

Vergleich der anästhesiologischen Wirkungen und Nebenwirkungen von Proxymetacain und Oxybuprocain bei der Anwendung an der Hornhaut ophthalmologisch gesunder Hunde

DIANA VERA GOECK



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



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere – Chirurgie
Der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuerin: PD Dr. Sabine Tacke

**Vergleich der anästhesiologischen Wirkungen und
Nebenwirkungen von Proxymetacain und Oxybuprocain
bei der Anwendung an der Hornhaut ophthalmologisch
gesunder Hunde**

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

eingereicht von

Diana Vera Goeck
Tierärztin aus Karlsruhe

Gießen 2010

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. Georg Baljer

Gutachter: PD Dr. Sabine Tacke
Prof. Dr. Dr. habil. Gerald Reiner

Tag der Disputation: 24. September 2010

Ich erkläre: Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen, die ich in der Dissertation angegeben habe, angefertigt. 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.

Diana Vera Goeck

in memoriam

Richard

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	3
2.1 BULBUS OCULI UND ADNEXE DES AUGES	3
2.2 HORNHAUT	6
2.2.1 ANATOMIE	6
2.2.2 HISTOLOGIE	7
2.2.3 FUNKTIONEN DER HORNHAUT	10
2.2.3.1 Lichtdurchlässigkeit	10
2.2.3.2 Lichtbrechung	10
2.2.3.3 Abwehrfunktion	10
2.2.3.4 Schutzfunktion	11
2.2.4 PHYSIOLOGIE DER HORNHAUT	11
2.2.5 INNERVATION	13
2.2.5.1 Innervation des Bulbus oculi und seiner Adnexe	13
2.2.5.2 Innervation der Kornea	17
2.3 ÄSTHESIOMETRIE	23
2.3.1 WATTEBAUSCH	23
2.3.2 ÄSTHESIOMETER	24
2.3.2.1 Entwicklung der Ästhesiometer	24
2.3.2.2 Cochet-Bonnet-Ästhesiometer	26
2.3.3 DAS COCHET-BONNET-ÄSTHESIOMETER IN DER VETERINÄRMEDIZIN	30
2.3.3.1 Anwendung	30
2.3.3.2 Einfluss der Körperseite auf die Hornhautsensibilität	31
2.3.3.3 Einfluss der Alters auf die Hornhautsensibilität	31
2.3.3.4 Einfluss des Geschlechts auf die Hornhautsensibilität	32
2.3.3.5 Einfluss der Messstelle auf die Hornhautsensibilität	32
2.3.3.6 Einfluss der Tierart auf die Hornhautsensibilität	33
2.3.3.7 Einfluss der Kopfform auf die Hornhautsensibilität	35
2.3.3.8 Einfluss von Erkrankungen auf die Hornhautsensibilität	37
2.3.3.9 Einfluss eines Lokalanästhetikums auf die Hornhautsensibilität	40
2.3.4 RELEVANTE ÄSTHESIOMETRISCHE STUDIEN IN DER HUMANMEDIZIN	43
2.4 LOKALANÄSTHESIE AM AUGE	45
2.4.1 GRUNDLAGEN DER PHARMAKOLOGIE AM AUGE	45
2.4.2 GRUNDLAGEN DER LOKALANÄSTHESIE	48
2.4.3 PROXYMETACAIN	52
2.4.4 OXYBUPROCAIN	53
2.4.5 NEBENWIRKUNGEN VON PROXYMETACAIN UND OXYBUPROCAIN	54
2.5 TONOMETRIE	56
2.5.1 MESSMETHODEN DES INTRAOKULAREN DRUCKES	56
2.5.2 NORMWERTE	57
2.5.3 TONOMETRIE UND LOKALANÄSTHESIE	58
2.6 MESSUNG DER TRÄNENPRODUKTION	59

Inhaltsverzeichnis

3	MATERIAL UND METHODEN	62
3.1	STUDIENAUFBAU	62
3.2	PATIENTENGUT	62
3.3	VORGEHEN IN DER STUDIE	64
3.3.1	PATIENTENDATEN	64
3.3.2	ALLGEMEINE KLINISCHE UNTERSUCHUNG	65
3.3.3	SPEZIELLE OPHTHALMOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	65
3.3.4	ÄSTHESIOMETRIE DER HORNHAUT UNTER LOKALANÄSTHESIE	66
3.3.4.1	Benötigte Materialien	66
3.3.4.1.1	Ästhesiometer	66
3.3.4.1.2	Proxymetacain	67
3.3.4.1.3	Oxybuprocain	68
3.3.4.2	Vorbereitung	68
3.3.4.3	Durchführung	71
3.3.5	TONOMETRIE	74
3.3.6	SCHIRMER TRÄNENTEST	75
3.3.7	WEITERES VORGEHEN	75
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	77
4	ERGEBNISSE	79
4.1	PATIENTENDATEN	79
4.1.1	GESCHLECHT	79
4.1.2	ALTER	79
4.1.3	KÖRPERGEWICHT	80
4.1.4	RASSEN	80
4.1.5	NASENLÄNGE	81
4.1.6	CHARAKTER	82
4.2	ERGEBNISSE NACH GABE DER LOKALANÄSTHETIKA	83
4.2.1	ÄSTHESIOMETRIE	83
4.2.2	INTRAOKULARER DRUCK	91
4.2.3	SCHIRMER TRÄNENTEST 2	95
5	DISKUSSION	99
5.1	DISKUSSION DER METHODE	99
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	108
5.2.1	SENSIBILITÄT	108
5.2.1.1	Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge, Rasse und Charakter) auf die Sensibilität	114
5.2.1.2	Zusätzlich erfolgende Reaktionen während der Ästhesiometrie	120
5.2.2	TONOMETRIE	121
5.2.2.1	Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht und Nasenlänge) auf den intraokularen Druck	122
5.2.2.2	Zusätzlich erfolgende Reaktionen während der Tonometrie	123
5.2.3	SCHIRMER TRÄNENTEST 2	124
5.2.3.1	Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht und Nasenlänge) auf den STT 2	125
5.3	KLINISCHE SCHLUSSFOLGERUNG	126

Inhaltsverzeichnis

6	ZUSAMMENFASSUNG	128
7	SUMMARY	130
8	LITERATUR	132
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	147
10	TABELLENVERZEICHNIS	150
11	ANHANG	153
12	DANKSAGUNG	158

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

A ⁻	konjugierte Base einer Säure
AT	Anzahl der applizierten Augentropfen
BAK	Benzalkoniumchlorid
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CTT	Corneal Touch Threshold=kornealer Sensibilitäts-Schwellenwert
d.h.	das heißt
EDO	Ein-Dosis-Ophtiole
et al.	et alii
g	Gramm
HA	Säure
H ₂ O	Wasser
H ₃ O ⁺	Oxonium
Ig	Immunglobulin
IOD	Intraokularer Druck
K _a	Gleichgewichts- oder Säurekonstante
kg	Kilogramm
l	Liter
LA	Lokalanästhetikum
lg	Logarithmus
M.	Musculus
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
msek	Millisekunde
n	absolute Anzahl einer bestimmten Gruppe/Menge
N.	Nervus
nm	Nanometer
Nr.	Nummer
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea=Europäisches Arzneibuch
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
pK _a -Wert	negativer dekadischer Logarithmus von K _a
S1-S5	Messstelle 1-5 auf der Hornhaut
S _{ges}	S _{gesamt} =Durchschnittliche Sensibilität der fünf Messstellen S1-S5
SD	Standardabweichung
sek	Sekunde
STT	Schirmer Tränentest
h	Stunde

Abkürzungsverzeichnis

\bar{X}_{arithm}	arithmetischer Mittelwert
\bar{X}_{med}	medianer Mittelwert
z.B.	zum Beispiel
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
Δ	Delta=Differenz zweier Werte
\emptyset	Durchmesser
$^{\circ}$	Grad (Winkeleinheit)
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
\times	in Wechselwirkung mit
%	Prozent

1 Einleitung

Seit die Lokalanästhesie für den Einsatz am Auge zur Verfügung steht, wird die Entwicklung von Wirkstoffen und Präparaten immer weiter vorangetrieben. Dadurch soll erreicht werden, dass bei der klinischen Anwendung möglichst wenige Nebenwirkungen auftreten und gleichzeitig eine größtmögliche Effektivität zustande kommt. Daher werden bei unterschiedlichen Tierarten Studien durchgeführt, die sowohl die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen beschreiben sollen. Labortiere dienen dabei vor allem als Versuchstiere für die klinische Erprobung von Medikamenten oder neuen Wirkstoffen oder um toxische Dosen festzulegen. Aufgrund der schon früh erkannten Sensibilitätsunterschiede zwischen den verschiedenen Spezies, werden aus wissenschaftlichem Interesse auch vergleichende Studien zwischen den Spezies durchgeführt. Außerdem wird mittels histologischer und mikroskopischer Untersuchungen der Frage nachgegangen, wieso es zu den so unterschiedlich hohen Sensibilitäten kommt.

Klinische Beobachtungen führen zu der Annahme, dass bei der Messung des Augeninnendrucks mit Applanations-Tonometer, die unter Lokalanästhesie durchzuführen ist, manche Hunde durch dieselbe Menge lokalanästhetischer Tropfen scheinbar keine ausreichende anästhetische Wirkung erfahren, während andere Hunde die Tonometrie entspannt zulassen. Die vorliegende Studie soll zeigen, ob ein messbarer Unterschied in der Tiefe der Anästhesie bei Anwendung von einem oder zwei Tropfen der beiden in Deutschland meist angewandten Tropfanästhetika am Auge, Proxymetacain und Oxybuprocain, besteht. Bisher durchgeführte klinische Vergleiche am Hundeauge beziehen sich vor allem auf die Dauer der Wirkung, die auch bei anderen Spezies nachweislich bei erhöhter Tropfenzahl und Konzentration verlängert ist.

Zudem sollen Nebenwirkungen der lokalanästhetischen Tropfen in Bezug auf den intraokularen Druck oder die Tränenproduktion beschrieben und verglichen werden. Um den weiter oben bereits erwähnten klinischen Verdacht, dass die Tropfanästhesie an manchen Hundeaugen für die Tonometrie insuffizient ist, statistisch zu belegen, werden mögliche zusätzliche Reaktionen des Hundes auf die Ästhesiometrie und Tonometrie notiert und ausgewertet.

Da ebenfalls manche Hunderassen bei der klinischen Untersuchung als sehr sensibel im Vergleich zu anderen auffallen, stellt sich zudem die Frage, ob die Hunderasse einen Einfluss auf die Hornhautsensibilität besitzt. Die vorliegende Studie hat folglich den Anspruch klinisch relevante Ergebnisse zu liefern, die die Anwendung eines bestimmten Wirkstoffes oder die Anzahl seiner applizierten Tropfen begründet und mögliche Nebenwirkungen aufzeigt. Da ausreichend bekannt ist, dass lokalanästhetische Augentropfen einen schädigenden Einfluss

Einleitung

auf das Hornhautepithel ausüben, kann nicht oft genug darauf hingewiesen werden, dass immer ein möglichst geringer, also Hornhaut schonender Einsatz der Tropfen gewählt werden soll.

Bestehen also tatsächlich messbare Unterschiede der kornealen Sensibilität nach der Anwendung der beiden Lokalanästhetika Proxymetacain und Oxybuprocain?

Bestehen messbare Unterschiede der anästhesiologischen Wirkung nach der Applikation von einem Tropfen im Vergleich zu zwei Tropfen des jeweiligen Wirkstoffes?

Kommt es zu Beeinträchtigungen der weiteren ophthalmologischen Untersuchungsmethoden Tonometrie und Schirmer Tränentest?

Welche Einflussfaktoren durch den untersuchten Hund an sich wirken sich auf die Sensibilität der Hornhaut, den intraokularen Druck und die Tränenproduktion aus?

2 Literaturübersicht

2.1 Bulbus oculi und Adnexe des Auges

In der knöchernen Augenhöhle (Orbita) des Hundes befindet sich der kugelförmige Augapfel (Bulbus oculi), um dessen kaudale Hälfte schützend das periorbitale Fettgewebe (Corpus adiposum orbitae) anliegt. Außerdem befinden sich in der Orbita Augenmuskeln, Gefäße, Nerven und Drüsen, die von einer sehr derben bindegewebigen Hülle (Periorbita) trichterförmig eingefasst werden (Nickel et al. 1992) (Abbildung 1). Die Augenmuskeln, die dorsal, temporal, ventral und nasal gerade und zum Teil auch schräg ansetzen, dienen der gleichmäßigen Bewegung des Bulbus oculi in die verschiedenen Blickrichtungen. Der M. retractor bulbi dient beim Hund der aktiven Zurückverlagerung des Bulbus in die Orbita. Bei der so genannten Retraktion des Bulbus nach kaudal kommt es zum passiven Nickhautvorfall von nasal über den Augapfel. Der M. retractor bulbi umgibt den in Abbildung 1 eingezeichneten sich nach kaudal schlängelnden N. opticus zirkulär. In der Zeichnung ist er zum Teil angeschnitten, um den Blick in die Tiefe zu ermöglichen. Die anderen Augenmuskeln sind angeschnitten dargestellt, um einen Einblick in die Komplexität der Anordnung der orbitalen Strukturen zu bieten (Nickel et al. 1992).

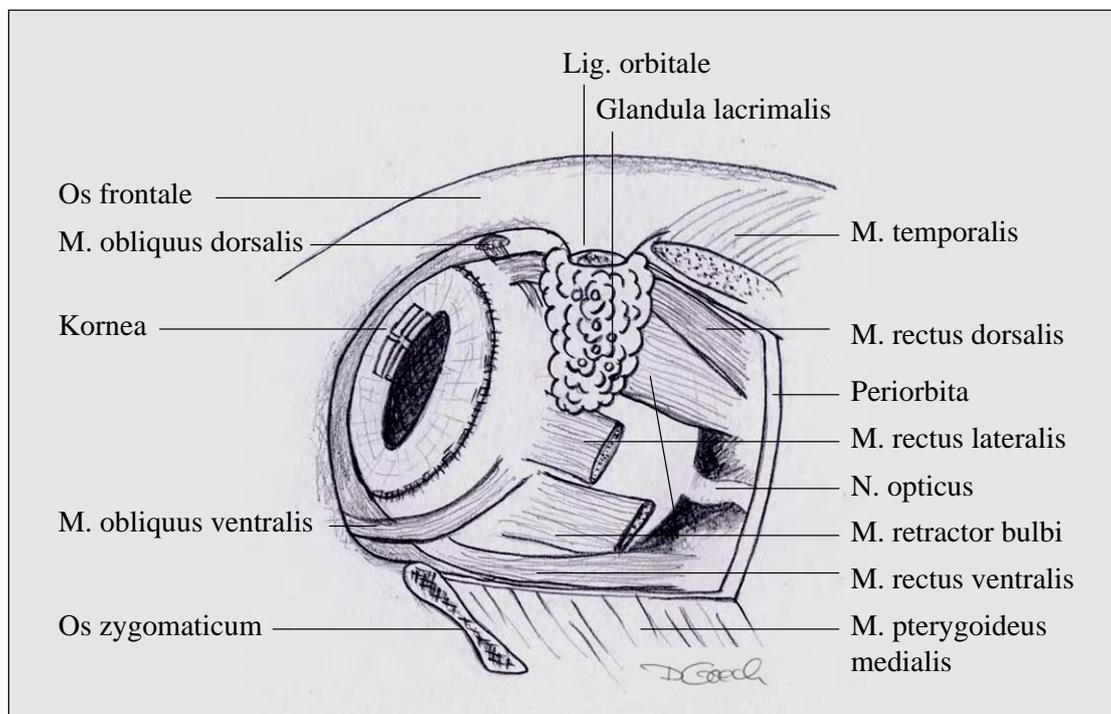


Abbildung 1: Seitliche Ansicht des linken Bulbus in der Orbita mit Anschnitt des Os zygomaticum und der Muskulatur nach Willot in „Augenheilkunde Hund und Katze“

Literaturübersicht

Die äußere Schicht des Bulbus (Tunica fibrosa bulbi) bildet die derb-fibröse Bindegewebsschicht (Sklera), welche anterior in die transparente etwas querovale Hornhaut (Kornea) übergeht. Abbildung 2 zeigt schematisch die äußeren Hüllen, die den Bulbus formen, und seine innere Aufteilung. Den Übergang von Kornea zu Sklera nennt man Limbus. Er ist durch den beim Fleischfresser besonders deutlichen Skleralwulst gekennzeichnet (Nickel et al. 1992; Samuelson 2007). Der zentrale Punkt der kornealen bzw. skleralen Krümmung wird vorderer bzw. hinterer Pol genannt (Nickel et al. 1992).

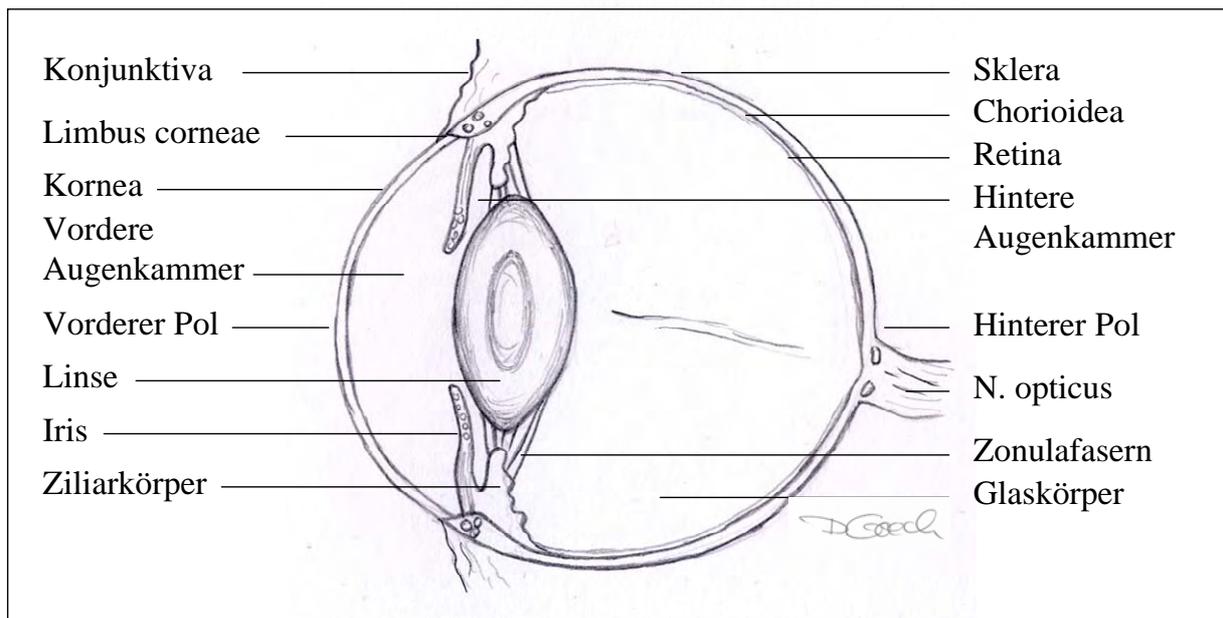


Abbildung 2: Meridionaler Querschnitt durch den Bulbus mit Beschriftung des inneren Aufbaus des Bulbus nach Willot in „Augenheilkunde Hund und Katze“

Die außen verlaufenden gedachten Verbindungslinien zwischen den Polen werden als Meridiane bezeichnet. Die durchschnittliche vertikale anterior-posteriore Achse des kaninen Bulbus beträgt 21,73 mm und die orthogonal dazu verlaufende horizontale 21,17 mm (Samuelson 2007). Die äquatoriale Achse verläuft senkrecht zwischen den beiden Polen und teilt somit den Bulbus in eine anteriore und eine posteriore Hälfte. Die mittlere Länge dieser Achse beim Hund beträgt 21,34 mm. Doliozephale Rassen haben einen vergleichsweise größeren Bulbus als mesozephale (Gaiddon et al. 1991). Gaiddon et al. (1991) führen ebenfalls eine positive Korrelation mit der Größe des Tieres an, wohingegen kein Zusammenhang der Bulbusgröße mit Alter und Geschlecht besteht (Gaiddon et al. 1991). Mit steigendem Körpergewicht des Hundes kommt es zum linearen, nicht proportionalen Anstieg der Bulbuslänge, wobei dieser Anstieg ab einem Gewicht von 30 kg deutlich geringer ausfällt als zwischen den einzelnen Gewichtsgruppen 1 (bis 5 kg), 2 (6-15 kg), 3 (16-30) und 4 (31-50 kg) (Lohmann 1994).

Literaturübersicht

Die Einteilung des Augapfels mittels der Achsen ermöglicht exakte Lagebezeichnungen am Bulbus und teilt die Kornea in vier Quadranten. Diese werden nach ihrer Lage wie auf Abbildung 3 in dorso-nasal, ventro-nasal, dorso-temporal und ventro-temporal benannt (Nickel et al. 1992).

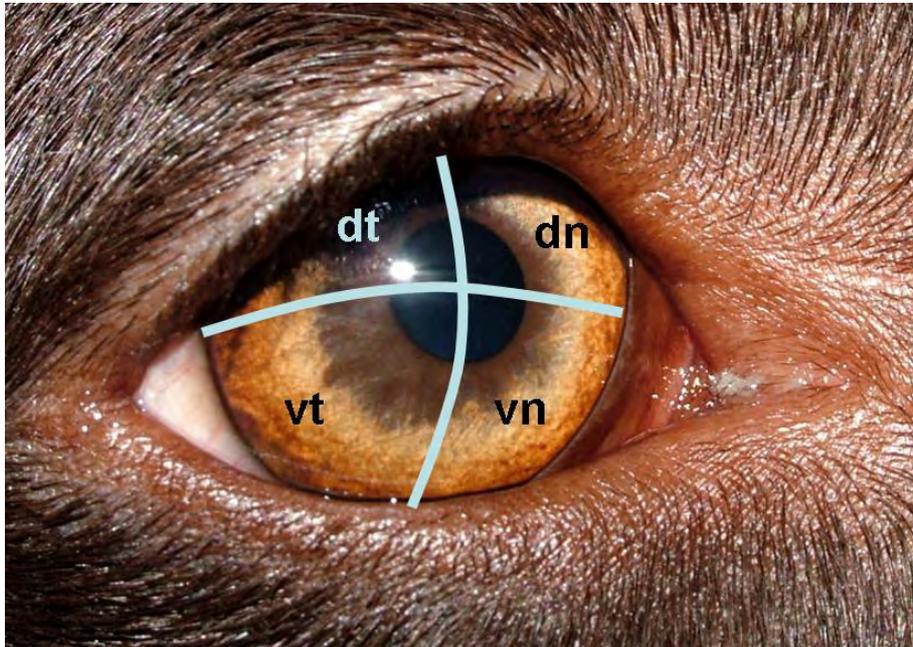


Abbildung 3: Einteilung der Hornhaut in die vier Quadranten dorso-nasal (dn), ventro-nasal (vn), dorso-temporal (dt) und ventro-temporal (vt) aufgrund der anterior-posterioren Achsen durch die Pole des Bulbus oculi

Die Tränendrüse (Glandula lacrimalis) liegt superotemporal in der Konjunktiva dem Bulbus an. Ihre Ausführungsgänge münden temporal im Oberlid (Walde und Schäffer 2008).

Die Nickhaut (Membrana tertiæ) befindet sich im nasalen Augenwinkel. Es ist eine Art Bindehautfalte der unteren Konjunktiva, die frei beweglich über den Bulbus nach dorsal gleiten kann (Samuelson 2007). Sie enthält die Glandula palpebrae tertiæ superficialis, die ebenfalls für die Produktion von Tränenflüssigkeit verantwortlich ist (Walde und Schäffer 2008). Bei aktiver oder passiver Zurückverlagerung des Bulbus oder Volumenveränderungen innerhalb der Orbita bewegt sich die Nickhaut passiv über den Bulbus oculi (Samuelson 2007).

Die Lidspalte (Rima palpebrarum) wird von den freien Lidrändern (Margines palpebrae) des Ober- bzw. Unterlides (Palpebra superior bzw. inferior) gebildet (Walde und Schäffer 2008). Der M. orbicularis oculi verläuft als Ringmuskel sowohl im Ober- als auch im Unterlid und bewirkt den Lidschluss. Ein Öffnen der Lider wird durch seine Relaxation und das gleichzeitige Kontrahieren des M. levator palpebrae superioris erreicht (Samuelson 2007). Der zwi-

schen Ober- und Unterlid entstehende Winkel wird *Angulus oculi nasalis* bzw. *temporalis* genannt und entspricht den im klinischen Sprachgebrauch verwendeten Begriffen des nasalen und temporalen Kanthus (Walde und Schäffer 2008). Die Lidränder haben eine zur Kornea orthogonal auftreffende haarlose glatte Kante (Walde und Schäffer 2008), von der im Oberlid im Abstand von ca. 1 mm zwei bis vier Reihen wimpernähnlicher Härchen wachsen, oberhalb davon beginnt das Wachstum des normalen Fellhaars. Das Unterlid hat einen ca. 2 mm breiten haarlosen Bereich bevor das normale Haarkleid beginnt (Samuelson 2007).

Die Meibom-Drüsen (*Glandulae tarsales*) sind ca. 4 mm lang und liegen aneinander gereiht dem Lidrand entlang. Sie entlassen ihr weißes talgiges Sekret (*Sebum palpebrae*) über je einen keratinisierten Ausführungsgang auf die Hornhaut. Die ca. 20-50 Öffnungen sind als kleine Pünktchen, die in einer seichten Rinne des Lidrandes liegen, zu sehen (Walde und Schäffer 2008).

Weitere im Oberlid gelegene Drüsen sind die Moll-Drüsen und die Zeis-Drüsen. Sie befinden sich hauptsächlich im Oberlid an der Basis der wimpernähnlichen Härchen und geben talgiges Sekret in den Tränenfilm und die Augenumgebung ab.

In der Konjunktiva befinden sich einzelne Becherzellen, die den mukösen Anteil des Tränenfilms produzieren (Walde und Schäffer 2008).

Für den Abfluss der Tränenflüssigkeit befinden sich die Tränenpunkte (*Puncta lacrimalia*) nasal im Ober- und Unterlid. Sie führen die Tränenflüssigkeit über den oberen bzw. unteren Tränenkanal (*Canaliculus lacrimalis superior* bzw. *inferior*) in Richtung Nase und Maulhöhle aus der Lidspalte (Walde und Schäffer 2008).

2.2 Hornhaut

2.2.1 Anatomie

Die transparente Hornhaut (Kornea) befindet sich am vorderen Pol des Bulbus und geht nach kaudal in die weniger stark gewölbte bindegewebige Lederhaut (Sklera) über. Die Hinterfläche der Kornea begrenzt die vordere Augenkammer (Samuelson 2007) (Abbildung 2). Die Hornhaut des Hundes hat einen horizontalen Durchmesser von 13-17 mm (Walde und Schäffer 2008) bzw. 12,5-17,0 mm (Prince et al. 1960).

Die Dickenmessung der Hornhaut (Pachymetrie) ergibt je nach Messpunkt und Literaturstelle unterschiedliche Werte. So soll nach manchen Autoren die Kornea beim Hund am vorderen Pol geringer als am peripheren *Limbus corneae* sein (Nickel et al. 1992; Maggs 2008), nach Samuelson jedoch umgekehrt: die Hornhaut ist nach seinen Angaben im Zentrum beim großen Hund 0,8-1,0 mm und beim kleinen Hund 0,6-0,7 mm dick, in der Peripherie dagegen

sowohl beim großen als auch beim kleinen Hund nur 0,5-0,6 mm dick. Diese Messungen beziehen sich auf Untersuchungen post mortem (Samuelson 2007).

Die Ergebnisse aus in vivo Untersuchungen ergeben generell betrachtet niedrigere Werte als diejenigen aus post mortem durchgeführten Messungen (Clerc und Krähenmann 1990; Samuelson 2007). Je nach Untersuchungsmethode variieren auch diese Angaben:

Gwin et al. differenzieren ihre Ergebnisse je nach Alter des Hundes: die Dicke der Hornhaut beträgt 0,5-0,6 mm bei Hunden unter zwei Jahren und 0,6-0,9 mm bei Hunden über zwei Jahren. Sie nimmt nach dieser Studie also im Alter statistisch signifikant zu (Gwin et al. 1982). Die mittlere korneale Dicke nach Ultraschall-Messungen ist nach Gilger et al. $562 \pm 6,2 \mu\text{m}$, wobei auch minimale und maximale Werte von 409 und 785 μm vorkommen. Die peripheren Messpunkte (temporal und dorsal) ergeben eine statistisch signifikant größere Dicke der Hornhaut als der zentrale Messpunkt (Gilger et al. 1991). Die Dicke der Kornea nimmt mit zunehmendem Alter statistisch signifikant um $14,23 \pm 2,26 \mu\text{m}/\text{Monat}$ zu. Sie ist bei männlichen Hunden im Durchschnitt $22,43 \pm 11,03 \mu\text{m}$ dicker als bei Hündinnen und nimmt um $1,83 \pm 0,38 \mu\text{m}$ pro Kilogramm Körpergewicht zu. Kleinere, jüngere und weibliche Hunde haben also eine dünnere Kornea (Gilger et al. 1991). Nach Kafarnik et al. haben Hunde eine den Ergebnissen von Gilger et al. ähnliche durchschnittliche korneale Dicke von 585 μm . Es besteht allerdings im Gegensatz zu den Erhebungen von Gilger et al. und Gwin et al. kein statistisch signifikanter Einfluss durch das Alter (Kafarnik et al. 2007).

