwortlich ist, aber nur eine kleine Rolle in der Entzündungskaskade spielt (Ionita et al., 2007; Kietzmann & Bäumer, 2016). Dagegen ist COX-2 vor allem in Entzündungsbereichen lokalisiert, seine Synthese wird durch bestimmte Zytokine induziert (Ionita et al., 2007; Moses & Bertone, 2002) und mit dem Fortschreiten von Entzündungsprozessen reichert es sich zunehmend an (Kietzmann & Bäumer, 2016).

NSAIDs sind die weltweit am häufigsten verwendeten Analgetika bei Pferden, vor allem, weil viele der häufig auftretenden Schmerzursachen durch Entzündungen entstehen (Sanchez & Robertson, 2014). Die meisten NSAIDs, die zur Behandlung von Pferden eingesetzt werden, sind nicht-selektive COX-Hemmer, wie Flunixin-Meglumin oder Phenylbutazon (Ziegler et al., 2019). Eine Hemmung der COX-1 kann Nebenwirkungen, insbesondere am Magen und an den Nieren verursachen (Poulsen Nautrup & Hörstermann, 1999), welche erklärbar sind mit der physiologischen, zytoprotektiven Schutzfunktion der Prostaglandine im Magen-Darm-Trakt und an den renalen Blutgefäßen (Knych, 2017).

Der Einsatz von NSAIDs sollte gut überlegt werden und immer von Fall zu Fall entschieden werden. Die Verabreichung eines NSAIDs ist auf der einen Seite notwendig, um Schmerzen zu reduzieren und Gewebeschwellungen zu minimieren, auf der anderen Seite wirken sich NSAIDs negativ auf die Entzündungsphase bei einer Wundheilung aus, da sie die Migration und Degranulation von Neutrophilen, die Angiogenese, die Infektionsrate und letztlich die Heilung beeinträchtigen (Provost, 2012).

### **2.3.1 Flunixin**

Flunixin ist ein Derivat der Nicotinsäure und ist einer „der stärksten COX-Hemmer mit vornehmlich analgetischen und antipyretischen Komponenten“ (Kietzmann & Bäumer, 2016). In der Veterinärmedizin wird Flunixin als Salz in Verbindung mit Meglumin eingesetzt und hauptsächlich über die Niere eliminiert. Bei Pferden beträgt seine Plasmahalbwertszeit 1,5 Stunden und hat eine Bioverfügbarkeit von 80% (Kietzmann & Bäumer, 2016).

Angewendet wird Flunixin bei Schmerzen des Bewegungsapparates, Endotoxämie, Kolik und Entzündungen der Weichteile, wobei eine starke Analgesie bei viszerale Schmerzen erreicht wird (Ionita et al., 2007; Pellegrini-Masini et al., 2004; Ziegler et al., 2019). Die Dosierung für Flunixin beträgt 0,5-2,0 mg/kg KGW oral oder intravenös 1-4x täglich (Ionita et al., 2007), bzw. 0,5-1,1 mg/kg KGW alle 12-24 Stunden oral oder intravenös (Sanchez & Robertson, 2014). Nebenwirkungen von Flunixin treten vor allem bei längerer Anwendung auf. Das Auftreten von Ulzerationen an der Maulschleimhaut und am Magen sind bei mehrtägiger wiederholter Applikation beschrieben (MacAllister et al., 1993), sodass bei längeren Therapien präferentielle COX-2 Hemmer bevorzugt werden sollten (Ionita et al., 2007).

Eine aktuelle Cross-Over-Studie aus dem Jahr 2023 untersuchte den Effekt von intravenösen Flunixin Injektionen auf die SAA-Konzentration bei 6 gesunden Pferden. Dafür wurde den Pferden unter anderem drei Tage lang 1,1 mg/kg Flunixin-Meglumin alle 24 Stunden verabreicht und die SAA-Konzentrationen aus Vollblut mittels eines kommerziell erhältlichen Point-of-Care Immunoassays (StableLab SAA Epona Biotech, Sligo, Irland) gemessen. Die Studie zeigte, dass sich die SAA-Werte im Zusammenhang mit einer dreitägigen routinemäßigen entzündungshemmenden Behandlung nicht signifikant gegenüber den Ausgangswerten veränderten (Trsan et al., 2023).

## **2.4 Homöopathie**

Homöopathie (von griechisch homóios= gleichartig, ähnlich und páthos=Leiden) ist eine alternative medizinische Behandlungsmethode und wurde vom deutschen Arzt Samuel Hahnemann begründet, der von 1755 bis 1843 lebte und sein Therapiekonzept erstmals 1796 öffentlich vorstellte. Sie beruht zum einem auf dem „Simile-Prinzip“ und zum anderen auf der speziellen Zubereitung und Dosierung von homöopathischen Arzneistoffen.

Das sogenannte „Simile-Prinzip“ („Similia Similibus Curentur“) besagt, dass Ähnliches mit Ähnlichem bekämpft werden soll. Hahnemann nahm an, dass für die Behandlung einer Krankheit ein Wirkstoff gewählt werden muss, welche an gesunden Individuen die gleichen Symptome auslöst. Zu dieser Annahme kam er durch eigene

Erfahrungen, die er machte, nachdem er selbst eine Arznei, die aus Rinde des Chinabaums gewonnen wurde und gegen Malaria eingesetzt wurde, einnahm. Hahnemann reagierte auf die Einnahme der Arznei mit malariaähnlichen Symptomen. Er beschloss daraufhin, dass ein Arzneimittel gleichartig (similiter) wirkt (Grudzinski, 2007).

Die für die spezielle Art der Zubereitung notwendigen Potenzierungs- und Dynamisierungsverfahren sind im Homöopathischen Arzneibuch (HAB) festgelegt. Mit den Begriffen „Potenzieren“ oder „Dynamisieren“ wird die stufenweise Verdünnung (mit Wasser oder Alkohol) und Verschüttelung einer arzneilichen Substanz beschrieben (Schmidt, 2001). Die genutzte Grundsubstanz wird als „Urtinktur“ bezeichnet, aus dieser zahllose weitere Arzneien „geboren“ werden können (Ernst, 2018). Der Grad der Verdünnung wird als Dezimal-Potenz angegeben, sodass eine Dezimal (D)-Potenz das Verhältnis 1:10, eine Centesimal (C)-Potenz das Verhältnis 1:100 hat und höhere Potenzen stärker verdünnt sind.

Hahnemann bezweckte mit diesen so hergestellten Potenzen eine mildere und raschere Wirkung und beschrieb, dass Zubereitungen entstehen, „welche hierdurch erst die volle Fähigkeit erlangen, die leidenden Theile im kranken Organism [sic] treffend zu berühren und [...] der natürlichen Krankheit zu entziehen“ (Hahnemann & Schmidt, 1992).

Viele der heutzutage angewendeten Homöopathika sind Kombinationspräparate, sogenannte Komplexhomöopathika, da sie oft einfacher in der Anwendung sind (Merz-Pilligrath, 2007).

### **2.4.1 Traumeel**

Traumeel (Tr14) ist ein unter dem Namen „Traumeel ad us. vet.“ als Tierarzneimittel registriertes Komplexmittelhomöopathikum, das von der Firma Biologische Heilmittel Heel GmbH (Baden-Baden, Deutschland) hergestellt wird. Traumeel enthält 14 verschiedene homöopathische Einzelmittel und ist eines der bekanntesten Produkte, die der deutsche Arzt Hans-Heinrich Reckeweg, im Rahmen seines homotoxikologischen Ansatzes zwischen 1948 und 1949 entwickelt hat.

Der Ansatz der alternativ-wissenschaftlichen Homotoxikologie besteht in der Annahme, dass eine Krankheit bzw. die Symptome einer Erkrankung, eine Reaktion des Körpers auf innere oder äußere Schadstoffe, sogenannte Homotoxine ist. Diese Homotoxine stören laut Reckeweg das Gleichgewicht zwischen der extrazellulären Matrix und dem zellulären Stoffwechsel, sodass das Erreichen eines bioregulatorischen Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen von Reckeweg als entscheidender Schritt zur Genesung angesehen wurde (Müller-Löbnitz & Göthel, 2011). Tr14 soll die Entzündungsreaktion so beeinflussen können, dass Schäden im Patienten repariert werden, ohne dass die selbstregulierende Kontrolle des Entzündungsprozesses beeinträchtigt wird (Müller-Löbnitz & Göthel, 2011).

Folgende Substanzen sind in Traumeel ad us. vet. Ampullen enthalten:

Substanz	Wissenschaftlicher Name	Potenz
Blauer Eisenhut	<i>Aconitum napellus</i>	D4
Bergwohlverleih	<i>Arnica montana</i>	D4
Tollkirsche	<i>Atropa bella-donna</i>	D4
Gänseblümchen	<i>Bellis perennis</i>	D4
Ringelblume	<i>Calendula officinalis</i>	D4
Echte Kamille	<i>Matricaria recutita</i>	D5
Sonnenhut	<i>Echinacea</i>	D4
Purpur-Sonnenhut	<i>Echinacea purpurea e planta tota</i>	D4
Zaubernuss	<i>Hamamelis virginiana</i>	D4
Johanniskraut	<i>Hypericum perforatum</i>	D4
Schafgarbe	<i>Achillea millefolium</i>	D5
Beinwell	<i>Symphytum officinale</i>	D8
Calciumsulfid	<i>Hepar sulfuris</i>	D6
„lösliches Quecksilber von Hahnemann“	<i>Mercurius solubilis Hahnemanni</i>	D8

Weiterhin wird in der Gebrauchsinformation angegeben, dass die Bestandteile 1 bis 12 über die letzten 2 Stufen mit Wasser für Injektionszwecke gemeinsam potenziert

werden und das als sonstige Bestandteile Wasser für Injektionszwecke sowie Natriumchlorid in den Ampullen enthalten ist. Zusätzlich zur Injektions-Lösung ist Tr14 als Tropfen und Tabletten zur oralen Anwendung oder als Gel und Salbe auf dem Markt erhältlich.

Um die therapeutischen Effekte und die Wirkweise von Traumeel zu untersuchen, unterstützte die Firma Heel einige Studien.

1999 beschreiben Lussignoli et al. eine Vergleichstudie an Ratten, bei der kleine Mengen homologes Blut in die Pfote injiziert und so ein traumatisches Hämatom nachgeahmt wurde. Es wurde sowohl das Komplexpräparat Tr14 wie auch die einzelnen Komponenten getestet. Den Ratten wurde entweder 0,1 ml NaCl-Lösung, Tr14 oder Einzelkomponenten von Tr14 eine Stunde vor oder 30 Minuten nach der Ödeminduktion in die rechte Hinterpfote subkutan injiziert. Der Umfang des entstandenen Ödems an der Pfote wurde mittels Wasser-Plethysmometer gemessen und zusätzlich wurde Serum Interleukin-6 fünf Stunden nach der Ödeminduktion bestimmt. In einer Grafik wurde das Ödemvolumen im zeitlichen Verlauf zwischen der Kochsalz- und der Tr14-Gruppe verglichen. Es wurde festgestellt, dass die initiale Zunahme des Pfootenvolumens fast identisch in beiden Gruppen war, aber nach etwa einer Stunde das Pfootenvolumen in der Tr14-Gruppe abnahm und zu den Zeitpunkten drei und fünf Stunden nach der Blutinjektion war das Pfootenvolumen bei den Tieren in der Tr14-Gruppe signifikant niedriger. Die Interleukin-6 Messwerte waren in der Tr14 Gruppe signifikant niedriger als in der NaCl-Gruppe. Die Autoren geben an, dass die Ergebnisse in diesem Modell eine eindeutige therapeutische Wirkung von Traumeel zeigten (Lussignoli et al., 1999).

Zwei Studien untersuchten die Auswirkungen von Tr14 bei der Wundheilung von Mäusen. Beide Studien wurden von St. Laurent III et al. (2017, 2021) publiziert und in beiden Studien wurden Mäusen unter Vollnarkose Hautverletzungen zugefügt und Hautproben von den Mäusen wurden mittels Genexpressionsanalyse untersucht. In der Studie aus 2017 wurde den Mäusen Tr14 im Bereich der Wunde injiziert, sowie zusätzlich als Salbe aufgetragen und gegen Kontrollgruppen verglichen, die entweder nur Kochsalz injiziert oder nur Salbe ohne Medikament aufgetragen bekamen. Die Autoren kommen in dieser Studie zur Schlussfolgerung, dass Tr14 zwar keine

erkennbare Wirkung auf die morphologische Reparatur der Mäusehaut hatte, aber gezeigt werden konnte, dass die Behandlung mit Tr14 verschiedene Gene moduliert, die für Vorgänge bei der Wundheilung, z.B. Wundkontraktion und Zytokinreaktion, wichtig sind (St. Laurent et al., 2017). Die 2021 veröffentlichte Studie verglich eine Gruppe von Mäusen, die ebenfalls Traumeel subkutan im Bereich der Wunde injiziert bekam mit einer Gruppe an Mäusen, denen Diclofenac verabreicht wurde, sowie einer Placebo-Gruppe. Es konnte bestätigt werden, dass Diclofenac die COX2-mRNA-Induktion durch Blockierung der Prostaglandin-E2-Produktion hemmt. Es wird beschrieben, dass Tr14 die Cyclooxygenase nicht beeinflusst, aber mRNA-Konzentrationen für nachgeschaltete Enzyme in diesem Signalweg reduziert. Laut den Autoren führt Tr14 über diese Mechanismen zum einen zu einer natürlicheren Wundheilung und zum anderen begünstigt es die Auflösung der Entzündung (St. Laurent et al., 2021).

Eine weitere Studie, die im Jahr 2021 von Jordan et al. publiziert wurde, gibt an, dass Traumeel die Auflösung von Entzündungen durch Förderung der Biosynthese von spezialisierten Pro-Resolving-Mediatoren verbessert. Diese Publikation beschreibt zwei verschiedene Studiendesigns. Zunächst wird ein in vivo Experiment beschrieben, das die Auswirkungen von Tr14 an Mäusen untersucht, bei denen mittels Zymosan-Injektion eine Peritonitis induziert wurde. Die Mäuse wurden intraperitoneal mit Tr14, entweder präventiv sechs Tage vor der Peritonitis Induktion oder kurativ vier und acht Stunden nach der Zymosan-Injektion, behandelt. Zu bestimmten Zeitpunkten wurden Mäuse euthanasiert und die entzündliche Peritonealflüssigkeit mittels einer Lavage gewonnen. Es wurde eine Zellzählung, eine Durchflusszytometrie sowie eine Genexpressionsanalyse durchgeführt. Die Autoren beschreiben, dass Tr14 die Biosynthese von Lipoxygenase (LOX)-Produkten, die unter anderem eine Rolle im Arachidonsäure-Stoffwechsel spielen steigert und die Synthese von entzündungsauflösenden Mediatoren (SPMs) fördert.

Der zweite Teil der Publikation besteht aus einer in vitro Studie, in der aus peripherem Blut von 3 gesunden Menschen, mononukleäre Zellen isoliert und zu Makrophagen differenziert wurden. Diese von Monozyten stammende Makrophagen werden als MDM bezeichnet und wurden in M1- oder M2-Phänotypen polarisiert und

anschließend mit *Staphylococcus aureus* inkubiert, um die Bildung von pro-inflammatorischen Lipidmediatoren (LM) zu induzieren. Den MDM wurde entweder vor oder nach ihrer Polarisation Tr14 in niedriger (0,1%) oder hoher (10%) Konzentration oder 0,9% NaCl-Lösung zugeführt und nach der Inkubation wurden die gebildeten LM aus den Überständen extrahiert und analysiert. Jordan et al. beschreiben, dass bereits gezeigt wurde, dass M2-MDM bei Exposition mit pathogenen Bakterien erhebliche Mengen an SPMs produzierten. Durch Anwesenheit von Tr14 bei der Polarisation der Makrophagen wird diese Fähigkeit erhöht. Die Schlussfolgerung der Publikation ist, dass Traumeel die Auflösung von Entzündungen verbessert, indem es die Biosynthese von SPMs fördert und damit „könnte Tr14 ein therapeutisches Potenzial als Verstärker für die Auflösung von Entzündungsprozessen besitzen“ (Jordan et al., 2021).

Nicht nur zur Wundheilung gibt es Untersuchungen zu Traumeel, sondern es wird unter anderem auch bei der Behandlung von Patienten mit akuten oder subakuten Muskel-Skelett-Problemen, wie z. B. bei Traumata (Prellungen und Verstauchungen) und Sportverletzungen (González De Vega et al., 2013; Muders et al., 2016; Müller-Löbnitz & Göthel, 2011) oder Osteoarthritis (Lozada et al., 2017) eingesetzt.

### **2.4.2 Wissenschaftliche Sichtweise**

Die Wirksamkeit der Homöopathie ist aus wissenschaftlicher Sicht umstritten, da kontrollierte klinische Studien bis jetzt keine konsistenten Belege für eine Wirkung über den Placeboeffekt hinaus belegen konnten.

Der Placebo-Effekt spielt aus wissenschaftlicher Sicht eine wichtige Rolle bei der Diskussion um die Wirksamkeit der Homöopathie und wird als Grund angegeben, weshalb viele Menschen einen positiven Effekt durch Homöopathie erleben. Der Placebo-Effekt beruht zum einen auf Effekten der klassischen Konditionierung, sowie auf Erwartungen und nachfolgende neurobiologische Veränderungen (Finniss & Benedetti, 2005). Nicht nur bei Menschen, auch bei Tieren ist der Placebo-Effekt beschrieben, wobei bei den Tieren außerdem noch die Zuwendung durch den Menschen eine Rolle spielt (McMillan, 1999). Schon 1962 konnte der Placebo-Effekt an Ratten nachgewiesen werden (Herrnstein, 1962) und bei Pferden konnte gezeigt

werden, dass allein das Streicheln der Tiere zu einer Veränderung der Herzfrequenz führte (Hama et al., 1996; Lynch et al., 1974) und Stress reduzierte. Das Stress mit einer ganzen Reihe von negativen Auswirkungen auf die Gesundheit verbunden ist, ist bekannt. McMillan beschreibt 1999, dass ein Placebo wirken kann „indem es den mit einer Krankheit verbunden emotionalen Stress lindert, sodass ein Tier dadurch gesundheitliche Vorteile erfahren kann, die nicht auf die aktive Komponente der Therapie zurückzuführen sind“.

Wissenschaftler haben, um den Grundgedanken von Hahnemann, das Ähnlichkeitsprinzip, zu überprüfen, während einer Vorlesung am Institut für Klinische Pharmakologie der Justus-Liebig-Universität Gießen ein Selbstexperiment durchführt. Die beiden Autoren konnten die Symptome, die Hahnemann nach Einnahme der China- rinde beschrieben hat, nach Einnahme von Cortex chinae an sich selbst nicht nachempfinden und stellten keine Veränderungen in Bezug auf Körpertemperatur, Puls und Blutdruck fest (Kramer & Habermann, 1997). In der Diskussion wird vermutet, dass Hahnemann, da er selbst noch kein Fieberthermometer hatte, Fieber mit beschleunigtem Puls gleichgesetzt hat, was durch China-Alkaloide ausgelöst werden kann. Somit wurde das Schlüsselexperiment von Hahnemann bis heute nicht bewiesen und Kritiker sagen, dass die Homöopathie von Beginn an auf einem Irrtum aufgebaut wird (Kramer & Habermann, 1997).

Weiterhin wird vor allem die Herstellungsweise mit der starken Verdünnung der Substanzen und der Annahme, dass hochpotenzierte Arzneimittel stärker wirken, kritisch interfragt. Häufig enthalten die homöopathischen Präparate nur sehr wenige oder keine Moleküle der ursprünglichen Substanz, weshalb angenommen wird, dass diese Mittel pharmakologisch inaktiv sind. Mit Hilfe der Avogadro-Konstante lässt sich berechnen, dass wenn 1 Mol einer Substanz 12 mal 1:100 verdünnt wird, wodurch die Potenz C12 erreicht wird, sich statistisch nur noch 0,6022 Moleküle Substanz in der Lösung befinden, also weniger als 1 Molekül. Die Wirkung der homöopathischen Medikamente ließ sich bis heute wissenschaftlich nicht erklären und in seinem Organon der Heilkunst beschrieb Hahnemann selber die Wirkung als „geistgleich“ (Hahnemann & Schmidt, 1992).

Ob der Placeboeffekt oder eine erhöhte Aufmerksamkeit und Zuwendung bei der Betreuung der Patienten verantwortlich für die positiven Effekte der Homöopathie sind, ist bis heute unklar und Bemühungen sollten auf gute wissenschaftliche Studien abzielen, die die Wirkungsweise der homöopathischen Arzneien objektiv untersuchen.

### 3 Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit war es, die Entzündungsreaktion von Hengsten nach Kastrationen anhand von Entzündungsparametern, u.a. SAA, Fibrinogen, Eisen und Interleukin-1 $\beta$ , im Blut objektiv zu beurteilen und den Einfluss von Flunixin und Traumeel ad us. vet. auf die Entzündungsreaktion zu messen. Für diese Studie wurde im Vorfeld ein Tierversuchsantrag gestellt, welcher am 04.02.2020 unter der Nummer G 94/2019 genehmigt wurde.

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende, prospektive, randomisierte und verblindete Studie wurde an insgesamt 57 Hengsten durchgeführt, die im Zeitraum vom März 2020 bis September 2021 in der Klinik für Pferde – Chirurgie, Orthopädie der Justus-Liebig-Universität Gießen kastriert wurden.

	(t-2) Aufnahme und Einstellung	(t-1) 24 Stunden nach Einstellung	(t0) 15 Minuten prä-OP	(t1) 4 Stunden post-OP	(t2) 8 Stunden post-OP	(t3) 12 Stunden post-OP	(t4) 24 Stunden post-OP	(t5) 36 Stunden post-OP	(t6) 48 Stunden post-OP	(t7) 72 Stunden post-OP
Anamnese	X									
Überprüfung der Einschluss-/ Ausschlusskriterien	X									
Einverständniserklärung der Besitzer	X									
Klinische allgemeine Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Spezielle andrologische Untersuchung		X								
Legen eines Venenverweilkatheters		X								
Gruppenrandomisation		X								
Blutentnahmen und Laboruntersuchungen		X					X		X	X
Medikamentenapplikation			X			X	X		X	
Schmerzmessungen		X		X	X	X	X	X	X	X
Wundbeurteilungen				X	X	X	X	X	X	X

Abbildung 3: Zeitplan Projektablauf

Abbildung 3 zeigt den Zeitplan der Studie. Nach Möglichkeit wurden die Hengste an einem Sonntag in die Klinik eingeliefert, so dass am Montag (Tag 1) die Voruntersuchung und anschließend die Randomisierung stattfinden konnte. In den meisten Fällen wurde die Kastration am Dienstagmorgen (Tag 2) durchgeführt, so dass die postoperativen Blutentnahmen an den folgenden 3 Tagen immer vormittags stattfanden. Nach der letzten Blutentnahme (häufig am Freitagmorgen) konnten die Pferde bei gutem Verlauf aus der Klinik entlassen werden.

Die Untersuchungen der Pferde im Stall, einschließlich der Schmerzeinschätzung, der Blutentnahme und der Wundbeurteilung, wurden von einer geübten Tierärztin durchgeführt. Die Kastration, sowie die Allgemein- und Lokalanästhesie wurde bei allen Hengsten standardisiert von erfahrenen Chirurgen bzw. Anästhesisten durchgeführt.

Die Verblindung bei der Randomisierung der Behandlungsgruppen und der Medikamentenzubereitung wurde dadurch gewährleistet, dass sie von Personen durchgeführt wurde, die weder an der Studie beteiligt noch im klinischen Alltag beschäftigt waren, sondern einer anderen Forschungsgruppe angehörten. Die zu verabreichenden Medikamente wurden in Spritzen mit Kanülen vorbereitet und mit undurchsichtigem Klebeband umwickelt, so dass die Flüssigkeit nicht sichtbar war (Abb. 4 a, b).

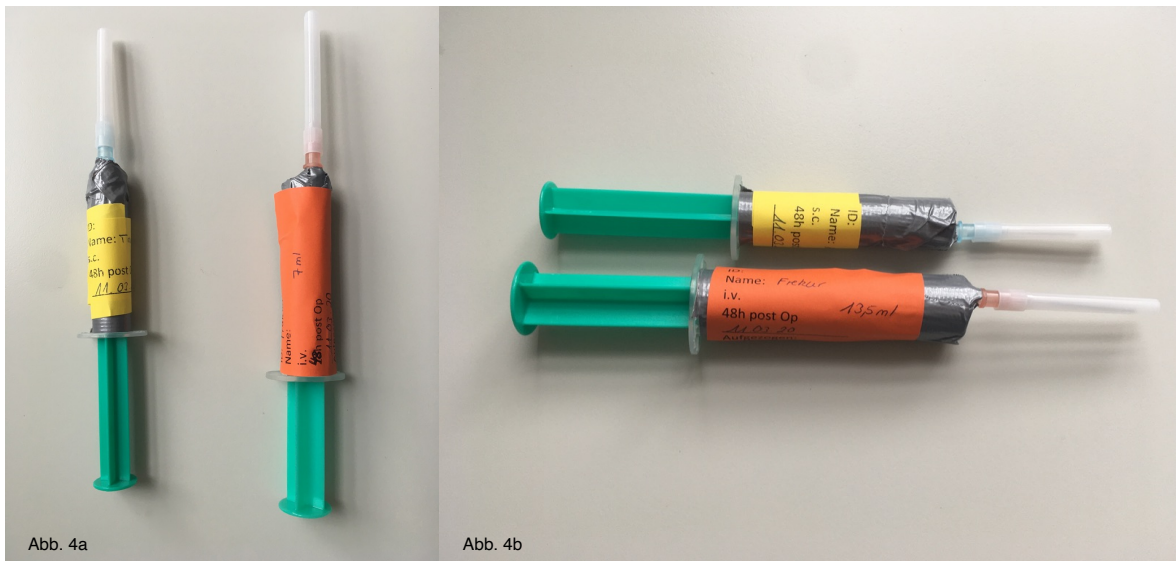


Abbildung 4 a, b: Fotos der vorbereiteten, verblindeten Spritzen. Eine Spritze enthält das Studienmedikament, die andere Spritze enthält isotone Kochsalzlösung. Die Spitze mit dem gelben Etikett und der kleinen blauen Kanüle (G 23 x 1 1/4" /  $\varnothing$  0,60 x 30 mm) wurde für die subkutane Injektion verwendet (Traumeel ad us. vet. oder NaCl), die Spritze mit dem roten Etikett und der rosa Kanüle (G 18 x 2" /  $\varnothing$  1,20 x 50 mm) wurde intravenös über den Venenkatheter appliziert (Flunixin oder NaCl).

### 3.2 Einschlusskriterien

Die Zielspezies für diese Studie waren gesunde männliche Pferde im Alter von 1,5 bis 15 Jahren aller Rassen, die auf Wunsch der Besitzer in der Klinik für Pferde der JLU Gießen zur Kastration vorgestellt wurden.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Pferde in der allgemeinen klinischen Untersuchung unauffällig waren, dass die Blutwerte am Tag vor der Kastration sich im Normbereich befanden und das SAA nicht über 45 µg/ml lag. Es wurde außerdem eine andrologische Untersuchung durchgeführt, bei der vor allem darauf geachtet wurde, ob beide Hoden im Skrotum palpierbar waren.

Von den Besitzern musste glaubhaft versichert und unterschrieben werden, dass die teilnehmenden Hengste keine Medikamente und auch keine bioregulative Medizin in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn erhalten haben.

### 3.3 Abbruchkriterien

Folgende Abbruchkriterien wurden vor Beginn der Studie definiert:

- Pferde, die mit einer Körpertemperatur  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  auffallen, werden von der Studie ausgeschlossen und erhalten fiebersenkende Medikamente, sowie eine umfassende weiterführende Diagnostik und Therapie.
- Jedes Auftreten von weiteren akuten Entzündungen oder Erkrankungen, mit einhergehenden schweren Veränderungen der klinischen Parameter in der allgemeinen Untersuchung, wie z.B. Kolik, Enteritis, Thrombophlebitis, Pneumonie, etc., führt zum sofortigen Abbruch der Studie für den betroffenen Patienten und es erfolgt eine weiterführende Diagnostik und angepasste Therapie.
- Sollte der CPS und/oder der HGS 3x hintereinander über dem als moderat definierte Level für Schmerzen liegen, werden die betroffenen Pferde von der Studie ausgeschlossen und eine weiterführende Diagnostik und eine anderweitige Schmerztherapie wird eingeleitet.
- Eine klinisch sichtbare unerwünschte Arzneimittelwirkung führt für das betroffene Pferd zum Abbruch der Studie.

### 3.4 Probandengut

57 Hengste haben zwischen März 2020 und September 2021 die Aufnahmekriterien für die Studie erfüllt und wurden in die Studie eingeschlossen.