2.2.2 Histologie

Die Hornhaut des Hundes besteht mikroskopisch aus vier transparenten Schichten, wobei der äußeren der Tränenfilm aufliegt und zum Teil in der Literatur als zusätzliche Schicht gezählt wird (Slatter 2001).

Es handelt sich beim Hornhautepithel (Epithelium anterius corneae) um ein mehrschichtiges (4-6 Schichten), nicht verhornendes Plattenepithel mit einer Dicke von 25-40 μm bei den domestizierten Karnivoren (Clerc und Krähenmann 1990; Nickel et al. 1992; Slatter 2001) (Abbildung 4). Die Basalzellen dieser Schicht besitzen einen Zellkern, Mitochondrien und einen Golgi-Apparat und können sich mitotisch teilen. Sie entwickeln sich zu Flügelzellen und schließlich zuoberst zu den Plattenepithelzellen (Slatter 2001; Samuelson 2007). Im Laufe ihrer Entwicklung verlieren sie die Zellorganellen. In der obersten Schicht des Epithels liegen jüngere und ältere Zellen nebeneinander, die im Laufe der Zeit Kontaktverluste erleiden. Auf ihnen ragen Mikrovilli und Mikrozotten nach anterior über die Oberfläche hervor (Blümcke und Morgenroth 1967; Kafarnik et al. 2007).

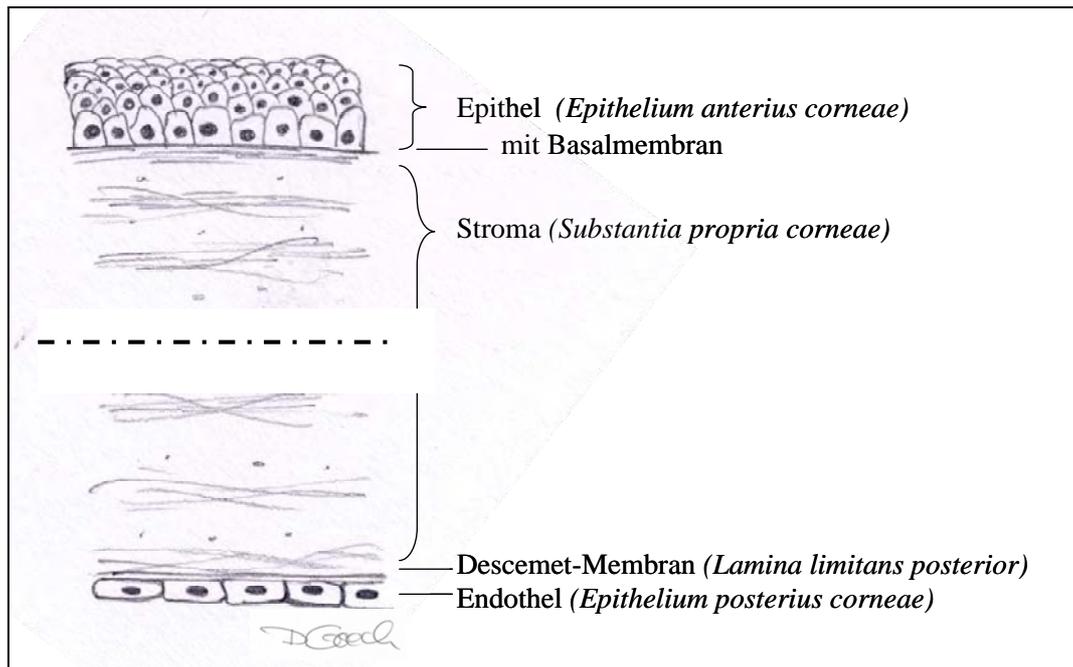


Abbildung 4: Querschnitt durch die Hornhaut mit Beschriftung der einzelnen Schichten

Die Zellen des Epithels liegen anterior der dünnen Basalmembran an (Böhnke und Masters 1999) (Abbildung 4). In der konfokalen Mikroskopie (in vivo Darstellung von Schnittebenen durch die Kornea) der kaninen und felines Hornhaut kann diese Basalmembran jedoch nicht dargestellt werden (Kafarnik et al. 2007), was wahrscheinlich auf die Bildauflösung von 2 μm zurückzuführen ist, wohingegen die Basalmembran nur eine Dicke von 30-55 nm besitzt (Samuelson 2007).

Das Epithel durchziehen von posterior nach anterior feine Nervenendigungen, deren Verlauf in Kapitel 2.2.5.2 genau beschrieben wird.

Den Hauptanteil (ca. 90 %) der Kornea macht das Stroma (*Substantia propria corneae*) aus (Abbildung 4). Es befinden sich hier 40-70 Lagen von oberflächenparallel angeordneten Lamellen, die sich aus parallel verlaufenden Fibrillen zusammensetzen, deren Anordnung von Lamelle zu Lamelle wechselt (Hogan et al. 1971). Um diese Faserbündel herum befindet sich Grundsubstanz mit demselben Brechungsindex. Die Grundsubstanz besteht hauptsächlich aus Wasser. Zwischen den Lamellen liegen außerdem abgeplattete Bindegewebszellen (Keratozyten) (Hogan et al. 1971).

Die in das Stroma von skleral eintretenden Nerven, die sich nach anterior in das Epithel verzweigen, werden in Kapitel 2.2.5.2 gesondert beschrieben.

Literaturübersicht

Nach innen hin folgt dem Stroma die Descemet-Membran (Lamina limitans posterior), eine einschichtige Lage elastischer feiner Kollagenlamellen, die gitterartig angeordnet sind (Nickel et al. 1992). Sie besitzt eine gute Regenerationsfähigkeit und nimmt mit zunehmendem Alter an Dicke zu, da sie permanent vom Endothel ausgehend nachgebildet wird (Jakus 1956; Samuelson 2007; Maggs 2008). In der Studie von Kafarnik et al. wird eine durchschnittliche Dicke von 7,6 μm beim adulten Hund angegeben (Kafarnik et al. 2007).

Das Hornhautendothel (Epithelium posterius corneae) ist einschichtig (Abbildung 4) und besteht aus kuboidal-hexagonalen Plattenepithelzellen (Samuelson 2007; Maggs 2008; Walde und Schäffer 2008), die beim wachsenden Hunden polymorph sind (Laing et al. 1976). Das Endothel junger Hunde enthält ca. 2800 Zellen/ mm^2 (Maurice 1974; Maggs 2008) bzw. 2500 Zellen/ mm^2 (Gwin et al. 1982). Vor allem im ersten Lebensjahr (Kindler, 1995) und mit weiter zunehmendem Alter oder bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Uveitis) nimmt die Zahl der Endothelzellen signifikant ab (Gwin et al. 1982; Nickel et al. 1992; Samuelson 2007).

Abgesehen von einem zarten Randschlingennetz am Limbus corneae ist die Hornhaut frei von Blutgefäßen (Samuelson 2007).

Aufgrund der besonderen Wertlegung auf die Nervenversorgung der Hornhaut werden Anatomie, Histologie und Physiologie der Nerven im Abschnitt der Innervation der Hornhaut (Kapitel 2.2.5.2) beschrieben.

Der Tränenfilm, der dem Epithel außen anliegt, kann in drei Schichten aufgeteilt werden. Die äußere Schicht besteht aus öligen Substanzen (Holly und Lemp 1977; Haberich und Lingelbach 1982). Darauf folgt die mittlere wässrige Schicht, die mit 7 μm die Dickste (98 %) ist. Sie enthält Zellen (z.B. abgestoßene Epithelzellen oder Leukozyten) (Junnola 1952), Fetttropfchen, Fremdkörper, Schleimfäden und Moleküle (Elektrolyte, Proteine etc.) und andere Bestandteile (Haberich und Lingelbach 1982). Darunter verteilt sich die nur 0,02-0,05 μm dünne Muzinschicht in den oberflächlichen Unebenheiten des Epithels, die durch die Mikrovilli und Mikrozotten entstehen (Holly und Lemp 1977; Haberich und Lingelbach 1982).

2.2.3 Funktionen der Hornhaut

2.2.3.1 Lichtdurchlässigkeit

Die Hornhaut ist im Normalfall transparent, feucht, glänzend und ohne Auflagerungen. Ihre Durchsichtigkeit erhält sie aufgrund folgender Eigenschaften: sie enthält keine Blutgefäße, kein Pigment und kaum Zellen. Sie besitzt einen kontrolliert reduzierten Wasserhaushalt, eine sehr glatte Oberfläche durch den Tränenfilm, eine gleichmäßige hoch organisierte Anordnung der Kollagenfibrillen und ein unverhorntes Epithel. Dadurch werden 99 % Transparenz erreicht (Hogan et al. 1971; Slatter 2001).

2.2.3.2 Lichtbrechung

Das Charakteristikum eines optischen Systems ist die Lichtbrechung beim Übergang von einem in das nächste Medium. Die Brechkraft eines optischen Systems ist von der Krümmung der Grenzflächen und den Brechungsindices der umgebenden Medien abhängig. Je weiter die Brechungsindices divergieren, desto stärker ist die Brechung (Miller 2008). Die größte Lichtbrechung findet beim Übergang von Luft zum Tränenfilm statt (Erhard und Petry 2000), weshalb unter Wasser die Brechkraft deutlich reduziert ist (Erhard und Petry 2000; Ofri 2007).

Die Krümmungsradien der Hornhaut bei Tieren variieren sehr. Beim Hund macht die Brechung der Hornhaut ca. 50 % des Gesamtbrechwertes aus, die andere Hälfte die der Linse (Ofri 2007). Die Brechung ist zudem abhängig vom einfallenden Licht: langwelliges Licht wird geringer gebrochen als kurzwelliges (Erhard und Petry 2000).

2.2.3.3 Abwehrfunktion

Die Hornhaut, sowie die Sklera, bildet die Grenze des Auges zur Außenwelt. Sie muss daher einen Schutz gegen biologische, mechanische und chemische Stoffe darstellen. Biologische Noxen (z.B. Bakterien, Viren) finden wegen der sehr glatten Oberflächenbeschaffenheit des Epithels bzw. des Tränenfilms keinen Angriffspunkt und können mittels Lidschlag aus dem Bereich der Hornhaut in Richtung nasal aus der Lidspalte gewischt werden (Roberts und Erickson 1962; Brauninger et al. 1972). Die hydrophobe Oberfläche führt zum Abperlen von hydrophilen Substanzen (Brauninger et al. 1972). Außerdem sind in der Tränenflüssigkeit antibakteriell wirksame Enzyme und Immunglobuline enthalten (Erhard und Petry 2000; Eule 2007), die in der Tränendrüse bzw. von Lymphozyten und Plasmazellen in der Konjunktiva gebildet werden (Erhard und Petry 2000). Chemische Stoffe und Partikel lösen eine erhöhte Tränenproduktion und Lidschlagfrequenz aus und werden so vermehrt weggespült (Roberts und Erickson 1962; Vogel und Berke 1998). Beim Hund ist von einer physiologischen

Lidschlagfrequenz von 3-5/min auszugehen (Baeyens et al. 1997), wohingegen der Mensch eine etwas höhere Anzahl von 15/min (Baeyens et al. 1997) bzw. 10-15/min (Brewitt und Honegger 1978) zeigt und das Kaninchen eine deutlich niedrigere von 4-5/h (Baeyens et al. 1997).

2.2.3.4 Schutzfunktion

Durch die hohe Sensibilität der Kornea werden schon feinste Berührungen wahrgenommen, die den Kornealreflex auslösen, so dass es zum Lidschlag, Abwenden des Kopfes oder zur Retraktion des Bulbus mit Nickhautvorfall kommt. Dies ist beim Erlernen der für das Auge wichtigsten Schutzreaktion, der Drohreaktion, von besonderer Bedeutung (Shamir und Ofri 2007; Flegel 2010). Durch die Erfahrung des Welpen, dass eine Berührung der Hornhaut schmerzhaft ist, und durch den zeitlichen Zusammenhang mit dem Nähern von einem Gegenstand oder Lebewesen, beginnt der Hund ab einem Alter von ca. sechs Wochen die Augen zu schließen, sobald sich etwas nähert. Dieser erlernte Mechanismus ist deshalb eine Reaktion, kein Reflex, und mit ca. 12 Wochen effektiv vorhanden (Shamir und Ofri 2007; Flegel 2010). Bei einem hochgradigen Schmerz kann dieser Reflex übermäßig vorhanden sein, d.h. es kommt zu einem Blepharospasmus bis zu dem Maße, dass die Lider über einige Sekunden nicht mehr freiwillig geöffnet werden können (Gum et al. 2007).

Der Lidschlag kann sowohl bewusst als auch unbewusst erfolgen. Unbewusst kommt er zustande, sobald die Hornhaut berührt wird oder einen gewissen Grad an Trockenheit an ihrer Oberfläche aufweist (Shamir und Ofri 2007).

2.2.4 Physiologie der Hornhaut

Die Hornhaut besteht zu 75-85 % aus Wasser und ist somit verglichen mit anderen Körpergeweben, z.B. dem Muskelgewebe, relativ dehydriert. Vor allem das Stroma zählt zu den hydrophilen Geweben. Dadurch kommt den beiden Diffusionsbarrieren Epithel und Endothel die wichtige regulierende Rolle im Flüssigkeitshaushalt der Kornea zu (Klyce und Crosson 1985; Samuelson 2007; Walde und Schäffer 2008), die sie aufgrund zahlreicher Ionenpumpen in ihren Membranen erfüllen (Edelhauser et al. 2003) und somit den Erhalt der Transparenz und normalen Dicke der Kornea gewährleisten können. Bei Zerstörung der äußeren Schichten und ihren Pumpen kommt es daher zur Ödembildung (Watsky et al. 1995). Eine oberflächliche Verletzung, d.h. es ist nur das Epithel der Hornhaut beschädigt, kann innerhalb von wenigen bis 72 Stunden durch Zellmigration oder Replikation ausgefüllt und verschlossen werden (Samuelson 2007). Das Hornhautepithel hat die Fähigkeit sich in etwa sieben Tagen oder schneller vollständig zu erneuern, wobei hierfür das Vorhandensein der

Literaturübersicht

Basalmembran essentiell ist (Khodadoust et al. 1968; Gelatt und Samuelson 1982; Nickel et al. 1992).

Das Endothel ist post natum bei Hunden nicht mehr teilungsfähig. Die Zellen versuchen den Verlust durch Vergrößerung und Umverteilung auszugleichen (Wilcock 2008).

Die Hornhaut des Menschen besitzt bei geöffneten Lidern einen pH-Wert von $7,54 \pm 0,01$. Werden die Augen über 20 bzw. 90 Minuten geschlossen gehalten, kann mit einem pH-Wert von $7,39 (\pm 0,01 \text{ bzw. } \pm 0,02)$ gerechnet werden. Nach nur 10 Minuten geöffnete Lidspalte werden wiederum zu 99 % die ursprünglichen Werte erreicht (Bonanno und Polse 1978).

Die Ernährung der Hornhaut erfolgt über das Kammerwasser, die Tränenflüssigkeit und randständige Kapillare. Nährstoffzufuhr und Flüssigkeitsaustausch finden über Diffusion statt (Erhard und Petry 2000).

Als Energielieferant steht Glukose aus den limbalen Kapillaren und der Tränenflüssigkeit zur Verfügung (Erhard und Petry 2000; Samuelson 2007). Sie wird als Glykogen in der Kornea gespeichert und ist daher bei einem Trauma oder anderen Stresssituationen sofort als Energielieferant für eine normale Epithelheilung und Zellwanderung vor Ort (Tripathi et al. 1990). Ohne Sauerstoff bzw. im Zustand geschlossener Lider kommt es zur kornealen Hydratation und somit Ödembildung (Maurice 1960; Cotlier 1975; Zubay 1988). Dies führt dazu, dass die Hornhaut nach der Schlafphase eine geringgradig vermehrte Dicke aufweist (du Toit et al. 2003).

Sauerstoff wird von der Hornhaut zur aeroben Glykolyse benötigt. Er steht der Kornea aus Kammerwasser, Tränenfilm, Atmosphäre, limbalem Kapillarplexus und konjunktivalen Kapillaren zur Verfügung. Das Endothel wird vornehmlich von oxygeniertem Kammerwasser versorgt, der Rest der Hornhaut von der Atmosphäre (Slatter 2001).

Die außen der Hornhaut aufliegende Tränenflüssigkeit ist ein dünner Flüssigkeitsfilm, dessen Bestandteile unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Seine äußere Lipidschicht wird stetig von den lidassoziierten Drüsen nachgebildet (Holly und Lemp 1977). Sie sorgt dafür, dass die darunter liegenden Anteile der Tränenflüssigkeit nicht vorzeitig verdunsten oder überlaufen (Prydal und Campbell 1992; Eule 2007) und dass die Wärmeabgabe möglichst gering gehalten wird. Außerdem sorgt sie für das Einfetten der Lidkanten und das absolut glatte Erscheinen der Tränenfilmoberfläche (Haberich und Lingelbach 1982). Dadurch bzw. durch die lipophile Eigenschaft kommt es zum Abperlen von wässrigen Substanzen (Brauninger et al. 1972). Die mittlere Schicht des Tränenfilms dient der Ernährung und dem Schutz der Horn-

haut, weshalb sie vor allem aus Wasser (98 %) besteht, das aber auch Proteine, Glukose, Salze und antimikrobielle Substanzen enthält (Hicks et al. 1998). Dieser wässrige Tränenfilmanteil wird vor allem von der Tränen- und Nickhautdrüse gebildet (Roberts und Erickson 1962). Die Muzinschicht, die der Verankerung des Tränenfilms auf dem hydrophoben Epithel der Hornhaut dienen (Blümcke und Morgenroth 1967; Harding et al. 1974), werden von den konjunktivalen Becherzellen gebildet (Davidson und Kuonen 2004). Dieser muköse Anteil ist nach heutigen Erkenntnissen hauptverantwortlich für die Feuchthaltung der Kornea, da er dafür sorgt, dass die Haftspannung des Hornhautepithels erhöht und die eigentlich hydrophobe Oberfläche zugänglich für die Tränenflüssigkeit gemacht wird (Haberich und Lingelbach 1982).

Der physiologische pH-Wert des Tränenfilms beträgt 7,5 beim Hund (Baeyens et al. 1997). Die großflächige aktuelle Studie an gesunden Hunden von Armentano et al. bestätigt einen pH-Wert von $7,5 \pm 2,0$. (Armentano et al. 2009).

Bei Tieren kommen drei Arten von Tränen vor (Roberts und Erickson 1962; Gum et al. 2007):

1. Basaltränen für die normale Produktion des Tränenfilms
2. Reflextränen aufgrund von irritierenden Einflüssen oder ophthalmologischen bzw. systemischen Erkrankungen
3. Tränen, die direkt durch Stimulation der Tränendrüse mittels Medikamente entstehen

2.2.5 Innervation

2.2.5.1 Innervation des Bulbus oculi und seiner Adnexe

Nerven sind Bündel aus Nervenfasern, die im peripheren Nervensystem meist von einer Myelinscheide umgeben sind und somit als markhaltige Nerven bezeichnet werden. Jede Nervenfasern ist von einer Endoneuralscheide umgeben. Mehrere Nervenfasern werden wiederum von einer gemeinsamen Perineuralscheide umhüllt. Ein Nerv wird abschließend als Ganzes vom so genannten Epineurium umkleidet (König und Liebich 2004).

Man kann die sensible, parasympathische und sympathische Innervation unterscheiden, wobei die Nerven in der Hornhaut meist alle drei Qualitäten in sich vereinen (Marfurt et al. 1989; Marfurt et al. 2001).

Die zentralen Anteile des Nervensystems bestehen aus den Schaltzentren im Gehirn (vor allem Hypothalamus) und Rückenmark, die peripheren lassen sich in efferente und afferente Neurone einteilen. Die viszeralen afferenten Neuronen melden den Schaltzentren interne Veränderungen in den innervierten Regionen, so dass dann mittels der efferenten Neuronen

Literaturübersicht

reagiert werden kann. Am Auge kommen im Gegensatz zu Blutgefäßen, Körperhöhlen und inneren Organen keine afferenten Neuronen vor. Dennoch spricht man von den somatosensorischen Nervenfasern als afferent. Sie werden über afferente Anteile des N. trigeminus geleitet (Shamir und Ofri 2007).

Die efferenten Neuronen werden dem sympathischen oder parasympathischen Nervensystem zugesprochen. Das sympathische Nervensystem wird auch Thorakolumbar-System genannt, weil die präganglionären Zellen im Mittelhorn der Grauen Substanz zwischen dem ersten Thorakalwirbel und dem fünften Lendenwirbel angesiedelt sind. Der von postganglionären Axonen freigesetzte Neurotransmitter ist hier Noradrenalin (Shamir und Ofri 2007). Der physiologische sympathische Tonus in den Muskeln der Augenumgebung hält die Lidspalte geöffnet, den Bulbus in Position, die Nickhaut zurückgezogen und die Pupille mittelweit geöffnet (Shamir und Ofri 2007). Das parasympathische Nervensystem (Kraniosakral-System) dagegen hat seine präganglionären Zellkörper im Sakralmark und den Nuklei der Gehirnnerven III, VII, IX, X und XI lokalisiert. Der hier aktivierte Neurotransmitter ist das Acetylcholin (Shamir und Ofri 2007).

Funktionell kann man die Nervenfasern aufgrund ihrer Querdurchmesser und ihrer Leitungsgeschwindigkeiten einteilen. Fasern des Typs A sind markhaltige afferente oder efferente Nervenfasern, die schnell leiten. Man kann auch noch in so genannte A δ -Fasern unterteilen, die 3,0-5,0 μm im Durchmesser sind und mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 5,0-25,0 m/sek Informationen weiterleiten. Typ C-Fasern haben mit 0,5-2,0 m/sek die langsamste Geschwindigkeit der Informationsübertragung. Sie sind marklos, postganglionär, vegetativ und haben einen Durchmesser von nur 0,3-1,0 μm (König und Liebich 2004).

Die Kornea der Säugetiere ist eine der am besten innervierten Regionen des Körpers (Beuerman und Schimmelpfennig 1980). Rózsza und Beuermann nehmen eine 300-400fache Steigerung der Sensibilität der Hornhaut im Vergleich zur Haut an und eine 30fache Steigerung im Vergleich zur Zahnpulpa (Rózsza und Beuerman 1982). Für die vorliegende Studie von Bedeutung ist die sensible Nervenversorgung, die der N. trigeminus übernimmt (Shamir und Ofri 2007). Dieser Nerv besitzt sensible und motorische Fasern, von denen die letztgenannten unter anderem die Kaumuskulatur versorgen (König und Liebich 2004). Ansonsten ist der N. trigeminus der Kopfnerv mit dem am weitesten reichenden sensiblen Innervationsgebiet: Hauptanteil der Kopfhaut, Schleimhäute im Bereich des Kopfes, Kornea, Wurzeln der Zähne im Unter- und Oberkiefer. Dieser fünfte Gehirnnerv entspringt als mächtigster Gehirnnerv kaudolateral am Kleinhirn-Brückenwinkel des Hirnstammes (Nickel et al. 1992).

Sein sensorischer Nukleus erstreckt sich vom zervikalen Anteil des Rückenmarks (Nucleus spinalis nervi trigemini) über die Medulla und Pons bis in das Mesenzephalon (Shamir und Ofri 2007). Es bestehen Verbindungen zu den anderen Kopfnerven, die für Reflexantworten notwendig sind (Shamir und Ofri 2007). Die Radix sensoria ist die stärkere Wurzel des N. trigeminus, die schwächere ist die Radix motoria. Nach dem Durchtritt durch die Dura mater, aber immer noch in der Schädelhöhle, kommt seine sensorische Wurzel im mächtigen Ganglion trigeminale zu liegen (Nickel et al. 1992; Samuelson 2007). Die sensiblen Fasern haben ihren Ursprung in den pseudo-unipolaren Nervenzellen des Nucleus tractus mesencephali nervi trigemini (König und Liebich 2004). Im Folgenden zweigt sich der N. trigeminus in den N. ophthalmicus (V_1), den N. maxillaris (V_2) und den N. mandibularis (V_3) auf (Nickel et al. 1992; Samuelson 2007). Die Nn. ophthalmicus et maxillaris sind rein sensible Nerven. Für die sensible Innervation der Hornhaut ist nur der N. ophthalmicus mit seinen Aufzweigungen von Bedeutung (Gum et al. 2007; Samuelson 2007).

Im Folgenden soll der grobe Verlauf des N. ophthalmicus des N. trigeminus geschildert werden:

In einer gemeinsamen Durascheide mit dem N. maxillaris, N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abducens verläuft der N. ophthalmicus zunächst lateral an der Hypophyse vorbei (Nickel et al. 1992). Der N. ophthalmicus (V_1) verzweigt sich kurz vor dem Verlassen der Schädelhöhle durch das Foramen rotundum nacheinander in drei weiterführende Nerven: den N. lacrimalis, den N. frontalis und den N. nasociliaris (Nickel et al. 1992; Shamir und Ofri 2007) (Abbildung 5).

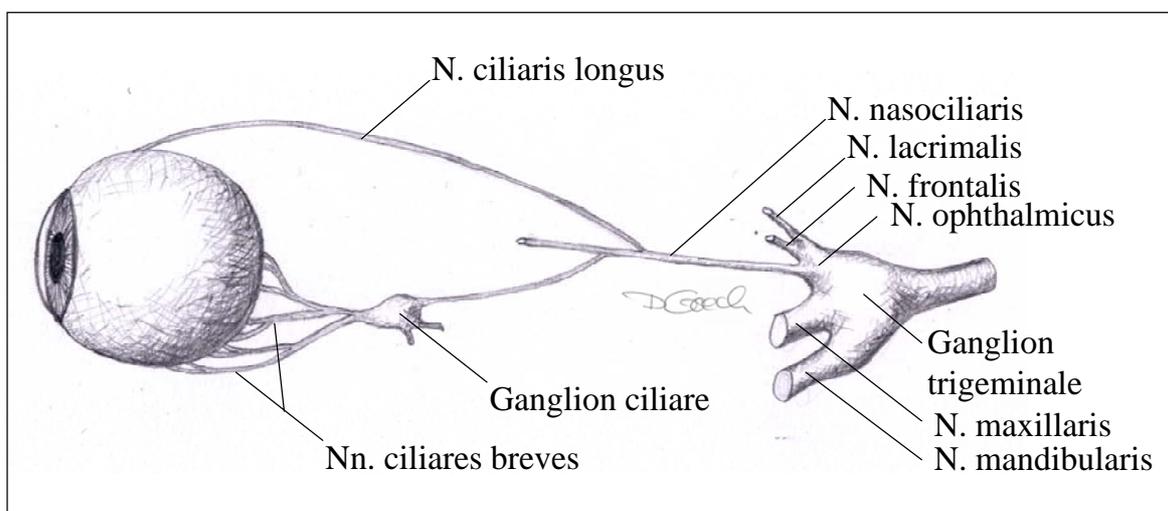


Abbildung 5: Sensorische Innervation des Bulbus ab dem Ganglion trigeminale

Literaturübersicht

Der N. frontalis zieht zum dorsalen Rand der Orbita (Nickel et al. 1992; Shamir und Ofri 2007). Beim Hund gibt er dort einen Seitenast ab, der als N. supraorbitalis Haut und Bindegewebe des Oberlids innerviert (Samuelson 2007; Shamir und Ofri 2007). Der beim Hund aus dem N. frontalis hervorgehende N. lacrimalis versorgt als sehr feiner Nerv sensorisch die Haut und Bindehaut im Bereich des temporalen Augenwinkels. Sekretorische Faseranteile für die Innervation der Tränendrüse erreichen den N. lacrimalis vom N. intermediofacialis (VII) (Nickel et al. 1992; König und Liebich 2004; Samuelson 2007; Shamir und Ofri 2007).

Der stärkste abzweigende Anteil des N. ophthalmicus ist der N. nasociliaris, der zunächst entlang des N. opticus verläuft und dann nach dorsomedial über ihn hinweg in Richtung medialer Orbita zieht. Bevor er in die für die Hornhautinnervation irrelevanten Nn. ethmoidalis et infratrochlearis übergeht, gibt er mehrere zarte Nn. ciliares longi ab (Abbildung 5) (Nickel et al. 1992; Samuelson 2007; Shamir und Ofri 2007). Im weiteren Verlauf werden zudem Nn. ciliares breves abgegeben. An der cerebralen Seite des Bulbus durchdringen sowohl die Nn. ciliares breves als auch longi die Sklera (Abbildung 5). Ihre feinen Fasern verlaufen netzartig zwischen Chorioidea und Sklera und reichen bis zum Irisrand bzw. in die Nähe des Hornhautlimbus. Hier finden noch feinere Aufzweigungen statt, deren Enden in Iris, Ziliarkörper und Kornea hineinreichen. Die Nn. ciliares brevis enthalten neben sensiblen auch sympathische und parasympathische Fasern, die für die Akkommodation und den Pupillarreflex zuständig sind (Samuelson 2007). Die sympathischen Faseranteile gelangen vom Ganglion cervicale craniale zu diesen feinen Nerven, die parasympathischen vom N. oculomotorius (III) (Nickel et al. 1992).

Über die afferenten Fasern des N. trigeminus (N. ophthalmicus und N. maxillaris) wird dem Gehirn mitgeteilt, wenn z.B. ein Lidschlag notwendig ist, um die Hornhaut zu schützen (Shamir und Ofri 2007). Von den sensiblen Endkernen des N. trigeminus bestehen Leitungsbögen zu anderen Hirnnerven im Rautenhirn, wie auch zum Nucleus nervi facialis. Dieser stellt den Ursprung des efferenten Schenkels des Reflexbogens für den Kornealreflex dar, der somit als polysynaptischer Fremdreiflex bezeichnet werden kann (Hiraoka und Shimamura 1977). Es kommt im Anschluss bei einseitiger Auslösung zur beidseitigen Aktivierung des M. orbicularis oculi über den N. facialis (VII) und somit zum Lidschluss beider Augen (Hiraoka und Shimamura 1977).

Einen ähnlichen Reflexbogen bildet der N. abducens (VI), der mit seinem Nucleus abducens und Nucleus abducens accessorii den Ursprung des efferenten Schenkel des so genannten VI.-Gehirnnerven-Reflexes bildet. Es kommt zur Retraktion des Bulbus mit Vorlagerung der Nickhaut (Harvey et al. 1983). Zudem kommt es zu einer vermehrten Tränenproduktion, um

Fremdkörper oder reizende Stoffe bzw. Flüssigkeiten effektiv auszuspülen. Die Erregungsleitung nach einer Hornhautberührung findet also nicht nur in die motorischen Kerne des N. facialis statt, sondern auch über parasympathische Anteile (N. petrosus superficialis major) als Teil des N. zygomaticus in die Tränendrüse. Auch kann es zu einem reflexartigen Zurückwerfen oder Wegdrehen des Kopfes kommen (Skrzypezak 1968).

Der N. infratrochlearis ist für die Innervation der Bindehaut, der Tränenkarunkel und der Membrana tertiae zuständig (König und Liebich 2004).

Der N. zygomaticus, der erste Ast des N. maxillaris, stellt den afferenten Anteil des Lidchlussreflexes dar. Er stimuliert den M. orbicularis oculi zur Kontraktion, wenn die Lider berührt werden. Der erste Ast des N. zygomaticus, der N. zygomaticofacialis steht dabei für die Innervation der Haut und Konjunktiva des Unterlides zu Verfügung, der zweite Ast, der N. zygomaticotemporalis, für dieselbe Innervation am Oberlid (Shamir und Ofri 2007). Ihm kommt beim Hund zudem die Aufgabe zu, die Tränendrüse parasympathisch zu versorgen (Nickel et al. 1992). Ein Lidschlag erfolgt normalerweise innerhalb von 100-150 msec (Brewitt und Honegger 1978).

2.2.5.2 Innervation der Kornea

Für die genaue Beschreibung der Innervation der Hornhaut sind grundsätzlich drei Nervenplexus von bedeutendem Interesse: Die zentrale Hornhautinnervation erfolgt über zwei korneale Nervenplexus, die von Nerven gebildet werden, die von peripher in die Hornhaut eintreten. Diese beiden Nervenplexus liegen hintereinander geschaltet. Die periphere Hornhaut wird zudem über einen konjunktivalen Nervenplexus in der Nähe des Limbus innerviert (Kafarnik 2003). Im Folgenden soll der Nervenverlauf im Zusammenhang mit diesen drei Plexus beschrieben werden:

Beim Hund treten 10-18 Nervenstränge, die von den Nn. ciliares longi stammen, entlang des Limbus ringartig in die Hornhaut ein (Barrett et al. 1991; Lasys et al. 2003; Gum et al. 2007) (Abbildung 6). Vergleichsweise ist ihre Anzahl bei anderen Spezies in Tabelle 1 aufgeführt.

Literaturübersicht

Tabelle 1: Anzahl der stromal eintretenden Nervenstränge bei verschiedenen Spezies mit Angabe der Anzahl untersuchter Tiere (n) nach unterschiedlichen Autoren

Spezies	Anzahl stromal eintretender Nervenstränge	Autor und Jahr
Mensch (n=5)	78-82	Zander und Weddel 1951
Katze (n=25)	16-20	Chang-Ling 1989
Hund (n=14) (n=9) (ohne Angabe)	10-14 12-15 14-18	Barrett et al. 1991 Lasys et al. 2003 Gum et al. 2007
Kaninchen (n=47)	12-16	Rózsza und Beuermann 1982

Ihr Durchmesser kurz nach Eintritt in die Hornhaut beträgt 20-50 μm , wobei auch feinere Nervenbündel von weniger als 10 μm vorzufinden sind (Kafarnik 2003). Ihr Querdurchmesser verjüngt sich entweder maximal 2-3 mm nach Eintritt in die Hornhaut (Rózsza und Beuermann 1982; Kafarnik 2003), in dem sich die Nervenstränge in zwei gleich dicke Anteile aufteilen, oder sie ziehen ohne Aufzweigung im mittleren Stroma nach zentral (Kafarnik 2003; Lasys et al. 2003). Die limbusnah aufgeteilten gleich dicken Nerven verlaufen hauptsächlich im Bereich des mittleren und anterioren Stromas parallel zur Hornhautoberfläche in Richtung der zentralen Kornea (Zander und Weddell 1951; Barrett et al. 1991; Kafarnik 2003), meist ohne ihre Myelinisierung zu verlieren (Zander und Weddell 1951; Gum et al. 2007). Während des sehr geraden und gerichteten Verlaufs in Richtung zentral, werden zum Teil Nervenkolateralen in vertikaler Richtung abgegeben, d.h. in Richtung Epithel und Endothel (Abbildung 6). Die nach posterior gerichteten Neurofibrillen können durch das gesamte Stroma bis zur Descemet-Membran verlaufen, durchbrechen diese aber niemals (Kafarnik 2003). Andere Untersuchungen beschreiben allerdings auch das Vorkommen von Nerven in allen Hornhautanteilen bis hin zum Endothel (Nickel et al. 1992), bzw. nicht weiter nach posterior als im mittleren Stroma (Chang-Ling 1989).

Nach Kafarnik handelt es sich nach der Verzweigung in Richtung des anterioren Drittels der Kornea um unmyelinisierte Nervenfasern, die von einzelnen Schwann-Zellen begleitet werden. Kafarnik gibt als ein Charakteristikum der sich erst zentral teilenden dickeren Nervenfasern an, dass sie ein Axonbündel entlassen, das stärker ist als das andere (Kafarnik 2003; Lasys et al. 2003). Die feinen stromalen Nervenfasern zweigen sich auf und anastomosieren zum Teil auch wieder (Barrett et al. 1991; Lasys et al. 2003). Der Durchmesser der zentralen dickeren Nervenfasern beträgt ca. 15 μm , wohingegen die feineren bis zu 0,6 μm dünn sind (Kafarnik 2003). Ein Teil der dickeren Nervenstränge verläuft wieder in die Peripherie zurück (Lasys et al. 2003), so dass es zum Überlappen von kornealen Innervationsgebieten

kommt (Barrett et al. 1991; Lasys et al. 2003) (Abbildung 6). Posterior des Epithels bilden diese Nervenstränge den stromalen subepithelialen Nervenplexus und verlieren dort ihre Perineuralscheide (Kafarnik 2003). Nach dem Durchtritt durch die Basalmembran nehmen die Nervenfasern wiederum im Durchmesser ab. Sie verteilen sich gleichmäßig, vornehmlich in der horizontalen Ausrichtung unmittelbar anterior der Basalmembran und Basalzellschicht des Epithels. Dieser basal-epitheliale Nervenplexus ist bei Katzen im Vergleich zum Hund wesentlich dichter ausgebildet (Kafarnik 2003). Einige der die Basalmembran durchtretenden Nervenfasern sind nur noch von der Basallamina der Schwann-Zellen umgeben. Sie werden als präterminal bezeichnet (Chang-Ling 1989).

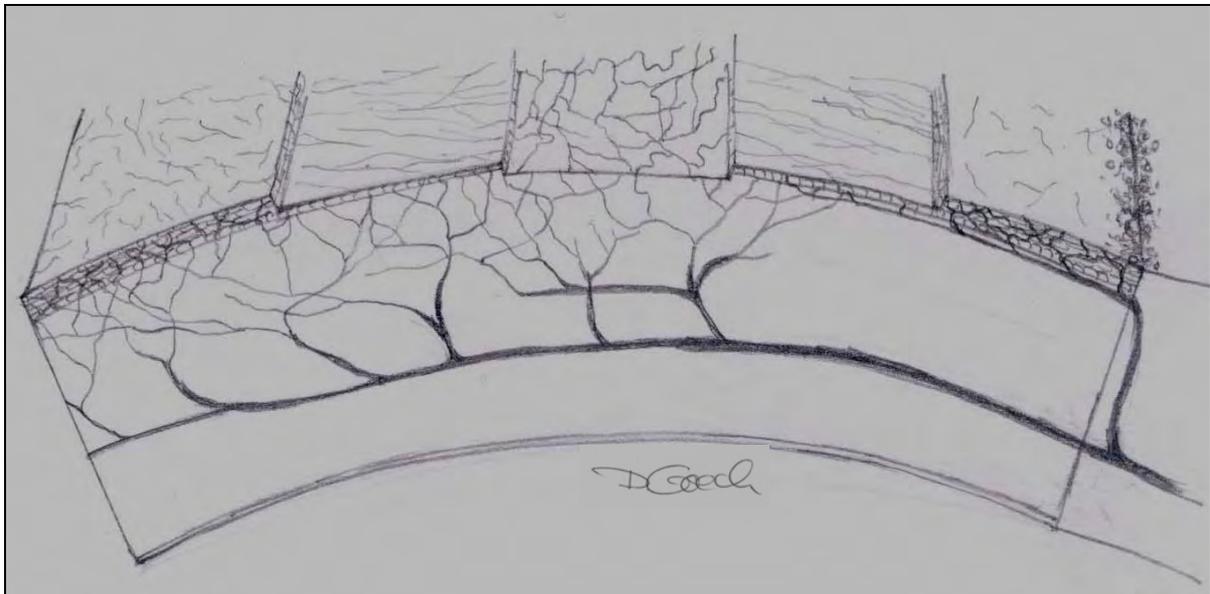


Abbildung 6: Unterschiede der Innervation zwischen peripherer und zentraler Innervation der Katze nach Chang-Ling (1989)

Der Verlauf der feinen Nervenfasern nach anterior soll nach manchen Autoren ausschließlich in einem 90° Winkel verlaufen (Rózsa und Beuerman 1982; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991). Viele dieser C- und A δ -Fasern enden zwischen den Flügelzellen im mittleren Epithel, andere verlaufen wechselweise waagrecht und senkrecht zwischen den Zellwänden nach anterior, um dort ihre freien Nervenendigungen zu entlassen. Diese stellen sich als rundlich konisch aufgetriebene Endpunkte zwischen den Zellen des anterioren Epithels dar (Kafarnik 2003; Lasys et al. 2003; König und Liebich 2004) (Abbildung 7).

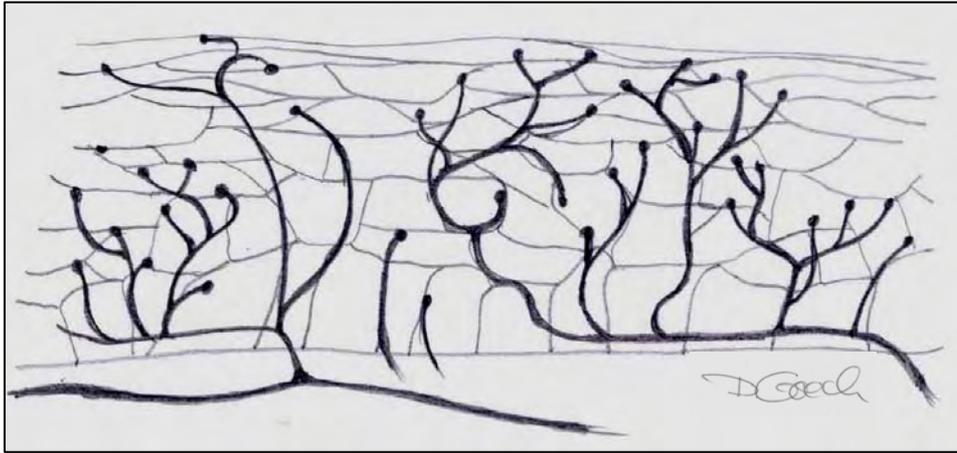


Abbildung 7: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Verteilungsmuster der endständigen konisch aufgetriebenen Nervenendigungen im Epithel nach Rósza und Beuerman (1982)

Der konjunktivale Nervenplexus gibt limbal in die Hornhaut eintretende mittlere und dünne Nervenfasern ab, die sich nur wenig nach zentral erstrecken (Lasys et al. 2003). Es handelt sich um einen zirkulären peripheren Randbereich von 2-3 mm Breite (Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991), nach Kafarnik von 2 mm Breite und im oberflächlichen Stroma gelegen (Kafarnik 2003). Diese Nervenfasern weisen ein sehr gewundenes und variables Aufteilungsmuster, insbesondere in Richtung Epithel, auf (Kafarnik 2003). Sie bleiben in der Peripherie und umgeben dort die dicken Nervenstränge, die in Richtung zentral ziehen. Dadurch ergibt sich, dass sowohl peripher als auch zentral dünne und mittlere Nervenfasern in der oberflächlichen Hornhautschicht verteilt liegen (Lasys et al. 2003). Die freien Nervenendigungen aus diesem peripheren Nervengeflecht liegen in der Mehrzahl subepithelial, vereinzelt subbasal. Es sind hier keine Nervenendigungen in der Nähe des Endothels zu finden (Kafarnik 2003).

Weitere Ergebnisse der Untersuchung der kaninen Hornhaut durch Lasys et al. in Bezug auf die Nervenzellichte sollen im Folgenden beschrieben werden (Lasys et al. 2003): Neun Hunde werden nach dem Alter in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 2). Ihre Hornhaut wird post mortem in vier Quadranten unterteilt und mit einer speziellen Methode angefärbt. Diese ermöglicht den Nachweis Acetylcholinesterase-positiver Nervenstränge, so dass die Nerven eindeutig markiert werden können (Lasys et al. 2003). Zu den Ergebnissen zählt die Ausmessung der Nervenlänge pro mm^2 und die Ermittlung der Nervenstrangverläufe. Auffallend ist der hohe Wert bei der Ausmessung der Nervenlänge pro Hornhautquadrat mit 1 mm Seitenlänge, wie aus Tabelle 2 ersichtlich wird (Lasys et al. 2003).

Literaturübersicht

Tabelle 2: Durchschnittliche Länge der Acetylcholinesterase-positiven Nervenstränge in Millimeter (mm) in 1 mm² Hornhaut bei 9 Hunden mit Angabe der Standardabweichung (Lasys et al. 2003)

Alter der Hunde	< 1 Jahr	1-7 Jahre	>7 Jahre
Nervenlänge in mm/mm ²	9,42 ± 0,02	10,32 ± 0,11	7,75 ± 0,14

Beim jungen Hund < 1 Jahr nimmt die Nervenlänge/mm² zunächst zu, so dass Hunde im Alter von 1-7 Jahren die längste Nervenlänge von durchschnittlich 10,32 mm/mm² aufweisen. Mit weiter zunehmendem Alter (> 7 Jahre) ist dieser Wert allerdings rückläufig und es werden die geringsten Nervenlängen gemessen (Lasys et al. 2003). In der Studie wird keine Unterscheidung zwischen männlichen und weiblichen Hunden und keine Angabe zur Anzahl der Tiere pro Gruppe gemacht. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen rechtem und linkem Auge (Lasys et al. 2003).

Kafarnik vergleicht 2003 die Nervenzelldichte von Hunden und Katzen, deren Ergebnisse in Tabelle 3 aufgeführt sind. Die kanine Hornhaut beinhaltet dorsal und ventral limbusnah auf Höhe des subepithelialen Plexus statistisch signifikant mehr angeschnittene Nervenzellen als die feline. Zentral kann dagegen nur eine geringgradig erhöhte Anzahl angeschnittener Nervenzellen gefunden werden. Bei der Untersuchung der zentralen Messstelle fällt bei den mesozephalen Hunden eine statistisch nicht signifikant niedrigere Zahl an Nervenanschnitten in Hinblick auf den subepithelialen Nervenplexus im Vergleich zu den beiden peripheren Messstellen auf (Tabelle 3). Die von ihr untersuchten brachyzephalen Hunde und Katzen weisen an allen drei Messstellen eine verringerte Dichte an Nervenzellen im Vergleich zu den mesozephalen Tieren auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied kann aufgrund der geringen Anzahl brachyzephaler Tiere nicht errechnet werden. Bei der histologischen Untersuchung des basal-epithelialen Plexus kann eine statistisch signifikant höhere Nervenzelldichte der Katze im Vergleich zum Hund nachgewiesen werden (Kafarnik 2003) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Nervenzelldichte der Nervenplexus bei Hund und Katze des linken Auges mit Angabe der Anzahl (n) untersuchter Tiere, der Hornhautregion und des mittels arithmetischen Mittelwertes (\bar{X}_{arithm}) aus den einzelnen Messstellen ermittelten Gesamtwertes der Kornea (Kafarnik 2003)

Tierart (n)	Nervenanschnitte/mm ² im subepithelialen Nervenplexus an bestimmten Messstellen und als Gesamtwert der Kornea				Nervenanschnitte/mm ² im basal-epithelialen Nervenplexus
	zentral	dorsal	ventral	Gesamtwert	Gesamtwert
Mesozephe Hunde (n=8)	5943 ± 939	6447 ± 877	6351 ± 1228	6088 ± 1022	5606 ± 1013
Mesozephe Katzen (n=8)	5432 ± 1228	5538 ± 659	5200 ± 576	5219 ± 768	8838 ± 916

Das Vorkommen von Schmerz- und Berührungsrezeptoren in der Hornhaut gilt als gesichert (Gum et al. 2007). Die menschliche Hornhaut ist fähig, die Unterschiedlichkeit verschiedener Reize, wie Berührung, Druck, Schmerz, Kälte oder Wärme wahrzunehmen (Lele und Weddell 1956; Acosta et al. 2001; Acosta et al. 2006). Aufgrund der eingeschränkt differenzierbaren Ausdrucksmöglichkeiten der Tiere, können keine Untersuchungen erfolgen, die die Art der Empfindung der Tiere beweisen. Es sind die freien Nervenendigungen, die als Nozizeptoren die mechanischen, thermischen und chemischen Signale in der Hornhaut registrieren und weiterleiten (Giraldez et al. 1979; Belmonte et al. 1991). Die sensorischen Afferenzen liegen dabei in der Hornhaut in gewissen Arealen beisammen und bilden so rezeptive Felder. Den A δ -Fasern werden mechanozeptive und thermozeptive Eigenschaften zugesprochen, den C-Fasern polymodale nozizeptive. In der Peripherie lassen sich dünne, myelinisierte Nervenfasern nur durch Kälte stimulieren. Es bestehen keine nachvollziehbaren morphologischen Besonderheiten der Nervenendigungen, die auf unterschiedliche Nozizeption auch bei Tieren schließen lassen (Belmonte et al. 1991).

Stiles et al. weisen in einer Studie mit Hunden histologisch das Vorhandensein von zahlreichen δ - und wenigen μ -Opioid-Rezeptoren im Epithel und anterioren Stroma der Hornhaut nach (Stiles et al. 2003).

Zusammenfassend sollen in Tabelle 4 die für die Innervation der Hornhaut relevanten Nerven und ihr Verlauf in den verschiedenen Hornhautschichten aufgeführt werden.

Tabelle 4: Korneale Nerven und ihr Verlauf innerhalb der Hornhaut nach Kafarnik (2003). Die in Klammern aufgeführten Nummern geben an, welcher weitere Nervenverlauf möglich ist

1. Nn. ciliares longi et breves	Von limbal ringartiger Eintritt der Nerven in das vordere Hornhautdrittel (2.)
2. Hauptnerven im Stroma	Geradlinige Verlauf mit oder ohne Aufzweigungen in horizontaler Ebene nach zentral (3.)
3. Nervenkolateralen	Abzweigungen in vertikaler Ebene nach anterior (4.) und posterior (7.), oder keine (2.)
4. Subepithelialer Nervenplexus	Aufteilung in horizontaler Ebene (4.) und nach anterior (5.)
5. Basal-epithelialer Nervenplexus	Geradliniger Verlauf in horizontaler Ebene (5.) und nach anterior (6.)
6. Epitheliale Nervenfasern	Treppenartiger Verlauf zwischen den Zellen nach anterior bis in die Flügelzellschicht
7. Stromale Nervenabzweigungen	Posterior weisende Abzweigungen reichen maximal bis zum Endothel

2.3 Ästhesiometrie

Die Ästhesiometrie ist die Messung der Sensibilität von Körperoberflächen. Mit der Messung der Hornhautsensibilität bei Mensch und Tieren sollen Erkrankungen erkannt und überwacht und genauere physiologische Erkenntnisse über die Kornea erlangt werden.

Die Hornhautsensibilität kann z.B. durch Alter, Brachycephalie, Diabetes mellitus oder neurologische Pathologien herabgesetzt sein. Reizzustände (z.B. Aufreißen oder Austrocknen des Tränenfilms, Fremdkörper, Berührungen) werden dann erst spät oder nur bei großem Ausmaß festgestellt. Dadurch treten Infektionen, Erosionen und Perforationen wesentlich wahrscheinlicher auf (Wilcock 2008).

2.3.1 Wattebausch

In der alltäglichen klinischen Untersuchung kann die Sensibilität der Hornhaut mit einem fein ausgezogenen Wattebausch stattfinden. Hierfür werden manuell die Lider fixiert und die Spitze des Wattebauschs vorsichtig in Richtung der Kornea bewegt. Bei ausreichend starkem Kontakt mit der Hornhaut wird der Kornealreflex ausgelöst (Boberg-Ans 1955; Ollivier et al. 2007): das Tier zieht den Bulbus oculi mit Hilfe des M. retractor bulbi zurück und es kommt zum Nickhautvorfall (VI-Gehirnnerven-Reflex). Zudem erfolgt bei lockerer Fixierung der Lider der Lidschluss. Diese Reflexuntersuchung testet die Gehirnnerven V, VI und VII. Es ist zu empfehlen, den Test in der Peripherie der Hornhaut mit seitlicher heranführender Hand durchzuführen, um die Auslösung der Drohreaktion zu umgehen, bei der auch willkürlich das

Beschriebene stattfinden kann (Ollivier et al. 2007; Flegel 2010). Diese Untersuchungsmethode gibt keinen Aufschluss über die Größe des auslösenden Reizes (Ollivier et al. 2007).

2.3.2 Ästhesiometer

Eine genauere Meßmethode der Hornhautsensibilität erfolgt mit einem Ästhesiometer, das den kornealen Sensibilitäts-Schwellenwert (CTT=Corneal Touch Threshold) misst. Der CTT ist definiert als der Druck, bei dem durch die Mehrzahl der Stimuli der Kornealreflex ausgelöst wird. Der CTT ist somit umgekehrt proportional zur Hornhautsensibilität, wenn er in mg/Fadendurchmesser oder in g/mm^2 angegeben wird: Je höher der CTT dann ist, desto geringer ist dann die Sensibilität der Kornea (Ollivier et al. 2007). Der CTT ist proportional zu Sensibilität der Hornhaut, wenn er in Millimetern angegeben wird. Dieser Wert kann in Vergleich mit Normwerten derselben Spezies oder Kontrollwerten desselben Patienten gesetzt werden (Kafarnik 2003).

Die Ästhesiometrie beginnt mit der geringsten Stimuluseinstellung, die bei nicht ausgelöstem Reflex zunehmend erhöht wird, bis es zum Kornealreflex kommt (Ollivier et al. 2007).

Es gibt verschiedene Arten von Stimuli: mechanische, chemische und thermische. Zum Teil können die Stimuli stufenlos erhöht werden, was eine genauere Bewertung zulässt (Ollivier et al. 2007).

2.3.2.1 Entwicklung der Ästhesiometer

Bereits 1894 entwickelt Von Frey das erste Instrument zur Untersuchung der Sensibilität des Körpers. Er stellt damit unterschiedliche Reizschwellen für die verschiedenen Körperregionen fest, wobei die Hornhaut als eindeutig sensibelste notiert wird. Von Frey verwendet für die Untersuchungen ein möglichst gerades Haar, das senkrecht zur Achse eines Holzstabes befestigt ist und 20-30 mm herausragt (von Frey 1894). Mit diesem Haar sollen die Hornhautoberfläche bzw. einzelne Hautareale senkrecht getroffen werden. Der Proband äußert beim Erreichen der Reizschwelle sein Empfinden. Durch verschieden dicke, starre und lange Haare kann schon damals die Krafteinwirkung variiert werden. Für eine Stimulation der Kornea wird nur wenig Druck, d.h. ein sehr dünnes langes Haar, benötigt (von Frey 1894). Allerdings führt bei den natürlichen Tierhaaren die große Varianz an Haarbiegsamkeit, –alter und –dicke zu nicht kontrollierbaren Differenzen (von Frey 1894). Exakt reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse sind mit Hilfe natürlicher Haare daher nicht zu erzielen (von Frey 1894; Draeger 1984). Dennoch errechnet Von Frey mittels Versuchen und Vermessungen der Haardurchmesser den jeweils angewandten Druck von $0,3\text{-}300 \text{ g}/\text{mm}^2$ und erzielt an der Hornhaut Schwellenwerte von $0,3 \text{ g}/\text{mm}^2$. An manchen Hornhautpunkten liegt

die Schwelle der Sensibilität aber auch höher. Es wird damals eine Unterscheidung in einen Schwellenwert für das Druckempfinden und einen für das Schmerzempfinden vorgenommen (von Frey 1894). Mehrere Autoren unterstützen die Aussage von Marx aus dem Jahr 1925, die besagt, dass die Hornhaut zentral empfindlicher ist als peripher (Chundawat und Chaplot 1977; Draeger 1984; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001; Good et al. 2003; Kafarnik 2003; Kaps 2003; Kaps et al. 2003).

Im Jahr 1930 wird mit der Sensibilitätsmessung der Hornhaut verschiedener Labortiere begonnen (Strughold 1930). Später kommen weitere Ergebnisse der Untersuchungen an Hunden, Katzen, Kaninchen und Pferden hinzu (Darraspen et al. 1964; Millodot 1978; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991; Blocker und van der Woerd 2001; Kafarnik 2003; Kaps 2003).

1956 modifiziert Boberg-Ans das Von Frey'sche Ästhesiometer: das natürliche Haar wird von einem Nylonfaden von definierter Dicke und Biessamkeit ersetzt, wodurch objektivere Voraussetzungen geschaffen werden (Boberg-Ans 1956). An der Hornhaut von Jugendlichen werden mit diesem Nylonfaden Sensibilitäts-Schwellenwerte von 10-15 mg/Fadendurchmesser festgestellt, bei Erwachsenen höhere Schwellenwerte von 40-50 mg/Fadendurchmesser, d.h. eine geringere Sensibilität (Boberg-Ans 1956). Kurze Zeit später, 1961, produzieren Cochet und Bonnet ebenfalls ein Ästhesiometer mit Nylonfaden, dessen Länge zusätzlich über einen Verstellmechanismus variiert werden kann. Es bleibt unter anderem die nicht objektivierbare Größe der Eigenbewegung und Kraft des Untersuchers beim Auftreffen auf die Kornea (Cochet und Bonnet 1961). Zur besseren Objektivierbarkeit der Reizausübung treibt man seit 1956 die Entwicklung anderer ästhesiometrischer Methoden voran, z.B. die Messung mittels Luftstrom (Lele und Weddell 1956; Draeger 1984; Vega et al. 1999). Zunächst aber zeigt Schirmer 1963, dass bei gleich bleibender Kraft und größerer Kontaktfläche die Reizschwelle sinkt (Schirmer 1963). Das erste elektromagnetische Ästhesiometer konstruieren Larson und Millodot im Jahr 1970. Hierbei wird elektromagnetisch die Bewegung eines Platindrahtes kontrolliert, so dass die Hornhaut mit konstanter Geschwindigkeit und von 1-200 mg stufenlos regelbarer Kraft definiert berührt werden kann. Es entstehen auf 0,5 mg genaue Druckwerte (Larson 1970).

Eine andere Methode ist die Messung mittels eines optisch-mechanischen Ästhesiometers, das Draeger 1976 entwickelt. Eine elektromotorisch angetriebene Feder bewegt ein Tastkörperchen aus Draht und wird durch optische Kontrolle exakt positioniert (Draeger et al. 1976; Draeger 1979). Draeger beweist, dass nicht die Tastkörperchengröße, sondern der

ausgeübte Druck ausschlaggebend für das Erreichen der Reizschwelle ist (Draeger et al. 1976).

Murphy et al. bauen 1996 ein Ästhesiometer, das mittels Luftstrom Reize aussendet, die vor allem in den geringen Druckbereichen genauer und stufenlos einstellbar sind. Der Reiz wird in Millibar angegeben und von den untersuchten Personen als kalt oder wie ein Lufthauch beschrieben (Murphy et al. 1996). Von großem Vorteil ist bei dieser Methode, dass die zu untersuchenden Personen keine Angst vor der mechanischen Einwirkung auf die Hornhaut haben müssen, dass man objektive Ergebnisse erhält und dass die Auswirkung eines Reizes von ganz geringem Ausmaß getestet werden kann (Murphy et al. 1996).