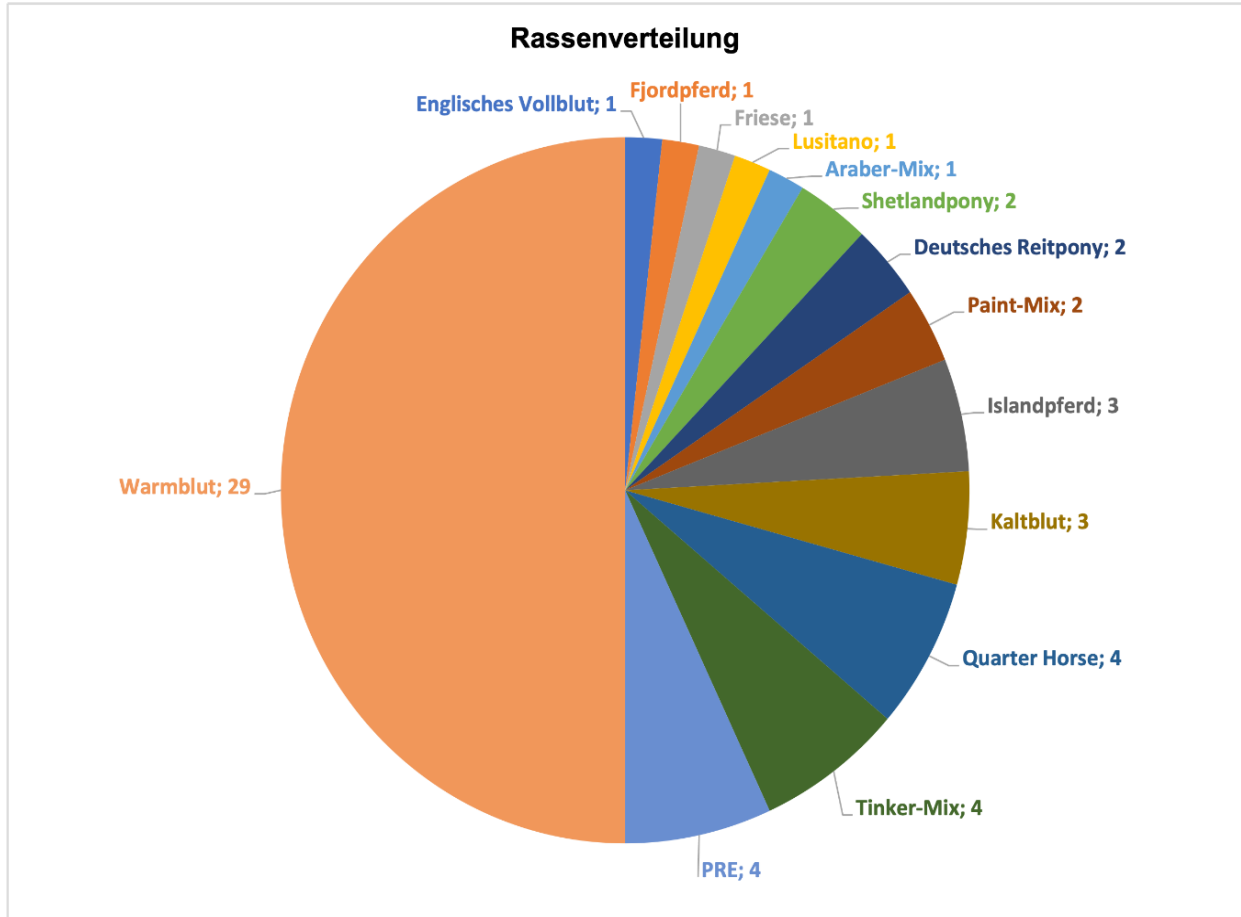


Abbildung 5: Rasseverteilung der 57 eingeschlossenen Hengste

Es haben 29 Warmbluthengste, 4 spanische Hengste (PRE = Pura Raza Española), 4 Tinker-Mix-Hengste, 4 Quarter-Horse-Hengste, 3 Kaltbluthengste und 3 Islandpferde teilgenommen. Weiterhin wurden noch 2 Paint-Mix-Hengste, 2 Deutsche Reitponys, 2 Shetlandponys, sowie jeweils ein Araber-Mix, ein Lusitano, ein Friese, ein Fjordpferd und ein englischer Vollbluthengst in die Studie eingeschlossen. Bei den 29 Warmbluthengsten waren sieben Trakehner-, sieben Hannoveraner-, sechs Oldenburger-, vier Westfalen-, ein Rheinländer-, ein KWPN-, ein Deutsches Sportpferd und ein Holsteiner Hengst vertreten. Die teilnehmenden Hengste waren zwischen 1,5 und 11 Jahren alt und hatten ein Körpergewicht zwischen 110 kg und 758 kg.

### 3.5 Klinische Untersuchung

Die erste allgemeine klinische Untersuchung der Hengste fand nach Einstallung statt. Die allgemeine Untersuchung wurde nach den propädeutischen Grundlagen durchgeführt und beinhaltete die Erfassung von Verhalten, Haltung, Ernährungszustand, Pflegezustand, Futteraufnahme, Kot- und Urinabsatz, Schleimhautfarbe, kapilläre Rückfüllzeit, etwaigem Nasenausfluss, der Größe der Mandibular-Lymphknoten und der Auslösbarkeit des Hustenreflexes. Weiterhin wurden die Halsvenen überprüft, die Herz- und Atemfrequenz bestimmt, sowie das Herz, die Lunge und die Peristaltik auskultiert und die Körpertemperatur gemessen.

Bei der Eingangsuntersuchung wurde bei allen Hengsten eine klinisch-andrologische Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen der andrologischen Untersuchung wurde beurteilt, ob die Hoden beidseits vollständig im Skrotum vorhanden waren. Bei Abwehrreaktionen der Hengste wurden die Hoden, zur Sicherheit der untersuchenden Person, unter Sedation palpirt und bei Unklarheiten zusätzlich eine transskrotale sonographische Untersuchung durchgeführt, um den Hoden eindeutig zu identifizieren (s. Abb. 6).

Die allgemeine klinische Untersuchung wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt wiederholt.



Abbildung 6: Beispielbild für die sonographische Darstellung eines Hodens im Skrotum (Hengst Nr. 23, linker Hoden)

### 3.6 Medikamentenapplikation

Traumeel ad us. vet. (Biologische Heilmittel Heel GmbH) wurde subkutan an 4 Zeitpunkten injiziert, während Flunixin-Meglumin (Phlogoxin, SelectaVet GmbH) nur einmal täglich intravenös verabreicht wurde. Die Applikationszeitpunkte waren 15 Minuten prä-OP ( $t_0$ ), 12 Stunden post-OP ( $t_3$ ) (nur Tr14), 24 Stunden post-OP ( $t_4$ ) und 48 Stunden post-OP ( $t_6$ ).

Aufgrund der unterschiedlichen Applikationswege und Zeitpunkte, erhielt jeder Proband beide vorbereiteten Spritzen (s. Abb. 4 a, b), von denen eine das Placebo enthielt. Als Placebo wurde isotonische Kochsalzlösung verwendet.

#### 3.6.1 Venenverweilkatheter

Unabhängig von der Versuchsdurchführung ist das Einbringen eines fixierten, flexiblen Venenverweilkatheters bei Hengsten zur Kastration nach guter tierärztlicher Praxis erforderlich und *lege artis*.

Vor der Punktion der Halsvene wurden diese beidseitig hinsichtlich Veränderungen (Thrombosierung, Entzündung, vorangegangene Injektion, etc.) überprüft. Anschließend wurde ein kleines, ca. 8x8 cm großes Feld über der Einstichstelle geschoren, die Haut mit Hibiscrub (Chlorhexidylglukonat) für 3 Minuten gewaschen und mit alkoholhaltiger Desinfektionslösung desinfiziert. Zur Vermeidung von Schmerzen wurde ein subkutanes Hautdepot mit 1-2 ml Lokalanästhetikum (Lidocain 2%ig) gesetzt.

Für das Einbringen des Venenkatheters (Venen-Verweilkanüle Soft WVI PU 12G 80 mm f. Pferde/ Braunüle®) wurden sterile Handschuhe getragen. Nachdem der Katheter in der Halsvene eingebracht wurde, erfolgte ein Verschluss mittels eines gelben Durchstechstopfens und eine Fixation an der Haut mittels synthetischen, nicht resorbierbaren, monofilen Nahtmaterials (Bsp.: Polyamid 6/6.6, Dafilon®, 5-0 USP, B. Braun Surgical, S. A., Rubi, Spanien).

Die klinische Beurteilung des Venenverweilkatheters hinsichtlich Infektion erfolgte mindestens alle vier Stunden. Der Einstichbereich wurde auf Schwellung, Wärme, Schmerzhaftigkeit und Sekretion untersucht und die betroffene Vene angestaut und

palpiert. Bei Veränderungen im Einstichbereich oder der Vene wurde der Katheter unmittelbar entfernt.

### **3.6.2 Intravenöse Injektionen**

Vor jeder Injektion wurde zur Pflege des Katheters der Durchstechstopfen mit einem Alkoholtupfer gereinigt und der Katheter auf korrekten Sitz in der Vene überprüft, indem langsam mindestens 5 ml Blut aspiriert wurden. Die Medikamentenapplikation erfolgte verblindet aus der vorbereiteten Spritze. Vor und nach jeder Eingabe von Medikamenten über den Katheter wurde dieser mit Heparin versetzter Natriumchlorid-Lösung (mind. 10 ml) gespült, um der Entwicklung eines Thrombus vorzubeugen.

### **3.6.3 Subkutane Injektionen**

Die Durchführung der subkutanen Injektion erfolgte unter geeigneter Fixierung des Pferdes seitlich am Hals. Zunächst wurde die Punktionsstelle überprüft und mit Alkohol gereinigt. Nach Reinigung wurde die Kanüle eingeführt und auf korrekten subkutanen Sitz kontrolliert, anschließend erfolgte die Injektion aus der vorbereiteten Spritze und abschließend die Entfernung der Kanüle. Eine Wartezeit von wenigen Minuten wurde zur Prüfung auf akute unerwünschte Arzneimittelwirkung eingehalten. Die Injektionsstellen der subkutanen Injektionen wurden an sieben verschiedenen Zeitpunkten untersucht und beurteilt.

## **3.7 Operation**

### **3.7.1 Allgemeinanästhesie**

Die Prämedikation bestand aus Xylazin (nach Effekt - maximal 0,8 mg/kg KGW i.v.) und Butorphanol (50 µg/kg KGW i.v.). Nach Ausspülen von eventuellen Futterresten aus dem Maul wurden die sedierten Pferde in der Ablegebox fixiert. Die Induktion der Allgemeinanästhesie erfolgte mit Diazepam (0,05 mg/kg KGW i.v.) in Kombination mit Ketamin (2,5 mg/kg KGW i.v.).

Nach orotrachealer Intubation und Positionierung der Pferde in Rückenlage wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose eine balancierte Anästhesie mit Isofluran-Inhalation (Isofluran CP® 1 ml/ml; CP-Pharma, Burgdorf, Deutschland) in 100% Sauerstoff und Xylazin-Dauertropfinfusion (0,3-0,8 mg/kg pro Stunde i.v.) durchgeführt.

Atmungs- und Herz-Kreislauf-Parameter sowie der arterielle Blutdruck und die Sauerstoffsättigung wurden während des gesamten chirurgischen Eingriffs überwacht. Die arterielle Blutgasanalyse (Cobas b® 123, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) wurde während der Narkose etwa alle 20 Minuten durchgeführt. Alle Pferde erhielten Ringerlösung (5-10 ml/kg pro Stunde i.v.) zur Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten. Dobutamin, ein Katecholamin, wurde mit einer Rate von 0,25-1 µg/kg pro Minute i.v. infundiert, um den MAP (mittleren arteriellen Druck) > 60 mmHg zu halten.

Am Ende der Allgemeinanästhesie wurde ein Xylazin-Bolus (0,1-0,3 mg/kg KGW i.v.) appliziert, um eine zu frühe Aufwachphase zu vermeiden und das Verletzungsrisiko zu vermindern. Den meisten Pferden konnte für die Aufstehphase Gamaschen angelegt werden. In der Aufwachbox wurde zusätzlicher Sauerstoff verabreicht und die Pferde wurden mit Hilfe eines Kopf- und Schweifstrickes beim Aufstehen unterstützt und stabilisiert.

### **3.7.2 Intratestikuläre Anästhesie**

Während der Allgemeinanästhesie, aber vor dem chirurgischen Eingriff, erhielten alle Pferde zusätzlich eine intratestikuläre Anästhesie. Die Anästhesie wurde immer von derselben Tierärztin mindestens 3 Minuten vor Inzision durchgeführt. Nach der Reinigung des Operationsfeldes mit Jodosept® (Vetoquinol GmbH) und Desinfektion mit Braunoderm® (Hautdesinfektion mit einer Kombination aus Alkohol und PVP-Iod, B. Braun SE) wurde mit gewaschenen und desinfizierten Händen, sowie sterilen Handschuhen, eine beidseitige transskrotale, intratestikuläre Injektion mittels einer Kanüle (18G, 4 cm) von 2% Lidocain in der Dosierung 2 ml/100 kg KGW je Hoden durchgeführt (Lidocainhydrochlorid 2 % 20 mg/ml, bela-pharm GmbH & Co. KG).

### **3.7.3 Kastration**

Es wurde eine bedeckte Kastration über einen inguinalen Zugang durchgeführt. Nach aseptischer Vorbereitung des OP-Feldes wurde ein ca. 7 cm langer Hautschnitt über dem jeweiligen äußeren Leistenring gesetzt. Es erfolgte eine scharfstumpfe Präparation in die Tiefe und das Freilegen des jeweiligen Hodens. Nach erfolgreichem Vorlagern des Hodens wurde das Ligamentum skroti und der Musculus cremaster mittels Ligasure® durchtrennt. Der nun freiliegende Samenstrang wurde so weit wie möglich proximal mit der Zange nach Sand gequetscht. Anschließend erfolgte eine doppelte Ligatur des Samenstranges inklusive Gewebebrücke mit einem mittelfristig reißfesten, resorbierbaren, geflochtenen Nahtmaterial (Copolymer aus 90% Glykolat und 10% L-Laktat, 2 USP, Novosyn®, B. Braun Surgical, S. A., Rubi, Spanien). Das Absetzen des jeweiligen Hodens erfolgte mittels Ligasure® (Medtronic GmbH). Der Stumpf des Samenstranges wurde auf Blutungen kontrolliert und anschließend in der Bauchhöhle versenkt. Die Operationswunde wurde in zwei Schichten mit einfach fortlaufenden Nähten und resorbierbaren Nahtmaterial (Gylomer 631, 2-0 USP, Biosyn™, Covidien™, Neustadt/Donau, Deutschland) verschlossen. Zur Wundabdeckung wurde Aluminiumspray auf die beiden Wundnähte aufgesprüht.

### **3.7.4 Postoperative Versorgung**

Etwa zwei bis drei Stunden postoperativ erhielten die Pferde das erste Mal eine Portion eingeweichtes Futter und im Anschluss eine Portion Heu. Die Pferde verblieben bis zum Abschluss der Studie in ihrer Box und wechselten diese nicht.

Nach der letzten Blutentnahme (72 Stunden post-OP) wurden die Pferde aus der Klinik entlassen und von ihren Besitzern bzw. den Haltern der Pferde abgeholt.

Ab Tag 4 post-OP wurde empfohlen, das Pferd 2x tägl. 20 Minuten lang Schritt zu führen und dies innerhalb von 10 Tagen auf 2x tägl. 30 Minuten zu steigern. Bei guter Heilung der Nähte durften sich die Pferde 14 Tage post-OP wieder vermehrt bewegen.

### **3.8 Blutentnahme und Blutuntersuchungen**

Die Blutentnahmen zu den vier festgelegten Zeitpunkten wurden immer von einer erfahrenen Tierärztin durchgeführt. Zu jedem Zeitpunkt wurden ca. 24 ml venöses Blut entnommen und für die entsprechenden Untersuchungen aufbereitet. Nach der Blutentnahme wurde der Venenverweilkatheter mit 10 ml isotonischer Kochsalzlösung gespült.

#### **3.8.1 Hämatologie**

Die hämatologische Untersuchung wurde innerhalb von zwei Stunden nach Blutentnahme an Werktagen mit dem Vet ABC® (ABX Hématologie, Montpellier/Frankreich) durchgeführt. Da einige Messungen an Wochenenden oder Feiertagen durchgeführt werden mussten, wurde im InHouse Labor das ProCyte Dx Hämatologie-Analysegerät von der Firma Idexx verwendet. Die Werte der beiden Messmethoden sind vergleichbar, da zwischen ihnen eine gute bis ausgezeichnete Korrelation mit nur minimalen Abweichungen besteht (Goldmann et al., 2014).

#### **3.8.2 Blutchemische Untersuchung**

Die blutchemische Untersuchung wurde mit dem ABX Pentra C400 (Horiba Diagnostics, Frankreich) durchgeführt und umfasste folgende Parameter:

Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, Phosphor, Magnesium, Gesamteiweiß, Albumin, Globulin, Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, alkalische Phosphatase, GLDH,  $\gamma$ -GT, AST, Kreatinkinase, LDH, Fibrinogen, Eisen.

#### **3.8.3 SAA-Messungen**

Die Messung des Serum-Amyloid A erfolgte an den vier festgelegten Zeitpunkten aus 2 ml Serum. Die Bestimmung von SAA fand mit dem LZ-Test „Eiken“ SAA (Eiken Chemical Co. Ltd., Tokyo/Japan) statt. Dieses immunturbidimetrische Testverfahren aus der Humanmedizin wurde für Pferde evaluiert und ergab eine gute Testsicherheit (Kiemle et al., 2022). Die Ergebnisse wurden in  $\mu\text{g/ml}$  angegeben.

#### **3.8.4 Fibrinogen-Messungen**

Die Fibrinogenkonzentrationen wurden aus Citrat-Plasma mit dem STA Compact Max3 (Diagnostica Stago S.A.S., France) ermittelt.

### 3.8.5 Interleukin-1 $\beta$ - und Cortisol-Messungen

Für die Messungen von Interleukin-1 $\beta$  und Cortisol wurde Heparin-Plasma hergestellt. Dafür wurde Vollblut in ein Heparin-Röhrchen gefüllt und dieses nach einigen Minuten zentrifugiert und abpipettiert. Das Heparin-Plasma wurde dann bei -60°C gelagert und gefroren zu einem externen Labor (Laboklin GmbH & Co. KG in Bad Kissingen) transportiert.

Equines Interleukin-1 $\beta$  wurde mit einem für Pferdeproben spezifischen Sandwich-Enzym-Immunoassay gemäß Herstellerprotokoll gemessen und die Absorption wurde mit einem 96-Platten-Lesegerät bei einer Wellenlänge von 450 nm erfasst (Reddot Biotech, Kelowna, Kanada).

Für die Cortisolmessungen wurde ein für Pferdeproben validierter Chemilumineszenz-Assay verwendet, der auf dem Immulite 2000 XPi Analyse-System (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) durchgeführt wurde.

### 3.9 Schmerzmessung

Die Schmerzerfassung wurde bei allen Hengsten an acht bestimmten Zeitpunkten durchgeführt. Der Schmerz wurde mit Hilfe eines modifizierten Composite Pain Scale (CPS) und des Horse Grimace Scale (HGS) in einem Live-Scoring beurteilt. Um einen Ausgangswert zu ermitteln und die Pferde zu beurteilen wurde am Tag nach der Einstallung und vor der Kastration die erste Beurteilung durchgeführt.

Für die Beurteilung stand die untersuchende verblindete Person zunächst vor der Box der Pferde, ohne Kontakt mit ihnen aufzunehmen. Erst nach der Erfassung des Verhaltens und des Gesichtsausdrucks der Pferde wurde Kontakt zu den Tieren aufgenommen und die physiologischen Parameter für den CPS bestimmt.

Am Tag der Kastration wurden die Pferde intensiv überwacht und alle vier Stunden wurde die Schmerzevaluation durchgeführt (4h post-OP ( $t_1$ ), 8h post-OP ( $t_2$ ) und 12h post-OP( $t_3$ )). Anschließend fanden die Beurteilungen 24h post-OP ( $t_4$ ), 36h post-OP ( $t_5$ ) sowie 48h post-OP ( $t_6$ ) und 72h post-OP ( $t_7$ ) statt.

### 3.9.1 Horse Grimace Scale

Der HGS bewertet den Gesichtsausdruck der Pferde anhand von 6 verschiedenen Bereichen am Kopf und diese werden in Kategorien, die „Facial Action Units“ eingeteilt. Der Kopf der Pferde wird von außerhalb der Box, möglichst ohne vorherige Kontaktaufnahme in der Lateralansicht beurteilt und die Kategorien werden entweder mit 0 = nicht ausgeprägt, 1 = moderat ausgeprägt oder 2 = stark ausgeprägt bewertet (s. Tabelle 2).

Facial action unit (FAU)	0/1/2
Steif nach hinten gerichtete Ohren	0
	1
	2
Verengung des Lidspaltes	0
	1
	2
Anspannung oberhalb der Augen	0
	1
	2
Anspannung und Hervortreten der Kaumuskulatur	0
	1
	2
Anspannung des Mauls und hervortretendes „Kinn“	0
	1
	2
Anspannung der Nüstern und Abflachung des Profils	0
	1
	2
Gesamtscore maximal:	12

Tabelle 2: Bewertungsbogen für den Horse Grimace Scale.

### 3.9.2 Modifizierter Composite Pain Scale

Angelehnt an die Untersuchung von Twele et al. (2017) wurde ein modifizierter CPS auf Grundlage zu dem von Bussières et al. (2008) entwickelten CPS verwendet. Es wurde auf die „Palpation der schmerzhaften Region“ verzichtet, sodass die verwendete Skala nur zwölf statt dreizehn Kategorien umfasste (s. Tabelle 3).

Kategorie	Kriterien	Score
<b>Verhalten</b>		
<b>Erscheinungsbild</b>	Aufgeweckt, Kopf und Ohren gesenkt, keine Bewegungseinschränkung	0
	Aufgeweckt und aufmerksam, gelegentliches Bewegen des Kopfes, keine Bewegungseinschränkung	1
	Unruhe, gespitzte Ohren, abnormer Gesichtsausdruck, dilatierete Pupillen	2
	Aufgeregt, kontinuierliche Bewegungen, abnormer Gesichtsausdruck	3
<b>Schwitzen</b>	Keine offensichtlichen Anzeichen	0
	Dampf (Feuchtigkeit bei Berührung)	1
	Körperoberfläche ist feucht, Schweißtropfen sind erkennbar	2
	Exzessives Schwitzen, Wassertropfen fließen ab	3
<b>Treten unter den Bauch</b>	Ruhiges Stehen, kein Treten	0
	Gelegentliches Treten (1–2 mal/5 Min)	1
	Frequentes Treten (3–4 mal/5 Min)	2
	Exzessives Treten (>5 mal/5 Min), intermittierende Versuche sich hinzulegen und zu wälzen	3
<b>Scharren</b>	Ruhiges Stehen, kein Scharren	0
	Gelegentliches Scharren (1–2 mal/5 Minuten)	1
	Frequentes Scharren (3–4 mal/5 Minuten)	2
	Exzessives Scharren (>5 mal/5 Minuten)	3

## Material und Methoden

<b>Körperhaltung</b>	Ruhiges Stehen, normales Gehen	0
	Gelegentliche Umverteilung des Gewichtes, leichter Muskel-Tremor	1
	Entlastende Haltung, abnorme Gewichtsverteilung	2
	Sägebockartige Haltung (Versuche zu Urinieren), Erschöpfung, Muskel Tremor	3
<b>Kopfbewegung</b>	Keine Anzeichen von Unbehagen, Kopf meist aufrecht getragen	0
	Intermittierende Kopfbewegungen (lateral oder vertikal), zur Flanke schauen (1–2/5 Min), Lippe rollen (1–2/5 Min)	1
	Intermittierende und schnelle Kopfbewegungen (lateral oder vertikal), frequentes zur Flanke schauen (3–4/5 Min), Lippe rollen (3–4/5 Min)	2
	Kontinuierliche Kopfbewegungen, exzessives zur Flanke schauen (> 5/5 Min), Lippe rollen (> 5/5 Min)	3
<b>Appetit</b>	Frisst Heu vollständig oder darf kein Heu fressen	0
	Zögert Heu zu fressen	1
	Zeigt wenig Interesse an Heu, frisst wenig oder nimmt Heu ins Maul ohne zu kauen oder zu schlucken	2
	Zeigt weder Interesse, noch frisst es Heu	3
<b>Interaktives Verhalten</b>		
<b>Reaktion auf Beobachter</b>	Ist Menschen gegenüber aufmerksam	0
	Übertriebene Reaktion auf auditorischen Stimulus	1
	Exzessive bis aggressive Reaktion auf auditorischen Stimulus	2
	Stupor, Erschöpfung, keine Reaktion auf auditorischen Stimulus	3
<b>Physiologische Parameter</b>		
<b>Körperinnentemperatur (°C)</b>	36,9 – 38,5	0
	36,4 – 36,9 oder 38,5 – 39,0	1

	35,9 – 36,4 oder 39,0 – 39,5	2
	35,4 – 35,9 oder 39,6 – 40,0	3
<b>Herzfrequenz (Schläge/Minute)</b>	24 – 44	0
	45 – 52	1
	53 – 60	2
	>60	3
<b>Atemfrequenz (Atemzüge/Minute)</b>	8 – 13	0
	14 – 16	1
	17 – 18	2
	>18	3
<b>Darmgeräusche</b>	Normale Motilität	0
	Herabgesetzte Motilität	1
	Keine Motilität	2
	Hypermotilität	3
<b>Gesamtscore maximal</b>		36

Tabelle 3: Bewertungsbogen für den Composite Pain Score modifiziert nach Bussières et al. (2008).

### 3.9.3 „Rescue“-Analgesie

Als „Rescue-Analgetikum“ sollte in der geplanten Studie Butorphanol (Butorgesic® 10 mg/ml, CP-Pharma, Burgdorf) verwendet werden. Butorphanol ist ein für das Pferd in Deutschland zugelassenes Opioid, das nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fällt und nach Applikation einen schnellen Wirkungseintritt (innerhalb von 15 Minuten) hat. Die analgetische Wirkung von Butorgesic® hält laut Hersteller ca. 2 Stunden lang an und die Dosis kann nach 3-4 Stunden wiederholt werden, sollte aber insgesamt eine Behandlungsdauer von 48 Stunden nicht  berschreiten.

Bussières et al. (2008) beschreiben in ihrer Studie, dass Pferde ein „Rescue-Analgetikum“ erhielten, wenn der CPS ein moderates Level für Schmerz erreicht hat. Die Autoren definieren diesen moderaten Schmerz-Score als mehr als ein Drittel des Gesamtscores. Demnach sollten Pferde mit einem CPS  $>12/36$  ein „Rescue-Analgetikum“ erhalten. Das gleiche Verfahren galt, unabhängig vom CPS, auch für den HGS. Alle Pferde mit einem HGS  $> 4$  sollten ein „Rescue-Analgetikum“ erhalten. CPS und HGS wurden getrennt voneinander ausgewertet und für die Verabreichung des „Rescue-Medikamentes“ war es ausreichend, dass einer der beiden Scores über den genannten Werten lag. Für die bessere Darstellung wurde nach Beenden der Studie ein zusammengefasster („summarized pain score“) erstellt, indem die Werte der beiden Schmerzskalen addiert wurden.

Da Opiode keinen Einfluss auf die Entzündungskaskade nehmen, mussten Pferde, die Butorphanol erhielten, nicht zwangsläufig aus der Studie ausgeschlossen werden. Falls ein Pferd das moderate Level für Schmerz an einem Zeitpunkt, entweder bei dem CPS und/oder bei dem HGS überschreiten sollte, soll dieser Patient auf weitere Erkrankungen hin untersucht werden. Anschließend sollte dann fallbasiert entschieden werden, ob das erhöhte Schmerzlevel alleinig auf den Kastrations-schmerz zurückzuführen ist oder ob sich eine weitere Erkrankung entwickelt hat und ob ein Verbleib in der Studie für das Pferd zuträglich ist.

Sollte aber ein Pferd nach zwei aufeinanderfolgenden Applikationen von Butorphanol die Grenze von CPS und/oder HGS weiter überschreiten, oder sich eine andere Erkrankung für Schmerzen klinisch zeigen, kommt es zum Abbruch des Patienten aus der Studie.

### **3.10 Wundbeurteilungen**

Die Beurteilung der Kastrationswunden fand an jedem Untersuchungszeitpunkt nach der Kastration, anschließend an die Schmerzerfassung, statt. Beurteilt wurden jeweils beidseitig die Schwellung im Bereich der Kastrationswunde, die Adaptation der Naht und eine eventuelle Exsudation. Aufgrund der Lage in der Inguinalregion wurde dies in der Regel adspektorisch mit Hilfe einer Taschenlampe durchgeführt, da die meisten Pferden eine deutliche Abwehrreaktion bei versuchter Palpation der

Region zeigten. Zur Dokumentation wurden, wann immer gefahrlos möglich, Fotos angefertigt.

### **3.10.1 Schwellung**

Für die Bewertung der Schwellung um die Kastrationswunden wurde ein Score von 0 bis 4 entwickelt. Null bedeutet keine Schwellung, eine Eins wurde für eine geringgradige Schwellung von bis zu 0,5 cm Durchmesser um die Naht herum vergeben, eine Zwei bedeutete eine mittelgradige Schwellung (0,5 – 2 cm Durchmesser) und eine Drei wurde vergeben für eine hochgradige Schwellung (2,1 – 5 cm Durchmesser) um die Kastrationsnaht. Eine Schwellung von mehr als 5 cm Durchmesser um die Naht wurde als höchstgradig eingestuft und mit einer Vier bewertet.

Aufgrund von Abwehrreaktionen der Kastraten konnte das Ausmaß der Schwellung nicht genau gemessen werden, sondern wurde live von immer der gleichen Person bewertet und wenn möglich bei Unklarheiten mit Hilfe von Fotovergrößerungen genauer beurteilt. Wenn möglich, wurde bei einer vorhandenen Schwellung der Bereich mit Handschuhen palpiert und die Qualität der Schwellung bewertet. Der Charakter einer Schwellung wurde unterschieden in ödematös, induriert oder fluktuierend.

### **3.10.2 Nahtadaptation**

Die Adaptation der Kastrationsnaht wurde ebenfalls mit einem Score von 0 bis 4 bewertet, wobei null bedeutete, dass die Wundränder aneinander anliegen. Wenn etwa ein Viertel der Naht aufklaffte, wurde eine Eins für eine geringgradige Nahtdehiszenz vergeben. Eine mittelgradige Nahtdehiszenz (Punktzahl 2) lag vor, wenn etwa 25% bis 50% der Wundränder nicht adaptiert waren. Drei Punkte wurde vergeben, wenn eine hochgradige Nahtdehiszenz mit 50% bis 75% Adaptationsverlust vorlag und wenn mehr als drei Viertel der Wundränder nicht aneinander lagen, wurde dies als höchstgradig eingestuft und mit einer vier Punkten bewertet.

### **3.10.3 Exsudation**

Zur Bewertung einer möglichen Exsudation wurde zunächst festgestellt, ob Exsudat aus der Naht heraustrat. Im positiven Fall wurde Quantität des Exsudates subjektiv

mit 1 = wenig, 2 = mäßig viel oder 3 = viel bewertet. Die Beurteilung der Qualität erfolgte deskriptiv z.B. als serös, sanguinös, purulent, fibrinös.

### 3.11 Nachverfolgung der Probanden

Alle Patientenbesitzer erhielten einen Fragebogen (siehe Abbildung 7), den sie 3 Wochen nach der Kastration auswerten sollten.

Insgesamt gab es 11 Fragen, von denen vier mit Ja oder Nein beantwortet werden konnten, bei vier Fragen gab es eine Skala von 1 bis 5, wobei eins sehr zufrieden bedeutete und fünf unzufrieden. Weiterhin gab es zwei Freitextfragen und eine Frage, bei der eine Zeiteinheit angekreuzt werden musste.