Vor allem die Vorteile der Luftstrahl-Ästhesiometer werden heute in der Humanmedizin sehr geschätzt. Aufgrund ihrer Vorrichtung und Art der Anwendung besteht aber keine Möglichkeit sie in der Tiermedizin am wachen Tier einzusetzen.

2.3.2.2 Cochet-Bonnet-Ästhesiometer

In der Veterinärmedizin kommt für die Messung der Hornhautsensibilität das Ästhesiometer nach Cochet und Bonnet zum Einsatz. Dies ist ein stiftartiges Gerät, dessen 0,12 mm feiner Faden in seiner Länge zwischen 60 und 5 mm variiert werden kann. Man kann somit einen Druck von 0,4-15,9 g/mm² bzw. 5-180 mg/Fadendurchmesser hervorrufen. Je länger der Faden eingestellt ist, desto weniger Druck wird auf die Hornhaut ausgeübt. Die unten folgende Tabelle 5 dient dem einfachen Ablesen des aufgewandten Druckes aufgrund der verwendeten Fadenlänge. Darunter folgen die Abbildungen der Kalibrierungskurven (Abbildungen 8 und 9). Die feine Fadenspitze trifft bei der Ästhesiometrie auf ca. 4-10 Epithelzellen und stimuliert somit beim Hund ca. 100 freie Nervenendigungen (Rózsa und Beuerman 1982; Ollivier et al. 2007).

Tabelle 5: Umwandlungstabelle für Cochet-Bonnet-Ästhesiometer nach Angabe der Firma Luneau aus dem Jahr 2000

Auflistung der Fadenlängen in Millimeter (mm) und der damit ausgeübten mittleren Druckwerte in Milligramm (mg) pro Querschnitt (Q = 0,0113 mm² bei Ø 12/100) des Nylonfadens bzw. in Gramm (g) pro Quadratmillimeter (mm²)

Fadenlänge (mm)	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5
Mittlerer Druck (mg/Q*)	5	5,5	6	8	9,5	11,5	15,5	20,5	31,5	58	116	180
Mittlerer Druck (g/mm ²)	0,4	0,5	0,55	0,7	0,8	1	1,4	1,8	2,8	5,1	10,3	15,9

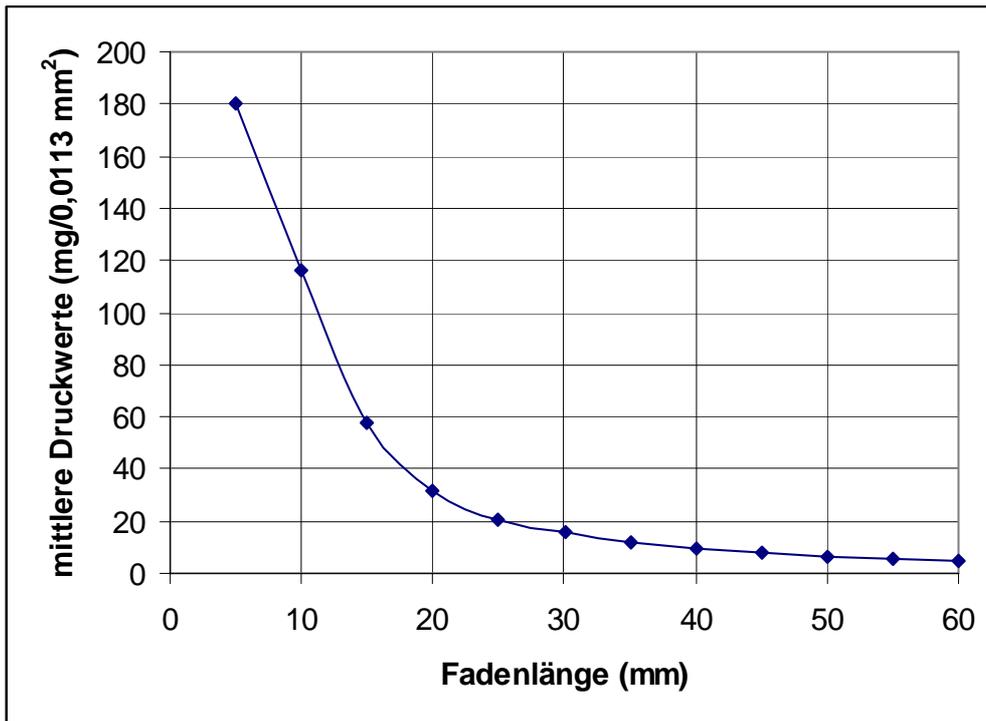


Abbildung 8: Kalibrierungskurve des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers zur Umwandlung der Fadenlänge in Millimetern (mm) in Milligramm (mg) pro Fadendurchmesser (0,0113 mm²)

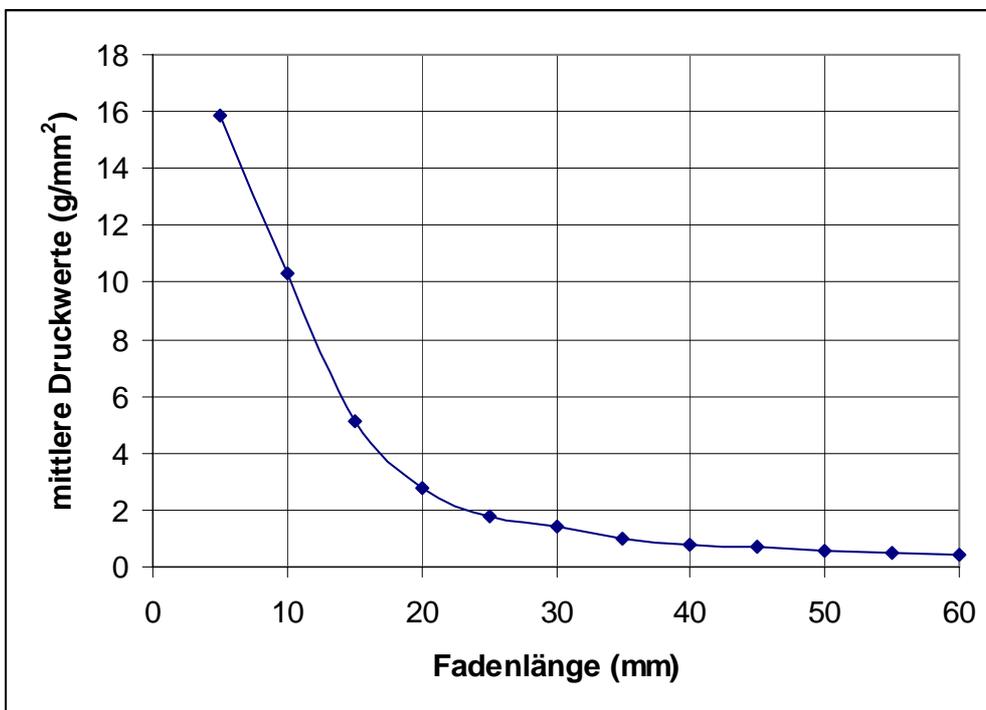


Abbildung 9: Kalibrierungskurve des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers zur Umwandlung der Fadenlänge in Millimetern (mm) in Gramm (g) pro Quadratmillimetern (mm²)

Die Kalibrierung des Fadens wird vom Hersteller durchgeführt, in dem die Messbank und das Ästhesiometer einen halben Tag lang in kontrollierten durchschnittlich mitteleuropäischen Bedingungen in Bezug auf Luftfeuchtigkeit (55 %) und Temperatur (21 °C) aufbewahrt

Literaturübersicht

werden (Luneau 2000). Die Ergebnisse sind also von der Raumtemperatur und -feuchtigkeit während der Untersuchung abhängig (Larson 1970; Murphy et al. 1996).

Die Reinigung soll mit einem alkalischen Reinigungsmittel erfolgen, zur Desinfektion kann über 15 Minuten eine Lösung mit Glutaraldehyd oder eine sonstige Desinfektionslösung für Nylon verwendet werden. Der Hersteller empfiehlt den Nylonfaden über 15 Minuten in einem Bad aus Sekusept Plus[®] (4 %) einzulegen, dann mit sterilem Wasser abzuspülen und anschließend trocknen zu lassen. Die Aufbewahrung soll immer an einem trockenen Ort sein (Luneau 2000).

Folgend sollen ungünstige Eigenschaften, die beim Cochet-Bonnet-Ästhesiometer zum Teil nicht umgangen werden können, aufgeführt werden.

Es wird unter anderem die Invasivität bemängelt, aufgrund deren es mittels mechanischer Abrasion durch die Fadenspitze zu oberflächlichen Defekten der Hornhaut kommen kann (Millodot und O'Leary 1981). Außerdem biegt sich vor allem bei sehr langer Fadeneinstellung der Nylonfaden aufgrund seines Eigengewichts und bildet schon ohne Berührung der Hornhaut einen Bogen. Das orthogonale Auftreffen auf die Kornea wird somit nur erreicht, in dem die Ästhesiometerspitze etwas nach oben gekippt wird (Murphy et al. 1996). Larson errechnet 1970 eine bis zu 6fach erniedrigte Druckausübung auf die Kornea, wenn die Oberfläche nicht orthogonal getroffen wird (Larson 1970). Zudem kommt es dadurch, dass die Anwendung und Auswertung des Ästhesiometers im Ermessen einer Person liegt, durch Einfluss subjektiver Faktoren zwangsweise zu Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen, so dass dieser Methode nur eine semi-objektive Einstufung zukommt (Larson 1970; Barrett et al. 1991). Eine Abweichung des umgerechneten Druckes von den Werten der oben aufgeführten Tabelle (Tabelle 5) entsteht z.B. durch tangentiale anstatt orthogonale Berührung der Hornhaut. Die Reizschwelle liegt dann scheinbar höher, wie dies bereits für den Fall der längsten Fadeneinstellung und seiner Eigenbiegung beschrieben wurde (Larson 1970).

Neben der schon beschriebenen nicht umgänglichen Abhängigkeit des Nylonfadens von umgebender Luftfeuchtigkeit und Temperatur beeinflusst zum Beispiel auch ein vorangegangener Gebrauch die Messgenauigkeit (Murphy et al. 1996). Weitere Fehlerquellen durch die Anwendung des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers kommen nach Eberwein vor, wenn sich die Elastizität des Fadens verändert, etwa durch eine fehlerhafte Desinfektion. Sich an die Vorgaben des Herstellers zu halten ist daher zwingend nötig (Eberwein 2006). Der Untersucher muss darin geschult sein, reflektorischen versus willkürlichen Lidschluss abzugrenzen, wobei der individuelle Charakter jeden Hundes hierbei genauestens zu bedenken ist. Durch eine

ruhige Umgebung während der Untersuchung kann am ehesten eine gezielte Messung mit dem Ästhesiometer erfolgen (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000). Durch Berühren der Zilien am Oberlid oder anderer Haare in der Augenumgebung (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000), durch zu schnelle Bewegungen des Untersuchers oder Reizung der Hornhaut durch z.B. Umwelteinflüsse werden verfälschte Ergebnisse geliefert. Eine zu schnelle Intensitätssteigerung und der fehlende Seitenvergleich sind ebenfalls mögliche Fehlerquellen bei der ästhesiometrischen Untersuchung (Eberwein 2006).

Um den Einfluss der Subjektivität möglichst gering zu halten, wird dazu geraten, die Messungen innerhalb einer Studie von nur einer Person durchführen zu lassen. Die Variation der Messtechniken wird somit gering und die Homogenität der Bewertung hoch gehalten (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001). Da eine Reflexantwort teilweise nicht klar als solche erkennbar ist, sondern der Lidschlag eventuell auch willkürlich erfolgt, muss durch den Untersucher die Einschätzung und Bewertung erfolgen. So kann z.B. ein Lidschlag nicht ganz vollständig erfolgen und dennoch ein Kornealreflex sein. Seine Interpretation erfolgt dann subjektiv (Barrett et al. 1991).

Mit Hilfe des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers kann nur eine begrenzte Aussagekraft über die Hornhautsensibilität von Tieren nach Gabe eines Lokalanästhetikums gemacht werden, da auch noch einen Druck von $>15,9 \text{ g/mm}^2$ oft ohne Reflexantwort bleibt. Die Stärke der Anästhesie kann somit nicht weiter differenziert werden, da laut Herring et al. die Gefahr besteht, die Hornhaut mit der Fadenspitze aufgrund des hohen Drucks oberflächlich zu verletzen (Herring et al. 2005). Millodot und O'Leary äußern schon 1981 diese Bedenken, da ihnen bei 13 Menschen in der peripheren Hornhaut zum Teil geringere Schwellen für die Entstehung von Defekten als für die Sensibilität auffallen (Millodot und O'Leary 1981).

Trotz dieser Mängel ist in der Tiermedizin die Sensibilitätsmessung mittels Cochet-Bonnet-Ästhesiometer Mittel der Wahl und ein gängiges Verfahren. Begründet ist dies in der einfachen Handhabung und Tragbarkeit, sowie den geringen Anschaffungskosten. Außerdem sind andere ästhesiometrische Verfahren zum Teil aufgrund der Kopfform von Tieren oder der notwendigen Kooperation des Patienten schlicht nicht möglich (Darraspen et al. 1964; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000).

Auch in der Humanmedizin erkennt man die Ästhesiometrie mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer als gutes Verfahren für Studien an, weil eine sehr enge Korrelation zu objektiveren Messverfahren besteht (Millodot 1973; Draeger et al. 1976). Dennoch werden heutzutage

tage in der Humanmedizin aufgrund einer einfacheren Anwendbarkeit und größeren Objektivität andere Messmethoden bevorzugt.

2.3.3 Das Cochet-Bonnet-Ästhesiometer in der Veterinärmedizin

2.3.3.1 Anwendung

Die Anwendung des Ästhesiometers geschieht in gleichmäßigen und sehr langsamen Bewegungen entgegen der Hornhaut, wobei der Faden in einem senkrechten Winkel zur Hornhautoberfläche die Kornea vorsichtig berühren soll, bis sich der Faden sichtbar biegt (Boberg-Ans 1955; Luneau 2000). Eine schnelle Bewegung auf die Kornea zu, führt zur Verstärkung des Stimulus und somit zur Verfälschung der Ergebnisse (Boberg-Ans 1955). Eine Biegung des Nylonfadens von mehr als 4 % (Luneau 2000; Blocker und van der Woerd 2001) bzw. 5 % (Kaps et al. 2003) soll dabei nicht überschritten werden, was einer ersten makroskopisch sichtbaren Biegung entspricht (Luneau 2000).

Die Messung kann mit der längsten Fadenlänge von 60 mm begonnen werden. Je nach erwarteter Reizschwelle kann mit einer anderen Fadenlänge begonnen werden. So beginnen manche Autoren mit einer Fadenlänge von 60 mm (Blocker und van der Woerd 2001; Kafarnik 2003; Kaps et al. 2003; Wotman und Utter 2010) mit 50 mm (Binder und Herring 2006) und andere mit 40 mm (Chang-Ling 1989; Brooks et al. 2000; Stiles et al. 2001; Good et al. 2003). Die Kürzung des Fadens um je 5 mm erfolgt nur dann, wenn kein Reflex erfolgt ist (Chang-Ling 1989; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001; Stiles et al. 2001; Kafarnik 2003; Kaps et al. 2003). Die kürzeste wählbare Einstellung, die noch in Druck umzurechnen ist, ist die Fadenlänge von 5 mm. Erfolgt bei dieser Länge keine Reflexantwort, wird als Sensibilitätswert von manchen Autoren 0 oder 2,5 mm angegeben, was nur eine vage Aussage über den angewandten Druck zulässt, der dann aber auf jeden Fall größer als $15,9 \text{ g/mm}^2$ sein muss (Kaps 2003; Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006).

Eine positive Reflexantwort wird dann notiert, wenn bei wiederholter Berührung der Hornhaut ein Lidschluss, eine Bulbusretraktion oder eine Kopfbewegung ausgelöst werden. Die Mindestanzahl der Berührungen kann je nach Studienaufbau variieren. Es finden mindestens drei Stimuli statt. Wenn positive Antworten gezeigt werden, erhöht sich die Zahl bis entweder mindestens 50 % (Blocker und van der Woerd 2001) bzw. 60 % (Brooks et al. 2000) der gesetzten Reize oder drei Berührungen in Folge beantwortet werden (Kalf et al. 2008; Wotman und Utter 2010). Oder es werden die weiteren Stimuli nicht mehr positiv beantwortet und es folgt die Kürzung des Fadens. Andere Autoren dagegen werten einen kornealen

Schwellenwert nur dann als positiv, wenn 3 von 5 Berührungen der Hornhaut mit einer Reflexantwort einhergehen (Good et al. 2003; Kaps et al. 2003; Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006). Polse et al. legen 1978 beim Menschen fest, dass nicht mehr als drei Stimuli durchgeführt werden dürfen, um eine Adaptation an den Reiz zu verhindern (Polse et al. 1978).

Der erreichte korneale Sensibilitäts-Schwellenwert wird für jeden Messpunkt gesondert festgestellt (Barrett et al. 1991; Kafarnik 2003; Kaps 2003), kann aber anschließend auch in Form des Mittelwerts aller Messpunkte als Gesamtsensibilität (S_{ges}) der Hornhaut errechnet werden.

Für die Messungen mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer sollten nur kooperative Tiere gewählt werden, da der Kopf während der Messungen möglichst wenig manipuliert und fixiert werden soll. Dies soll das ungehinderte Zustandekommen einer Reflexantwort gewährleisten (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001; Ollivier et al. 2007).

2.3.3.2 Einfluss der Körperseite auf die Hornhautsensibilität

Es fallen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem rechten und dem linken Auge auf (Blocker und van der Woerd 2001; Stiles et al. 2001; Wagner 2002; Good et al. 2003; Kafarnik 2003; Kaps 2003; Kaps et al. 2003; Cullen et al. 2005; Binder und Herring 2006).

2.3.3.3 Einfluss der Alters auf die Hornhautsensibilität

Es werden Tiere unterschiedlichen Alters untersucht, um etwaige Alterszusammenhänge zu klären. Barrett et al. zeigen, dass Hunde unter 6 Jahren ähnlich sensibel sind wie Hunde über 6 Jahren (Barrett et al. 1991). Kafarnik kann 2003 keine altersabhängigen Unterschiede in der kornealen Sensibilität mesozephaler Hunde und Katzen nachweisen (Kafarnik 2003). Kaps bestätigt in einer Studie, dass bei Hunden, Katzen und Pferden generell keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen vorkommen (Kaps 2003), wenngleich beim Hund an der zentralen, nasalen und ventralen Messstelle eine statistische signifikante Korrelation der Hornhautsensibilität zum Alter besteht. In einer anderen Studie weist sie auch beim Pferd auf eine statistisch signifikante Korrelation der Sensibilität der zentralen, ventralen und temporalen Messstelle mit dem Alter hin (Kaps et al. 2003). In einer anderen Studie wird nachgewiesen, dass gesunde junge neugeborene Fohlen eine größere korneale Sensibilität als gesunde adulte Pferde besitzen (Brooks et al. 2000). Katzen, die ein Alter von mindestens 6 Monaten erfüllen, weisen in einer Studie von Blocker und van der Woerd keine statistisch

signifikanten Auffälligkeiten der Hornhautsensibilität mit zunehmendem Alter auf (Blocker und van der Woerd 2001). Wagner errechnet allerdings einen signifikanten Einfluss des Lebensalters auf die Hornhautsensibilität in der temporalen Messregion bei der Katze (Wagner 2002). Eine Altersbeschränkung nach oben erfolgt in keiner der Studien (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001; Wagner 2002; Kafarnik 2003).

2.3.3.4 Einfluss des Geschlechts auf die Hornhautsensibilität

Zum größten Teil wird eine Differenzierung nach dem Geschlecht vorgenommen und daher die Zahl weiblicher wie männlicher Tiere in den Studien mit aufgeführt. Wagner stellt bei mesozephalen Katzen zwischen männlichen und weiblichen Tieren in manchen Messstellen (rechtes Auge: zentral, nasal und ventral; linkes Auge: ventral) einen statistisch signifikanten Unterschied in der Sensibilität fest: die weiblichen Katzen dieser Studiengruppe sind sensibler (Wagner 2002). Nur bei weiblichen Katzen bzw. der Gesamtheit der untersuchten Katzen (männlicher und weibliche) kann zwischen den mesozephalen und den brachyzephalen Tieren gezeigt werden, dass die Mesozephalen statistisch signifikant sensibler sind (Blocker und van der Woerd 2001). Kaps stellt bei Hunden die Tendenz fest, dass die männlichen Hunde sensibler als die weiblichen sind und bei beiden Geschlechtern die unkastrierten sensibler als die kastrierten. Bei den weiblichen Katzen kann sie eine statistisch signifikante Abnahme in der Sensibilität der kastrierten Katzen feststellen, zwischen den Geschlechtern kommt es zu keinen signifikanten Unterschieden (Kaps 2003). Ansonsten werden keine geschlechtsspezifischen statistisch signifikanten Unterschiede in der Sensibilität festgestellt (Good et al. 2003; Kafarnik 2003; Kaps et al. 2003).

2.3.3.5 Einfluss der Messstelle auf die Hornhautsensibilität

Vor Beginn der Untersuchung werden bestimmte Messpunkte auf der Hornhaut festgelegt. Chang-Ling führt Messungen zentral, dorsal und ventral durch, wobei bei den zwei peripheren Messstellen ein Abstand von 2-3 mm vom Limbus notiert wird (Chang-Ling 1989). Kaps et al. legen sich auf einen Abstand von 2 mm vom Limbus fest (Kaps et al. 2003). Andere Studien befassen sich mit den Unterschieden an fünf (zentral, nasal, dorsal, temporal, ventral) (Barrett et al. 1991; Good et al. 2003; Kaps 2003; Kaps et al. 2003) bzw. zwei verschiedenen Messstellen (zentral, temporal) (Blocker und van der Woerd 2001).

Viele Studien weisen nach, dass die Kornea im zentralen Bereich am empfindlichsten ist (Strughold 1930; Millodot 1969; Draeger et al. 1976, Kafarnik, 2003; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991; Blocker und van der Woerd 2001; Kaps 2003). Mehrere dieser Studien

beschreiben bei Hund, Katze und Kaninchen beginnend mit der zentral statistisch signifikant höchsten Empfindlichkeit eine abnehmende Sensibilität in folgender Reihenfolge: nasal, temporal, dorsal und dann ventral (Draeger et al. 1976; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991) oder nasal, ventral, temporal und dann dorsal (Kaps 2003). Im Gegensatz dazu weist die dorsale Hornhaut-Messstelle beim Pferd die geringste Sensibilität auf (Brooks et al. 2000; Kaps et al. 2003). Adulte gesunde Pferde zeigen folgende Sensibilitätsabnahmen der verschiedenen Hornhautareale: zentral, nasal, temporal, ventral und dann dorsal (Kaps et al. 2003), zentral, nasal, ventral, temporal und dann dorsal (Kaps 2003) oder zentral, temporal, ventral, nasal und dann dorsal (Brooks et al. 2000). Nur der Wert der dorsalen Messstelle ist statistisch signifikant weniger sensibel als die Werte der anderen Messstellen (Brooks et al. 2000; Kaps et al. 2003). Er nimmt ohne statistische Signifikanz mit zunehmendem Alter zu, während alle anderen Werte mit zunehmendem Alter abnehmen, der zentrale, temporale und ventrale Bereich sogar statistisch signifikant (Kaps et al. 2003). Es wird angenommen, dass die geringere Sensibilität an der dorsalen Messstelle damit zusammenhängt, dass das Oberlid einen permanenten Druck auf die Hornhaut in diesem Bereich ausübt und daher eine gewisse Reizadaptation stattfindet (Millodot 1969; Kaps 2003). Fraglich ist auch, ob nicht das manuelle Anheben des Oberlides, das zur Messung des dorsalen Punktes beim Pferd erforderlich ist, dazu führt, dass das Tier eine geänderte Reizsituation vorfindet. Dadurch kann die Unterscheidung zwischen Kornealreflex und willkürlichem Lidschlag erschwert werden (Kaps et al. 2003).

Der durchschnittliche CTT bei Katzen ist 43 ± 9 mg zentral und 100 ± 32 mg im dorsalen bzw. 94 ± 33 mg im ventralen Hornhautareal und weist dabei einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen zentraler und peripherer Messstelle auf (Chang-Ling 1989). Bei Hunden stellen dies Kafarnik et al. (2003) und Kaps (2003) fest: Der CTT ist beim mesozephalen Hund zentral $18 \text{ mg}/0,0113 \text{ mm}^2$ und peripher $20,5 \text{ mg}/0,0113 \text{ mm}^2$, beim Brachyzephalen zentral $31,5\text{-}58 \text{ mg}/0,0113 \text{ mm}^2$, peripher $58\text{-}116 \text{ mg}/0,0113 \text{ mm}^2$ (Kafarnik 2003) bzw. beim Doliozephalen zentral $19,83 \text{ mm}$ und peripher $9,18\text{-}16,29 \text{ mm}$, beim mesozephalen Hund zentral $18,33 \text{ mm}$ und peripher $8,83\text{-}15,0 \text{ mm}$ und beim Brachyzephalen zentral $14,58 \text{ mm}$ und peripher $7,19\text{-}12,29 \text{ mm}$ (Kaps 2003). Zur bessern Vergleichbarkeit und zum Nachlesen weiterer Normwerte des CTT beim Hund ist im Tabellenanhang eine Auflistung nach verschiedenen Autoren aufgeführt.

2.3.3.6 Einfluss der Tierart auf die Hornhautsensibilität

Wie bereits erwähnt weist der Mensch die höchste Sensibilität auf (Zander und Weddell 1951), gefolgt vom Pferd (Brooks et al. 2000), von der Katze (Chang-Ling 1989), dem nicht-

albinotischen Kaninchen (Millodot et al. 1978), dem Hund (Barrett et al. 1991) und zum Schluss dem albinotischen Kaninchen (Millodot 1978). Schon 1950 weist Hellauer beim Vergleich verschiedener Spezies eine ähnliche Reihenfolge nach (Abbildung 10), bei der er zudem eine positive Korrelation mit dem Auftreten von Acetylcholin in der Hornhaut nachweist. Nur dem Kaninchen kommt durch die weite Spanne der Sensibilitätsschwelle im niedrigen Bereich eine variable Stellung (zwischen Platz 5 und 9 nach der Sensibilität) zu, was eventuell dadurch zustande kommt, dass nicht zwischen albinotischen oder pigmentierten Tiere differenziert wird (Hellauer 1950).

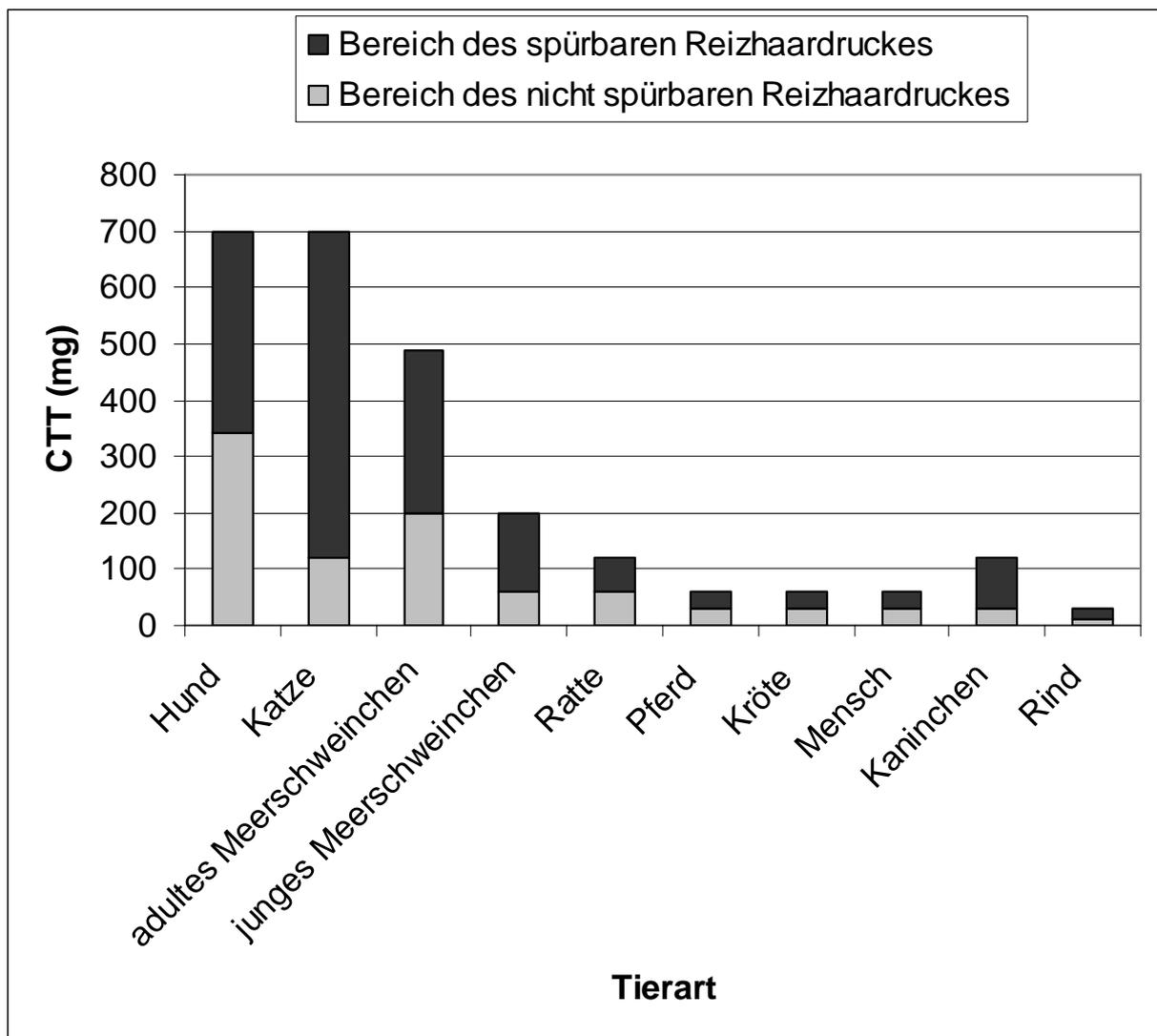


Abbildung 10: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Milligramm (mg) bei verschiedenen Spezies mit Angabe der Anzahl an untersuchten Tiere in Klammern (Hund (n=8), Katze (n=8), Meerschweinchen (n=je 8), Ratte (n=3), Pferd (n=3), Kröte (n=8), Mensch (n=5), Kaninchen (n=18), Rind (n=8)) (Hellauer 1950)

Bei Primaten, Hunden, Katzen und Kaninchen ist die Nervenzelldichte zudem zentral am größten im Vergleich zur Peripherie (Zander und Weddell 1951; Draeger et al. 1976; Rózsa und Beuerman 1982; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991), was mit den oben beschriebenen Ergebnissen aus der Ästhesiometrie verschiedener Hornhaut-Messstellen übereinstimmt (Strughold 1930; Millodot 1969; Draeger et al. 1976, Kafarnik, 2003; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991; Blocker und van der Woerdt 2001). Vergleichend sind im Anhang Studien mit den gemessenen CTT der Tierarten Hund (Tabelle 33), Katze (Tabelle 34) und Pferd (Tabelle 35) aufgeführt.

2.3.3.7 Einfluss der Kopfform auf die Hornhautsensibilität

Die unterschiedliche Empfindlichkeit bei brachyzephalen Tieren wird in einer Studie von Blocker und van der Woerdt anhand von Katzen untersucht. Brachyzephe Katzenrassen weisen dabei eine signifikant geringere Empfindlichkeit als mesozephe auf (Blocker und van der Woerdt 2001) (Tabelle 34 im Anhang).

Bei mesozephalen Hunden werden je nach Messstelle korneale Sensibilitätsschwellenwerte von 93-160 mg/0,0113 mm² gefunden. Wie aus Abbildung 11 ersichtlich weichen die für den Kornealreflex notwendigen Druckwerte bei den Brachyzephalen statistisch signifikant nach oben hin, die der Doliozephalen nach unten ab, d.h. sie sind weniger sensibel bzw. sensibler (Barrett et al. 1991).

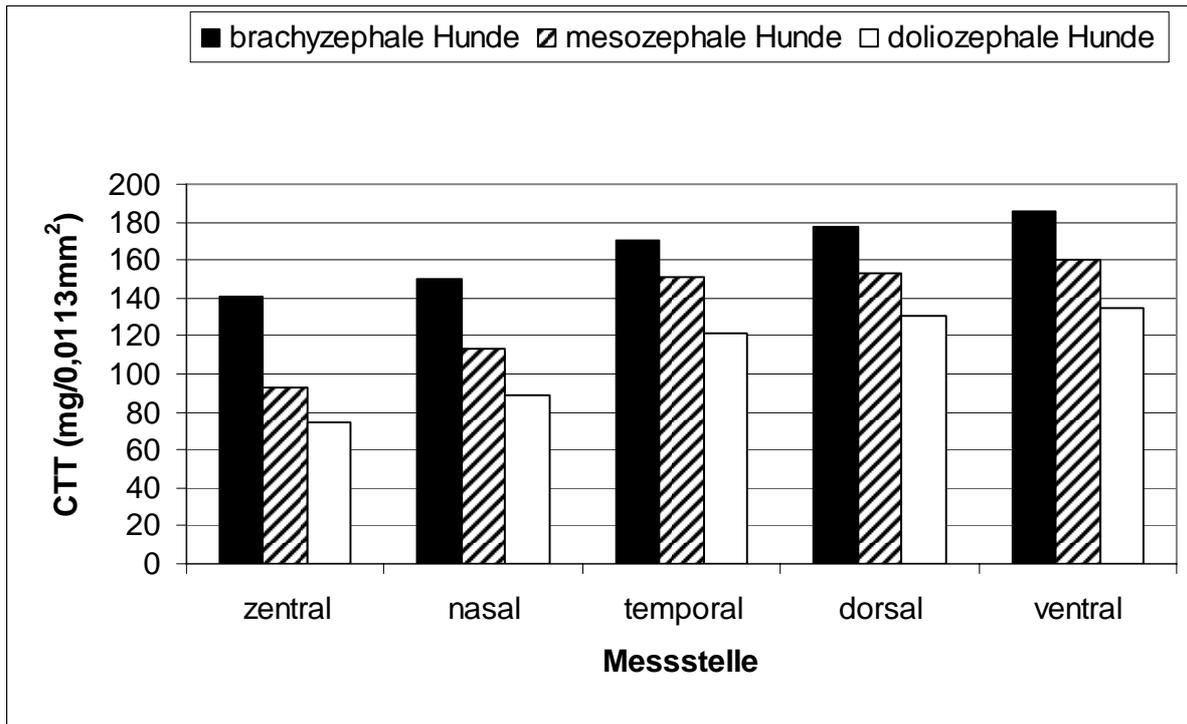


Abbildung 11: Vergleich der kornealen Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) in Milligramm pro 0,113 Quadratmillimetern ($\text{mg}/0,113 \text{ mm}^2$) von Hunden mit unterschiedlicher Kopfform (Brachycephale: $n=20$, Mesozephe: $n=20$, Doliozephale: $n=20$) an fünf Messstellen (zentral, nasal, temporal, dorsal, ventral) (Barrett et al. 1991)

Kafarnik bestätigt 2003 die Unterschiede zwischen brachycephalen und mesozephe Hunden in der zentralen bzw. in den peripheren Messstellen mit statistischer Signifikanz, wie aus der Abbildung 12 zu entnehmen (Kafarnik 2003).

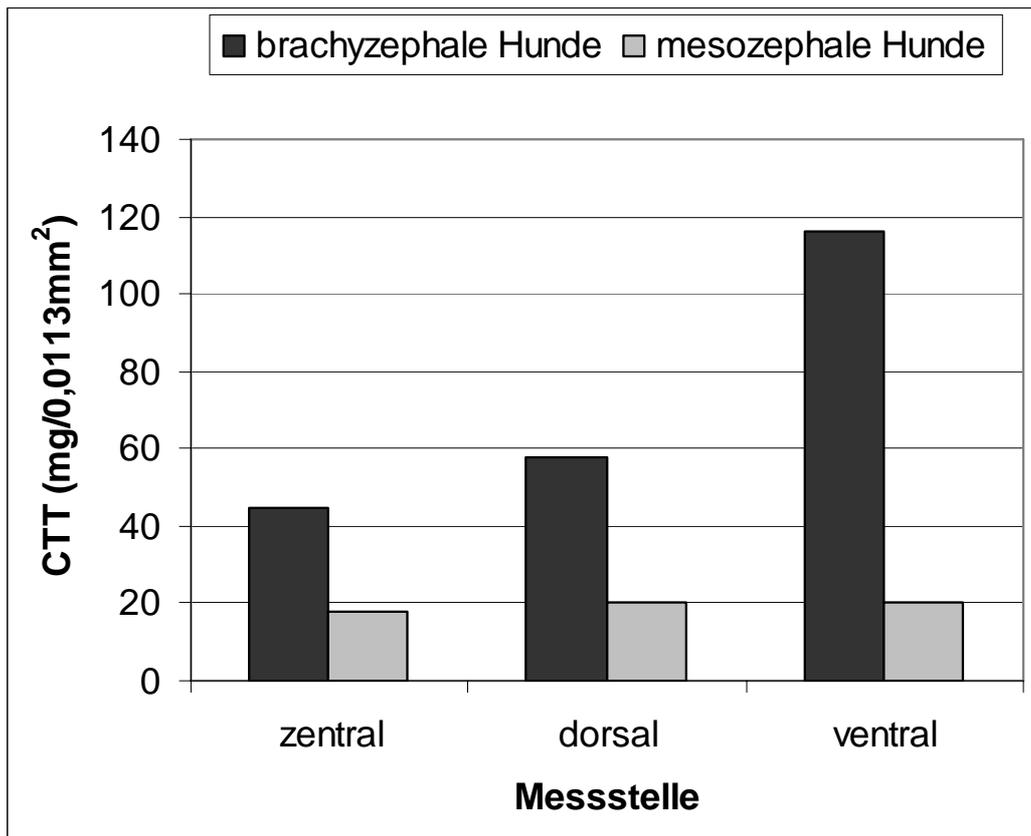


Abbildung 12: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) von Hunden mit unterschiedlicher Kopfform in Milligramm pro 0,113 Quadratmillimeter ($\text{mg}/0,113 \text{ mm}^2$) mit Angabe der Anzahl untersuchter Hunde (Brachycephale: $n=9$, Mesozephe: $n=22$) an drei Messstellen (zentral, dorsal, ventral). Zwischen den verschiedenen Kopfformen treten statistisch signifikante Unterschiede auf (Kafarnik 2003)

Vergleichend sind die kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) von Hunden aus verschiedenen Studien in Tabelle 33 im Anhang zusammengestellt. Sie werden jeweils in Millimetern Fadenlänge umgerechnet, um den direkten Vergleich zu erleichtern.

2.3.3.8 Einfluss von Erkrankungen auf die Hornhautsensibilität

Immer mehr tiermedizinische Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen verschiedener Erkrankungen oder äußerer Umstände auf die Sensibilität der Hornhaut. Im Folgenden sollen beispielhaft Studien aus der Veterinärmedizin aufgeführt werden.

1983 wird an Mäusen mit Herpes-Keratitis die korneale Empfindlichkeit getestet (Tullo et al. 1983). Sie ist, genau wie bei Katzen, reduziert (Tullo et al. 1983; Boydell 1997).

In einer Studie von Brooks et al. wird ein signifikanter Unterschied zwischen der kornealen Sensibilität adulter und neonataler Pferde festgestellt. Neonatale Fohlen sind sensibler als adulte Pferde. Wenn sie jedoch an einer systemischen Erkrankung leiden und für die Thera-

pie stationär aufgenommen werden, sind sie signifikant weniger sensibel (Brooks et al. 2000) (Abbildung 13).

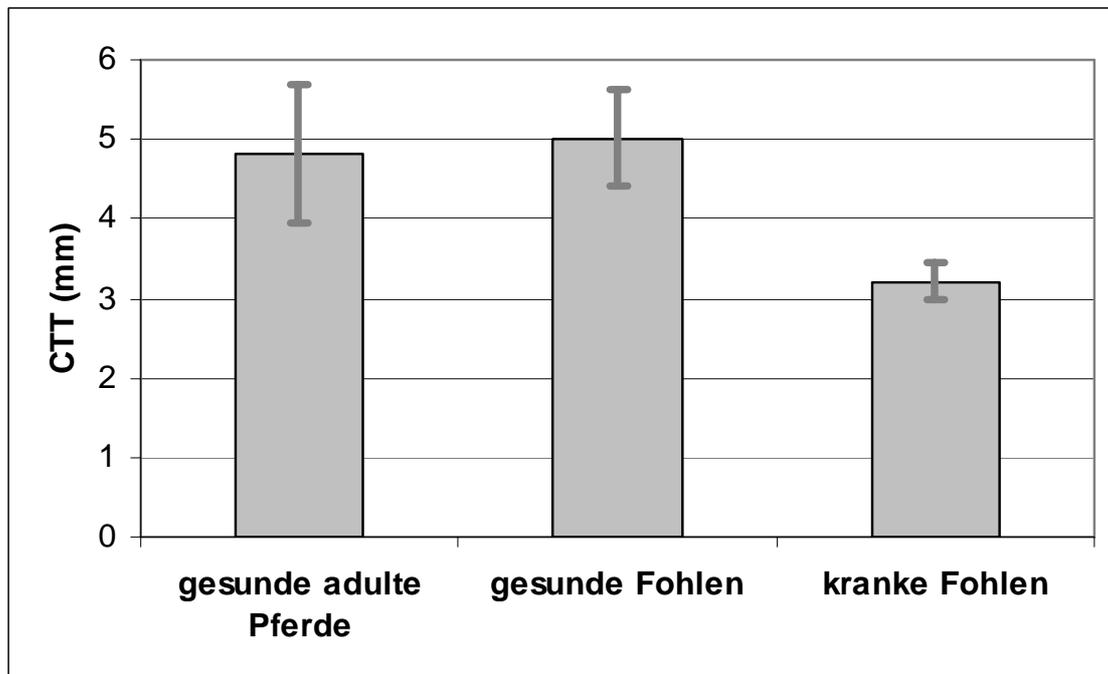


Abbildung 13: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) zwischen gesunden adulten Pferden (n=6), gesunden (n=5) und kranken Fohlen (n=11) in Millimeter (mm) Fadenlänge des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers mit Angabe der Standardabweichung (I) (Brooks et al. 2000)

Beim Hund findet eine Reduktion der Sensibilität beim Vorliegen eines Hornhautulkus statt (Murphy et al. 2001; Weigt et al. 2002). Weigt et al. stellen außerdem fest, dass die kanine Kornea während der ersten 14 Tage nach einer Laserbehandlung des Ziliarkörpers im Vergleich mit dem unbehandelten Kontrollauge signifikant weniger sensibel ist. In mikroskopischen Schnitten kann dies durch die Reduktion der Nervenstränge um einen Nervenstrang pro Hornhautquadrant nachvollzogen werden, ohne dass es dabei zu einer Verdünnung des Durchmessers der verbliebenen Nervenstränge kommt (Weigt et al. 2002).

Eine Reduktion der Sensibilität erfolgt auch nach der Implantation einer Silikonprothese in den kaninen Bulbus. Sowohl präoperativ als auch 2, 7, 14 und 28 Wochen postoperativ fällt die reduzierte Empfindlichkeit am erkrankten und operierten Auge auf, jedoch ohne statistische Signifikanz (Blocker et al. 2007). Die Inzisionslänge in der Sklera führt laut dieser Untersuchung ebenfalls zu einer nicht signifikanten Abnahme der kornealen Sensibilität (Blocker et al. 2007).

Bei länger bestehendem Diabetes oder Hypothyreoidismus beim Hund kann eine zunehmende Reduktion der Tränenproduktion und kornealen Sensibilität beobachtet werden, die bei

diabetischen Patienten statistisch signifikant ist. Es ist dabei aber kein Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen Blutglukose oder dem vorhandenen Thyroxinlevel mit der reduzierten Sensibilität oder Tränenproduktion zu sehen (Williams et al. 2007). Auch Good et al. und Cullen et al. stellen sowohl eine reduzierte Hornhautsensibilität als auch Tränenproduktion bei Hunden mit Diabetes mellitus fest (Good et al. 2003; Cullen et al. 2005). Aufgrund der Auffälligkeit postoperativer Komplikationen im Sinne von schlecht heilenden und rezidivierenden Hornhautulzera bei diabetischen Kataraktpatienten vergleichen Good et al. 2003 in ihrer Studie Hunde mit und ohne Diabetes: die kranken Hunde zeigen eine statistisch signifikante geringere Sensibilität, also höhere korneale Reizschwellen (CTT), als die gesunde Kontrollgruppe (Good et al. 2003) (Abbildung 14).

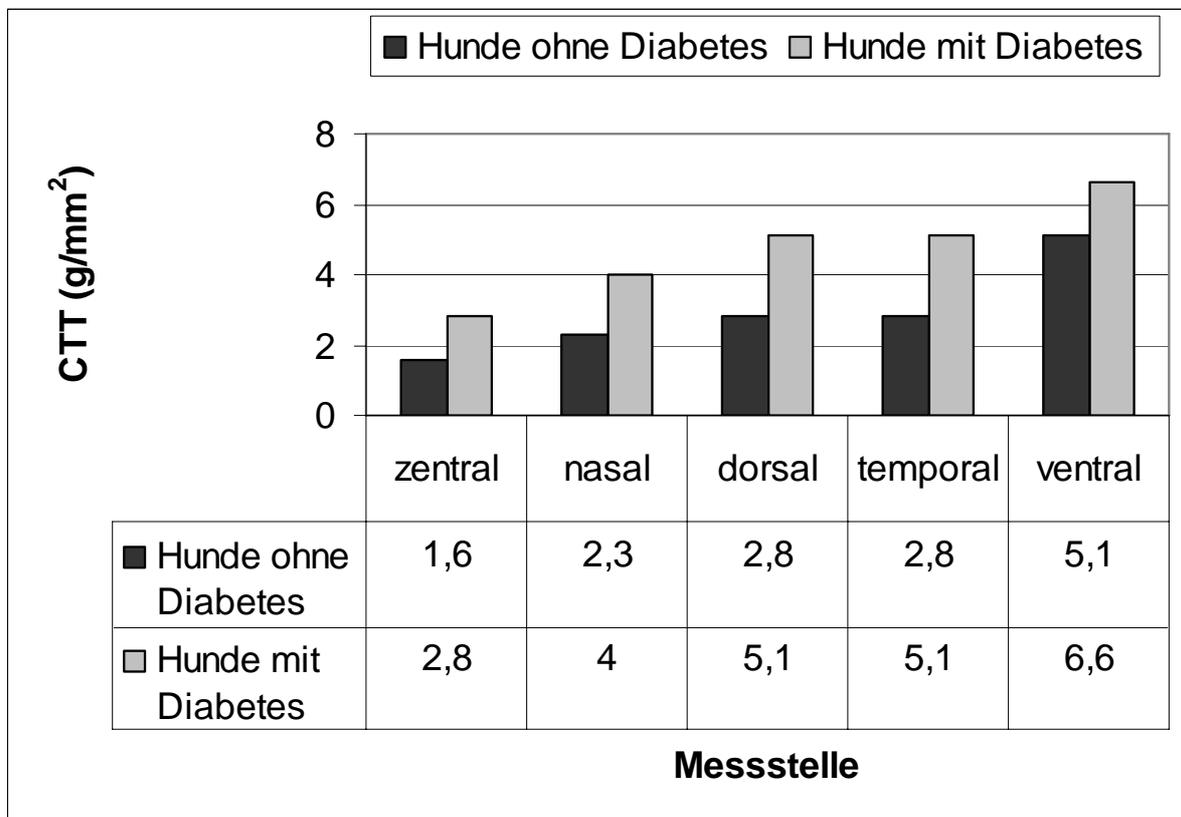


Abbildung 14: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Gramm pro Quadratmillimeter (g/mm^2) bei gesunden und diabetischen Hunden mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer unter Berücksichtigung von 5 Messstellen (Good et al. 2003)

Es kann kein signifikanter Zusammenhang zu der Dauer der Erkrankung, dem Fruktosamin- oder Glukosespiegel im Blut erkannt werden. Bei Hunden der Kontrollgruppe mit einseitig vorkommender Katarakt sind beide Augen gleich sensibel (Good et al. 2003).

Auch Cullen et al. beweisen, dass diabetische Katarakt-Patienten signifikant weniger sensibel sind als Hunde ohne Katarakt und ohne Diabetes (Abbildung 15). In der aufgeführten Studie

lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Katarakt-Gruppen und zwischen den beiden Gruppen ohne Diabetes mellitus finden (Cullen et al. 2005).

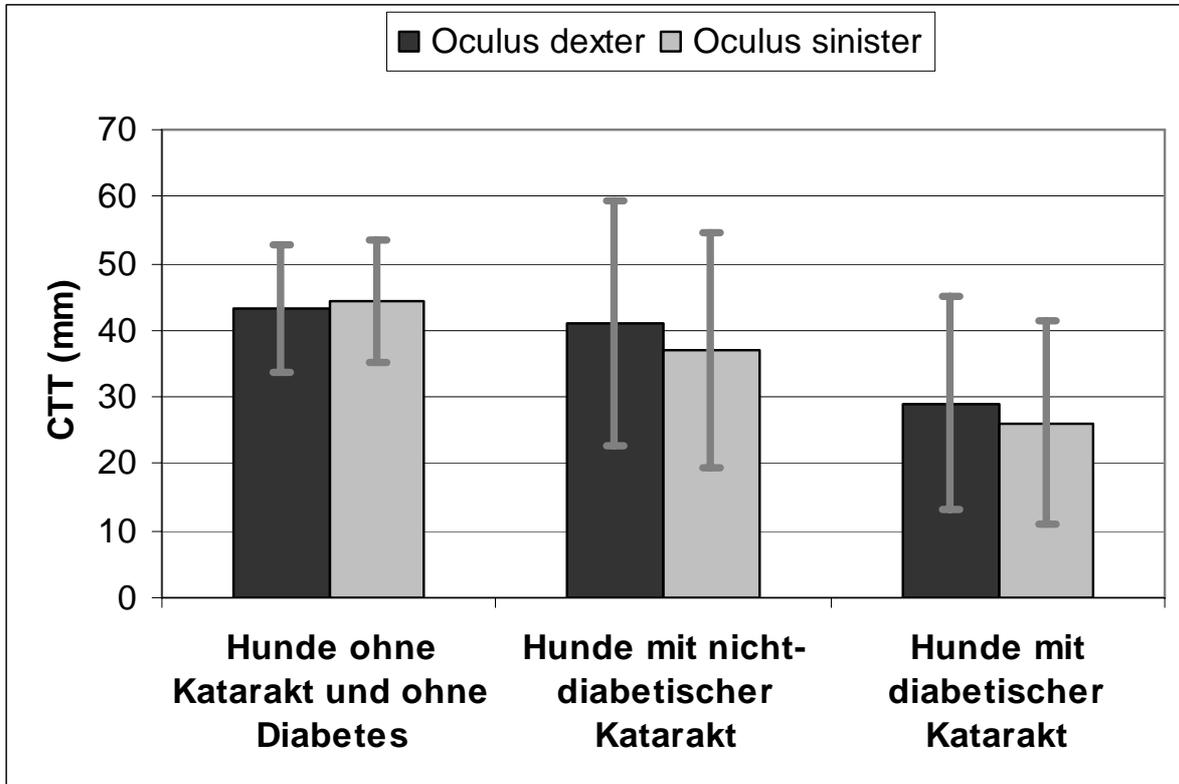


Abbildung 15: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Millimetern (mm) Fadenlänge des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers mit Angabe der Standardabweichung (I) bei gesunden Hunden, Hunden mit nicht-diabetischer Katarakt und Hunden mit diabetischer Katarakt (Cullen et al. 2005)

2.3.3.9 Einfluss eines Lokalanästhetikums auf die Hornhautsensibilität

In Studien über die Dauer der anästhetischen Wirkung, wird in gewissen Zeitabständen der Faden von der bei der vorigen Messung kürzesten Einstellung um je 5 mm weiter verlängert, d.h. der Druck Schritt für Schritt reduziert. Dies soll den zeitlichen Verzug reduzieren, der geschieht, wenn jedes Mal wieder erneut bei der längsten gewählten Fadeneinstellung begonnen wird. Somit werden die zwischen den Messungen gewählten Abstände bestmöglich eingehalten (Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006; Kalf et al. 2008).

In verschiedenen tiermedizinischen Studien wird die Wirkung von lokalanästhetischen Augentropfen untersucht. Dies geschieht insbesondere in Hinblick auf den Wirkungseintritt, die Wirkdauer (Stiles et al. 2001; Binder und Herring 2006; Kalf et al. 2008) oder das Auftreten eventueller Nebenwirkungen (Wotman und Utter 2010). Wird die Dauer der lokalanästhetischen Wirkung untersucht, kommt meistens nur ein Messpunkt, meist der sensi-

belste zentrale, zum Einsatz (Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006; Wotman und Utter 2010).

Die erste ästhesiometrische Messung beginnt frühestens 30 Sekunden nach Verabreichung des topisch angewandten Präparates, meistens werden 60 Sekunden abgewartet (Stiles et al. 2001; Binder und Herring 2006; Kalf et al. 2008; Wotman und Utter 2010).

Einen Vergleich der Effektivität innerhalb eines Präparates stellen Stiles et al. an. Sie verwenden für ihre Studie zwei Flaschen 0,5 % Proxymetacain während einer Zeit von sechs Wochen nach dem Öffnen und vergleichen dabei die Wirksamkeit, wenn die Flasche entweder bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank bei 4 °C gelagert wird (Stiles et al. 2001). Der Hersteller schreibt die gekühlte und lichtgeschützte Lagerung nach dem Öffnen der Flasche vor (Ursapharm 2007). Nach drei Wochen beginnt eine statistisch signifikante Abnahme der Effektivität des bei Raumtemperatur gelagerten Proxymetacains, wie aus Tabelle 6 ersichtlich wird (Stiles et al. 2001).

Die Dauer des Effektes von 0,5 % Proxymetacain wird von Herring et al. am Hund getestet. Sie messen dafür bei 8 Hunden die basalen Schwellenwerte der kornealen Sensibilität und verabreichen in der Folge einen (Gruppe 1) oder zwei Tropfen (Gruppe 2) des Lokalanästhetikums. Wenn zwei Tropfen verabreicht werden, wird ein Abstand von 1 Minute zwischen dem ersten und dem zweiten Tropfen eingehalten (Herring et al. 2005). Die Basalwerte sind 17,5 mm (Gruppe 1) bzw. 17,8 mm (Gruppe 2). Nach der Tropfengabe kommt es zum signifikanten Abfall der Sensibilität, so dass kein Hund auf die Stimulation mit der Fadenlänge 5 mm reagiert. In Gruppe 1 hält dieser Zustand bis 15 Minuten nach der Verabreichung von 0,5 % Proxymetacain an, in Gruppe 2 sogar bis 25 Minuten. Die Signifikanz des Abfalls bleibt in Gruppe 1 über 45 Minuten, in Gruppe 2 über 55 Minuten bestehen (Herring et al. 2005). Zum besseren Vergleich sind die Werte in Tabelle 6 eingefügt. Es besteht also eine dosisabhängige Wirksamkeit von 0,5 % Proxymetacain, die sofort in maximaler Wirksamkeit einsetzt, aber unterschiedlich lang anhält (Herring et al. 2005).

Tabelle 6: Durchschnittliche kanine korneale Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Millimetern (mm) Fadenlänge des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers unter Lokalanästhesie sowie die Wirkdauer von Proxymetacain bei Hunden nach zwei Autoren.

n=Zahl unter-sucher Augen	Lokalanästhetikum (in das Auge eingebrachte Menge)	Max. CTT nach LA (mm)	Dauer der Hauptwirkung (min)	Zeit bis zum Erreichen des Basalwertes (min)	Autor Jahr
n=6	0,5 % Proxymetacain (1 Tropfen) Bei 4°C gelagert Bei Raumtemperatur	1.Wo/6.Wo 0 / 0 mm 0 / 5 mm	Keine Angabe	Keine Angabe	Stiles et al. 2001
n=16	0,5 % Proxymetacain 1 Tropfen 2 Tropfen	<5 mm <5 mm	15 25	45 55	Herring et al. 2005

Zur Festlegung der Wirkungsdauer lokalanästhetischer Augentropfen bei der Katze kommt es im Jahr 2006. Der basale Sensibilitätswert der zentralen Hornhaut von 20 Europäisch Kurzhaarkatzen beträgt 15,8 mm (Binder und Herring 2006). Anschließend wird 1 Tropfen 0,5 % Proxymetacain angewandt und nach nur 1 Minute der maximale lokalanästhetische Effekt von 0 bei allen Katzen erreicht, ein statistisch signifikantes Ergebnis. Nach 5 Minuten reagiert nur 1 Katze auf die Fadenlänge von 5 mm und der maximale Effekt dauert bei den übrigen Katzen 15 Minuten an. Ab 25 Minuten nach der Verabreichung des Wirkstoffes kommt es zu nicht signifikant reduzierten Ergebnissen (Binder und Herring 2006).

Auch beim Pferd erfolgt die Untersuchung der kornealen Effekte von 0,5 % Proxymetacain. Hierfür wird 10 gesunden Pferden in das eine Auge 0,2 ml der lokalanästhetischen Lösung, in das andere Auge dieselbe Menge einer Tränenersatzlösung gegeben. Vor Applikation der Lösungen wird ein CTT von 48 mm erhalten. Dieser hohe Wert spiegelt die hohe Sensibilität des Pferdeauges wieder (Kalf et al. 2008). Proxymetacain führt zu einer signifikanten Reduktion der Empfindlichkeit während der folgenden 25 Minuten. Allerdings kommt es nicht zum Einsatz der kürzesten Fadenlänge von 5 mm, da der maximal erreichte CTT 5 Minuten nach Gabe des Lokalanästhetikums 12,5 mm beträgt. Innerhalb der ersten 10 Minuten nach Verabreichung besteht die größte lokalanästhetische Wirkung (Kalf et al. 2008). Die Autoren führen die kürzere Dauer und geringere Effektivität von 0,5 % Proxymetacain beim Pferd auf die hohe Sensibilität zurück (Kalf et al. 2008).

Im Anhang ist eine Tabelle (Tabelle 36) erstellt, die vergleichend die lokalanästhetischen Studien bei Hunden, Katzen und Pferden aufführt.