1. Sind nach der Entlassung aus der Klinik weitere Erkrankungen aufgetreten?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja* *bei Ja: Bitte beantworten Sie Frage 2
2. Musste das Pferd nach Entlassung aus der Klinik tierärztlich behandelt werden?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja* *bei Ja: Bitte beantworten Sie Frage 3
3. Weshalb wurde Ihr Pferd tierärztlich behandelt (Diagnose)? Welchen Medikamenten hat Ihr Pferd erhalten? Diagnose:  Medikamente:	
4. Kann Ihr Pferd wie vor der Operation genutzt werden?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
5. Wie zufrieden sind Sie mit dem Verlauf der Wundheilung?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 1 = voll zufrieden 5 = unzufrieden
6. Ist Ihr Pferd vollständig genesen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein* *bei Nein: Bitte beantworten Sie Frage 7
7. Wie lange wird es etwa dauern, bis Ihr Pferd vollständig genesen ist?	<input type="checkbox"/> einige Tage bis zu einer Woche <input type="checkbox"/> ca. 1-4 Wochen <input type="checkbox"/> ca. 1-3 Monate <input type="checkbox"/> ca. 3-12 Monate <input type="checkbox"/> Nie*

	*bei Nie: Bitte beantworten Sie Frage 8
8. Welche bleibenden Schäden wird Ihr Pferd zurückbehalten?	
9. Wie zufrieden waren Sie mit dem Ablauf der Studie?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 1 = voll zufrieden 5 = unzufrieden
10. Wie zufrieden waren Sie mit der Betreuung Ihres Pferdes?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 1 = voll zufrieden 5 = unzufrieden
11. Wie zufrieden waren Sie mit der Kommunikation mit der Klinik?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 1 = voll zufrieden 5 = unzufrieden
Anmerkungen/Kommentare:	

Abbildung 7: Fragebogen für die Probandennachverfolgung

### 3.12 Ethische Erklärung

Alle Hengste wurden auf ausdrücklichen Wunsch ihrer Besitzer kastriert. Die Besitzer bestätigten vor Beginn der Studie, dass sie ihr Tier freiwillig an dieser Studie teilnehmen lassen, mit der Behandlung des Tieres im Rahmen der Studie einverstanden sind und erklärten sich bereit mit dem Tierarzt/der Tierärztin zusammenzuarbeiten, dass die Studie nach den Angaben im Protokoll durchgeführt werden kann.

Den Besitzern stand es jederzeit frei, die Studie an ihrem Tier abubrechen, ohne dass diese Entscheidung einen Einfluss auf der weitere veterinärmedizinische Betreuung des Tieres hatte.

Bei auftretenden Komplikationen während der Studie wurde die Entscheidung bezüglich einer weiterführenden Untersuchung oder die Verabreichung von zusätzlichen Medikamenten auf Basis subjektiver klinischer Kriterien von erfahrenen Tierärzten getroffen.

### 3.13 Statistische Methoden

Die Analyse der erhobenen Daten wurde in Zusammenarbeit mit der AG Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der JLU Gießen und mit Hilfe des Statistikprogramms SAS 9.4 (SAS® Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Für die Analyse wurden alle Pferde berücksichtigt, die das Studienprotokoll vollständig abgeschlossen haben. Sie bilden die sogenannte Per-Protocol-Population. Für insgesamt 52 Pferde liegt ein vollständiger Datensatz vor. Davon gehören 25 Pferde der Gruppe TR und 27 Pferde der Gruppe FL an.

Zunächst wurde überprüft, ob die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Parameter Alter, Körpergewicht und präoperativem SAA-Wert gleich verteilt waren, da diese Faktoren den postoperativen Verlauf beeinflussen können. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurden die Residuen der einzelnen Parameter auf Normalverteilung und anschließend mit Hilfe des Levene-Tests auf Varianzhomogenität geprüft. Bei Vorliegen einer Normalverteilung und Varianzhomogenität wurde ein Zweistichproben-t-Test durchgeführt. Bei Nicht-Normalverteilung wurde der entsprechende nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Anschließend wurden die Daten zu den erhobenen Blutparametern SAA, Gesamtleukozytenzahl, Neutrophile Granulozyten, Fibrinogen, Albumin, Eisen, Interleukin-1 $\beta$ , Cortisol und Kreatinin analysiert. Für jeden der vier Zeitpunkte (prä-OP =  $t-1$ , 24h post-OP =  $t4$ , 48h post-OP =  $t6$  und 72h post-OP =  $t7$ ) wurden die beiden Behandlungsgruppen (FL-Gruppe und TR-Gruppe) miteinander verglichen. Auch hier wurde zunächst mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft, ob die Residuen der jeweiligen Parameter normalverteilt sind und der Test auf Varianzhomogenität durchgeführt. Bei Vorliegen von Normalverteilung und Varianzhomogenität wurde anschließend ein Zweistichproben-t-Test und bei Nicht-Normalverteilung ein Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Zusätzlich wurde ein Einfluss des Faktors „Zeit“ auf die SAA-, Gesamtleukozyten-, Neutrophile Granulozyten-, Fibrinogen-, und Eisen-Werte überprüft. Da bei diesen

Daten die Voraussetzung der Normalverteilung nicht gegeben war, wurde ein Friedman-Test getrennt für jede Behandlungsgruppe durchgeführt.

Bei der Analyse der Schmerzmessungen wurde der HGS und der CPS ausgewertet. Zu den sieben verschiedenen Zeitpunkten wurden die beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen und wiederum mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft, ob die Residuen der jeweiligen Parameter normalverteilt sind. Die Daten der Schmerzmessungen waren zu keinem Zeitpunkt normalverteilt, so dass immer der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde. Da der HGS präoperativ ( $t-1$ ) und 72h postoperativ ( $t7$ ) bei allen Probanden mit 0 bewertet wurde, entfällt ein Vergleich zu diesen Zeitpunkten.

Die Ergebnisse der Wundbeurteilungen wurden deskriptiv ausgewertet. Lediglich für den Vergleich des Auftretens von Wundheilungsstörungen mit Auseinanderweichen der Wundränder wurde Fishers exakter Test verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probanden

Insgesamt wurden 60 Hengste für diese Studie untersucht, von denen drei Hengste nicht die Einschlusskriterien erfüllten. Bei einem Hengst ergab die andrologische Untersuchung einen abdominal liegenden Hoden, bei einem weiteren Hengst wurde bei der klinischen Untersuchung ein mittelgradiges Unterbauch- und Präputialödem festgestellt und bei einem Hengst wurde in der blutchemischen Untersuchung ein erhöhter SAA-Wert von 230,5 µg/ml gemessen.

57 Hengste wurden in die Studie aufgenommen, was der Zielpopulation (engl. ITT = intention to treat population) entspricht. 5 Pferde mussten im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden, sodass 52 Pferde die Studie beendet haben (s. Abschnitt 4.1.9). Diese 52 Pferde bilden die Per-Protokoll-Population (engl. PPP = per-protocol population). Die Patientenrekrutierung ist in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

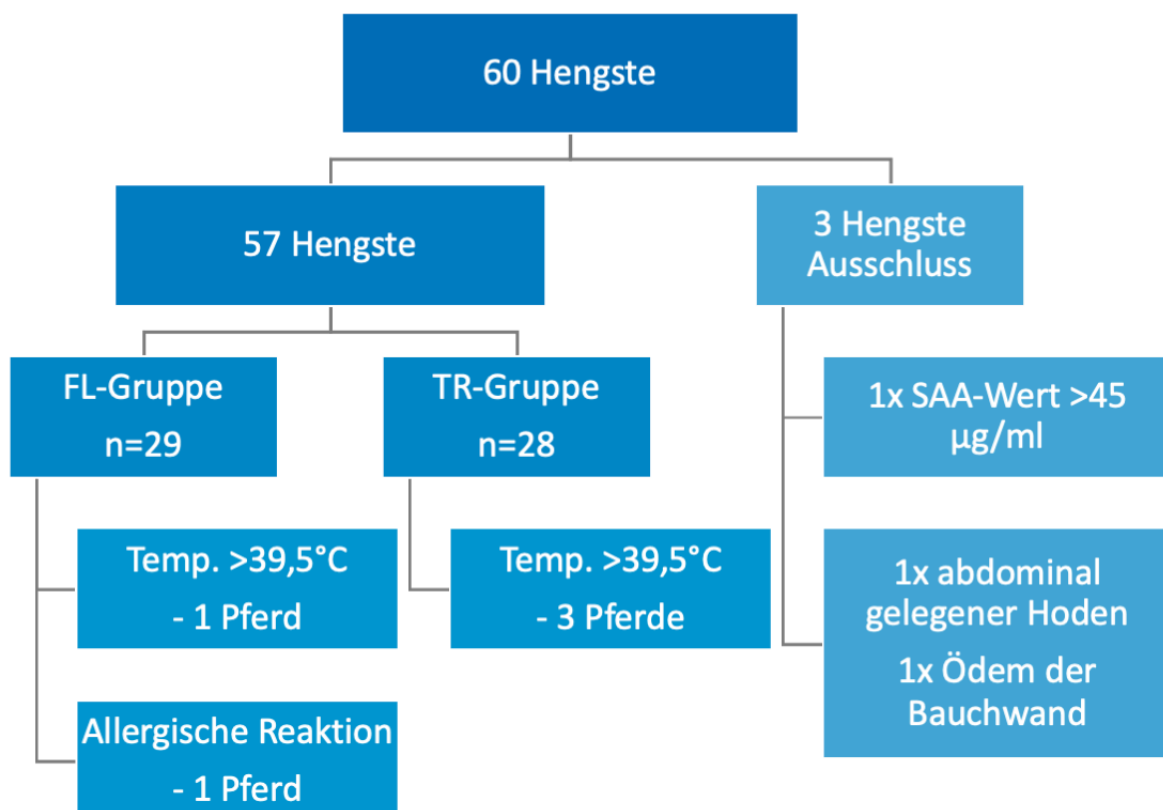


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenrekrutierung

#### 4.1.1 Alter

Der Hauptanteil der in der Studie aufgenommenen Pferde war zwischen 2 und 3 Jahren alt (33/57). Wobei 13 Pferde 2 Jahre alt waren, 4 Pferde 2,5 Jahre alt und 16 Pferde 3 Jahre alt waren. 3 Pferde waren 1,5 Jahre alt, was im Vorfeld als untere Altersgrenze für den Einschluss in die Studie festgelegt wurde. Das älteste Pferd in der Studie war ein 11 Jahre alter Friesenhengst.

Die Altersverteilung der in der Studie aufgenommenen Probanden ist in Tabelle 4 inklusive der Zuordnung zu der Studienbehandlung dargestellt.

Der Mittelwert des Alters der kompletten Patientenpopulation betrug 3,54 Jahre. In der TR-Gruppe hatten die Probanden ein mittleres Alter von 3,45 Jahre und in der FL-Gruppe 3,64 Jahre (s. Tabelle 5).

	Alter [Jahre]											Summe
	1,5	2	2,5	3	3,5	4	5	6	7	8	11	
TR-Gruppe	1	6	3	8	1	3	3	1	1	1	0	28
FL-Gruppe	2	7	1	8	0	4	2	3	1	0	1	29
Summe	3	13	4	16	1	7	4	4	2	1	1	57

Tabelle 4: Altersverteilung der Probanden, die in die Studie aufgenommen wurden.

	n	M	SD	Median	Minimum	Maximum
TR-Gruppe	28	3,45	1,59	3	1,5	8
FL-Gruppe	29	3,64	2,06	3	1,5	11

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Altersverteilung der Probanden (Gesamt: n = 57).  
n = Anzahl der Pferde, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Mittels des Shapiro-Wilk-Tests wurden die Daten der Altersverteilung auf Normalverteilung geprüft. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde zum Vergleich der zwei Gruppen der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p = 0,9546$ ).

Auch bei der Auswertung der 52 Patienten der PP-Population wurde kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt ( $p = 0,9029$ ).

#### 4.1.2 Körpergewicht

Das leichteste Pferd in der TR-Gruppe war ein Shetlandpony und wog 110 kg, das schwerste Pferd in der TR-Gruppe war ein Kaltblut-Mix und wog 700 kg. In der FL-Gruppe war das leichteste Pferd ebenfalls ein Shetland-Pony und wog 170 kg. Das schwerste Pferd in der FL-Gruppe war ein Shire-Horse mit 758 kg Körpergewicht.

Der Mittelwert der Körpergewichte aller 57 Hengste lag bei  $469 \text{ kg} \pm 114 \text{ kg}$ . In der FL-Gruppe lag der Mittelwert der Körpergewichte bei  $466 \text{ kg} \pm 115 \text{ kg}$ , in der TR-Gruppe betrug der Mittelwert  $473 \text{ kg} \pm 116 \text{ kg}$  (s. Tabelle 6).

	n	M	SD	Median	Minimum	Maximum
TR-Gruppe	28	473	116	474	110	700
FL-Gruppe	29	466	115	482	170	758

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Körpergewichtsverteilung in kg (Gesamt:  $n = 57$ ).  
 $n$  = Anzahl der Pferde,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung

Die Körpergewichte beider Gruppen waren nicht normalverteilt, sodass der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test gerechnet wurde. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich des Körpergewichtes zwischen den beiden Behandlungsgruppen, sowohl bei Betrachtung der ITT-Population ( $p = 0,7923$ ), wie auch bei den 52 Probanden der PP-Population ( $p = 0,9635$ ).

### **4.1.3 Klinische allgemeine Untersuchung**

Die klinische allgemeine Untersuchung prä-OP war mit entscheidend, ob die Pferde in die Studie aufgenommen werden konnten. Nur klinisch gesunde Pferde wurden in die Studie eingeschlossen. Bei Ankunft in der Klinik waren einige Pferde nach dem Transport aufgeregt und nervös, was bei manchen Hengsten zu einer erhöhten Herzfrequenz von 52–64 Schlägen pro Minute führte. Bei diesen Pferden wurde die Auskultation des Herzens einige Stunden später wiederholt.

Bei allen für die Studie untersuchten 57 Pferden lagen die Vitalparameter am Morgen vor der Operation im Normbereich und das Verhalten wurde als ruhig und aufmerksam beurteilt.

### **4.1.4 Spezielle andrologische Untersuchung**

Bei 9 von 57 Hengsten wurde die andrologische Untersuchung in Sedation durchgeführt und ein gegebenenfalls inguinal liegender Hoden mittels sonographischer Untersuchung festgestellt. Bei diesen Pferden wurde die gleiche Operationstechnik angewendet, sodass diese Pferde an der Studie teilnehmen konnten.

Als Sedation für die andrologische Untersuchung wurden den betroffenen Pferden 10 µg/kg Körpergewicht Detomidin (Cepesedan RP 10 mg/ml, CP-Pharma) in Kombination mit 10 µg/kg Körpergewicht Butorphanol (Butorgesic® 10 mg/ml, CP-Pharma) intravenös appliziert.

Nach der Sedation war eine gefahrlose Palpation des inguinalen Bereiches in einem Zwangstand möglich und zur sicheren Darstellung wurde bei den fraglich zu palpierenden Hoden eine transkutane sonographische Untersuchung durchgeführt (s. Abschnitt 3.5).

### **4.1.5 SAA-Werte prä-OP**

Ein Einschlusskriterium für die Teilnahme eines Hengstes an der Studie war, dass der SAA-Wert im Serum vor der Kastration unter 45 µg/ml liegen musste. Von den 57 in die Studie aufgenommenen Hengste hatten 2 Hengste kein nachzuweisendes SAA im Serum vor Kastration. Bei 44 von 57 Probanden lag der präoperative SAA-Wert unter 10 µg/ml.

Der Mittelwert der SAA-Werte bei den 57 Hengsten vor der Kastration betrug 6,68 µg/ml. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,7732$ ) (siehe Tabelle 7)

Bei der Auswertung der PP-Population ( $n = 52$ ) beträgt der Mittelwert der SAA-Werte präoperativ  $6,58 \pm 8,12$  µg/ml und es besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p = 0,8111$ ).

	n	M	SD	Md	Minimum	Maximum
TR-Gruppe	28	7,14	5,35	5,45	0	42,7
FL-Gruppe	29	6,24	6,28	3,6	0	26
Gesamt	57	6,68	7,9	4,8	0	42,7

Tabelle 7: SAA-Werte **prä-OP** der beiden Behandlungsgruppen und der Gesamtpopulation (ITT)

$n$  = Anzahl der Pferde,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung,  $Md$  = Median

#### 4.1.6 Medikation

Von den 57 Hengsten erhielten 29 Hengste Flunixin (FL-Gruppe  $n = 29$ ) und 28 Hengste das Präparat Tr14 (TR-Gruppe  $n = 28$ ).

Beide Medikamente wurden gut vertragen. Bei keinem Pferd konnten schwere Nebenwirkungen nach Verabreichung der Studienmedikation beobachtet werden.

#### 4.1.7 Beurteilungen der subkutanen Injektionsstellen

Kein Pferd hat deutlich auf die subkutane Injektion reagiert. Bei 7 von 57 Pferden konnte am nächsten Untersuchungszeitpunkt eine geringgradige Schwellung, kleiner als 1 cm Durchmesser, oder eine mittelgradige Schwellung mit einem Durchmesser von 1-5 cm beobachtet werden. Von den 7 Pferden, die auf die subkutane Injektion mit einer Schwellung reagierten, haben drei Pferde das Präparat Traumeel ad us. vet. injiziert bekommen und vier Pferde physiologische Kochsalzlösung. Bei

allen Pferden bildeten sich die Schwellungen innerhalb von 48 Stunden ohne weitere Behandlung zurück.

### **4.1.8 Kastration**

Die Sedation haben von den 56 von 57 teilnehmenden Hengsten gut vertragen und erwartungsgemäß reagiert. Ein 4-jähriger spanischer Fuchshengst reagierte etwa 5 Minuten nach Applikation der Sedation mit hochgradiger Urtikaria am gesamten Körper und wurde deshalb schon vor Induktion der Allgemeinanästhesie und Durchführung der Kastration von der Studie ausgeschlossen (s. Abschnitt 4.1.9.).

Die Allgemeinanästhesie, sowie die Aufwachphase und das Aufstehen verlief bei allen Probanden komplikationslos. Kein Pferd benötigte während der Operation Notfallmedikamente.

Die intratestikuläre Lidocain-Injektion erfolgte immer nach der sterilen Vorbereitung und konnte bei allen Probanden durchgeführt werden.

Die bedeckte Kastration über einen inguinalen Zugang erfolgte bei allen Pferden ohne Komplikationen.

### 4.1.9 Abbruch von Probanden

Von den 57 Hengsten mussten fünf Pferde im Verlauf von der Studie ausgeschlossen werden.

Pferd Nummer 39, ein 4 Jahre alter spanischer Fuchshengst, musste schon vor der Kastration von der Studie ausgeschlossen werden. Das Pferd entwickelte unmittelbar nach der venösen Injektion von Xylazin über den Venenverweilkatheter eine allergische Reaktion in Form von Urtikaria am gesamten Körper und Schwellungen im Kopfbereich (s. Abb. 9 a, b, c).

Der Fuchshengst hatte etwa 15 Minuten vor Sedation die Studienmedikation erhalten und gehörte zur FL-Gruppe. Zur weiteren Behandlung erhielt das Pferd ein Glucocorticoid und wurde erst am darauffolgenden Tag außerhalb der Studie kastriert.

Vier weitere Hengste fielen nach der Kastration mit Fieber über 39,5°C auf. Da diese Körpertemperatur vor Beginn der Studie als Abbruchkriterium festgelegt wurde, wurden diese vier Hengste von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten Nr. 21 und 27 wurden 36 Stunden nach der Kastration ( $t_5$ ) und die Patienten Nr. 44 und 47 48 Stunden nach der Kastration ( $t_6$ ) ausgeschlossen. Drei dieser Hengste gehörten zur TR-Gruppe und einer zur FL-Gruppe (s. Tabelle 8).



Abbildung 9 a, b, c: Urtikaria (Nesselsucht) am gesamten Körper (a, b) und Schwellungen der Augenlider (c) bei Hengst Nummer 39 unmittelbar nach venöser Injektion eines alpha-2-Agonisten als Sedativum prä-OP.

## Ergebnisse

Pferd Nr.	Alter (in Jahren)	Rasse	KGW	Abbruchgrund	Abbruchzeit	Behandlungsgruppe
21	7	Araber-Hessen-Mix	424 kg	Fieber: 39,6°C	<i>t5</i>	TR
27	1,5	Tinker-Mix	420 kg	Fieber: 40,0°C	<i>t5</i>	TR
39	4	PRE	424 kg	Urtikaria	<i>t0</i>	FL
44	4	Trakehner	551 kg	Fieber: 39,6°C	<i>t6</i>	TR
47	4	Deutsches Reitpony	379 kg	Fieber: 39,8°C	<i>t6</i>	FL

*Tabelle 8: Daten der fünf Pferde, die im Verlauf aus der Studie herausgenommen wurden.*

### 4.2 Post-operative Blutuntersuchungen

Zu drei Zeitpunkten nach der Kastration wurden Blutuntersuchungen durchgeführt. Die statistische Berechnung wurde mit den Messwerten der Probanden durchgeführt, die das Studienprotokoll vollständig abgeschlossen haben. Diese 52 Pferde bilden die sogenannte Per-Protokoll Population (PP) und davon gehören 27 Pferde zu der FL-Gruppe und 25 Pferde zu der TR-Gruppe.

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen sind grafisch sowohl als Box-Whisker-Grafik und als Liniendiagramm dargestellt und als Werte in einer Tabelle angegeben.

In den Box-Whisker-Grafiken sind der Medianwert, die oberen und unteren Quartile, Minimum- und Maximumwerte, sowie die Ausreißer (als Kreise gekennzeichnet) ersichtlich. In den Liniendiagrammen sind die arithmetischen Mittelwerte und das 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

#### 4.2.1 Serum-Amyloid A

Die Mittelwerte der SAA-Messungen, die Standardabweichungen und die  $p$ -Werte sind im Anhang in Tabelle A1 dargestellt. Es besteht zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei genauer Betrachtung der  $p$ -Werte fällt auf, dass zum Zeitpunkt 24 Stunden postoperativ ( $t_4$ ) der  $p$ -Wert mit  $0,0545$  nur knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von  $0,05$  liegt.

##### *Zeitlicher Verlauf:*

Mit Hilfe des Friedman-Test mit Messwiederholung bezüglich der Zeit wurden die SAA-Konzentrationen im Blut der Pferde getrennt für die beiden Behandlungsgruppen untersucht. Die Berechnungen haben ergeben, dass in beiden Gruppen die Werte nach der Kastration signifikant ansteigen. Die SAA-Serumkonzentrationen erreichen einen Höhepunkt 48 Stunden nach der Kastration, sinken anschließend wieder ab, bleiben aber zum letzten Messzeitpunkt weiterhin erhöht.

Nach der Bonferroni-Korrektur zur Vermeidung einer Alphafehlerkumulierung ist sowohl bei der TR-Gruppe wie auch bei der FL-Gruppe nur der Vergleich zwischen den Zeitpunkten  $t_4$  und  $t_7$  nicht signifikant. Alle anderen Vergleiche sind signifikant:

Vergleich  $t-1$  zu  $t4$ : TR-Gruppe:  $p < 0,0001$ ; FL-Gruppe:  $p < 0,0001$

Vergleich  $t-1$  zu  $t6$ : TR-Gruppe:  $p < 0,0001$ ; FL-Gruppe:  $p < 0,0001$

Vergleich  $t-1$  zu  $t7$ : TR-Gruppe:  $p < 0,0001$ ; FL-Gruppe:  $p = 0,0001$

Vergleich  $t4$  zu  $t6$ : TR-Gruppe:  $p = 0,0015$ ; FL-Gruppe:  $p < 0,0001$

Vergleich  $t4$  zu  $t7$ : TR-Gruppe:  $p = 1,000$ ; FL-Gruppe:  $p = 1,0000$

Vergleich  $t6$  zu  $t7$ : TR-Gruppe:  $p = 0,0007$ ; FL-Gruppe:  $p < 0,0001$

( $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten)

Der Verlauf der SAA-Messwerte der beiden Behandlungsgruppen ist in Abbildung 10 dargestellt.

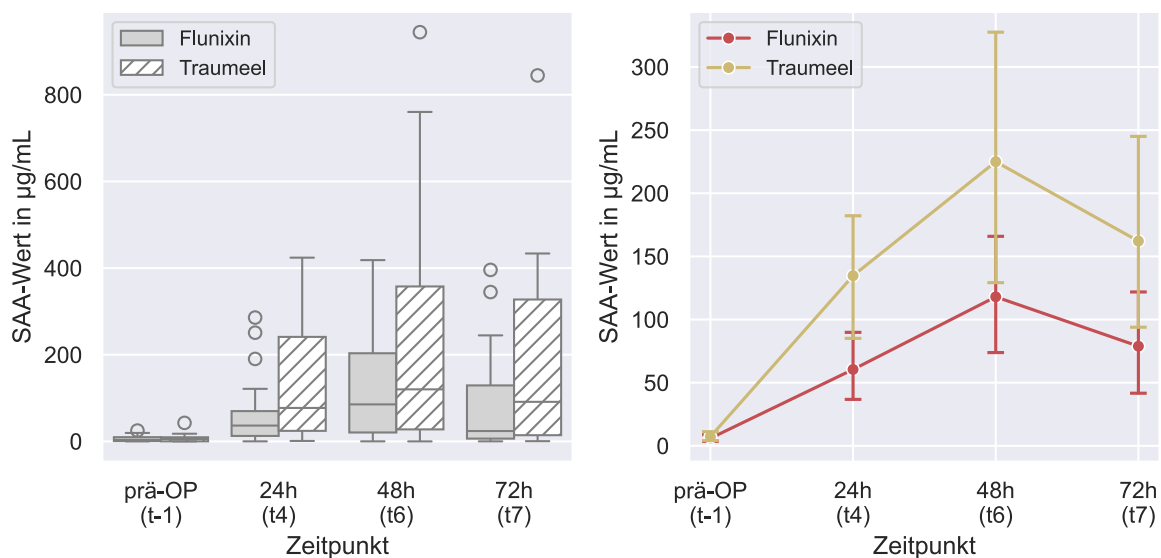


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der SAA-Messwerte der beiden Behandlungsgruppen im Beobachtungszeitraum (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

#### 4.2.2 Gesamtleukozytenzahl

Die Messwerte der Gesamtleukozytenzahl (WBC) der beiden Behandlungsgruppen sind in Abbildung 11 dargestellt und im Anhang in Tabelle A2 dokumentiert. Es gab zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen

##### Zeitlicher Verlauf:

Die Messwerte der Gesamtleukozytenzahl steigen in den 24 Stunden nach der Kastration in beiden Gruppen an, aber nur in der TR-Gruppe ist dieser Anstieg von  $t-1$  zu  $t4$  signifikant ( $p < 0,0001$ ). Auch bei dem Vergleich der Messzeitpunkte  $t4$  zu  $t6$ ,

sowie  $t_6$  zu  $t_7$  gibt es einen signifikanten Unterschied bei der TR-Gruppe (Vergleich 24h ( $t_4$ ) zu 48h ( $t_6$ ):  $p = 0,0234$ , Vergleich 48h ( $t_6$ ) zu 72h ( $t_7$ ):  $p < 0,0001$ ).

Bei Betrachtung der Messwerte der FL-Gruppe sind lediglich die Vergleiche zwischen den Zeitpunkten 24h ( $t_4$ ) und 48h ( $t_6$ ) sowie 24h ( $t_4$ ) und 72h ( $t_7$ ) signifikant ( $p = 0,0466$  und  $p = 0,0013$ ).

Die Messwerte bleiben zu allen Messzeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches ( $3,5-9,4 \times 10^9/L$ ) (Bauer & Keresztes, 2017).

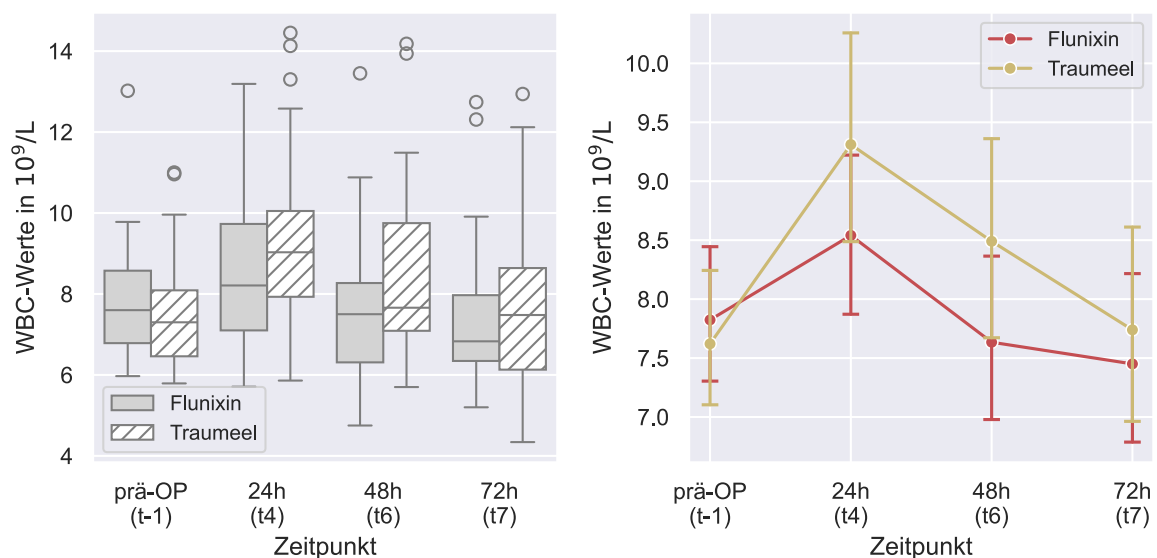


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der Gesamtleukozytenzahl (WBC) im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

#### 4.2.3 Neutrophile Granulozyten

Die Mittelwerte der neutrophilen Granulozyten (NG) in beiden Behandlungsgruppen liegen zu jedem Messzeitpunkt im Referenzbereich von  $1,6 - 6,4 \times 10^9/L$  (Bauer & Keresztes, 2017). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden (s. Anhang Tabelle A3).

##### Zeitlicher Verlauf:

Bei dem Vergleich der Messwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten getrennt nach den beiden Behandlungsgruppe ist bei der TR-Gruppe nur der Vergleich zwischen den Zeitpunkten  $t_{-1}$  und  $t_7$  nicht signifikant. Alle anderen Paarvergleiche sind signifikant.

Bei der FL-Gruppe sind die Vergleiche zwischen den Zeitpunkten  $t-1$  und  $t6$  sowie  $t-1$  und  $t7$  nicht signifikant. Alle anderen Paarvergleiche sind signifikant.

Das bedeutet, dass die Messwerte in beiden Gruppen nach der Kastration signifikant ansteigen, mit einem Peak bei  $t4$  und anschließend signifikant absinken (s. Abbildung 12).

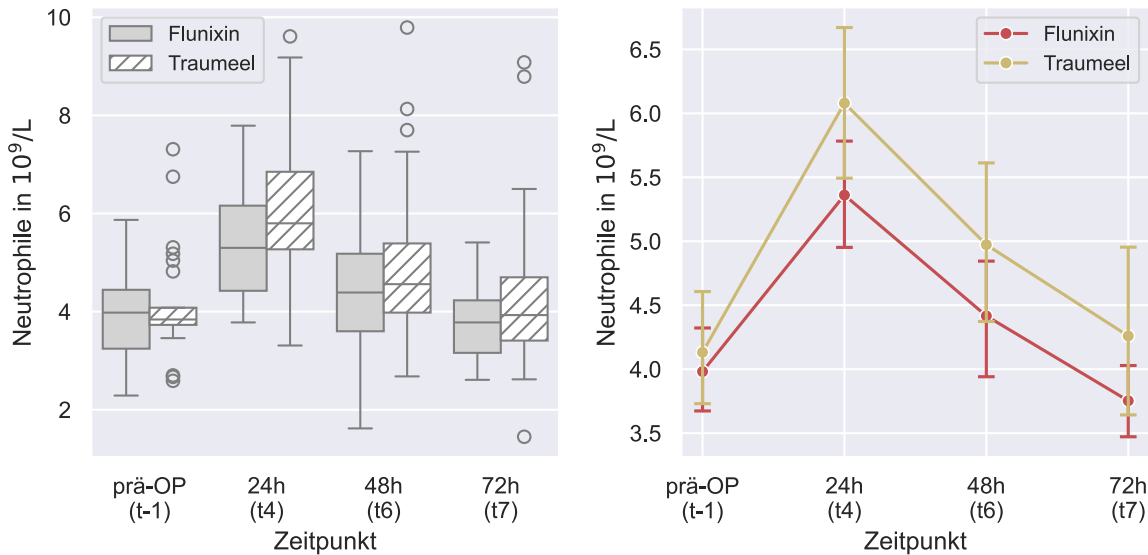


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der neutrophilen Granulozyten im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

#### 4.2.4 Fibrinogen

Ein signifikanter Unterschied der Fibrinogenmesswerte zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist zu keinem Zeitpunkt nachweisbar und auch der Referenzbereich von 1,1 – 3,5 g/L (Bauer & Keresztes, 2017) wird von den Mittelwerten im Beobachtungszeitraum nicht überschritten (s. Anhang Tabelle A4).

##### Zeitlicher Verlauf:

Die Fibrinogen Werte steigen im Zeitraum nach der Kastration langsam, aber kontinuierlich in beiden Gruppen an (s. Abbildung 13). Bei der Beurteilung des Einflussfaktors „Zeit“ auf den Anstieg der Fibrinogen-Messwerte konnte mit Hilfe des Friedman-Tests nachgewiesen werden, dass in beiden Behandlungsgruppen nur der Vergleich zwischen den Zeitpunkten  $t6$  und  $t7$  NICHT signifikant ist. Alle anderen Vergleiche der Messzeitpunkte sind signifikant.

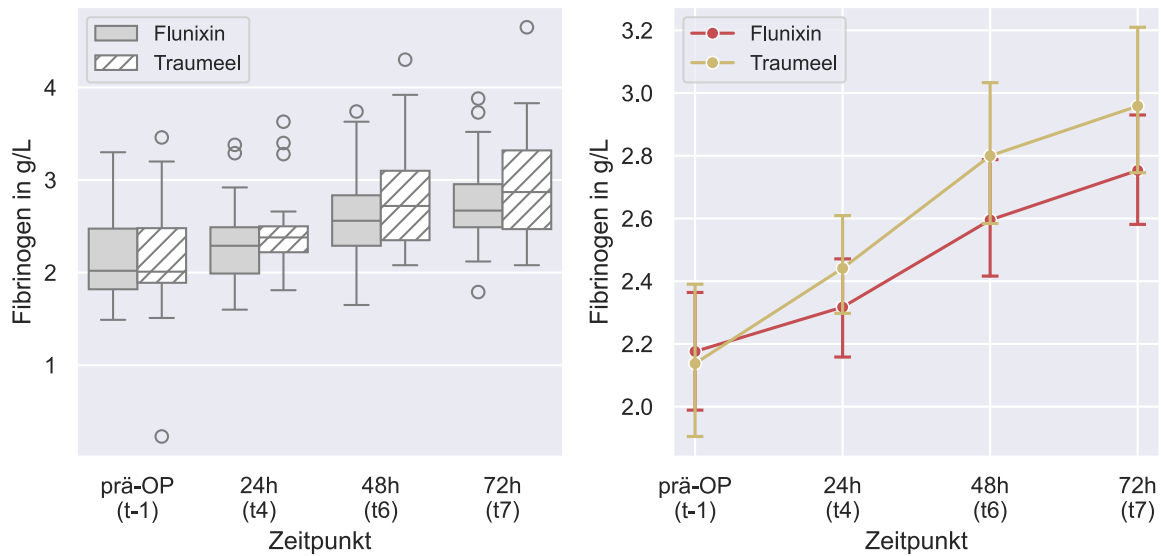


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der Fibrinogen-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

#### 4.2.5 Albumin

Albumin ist ein negatives APP, was bedeutet, dass seine Konzentration im Blut bei einer APP abnimmt. Die Mittelwerte befinden sich alle im Referenzbereich von 27,4 – 35,7 g/L (Bauer & Keresztes, 2017). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (s. Anhang Tabelle A5). Da die Daten zum Messzeitpunkt  $t-1$  und  $t6$  normalverteilt sind und eine Varianzhomogenität aufweisen, wurde zu diesen Zeitpunkten der Zweistichproben-t-Test angewendet. Zu den Zeitpunkten  $t4$  und  $t7$  sind die Daten nicht normalverteilt, sodass in diesen Fällen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde.

Der Verlauf der Albuminkonzentrationen sind in Abbildung 14 dargestellt.

## Ergebnisse

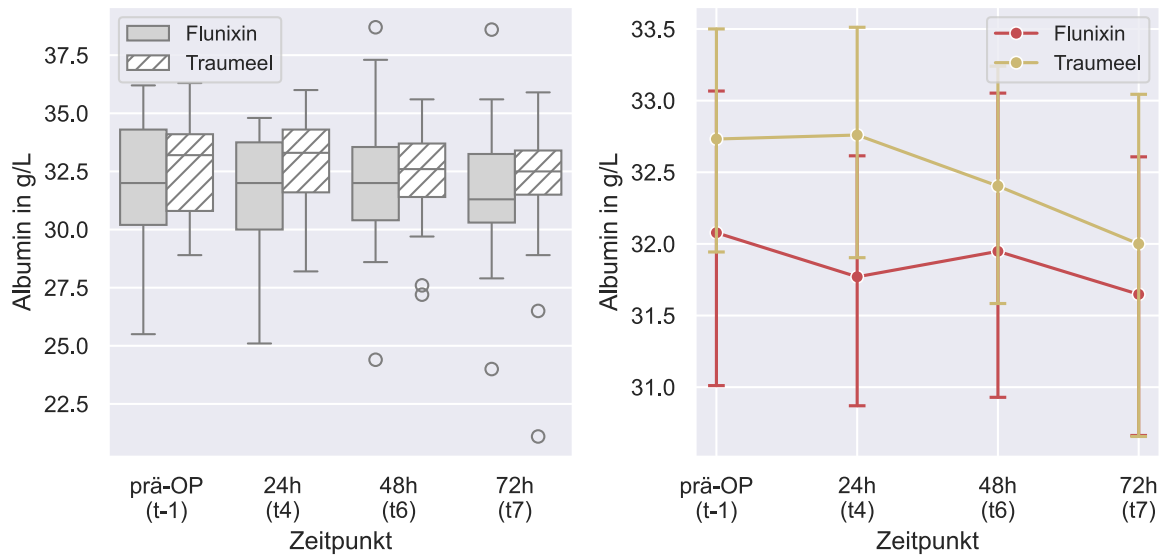


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Albumin-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

### 4.2.6 Eisen

Die Verlaufskurve der mittleren Eisenwerte der Probanden zeigt deutlich, dass Eisen ein negativer Akute-Phase-Reaktant ist (s. Abbildung 15). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen liegt zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied vor (s. Anhang Tabelle A6). Die Daten waren zu allen Zeitpunkten nicht normalverteilt, sodass der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet wurde.

#### Zeitlicher Verlauf:

Insgesamt zeigen die Eisenmittelwerte beider Behandlungsgruppen einen ähnlichen Verlauf. Mit Hilfe des Friedman-Test kann nachgewiesen werden, dass in beiden Behandlungsgruppen die Messwerte nach der Kastration signifikant absinken:

Vergleich  $t-1$  zu  $t4$ : FL- und TR- Gruppe  $p < 0,0001$ .

24 Stunden nach der Kastration ( $t4$ ) liegt der Eisenmittelwert in der TR-Gruppe bei  $10,72 \mu\text{mol/L}$  und in der FL-Gruppe bei  $11,98 \mu\text{mol/L}$  und damit in beiden Gruppen unterhalb Referenzintervalls von  $14 - 43 \mu\text{mol/L}$  (Bauer & Keresztes, 2017).

In beiden Gruppen steigen die Messwerte im weiteren Verlauf wieder an und bei dem Vergleich der Zeitpunkte  $t4$  zu  $t6$  und  $t4$  zu  $t7$  liegt in beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter Unterschied vor:

Vergleich  $t4$  zu  $t6$ : TR-Gruppe:  $p < 0,0001$ ; FL-Gruppe:  $p = 0,0002$

Vergleich  $t_4$  zu  $t_7$ : TR-Gruppe:  $p < 0,0001$ ; FL-Gruppe:  $p < 0,0001$ .

Zu den Zeitpunkten  $t_6$  und  $t_7$  liegen die Messwerte zwar innerhalb des Referenzbereiches, bleiben aber signifikant unterhalb der präoperativen Ausgangsmesswerte:

Vergleich  $t_1$  zu  $t_6$ : TR-Gruppe:  $p = 0,0020$ ; FL-Gruppe:  $p = 0,0447$

Vergleich  $t_1$  zu  $t_7$ : TR-Gruppe:  $p = 0,0413$ ; FL-Gruppe:  $p = 0,0041$ .

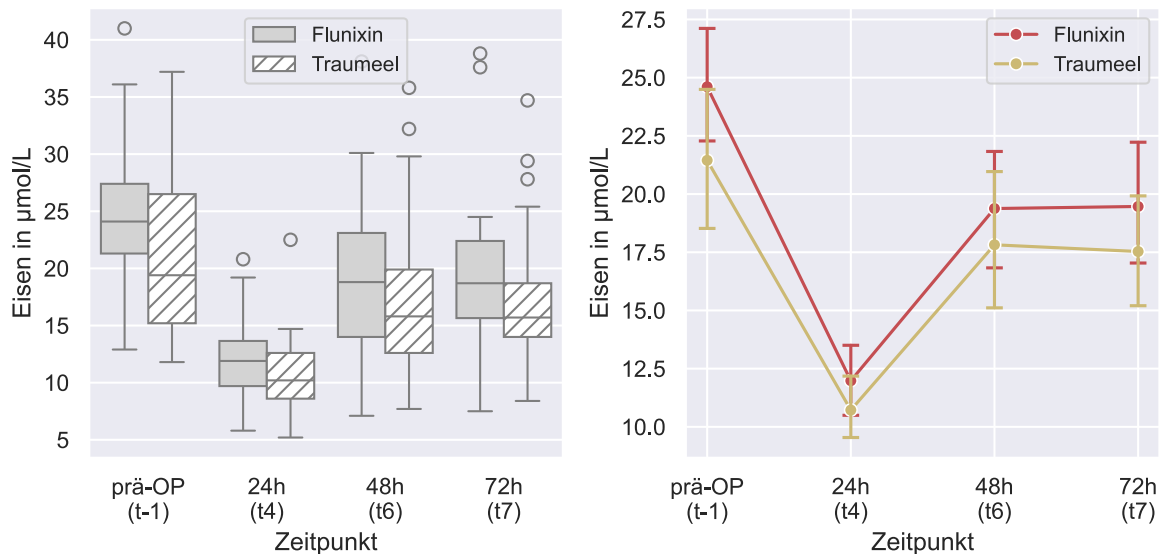


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der Eisen-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

#### 4.2.7 Interleukin-1 $\beta$

Die Mittelwerte der beiden Behandlungsgruppen und die  $p$ -Werte sind im Anhang in Tabelle A7 angegeben. Es liegt zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Ein Pferd in der FL-Gruppe zeigte schon präoperativ sehr hohe IL-1 $\beta$ -Werte (s. Abbildung 16).

Es ist zu beachten, dass der Testhersteller eine untere Nachweisgrenze von 5,9 pg/ml angibt und Werte, die darunter liegen, eher dem Hintergrundrauschen zuzuordnen sind und daher nicht bewertet werden sollten.

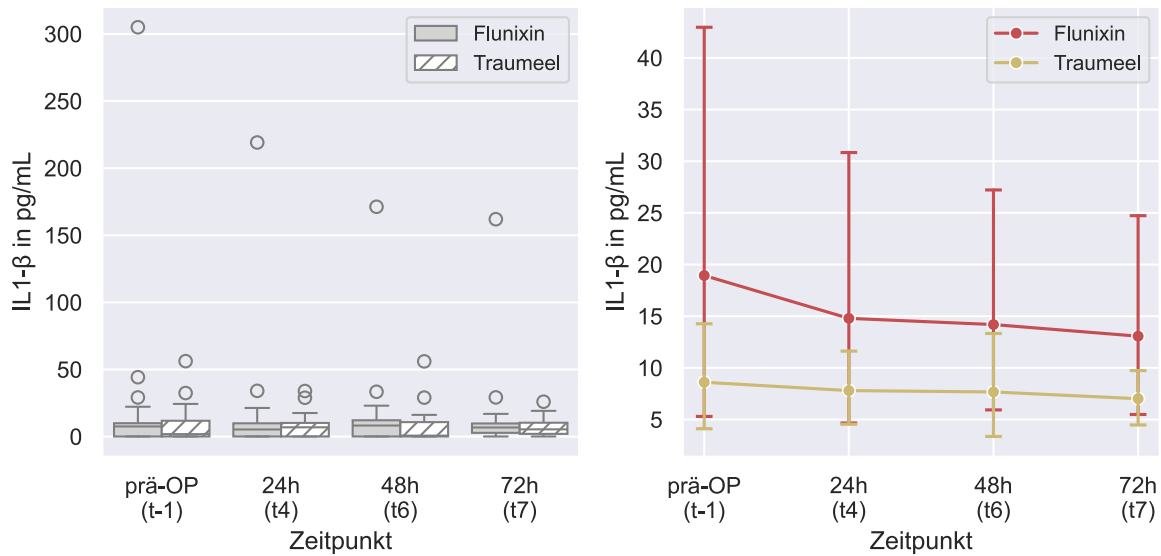


Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der Interleukin-1 $\beta$ -Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

#### 4.2.8 Cortisol

Cortisol wurde bei den Pferden als Messparameter für Stress gemessen. Der Referenzbereich für Cortisol beim Pferd liegt bei 30 – 70 ng/ml (Laboklin, 2023).

Die mittleren Cortisolwerte der Probanden beider Behandlungsgruppen sind präoperativ am höchsten. Postoperativ sinken sie in beiden Gruppen ab (s. Abbildung 17). An drei Messzeitpunkten ( $t-1$ ,  $t6$ ,  $t7$ ) waren die Daten normalverteilt, sodass für diese Daten der Zweistichproben-t-Test angewendet wurde. Zum Zeitpunkt  $t4$  waren die Daten nicht normalverteilt und es wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Diese Berechnung ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit  $p = 0,0479$ , wobei der  $p$ -Wert nur knapp unter dem festgelegten Grenzwert von 0,05 liegt (s. Tabelle 9).

## Ergebnisse

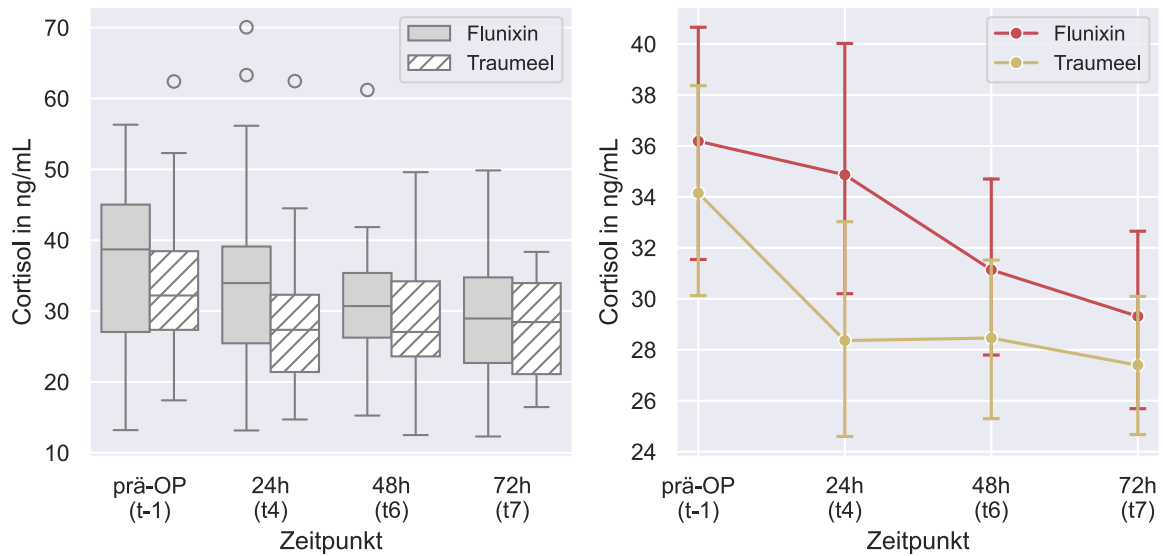


Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der Cortisol-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

		TR-Gruppe Cortisol (ng/ml)	FL-Gruppe Cortisol (ng/ml)
t-1	M	34,17	36,2
	SD	10,9	12,17
	p =	0,5308	
t4	M	28,38	34,89
	SD	10,89	13,64
	p =	0,0479	
t6	M	28,48	31,16
	SD	8,45	9,38
	p =	0,2863	
t7	M	27,42	29,34
	SD	7,14	9,37
	p =	0,4135	

Tabelle 9: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Cortisol-Werte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (p-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.  $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### 4.2.9 Kreatinin

Der Kreatinin-Wert ist ein Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion und wurde routinemäßig als ein blutchemischer Parameter bei allen Probanden zu den 4 Messzeitpunkten bestimmt. Der Referenzbereich für Kreatinin liegt bei Pferden zwischen 76,8-146,7  $\mu\text{mol/L}$  (Bauer & Keresztes, 2017).

Bei der statistischen Auswertung zeigte der Shapiro-Wilk-Test, dass die Kreatinin-Messwerte zu allen Messzeitpunkten normalverteilt waren, und der Levene-Test, dass die Daten Varianzhomogenität aufwiesen. Der Zweistichproben-t-Test wurde zu allen vier Messzeitpunkten durchgeführt. Die Berechnungen haben ergeben, dass die mittleren Messwerte beider Behandlungsgruppen zwar innerhalb des Referenzbereiches bleiben, jedoch zu den Zeitpunkten  $t_6$  und  $t_7$  ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorliegt. Die Messwerte in der FL-Gruppe sind zu diesen Zeitpunkten signifikant höher als die Werte der TR-Gruppe. Der größte Unterschied zwischen den Messwerten der Behandlungsgruppen ist 48 Stunden ( $t_6$ ) nach der Operation nachweisbar. Der  $p$ -Wert beträgt zu diesem Zeitpunkt  $0,0019$  (s. Tabelle 10).

In Abbildung 18 ist der zeitliche Verlauf der Kreatinin-Messwerte dargestellt.

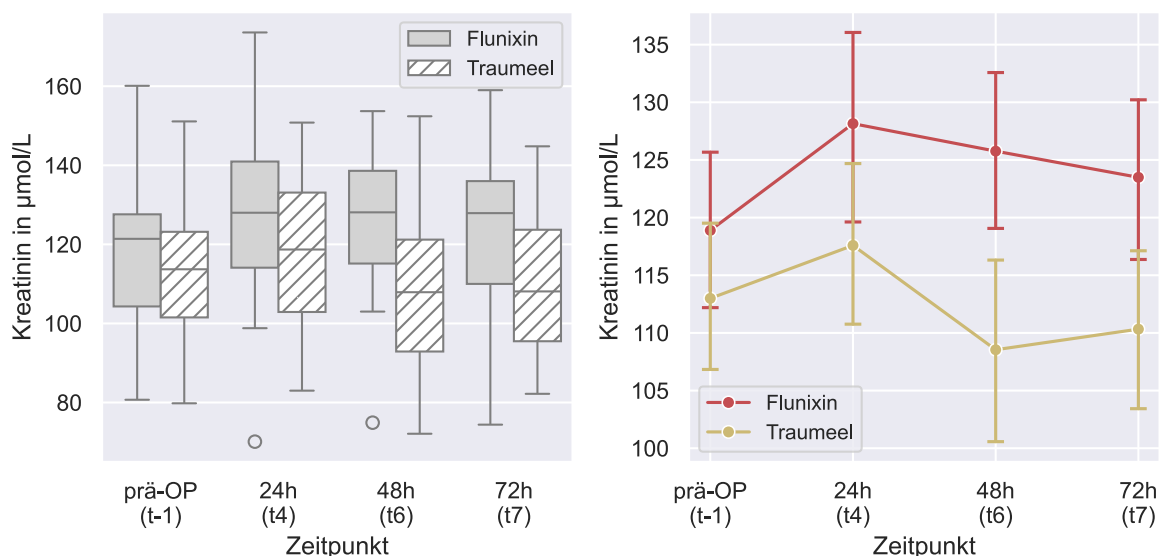


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Kreatinin-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

## Ergebnisse

		TR-Gruppe Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	FL-Gruppe Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )
t-1	<i>M</i>	113	119
	<i>SD</i>	16,91	18,32
	<i>p =</i>	<i>0,2400</i>	
t4	<i>M</i>	117,59	128,15
	<i>SD</i>	18,01	21,98
	<i>p =</i>	<i>0,0651</i>	
t6	<i>M</i>	108,54	125,76
	<i>SD</i>	19,95	17,88
	<i>p =</i>	<i>0,0019</i>	
t7	<i>M</i>	110,33	123,49
	<i>SD</i>	17,91	19,29
	<i>p =</i>	<i>0,0141</i>	

*Tabelle 10: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Kreatinin-Werte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (p-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.*

*$p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.*

### 4.3 Pain Scoring

#### 4.3.1 HGS

Postoperativ wurde das Live-Scoring des “Horse Grimace Scale” nach Dalla Costa et al. (2014) zu 7 Zeitpunkten angewendet ( $t_1$ –  $t_7$ ) und die höchsten Punktezahlen wurden zum Zeitpunkt  $t_2$  (8 Stunden post-OP) erreicht. Bei der präoperativen Messung und auch 72 Stunden postoperativ ( $t_7$ ) wurde der HGS für alle Probanden mit 0 bewertet. Die erhobenen Messparameter des HGS sind zu allen Zeitpunkten nicht normalverteilt, sodass für die statistische Auswertung der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet wurde. Zu keinem Zeitpunkt liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Live-Scoring des Horse Grimace Scale vor.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der postoperativen Messungen unterteilt in die beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert sind in Tabelle 11 zu den aufgeführt. In Abbildung 19 sind die Ergebnisse als Boxplots dargestellt.

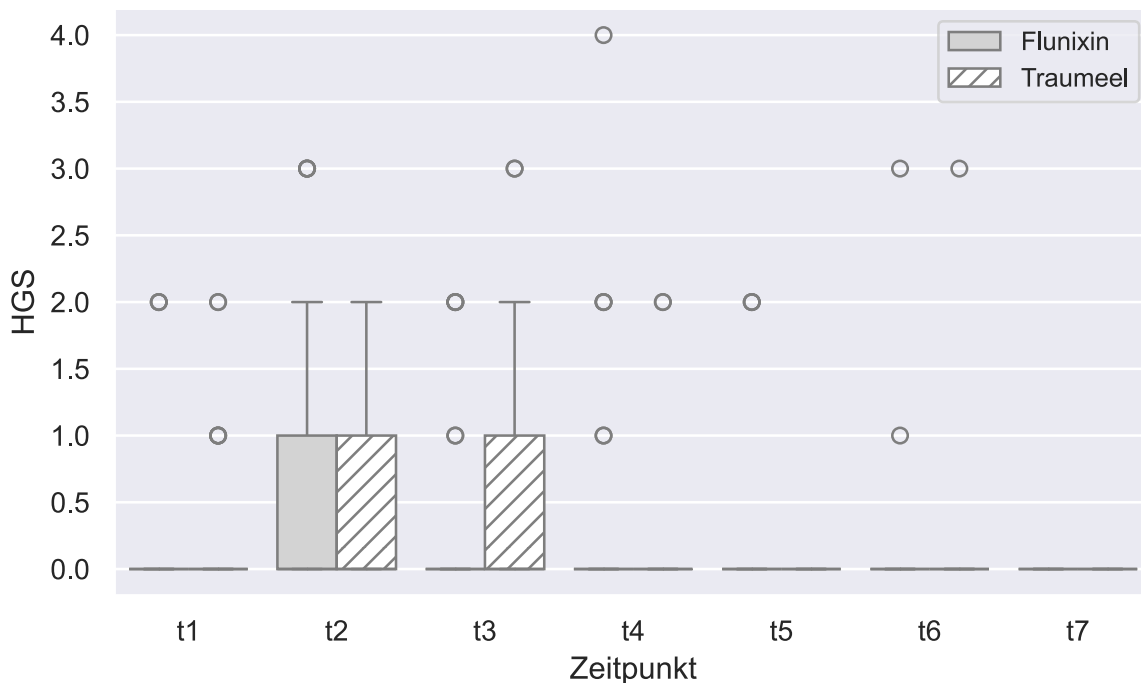


Abbildung 19: Horse Grimace Scale

Dargestellt als Box-Whisker-Grafik ist der Median der Gesamtpunktzahl (in beiden Behandlungsgruppen liegt der Median bei allen Zeitpunkten bei 0), sowie das 10-90 Perzentil des HGS nach Dalla Costa et al. (2014) zu den einzelnen Messzeitpunkten nach der Kastration. Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet.

## Ergebnisse

		TR-Gruppe	FL-Gruppe
<i>t1 (4h post-OP)</i>	<i>M</i>	0,32	0,22
	<i>SD</i>	0,63	0,64
	<i>p =</i>	<i>0,2968</i>	
<i>t2 (8h post-OP)</i>	<i>M</i>	0,64	0,78
	<i>SD</i>	0,86	1,21
	<i>p =</i>	<i>0,8114</i>	
<i>t3 (12h post-OP)</i>	<i>M</i>	0,56	0,37
	<i>SD</i>	0,96	0,74
	<i>p =</i>	<i>0,4378</i>	
<i>t4 (24h post-OP)</i>	<i>M</i>	0,16	0,44
	<i>SD</i>	0,55	0,97
	<i>p =</i>	<i>0,1699</i>	
<i>t5 (36h post-OP)</i>	<i>M</i>	0,00	0,22
	<i>SD</i>	0,00	0,64
	<i>p =</i>	<i>0,0891</i>	
<i>t6 (48h post-OP)</i>	<i>M</i>	0,12	0,15
	<i>SD</i>	0,6	0,60
	<i>p =</i>	<i>0,6181</i>	
<i>t7 (72h post-OP)</i>	<i>M</i>	0	0
	<i>SD</i>	0	0
	<i>p =</i>	<i>/</i>	

*Tabelle 11: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der beiden Behandlungsgruppen, sowie der sowie der Signifikanzwert (p-Wert) des HGS zu den 7 Messzeitpunkten nach der Kast-ration.*

*Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.*

### 4.3.2 CPS

Der Composite Pain Score nach Bussières et al. (2008) wurde leicht modifiziert zu sieben Zeitpunkten nach der Kastration bei den Probanden angewendet. Das Scoring wurde immer im Anschluss an die Beurteilung vom HGS durchgeführt, sodass die Pferde zunächst ohne menschliche Beeinflussung beobachtet und beurteilt werden konnten.

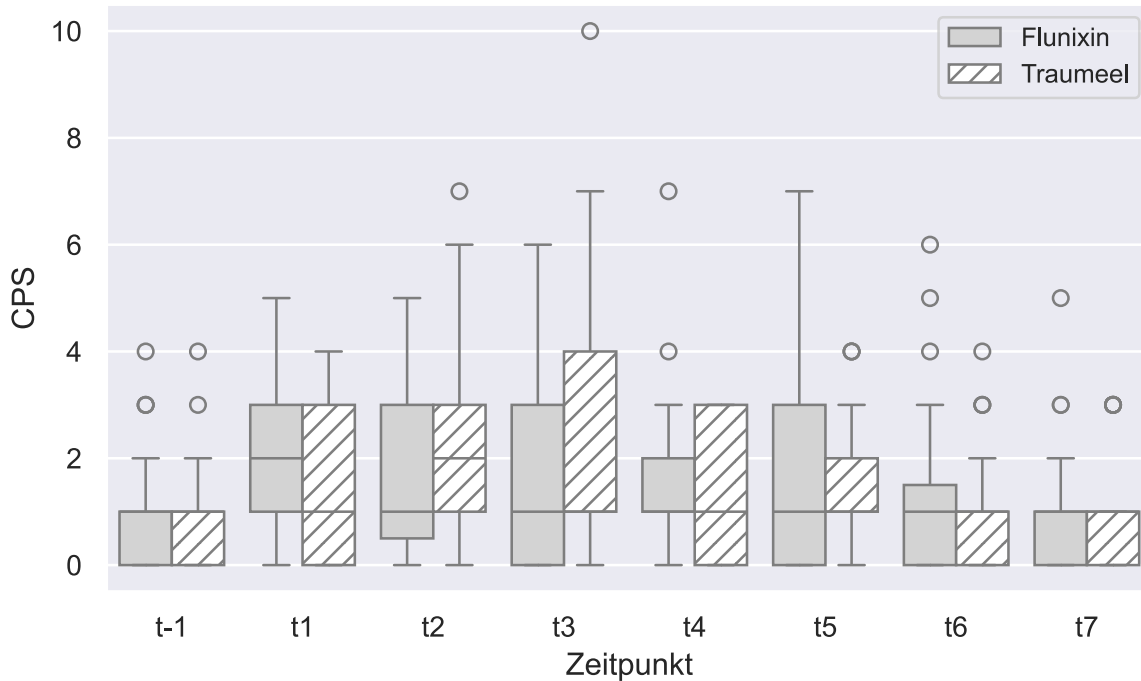
		TR-Gruppe	FL-Gruppe
<i>t-1 (pr�a-OP)</i>	<i>M</i>	0,88	1,04
	<i>SD</i>	1,01	1,09
	<i>p =</i>	<i>0,6060</i>	
<i>t1 (4h post-OP)</i>	<i>M</i>	1,6	2,22
	<i>SD</i>	1,44	1,67
	<i>p =</i>	<i>0,1790</i>	
<i>t2 (8h post-OP)</i>	<i>M</i>	2,52	1,70
	<i>SD</i>	2,08	1,71
	<i>p =</i>	<i>0,1277</i>	
<i>t3 (12h post-OP)</i>	<i>M</i>	2,44	1,85
	<i>SD</i>	2,53	1,94
	<i>p =</i>	<i>0,3877</i>	
<i>t4 (24h post-OP)</i>	<i>M</i>	1,24	1,56
	<i>SD</i>	1,27	1,55
	<i>p =</i>	<i>0,4520</i>	
<i>t5 (36h post-OP)</i>	<i>M</i>	1,44	1,59
	<i>SD</i>	1,33	1,82
	<i>p =</i>	<i>0,8051</i>	
<i>t6 (48h post-OP)</i>	<i>M</i>	1,00	1,37
	<i>SD</i>	1,16	1,62
	<i>p =</i>	<i>0,4954</i>	
<i>t7 (72h post-OP)</i>	<i>M</i>	1,04	0,93
	<i>SD</i>	1,21	1,17
	<i>p =</i>	<i>0,8593</i>	

Tabelle 12: Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) des CPS zu den 8 Messzeitpunkten. Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die Mittelwerte und die Standardabweichung des CPS live Scorings sind in Tabelle 12 dokumentiert. Auch diese Daten sind zu allen Zeitpunkten nicht normalverteilt, so dass für die statistische Auswertung der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test

## Ergebnisse

angewendet wurde. Zu keinem Zeitpunkt gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse des modifizierten CPS als Boxplots.