2.3.4 Relevante ästhesiometrische Studien in der Humanmedizin

Der Mensch hat, wie bereits weiter oben erwähnt, im Vergleich mit diversen Tierarten die sensibelste Hornhaut (Zander und Weddell 1951). Auch werden beim Menschen die genauesten Untersuchungen in Hinblick auf verschiedene Einflüsse wie Alter (Boberg-Ans 1956; Chundawat und Chaplot 1977; Millodot 1977; Murphy et al. 2004; Roszokowska et al. 2004; Golebiowski et al. 2008), Geschlecht (Millodot und O'Leary 1981; Acosta et al. 2001; Murphy et al. 2004; Golebiowski et al. 2008), geistiger Zustand (Millodot 1969), Irisfarbe (Millodot 1975; Millodot 1976; Millodot und O'Leary 1981), Hormonzyklus (Millodot und Lamont 1974), Schwangerschaftswoche (Millodot 1977), Tageszeit (Bonnet und Millodot 1966; Millodot 1972; du Toit et al. 2003), Luftfeuchtigkeit (Millodot 1969), Raumtemperatur (Boberg-Ans 1956; Millodot 1969; Kolstad 1970) und Messmethode (Boberg-Ans 1956; Draeger et al. 1976; Acosta et al. 2001; Feng und Simpson 2003) vorgenommen und statistisch erfasst.

Das zunehmende Alter führt zur Abnahme der Sensibilität an der Hornhaut (Boberg-Ans 1955; Chundawat und Chaplot 1977; Millodot 1977; Murphy et al. 2004; Roszokowska et al. 2004; Golebiowski et al. 2008), statistisch signifikant vor allem ab einem Lebensalter von 50 Jahren (Millodot 1977; Roszokowska et al. 2004).

Weniger Einigkeit herrscht bei der Untersuchung auf den Einfluss des Geschlechts beim Menschen. Zum Teil werden die Frauen als sensibler eingestuft (Acosta et al. 2006), zum Teil nur, wenn sie sich im prämenopausalen Stadium im Vergleich zu gleichaltrigen Männern befinden (Acosta et al. 2001), zum Teil wird ihnen weniger Sensibilität zugesprochen (Millodot und Lamont 1974; Millodot 1976; Millodot 1984). Weitere Autoren können keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Empfindsamkeit zwischen den Geschlechtern finden (Acosta et al. 2001; Murphy et al. 2004; Roszokowska et al. 2004; Bourcier et al. 2005; Golebiowski et al. 2008).

Eine Abnahme der Sensibilität der Hornhaut ist beim Menschen bei folgenden Erkrankungen festzustellen: virale, bakterielle oder parasitäre Konjunktivitis, Keratoconjunktivitis sicca, Erosio oder Ulcus corneae, chemische Verbrennungen, Hornhautperforation, narbige Hornhautveränderungen, Hornhautdystrophie, Glaukom, diabetische Polyneuropathie (Boberg-Ans 1955; Cochet und Bonnet 1961; Schwartz 1974; Draeger 1987; Patel und Tullo 1988;

Literaturübersicht

Ben Osman et al. 1995; Hieselaar et al. 1995; Xu et al. 1996; Tsubota et al. 1999; Rosenberg et al. 2000; Zaal et al. 2000; Bourcier et al. 2005).

Außerdem kontrollieren Ärzte nach intraokularen Eingriffen, z.B. Katarakt-Operationen, die Regeneration der Nerven mittels Ästhesiometrie. Die zahlreichen unterschiedlichen Studien dienen der Erstellung von Normwerten nach Operationen, um die klinischen Kontrollwerte der Hornhautregeneration bei Patienten zu vergleichen, und Operationsmethoden auf ihre Invasivität hin zu untersuchen (Vannas et al. 1985; Shivitz und Arrowsmith 1988; Kohlhaas et al. 1992).

Da die Lokalanästhesie am Auge auch in der Humanmedizin ein wichtiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren ist, werden für weitere Erkenntnisse lokalanästhetische Studien durchgeführt. Beim Vergleich der beiden Wirkstoffe Oxybuprocain und Proxymetacain in unterschiedlichen Konzentrationen fällt der nahezu zeitgleiche Wirkungseintritt (innerhalb von 2 Minuten) in gleicher Intensität (Toleranz aller Probanden von 5 mm Fadenlänge) auf (Polse et al. 1978). Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, erfolgt der Beginn des Wirkungsrückgangs unterschiedlich schnell und hat eine entsprechend unterschiedlich lange Wirkdauer zur Folge. Je höher die Konzentration, desto länger besteht die Wirkdauer aufgrund des später einsetzenden Wirkverlusts: bei Proxymetacain setzt dieser nach 5 (0,125 %), 10 (0,25 %) und 15 Minuten (0,5 %), bei Oxybuprocain nach 2 (0,1 %), 5 (0,2 %) und 17 Minuten (0,4 %) ein. Zwischen den beiden Wirkstoffen besteht beim Vergleich der ähnlich hohen Konzentrationen kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Rückgang des anästhetischen Effekts aller sechs Varianten erfolgt exponentiell und nahezu parallel (Polse et al. 1978).

Tabelle 7: Vergleich von 50 Mikroliter Oxybuprocain und Proxymetacain in unterschiedlichen Konzentrationen (%) in Hinblick auf den zeitlichen Zusammenhang von Eintritt des Wirkungsrückgangs und Wiedererlangen des Basalwertes in Minuten (min) bei 7 Probanden (n=7) (Polse et al. 1978)

Anzahl der Probanden	Wirkstoff in Konzentration (%)	Beginn des Wirkungsrückgangs nach Einbringen des Wirkstoffes (min)	Zeit bis zum Wiedererlangen des Basalwertes (min)
n = 7 je 1 Auge untersucht	Proxymetacain: 0,125 %	5	30
	0,25 %	10	38
	0,5 %	15	45
n = 7 je 1 Auge untersucht	Oxybuprocain: 0,1 %	2	30
	0,2 %	5	32
	0,4 %	17	52

Draeger vergleicht 1980 mehrere Präparate und unterschiedliche Konzentrationen bzw. Darreichungsformen miteinander. Die Wirkdauer hält bei allen Oxybuprocain-haltigen Präparaten und dem einen Proxymetacain-haltigen gleich lange an, unabhängig, ob es sich um Präparate mit einer erhöhten Viskosität und damit Aufenthaltsdauer auf der Kornea handelt. Steigert man allerdings die Konzentration der Proxymetacains (0,1 %, 0,5 % und 1,0 %), übt sich das verlängernd auf die Wirkdauer aus, ohne dass dabei eine Linearität beobachtet werden kann. Ein ähnlicher Effekt ist bei Erhöhung der Dosis (1, 2 und 3 Tropfen) festzustellen (Draeger et al. 1980). Draeger et al. verändern auch das Milieu des Tränenfilms vor Applikation des Lokalanästhetikums und verlängern bei vorgenommener Alkalisierung die Wirkdauer. Durch beigeseetzte Konservierungsstoffe wird allerdings kein Effekt in Bezug auf die Wirkdauer erzielt (Draeger et al. 1980).

2.4 Lokalanästhesie am Auge

2.4.1 Grundlagen der Pharmakologie am Auge

Das Auge kann auf drei verschiedene Applikationsarten medikamentell erreicht werden: topisch, durch subkonjunktivale Injektionen oder systemische Verabreichung von Medikamenten. Dabei sind für eine erfolgreiche Therapie die zu erreichende Konzentration in den Geweben am Auge, die Fähigkeit des Wirkstoffes dort hinzugelangen und seine Halbwertszeit zu beachten (Stanley 2008).

Im Folgenden soll auf die topische Tropf-Applikation eingegangen werden, da sie für das Verständnis der Tropfanästhesie essentiell ist.

Die oberflächliche Verabreichung von Wirkstoffen auf die Hornhaut und Konjunktiva dient vor allem der Behandlung von Erkrankungen der vorderen Augenabschnitte: Lider, Konjunktiven, Tränenfilm, Kornea, Sklera und Vorderkammer. Die Folge ist eine hohe Wirkstoffkonzentration auf der Bulbusoberfläche bei gleichzeitigem Umgehen der Blut-Kammerwasser-Schranke (Stanley 2008). Die Intensität der Wirkung nimmt also mit zunehmendem Abstand zum Applikationsort ab (Draeger et al. 1980; Forrester et al. 2002). Der kammerartige Aufbau des Auges bewirkt dabei einen größtmöglichen Schutz des inneren Auges, aber eben auch einen erschwerten Wirkstofftransport und –effekt (Stanley 2008). Die Verteilung der Arzneimittel in der Kornea findet mittels Diffusion statt. Der Konzentrationsgradient führt dazu, dass Ionen umverteilt werden bis es zur Gleichverteilung innerhalb eines Gewebes kommt (Draeger et al. 1980; Forrester et al. 2002). Durch Diffusion gelangen die Ophthalmika nicht nur tiefer in die Hornhaut und Konjunktiva ein, sondern gelangen auch in die vor-

dere Augenkammer, die Blutgefäße der Adnexe des Auges oder in die Blutgefäße der Iris und des Ziliarkörpers. Von hier aus werden die Substanzen somit auch in den restlichen Körper verteilt (Vogel und Berke 1998).

Als Grundlage von Augentropfen können wässrige oder ölige Substanzen dienen (Vogel und Berke 1998). Das normale menschliche Flüssigkeitsvolumen in der Lidspalte fasst ca. 7 μl und ist auf maximal 30 μl zu erhöhen (Shell 1982; Lapalus et al. 1985; Forrester et al. 2002). Das Fassungsvermögen einer physiologischen kaninen Lidspalte beträgt ebenfalls maximal 30 μl , ohne genaue Angabe der Hunderasse oder -größe (Williams 2005). Da aber ein applizierter Augentropfen aus einer herkömmlichen Tropfflasche 50 μl (Edelhauser et al. 2003) misst, kommt es in der Regel zum Überlaufen über die Lidkante oder zum schnellen Abfließen eines großen Anteils der applizierten Medikamentenmenge über die Tränennasenkanaäle (Jones et al. 1972; Shell 1982; Forrester et al. 2002). So verlassen bis zu 40 % lokal verabreichter Medikamente das Auge unmittelbar über die ableitenden Tränenwege, über deren auskleidende Schleimhaut es auch zur geringgradigen systemischen Aufnahme kommt (Shell 1982). Dadurch kann es aufgrund der Resorption in den Blutkreislauf oder aufgrund von immunologischen Reaktionen in seltenen Fällen zu systemischen Effekten kommen (Sewell et al. 1999; Labetoulle et al. 2005; Hung et al. 2010).

Zur Verlängerung der Verweildauer des Wirkstoffes auf der Augenoberfläche kann die Wirkstoffkonzentration oder Viskosität der Augentropfen erhöht werden, in dem man eine Vermengung mit einer Suspension, Emulsion oder mit Liposomen vornimmt (Stanley 2008). Auf diese Weise erzielen Bardocci et al. beim Menschen eine bessere lokalanästhetische Wirkung von Lidocain 2 % in Gel-Form im Vergleich zu Lidocain 4 % in Form von Augentropfen (Bardocci et al. 2003).

Besitzt ein topisches Medikament eine reizende Zusammensetzung kommt es zum reflexbedingten verstärkten Tränen und zu einer erhöhten Lidschlagfrequenz (Forrester et al. 2002; Edelhauser et al. 2003). Eine Reizung entsteht immer dann, wenn das Medikament nicht denselben pH-Wert des Tränenfilms aufweist (Edelhauser et al. 2003), also von $7,5 \pm 2,0$ abweicht (Armentano et al. 2009). Der pH-Wert des Medikamentes kann auch die Penetration und Halbwertszeit des Wirkstoffes beeinflussen. Beim Kleintier besteht generell eine sehr weite Toleranzschwelle, was die Zusammensetzung von Augenmedikamenten angeht. Dennoch steigt bei hohen Wirkstoffkonzentrationen das Risiko von Irritationen am Auge (Edelhauser et al. 2003).

Literaturübersicht

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 und 2.2.4 besprochen kommt der intakten Hornhaut, vor allem dem Epithel, eine große Funktion als Barriere gegen das Eindringen von chemischen Substanzen in das Augennere zu (Baeyens et al. 1997; Forrester et al. 2002). Dies ist zum einen von Nutzen, zum anderen erschwert es die Effektivität mancher Substanzen. Substanzen, die sehr lipophil sind, lagern sich gut in die phospholipidreichen Zellmembranen des Epithels ein und werden dort gespeichert (Vogel und Berke 1998; Stanley 2008). Von dort werden sie in die ionisierte Form umgewandelt und in Richtung Stroma weitertransportiert. Das dahinter anschließende Stroma kann aufgrund seiner Hydrophilie kaum von fettlöslichen Stoffen durchwandert werden, wohingegen die innere Descemet-Membran und das Endothel wiederum lipophil sind (Forrester et al. 2002; Stanley 2008). Damit ein Medikament überhaupt die Kornea passieren kann, muss es also zwischen ionisierter und nicht-ionisierter Form konvertieren können (Forrester et al. 2002; Ollivier et al. 2007). Außerdem ist die Penetration bei kleinerer Molekülgröße und höherer Wirkstoffkonzentration nachweislich eine bessere. Eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentration wird daher bei antibiotischen Augentropfen häufig vorgenommen. (Stanley 2008). Das Stroma kann nur von Teilchen mit einer relativen Molekülmasse von maximal 500.000 durchquert werden, wenn diese in gelöster, lipophiler Form vorliegen, während der einzige limitierende Faktor bei der Durchquerung des Endothels die Molekülmasse ist (Edelhauser et al. 2003).

Um Infektionen des Augapfels und der Konjunktiven zu verhindern, werden inzwischen viele Augenmedikamente in Einmaldosen hergestellt, die nach dem Öffnen unmittelbar verbraucht bzw. verworfen werden sollen, denen aber dennoch manchmal zusätzlich ein Konservierungsmittel beigemischt wird. Augentropfen aus Tropfflaschen für den mehrmaligen Gebrauch, müssen für die Haltbarkeit Konservierungsmittel zugesetzt bekommen. Dabei handelt es sich bei Proxymetacain oft um Benzalkoniumchlorid (BAK) (Burstein 1984; Lopez Bernal und Ubels 1993) und bei Oxybuprocain oft um Chlorobutanol (McGee und Fraunfelder 2007). BAK besteht aus hydrophilen und hydrophoben Gruppen und erhöht die Benetzbarkeit von Oberflächen mit Wasser (Hildebrandt 1998). Es besitzt auch die Eigenschaft Bakterienzellwände zu zerstören. Hierbei ist fraglich, inwieweit durch wiederholten Gebrauch nicht auch die Zellwände der kornealen Epithelzellen angegriffen werden. (Burstein 1984; Lopez Bernal und Ubels 1993; Forrester et al. 2002). Schon ein Tropfen mit einem Gehalt von 0,01 % BAK verursacht das Zerstören der Zellverbindungen der oberflächlichen Zellen und führt zum Wandern loser Epithelzellen, so dass es zu einer messbaren Steigerung der Permeabilität für Fluoreszein kommt (Ramselaar et al. 1988; Furrer et al.

1999; Edelhauser et al. 2003). Bei längerer Anwendung von Konservierungsstoff-haltigen Augenmedikamenten kommt es auch in den tiefer liegenden Epithelschichten zum Lösen der Zellverbindungen und zum Abwandern der Zellen. BAK behindert dementsprechend auch die Heilung epithelialer Verletzungen (Edelhauser et al. 2003).

Diese den Augentropfen zugesetzten Konservierungsstoffe beschleunigen also die Aufnahme des Wirkstoffes in die Hornhaut, in dem sie den Zusammenhalt der Epithelzellen lockern, ein eventuell erwünschter Nebeneffekt (Ramselaar et al. 1988; Vogel und Berke 1998; Forrester et al. 2002). Auch Lokalanästhetika können die Permeabilität auf diese Weise erhöhen (Vogel und Berke 1998; Forrester et al. 2002) und zeigen zudem inhibitorische Aktivitäten gegen Mikroorganismen (Kleinfeld und Ellis 1967; Merdinger et al. 1969; Palmberg et al. 1994).

Am Auge findet kein wesentlicher Metabolismus eines Medikamentes statt. Eine Ausnahme stellen bestimmte Sympathomimetika dar, die intraokular teilweise abgebaut und auf diese Weise inaktiviert oder aktiviert werden (Vogel und Berke 1998).

2.4.2 Grundlagen der Lokalanästhesie

Unter Lokalanästhesie versteht man den willkürlich herbeigeführten, reversible Zustand der Empfindungslosigkeit in einem bestimmten Körpergebiet ohne Ausschaltung des Bewusstseins (Westhues und Fritsch 1960; Büch und Rummel 2001; Skarda und Tranquilli 2007; Tacke 2007). Man unterscheidet die Oberflächen-, Infiltrations- und Leitungsanästhesie. Am Auge kommt im klinisch-diagnostischen Bereich in der Veterinärmedizin vor allem die Oberflächenanästhesie zum Einsatz (Westhues und Fritsch 1960; Larsen 2006; Skarda und Tranquilli 2007; Tacke 2007).

Ein Lokalanästhetikum verhindert die Entstehung und Weiterleitung der Aktionspotenziale einer Nervenfasers, in dem es reversibel die spannungsabhängigen Natrium-Kanäle der Nerven blockiert (Westhues und Fritsch 1960; Lawrenson et al. 1998; Büch und Rummel 2001; Tacke 2007). Dies geschieht, indem das ungeladene basische Lokalanästhetikum zunächst durch die Nervenmembran in das Axonplasma diffundiert, wo sich dann ein Wasserstoff-Atom an die Aminogruppe anlagert (Protonierung), wodurch ein Kation entsteht (Larsen 2006; Skarda und Tranquilli 2007). Dieses Kation bindet anschließend in der Nervenzellmembran an die hydrophoben Regionen des Proteinkomplexes, der den Natrium-Kanal darstellt. Die hier gebundenen Lokalanästhetikumoleküle führen zu einer Konformationsänderung der Natrium-Kanäle und durch die Überführung in die inaktive Form zu dessen

Blockade (Abbildung 16). Läuft an der Nervenfasern eine Depolarisationswelle entlang, verhindert diese Konformationsänderung die Öffnung der spannungsabhängigen Natriumkanäle, so dass die Erregungsleitung unterbrochen wird (Westhues und Fritsch 1960; Büch und Rummel 2001).

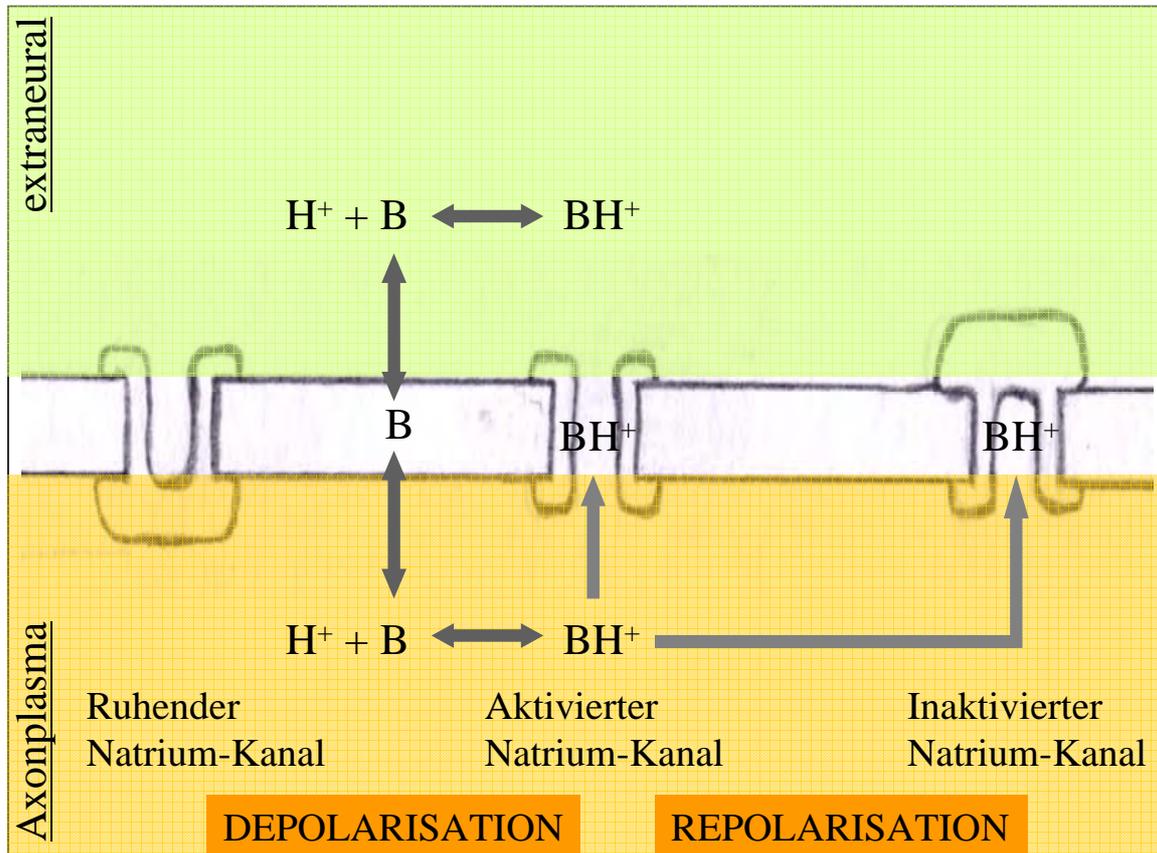
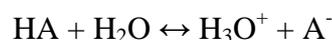


Abbildung 16: Blockade des Natriumkanals durch Lokalanästhetika nach Larsen (2006) (B=ungeladenes Lokalanästhetikum, H^+ =Proton, BH^+ =kationisches Lokalanästhetikum)

Je höher die Lipidlöslichkeit eines Lokalanästhetikums desto schneller ist sein Wirkungseintritt und desto länger seine Wirkdauer, aber desto geringer die systemische Resorption (Büch und Rummel 2001). Diese Eigenschaften eines Lokalanästhetikums werden zusätzlich durch den pK_a -Wert beeinflusst, der der negative dekadische Logarithmus der Gleichgewichts- oder Säurekonstanten K_a und damit das Maß für die Stärke einer Säure ist. Je stärker die Säure, desto kleiner ist der pK_a -Wert. Im Folgenden soll die Herleitung des pK_a -Wertes erläutert werden: Säuren reagieren mit Wasser unter Protonenabgabe nach folgender Gleichung:



Dabei stellt HA die Säure dar, die mit Wasser (H_2O) reagiert und anschließend als Anion (A^- =konjugierte Base der Säure) mit Oxonium (H_3O^+) vorliegt (Skarda und Tranquilli 2007). Bei

Literaturübersicht

einer starken Säure liegt das Gewicht dieser Gleichung auf der rechten Seite, d.h. es werden mehr Protonen freiwillig abgegeben. Umgekehrt bedeutet dies, dass bei einer schwachen Säure nicht alle Säuremoleküle ihre Protonen abgeben und es zur Einstellung eines gewissen Gleichgewichts kommt. Ein bestimmter Faktor K gibt das Verhältnis der Konzentrationen der Produkte zu denen der Edukte an und kann aufgrund der Eigenschaften von Wasser zur Gleichgewichts- oder Säurekonstanten K_a zusammengefasst werden.

$$K_a = ([A^-] \times [H_3O^+]) / [HA]$$

Daraus wird durch Bildung des dekadischen Logarithmus:

$$\log K_a = [H_3O^+] + \log [A^-] / [AH]$$

und durch Einsetzen von pK_a für $-\log K_a$ und pH für $-\log [H_3O^+]$ der Säureexponent pK_a :

$$pK_a = pH - \log [A^-] / [AH]$$

Er besitzt die Einheit mol/l und bestimmt den Anteil der nicht-ionisierten Base in Abhängigkeit vom vorliegenden pH-Wert in der Umgebung. Je niedriger der pK_a -Wert also ist, desto höher ist der ungeladene Anteil der Base im Gewebe und desto einfacher ist die Penetration in den Nerv (Larsen 2006; Skarda und Tranquilli 2007). Da der ungeladene Anteil vom pH-Wert des Gewebes abhängt und bei sinkendem pH-Wert abnimmt, lässt sich auch erklären, dass Lokalanästhetika im sauren, entzündeten Gewebe schlechter wirken. Der Anteil der nicht-ionisierten, penetrationsfähigen Base ist dann vermindert. Innerhalb des Axonplasmas findet wiederum die Umwandlung in die ionisierte Form statt, die dann aktiv den Natriumkanal blockiert (Larsen 2006; Skarda und Tranquilli 2007).

Dünne Nervenfasern werden früher in ihrer Reizweiterleitung blockiert als dicke. Mit zunehmender Dicke und Myelinisierung der Nervenzellen werden höhere Konzentrationen von Lokalanästhetika benötigt, um eine Nervenblockade zu erreichen (Skarda und Tranquilli 2007). Dies bedeutet, dass ein Lokalanästhetikum am Auge zunächst die sensiblen C-Fasern (\emptyset 0,2-1,0 μ m) und erst anschließend die A-Fasern, genauer die $A\delta$ -Fasern (\emptyset 3-5 μ m), hemmt (Büch und Rummel 2001, König und Liebich 2004). Nach Gabe eines Lokalanästhetikums nehmen die Empfindungen generell gesprochen in einer bestimmten Reihenfolge ab: Schmerz, Kälte- bzw. Wärmeempfinden, Berührung, dann Druck. Die Sensibilität wird in umgekehrter Reihenfolge wiedererlangt (Büch und Rummel 2001).

Lokalanästhetika sind immer tertiäre Amine, die entweder mit einer Ester- oder Amid-Kette mit dem aromatischen Rest verbunden sind (Westhues und Fritsch 1960; Büch und Rummel 2001; Tacke 2007). Der aromatische Rest ist lipophil, für die anästhetische Wirkung essentiell und wird durch eine der Alkylketten von der hydrophilen Aminogruppe auf gewünschter Distanz gehalten (Lawrenson et al. 1998). Die nur kurz wirkenden Lokalanästhetika vom Estertyp werden in der Ophthalmologie klassischerweise als topische Lokalanästhetika verwendet, die vom Amidtyp zu Injektionszwecken (Büch und Rummel 2001).

Cocain stellt den Ursprung der heutigen Lokalanästhetika dar. Es ist ein Alkaloid aus der Pflanze *Erythroxylon Coca*. Seinen ersten ophthalmologischen Einsatz verdankt es Carl Koller, der es 1884 als erstes Lokalanästhetikum im Tierexperiment (Büch und Rummel 2001) bzw. in der Glaukom-Chirurgie einsetzt (Calatayud und Gonzales 2003). Aufgrund seiner suchterzeugenden Eigenschaften und der leichten Zersetzbarkeit in Lösung beim Sterilisieren wird in der Folgezeit an der Verarbeitung neuer Verbindungen und Derivate geforscht (Calatayud und Gonzales 2003). Schon 1905 erreicht man mit der Synthetisierung von Procain das Ziel, den wirksamen Bestandteil des Cocains zu behalten und die unerwünschten Eigenschaften auszuschalten (Büch und Rummel 2001).

Im Bereich der Hornhaut ermöglicht die Tropfanästhesie die Untersuchung eines hochgradig schmerzhaften Auges, der Konjunktiven oder der Membrana tertiae, die Entnahme von Proben oder die Entfernung oberflächlicher Fremdkörper aus der Hornhaut oder Konjunktiva (Westhues und Fritsch 1960; Edelhauser et al. 2003; Tacke 2007; Stanley 2008).

Die generelle Verabreichungsart ist ein einzelner Tropfen alle 30-60 Sekunden (Edelhauser et al. 2003; Stanley 2008). Eine wiederholte Tropfengabe führt bei der Hornhaut zu einer tiefer reichenden und länger anhaltenden Anästhesie (Büch und Rummel 2001; Herring et al. 2005; Tacke 2007). Bei einer hochgradig entzündeten oder schmerzhaften Konjunktiva werden für eine ausreichende lokalanästhetische Wirkung zusätzliche Wiederholungen notwendig. Dennoch ist es dann nicht sicher, dass die anästhetische Wirkung im Bereich der Konjunktiven ausreichend ist, da bei einem pH-Wert von kleiner oder gleich 7,4 ein Lokalanästhetikum fast nur in ionisierter Form vorliegt und es daher nicht zum Binden an den Natrium-Kanal kommen kann (Brewitt und Honegger 1978; Büch und Rummel 2001). Eine Infektion des Auges verringert außerdem die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes, da der Wirkstoff auch an andere zusätzlich vorhandene Proteine bindet und somit nicht vollständig für die Bindung am Natrium-Kanal zur Verfügung steht (Edelhauser et al. 2003).

Topische Anästhetika sind epitheltoxisch und dürfen daher nur temporär zur Diagnostik oder Therapie eingesetzt und niemals zur therapeutischen Schmerzausschaltung mittels wiederholter Anwendung an den Patienten abgegeben werden, da daraus schwerwiegende Hornhautulzera resultieren können, wie weiter unten beschrieben (Burns und Gipson 1978; Edelhauser et al. 2003; McGee und Fraunfelder 2007; Stanley 2008).

Lokalanästhetika für die Anwendung am Auge sind z.B. Tetracain, Lidocain, Proxymetacain und Oxybuprocain. Die zwei in der Tiermedizin in Deutschland am geläufigsten verwendeten Wirkstoffe sind Proxymetacain (Synonym: Proparacain) und Oxybuprocain (Synonym: Benoxinat) (McGee und Fraunfelder 2007).