*Abb. 20: modifizierter Composite Pain Scale*  
Dargestellt als Box-Whisker-Grafik ist der Median der Gesamtpunktzahl, sowie das 10-90 Perzentil des CPS nach Bussières et al. (2008) zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet.

### **4.4 Wundbeurteilungen**

Die Kastrationswunden wurden bei allen Pferden post-OP zu 7 Zeitpunkten beurteilt. Dazu wurde mit einer Taschenlampe von jeder Seite die Inguinalregion beleuchtet und bei kooperativen Pferden ein Foto der Naht angefertigt. Es wurde das Ausmaß der Schwellung, wenn möglich die Art der Schwellung durch Palpation (bei kooperativen Pferden), die Nahtadaptation und eine eventuelle Exsudation beurteilt.

#### **4.4.1 Schwellung**

27% (14 von 52) der Pferde zeigten während der gesamten Studienzeit keine oder nur eine geringgradige Schwellung im Bereich der Kastrationswunden.

Die anderen 38 Probanden fielen mindestens an einem Zeitpunkt an mindestens einer Kastrationswunde mit einer vermehrten Schwellung (Grad 2-4) auf. Von diesen 38 Pferden waren 19 Pferde in der FL-Gruppe und 19 Pferde in der TR-Gruppe.

Anhand der Abbildung 21 a und b, in der die Beurteilung der Schwellungen um die Kastrationswunden als Box-Whisker-Grafik dargestellt wurde, lässt sich erkennen, dass eine eventuell entstehende Schwellung häufig erst nach etwa 12 Stunden ersichtlich wird.

## Ergebnisse

Abbildung 21a:

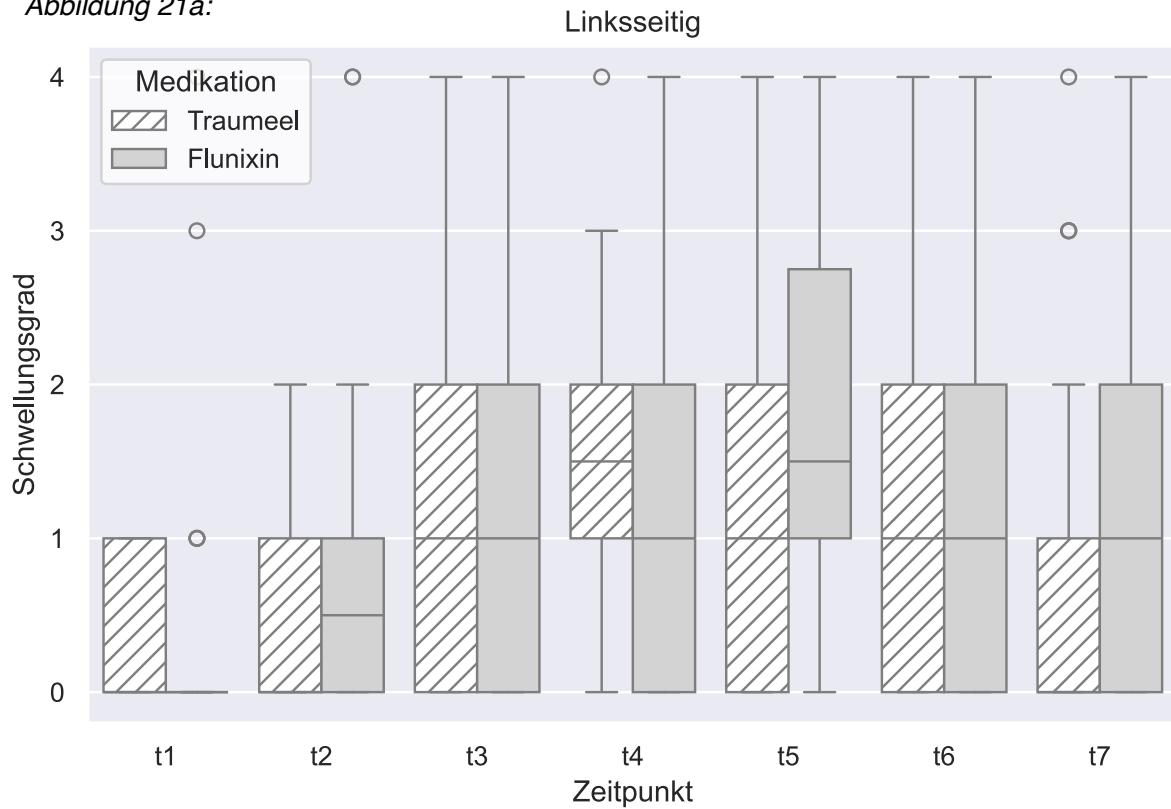


Abbildung 21b:

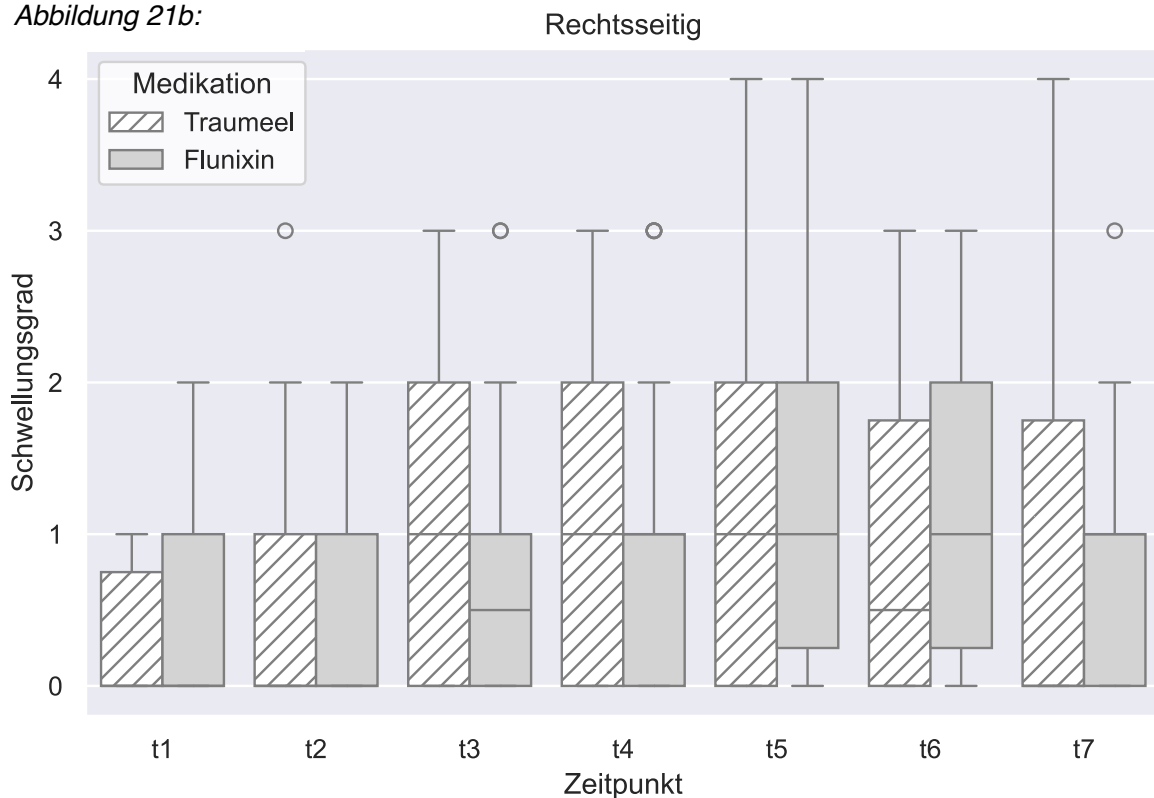


Abbildung 21a, b: Beurteilung der Schwellungsgrade der linken (a) und rechten (b) Kastrationswunden als Box-Whisker-Grafik dargestellt. Eingezeichnet ist der Median der erhobenen Werte, sowie das 10-90 Perzentil zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet.

### 4.4.2 Nahtadaptation

Das Aneinanderliegen der Wundränder wurde, wie die Schwellung adspektorisch beurteilt. Beim ersten Untersuchungszeitpunkt ( $t_1$ , 4h post-OP), waren alle Wundnähte unauffällig und alle rechtsseitigen Nähte blieben bis zum Zeitpunkt  $t_5$  (36 Stunden nach der Kastration) vollständig geschlossen. Bei sechs Pferden (Patienten Nr. 24, 26, 47, 49, 52, 54) wurde im Beobachtungszeitraum ein Auseinanderweichen der Wundränder dokumentiert. Ein Pferd (Nr. 49) gehörte zur TR-Gruppe und fünf Pferde zur FL-Gruppe.

8 Stunden ( $t_2$ ) und 12 Stunden ( $t_3$ ) nach der Kastration fiel nur bei einem Pferd (Patient Nr. 52) die linke Naht auf, die sich um etwa 25 – 49% gelöst hatte.

Zum Zeitpunkt  $t_4$  (24h post-OP) war die linke Kastrationswunde bei insgesamt fünf Pferden (Patienten Nr. 24, 47, 49, 52, 54) auffällig. Drei Pferde zeigten eine geringgradige Nahtdehiszenz, so dass weniger als 25% Naht nicht mehr vollständig adaptiert waren (s. Abbildungen 22 a, b) und bei zwei Pferden konnte beobachtet werden, dass die Wundränder der linken Kastrationsnaht 25 – 49% nicht mehr vollständig aneinander lagen (s. Abbildung 25 a).

Zum Zeitpunkt  $t_5$  (36 Stunden nach der Kastration) war die linke Wunde noch bei zwei Pferden auffällig. Ein Pferd (Patient Nr. 54) zeigte ein geringgradiges (Grad 1 <25% Nahtdehiszenz) Auseinanderweichen der Wundränder (s. Abbildung 23) und bei einem Probanden (Patient Nr. 52) war weiterhin mit einer Nahtdehiszenz von etwa 25-49% der Nahtlänge auffällig. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt fiel erstmalig die rechte Kastrationswunde mit einer geringgradigen Nahtdehiszenz von weniger als 25% bei einem Kaltblutpferd (Patient Nr. 26) auf. 48 Stunden nach der Kastration ( $t_6$ ) waren die Befunde identisch.

Zum letzten Untersuchungszeitpunkt waren die rechte Kastrationswunde von Patient Nr. 26 (s. Abbildung 24) und die linke Kastrationswunde von Patient Nr. 52 (s. Abbildung 25 b) mit jeweils einer Nahtdehiszenz von etwa 25 – 49% der Gesamtlänge auffällig.

## Ergebnisse

	Wundränder weichen auseinander	Wundränder sind vollständig adaptiert	Gesamt
FL-Gruppe	5	22	27
TR-Gruppe	1	24	25

Tabelle 13: 2 x 2 Kontingenztafel mit den absoluten Häufigkeiten für die Adaption der Wundränder.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde der exakte Fisher Tests angewendet. Hierfür wurde eine 2 x 2 Felder Kontingenztafel aufgestellt (s. Tabelle 13).

Der Wert für die Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt  $p = 0,1928$ .

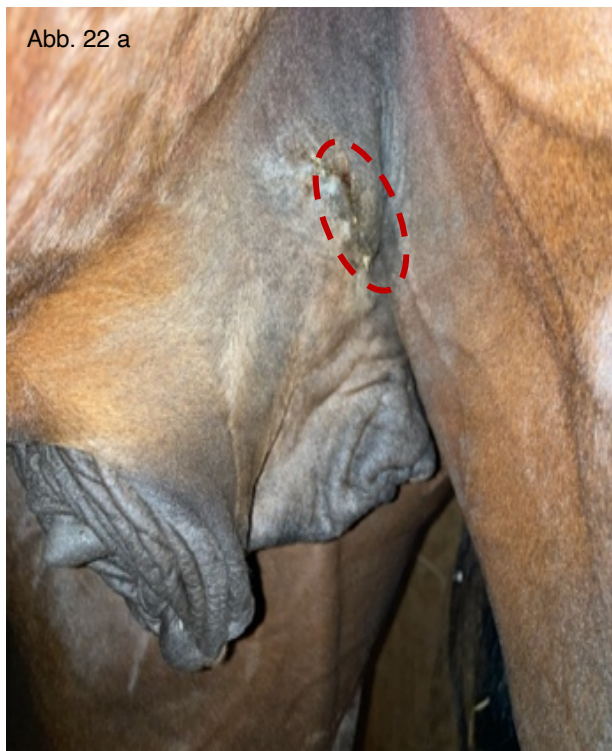


Abbildung 22 a, b: Zwei Beispiele von linken Kastrationswunden, die zum Zeitpunkt t4 mit einer Nahtdehiszenz von  $<25\%$  (Score 1) bewertet wurden.

a: Patient Nr. 47, b: Patient Nr. 49



*Abbildung 23: linke Kastrationswunde von Patient Nr. 54 zum Zeitpunkt t5.  
Abbildung 24: rechte Kastrationswunde von Patient Nr. 26 zum Zeitpunkt t7.*



*Abbildung 25 a, b: Fotos der linken Kastrationswunde von Patient Nr. 52.  
a: 24 Stunden post-OP (t4), b: 72 Stunden post-OP (t7)*

#### 4.4.3 Exsudation

Eine eventuelle Exsudation aus der Kastrationswunde wurde ebenfalls zu allen 7 Zeitpunkten erfasst. Dafür wurde zunächst beurteilt, ob die Exsudationsmenge wenig (Grad 1), mäßig (Grad 2) oder viel (Grad 3) beträgt. Weiterhin wurde beurteilt, ob es sich um seröses, blutig-seröses, blutiges, fibrinöses oder purulent erscheinendes Exsudat handelt.

Geringgradig (entspricht einzelne Tropfen) seröses, blutig-seröses und blutiges Exsudat kann im Rahmen einer physiologischen Wundheilung nach der Kastration als harmlose Erscheinung auftreten. Nur bei einem Pferd (Nr. 52) war eine vermehrte seröse Exsudation 8h nach der Kastration nachweisbar. Bis auf diesen Probanden (Nr. 52) wurden alle Pferde mit einer Grad 1 Exsudation bewertet.

Die Anzahl der Kastrationswunden mit seröser, blutig-seröser oder blutiger Exsudation ist als Säulendiagramm zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten in Abbildung 27 dargestellt.

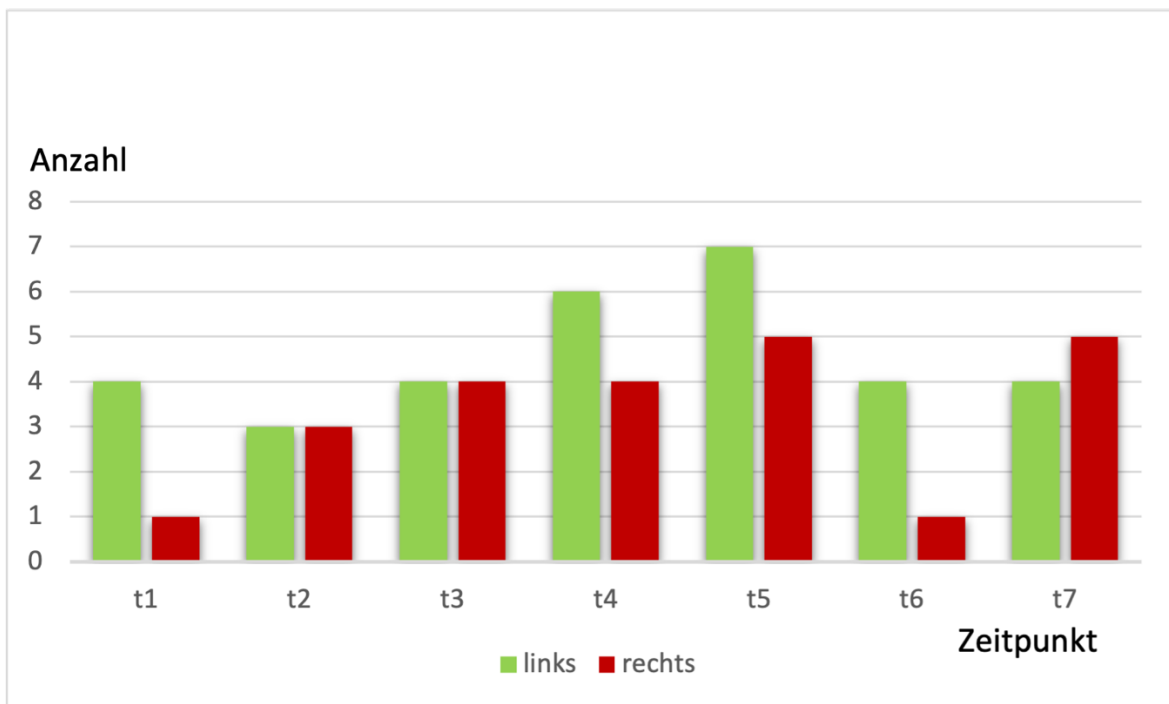


Abbildung 26: Säulendiagramm zur Darstellung der Anzahl der Kastrationswunden mit Exsudation zu den 7 Beobachtungszeitpunkten.

Nachfolgend sind nur die Pferde beschrieben, die mit fibrinöser oder purulenter Exsudation aus einer Wundnaht aufgefallen sind. Dies waren insgesamt fünf Pferde (Nr. 8, 11, 33, 26, 52) und alle fünf Probanden gehörten der FL-Gruppe an.

Bei einem Probanden (Nr. 26) war ab dem Zeitpunkt t<sub>5</sub> (36 Stunden nach der Kastration) die rechte Naht mit einer geringgradigen Wundexsudation auffällig, welche zunächst fibrinös erschien und dann 72 Stunden nach der Kastration einen purulenten Charakter annahm.

Ein Kastrat (Patient Nr. 52) fiel als Ausreißer bei der Wundheilung der linken Kastrationsnaht auf. Bei diesem Pferd zeigte bereits 8 Stunden nach der Operation die linke Naht eine seröse Exsudation Grad 2. 12 Stunden nach der Kastration konnte aus dieser Kastrationsnaht viel (Grad 3) purulente Exsudation beobachtet werden, die auch einen Tag nach der Kastration bestehen blieb. Zum Zeitpunkt t<sub>5</sub> (36 Stunden nach der Kastration) und zum Zeitpunkt t<sub>6</sub> (48 Stunden nach der Kastration) war die purulente Exsudation der linken Kastrationsnaht weiterhin zu beobachten, allerdings war sie abnehmend und wurde mit Grad 2 bewertet. Bei der letzten Untersuchung (t<sub>7</sub> = 72 Stunden nach der Kastration) war die Naht abgetrocknet und es konnte bei diesem Patienten keine Exsudation mehr beobachtet werden. Die Abbildung 26 a, b zeigt die linke Kastrationsnaht von Patient Nr. 52 an zwei Zeitpunkten nach der Kastration.

Drei Probanden (Nr. 8, 11, 33) waren erst zum letzten Untersuchungszeitpunkt (72 Stunden nach der Kastration) mit jeweils einer Wundnaht auffällig, aus der geringgradiges (Grad 1) fibrinös erscheinendes Wundexsudat austrat.

### **4.5 Nachverfolgung der Probanden**

Die Besitzer oder Halter der 52 Pferde, welche die Studie beendet hatten, erhielten den in Abschnitt 3.11 beschriebenen Fragebogen für eine Rückmeldung 3 Wochen nach der Kastration.

46 von 52 Probanden konnten entweder schriftlich über den Fragebogen oder mündlich/telefonisch nach den drei Wochen post-OP nachverfolgt werden. Sechs Pferde (Nr. 9, 15, 34, 43, 44, 53) konnten nicht nachverfolgt werden, da die Besitzer weder

telefonisch noch schriftlich erreicht werden konnten. Die Ergebnisse der Nachverfolgung sind in Abbildung 28 dargestellt.

Frage 3 wurde nur von 2 Personen beantwortet. Bei einem Pferd (Nr. 12) gab die Besitzerin an, dass es zu Hause an einem Tag Koliksymptome zeigte und von der Tierärztin mit einer Nasenschlundsonde, sowie Buscopan und Flunixin behandelt wurde. Eine genaue Diagnose wurde nicht angegeben und als Ursache vermutete die Besitzerin die eingeschränkte Bewegung in den ersten Tagen nach der Kastration.

Bei dem zweiten betroffenen Pferd (Nr. 26) war die Besitzerin nur telefonisch zu erreichen und gab an, dass die rechte Kastrationswunde ihres Pferdes nach der Entlassung mit Wundreinigungen und lokaler antibiotikahaltiger Salbe behandelt wurde und dass das Pferd ein orales schmerz- und entzündungshemmendes Medikament erhalten hat (welches Präparat war nicht bekannt).

Frage 6 wurde von zwei Personen mit „Nein“ beantwortet, davon gab eine an, dass es einige Tage bis zu einer Woche noch andauern wird, bis das Pferd vollständig genesen sein wird. Die zweite Person gab an, dass es etwa noch 1 – 4 Wochen bis zur vollständigen Genesung des Pferdes dauern wird.

Die Frage 8 wurde von niemanden beantwortet, daher ist anzunehmen, dass alle aus der Studie entlassenen Pferde die Kastration ohne bleibende Schäden überstanden haben und sich vollständig von der Operation erholen.

Fragen	Antwort: <b>Nein</b>	Antwort: <b>Ja</b>	<i>Nicht beantwortet</i>
1. Sind nach der Entlassung aus der Klinik weitere Erkrankungen aufgetreten?	43	3	6
2. Musste das Pferd nach Entlassung aus der Klinik tierärztlich behandelt werden?	43	2	7

## Ergebnisse

<p>3. Weshalb wurde Ihr Pferd tierärztlich behandelt (Diagnose)? Welche Medikamente hat Ihr Pferd erhalten? (nur beantworten, wenn „Ja“ bei Frage 2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1x Kolik → Nasenschlundsonde, sowie Buscopan und Flunixin (bedingt durch Boxenruhe)</li> <li>- 1x Wundheilungsstörung → Schmerzmittel oral, Wundreinigung und antibiotikahaltige Salbe lokal</li> </ul>				
<p>4. Kann Ihr Pferd wie vor der Operation genutzt werden?</p>	<p>0 (Nein)</p>		<p>46 (Ja)</p>		<p>6 (nicht beantwortet)</p>
<p>5. Wie zufrieden sind Sie mit dem Verlauf der Wundheilung? (1 = voll zufrieden; 5 = unzufrieden)</p>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	38	7	0	0	0
<p>6. Ist Ihr Pferd vollständig genesen?</p>	<p>2 (Nein)</p>		<p>44 (Ja)</p>		<p>6 (nicht beantwortet)</p>
<p>7. Wie lange wird es etwa dauern, bis Ihr Pferd vollständig genesen ist? (nur beantworten, wenn „Nein“ bei Frage 6) (1 = einige Tage bis zu einer Woche; 2 = ca. 1-4 Wochen; 3 = ca. 1-3 Monate; 4 = ca. 3-12 Monate; 5 = Nie)</p>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	1	1	0	0	0
<p>8. Welche bleibenden Schäden wird Ihr Pferd zurückbehalten?</p>	<p><i>Wurde von niemanden beantwortet</i></p>				

Abbildung 27: Auswertung der Fragebögen zur Nachverfolgung der Probanden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Fragestellung

Aufgrund der anhaltenden Diskussion über den Einsatz und die Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel, besteht ein dringender Bedarf an validen Studien. Viele Menschen suchen nach natürlicheren Heilmethoden, um Wechselwirkungen und Nebenwirkungen herkömmlicher Pharmaka zu vermeiden.

Traumeel ad us. vet., ein Produkt der Firma Heel GmbH, ist ein weltweit bekanntes und beliebtes Präparat. Sein Einsatz wird vor allem bei der Behandlung von Sportverletzungen und bei entzündlichen Erkrankungen empfohlen, da es laut Hersteller den körpereigenen Regenerationsprozess unterstützt. Der genaue Wirkmechanismus von Traumeel ist jedoch bisher nur in vitro und an Modellen mit Mäusen und Ratten untersucht worden. (Jordan et al., 2021; Lussignoli et al., 1999; St. Laurent et al., 2017, 2021).

Die Kastration von Hengsten ist eine Routine-Operation, die standardisierbar ist und wie nachgewiesen eine gut feststellbare Akute-Phase-Reaktion, gemessen am Serum-Amyloid A, auslöst (Hultén et al., 1999b; Jacobsen et al., 2005a; Miller et al., 2006; Nunokawa et al., 1993). Inwiefern Traumeel ad us. vet. im Vergleich zu einem NSAID die Synthese von SAA reduziert und die Wundheilung beeinflusst, sollte in dieser Studie untersucht werden.

Die festgelegte Hypothese für die hier beschriebene prospektive Studie lautet, dass Traumeel ad us. vet. die perioperative Entzündungsreaktion nach einer Kastration reduziert, indem es die Synthese verschiedener Zytokine, u.a. IL-1 $\beta$  reguliert. Nachfolgend käme es durch einen Einsatz von Traumeel ad us. vet. bei den Probanden zu einer Reduzierung des SAA-Konzentrationsanstieg im Blut. Es wird angenommen, dass sich Traumeel ad us. vet. durch die Modulierung der physiologischen Abläufe während der akuten Entzündungsphase positiv auf die Wundheilung auswirkt.

## 5.2 Diskussion der Methode

Für die vorliegende Behandlungsvergleichsstudie wurde ein prospektives klinisches Studiendesign gewählt. Die Wirksamkeit (engl. „efficacy“) und gleichzeitig auch die Verträglichkeit (engl. „safety“) von Traumeel ad. us. vet. im Vergleich zu Flunixin sollte objektiv und so nachvollziehbar wie möglich untersucht werden.

Für die Planung dieses Tierversuchs wurde im Vorfeld mit einer statistischen Poweranalyse eine Fallzahlplanung durchgeführt und die notwendige Anzahl der Hengste ermittelt. Die präzise Fallzahlplanung durch die Poweranalyse führt zu einer optimalen Balance zwischen ethischen und wissenschaftlichen Aspekten bei Untersuchungen an Tieren. Der Tierversuchsantrag wurde unter der Nummer 94/2019 vom Regierungspräsidium Gießen genehmigt.

Für die Teilnahme an der Studie mussten die Hengste spezifische Einschlusskriterien erfüllen und wurden nach Aufnahme randomisiert den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. Nachträglich wurde ein Vergleich der Behandlungsgruppen durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Probanden beider Gruppen hinsichtlich Alter, Körpergewicht und präoperativem SAA-Wert ähneln. Zur Analyse der Verteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet, gefolgt vom Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung auf mögliche signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sodass die Gruppen als vergleichbar angesehen werden können.

Durch die zufällige Zuteilung der Pferde in die Behandlungsgruppen konnte eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gewährleistet und das Risiko von Verzerrungen der Ergebnisse verringert werden. Die doppelte Verblindung der Studie wurde sichergestellt, indem die Randomisierung der Pferde und die Vorbereitung der Medikation abseits des Klinikalltags stattfand. Die angewendete Therapie war weder den Patientenbesitzern noch den Personen, die an der Behandlung, Versorgung und Pflege der Pferde beteiligt waren, bekannt.

Extrinsische Faktoren, die sich auf die Ergebnisse auswirken könnten, sollten durch einheitliches Aufstallen der Pferde in vorher festgelegten Boxen und durch im Vorfeld festgelegte standardisierte Abläufe während der Studie vermieden werden.

Intrinsische Faktoren, wie das Temperament der Pferde ließen sich nicht beeinflussen.

Die hier vorliegende Untersuchung ähnelt in gewissen Punkten der von Maaßen (2007) veröffentlichten Studie, die jedoch bestimmte Aspekte nicht berücksichtigt hat. Zum einen wurde in der Untersuchung von Maaßen keine Verblindung durchgeführt, zum anderen wurde vornehmlich eine subjektive Beurteilung der Wundheilung anhand des Verhaltens der Pferde und des Ausmaßes der Schwellung im Bereich der Kastrationswunden vorgenommen. Beides erhöht das Risiko für verzerrte Ergebnisse und für eine verminderte Validität der Studie. Allein die Messwerte der lokalen Haut-Temperaturmessungen in der Genitalregion der Pferde, welche berührungslos mit einem Infrarot-Temperatur-Messgerät durchgeführt wurde, liefert objektive Daten.

Die für die Studie ausgewählten Hengste wurden von Maaßen präoperativ klinisch untersucht. Die klinische allgemeine Untersuchung ist hilfreich, um sich einen allgemeinen Überblick über den Gesundheitszustand des Patienten zu verschaffen, aber eventuelle symptomlose Erkrankungen können übersehen werden. Eine Bestimmung von Blutparametern, wie sie in der hier vorliegenden Studie durchgeführt wurde, bietet eine zusätzliche diagnostische Möglichkeit, um Krankheiten zu erkennen und den Gesundheitszustand der Patienten zu überwachen.

Im Gegensatz zu der hier durchgeführten Studie konnte bei Maaßen eine Kontrollgruppe eingeschlossen werden, in der die Pferde kein Medikament erhielten. Dies ist von Vorteil, da nur mittels einer Kontrollgruppe ein möglicher Effekt der Behandlung klar von einem Spontanverlauf der Heilung und auch von anderen Faktoren, die Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, abgegrenzt werden kann.

Das Fehlen einer Placebogruppe, die aus tierschutzrechtlichen Gründen nicht genehmigt wurde, stellt in der vorliegenden Studie die größte Limitation dar.

Ein weiterer Nachteil der vorliegenden Studie besteht darin, dass der Beobachtungszeitraum nach der Kastration auf 72 Stunden beschränkt ist. In dieser kurzen Zeitspanne sinken die SAA-Mittelwerte in beiden Behandlungsgruppen nicht auf das

präoperative Ausgangsniveau ab, woran erkennbar ist, dass die APR noch nicht abgeschlossen ist. Um feststellen zu können, ob es einen Unterschied im zeitlichen Ablauf der APR und Wundheilung zwischen den Behandlungsgruppen gibt, hätten die Probanden mindestens so lange in der Studie verbleiben müssen, bis die SAA-Werte wieder auf oder unterhalb der prä-operativen Messwerte liegen. Da dies sowohl die stationären Kapazitäten der Klinik wie auch den finanziellen Rahmen und die Geduld der Pferdebesitzer überschritten hätte, musste darauf verzichtet und der Beobachtungszeitraum auf 72 Stunden eingeschränkt werden. Als Kompromiss wurde zur weiteren Nachverfolgung ein Fragebogen für die Pferdehalter bzw. Besitzer entwickelt, bei dem Angaben zum Wundheilungsverlauf gemacht werden sollten. Die Bewertung durch einen Laien ist jedoch nur weniger aussagekräftig und die Erhebung weiterer Blutparameter zur objektiven Beurteilung fehlt.

Die dritte Einschränkung der Studie ist, dass die Wundheilung nur subjektiv bewertet werden konnte. Die Entnahme von Biopsien aus dem Wundbereich und die genaue Untersuchung der Zellen im Wundbett hätten zusätzlichen Aufschluss geben können, wie sich die Behandlung mit Traumeel oder Flunixin nach der Kastration auf die Wundheilung auswirkt. Der Grund, warum diese zusätzliche Untersuchung im Rahmen der Studie nicht durchgeführt wurde, liegt darin, dass eine Biopsieentnahme ein zusätzlicher Eingriff ist, der aufgrund der Lokalisation der Kastrationswunden bei Pferden mit größerem praktischem Aufwand verbunden wäre und den Pferden mehr Schmerzen zugefügt hätte. Dies wirkt sich in Folge negativ auf das Wohlbefinden der Pferde aus und ist somit aus tierschutzrechtlicher Sicht nicht vertretbar. Außerdem hätten weitere Eingriffe die Anzahl der Eigentümer, die bereit sind, ihre Pferde an der Studie teilnehmen zu lassen, begrenzt.

### **5.2.1 Behandlungsprotokoll**

Die FL-Gruppe erhielt das Präparat Flunixin nach Vorgaben des Herstellers (Phlogoxin, SelectaVet GmbH) über einen Zeitraum von drei Tagen. Der TR-Gruppe wurde das Arzneimittel Traumeel ad us. vet. (Firma Heel GmbH) als Injektionslösung subkutan appliziert. Eine Dosierung für Traumeel ad us. vet. wird vom Hersteller nicht vorgegeben. Als gängige Praxis wird die angewandte Dosierung beschrieben, bei der Pferde unterhalb von 500 kg KGW 5 ml und schwerere Pferde 10 ml erhalten.

Die Verblindung wurde gewährleistet, indem die Medikation für die Pferde außerhalb der Klinik vorbereitet wurde und in verblindeten Spritzen appliziert wurde.

Ein Antibiotikum wurde den Probanden während der Studie nicht verabreicht, da dies Einfluss auf die SAA-Konzentrationen nach der Kastration hat (Busk et al., 2010; Haucke et al., 2017). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Annahme, dass eine antimikrobielle Therapie unnötig ist, wenn die Kastration in einem sauberen Umfeld durchgeführt wird (Schumacher, 2012). In Untersuchungen mit anderen Kastrationsmethoden wurde nachgewiesen, dass die mehrtägige Applikation von Penicillin die Entzündungsreaktion nach einer Kastration senkt (Busk et al., 2010; Haucke et al., 2017). Ob der Einsatz von antimikrobiellen Medikamenten bei einem elektiven Eingriff wie der Kastration und dem Risiko der Entwicklung bakterieller Resistenzen, ein vermindertes Wohlergehen der Patienten rechtfertigt, bleibt abzuwägen (Baldwin, 2024; Haucke et al., 2017).

Während der Durchführung der Studie entwickelten 4 von 57 Pferden postoperativ Fieber über 39,5°C. Diese Pferde erhielten nach Herausnahme aus der Studie und weiterführender Untersuchung ein Antibiotikum.

Das „Rescue-Analgetikum“ Butorphanol musste bei keinem Pferd post-operativ verabreicht werden.

### **5.2.2 Operationsprotokoll**

Die Operation wurde nach dem in der Klinik üblichen Protokoll durchgeführt. Für die Durchführung der Allgemeinanästhesie standen erfahrene Tierärzte zur Verfügung und die eingesetzten Sedativa und Anästhetika, wie auch eventuell notwendige Notfallmedikamente, wurden vorab festgelegt.

Alle Hengste wurden unter aseptischen Bedingungen über einen beidseitigen inguinalen Zugang bedeckt kastriert und die Kastrationswunden wurden zweischichtig mit einem resorbierbaren Faden vernäht. Die Durchführung einer Routine-Kastration über einen inguinalen Zugang mit einem anschließendem primären Wundverschluss führt nur zu minimalen Komplikationen und das Auftreten von übermäßigen Schwellungen konnte in einer Untersuchung zu dieser Methodik nicht beobachtet werden

(Sedrish & Leonard, 2001). Weiterhin reduziert diese Technik das Risiko für schwerwiegende und lebensbedrohliche postoperative Komplikationen wie Eventration und starke Blutungen (Railton, 1999; Robert et al., 2017). Ein primärer Verschluss der Inzision verringert das Infektionsrisiko, vermindert die Bildung von Ödemen, reduziert Schmerzen und beschleunigt die Heilung (Schumacher, 2012).

Die vor der Kastration in Allgemeinanästhesie durchgeführte intratestikuläre Lokalanästhesie führt zu einer verbesserten Qualität der Allgemeinanästhesie und vermindert die Gabe von zusätzlichen Anästhetika (Price et al., 2005), zum anderen reduziert ihr Einsatz postoperative Schmerzen, vermutlich indem die Synthese der Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$  signifikant herabgesetzt wird (Abass et al., 2018). Die Leitlinie der BEVA bewertet die Wirksamkeit der intratestikulären Lokalanästhesie als hoch und empfiehlt ihre Durchführung für alle Pferde, die routinemäßig kastriert werden (Bowen et al., 2020).

Das hier verwendete Protokoll für die Prämedikation, die Allgemeinanästhesie und die Kastration inklusive intratestikulärer Anästhesie in einer Klinik minimiert das Risiko von Komplikationen (intra- und postoperativ), reduziert Schmerzen und begünstigt die Heilung, wodurch der gesamte Ablauf zu einer Verbesserung des Tierwohls beiträgt.

### **5.2.3 Blutuntersuchungen**

Die Blutentnahmen fanden an festgelegten Zeitpunkten immer am Vormittag statt. Für die erste Blutprobenentnahme wurde unter sterilen Bedingungen ein Venenverweilkatheter (VVK) in eine Vena jugularis eingelegt und mit einem Hautheft fixiert. Für einen operativen Eingriff ist das Einlegen eines VVK obligatorisch notwendig und ermöglichte postoperativ eine schmerzfreie Blutprobenentnahme.

Die hämatologischen und blutchemischen Untersuchungen, sowie die Messungen der Parameter Fibrinogen und SAA, wurden unter der Woche zeitnah im Zentrallabor der Kleintierklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Das Zentrallabor ist anerkannt als "ECVCP Training Laboratory by the ECVCP Committee for Laboratory Standards" und konnte aufgrund der räumlichen Nähe zur Pferdeklinik eine schnelle Probenanalyse gewährleisten.

Wenn ausnahmsweise Blutentnahmen an Wochenenden und Feiertagen stattfinden mussten, wurde für die hämatologische Untersuchung das ProCyte Dx Hämatologie-Analysegerät der Firma Idexx verwendet. Die Werte des ProCyte Dx sind vergleichbar mit den Werten des Vet ABC® (ABX Hématologie, Montpellier/Frankreich) aus dem Zentrallabor, da zwischen ihnen eine gute bis ausgezeichnete Korrelation mit nur minimalen Abweichungen besteht (Goldmann et al., 2014).

Für die blutchemische Untersuchung konnte Heparin- und Citrat-Plasma sowie Serum hergestellt werden und bei -20°C bis zum nächsten Werktag gelagert werden. Für die Messungen der SAA-Konzentrationen wurde die immunturbidimetrische Methode verwendet, welche sich als Goldstandard erwiesen hat (Kiemle et al., 2022). Da nachgewiesen wurde, dass die Konzentration von SAA im Serum gekühlt über einen Zeitraum von mehreren Tagen stabil bleibt (Hillström et al., 2010), konnte ein Wechsel zwischen Messmethoden vermieden werden.

Interleukin-1 $\beta$ - und Cortisol-Messungen fanden in einem externen nach DIN EN ISO 17025:2018 akkreditierten Labor (Laboklin, Bad Kissingen) statt. Dafür wurde Serum und Heparin-Plasma hergestellt, bei -80°C gelagert und gefroren mit einem Kurierdienst versendet. Für die Cortisol-Messungen wurde ein speziell für Equiden validierter Chemilumineszenz-Immunoassay eingesetzt. Die Interleukin-1 $\beta$ -Konzentrationen wurden mittels pferdespezifischem Sandwich-ELISA gemessen. Um Messungenauigkeiten auszugleichen, wurde alle Cortisol- und Interleukin-1 $\beta$ -Messungen als Doppelbestimmungen durchgeführt.

### **5.2.4 Postoperative Schmerzmessungen**

Umfragen haben gezeigt, dass unter den Pferdepraktikern Uneinigkeit über die Schmerzhaftigkeit nach einer Kastration herrscht (Moll et al., 1995; Price et al., 2005). Durch verschiedene Untersuchungen konnte belegt werden, dass eine Kastration ein schmerzhafter Eingriff ist, bei dem eine peri- und postoperative Analgesie angezeigt ist (Dalla Costa et al., 2014; Love et al., 2009; Olson et al., 2015; Stucke et al., 2014). Aus tierschutzrechtlichen und ethischen Gründen musste deshalb in dieser Studie auf eine Kontrollgruppe verzichtet werden.

Für die Bewertung von Schmerzen nach einer Routinekastration wurden der Horse Grimace Scale in Kombination mit dem Composite Pain Scale angewandt. Beide Methoden zeigten eine gute Korrelation (Dalla Costa et al., 2014; Twele, 2017) und versprechen eine zuverlässige Erkennung von postoperativen Schmerzen (de Grauw & van Loon, 2016).

In der hier vorliegenden Studie wurden Ausgangswerte für den HGS und den modifizierten CPS am Tag vor der Kastration für alle Pferde ermittelt. Dies diente zum einen der Schulung der untersuchenden Person und zum anderen der Gewöhnung der Tiere an die untersuchende Person. Der HGS wurde für alle Pferde prä-operativ mit 0 bewertet und bei dem modifizierten CPS wurden Werte zwischen 0 und 4 Punkte ermittelt.

Der CPS wurde zur Bewertung von akuten orthopädischen Schmerzen unter experimentellen Bedingungen entwickelt (Bussières et al., 2008). Anhand von Untersuchungen bei klinischen Patienten konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der CPS auch zur Evaluierung von somatischen und viszeralen Schmerzen geeignet ist und zudem hilfreich für die Bewertung von Veränderungen des Schmerzstatus sowie für die objektive Beurteilung der Wirkung einer analgetischen Behandlung sein kann (Van Loon et al., 2010). Die Baseline-Werte der hier vorliegenden Studie sind vergleichbar mit den Werten, die Bussières et al. (2008) in den Kontrollgruppen beobachteten. In der Studie von Van Loon et al. (2010) wurden bei Hengsten prä-operative Ausgangswerte zwischen 0 und 3 Punkten am Morgen der Kastration gemessen.

Wichtig für eine unverfälschte Schmerzbeurteilung ist eine ruhige Umgebung, so dass Stress und Aufregung der Pferde das Ergebnis nicht verfälscht. Am Tag vor der Operation wurde das Schmerzscoring meist in der Mittagszeit durchgeführt, da dieser Zeitraum außerhalb der Fütterungs- und Reinigungszeit lag. Postoperativ waren feste Zeitpunkte für die Schmerzmessungen festgelegt, wodurch mögliche Unruhe im Stalltrakt nicht gänzlich vermieden werden konnte. Diese äußerlichen Umstände könnten zwar Einfluss auf das Verhalten der Pferde haben, repräsentieren aber realitätsnahe Bedingungen, wie sie in fast allen Pferdehaltungsbetrieben vorgefunden werden.

### **5.2.5 Beurteilung der Wundheilung**

Zahlreiche Methoden zur in vivo Beurteilungen von Hautwunden werden in der Humanmedizin angewandt. Die Messung von Biomarkern im Blut bietet Aufschluss über den Fortschritt der Wundheilung und eine Quantifizierung von Wunden ist mittels Bildgebungen möglich, z.B. das OCT wird in der Humanmedizin eingesetzt. Die wichtigste und ohne technische Hilfsmittel durchführbare Form der Wundbeurteilung ist die klinische Beurteilung der Wunden, unter anderem anhand von Größe, Lokalisation, Exsudation und gegebenenfalls Geruch.

In der Tiermedizin finden die Verfahren, die sich technischer Hilfsmittel bedienen, meist keine Anwendungsmöglichkeiten. Insbesondere bei Pferden im Inguinalbereich steht die klinische, adspektorische Untersuchung im Vordergrund. Eine exakte Vermessung der Wunde, eventuell auftretende Schwellungen und Auseinanderweichen der Wundränder ist bei Kastraten aufgrund von (Abwehr-)Bewegungen und der dadurch einhergehenden Gefahr für die untersuchende Person nicht zuverlässig möglich. Einige Pferde zeigten auch bei alleiniger Adspektion ein Abwehrverhalten, was die genaue Beurteilung zusätzlich erschwerte. Häufig konnten in diesen Fällen zusätzlich Fotos angefertigt werden, sodass durch Vergrößerung von Bildausschnitten eine genauere Betrachtung möglich war.

Bei der Beurteilung der Wundschwellung wurde nur der Bereich um die Naht herum bewertet. Eine Schwellung des leeren Skrotums konnte bei manchen Patienten beobachtet werden, war aber nie behandlungswürdig.

### **5.2.6 Statistische Methode**

In der „Note for guidance on statistical principles for clinical trials“ (European Medicines Agency, 2006) werden für die statistische Auswertung zwei unterschiedliche Ansätze zum Umgang mit Studienabbrechern beschrieben.

Ein Ansatz ist die Analyse der Intention-to-Treat (ITT) Population. Diese umfasst alle Probanden, die ursprünglich in die Studie eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob sie die Studie vollständig abgeschlossen haben oder nicht. Damit wird die Randomisierung beibehalten und die Daten der im Studienverlauf ausgeschiedenen Probanden werden bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs verwendet.

Der andere Ansatz ist die Analyse der Per-Protocol (PP)-Population, die nur diejenigen Probanden einschließt, die das Studienprotokoll vollständig befolgt haben. Studienabbrecher werden von vornherein aus der Analyse ausgeschlossen, so dass diese Methode eine genauere Abschätzung des Behandlungseffekts bei idealem Studienverlauf ermöglicht.

In dieser Arbeit wurden für den statistischen Vergleich von Alter, Körpergewicht und präoperativem SAA-Wert der beiden Behandlungsgruppen sowohl die Probanden der ITT-Population (n = 57) als auch die der PP-Population (n = 52) verwendet. Für alle postoperativen Auswertungen wurde die PP-Population analysiert, da für diese Probanden ein vollständiger Datensatz vorliegt und damit eine Verzerrung der Ergebnisse durch Studienabbrecher minimiert wird.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

Da der Verlauf einer APR einen prognostischen Aussagewert auf mögliche postoperative Komplikationen hat, wurden dazu in der Pferdemedizin in den letzten zwei Jahrzehnten viele Untersuchungen durchgeführt. Eine APR ist u.a. gekennzeichnet durch Fieber und Leukozytose, sowie den Anstieg oder auch Abfall bestimmter speziesspezifischer Blutparameter. Beim Pferd sind vor allem SAA, Fibrinogen und Eisen nützliche APPs, die Körperinnentemperatur, die Gesamtleukozytenzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten geben weiteren Aufschluss über den Ablauf einer APR.

Fieber über 39,5°C war eine Komplikation, welche zum Abbruch von 7% der Probanden führte. In einer Studie aus dem Jahr 2017 haben alle Pferde prophylaktisch zur Kastration mit primären Wundverschluss Penicillin erhalten. Trotz der antimikrobiellen Behandlung gab es auch in dieser Studie eine Komplikationsrate von 2,5% in Bezug auf die Entwicklung von postoperativem Fieber (Robert et al., 2017). Es ist bekannt, dass durch die Verabreichung von Antibiotika bei einer Hengstkastration die postoperativen SAA-Werte gesenkt werden und die Entzündungsreaktion reduziert wird, gleichzeitig aber auch die Entstehung von multiresistenten Bakterien begünstigt wird (Busk et al., 2010; Haucke et al., 2017). Die Ergebnisse der vorliegen-

den Studie unterstützen die Aussage von Schumacher (2012), dass wenn die Kastration in einem sauberen Umfeld durchgeführt wird und die Tiere konsequent überwacht werden, auf den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika verzichtet werden kann.

### **5.3.1 Blutparameter**

Die Ergebnisse der APPs bestätigen den Ablauf einer APR nach der Hengstkastration. Anhand der SAA-Verläufe in den beiden Behandlungsgruppen nach der Operation wird deutlich, dass eine APR stattfindet, die insgesamt aber als flach ablaufend beschrieben werden kann. Vor allem im Vergleich mit vorherigen Untersuchungen lässt sich erkennen, dass die Werte in dieser Studie weniger stark ansteigen (Miller et al. (2007), Jacobsen et al. (2005a)). Mögliche Erklärungen hierfür sind: die Art Kastrationstechnik, die Erfahrung der Chirurgen und deren umsichtiger intraoperativer Umgang mit dem Gewebe, das Management der Hengste und die verabreichte Medikation.

Die SAA-Messwerte der vorliegenden Studie erreichen maximalen Mittelwerte zwischen 118 – 225 µg/ml an Tag 2 nach der Kastration. In der Publikation von Jacobsen et al. (2005a) erreichen die SAA-Konzentration im Serum der Pferde am dritten Tag nach der Kastration Werte zwischen 400 – 600 µg/ml und in der Untersuchung von Miller et al. (2006) wird angegeben, dass die SAA-Werte, bei ähnlichem Operationsablauf, innerhalb von 72 Stunden um das 300-fache ansteigen (Miller et al., 2006). In der hier vorliegenden Studie kann lediglich ein 31-facher (TR-Gruppe) bzw. ein 20-facher (FL-Gruppe) Anstieg der SAA-Serumkonzentrationen beobachtet werden.

Neben dem SAA sind die Serum-Eisenkonzentrationen in dieser Studie ein hilfreicher Parameter für die Beurteilung und Überwachung der postoperativ ablaufenden Entzündungsreaktion. Die Eisenmittelwerte fallen in beiden Behandlungsgruppen kurzfristig innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation signifikant ab, steigen aber nach ihrem initialen Abfall auch schnell wieder an und liegen schon am nächsten Messzeitpunkt (48 Stunden nach der Operation) wieder innerhalb des Referenzbereiches und in der Nähe der Ausgangswerte (s. Abschnitt 4.2.6).

Die Fibrinogen-Werte steigen zwar innerhalb des Beobachtungszeitraumes an, verlassen aber den Referenzbereich nicht. Ähnlich verhalten sich die Albuminkonzentrationen, wobei diese absinken (negatives APP), aber auch nur Werte innerhalb des Referenzbereiches annehmen.

Die Ergebnisse der APPs weisen, wie die Ergebnisse zu den klinisch erhobenen Parametern auf eine nur schwach ablaufende postoperative APR hin. Die Verläufe der Messwerte der Gesamtleukozytenzahl und der neutrophilen Granulozyten bestätigen diese Aussage. Die Werte der hämatologischen Parameter bewegen sich im Beobachtungszeitraum innerhalb des Referenzbereiches und die Verläufe können als klinisch nicht relevant eingestuft werden.

Die Interleukin-1 $\beta$ -Messwerte sollen Aufschluss darüber geben, inwieweit die Synthese dieses Zytokins durch die unterschiedliche Behandlung beeinflusst wird. In einer vorherigen Untersuchung wurde gezeigt, dass Traumeel ad us. vet. die Expression der IL-1 $\beta$ -spezifischen mRNA bei Mäusen signifikant reduziert (St. Laurent et al., 2017).

Flunixin, ein NSAID, führt über eine Hemmung der COX zu einer reduzierten Synthese von Prostaglandinen und dadurch zu einer Schmerzreduktion (Kietzmann & Bäumer, 2016). IL-1 $\beta$  hat unter anderem als Funktion die Freisetzung von Prostaglandinen und in einer Untersuchung an Mäusen konnte gezeigt werden, dass Flunixin die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  bei Endotoxämie senkt (Yazar et al., 2007).

Aufgrund der niedrigen Ergebnisse der IL-1 $\beta$ -Messwerte in dieser Studie kann vermutet werden, dass beide Behandlungsregime die Synthese von IL-1 $\beta$  beeinflussen, wobei eine abschließende Beurteilung ohne Kontrollgruppe nicht möglich ist. Gleiches gilt für die Bewertung der APPs. Eine Placebo-Gruppe ist erforderlich, um festzustellen, ob die insgesamt niedrig ausfallenden Ergebnisse der Blutparameter tatsächlich auf die Wirksamkeit der Behandlung mit Traumeel ad us. vet. oder Flunixin zurückzuführen sind.

### 5.3.1.1 Kreatinin

Bei genauer Betrachtung der klinisch-chemischen Blutwerte fiel der Kreatinin-Wert auf, welcher bei den Probanden in der FL-Gruppe nach der Kastration stärker ansteigt als bei den Pferden der TR-Gruppe. Die Werte der beiden Behandlungsgruppen bleiben zwar innerhalb des Referenzbereiches, aber es ist ein signifikanter Unterschied erkennbar. Erklären lässt sich diese Beobachtung damit, dass Flunixin als nichtsteroidaler Entzündungshemmer die COX hemmt, welche verantwortlich für die Synthese von Prostaglandinen ist. Die Prostaglandine wiederum sind wichtig für die Regulierung des renalen Blutflusses. Die COX-Hemmung durch NSAIDs hat bei einem gut hydratisierten Pferd mit stabilem Blutdruck vermutlich nur sehr geringe Auswirkungen auf die Nierenhämodynamik. Bei hypovolämischen und hypotonischen Zuständen wird durch NSAIDs jedoch die Autoregulation der Nieren beeinträchtigt, was es zu einem verminderten renalen Blutfluss führt (Knych, 2017; Lascelles et al., 2007).

Da jedoch auch gesunde und junge Pferde unter Allgemeinanästhesie, auch bei relativ kurzen Anästhesiedauern wie bei einer Hengstkastration zur Hypotonie neigen, ist die perioperative Gabe eines nichtsteroidalen Entzündungshemmer im Hinblick auf die Nierenfunktion gut abzuwägen. Ein akutes Nierenversagen als Folge von Dehydratation und nephrotoxischen Medikamenten stellt eine sehr ernstzunehmende Komplikation dar, die postoperativ zum Tod führen kann (May et al., 2012).

Als besonders gefährdet gelten allerdings Patienten mit Vorerkrankungen (z.B. gastrointestinale Erkrankungen), ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder hypovolämische Patienten (Harris, 2006; Lascelles et al., 2007; May et al., 2012). Bei diesen Patienten sollte soweit möglich auf die Applikation von NSAIDs verzichtet werden.

In der vorliegenden Studie zeigt die TR-Gruppe im Vergleich zur FL-Gruppe keinen postoperativen Anstieg der Kreatinin-Werte, sodass im Rahmen dieser Studie festgestellt werden kann, dass eine Behandlung von Pferden mit Traumeel ad us. vet. die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

### 5.3.2 Postoperative Schmerzmessungen

Jeder operative Eingriff verursacht einen Gewebeschaden mit einer hieraus resultierenden Schmerzsymptomatik. Um die postoperativen Schmerzsymptome zu minimieren, wurde eine als sicher anerkannte Kastrationsmethode gewählt, eine intratestikuläre Anästhesie durchgeführt und das beschriebene Behandlungsregime eingesetzt. Damit Schmerzen, die trotz dieser Maßnahmen auftreten können, erkannt werden, wurden der Horse Grimace Scale und ein modifizierter Composite Pain Scale bei den Probanden angewendet. Der Horse Grimace Scale und der Composite Pain Scale sind beide für die Evaluierung des postoperativen Kastrations Schmerzes geeignete, validierte und praktisch gut anwendbare Methoden (Dalla Costa et al., 2014; Kästner et al., 2018; Stucke et al., 2014; Twele, 2017).

In der hier vorliegenden Studie wurden, in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Dalla Costa et al. (2014), die höchsten Punktwerte beim HGS acht Stunden nach der Kastration ( $t_2$ ) vergeben. In der Untersuchung von Dalla Costa et al. (2014) haben alle Probanden präoperativ Flunixin erhalten. Eine der Versuchsgruppe erhielt sechs Stunden nach der Kastration eine weitere orale Flunixin Gabe. Trotzdem waren die Schmerzwerte bei den routinemäßig kastrierten Pferden acht Stunden nach der Operation signifikant erhöht. Bei einer vergleichenden Betrachtung der erhobenen Schmerzpunkte in der vorliegenden Studie mit den Werten in der Studie von Dalla Costa et al. (2014) fällt auf, dass die erhobenen Schmerzpunkte beim eigenem Patientenmaterial sowohl bei dem HGS als auch beim modifizierten CPS niedriger ausfallen.

Die Analyse der Daten des HGS und des modifizierten CPS ergab zu keinem Messzeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Cortisol hat sich bei Pferden als ein guter Marker für den postoperativen Stress erwiesen (Everett et al., 2018; Gehlen et al., 2020). Postoperativ kommt es in der Regel, verursacht durch die Schmerzen nach der Operation, zu einem Anstieg des Plasmacortisolspiegels, der in dieser Untersuchung aber ausbleibt.

Auffallend ist, dass in der vorliegenden Untersuchung die Plasma-Cortisolspiegel bei den Pferden vor der Operation am höchsten sind und die Werte nach der Operation abfallen, wobei die Mittelwerte zu allen Zeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches bleiben. Da Cortisol auch bei Stress anderer Genese ansteigt, sind mögliche Gründe für die höheren präoperativen Cortisolwerte der Transportstress, sowie möglicherweise die fremde Umgebung und der Umgang mit fremden Personen.

Mit einem p-Wert von 0,0479 besteht zum Messzeitpunkt  $t_4$  (24 Stunden nach der Kastration) ein knapp statistisch signifikanter Unterschied in den Plasmacortisolwerten zwischen der FL- und der TR-Gruppe mit niedrigeren Cortisolwerten in der TR-Gruppe. Da der p-Wert knapp unter dem definierten Signifikanzniveau von 0,05 liegt, ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zwar statistisch signifikant, kann aber auch als grenzwertig angesehen werden. Eine statistische Signifikanz ist nicht zwingend ein Indikator für eine klinische Relevanz.

Die Ergebnisse der Plasmacortisolmessungen unterstützen die Aussage der subjektiven Schmerzevaluierungen und es kann davon ausgegangen werden, dass die Pferde postoperativ keine starken Schmerzen tolerieren mussten. Der Einsatz von Butorphanol als Notfallmedikation war zu keinem Zeitpunkt erforderlich.

### **5.3.3 Beurteilung der Wundheilung**

38 von 52 Pferde fielen im Beobachtungszeitraum mit einer Schwellung im Bereich der Kastrationswunden auf. Nur 14 von 52 Probanden zeigten eine völlig unauffällige Wundheilung. Obwohl bei vielen Pferde eine Schwellung beobachtet wurde, verlief die Wundheilung bei 89% der Probanden komplikationslos.

Bei der Bewertung der Wundexsudation fielen fünf Pferde auf, die alle zur FL-Gruppe gehörten und von diesen 5 Pferden zeigten zwei Pferde zusätzlich auch ein Auseinanderweichen der Wundränder zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Eine Nahtdehiszenz unterschiedlichen Grades konnte bei sechs Pferden festgestellt werden, davon gehörte ein Pferd zur TR-Gruppe und fünf Pferde gehörten zur FL-Gruppe.

Die Beurteilung der Kastrationswunden beschränkte sich jedoch auf den Nahtbereich, eine eventuelle Ödembildung oder Flüssigkeitsansammlung im leeren Skrotum wurde nicht berücksichtigt. Die Ausbildung eines starken Ödems stellt die häufigste Komplikation nach einer Kastration dar, zu deren Vorbeugung während der Kastration eine Skrotumteilresektion durchgeführt werden kann (Schumacher, 2012). Obwohl die Kastrationen in der vorliegenden Studie ohne Skrotumteilresektion durchgeführt wurden, entwickelte kein Patient ein behandlungswürdiges Ödem. Auch den zurückgesendeten Fragebögen zur Patientennachverfolgung konnte entnommen werden, dass auch drei Wochen postoperativ die Bildung von relevanten Ödemen bei den Probanden ausblieb.

### **5.3.4 Schlussfolgerung und Ausblick**

In dieser Studie stellt das Fehlen der Kontrollgruppe einen Schwachpunkt bei der Beurteilung der Ergebnisse dar. Aufgrund von ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen musste bei der Planung der Studie im Vorfeld auf eine Placebogruppe verzichtet werden. Dies führt schlussendlich dazu, dass nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, ob die unterschiedlichen Behandlungsregime, entweder mit Flunixin oder Traumeel ad us. vet., allein ausschlaggebend waren für die mäßige Ausprägung der APR. Ob und inwieweit das zusätzlich zur medikamentösen Therapie angewandte prä-, intra- und postoperative Management einen Einfluss auf den Verlauf der postoperativen Entzündungsreaktion hatte und dazu beitrug, dass bei den Probanden keine behandlungsbedürftigen postoperativen Komplikationen auftraten, konnte nicht geklärt werden.