Beim Menschen ist bekannt, dass die Lidschlagfrequenz nach Gabe eines Lokalanästhetikums reduziert ist (Collins et al. 1989; Naase et al. 2005). Collins et al. vermuten daher, dass die Hornhautnerven-Endigungen das Blinzeln initiieren (Collins et al. 1989). Ebenso schlussfolgern Patel et al., dass die Tränenfilm-Veränderungen durch die Hornhautnerven registriert werden und aufgrund des empfundenen Gefühls eines „trockenen“ Auges ein Lidschlag ausgelöst wird, um den Tränenfilm erneut optimal zu verteilen (Patel et al. 1991).

2.4.3 Proxymetacain

Proxymetacain ist ein eierschalenfarbenes, geruchloses, kristallines Pulver (Rycroft 1964; McEvoy 2007) mit einer relativen Molekülmasse von 294,4. Strukturell gleicht es anderen Lokalanästhetika des Estertyps, jedoch befindet sich seine Aminogruppe an der Meta-Position des Benzoat-Rings, anstatt an der Para-Position, wie aus seiner Strukturformel in Abbildung 17 ersichtlich (Merck 1996; McEvoy 2007).

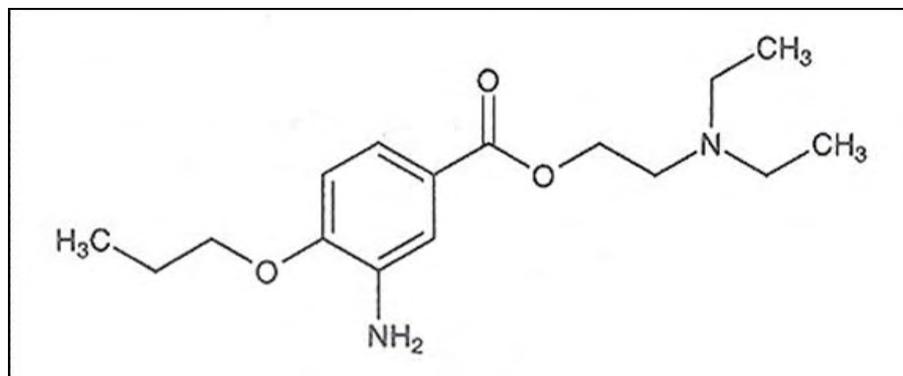


Abbildung 17: 3-Amino-4-Propoxybenzoat 2-(Diethylamino)ethyl Ester (Proxymetacain)

Proxymetacain wird wie fast alle Lokalanästhetika mit Salzsäure versetzt, die über die Neutralisationsreaktion das entsprechende wasserlösliche Salz (Hydrochlorid), die aktive Form, die die Summenformel $C_{16}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ besitzt, entstehen lässt (Merck 1996; McEvoy 2007). Diese wässrige saure Lösung ist farblos bis gelblich (McEvoy 2007).

Zur Anwendung am Auge werden kommerziell hergestellte Präparate meist in einer Konzentration von 0,5 % Proxymetacain angeboten, z.B. „Proparacain-POS[®] 0,5 % , Augentropfen“ der Firma Ursapharm (McEvoy 2007). Um eine Verfärbung zu verhindern, soll die Proxymetacain-Lösung in gut verschlossenen, lichtgeschützten Behältnissen bei 2-8 °C aufbewahrt werden. Verfärbte Lösungen sollen nicht mehr verwendet werden (McEvoy 2007; Ursapharm 2007).

2.4.4 Oxybuprocain

Oxybuprocain gehört ebenfalls zu den Benzoesäuren und deren Derivaten und besitzt eine relative Molekülmasse von 308,42 (Merck 1996).

Seine Summenformel $C_{17}H_{28}N_2O_3$ ergibt folgende Strukturformel (Merck 1996) (Abbildung 18):

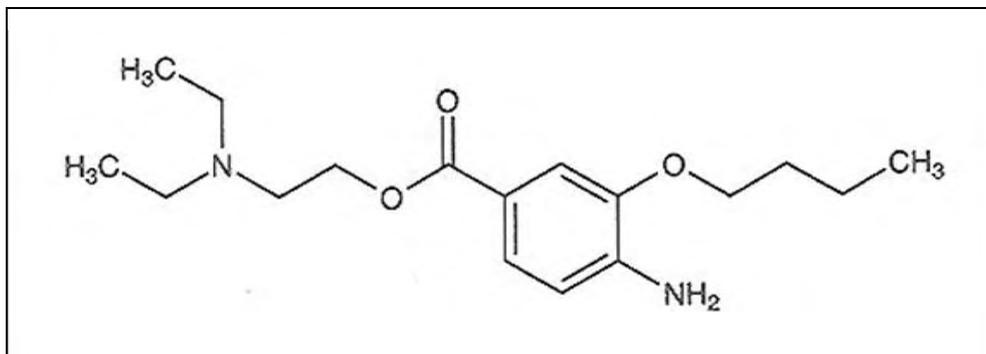


Abbildung 18: 4-Amino-3-butoxybenzoesäure 2-(diethylamino)ethyl Ester (Oxybuprocain)

Sobald Oxybuprocain mit Salzsäure versetzt in seine Hydrochloridform übergeht, ist es sehr gut in Wasser löslich und reagiert sauer (Merck 1996).

Auf dem Markt befindet sich in einer Konzentration von 0,4 % zum Beispiel „Conjuncain[®] EDO[®]“ der Firma Bausch & Lomb, ein Präparat ohne Konservierungsstoffe, das den Wirkstoff daher in kleinen Ein-Dosis-Ophthiolen enthält, die bei 2-8 °C gelagert und nach dem Öffnen verworfen werden sollen. Diese kleinen Ampullen sollen genau wie Proxymetacain zudem lichtgeschützt aufbewahrt werden (Bausch&Lomb 2006).

2.4.5 Nebenwirkungen von Proxymetacain und Oxybuprocain

Schon 1953 wird eines der Präparate mit Proxymetacain in einer Studie von Magrane hoch gelobt, da es bei der Anwendung am Auge die Konjunktiva weniger reizt als bislang entwickelte Präparate mit z.B. Tetracain (Magrane 1953). Bestätigt wird diese Aussage auch durch Studien in den folgenden Jahren (Boozan und Cohen 1953; Bartfield et al. 1994). Außerdem soll Proxymetacain laut Magrane die Kornea im Vergleich zu Cocain nicht aufweichen, wodurch die Tonometrie beeinträchtigt würde. Angeblich kann auch kein verzögernder oder schädlicher Effekt auf die Heilung von kornealen Wunden beobachtet werden, so dass es zur damaligen Zeit als Präparat gegen Juckreiz und Schmerzen am Auge eingesetzt wird (Magrane 1953). Im selben Jahr kommt es jedoch zum ersten beschriebenen Missbrauch von lokalanästhetischen Augentropfen (Tetracain) als Dauertherapie, was gravierende Hornhautschäden zur Folge hat (Smoger 1953).

Inzwischen sind zahlreiche experimentelle Studien und Fallberichte bekannt, die die Toxizität verschiedener ophthalmologischer Lokalanästhetika beweisen:

Histologisch werden Hornhäute von Labortieren, die unterschiedlichen Wirkstoffen in unterschiedlicher Tropfenanzahl oder Dauer ausgesetzt wurden, aufgearbeitet, untersucht und verglichen. Es werden z.B. direkt schädigende Effekte auf die oberflächlichen Zellen festgestellt (Lapalus et al. 1990). Brewitt weist mit Mitarbeitern in zwei Studien bei wiederholter Applikation eine größere Toxizität von Cocain (4,0 %) als von Lidocain (2,0 %) und Proxymetacain (0,5 %) bzw. als von Xylocain (4,0 %), Proxymetacain (0,5 %) und Oxybuprocain (0,2 %) nach. Es kommt zu Zerreißen der Plasmamembran in mehreren Schichten nach Anwendung von Cocain. Aber auch die anderen Lokalanästhetika haben toxische Nebenwirkungen, weshalb in den beiden Studien zu einem streng restriktiven Gebrauch geraten wird (Brewitt und Honegger 1978; Brewitt et al. 1980). Grant und Acosta vergleichen mittels *in vitro* Versuchen die Toxizität von drei Lokalanästhetika in den Konzentrationen von 0,5 %, 1,0 % und 5,0 %. Dabei scheint Cocain zwar das *in vitro* verträglichste im Vergleich zu Tetracain und Proxymetacain. Es muss aber *in vivo* für eine ausreichende Wirkung in einer so hohen Konzentration angewandt werden, dass dadurch die höchste Schädigung an der Hornhaut geschieht. Tetracain ist nach Angabe der Autoren *in vitro* vier mal toxischer als Proxymetacain, was dazu führt, dass die Reihenfolge beim Vergleich der Schädigung der Hornhautzellen von Tetracain angeführt und von Cocain beendet wird (Grant und Acosta 1994). Durch Zerstörung der Zellen und ihrer Verbindungen kommt es zur erhöhten Permeabilität mit zum Teil mikroskopisch kleinen Defekten (Brewitt und Honegger 1978; Burstein

1984; Grant und Acosta 1994). Als indirekt schädigende Effekte gelten z.B. die Blockade der Mitose und der Zelldifferenzierung in der Kornea, die mehrere Autoren nach dem Gebrauch von Proxymetacain (0,5 %) (Wilson und Fullard 1988), Oxybuprocain (0,4 %) (Lapalus et al. 1990) oder von Cocain, Tetracain und Proxymetacain festgestellt haben (Grant und Acosta 1994). Es existieren jedoch auch Untersuchungen an der Hornhaut von Kaninchen oder Mäusen mit Proxymetacain (0,3 % und 0,05 %) (Maurice und Singh 1985), Oxybuprocain (0,4 %) (Furrer et al. 1999), und mit Bupivacain, Lidocain, Proxymetacain und Benzocain (alle in mehreren unterschiedlichen Konzentrationen) (Sun et al. 1999), die keine statistisch signifikanten toxischen Effekte und keine Hemmung der Wundheilung nach artifizieller Keratektomie nachweisen (Sun et al. 1999).

Auch in Studien mit freiwillig teilnehmenden Personen stellt man auf unterschiedliche Weise zum Teil negative Auswirkungen der lokalanästhetischen Wirkstoffe bzw. Präparate fest. Carney et al. untersuchen die Hornhaut nach Applikation von zwei Tropfen Tetracain (0,5 % und 1,0 %) und Oxybuprocain (0,4 %) und anschließender ästhesiometrischer Untersuchung auf dadurch entstandene Schäden mittels Fluoreszeintest und mikroskopischer Untersuchung. Sie stellen dabei fest, dass weder unmittelbar nach der ersten ästhesiometrischen Untersuchung (10 Stimulationen mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometers nach 1 Minute) noch nach der Dritten (10 Stimulationen nach 60 Minuten) Schäden zu finden sind. Als statistisch signifikant stellen sich allerdings die Schäden nach der zweiten Messung (10 Stimulationen nach 20 Minuten) heraus, wenn Tetracain in einer Konzentration von 1,0 % gegeben wird (Carney et al. 1984). Selbst bei einem gesunden Auge kann schon ein Tropfen eines Lokalanästhetikums zelluläre Schäden anrichten, so dass unbedingt nur bei Indikation und nur die geringste nötige Menge eines Lokalanästhetikums verabreicht werden soll (Carney et al. 1984; Mahé et al. 2004). Mit steigender Tropfenzahl von Tetracain (1,0 %) und Oxybuprocain (0,4 %) kommt es vermehrt zu sichtbaren Schäden, so dass auch von Ramselaar et al. zu einem umsichtigen und zurückhaltenden Einsatz der topischen Anästhesie am Auge geraten wird (Ramselaar et al. 1988). Asensio et al. vergleichen die Dicke der Hornhaut vor und nach der Verabreichung von 2 Tropfen Oxybuprocain (0,4 %). Dabei werden sowohl Zu- als auch Abnahmen der Hornhautdicke gemessen, was in der Humanmedizin für die refraktive Chirurgie unbedingt berücksichtigt werden muss (Asensio et al. 2003).

Außerdem kommen immer wieder Fälle von dauerhafter Anwendung lokalanästhetischer Augentropfen mit unterschiedlichen Wirkstoffen (Tetracain, Proxymetacain, Oxybuprocain) vor, die sich als toxische Keratitis in Form von epithelialen bis tief stromalen Ulzera äußern

und sich zum Teil bis zur Perforation weiterentwickeln (Penna und Tabbara 1986; Rosenwasser 1989; Varga et al. 1997; Chen et al. 2004) und eventuell sogar in einer Bulbus-exstirpation enden (Rosenwasser et al. 1990). Meistens sind diese schwerwiegenden Erscheinungen Folge eines Gebrauchs der Augentropfen als Daueranwendung (z.B. vier Mal täglich über sechs Monate), zum Teil aber auch Folge eines sehr frequenten Gebrauchs (alle 30 oder 60 Minuten) seit wenigen bis einigen Tagen.

Nicht nur epithelial, sondern auch endothelial bzw. intraokular kommt es zu Schädigungen durch die Anwendung von lokalanästhetischen Wirkstoffen: Bei zwei beschriebenen Fällen einer Augenklinik kommt es nach peri-operativem Gebrauch von Oxybuprocain-haltigen Augentropfen für einen kleineren chirurgischen Eingriff zu einer fibrinösen Iritis und einem Hornhautödem (Haddad 1989).

In der vergleichenden Studie von Emmerich et al. fällt Oxybuprocain im Unterschied zu Tetracain wesentlich weniger durch Brennen oder andere Mißempfindungen beim Einbringen und durch ein schnelleres Einsetzen der Wirkung auf (Emmerich et al. 1955). In einer anderen Studie wird beim Einbringen der Tropfen kein Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen festgestellt (Linn und Vey 1955).

Furrer et al. und Ramselaar et al. stellen an der Maus bzw. am Menschen fest, dass vor allem die Kombination aus Lokalanästhetikum und Konservierungsstoff (BAK, Chlorhexidindi-acetat) zu Schäden am Epithel führen (Ramselaar et al. 1988; Furrer et al. 1999). Nach Stolwijk et al. sind allerdings bei einer gesunden Hornhaut durch zwei Tropfen eines eingebrachten Lokalanästhetikums keine Schäden zu erwarten, wohingegen nachweisbare Schäden an der Hornhaut von Patienten mit Diabetes auftreten (Stolwijk et al. 1990).

2.5 Tonometrie

Tonometrie ist die indirekte Messung des intraokularen Drucks (IOD), d.h. es wird der IOD anhand der Tension der Augenhüllen errechnet. Dieser Messmethode gegenüber steht die direkte Messung des IOD, bei der die Bulbushüllen eröffnet werden und die dadurch nur in der experimentellen Ophthalmologie zur Anwendung kommt (Walde 1982).

2.5.1 Messmethoden des intraokularen Druckes

Für die klinische Messung des IOD bedarf es eines so genannten Tonometers. Ohne ein solches Gerät kann nur eine Schätzung des Drucks mittels digitaler transpalpebraler Palpation und direktem Vergleich mit dem zweiten Auge erfolgen (Walde 1982; Ollivier et al. 2007). Das Schiötz-Tonometer wird im Jahre 1905 entwickelt und gilt auch heute noch als das am

weitesten verbreitete Instrument in der Welt (Ollivier et al. 2007). Es handelt sich hierbei um ein so genanntes Impressions-Tonometer, das sowohl einiger Übung, als auch eines relativ großen Zeitaufwandes bedarf. Probleme bei der Messung können durch die Anatomie des Tieres, Oberflächenbeschaffenheit der Hornhaut und Kooperation des Tieres entstehen (Ollivier et al. 2007).

Das in der Veterinärmedizin viel verwendete Applanations-Tonometer TonoPen[®]XL der Firma Reichert kann lageunabhängig angewandt werden. Es ermöglicht und erleichtert somit die Anwendung am Tier. Der Druck, der für die Applanation der Kornea im Bereich der Messspitze notwendig ist, wird elektronisch gemessen und digital angezeigt (Ollivier et al. 2007). Das TonoPen[®]XL ist sehr genau bei Messung des intraokularen Druckes bis 30 mm Hg bei der Katze (Rusanen et al. 2010), bis 36 mm Hg beim Hund (Görig et al. 2006), darüber hinaus misst es deutlich geringere Werte als die mit der direkten Manometrie erstellten (Görig et al. 2006; Rusanen et al. 2010).

Sowohl das Schiötz-Tonometer als auch das TonoPen[®]XL müssen unter Lokalanästhesie angewandt werden, da durch ihre Anwendung ein Reiz ausgelöst wird, der zu Mißempfinden und Schmerzen führt, was zu beeinflussenden Reaktionen und Reflexe wie Retraktion des Bulbus, Vorlagern der Nickhaut, Blepharospasmus und Wegdrehen des Kopfes führen würde (Gelatt und MacKay 1998).

2.5.2 Normwerte

Für Hunde, Katzen und Menschen gelten für den intraokularen Druck annähernd ähnliche Normwerte von 10-25 mm Hg. Je nach Studie und Untersuchungszahlen werden unterschiedliche Grenzwerte für die verschiedenen Tonometer beschrieben. Nach Leiva et al. wird mit dem TonoPen[®]XL ein physiologischer IOD von $11,05 \pm 3,45$ mm Hg gemessen (Leiva et al. 2006). In einer groß angelegten Studie von Gelatt und Mackay wurden mit vier verschiedenen Tonometern Druckmessungen an gesunden Hundeaugen vorgenommen und die Mittelwerte errechnet. So wird bei 823 Augen ein durchschnittlicher IOD von $19,2 \pm 5,9$ mm Hg mit dem TonPen[®]XL gemessen (Gelatt und MacKay 1998). Interessanterweise kann bei allen vier Tonometern eine signifikante Drucksteigerung mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden: Hunde, die jünger als 2 Jahre sind, weisen einen um 2-4 mm Hg niedrigeren IOD auf als Hunde mit einem Alter von über 6 Jahren (Gelatt und MacKay 1998). In derselben Studie

konnte kein Zusammenhang zwischen dem IOD und der Rasse festgestellt werden (Gelatt und MacKay 1998).

Nachgewiesen kommt eine tageszeitliche Beeinflussung des intraokularen Drucks vor, der in den Morgenstunden am höchsten ist (Giannetto et al. 2009).

Um vergleichbare Werte bei Druckkontrollen zu erzielen, werden die Messungen am besten mit derselben Tonometer-Art vorgenommen (Ollivier et al. 2007).

2.5.3 Tonometrie und Lokalanästhesie

Vergleichende Studien in Bezug auf die Tonometrie mit und ohne Lokalanästhetika stehen aus der Humanmedizin zur Verfügung.

Krakau und Wilke stellen 1971 am Menschen fest, dass die Applikation des Lokalanästhetikums Proxymetacain am Auge zu einem stetigen Abfall des IOD über mindestens 15 Minuten führt (Krakau und Wilke 1971). Sie unterstützen dabei die Aussage ihres Kollegen Moses (Moses 1961). Der festgestellte Druckabfall setzt nach ihren Erkenntnissen aber erst bei der ersten Messung mit dem Applanations-Tonometer ein: Die erste Patientengruppe wird unmittelbar nach Verabreichung der Augentropfen gemessen, die zweite erst nach 10 Minuten. Beide Gruppen haben dabei in ihrer Erstmessung und bei den Folgemessungen (alle fünf Minuten) einen ähnlichen abnehmenden Verlauf der Druckwerte (Krakau und Wilke 1971).

Dagegen finden Mansour et al. 1 und 2 Stunden nach dreimaliger Applikation im Abstand von je 10 Minuten keinen Effekt durch Tetracain und Proxymetacain (Mansour et al. 1986).

In einer anderen Studie werden augengesunden Personen und Glaukompatienten über eine Woche dreimal täglich Oxybuprocain-haltige Augentropfen verabreicht, ohne dass dabei ein drucksenkender Effekt beobachtet werden kann (Leys et al. 1986).

Die Studie von Baudouin und Gastaud stellt ebenfalls Vergleiche zwischen verschiedenen Lokalanästhetika beim Menschen an. Um eine mechanische Beeinflussung durch die Tonometrie auszuschalten, wird mittels Luftstrom-Ästhesiometer gemessen (Baudouin und Gastaud 1994). Es kommt zu einer signifikanten Drucksenkung 1, 5 und 15 Minuten nach Verabreichung eines Tropfens Oxybuprocain und Betoxycaïn bei Augengesunden. Die beiden Wirkstoffe führen zu einer durchschnittlichen Senkung um 1 mm Hg, in Einzelfällen werden aber auch Drucksenkungen von 6-8 mm Hg erreicht. Baudouin und Gastaud werfen zur Debatte, ob der Effekt der Reduktion des IOD durch Lokalanästhetika mit einem unterstützenden direkten Effekt auf den Kammerwasserabfluss zu tun hat (Baudouin und Gastaud 1994). Sie warnen vor einer Unterschätzung des IOD, wenn für die Tonometrie vorher ein Lokalanästhetikum angewandt werden muss (Baudouin und Gastaud 1994).

Es werden jedoch keine statistisch signifikanten Druckunterschiede bei der Verwendung eines Rebound-Tonometers mit und ohne Lokalanästhesie bei der Katze gemessen (Rusanen et al. 2010).

2.6 Messung der Tränenproduktion

Die Messung der Tränenproduktion erfolgt mittels Schirmer Tränentest (STT). Er wird durch Einlegen von schmalen Papierstreifen in den unteren Konjunktivalsack vorgenommen. Entlang dieses Papierstreifens läuft dann die Tränenflüssigkeit. Die Papierstreifen können mit einem Indikatorfarbstoff und Markierungen im Millimeterabstand für ein leichteres Ablesen versehen sein (Williams 2005). Das Auge soll von groben Verschmutzungen und Schleimansammlungen befreit werden, bevor die Streifen in das laterale Drittel des Unterlides eingelegt werden. Ansonsten soll vor dem STT 1 keine weitere Manipulation oder Untersuchung vorgenommen werden. Vorangegangene Reizungen und damit Anregung der Tränenproduktion durch Berührung des Auges oder durch einfallendes Licht verfälschen das Ergebnis. Vor und während des Anwendens der Streifen ist darauf zu achten, dass nur das distale Ende der Streifen und das auch möglichst wenig mit den Fingern berührt wird, da es sonst zu fettigen Auflagerungen kommen kann, die das Wasseraufnahmeverhalten beeinträchtigen. Die Streifen werden je 60 Sekunden im temporalen Unterlid belassen (Williams 2005). Der Patient kann seine Augen währenddessen offen halten oder die Lidspalte wird geschlossen gehalten (Rieger 1986). Wichtig ist, die Papierstreifen unmittelbar nach der Testdurchführung abzulesen, da die Durchfeuchtung des Streifens auch nach der Entfernung aus der Lidspalte voranschreitet. Als Normwerte für den Hund werden von der Firma Intervet $19,8 \pm 5,3$ mm/min angegeben. Gemessen wird so die basale Tränenproduktion plus die Tränenproduktion durch mechanische Reizung (Intervet 1995). In einer groß angelegten Studie von Hamor et al. werden fünf verschiedene Rassen auf die in einer Minute produzierte Tränenmenge hin untersucht. Die Ergebnisse für die Rassen Beagle, Labrador und Golden Retriever, English Springer Spaniel und Shetland Sheepdog sind für den STT 1 in der Abbildung 19 aufgeführt. Der durchschnittliche Wert des STT 1 aller Rassen dieser Studie ist mit $20,2 \pm 3,0$ mm/min etwas höher als von der Firma Intervet angegeben. Die Ergebnisse der Studie werden allerdings auch mit einem Schirmer Tränentest der Firma IOLAB (Clermont)/Johnson & Johnson erstellt (Hamor et al. 2000). Nach Eule kann bei einer Tränenproduktion von 15-25 mm/min von einem physiologischen Zustand ausgegangen werden, wohingegen Messungen, die weniger als 10 mm/min ergeben, eine klinische Keratoconjunktivitis sicca (Trockenes Auge) ergeben. Zwischen 10 und 15 mm/min handelt es sich um den subklinischen Bereich, in dem eventuell nur temporär veränderte Werte erzielt

Literaturübersicht

werden (Eule 2007), wie aus der Studie von Berger und King ersichtlich wird: sie listen die wöchentlich gemessenen Mengen an produzierter Tränenflüssigkeit einzelner Hunde auf, so dass auffällt, dass einzelne Werte in den subklinischen Bereich fallen, in den anderen Wochen aber physiologische Werte des STT 1 erreicht werden. Sie verwenden für die Messung der Tränenproduktion den Schirmer Tränentests der Firma Iolab (Clermont)/Johnson & Johnson (Berger und King 1998).

Zur Durchführung des STT 2 wird ca. 5 Minuten vor dem Einbringen der Papierstreifen das Auge mittels Lokalanästhesie betäubt oder zweimalig im Abstand von 30 Sekunden ein Tropfen Lokalanästhetikum eingegeben, um nach 60 Sekunden vorsichtig die Lidränder abzutupfen, damit keine Ansammlung von Flüssigkeit mehr in der Lidspalte steht. Somit wird nur die basale Tränenproduktion gemessen, die zu niedrigeren Normwerten führt als der STT 1 (Berger und King 1998). Auch hierbei werden von Berger und King weit variierende Werte angegeben, z.B. von 2-17 mm/min reichend (Berger und King 1998). Die Studie von Hamor et al. ergibt das erste Mal sehr viel niedrigere Werte für den STT 2 als bis dahin ist zunächst angenommen, ist aber wie die Untersuchung nach Berger und King mit dem Schirmer Tränentest der Firma Iolab (Clermont)/Johnson & Johnson durchgeführt und fraglich mit den Referenzwerten des Schirmer Tränentests der Firma Intervet zu vergleichen (Abbildung 19). Als Durchschnittswert aller fünf Rassen wird $6,2 \pm 3,1$ mm/min angegeben (Hamor et al. 2000).

Es besteht laut Hamor ein statistisch signifikanter Einfluss durch die verschiedenen Rassen auf den STT 1 bzw. 2 (Abbildung 19), aber keiner durch das Geschlecht oder Alter (Hamor et al. 2000), wohingegen Hartley et al. einen Einfluss des Alter des Hundes feststellen: die Tränenproduktion sinkt um 0,4 mm pro weiter fortgeschrittenem Lebensjahr (Hartley et al. 2006). Berger und King stellen einen Zusammenhang zwischen STT 1 und 2 und dem Gewicht des Hundes dar: pro Zunahme des Körpergewichts um 0,45 kg nimmt die im STT 1 gemessene Tränenproduktion um 0,02 mm zu, unabhängig vom Geschlecht oder rechtem oder linkem Auge. Der STT 2 ergibt sogar eine Steigerung der Tränenproduktion um 0,12 mm bei derselben Steigerung des Gewichts um 0,45 kg. Die Hunde werden für diese Studie wiederholt gemessen, zum Teil innerhalb weniger Tage, zum Teil wöchentlich (Berger und King 1998). Eine tageszeitliche Abhängigkeit der Werte finden Hartley et al., wodurch es um 10 Uhr zu um 0,7 mm geringeren Werten im Vergleich zu den Messergebnissen um 16 Uhr kommt (Hartley et al. 2006).

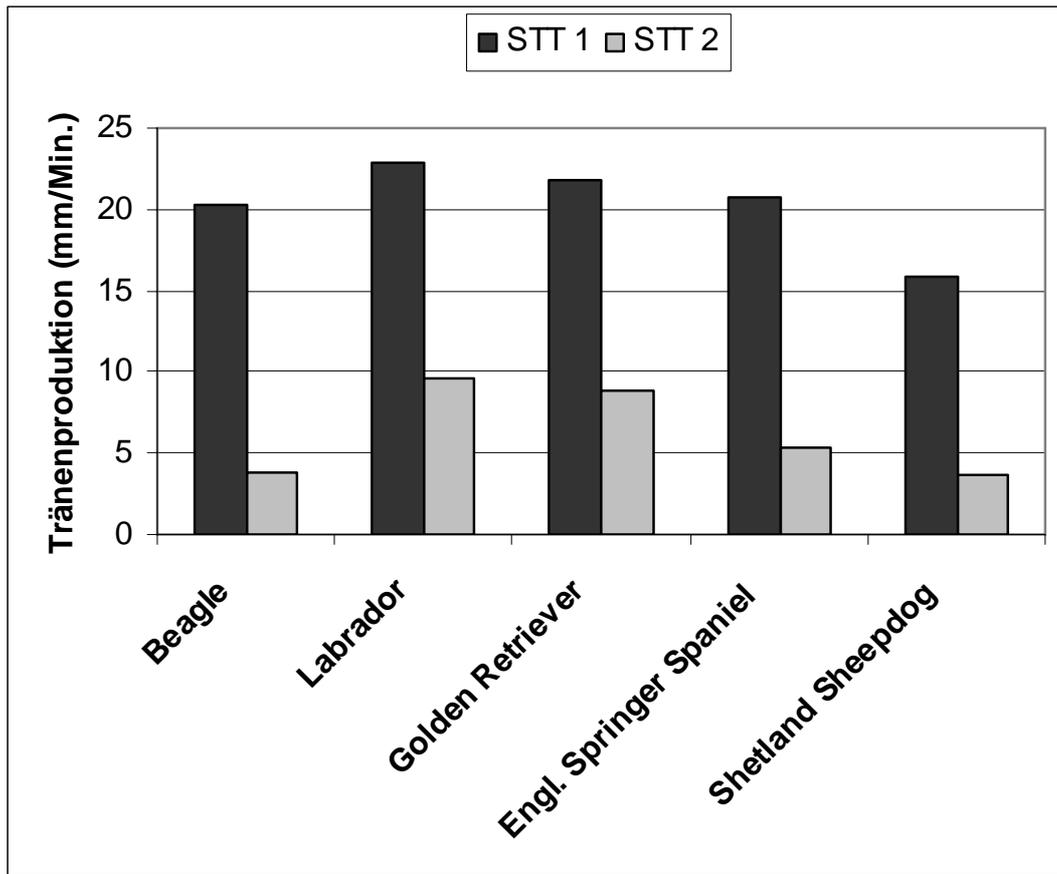


Abbildung 19: Werte des Schirmer Tränentests 1 und 2 für die fünf Rassen Beagle (n=41), Labrador Retriever (n=43), Golden Retriever (n=25), English Springer Spaniel (n=26), Shetland Sheepdog (n=22) mit Angabe der Anzahl der untersuchten Hunde pro Rasse in Klammern (Hamor et al. 2000)

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektive Studie, die einen geblinden, randomisierten Aufbau aufweist. Alle Untersuchungen und Messungen werden von der die Studie leitenden Person durchgeführt. Zum Erreichen der Verblindung wenden Kollegen aus der Klinik für Kleintiere die lokalanästhetischen Augentropfen ohne Wissen der messenden Person an. Die Studie ist angelegt auf die Untersuchung von 60 Hunden, die für die Messungen je zwei Mal erscheinen müssen. Die Zahl der 60 Hunde ergibt sich aus dem fünffachen der Zahl 12. Diese ergibt sich wiederum aus den sechs möglichen Kombinationen der verschiedenen Tropfvarianten, die in Tabelle 9 abgebildet sind, wenn man zusätzlich die Varianten der seitenvertauschten Augen in Betracht zieht.