Da sich zum heutigen Zeitpunkt die meisten Befürworter der Homöopathie ausschließlich auf Erfahrungsberichte berufen, sind in Zukunft weitere, wissenschaftlich valide Studien notwendig, um die Wirkweise von Homöopathika zu untersuchen.

### **6 Zusammenfassung**

Die Kastration von Hengsten ist einer der häufigsten chirurgischen Eingriffe in der Pferdemedizin und ist mit einem Risiko für postoperative Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen oder die Bildung von Ödemen, verbunden. Jeder chirurgische Eingriff erzeugt ein Gewebetrauma, wodurch eine Akute-Phase-Reaktion (APR) im Körper ausgelöst wird. Die APR fördert die Reparatur des Gewebes und hilft, die Homöostase des Organismus wiederherzustellen. Die dabei gebildeten Akute-Phase-Proteine (APP) können im Blut gemessen werden. Bei Pferden ist das Serum-Amyloid A (SAA) ein gut untersuchtes APP. Es hat sich als geeigneter Indikator für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen erwiesen.

Ziel der klinischen Studie war es, die Wirkung von Traumeel ad us. vet. (Biologische Heilmittel Heel GmbH) (TR-Gruppe, n = 28) und Flunixin-Meglumin (Phlogoxin, SelectaVet GmbH) (FL-Gruppe, n = 29) auf die postoperative Entzündungsreaktion und die Wundheilung bei Pferden nach einer Kastration zu vergleichen.

Dafür wurden Zeitraum von März 2020 bis September 2021 57 Hengste in die Studie eingeschlossen und randomisiert in die Behandlungsgruppen eingeteilt. Die Hengste wurden in der Klinik für Pferde der JLU Gießen unter Allgemeinanästhesie und mit zusätzlicher intratestikulärer Lidocain-Anästhesie bedeckt über einen inguinalen Zugang kastriert. Bei allen Pferden wurden die Wunden primär verschlossen. Die Studienmedikation wurde verblindet verabreicht und die Verblindung wurde durch die Beauftragung von Personen, die nicht an der Studie beteiligt waren, sichergestellt.

Da eine Kastration ein schmerzhafter Eingriff für die Tiere ist, wurden Schmerzmessungen mit Hilfe des Horse Grimace Scales und eines modifizierten Composite Pain Scales durchgeführt. Am Tag der Kastration wurden die Pferde alle 4 Stunden kontrolliert, dann nach 24, 36, 48 und 72 Stunden. Im Anschluss an die Schmerzmessungen erfolgte eine Beurteilung der Kastrationswunden. Die Wunden wurden hinsichtlich möglicher Schwellungen, Nahtadaptation und eventueller Exsudation bewertet und fotografisch dokumentiert.

Blut wurde zu drei Zeitpunkten postoperativ aus dem Venenverweilkatheter entnommen und es wurde jeweils eine hämatologische Untersuchung und eine klinisch-chemische Untersuchung durchgeführt, sowie SAA, Fibrinogen und Interleukin-1 $\beta$

bestimmt. Plasma-Cortisol wurde zusätzlich als Parameter zur objektiven Beurteilung einer schmerzbedingten Stressbelastung gemessen.

Bei der Auswertung der Entzündungsparameter lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Wie die Ergebnisse der klinisch erhobenen Parameter deuten auch die Ergebnisse der APPs auf eine nur schwach ausgeprägte postoperative APR hin. Die im Blut gemessenen Kreatinin-Werte blieben im Referenzbereich, waren aber in der FL-Gruppe 48 und 72 Stunden postoperativ signifikant höher als in der TR-Gruppe ( $p = 0,0019$  und  $p = 0,0141$ ).

Die Ergebnisse der Schmerzevaluierungen zeigten, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorlagen. Beide Gruppen wiesen lediglich moderate Schmerzwerte auf. Die postoperativen Plasma-Cortisol-Werte blieben bei den Patienten in beiden Gruppen niedrig und im Referenzbereich. Bei genauer Betrachtung bestand 24 Stunden postoperativ ein knapper signifikanter Unterschied ( $p = 0,0479$ ) zwischen den Behandlungsgruppen mit niedrigeren Werten in der TR-Gruppe. Eine zusätzliche Schmerzmedikation war bei keinem Pferd erforderlich.

Bei den Wundbeurteilungen fielen sechs Hengste im Beobachtungszeitraum mit einer Nahtdehiszenz unterschiedlichen Grades auf. Ein Pferd gehörte zur TR-Gruppe und fünf Pferde gehörten zur FL-Gruppe.

Die größte Limitation der Studie ist das Fehlen einer Placebo-Gruppe, da diese aus tierschutzrechtlichen Gründen nicht genehmigt wurde. Es konnte deshalb nicht sicher nachgewiesen werden, ob die mäßige Ausprägung der APR allein auf die unterschiedlichen Behandlungsregime mit Flunixin oder Traumeel ad us. vet. zurückzuführen war oder ob das prä-, intra- und postoperative Management zusätzlich Einfluss auf den Entzündungsverlauf und das Ausbleiben behandlungsbedürftiger postoperativer Komplikationen hatte.

### 7 Summary

Castration of stallions is one of the most common surgical procedures in equine medicine and is associated with a risk of postoperative complications such as wound healing disorders or the formation of edema. Any surgical procedure creates tissue trauma, which triggers an acute phase response (APR) in the body. The APR promotes tissue repair and helps to restore the body's homeostasis. The acute phase proteins (APP) formed during this process can be measured in the blood. In horses, serum amyloid A (SAA) is a well-studied APP. It has proven to be a suitable indicator for the development of postoperative complications.

The aim of the clinical study was to compare the effect of Traumeel ad us. vet. (Biologische Heilmittel Heel GmbH) (TR-group, n = 28) and Flunixin-Meglumin (Phlogoxin, SelectaVet GmbH) (FL-group, n = 29) on the postoperative inflammatory reaction and wound healing in horses after castration.

From March 2020 to September 2021, 57 stallions were included in the study and were randomly assigned to the treatment groups. The stallions were castrated at the Equine Clinic of the JLU Giessen under general anesthesia and with additional intratesticular lidocaine anesthesia. A closed technique was performed via an inguinal approach and the wounds were primarily closed in all horses.

The study medication was administered in a blinded manner and blinding was ensured by assigning persons who were not involved in the study.

As castration is a painful procedure for the animals, pain measurements were carried out using the Horse Grimace Scale and a modified Composite Pain Scale. On the day of castration, the horses were checked every 4 hours, then after 24, 36, 48 and 72 hours. The pain measurements were always followed by an assessment of the castration wounds. The wounds were assessed for possible swelling, suture adaptation and possible exudation and photographs were taken.

Blood was taken from the indwelling venous catheter at three time points postoperatively and a hematological examination and a clinical-chemical examination were performed, and SAA, fibrinogen and interleukin-1 $\beta$  were determined. Plasma cortisol was also measured as a parameter for the objective assessment of pain-related stress.

There were no significant differences between the treatment groups when evaluating the inflammation parameters. The results of the APPs, like the results of the clinically determined parameters, indicate only a weak postoperative APR. The creatinine values measured in the blood remained within the reference range but were significantly higher in the FL-group 48 and 72 hours postoperatively than in the TR-group. The results of the pain evaluations showed that there were no significant differences between the two treatment groups. Both groups exhibited only moderate pain levels, which were highest eight hours after castration when considered together. Postoperative plasma cortisol levels remained low and within the reference range in both groups. At 24 hours postoperatively, there was a small significant difference ( $p = 0.0479$ ) between the treatment groups with lower values in the TR-group. No horse required additional pain medication.

During the observation period, six stallions were found to have varying degrees of suture dehiscence. One was in the TR-group and five horses were in the FL-group. The main limitation of the study was the absence of a placebo group, which was not approved for to animal welfare reasons. Therefore, it could not be conclusively determined whether the moderate expression of the APR was solely due to the different treatment protocols with Flunixin-Meglumin or Traumeel ad us. vet. or whether the pre-, intra- and postoperative management had an additional influence on the inflammatory response and the absence of postoperative complications requiring further treatment.

## 8 Literaturverzeichnis

ABASS, M.; PICEK, S.; GARZON, J. F. G.; KÜHNLE, C.: ZAGHLOU A. und BETT-SCHART-WOLFENSBERGER, R. (2018):

Local mepivacaine before castration of horses under medetomidine isoflurane balanced anaesthesia is effective to reduce perioperative nociception and cytokine release.

*Equine Veterinary Journal*, 50(6), 733–738.

<https://doi.org/10.1111/evj.12947>

ALLEN, B. V. und KOLD, S. E. (1988):

Fibrinogen response to surgical tissue trauma in the horse.

*Equine Veterinary Journal*, 20(6), 441–443.

<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01570.x>

ANDERSEN, S. A.; PETERSEN, H. H.; ERSBØLL, A. K.; FALK-RØNNE, J. und JACOBSEN, S. (2012):

Vaccination elicits a prominent acute phase response in horses.

*The Veterinary Journal*, 191(2), 199–202.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.019>

AUER, D.; NG, J.; THOMPSON, H.; INGLIS, S. und SEAWRIGHT, A. (1989):

Acute phase response in horses: Changes in plasma cation concentrations after localised tissue injury.

*Veterinary Record*, 124(10), 235–239.

<https://doi.org/10.1136/vr.124.10.235>

BADOLATO, R.; WANG J. M.; STORNELLO, S.-L.; PONZI, A. N.; DUSE, M. und MUSSO, T. (2000):

Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: Induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-*Candida* activity.

*Journal of Leukocyte Biology*, 67(3), 381–386.

<https://doi.org/10.1002/jlb.67.3.381>

BALDWIN, C. M. (2024):

A review of prevention and management of castration complications.

*Equine Veterinary Education*, 36(2), 97–106.

<https://doi.org/10.1111/eve.13880>

BAUER, N. und KERESZTES, M. (2017):

Kapitel 2.1.: Blutuntersuchung

In: DIETZ, O. und HUSKAMP, B. (Hrsg.): Handbuch Pferdepraxis

4. Auflage, S. 25–33, Enke Verlag, Stuttgart.

BAUMANN, H. und GAULDIE, J. (1994):

The acute phase response.

*Immunology Today*, 15(2), 74–80.

[https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90137-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90137-6)

BECKER, M.; LISCHER, C. und RÖCKEN, M. (2013):

*Auswahl aktueller Leitfäden zu häufigen tierärztlichen Tätigkeiten in der Pferdepraxis aus dem Arbeitskreis „Kastration“ der Gesellschaft für Pferdemedizin e. V. (GPM).*

BEINEKE, A.; HEWICKER-TRAUTWEIN, M. UND KLOPFLEISCH, R. (2020):

Kapitel 4.3 Regeneration und Reparation

In: BAUMGÄRTNER, W., & GRUBER, A. D. (Hrsg.): Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin

3. Auflage. S. 108–118. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

BERG, L. C.; THOMSEN, P. D.; ANDERSEN, P. H.; JENSEN, H. E. und

JACOBSEN, S. (2011):

Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle.

*Veterinary Immunology and Immunopathology*, 144(1–2), 155–159.

<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.06.037>

BORGES, A. S.; DIVERS, T. J.; STOKOL, T. und MOHAMMED, O. H. (2007):  
Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses.

*Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 489–494.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02995.x>

BOWEN, I. M.; REDPAT, A.; DUGDALE, A.; BURFORD, J. H.; LLOYD, D.; WATSON, T. und HALLOWELL, G. D. (2020):

BEVA primary care clinical guidelines: Analgesia.

*Equine Veterinary Journal*, 52(1), 13–27.

<https://doi.org/10.1111/evj.13198>

BUSK, P.; JACOBSEN, S. und MARTINUSSEN, T. (2010):

Administration of perioperative penicillin reduces postoperative serum amyloid A response in horses being castrated standing: perioperative penicillin reduces postoperative serum amyloid A response.

*Veterinary Surgery*, 39(5), 638–643.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00704.x>

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(2), 294–306.

<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.10.011>

CHRISTENSEN, M.; JACOBSEN, S.; ICHIYANAGI, T. und KJELGAARD-HANSEN, M. (2012):

Evaluation of an automated assay based on monoclonal anti-human serum amyloid A (SAA) antibodies for measurement of canine, feline, and equine SAA.

*The Veterinary Journal*, 194(3), 332–337.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.007>

CRAY, C. (2012):

Acute phase proteins in animals.

*Progress in Molecular Biology and Translational Science*

105, S. 113–150, Elsevier, Stuttgart.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394596-9.00005-6>

CRISMAN, M. V.; KENT SCARRATT, W. und ZIMMERMAN, K. L. (2008):

Blood proteins and inflammation in the horse.

*Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 24(2), 285–297.

<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2008.03.004>

DALLA COSTA, E.; BRACCI, D.; DAI, F.; LEBELT, D. und MINERO, M. (2017):

Do different emotional states affect the horse grimace scale score? A pilot study.

*Journal of Equine Veterinary Science*, 54, 114–117.

<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.03.221>

DALLA COSTA, E.; MINERO, M.; LEBELT, D.; STUCKE, D.; CANALI, E. und LEACH, M. C. (2014):

Development of the horse grimace scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration.

*PLoS ONE*, 9(3), e92281.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092281>

DE GRAUW, J. C. und VAN LOON, J. P. A. M. (2016):

Systematic pain assessment in horses.

*The Veterinary Journal*, 209, 14–22.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.030>

DUZ, M.; MARSHALL, J. F. und PARKIN, T. D. (2019):

Proportion of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescription in equine practice.

*Equine Veterinary Journal*, 51(2), 147–153.

<https://doi.org/10.1111/evj.12997>

EGGER, G. (2005):

Kapitel 1.6: Akutphase-Proteine

In: Die akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität.

S. 122–125, Springer-Verlag, Berlin.

EKMAN, P. und FRIESEN, W. V. (1978):

Facial action coding system.

*Environmental Psychology & Nonverbal Behavior.*

<https://doi.org/10.1037/t27734-000>

ERNST, E. (2018):

Kapitel 2: Definition und Grundlagen der Homöopathie

In: Homöopathie—Die Fakten [unverdünnt].

S. 9–13, Springer-Verlag, Berlin.

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-54946-9>

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2006):

*Statistical principles for clinical trials—Note for guidance on statistical principles for clinical trials.*

*ICH E 9, CPMP/ICH/363/96*

EVERETT, J. B.; SCHUMACHER, J.; DOHERTY, T. J.; BLACK, R. A.; AMELSE, L. L.; KRAWCZEL, P.; COETZEE, J. F. und WHITLOCK, B. K. (2018):

Effects of stacked wedge pads and chains applied to the forefeet of Tennessee Walking Horses for a five-day period on behavioral and biochemical indicators of pain, stress, and inflammation.

*American Journal of Veterinary Research*, 79(1), 21–32.

<https://doi.org/10.2460/ajvr.79.1.21>

FEY, K. (2017):

Kapitel 12.4: Leukozyten – Reaktionen und Erkrankungen.

In: DIETZ, O. und HUSKAMP, B. (Hrsg.): Handbuch Pferdepraxis

4. Auflage, S. 307–315, Enke Verlag, Stuttgart.

FINNISS, D. G. und BENEDETTI, F. (2005):

Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice.

*Pain*, 114(1), 3–6.

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.012>

FRIES, D.; BACHLER, M. und HERMANN, M. (2016):

Kapitel 4: Fibrinogen (FI).

In: SINGBARTL, G. und SINGBARTL, K. (Hrsg.): Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie

S. 171–184, Springer-Verlag, Berlin.

[https://doi.org/10.1007/978-3-662-47258-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-662-47258-3_4)

FRITSCH, P. und SCHWARZ, T. (2018):

Kapitel 2.10 Wundheilung

In: FRITSCH, P. und SCHWARZ, T. (Hrsg.): Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas.

3. Auflage, S. 67–68, Springer-Verlag, Berlin.

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-53647-6>

GABAY, C. und KUSHNER, I. (1999):

Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.

*The New England Journal of Medicine*. 340(6), 448–454.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>

GATT, M. E.; URIELI-SHOVAL, S.; PRECIADO-PATT, L.; FRIDKIN, M.; CALCO, S.; AZAR, Y. und MATZNER, Y. (1998):

Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils.

*Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 132(5), 414–420.

[https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(98\)90112-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(98)90112-3)

GEHLEN, H.; FAUST, M.-D.; GRZESKOWIAK, R. M. und TRACHSEL, D. S. (2020):  
Association between disease severity, heart rate variability (HRV) and serum cortisol concentrations in horses with acute abdominal pain.

*Animals*, 10(9), 1563.

<https://doi.org/10.3390/ani10091563>

GOLDMANN, F.; BAUER, N. und MORITZ, A. (2014):

Evaluation of the IDEXX ProCyt Dx analyzer for dogs and cats compared to the Siemens ADVIA 2120 and manual differential.

*Comparative Clinical Pathology*, 23(2), 283–296.

<https://doi.org/10.1007/s00580-012-1608-1>

GONZÁLEZ DE VEGA, C.; SPEED, C.; WOLFARTH, B. und GONZÁLEZ, J. (2013):  
Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial.

*International Journal of Clinical Practice*, 67(10), 979–989.

<https://doi.org/10.1111/ijcp.12219>

GRUDZINSKI, Th. V. (2007):

Zur Interpretation von Hahnemanns Chinaprüfung.

*Zeitschrift für Klassische Homöopathie*, 34(04), 173–177.

<https://doi.org/10.1055/s-2006-938382>

GULHAR, R.; ASHRAF, M. A. und JIALAL, I. (2023):

Physiology, acute phase reactants.

In: *StatPearls*. StatPearls Publishing.

abgerufen am 30. April 2024 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>

HAHNEMANN, S. und Schmidt, J. M. (1992):

*Organon der Heilkunst*

Textkritische Ausgabe der von Samuel Hahnemann für die 6. Auflage vorgesehenen Fassung.

S. 218, Haug, Heidelberg

HAMA, H.; YOGO, M. und MATSUYAMA, Y. (1996):

Effects of stroking horses on both humans' and horses' heart rate responses.

*Japanese Psychological Research*, 38(2), 66–73.

<https://doi.org/10.1111/j.1468-5884.1996.tb00009.x>

HARRIS, R. C. (2006):

COX-2 and the Kidney.

*Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(Supplement 1), 37–S42.

<https://doi.org/10.1097/00005344-200605001-00007>

HAUCKE, K.; KUHN, M.; LÜBKE-BECKER, A.; MÄHLMANN, K. und LISCHER, C. (2017):

Two regimes of perioperative antimicrobial prophylaxis for equine castration: clinical findings, acute-phase proteins, and bacterial cultures.

*Journal of Equine Veterinary Science*, 57, 86–94.

<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.07.001>

HERRNSTEIN, R. J. (1962):

Placebo effect in the rat.

*Science*, 138(3541), 677–678.

<https://doi.org/10.1126/science.138.3541.677>

HILLSTRÖM, A.; TVEDTEN, H. und LILLIEHÖÖK, I. (2010):

Evaluation of an in-clinic serum amyloid A (SAA) assay and assessment of the effects of storage on SAA samples.

*Acta Veterinaria Scandinavica*, 52, 8.

<https://doi.org/10.1186/1751-0147-52-8>

HOOIJBERG, E. H.; VAN DEN HOVEN, R.; TICHY, A. und SCHWENDENWEIN, I. (2014):

Diagnostic and predictive capability of routine laboratory tests for the diagnosis and staging of equine inflammatory disease.

*Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1587–1593.

<https://doi.org/10.1111/jvim.12404>

HOPSTER, K. (2014):

Schmerz und Schmerzmanagement bei Pferden – Wo stehen wir heute?

*pferde spiegel*, 17(04), 154–158.

<https://doi.org/10.1055/s-0034-1383198>

HULTÉN, C. und DEMMERS, S. (2002):

Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: Comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen.

*Equine Veterinary Journal*, 34(7), 693–698.

<https://doi.org/10.2746/042516402776250360>

HULTÉN, C.; SLETTEN, K.; FOYN BRUUN, C. und MARHAUG, G. (1997):

The acute phase serum amyloid A protein (SAA) in the horse: Isolation and characterization of three isoforms.

*Veterinary Immunology and Immunopathology*, 57(3–4), 215–227.

[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(97\)00021-4](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(97)00021-4)

HULTÉN, C.; TULAMO, R.-M.; SUOMINEN, M. M.; BURVALL, K.; MARHAUG, G. und FORSBERG, M. (1999b):

A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) – a clinically useful inflammatory marker in the horse.

*Veterinary Immunology and Immunopathology*, 68(2–4), 267–281.

[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(99\)00027-6](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(99)00027-6)

HUSEBEKK, A.; HUSBY, G.; SLETTEN, K.; MARHAUG, G. und NORDSTOGA, K. (1986):

Characterization of amyloid protein AA and its serum precursor SAA in the Horse.

*Scandinavian Journal of Immunology*, 23(6), 703–709.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1986.tb02007.x>

IONITA, J.-C.; LEMPE, A.; LEUPOLD, T. und SPADAVECCHIA, C. (2007):

Analgesics in the horse: An update.

*Pferdeheilkunde - Equine Medicine*, 23(4), 312–322.

<https://doi.org/10.21836/PEM20070401>

JACOBSEN, S. (2007):

Review of equine acute-phase proteins.

*AAEP Proceedings*, 53, 230–235.

JACOBSEN, S. (2023):

Use of serum amyloid A in equine medicine and surgery.

*Veterinary Clinical Pathology*, 52(S1), 8–18.

<https://doi.org/10.1111/vcp.13195>

JACOBSEN, S. und ANDERSEN, P. H. (2007):

The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses.

*Equine Veterinary Education*, 19(1), 38–46.

<https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2007.tb00550.x>

JACOBSEN, S.; KJELGAARD-HANSEN, M.; HAGBARD PETERSEN, H. und JENSEN, A. L. (2005):

Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations.

*The Veterinary Journal*, 172(2), 315–319.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.04.021>

JACOBSEN, S.; JENSEN, J. C.; FREI, S.; JENSEN, A. L. und THOEFNER, M. B. (2005a):

Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: A field study.

*Equine Veterinary Journal*, 37(6), 552–556.

<https://doi.org/10.2746/042516405775314853>

JACOBSEN, S.; NIELSEN, J. V.; KJELGAARD-HANSEN, M.; TOELBOELL, T., FJELDBORG, J.; HALLING-THOMSEN, M.; MARTINUSSEN, T. und THOEFNER, M. B. (2009):

Acute Phase Response to Surgery of Varying Intensity in Horses: A Preliminary Study.

*Veterinary Surgery*, 38(6), 762–769.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00564.x>

JACOBSEN, S.; NIEWOLD, T. A.; HALLING-THOMSEN, M.; NANNI, S.; OLSEN, E.; LINDEGAARD, C. und ANDERSEN, P. H. (2006b):

Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis.

*Veterinary Immunology and Immunopathology*, 110(3–4), 325–330.

<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.10.012>

JACOBSEN, S.; VINTHER, A. M.; KJELGAARD-HANSEN, M. und NIELSEN, L. N. (2019):

Validation of an equine serum amyloid A assay with an unusually broad working range.

*BMC Veterinary Research*, 15(1), 462.

<https://doi.org/10.1186/s12917-019-2211-3>

JAIN, S.; GAUTAM, V. und NASEEM, S. (2011):

Acute-phase proteins: As diagnostic tool.

*Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 118–127.

<https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489>

JENNEWEIN, C.; TRAN, N.; PAULUS, P.; ELLINGHAUS, P.; EBLE, J. A. und ZACHAROWSKI, K. (2011):

Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation.

*Molecular Medicine*, 17(5–6), 568–573.

<https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00146>

JORDAN, P. M.; VAN GOETHEM, E.; MÜLLER, A. M.; HEMMER, K.; GAVIOLI, V.; BAILLIF, V.; BURMEISTER, Y.; KRÖMMELBEIN, N.; DUBOURDEAU, M.; SEILHEIMER, B. und WERZ, O. (2021):

The natural combination medicine Traumeel (Tr14) improves resolution of inflammation by promoting the biosynthesis of specialized pro-resolving mediators.

*Pharmaceuticals*, 14(11), 1123.

<https://doi.org/10.3390/ph14111123>

KÄSTNER, S.; AUER, U.; HOPSTER, K.; LEBELT, D.; OHNEMUS, P. und ROSCHER, K. (2018):

Empfehlungen für die medikamentöse Schmerztherapie beim Pferd.

Schlütersche Fachmedien GmbH, Hannover.

<https://doi.org/10.2376/0032-681X-18-11>

KIEMLE, J.; HINDENBERG, S.; BAUER, N. und RÖCKEN, M. (2022):

Comparison of a point-of-care serum amyloid A analyzer frequently used in equine practice with 2 turbidimetric immunoassays used in human and veterinary medicine.

*Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 34(1), 42–53.

<https://doi.org/10.1177/10406387211056029>

KIETZMANN, M. und BÄUMER, W. (2016):

Kapitel 13: Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.

In: FREY, H.-H.; RICHTER, A.; ABRAHAM, G. und LÖSCHER, W. (Hrsg.):

Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin.

4. Auflage, S. 368–394. Enke Verlag, Stuttgart.

KILCOYNE, I.; WATSON, J. L.; KASS, P. H. und SPIER, S. J. (2013):

Incidence, management, and outcome of complications of castration in equids: 324 cases (1998–2008).

*Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(6), 820–825.

<https://doi.org/10.2460/javma.242.6.820>

KISILEVSKY, R. und MANLEY, P. N. (2012):

Acute-phase serum amyloid A: Perspectives on its physiological and pathological roles.

*Amyloid*, 19(1), 5–14.

<https://doi.org/10.3109/13506129.2011.654294>

KNYCH, H. K. (2017):

Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in horses.

*Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 33(1), 1–15.

<https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.001>

KOJ, A. (1996):

Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines.

*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1317(2), 84–94.

[https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(96\)00048-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(96)00048-8)

KRAMER, H. J. und HABERMANN, E. (1997):

Ein Vorlesungsversuch zur Homöopathie.

*Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen, Ausgabe A*, 94(26), 1811–1811.

KUSHNER, I. (1982):

The phenomenon of the acute phase response.

*Annals of the New York Academy of Sciences*, 389, 39–48.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22124.x>

KUSHNER, I. und MACKIEWICZ, A. (1993):

Section A, Chapter II: Acute phase proteins

In: MACKIEWICZ, A.; KUSHNER, I. und BAUMANN, H. (Hrsg.): Acute Phase Proteins

S. 4–5, CRC Press, Florida.

<https://doi.org/10.1201/9781003068587>

LABOKLIN, Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG. (2023):

Referenzwerte—Hund, Katze, Pferd—Hormone.

abgerufen am 21.10.2024 von

[https://laboklin.de/wp-content/uploads/2023/01/12\\_Referenzwerte\\_HKP-Hormone\\_S3.pdf](https://laboklin.de/wp-content/uploads/2023/01/12_Referenzwerte_HKP-Hormone_S3.pdf)

LASCELLES, B. D. X.; COURT, M. H.; HARDIE, E. M. und ROBERTSON, S. A. (2007):

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: A review.

*Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(4), 228–250.

<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x>

LEES, P.; LANDONI, M. F.; GIRAUDEL, J. und TOUTAIN, P. L. (2004):

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest.

*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(6), 479–490.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00617.x>

LEMONNIER, L. C.; THORIN, C.; MEURICE, A.; DUBUS, A.; TOUZOT-JOURDE, G.; COUROUCÉ, A. und LEROUX, A. A. (2022):

Comparison of flunixin meglumine, meloxicam and ketoprofen on mild visceral post-operative pain in horses.

*Animals*, 12(4), 526.

<https://doi.org/10.3390/ani12040526>

LINDHORST, E.; YOUNG, D.; BAGSHAW, W.; HYLAND, M. und KISILEVSKY, R. (1997):

Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse.

*Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1339(1), 143–154.

[https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(96\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(96)00227-0)

LINKE, R. P.; BOCK, V.; VALET, G. und ROTHE, G. (1991):

Inhibition of the oxidative burst response of N-formyl peptide-stimulated neutrophils by serum amyloid-A protein.

*Biochemical and Biophysical Research Communications*, 176(3), 1100–1105.

[https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)90397-P](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)90397-P)

LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; CLARK, C.; WHAY, H. R. und MURRELL, J. (2009):

Analgesic effect of butorphanol in ponies following castration.

*Equine Veterinary Journal*, 41(6), 552–556.

<https://doi.org/10.2746/042516409X391024>

LOZADA, C. J.; DEL RIO, E.; REITBERG, D. P.; SMITH, R. A.; KAHN, C. B. und MOSKOWITZ, R. W. (2017):

A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial.

*European Journal of Integrative Medicine*, 13, 54–63.

<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.07.005>

LUSSIGNOLI, S.; BERTANI, S.; METELMANN, H.; BELLAVITE, P. und CONFORTI, A. (1999):

Effect of Traumeel S®, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats.

*Complementary Therapies in Medicine*, 7(4), 225–230.

[https://doi.org/10.1016/S0965-2299\(99\)80006-5](https://doi.org/10.1016/S0965-2299(99)80006-5)

LYNCH, J. J.; FREDERICK FREGIN, G.; MACKIE, J. B. und MONROE, R. R. (1974):

Heart Rate Changes in the Horse to Human Contact.

*Psychophysiology*, 11(4), 472–478.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1974.tb00575.x>

MAASSEN, E. (2007):

Kastration beim Hengst: Behandlungsvergleich zwischen Phenylbutazon, Traumeel und Kontrollgruppe.

Dissertation, LMU München: Tierärztlichen Fakultät

doi: 10.5282/edoc.6848

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.

*Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(1), 71–77.

<https://doi.org/10.2460/javma.1993.202.01.71>

MACKIEWICZ, A. (1997):

Acute phase proteins and transformed cells.

*International Review of Cytology*, 170, 225–300

[https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)61623-x](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)61623-x)

MALLE, E.; BOLLMANN, A.; STEINMETZ, A.; GEMSA, D.; LEIS, H.-J. und SATT-  
LER, W. (1997):

Serum amyloid A (SAA) protein enhances formation of cyclooxygenase metabolites of activated human monocytes.

*FEBS Letters*, 419(2–3), 215–219.

[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01459-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01459-2)

MASON, B. J.; NEWTON, J. R.; PAYNE, R. J. und PILSWORTH, R. C. (2010):

Costs and complications of equine castration: A UK practice-based study comparing 'standing nonsutured' and 'recumbent sutured' techniques.

*Equine Veterinary Journal*, 37(5), 468–472.

<https://doi.org/10.2746/042516405774479988>

MAY, A.; SSCHMITZ, R. R. und GEHLEN, H. (2012):

Acute renal failure in horses with gastrointestinal disease

*Pferdeheilkunde - Equine Medicine*, 28(4), 459–465.

<https://doi.org/10.21836/PEM20120412>

MCDONALD, T. L.; LARSON, M. A.; MACK, D. R. und WEBER, A. (2001):  
Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum.

*Veterinary Immunology and Immunopathology*, 83(3–4), 203–211.

[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00380-4](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00380-4)

MCGOVERN, K. (2018):

Acute phase proteins and their clinical use in the adult horse.

*UK-Vet Equine*, 2(2), 42–48.

<https://doi.org/10.12968/ukve.2018.2.2.42>

MCMICHAEL, M.A. (2022):

Section VII, Chapter 87: Overview of hemostasis

In: BROOKS, M. B.; HARR, K. E.; SEELIG D. M.; WARDROP, K. J. und WEISS, D. J. (Hrsg.): Schalm's veterinary hematology

7. Auflage, S. 765-785, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA.

<https://doi.org/10.1002/9781119500537.fmatter>

MCMILLAN, F. D. (1999):

The placebo effect in animals.

*Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(7), 992–999.

MERZ-PILLIGRATH, E. (2007):

Homöopathische Komplexmittel.

*Erfahrungsheilkunde*, 56(3), 150–152.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-968063>

MILLER, M. S.; MORITZ, A.; RÖCKEN, M. und LITZKE, L.-F. (2006):

Bestimmung von Serum-Amyloid A, Haptoglobin und Fibrinogen als Entzündungsparameter nach Kastration von Hengsten.

*Tierärztliche Praxis*, 35(01), 69–84.

<https://doi.org/10.1055/s-0037-1621519>

MILLER, M. S.; MORITZ, A.; RÖCKEN, M.; ROTH, J. und LITZKE, L.-F. (2003):

The equine acute phase response after keyhole surgery.

*Pferdeheilkunde - Equine Medicine*, 19(6), 354–360.

<https://doi.org/10.21836/PEM20060317>

MISCHKE, R. (2014):

Kapitel 13: Hämostase

In: MORITZ, A. (Hrsg.): *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*

7. Auflage, S. 197–242. Schattauer, Stuttgart.

MOLL, H. D.; PELZER, K. D.; PLEASANT, R. S.; MODRANSKY, P. D. und MAY, K.

A. (1995):

A survey of equine castration complications.

*Journal of Equine Veterinary Science*, 15(12), 522–526.

[https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(07\)80421-7](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(07)80421-7)

MOSES, V. S. und BERTONE, A. L. (2002):

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

*Veterinary Clinics: Equine Practice*, 18(1), 21-37.

[https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(01)00002-5)

MUDERS, K.; PILAT, C.; DEUSTER, V.; FRECH, T.; KRÜGER, K.; PONS-KÜHNEMANN, J. und MOOREN, F.-C. (2016):

Effects of Traumeel (Tr14) on exercise-induced muscle damage response in healthy subjects: A double-blind RCT.

*Mediators of Inflammation*, 2016, 1–9.

<https://doi.org/10.1155/2016/1693918>

MÜLLER-LÖBNITZ, C. und GÖTHEL, D. (2011).

Multicomponent Combination Medication.

*Alternative Therapies in Health & Medicine*, Vol. 17, 18–31.

MURATA, H.; SHIMADA, N. und YOSHIOKA, M. (2004):

Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: An overview.

*The Veterinary Journal*, 168(1), 28–40.

[https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(03\)00119-9](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(03)00119-9)

NEWQUIST, J. M. und BAXTER, G. M. (2009):

Evaluation of plasma fibrinogen concentration as an indicator of physeal or epiphyseal osteomyelitis in foals: 17 cases (2002–2007).

*Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 415–419.

<https://doi.org/10.2460/javma.235.4.415>

NUNOKAWA, Y.; FUJINAGA, T.; TAIRA, T.; OKUMURA, M.; YAMASHITA, K.; TSUNODA, N. und HAGIO, M. (1993):

Evaluation of serum amyloid A protein as an acute-phase reactive protein in horses.

*Journal of Veterinary Medical Science*, 55(6), 1011–1016.

<https://doi.org/10.1292/jvms.55.1011>

OLSON, M. E.; FIERHELLER, E.; BURWASH, L.; RALSTON, B.; SCHATZ, C. und MATHESON-BIRD, H. (2015):

The efficacy of meloxicam oral suspension for controlling pain and inflammation after castration in horses.

*Journal of Equine Veterinary Science*, 35(9), 724–730.

<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2015.07.004>

PELLEGRINI-MASINI, A.; POPPENG, R. H. und SWEENEY, R. W. (2004):

Disposition of flunixin meglumine injectable preparation administered orally to healthy horses.

*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(3), 183–186.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00575.x>

PEPYS, M. B.; BALTZ, M. L.; TENNENT, G. A.; KENT, J.; OUSEY, J. und ROS-SDALE, P. D. (1989):

Serum amyloid A protein (SAA) in horses: Objective measurement of the acute phase response.

*Equine Veterinary Journal*, 21(2), 106–109.

<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1989.tb02108.x>

PETERSEN, H. H.; NIELSEN, J. P. und HEEGAARD, P. M. H. (2004):

Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry.

*Veterinary Research*, 35(2), 163–187.

<https://doi.org/10.1051/vetres:2004002>

POULSEN NAUTRUP, B. und HÖRSTERMANN, D. (1999):

Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs.

*DTW, Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 106(3), 94–100.

PRICE, J.; EAGER, R. A.; WELSH, E. M. und WARAN, N. K. (2005):

Current practice relating to equine castration in the UK.

*Research in Veterinary Science*, 78(3), 277–280.

<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.09.009>

PROVOST, P. J. (2012):

Chapter 5: Wound Healing

In: AUER, J. A. und STICK, J.A. (Hrsg.): *Equine Surgery*

4. Auflage, S. 47–61, Saunders, Elsevier, Philadelphia, USA

ISBN 9781437708677

<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0867-7.00005-3>

RAILTON, D. (1999):

Complications associated with castration in the horse.

*In Practice*, 21(6), 298–307.

<https://doi.org/10.1136/inpract.21.6.298>

RATLEDGE, C. und DOVER, L. G. (2000):

Iron metabolism in pathogenic bacteria.

*Annual Review of Microbiology*, 54(1), 881–941.

<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.881>

ROBERT, M. P.; CHAPUIS, R. J. J.; DE FOURMESTRAUX, C. und GEFFROY, O. J. (2017):

Complications and risk factors of castration with primary wound closure: Retrospective study in 159 horses.

*The Canadian Veterinary Journal*, 58(5), 466–471.

ROSSAINT, J. und MARGRAF, A. (2021):

Inflammation und perioperative Organdysfunktion.

*Der Anaesthetist*, 70(1), 83–92.

<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00886-4>

SANCHEZ, L. C. und ROBERTSON, S. A. (2014):

Pain control in horses: What do we really know?

*Equine Veterinary Journal*, 46(4), 517–523.

<https://doi.org/10.1111/evj.12265>

SCHMIDT, J. M. (2001):

Kapitel 1: Einführung

In: SCHMIDT, J. M. (Hrsg.): Taschenatlas Homöopathie in Wort und Bild: Grundlagen, Methodik und Geschichte.

S. 10–20, ISBN 3-8304-7089-4, Haug, Heidelberg.

SCHUMACHER, J. (2012):

Chapter 59: Testis

In: AUER, J. A. und STICK, J.A. (Hrsg.): Equine Surgery

4. Auflage, S.804–840, Saunders, Elsevier, Philadelphia, USA

ISBN 9781437708677

<https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0867-7.00059-4>

SCHWENDEWEIN, I. (2014):

Kapitel 18: Serumproteine – Plasmaproteine

In: MORITZ, A., KRAFT, W., & DÜRR, U. M. (Hrsg.): *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*

7. Auflage, S. 292–303, Schattauer, Stuttgart.

SEDRISH, S. A. und LEONARD, J. M. (2001):

How to perform a primary closure castration using an inguinal incision.

In: *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP 2001*, 47, 423-425.

SMITH, J. E. und CIPRIANO, J. E. (1987):

Inflammation-induced changes in serum iron analytes and ceruloplasmin of shetland ponies.

*Veterinary Pathology*, 24(4), 354–356.

<https://doi.org/10.1177/030098588702400411>

SMITH, M. A.; KRISTULA, M. A.; ACETO, H. und LEVINE, D. G. (2023):

Acute phase protein response in native and imported horses after routine combination vaccination protocol.

*Journal of Equine Veterinary Science*, 126, 104497.

<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104497>

ST. LAURENT, G.; SEILHEIMER, B.; TACKETT, M.; ZHOU, J.; SHTOKALO, D.;

VYATKIN, Y.; RI, M.; TOMA, I.; JONES, D. und MCCAFFREY, T. A. (2017):

Deep sequencing transcriptome analysis of murine wound healing: Effects of a multicomponent, multitarget natural product therapy-Tr14.

*Frontiers in Molecular Biosciences*, 4, 57.

<https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00057>

ST. LAURENT, G.; TOMA, I.; SEILHEIMER, B.; CESNULEVICIUS, K.; SCHULTZ,

M.; TACKETT, M.; ZHOU, J.; RI, M.; SHTOKALO, D.; ANTONETS, D.; JEPSON, T.

und MCCAFFREY, T. A. (2021):

RNAseq analysis of treatment-dependent signaling changes during inflammation in a mouse cutaneous wound healing model.

*BMC Genomics*, 22(1), 854. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08083-2>

STUCKE, D.; HALL, S.; MORRONE, B.; GROSSE RUSE, M. und LEBELT, D. (2014):

Different methods to identify pain after routine surgical castration of equine stallions: Composite pain scale, facial expressions, faecal glucocorticoid metabolites and plasma cytokines.

*Equine Veterinary Journal*, 46, 2–2.

[https://doi.org/10.1111/evj.12323\\_2](https://doi.org/10.1111/evj.12323_2)

TAYLOR, P. M.; PASCOE, P. J. und MAMA, K. R. (2002):

Diagnosing and treating pain in the horse: Where are we today?

*Veterinary Clinics: Equine Practice*, 18, 1–19.

[https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(02\)00009-3](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(02)00009-3)

TRSAN, J., NOTTLE, B. F., & PUSTERLA, N. (2023):

Effect of Procaine Penicillin G and Flunixin Meglumine on serum amyloid A response in healthy adult horses.

*Journal of Equine Veterinary Science*, 129, 104876.

<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104876>

TWELE, L. (2017):

Einfluss von Injektionsanästhesie-Protokollen sowie intratestikulär verabreichtem Lidocain auf die Anästhesie- und Operationsqualität sowie den postoperativen Schmerz bei Warmbluthengsten nach Feldkastration.

Dissertation, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:gbv:95-111029>

UHLAR, C. M. und WHITEHEAD, A. S. (1999):

Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant.

*European Journal of Biochemistry*, 265(2), 501–523.

<https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1999.00657.x>

VALLON, R.; FREULER, F.; DESTA-TSEDU, N.; ROBEVA, A.; DAWSON, J.; WENNER, P.; ENGELHARDT, P.; BOES, L.; SCHNYDER, J.; TSCHOPP, C.; URFER, R., & BAUMANN, G. (2001):  
Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases.  
*The Journal of Immunology*, 166(4), 2801–2807.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2801>

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(11), 641–649.  
<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2010.09.011>

VARMA, K. J., POWERS, T. E., POWERS, J. D., & SPURLOCK, S. L. (1984):  
Standardization of an experimental disease model of *Streptococcus zooepidemicus* in the equine.  
*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 7(3), 183–188.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1984.tb00898.x>

WICHER, J. T. und DIEPER, P. A. (1985):  
Acute phase proteins.  
*Clinics in Immunology and Allergy*, 5(3), 425-446.  
[https://doi.org/10.1016/S0260-4639\(22\)00144-X](https://doi.org/10.1016/S0260-4639(22)00144-X)

WILMINK, J. M.; STOLK, P. W. Th.; VAN WEEREN, P. R. und BARNEVELD, A. (1999):  
Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: Macroscopic aspects.  
*Equine Veterinary Journal*, 31(1), 53–60.  
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb03791.x>

WILMINK, J. M. und VAN WEEREN, P. R. (2004):

Differences in wound healing between horses and ponies: Application of research results to the clinical approach of equine wounds.

*Clinical Techniques in Equine Practice*, 3(2), 123–133.

<https://doi.org/10.1053/j.ctep.2004.08.011>

WILMINK, J. M.; VAN WEEREN, P. R.; STOLK, P. W. Th.; VAN MIL, F. N. und BARNEVELD, A. (1999):

Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: Histological aspects.

*Equine Veterinary Journal*, 31(1), 61–67.

<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb03792.x>

WITKOWSKA-PIŁASZEWICZ, O. D.; ŻMIGRODZKA, M.; WINNICKA, A.; MIŚKIEWICZ, A.; STRZELEC, K. und CYWIŃSKA, A. (2019):

Serum amyloid A in equine health and disease.

*Equine Veterinary Journal*, 51(3), 293–298.

<https://doi.org/10.1111/evj.13062>

YAZAR, E.; ER, A.; UNEY, K.; ALTUNOK, V. und ELMAS, M. (2007):

Effect of Flunixin Meglumine on cytokine levels in experimental endotoxemia in mice.

*Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54(7), 352–355.

<https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.00959.x>

ZIEGLER, A. L.; FREEMAN, C. K.; FOGLE, C. A.; BURKE, M. J.; DAVIS, J. L.; COOK, V. L.; SOUTHWOOD, L. L. und BLIKSLAGER, A. T. (2019):

Multicentre, blinded, randomised clinical trial comparing the use of flunixin meglumine with firocoxib in horses with small intestinal strangulating obstruction.

*Equine Veterinary Journal*, 51(3), 329–335.

<https://doi.org/10.1111/evj.13013>

## 9 Eigene Publikation

(Teil-) Ergebnisse dieser Dissertation wurden in einer international anerkannten Fachzeitschrift mit unabhängigem Gutachtersystem (peer review) veröffentlicht:

Laves, J., Wergin, M., Bauer, N., Müller, S. F., Failing, K., Büttner, K., Hagen, A., Melzer, M., Röcken, M.

The effect of Traumeel LT ad us. vet. on the perioperative inflammatory response after castration of stallions: a prospective, randomized, double-blinded study.

*Frontiers in Veterinary Science*, 11, 2024, 1342345.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1342345>

(Teil-) Ergebnisse dieser Dissertation wurden auf folgendem Fachkongress präsentiert:

7. Internationaler Kongress zur Pferdemedizin der DVG Fachgruppe Pferdekrankheiten

01.-02.11.2024, Berlin

Laves, J., Röcken, M.

Die Wirkung von Traumeel ad us. vet. auf die perioperative Entzündungsreaktion nach der Kastration von Hengsten – eine prospektive, randomisierte, verblindete Studie

In: Tagungsband Pferdekrankheiten / Pferdeophthalmologie, DVG Vet-Congress Berlin 2024, S. 123-126, ISBN 978-3-86345-736-5, 1. Auflage Gießen, 2024

## 10 Erklärung

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten."

Gießen, 04.03.2025

## 11 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Vereinfachte Darstellung der APR nach Koj, A. (1996).
- Abb. 2:** Der zeitliche Ablauf der drei Wundheilungsphasen modifiziert nach P. J. Provost, Equine Surgery, Kapitel 5, S.49.
- Abb. 3:** Zeitplan Projektablauf
- Abb. 4 a, b:** Fotos der vorbereiteten, verblindeten Spritzen. Eine Spritze enthält das Studienmedikament, die andere Spritze enthält isotone Kochsalzlösung. Die Spitze mit dem gelben Etikett und der kleinen blauen Kanüle (G 23 x 1 1/4" / ø 0,60 x 30 mm) wurde für die subkutane Injektion verwendet (Traumeel ad us. vet. oder NaCl), die Spritze mit dem roten Etikett und der rosa Kanüle (G 18 x 2" / ø 1,20 x 50 mm) wurde intravenös über den Venenkatheter appliziert (Flunixin oder NaCl).
- Abb. 5:** Rasseverteilung der 57 eingeschlossenen Hengste
- Abb. 6:** Beispielbild für die sonographische Darstellung eines Hodens im Skrotum (Hengst Nr. 23 linker Hoden).
- Abb. 7:** Fragebogen für die Probandennachverfolgung.
- Abb. 8:** Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenrekrutierung.
- Abb. 9 a, b, c:** Urtikaria (Nesselsucht) am gesamten Körper (a, b) und Schwellungen der Augenlider (c) bei Hengst Nummer 39 unmittelbar nach venöser Injektion eines alpha-2-Agonisten als Sedativum prä-OP.
- Abb. 10:** Zeitlicher Verlauf der SAA-Messwerte der beiden Behandlungsgruppen im Beobachtungszeitraum (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 11:** Zeitlicher Verlauf der Gesamtleukozytenzahl (WBC) im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 12:** Zeitlicher Verlauf der neutrophilen Granulozyten im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 13:** Zeitlicher Verlauf der Fibrinogen-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 14:** Zeitlicher Verlauf der Albumin-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 15:** Zeitlicher Verlauf der Eisen-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).

- Abb. 16:** Zeitlicher Verlauf der Interleukin-1 $\beta$ -Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 17:** Zeitlicher Verlauf der Cortisol-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 18:** Zeitlicher Verlauf der Kreatinin-Messwerte im Beobachtungszeitraum in den beiden Behandlungsgruppen (links als Box-Whisker-Grafik und rechts als Liniendiagramm dargestellt).
- Abb. 19:** Horse Grimace Scale  
Dargestellt als Box-Whisker-Grafik ist der Median der Gesamtpunktzahl (in beiden Behandlungsgruppen liegt der Median bei allen Zeitpunkten bei 0), sowie das 10-90 Perzentil des HGS nach Dalla Costa et al. (2014) zu den einzelnen Messzeitpunkten nach der Kastration. Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet.
- Abb. 20:** Modifizierter Composite Pain Scale  
Dargestellt als Box-Whisker-Grafik ist der Median der Gesamtpunktzahl, sowie das 10-90 Perzentil des CPS nach Bussières et al. (2008) zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind durch Kreise gekennzeichnet.
- Abb. 21 a, b:** Beurteilung der Schwellungsgrade der linken (a) und rechten (b) Kastrationsn hte als Box-Whisker-Grafik dargestellt. Eingezeichnet ist der Median der erhobenen Werte, sowie das 10-90 Perzentil zu den einzelnen Messzeitpunkten. Ausreißer sind durch Rauten gekennzeichnet.
- Abb. 22 a, b:** Zwei Beispiele von linken Kastrationswunden, die zum Zeitpunkt t=4 mit einer Nahtdehiszenz von <25% (Score 1) bewertet wurden.  
a: Patienten Nr. 47, b: Patient Nr. 49
- Abb. 23:** linke Kastrationswunde von Patient Nr. 54 zum Zeitpunkt t5.
- Abb. 24:** rechte Kastrationswunde von Patient Nr. 26 zum Zeitpunkt t7.
- Abb. 25 a, b:** Fotos der linken Kastrationswunde von Patient Nr. 52.  
a: 24 Stunden post-OP (t4), b: 72 Stunden post-OP (t7)
- Abb. 26:** Säulendiagramm zur Darstellung der Anzahl der Kastrationswunden mit Exsudation zu den 7 Beobachtungszeitpunkten.
- Abb. 27:** Auswertung der Fragebögen zur Nachverfolgung der Probanden.

### 12 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Inhaltsstoffe von Traumeel ad us. vet.
- Tab. 2:** Bewertungsbogen für den Horse Grimace Scale.
- Tab. 3:** Bewertungsbogen für den Composite Pain Score modifiziert nach Bussières et al. (2008).
- Tab. 4:** Altersverteilung der Probanden, die in die Studie aufgenommen wurden.
- Tab. 5:** Deskriptive Statistik der Altersverteilung der Probanden (Gesamt:  $n = 57$ ).  
 $n$  = Anzahl der Pferde,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung
- Tab. 6:** Deskriptive Statistik der K orpengewichtsverteilung in kg (Gesamt:  $n = 57$ ).  
 $n$  = Anzahl der Pferde,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung
- Tab. 7:** SAA-Werte prä-OP der beiden Behandlungsgruppen und der Gesamtpopulation (ITT).  
 $n$  = Anzahl der Pferde,  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung,  $Md$  = Median
- Tab. 8:** Daten der fünf Pferde, die im Verlauf aus der Studie herausgenommen wurden.
- Tab. 9:** Mittelwerte ( $M$ ) und Standardabweichungen ( $SD$ ) der Cortisol-Werte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert ( $p$ -Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.  
 $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
- Tab. 10:** Mittelwerte ( $M$ ) und Standardabweichungen ( $SD$ ) der Kreatinin-Werte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert ( $p$ -Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.  
 $p < 0,05$  entspricht einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.
- Tab. 11:** Mittelwerte ( $M$ ) und Standardabweichungen ( $SD$ ) der beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert ( $p$ -Wert) des HGS zu den 7 Messzeitpunkten nach der Kastration.  
Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.
- Tab. 12:** Mittelwerte ( $M$ ) und Standardabweichungen ( $SD$ ) der beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert ( $p$ -Wert) des CPS zu den 8 Messzeitpunkten.  
Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.
- Tab. 13:** 2 x 2 Kontingenztafel mit den absoluten Häufigkeiten für die Adaption der Wundränder.
- Tab. A1:** Ergebnisse der Blutwerte: Serum-Amyloid A

## Tabellenverzeichnis

---

- Tab. A2:** Ergebnisse der Blutwerte: Gesamtleukozyten
- Tab. A3:** Ergebnisse der Blutwerte: neutrophile Granulozyten
- Tab. A4:** Ergebnisse der Blutwerte: Fibrinogen
- Tab. A5:** Ergebnisse der Blutwerte: Albumin
- Tab. A6:** Ergebnisse der Blutwerte: Eisen
- Tab. A7:** Ergebnisse der Blutwerte: Interleukin-1 $\beta$

### **13 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Röcken für das Überlassen der Thematik, die Betreuung dieses Projektes und die stetige Unterstützung während der gesamten Promotionszeit. Vor allem sein Rückhalt bei Unsicherheiten, seine Hilfe und sein Vertrauen haben wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Danken möchte ich der Firma Biologische Heilmittel Heel und insbesondere Frau Dr. Melanie Wergin, die durch ihre Idee und die Übernahme der Kosten für die Blutuntersuchungen und der stationären Unterbringung der Pferde diese Studie ermöglicht haben. Ihre Unterstützung war in vielen Phasen der Arbeit von großem Wert und ich habe von ihrer Fachkenntnis und ihrem Engagement profitieren dürfen. Auch bei auftretenden Herausforderungen konnte ich auf ihre Mithilfe zählen, was mich dazu angeregt hat, sowohl meine wissenschaftlichen als auch meine organisatorischen Fähigkeiten weiterzuentwickeln.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Janina Burk-Luibl für die engagierte Übernahme der Leitung des Tierversuchs bedanken, sowie bei Frau Prof. Dr. Natali Bauer für ihre Unterstützung als stellvertretende Leiterin des Projektes.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Kolleginnen Frau Dr. Alina Hagen und Frau Dr. Michaela Melzer, für die Zuordnung der Patienten und das Vorbereiten der Studienmedikation. Ohne ihre enorme Unterstützung und Zuverlässigkeit wäre die verblindete Durchführung dieser klinischen Studie nicht möglich gewesen.

Frau Dr. Johanna Hoffmann danke ich herzlich dafür, dass sie mir während meiner Elternzeit nicht nur eine Übernachtungsmöglichkeit in Gießen geboten hat, sondern mich auch immer herzlich aufgenommen und mit hilfreichen Ratschlägen unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei allen meinen KollegInnen aus der Klinik bedanken, auf deren Hilfe ich mich immer verlassen konnte und die mich mit ihrem Wissen,

## Danksagung

---

ihrer Unterstützung und ihrem Teamgeist während der gesamten Arbeit begleitet haben.

Meiner Familie und besonders meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen, dass sie mir diesen Weg überhaupt erst ermöglicht habe und dass sie mich während meines gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation immer motiviert und mit Geduld und Verständnis unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinem wundervollen Mann, der mich unermüdlich bestärkt und ermutigt hat. Danke Max! Deinem unerschütterlichen Glauben an mich und deiner liebevollen Betreuung unserer beiden Töchter Klara und Greta verdanke ich, dass ich diese Arbeit fertig stellen konnte.

## 14 Anhang

### 14.1 Tabelle A1: Ergebnisse der Blutwerte: Serum-Amyloid A

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der SAA-Messwerte, sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.

Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

		TR-Gruppe SAA ( $\mu\text{g/ml}$ )	FL-Gruppe SAA ( $\mu\text{g/ml}$ )
t-1	<i>M</i>	7,23	5,97
	<i>SD</i>	9,22	7,08
	<i>p</i> =	0,8111	
t4	<i>M</i>	134,72	60,47
	<i>SD</i>	132,31	73,71
	<i>p</i> =	0,0545	
t6	<i>M</i>	225,00	117,99
	<i>SD</i>	260,40	123,17
	<i>p</i> =	0,2718	
t7	<i>M</i>	162,14	78,88
	<i>SD</i>	205,32	110,70
	<i>p</i> =	0,1194	

**14.2 Tabelle A2: Ergebnisse der Blutwerte: Gesamtleukozyten**

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Gesamtleukozytenzahl (= WBC) in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten. Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

		TR-Gruppe WBC (x 10 <sup>9</sup> /L)	FL-Gruppe WBC (x 10 <sup>9</sup> /L)
t-1	<i>M</i>	7,62	7,82
	<i>SD</i>	1,49	1,49
	<i>p</i> =	0,4980	
t4	<i>M</i>	9,31	8,54
	<i>SD</i>	2,22	1,93
	<i>p</i> =	0,2448	
t6	<i>M</i>	8,49	7,63
	<i>SD</i>	2,31	1,67
	<i>p</i> =	0,2678	
t7	<i>M</i>	7,74	7,45
	<i>SD</i>	2,19	1,88
	<i>p</i> =	0,6081	

### 14.3 Tabelle A3: Ergebnisse der Blutwerte: neutrophile Granulozyten

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der neutrophilen Granulozyten (= NG) in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten. Zu den Zeitpunkten *t*-1, *t*6 und *t*7 sind die Daten nicht normalverteilt, sodass der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt *t*4 sind die Daten normalverteilt und weisen Varianzhomogenität auf, sodass der Zweistichproben-*t*-Test angewendet wurde.

		TR-Gruppe NG (x 10 <sup>9</sup> /L)	FL-Gruppe NG (x 10 <sup>9</sup> /L)
t-1	<i>M</i>	4,13	3,98
	<i>SD</i>	1,11	0,89
	<i>p</i> =	0,8980	
t4	<i>M</i>	6,08	5,36
	<i>SD</i>	1,5	1,07
	<i>p</i> =	0,0502	
t6	<i>M</i>	4,97	4,42
	<i>SD</i>	1,69	1,19
	<i>p</i> =	0,3008	
t7	<i>M</i>	4,26	3,75
	<i>SD</i>	1,74	0,75
	<i>p</i> =	0,3549	

#### 14.4 Tabelle A4: Ergebnisse der Blutwerte: Fibrinogen

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Fibrinogen-Messwerte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.

Zu den Zeitpunkten *t*-1 und *t*4 sind die Daten nicht normalverteilt, sodass der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde. Zu den Zeitpunkten *t*6 und *t*7 sind die Daten normalverteilt und weisen Varianzhomogenität auf, sodass der Zweistichproben-*t*-Test angewendet wurde.

		TR-Gruppe Fb (g/L)	FL-Gruppe Fb (g/L)
t-1	<i>M</i>	2,14	2,18
	<i>SD</i>	0,63	0,52
	<i>p</i> =	0,8260	
t4	<i>M</i>	2,44	2,32
	<i>SD</i>	0,43	0,43
	<i>p</i> =	0,2921	
t6	<i>M</i>	2,8	2,6
	<i>SD</i>	0,58	0,49
	<i>p</i> =	0,1707	
t7	<i>M</i>	2,96	2,75
	<i>SD</i>	0,61	0,48
	<i>p</i> =	0,1800	

**14.5 Tabelle A5: Ergebnisse der Blutwerte: Albumin**

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Albumin-Messwerte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten.

		TR-Gruppe Albumin (g/L)	FL-Gruppe Albumin (g/L)
t-1	<i>M</i>	32,73	32,08
	<i>SD</i>	2,06	2,68
	<i>p =</i>	0,3316	
t4	<i>M</i>	32,76	31,77
	<i>SD</i>	2,16	2,39
	<i>p =</i>	0,1780	
t6	<i>M</i>	32,4	31,95
	<i>SD</i>	2,19	2,82
	<i>p =</i>	0,5195	
t7	<i>M</i>	32	31,65
	<i>SD</i>	3,09	2,65
	<i>p =</i>	0,2301	

**14.6 Tabelle A6: Ergebnisse der Blutwerte: Eisen**

Tabelle 9: Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Eisen-Messwerte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten. Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

		TR-Gruppe Eisen ( $\mu\text{mol/L}$ )	FL-Gruppe Eisen ( $\mu\text{mol/L}$ )
t-1	<i>M</i>	21,45	24,61
	<i>SD</i>	7,68	6,7
	<i>p</i> =	0,0630	
t4	<i>M</i>	10,72	11,98
	<i>SD</i>	3,38	3,76
	<i>p</i> =	0,1841	
t6	<i>M</i>	17,82	19,38
	<i>SD</i>	7,66	7
	<i>p</i> =	0,2561	
t7	<i>M</i>	17,53	19,47
	<i>SD</i>	6,33	7,07
	<i>p</i> =	0,1070	

**14.7 Tabelle A7: Ergebnisse der Blutwerte: Interleukin-1 $\beta$** 

Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Interleukin-1 $\beta$ -Messwerte in den beiden Behandlungsgruppen, sowie der sowie der Signifikanzwert (*p*-Wert) zu den 4 Messzeitpunkten. Zu allen Zeitpunkten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

		TR-Gruppe IL-1 $\beta$ (pg/ml)	FL-Gruppe IL-1 $\beta$ (pg/ml)
t-1	<i>M</i>	8,61	18,94
	<i>SD</i>	13,09	58,12
	<i>p</i> =	<i>0,9773</i>	
t4	<i>M</i>	7,8	14,79
	<i>SD</i>	9,15	41,71
	<i>p</i> =	<i>0,9478</i>	
t6	<i>M</i>	7,67	12,45
	<i>SD</i>	14,19	31,54
	<i>p</i> =	<i>0,4697</i>	
t7	<i>M</i>	7,02	13,07
	<i>SD</i>	6,83	30,58
	<i>p</i> =	<i>0,5751</i>	