3.2 Patientengut

Die untersuchten Hunde sind zur ophthalmologischen Untersuchung vorgestellte gesunde Tiere aus dem Patientengut der Justus-Liebig-Universität in Gießen.

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind in der Tabelle 8 zusammengefasst aufgeführt.

Die Hunde müssen keine bestimmte Rasse- bzw. Kopfformvorgabe erfüllen, sondern sollen einen normal vertretenden Durchschnitt an Hunderassen darstellen. Das Alter ist insofern eine Voraussetzung, als dass alle Hunde mindestens ein Alter von 12 Monaten erfüllen müssen. Nach Lohmann (1994) findet kein statistisch signifikantes Wachstum des kaninen Bulbus mehr nach dem 1. Lebensjahr statt, was zu Veränderungen der Innervation führen kann (Lohmann 1994). Hellauer weist schon 1950 nach, dass junge Meerschweinchen und Kröten eine höhere Sensibilität der Kornea besitzen als ihre adulten Vertreter, so wie Brooks et al. dies beim Pferd nachweisen (Hellauer 1950, Brooks et al. 2000).

Der Charakter des Hundes und seine Eignung zur Teilnahme an der Studie ergibt sich aus der Beobachtung bei Erstvorstellung und aus der Befragung der Besitzer, ob sie ihren Hund als kooperativ bei Untersuchungen auf dem Behandlungstisch bezeichnen.

Der Ausschluss der systemischen Erkrankung erfolgt über die allgemeine klinische Untersuchung des Hundes sowie über die Befragung der Besitzer über das Allgemeinbefinden des Hundes und die eventuelle Verabreichung von Medikamenten.

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgt im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung, zu der der Hund vorgestellt wird.

In Einzelfällen müssen Hunde im Nachhinein von der Studie ausgeschlossen werden, da zum Beispiel die Tonometrie oder der Schirmer Tränentest 2 erst nach der Verabreichung des Lokalanästhetikums erfolgen kann, aber gewisse Minimal- bzw. Maximalwerte erreicht werden müssen. Der intraokulare Druck darf einen Wert von 25 mm Hg, begründet auf die durchschnittlichen Normwerte mit dem TonoPen[®]XL in der Studie von Leiva et al. (2006), nicht überschreiten.

Der Schirmer Tränentest 1 (STT 1) findet ebenfalls an einem anderen Tag als dem Untersuchungstag statt, um keine Reizung der Konjunktiva und Kornea im Vorfeld der ästhesiometrischen Untersuchung zu provozieren. Er dient der Überprüfung der Gesundheit der Tränenproduktion und erfolgt entweder in dem zweiwöchigen Zeitfenster zwischen den beiden Messungen, oder nach der zweiten Untersuchung mit kommerziell hergestellten Teststreifen¹. Gegebenenfalls kann er zum Ausschluss des Patienten im Nachhinein führen. Sobald aber Werte > 15 mm/min erreicht werden, kann es auch durch sehr niedrige Werte des STT 2 nicht zum Ausschluss des Patienten kommen (Tabelle 8). Der STT 1 kann entfallen, wenn auf jedem Auge bei einem der beiden STT 2 bereits ein Wert von ≥ 15 mm/min gemessen wird. Wird nur ein Wert zwischen 10 und 15 mm/min im STT 2 erreicht, muss dieses Auge einen STT 1 von mindestens 10 mm/min aufweisen. Ein STT 2 von < 10 mm/min wiederum benötigt die Messung eines STT 1 von > 15 mm/min. Diese Werte richten sich nach den Grenzen, nach denen in eine klinische (STT 1 < 10 mm/min) und subklinische (STT 1 = 10 und < 15 mm/min) Keratoconjunktivitis sicca eingeteilt wird (Eule 2007). Die Messung von drei Schirmer Tränentests (1 x STT 1 und 2 x STT 2) sollen im Grenzbereich der Normwerte zu unterscheiden helfen, ob eine verminderte Tränenproduktion eventuell eine subklinische Keratoconjunktivitis sicca darstellt, oder ob es sich um einen temporären Zustand der geringeren Tränenproduktion handelt, wie von Berger und King beschrieben (Berger und King 1998).

¹ Schirmer Tränentest, Firma Intervet, München

Tabelle 8: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Kriterium	Beschreibung
Tierart	Hunde ohne Rasseneinschränkung
Alter	Mindestens 12 Monate
Gesundheit des Organismus	Keine vorberichtlich bekannten systemischen Erkrankungen Keine akuten oder hochgradig schmerzhaften anderen Erkrankungen oder Verletzungen, keine direkt vorangegangene Operation
Gesundheit des Auges	Keine Erkrankungen der Augenumgebung, der Lider, der Konjunktiven, der Nickhaut oder der Hornhaut, kein erhöhter Augeninnendruck
Schirmer Tränentest	STT 1 ≥ 15 mm/min oder STT 1 > 10 mm/min und mind. einmal je Auge STT 2 ≥ 10 mm/min oder mind. einmal je Auge STT 2 ≥ 15 mm/min
Verhalten	Einfaches Handling ohne Aggressivität des Hundes

3.3 Vorgehen in der Studie

3.3.1 Patientendaten

Bei der Erstvorstellung werden die Rasse, das Geschlecht und das Geburtsdatum des Hundes beim Besitzer erfragt. Es dient der Zeitpunkt zwischen den beiden Messterminen als Bezugspunkt zum Errechnen des Alters.

Das Gewicht der Hunde wird an einem der beiden Untersuchungstermine auf der Waage² der Klinik für Kleintiere erhoben und notiert. Die Waage wird in regelmäßigen Abständen geeicht.

Auch die Länge der Nase wird an nur einem der Vorstellungstage gemessen. Die Messung erfolgt vom nasalen Kanthus (Übergang behaarter zu unbehaarter Haut) bis zum rostralen Ende des Nasenknorpels mit Hilfe eines beweglichen Maßbandes mit Angabe von Zentimetern und Skalierung in Millimetern.

Nach Abschluss der zweiten Messung nimmt die untersuchende Person die Einteilung der Hunde in Gruppen nach ihrem Charakter vor: die Hunde, die große Ängstlichkeit, Nervosität oder Unbehagen durch Unruhe, Hektik und Versuche vom Tisch zu springen gezeigt haben, gelten als „nervös“, die anderen, die zwar auch eventuell mit Unbehagen, aber Vertrauen zu ihrem Besitzer oder gar Freude auf dem Untersuchungstisch sitzen, als „ruhig“. Da eine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie ist, dass die Tiere ein einfaches Handling besitzen, werden die meisten Hunde zu der Gruppe der „ruhigen“ Hunde zugeordnet.

² Neigungs-Waage, Firma August Sauter KG, Ebingen

3.3.2 Allgemeine klinische Untersuchung

Zu Beginn wird der allgemeine Gesundheitszustand des Hundes überprüft. Hierfür werden die Besitzer über das momentane Allgemeinbefinden, Verhalten und die zurückliegende Futteraufnahme befragt. Es werden die Parameter Puls, Atmung und Temperatur aufgenommen. Nur bei Befunden und Werten im Normbereich folgt die spezielle ophthalmologische Untersuchung.

3.3.3 Spezielle ophthalmologische Untersuchung

Bei den untersuchten Hunden sind keine ophthalmologischen Vorerkrankungen bekannt und der STT 1 hat, falls bereits an einem gesonderten Untersuchungstermin durchgeführt, einen Wert von mindestens 11 mm/min, bestenfalls 15 mm/min oder mehr ergeben.

Zunächst wird bei normaler Raumbelichtung die Augenumgebung makroskopisch auf eine intakte Haut- und Haarbeschaffenheit hin untersucht. Es erfolgt die Untersuchung des direkten und indirekten Pupillarreflexes mit dem Handspaltlampenbiomikroskop³ bei abgedunkelten Lichtverhältnissen. Mit diesem werden in einer 16fachen Vergrößerung auch die Lidränder, Konjunktiven, die Kornea, Iris und Vorderkammer untersucht. Es besteht die Möglichkeit einen runden oder einen spaltförmigen Lichtstrahl auszusenden. Dieser Spalt dient vor allem der exakten räumlichen Betrachtung der vorderen Augenabschnitte und der Beurteilung der Transparenz der Medien, z.B. des Kammerwassers und Linseneiweißes. Die Linse kann nur so weit untersucht werden, wie dies ohne medikamentelle Mydriasis möglich ist. Anzeichen für eine Entzündung, anatomische Veränderung oder sonstige Erkrankung führen zum Ausschluss.

Für die direkte Ophthalmoskopie steht eine Punktlichtquelle⁴ zur Verfügung. Sie besitzt eine spezielle 150 Watt Hochleistungs-Halogenlampe. Das Gerät entlässt zu seiner Frontseite das Lichtleitkabel, an dessen Ende sich der Diaskleralkegel befindet. Zur besseren Anwendung ist sein Ende ca. 120° gebogen. Er ermöglicht somit die gefahrlose und einfache Be- und Durchleuchtung der Augenabschnitte. Die Punktlichtquelle dient der Beurteilung des Augenhintergrundes. Auf den Einsatz mydriatischer Augentropfen wird verzichtet, um durch die Gabe zusätzlicher Tropfen die ästhesiometrische Messung und die Wirkstoffverteilung der Lokalanästhetika nicht zu beeinflussen. Dementsprechend ist die Untersuchung des Fundus aufgrund des nicht ausgeschalteten Pupillarreflexes nur eingeschränkt möglich.

³ SL-15®, Firma Kowa, Düsseldorf

⁴ Fiber Optic HK 7000®, Firma Heine, Herrsching

3.3.4 Ästhesiometrie der Hornhaut unter Lokalanästhesie

3.3.4.1 Benötigte Materialien

3.3.4.1.1 Ästhesiometer

Die ästhesiometrischen Messungen werden mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer⁵ durchgeführt. In der hier durchgeführten Studie kommt der Faden 12/100 zum Einsatz.

Das Cochet-Bonnet-Ästhesiometer (Abbildung 20) besteht aus einem stiftartigen metallischen Handstück, in dem ein Nylonfaden liegt und variabel an einem Ende heraus geschoben werden kann. Auf der oben liegenden Seite verläuft der Länge nach eine Einkerbung für das Schieberädchen, über das die Länge des Nylonfadens reguliert wird, der an dem konisch zulaufenden vorderen Ende des Ästhesiometers herausragt. Sein Durchmesser beträgt 0,12 mm. Seine sichtbare Länge ist stufenlos zwischen 1 mm und 61 mm regulierbar, wobei dies den Maßangaben von 0-6 auf der Skala entlang des Gerätes entspricht (Abbildung 20).



Abbildung 20: Cochet-Bonnet-Ästhesiometer mit Einstellung der herausragenden Fadenlänge auf 25 mm

Die Markierungen in Abständen von 5 Millimetern geben somit die Länge des herausragenden Fadenanteils wieder, wobei der erste herausragende Millimeter nicht einberechnet wird (Abbildung 21). Mit Hilfe eines Schieberädchens auf der Oberseite wird der Faden problemlos weiter nach außen oder innen bewegt. Ein fester Gummiring stellt das Schieberädchen an der gewünschten Stelle fest. Es verhindert ein Verrutschen der eingestellten Fadenlänge während der Untersuchung.

⁵ Cochet-Bonnet-Ästhesiometer, Firma Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex



Abbildung 21: Nahaufnahme der Messspitze des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers mit dem herausragenden Nylonfaden bei Einstellung auf die Fadlänge von 0 mm

3.3.4.1.2 Proxymetacain

Proxymetacain⁶ wird in 0,5 %iger Konzentration aus einer handelsüblichen Kunststoff-Tropfflasche mit einer Füllmenge von 10 ml angewendet (Abbildung 22). Wie in der Packungsbeilage beschrieben, wird das Fläschchen nach Anbruch im Kühlschrank aufbewahrt. Die Entnahme der Augentropfen aus dem Kühlschrank erfolgt ca. 20 Minuten vor der Verabreichung. Unmittelbar nach der Anwendung werden die Augentropfen wieder in den Kühlschrank gelegt. Der Hersteller gibt als Haltbarkeitsdauer nach Öffnen der Flasche sechs Wochen an. Nach Ablauf dieser Frist wird die Flasche entsorgt und eine neue verwendet.



Abbildung 22: Proparakain-POS[®] 0,5 %, AT der Firma Ursapharm

Neben dem Wirkstoff sind auch noch folgende Zusatzstoffe enthalten:

- Benzalkoniumchlorid: als Konservierungsmittel
- Natriumchlorid, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriummetabisulfit (Ph.Eur.)
- gereinigtes Wasser

⁶ „Proparakain-POS[®] 0,5 %, Augentropfen“, Firma Ursapharm, Saarbrücken

3.3.4.1.3 Oxybuprocain

Oxybuprocain⁷ ist in Einzeldosen erhältlich (Abbildung 23), die in einer Packung à 20 Stück angeboten werden. Jede Ein-Dosis-Ophthiole (EDO) enthält 0,5 ml der lokalanästhetischen Augentropfen. Für jeden Hund wird eine neue EDO geöffnet. Da der Wirkstoff in diesen Einzeldosen ohne Konservierungsmittel verarbeitet ist, wird das Präparat gemäß den Angaben des Herstellers im Kühlschrank aufbewahrt und 20 Minuten vor Applikation entnommen. Die verbliebene Restmenge wird nach Anbruch einer Einzeldosis verworfen.

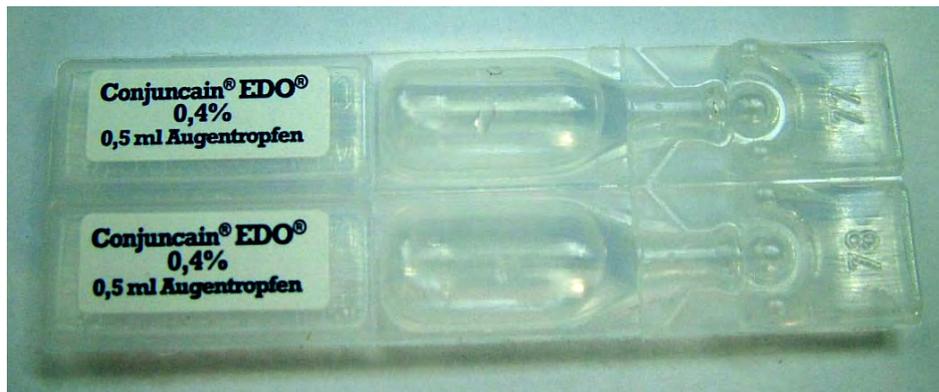


Abbildung 23: Conjuncaïn® EDO® 0,4 % AT der Firma Bausch & Lomb

Neben dem Wirkstoff Oxybuprocain sind folgende sonstigen Bestandteile enthalten:

- Sorbitol (Ph.Eur.)
- Natriumhydroxid (4 %), Salzsäure: zur Einstellung des pH-Wertes
- Wasser für Injektionszwecke

3.3.4.2 Vorbereitung

20 Minuten vor Verabreichung der lokalanästhetischen Tropfen werden beide Behälter der zwei zu testenden Präparate aus dem Kühlschrank entnommen und kurz vor der Applikation geöffnet. Dabei ist es egal, ob der Hund zu diesem Zeitpunkt beide Wirkstoffe bekommen soll. Nach der Anwendung kann daher von der untersuchenden Person nicht nachvollzogen werden, von welchem Präparatebehälter die Tropfengabe stattgefunden hat.

Anschließend zieht die Person, die die Augentropfen verabreicht, am ersten Tag der Messung ein Kärtchen aus dem Karteikartenregister, auf dessen Rückseite eine der möglichen Kombinationen der Tropfengabe für die beiden Zeitpunkte vorgedruckt ist. Auf die Vorderseite wird die Nummer des Hundes eingetragen, damit beim zweiten Vorstellungstermin das Kärtchen einwandfrei dem Patienten zugeordnet werden kann. Die unterschiedlichen Kombinationen

⁷ „Conjuncaïn EDO® 0,4 %“, Firma Bausch & Lomb, Berlin

entstehen durch die beiden Wirkstoffe Proxymetacain (P=Proparacain-POS[®] 0,5 %, AT) und Oxybuprocain (C=Conjuncain EDO[®] 4 %), die in unterschiedlicher Tropfenanzahl gegeben werden. Die Angabe P auf der Rückseite der Kärtchen steht dabei für einen Tropfen Proxymetacain, die Angabe PP für zwei Tropfen Proxymetacain. Dasselbe gilt für die Verabreichung von Oxybuprocain (C, CC). Eine zusätzliche Varianz ergibt sich durch die Vorgabe welches Auge anästhesiert werden soll. Die in Tabelle 9 abgebildeten sechs möglichen Varianten beziehen sich auf einen Untersuchungstermin und ergeben bei Tausch der Seiten weitere sechs Varianten. Sie können für den zweiten Untersuchungstermin nicht beliebig kombiniert werden, sondern müssen so gewählt werden, dass jeder Hund beide Präparate in beiden Tropfenzahlen appliziert bekommt (P, PP, C, CC). Unter Berücksichtigung dieser vier Behandlungsvarianten bei Vorstellung zu zwei Terminen ergibt sich dann eine Zahl von 24 verschiedenen Kombinationen, wobei dann nicht zwischen erstem und zweitem Untersuchungstermin differenziert wird. Prinzipiell besteht für jede tropfende Person die Möglichkeit frei zu wählen, ob die erste oder zweite Zeile die erste Behandlungsvariante darstellt (Abbildung 24).

Folgend werden die verschiedenen Kombinationen aufgelistet. Es werden alle sechs möglichen Tropfvarianten in Bezug auf das rechte und linke Auge aufgeführt. Weitere sechs Möglichkeiten entstehen durch den Seitentausch. Da beide Medikamente in zwei Varianten (1 und 2 Tropfen) getestet werden, muss jeder Hund zweimal für die Messungen erscheinen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Mögliche Kombinationen in Bezug auf das rechte (dexter) und linke (sinister) Auge (Oculus), die für weitere 6 Kombinationen seitenvertauscht werden können. (P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC=2 Tropfen Oxybuprocain)

Oculus dexter	Oculus sinister
P	C
PP	C
P	CC
PP	CC
P	PP
C	CC

Material und Methoden

Eines der vorbereiteten Kärtchen hat zum Beispiel folgende Kombination auf seiner Rückseite aufgedruckt (Abbildung 24):

Datum	Oculus dexter	Oculus sinister
	P	CC
	PP	C

Abbildung 24: Beispiel der Rückseite eines Kärtchens mit einer bestimmten vorgegebenen Kombination aus Präparat und Augentropfenzahl

Nach dem Ausfüllen der ersten Spalte mit dem Datum des ersten bzw. zweiten Untersuchungstermins, werden die lokalanästhetischen Augentropfen verabreicht. Die Verabreichung erfolgt, indem die Nase des Hundes ca. 45° nach oben über die Waagerechte gehalten wird. Die Lidspalte wird mit zwei Fingern gespreizt und so lange offen gehalten, bis ein einzelner Tropfen möglichst zentrodorsal auf der Hornhaut auftritt.

Sobald die Gabe eines Tropfens auf die Kornea erfolgt ist, muss je nach Kärtchenvorgabe entweder nach 60 Sekunden die Messung vorgenommen oder nach 30 Sekunden ein zweiter Tropfen in dieses Auge gegeben werden.

Die erste Messung beginnt also frühestens 60 Sekunden nach der Gabe des letzten Tropfens. Bei dem Beispiel in Abbildung 25 ergibt sich am 16.01.2008 somit folgender zeitlicher Ablauf (Tabelle 10).

Datum	Oculus dexter	Oculus sinister
16.01.08	P	CC
09.02.08	PP	C

Abbildung 25: Beispiel der Rückseite eines Kärtchens mit einer bestimmten vorgegebenen Kombination aus Präparat und Augentropfenzahl

Tabelle 10: Zeitlicher Ablauf nach dem Beispiel aus Abbildung 25 am 16.01.2008

Auge	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 1 30 Sekunden nach Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 2 90 Sekunden nach Zeitpunkt 0
rechts	-	1 Tropfen Proxymetacain	Beginn der rechts und links abwechselnden Messungen
links	1 Tropfen Oxybuprocain	1 Tropfen Oxybuprocain	

3.3.4.3 Durchführung

Zur Messung der Hornhautsensibilität wird das oben beschriebene Haarästhesiometer nach Cochet und Bonnet im beleuchteten Raum (vier eingeschaltete Decken-Neonleuchten) verwendet. Es gibt an jedem Auge fünf Messpunkte (S1–S5), die jeweils einzeln bewertet werden. Zentral befindet sich der Messpunkt S1. Die Messung der peripheren Messstellen erfolgt 2-3 mm vom Limbus entfernt. Es werden auf der horizontalen anterior-posterioren Achse nasal der Messpunkt S2 und temporal S4 untersucht, sowie auf der vertikalen anterior-posterioren Achse dorsal S3 und ventral S5 (Abbildung 26).

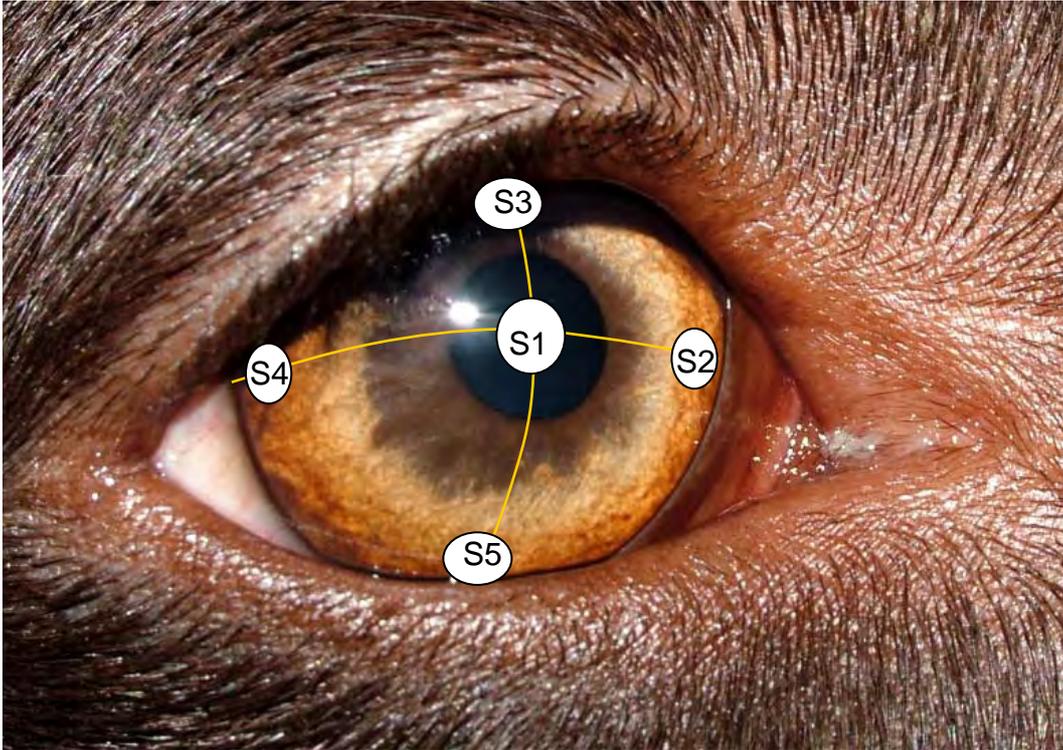


Abbildung 26: Darstellung des zentralen (S1) und der vier peripheren limbusnah gelegenen Messpunkte (S2 =nasal, S3=dorsal, S4=temporal, S5= ventral) für die ästhesiometrische Untersuchung des Hundeauges

Zunächst wird der zentrale (S1) Messpunkt untersucht, folgend der nasale (S2), der dorsale (S3) (Abbildung 27), der temporale (S4) und als letztes der ventrale (S5). Man beginnt mit der maximalen Haarlänge, d.h. mit der weichsten Einstellung von 60 mm Länge. Die folgenden Messungen werden an beiden Augen abwechselnd durchgeführt, in dem nach jedem Kürzen des Fadens um je 5 mm die Seite der Messung gewechselt wird, so dass nach einer Kürzung mal mit dem rechten und mal mit dem linken Auge begonnen wird. Außerdem wird so an jedem Auge jeder Messpunkt mit bis zu maximal 13 Längeneinstellungen gemessen.



Abbildung 27: Ästhesiometrie mittels Cochet-Bonnet-Ästhesiometer am dorsalen Messpunkt (S3) des rechten Auges

Sobald sich der Nylonfaden des Ästhesiometers beim Auftreffen auf die Hornhaut biegt, kommt es zum Druckabfall an der Messstelle und der der Fadenlänge entsprechende Druck ist kurzzeitig erreicht. Das bedeutet, dass bei der sichtbaren Biegung des Fadens das Ästhesiometer zurückgezogen werden kann. Da im Verlauf dieser Studie niedrige CTT von vorherrschendem Interesse sind, wird die Fadenlänge von 0 mm in die Untersuchung miteinbezogen. Sie wird mit einer anderen Methode in der Anwendung und Auswertung des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers angewandt. Bei der Fadenlänge von 0 mm (herausschauendes Fadenende beträgt 1 mm) kann makroskopisch keine Durchbiegung des Nylonfadens wahrgenommen werden. Es wird stattdessen darauf geachtet, wann an der Messstelle um das Fadenende herum eine makroskopisch deutlich sichtbare Eindellung der Hornhaut zustande kommt. Das Ästhesiometer wird dann unverzüglich zurückgezogen. Da es sich um keinen definierten Druck handelt, kommt es zu unterschiedlichen, subjektiv ausgeübten Druckkräften. Diese variieren auch durch die individuell unterschiedliche Tension der Bulbi und Dicke der Kornea. Mit Sicherheit kann gesagt werden, dass der Druck, der zum Eindellen der Kornea notwendig ist, höher ist als der, der mit 5 mm Fadenlänge ausgeübt wird. Bei einer Einstellung von 5 mm kommt es maximal zur Abflachung, nicht zur konkaven Ausformung der Hornhaut. Sobald es zu einem positiven Ausschlag, d.h. dem Kornealreflex von Seiten des Hundes kommt, wird der Faden zur Untersuchung an dieser Messstelle nicht weiter verkürzt, da ein stärkerer Reiz ebenso einen Reflex hervorruft. Ein positiver Reizausschlag wird dann als

positiv gewertet, wenn bei drei- bis fünfmaligem Berühren der Hornhaut mindestens dreimal ein Lidschlag als Reflex hervorgerufen wird.

Die Messergebnisse werden entsprechend der Fadenlänge von 60 abwärts bis 5 angegeben. Der eingetragene Wert ist dabei der Wert, bei dem der Hund eine Reaktion gezeigt hat. Im Bereich der Fadenlänge von 0 mm wird die Reihung weitergeführt und es entsteht der Wert 0, wenn der Hund die kürzeste Einstellung des Fadens von 0 mm mit einem positiven Kornealreflex beantwortet hat. Hat der Hund selbst diesen Druck nicht gespürt, bekommt er den Wert -5 eingetragen.

Kommt es zu weiteren Reaktionen auf die einzelnen Messungen an den Messstellen S1-S5, werden diese gesondert eingetragen. So wird notiert, wenn der Hund im Zuge der Ästhesiometrie den Bulbus retrahiert oder nach einer Messung über einige Sekunden das jeweilige Auge zukneift. Es findet hierbei keine weitere Auswertung anhand der einzelnen Messstellen statt. Kommen zusätzlich andere Reaktionen bei einzelnen Hunden vor, werden diese schriftlich festgehalten.

3.3.5 Tonometrie

Da zudem die Tonometrie zur kompletten ophthalmologischen Untersuchung gehört, diese aber mit einem Applanations-Tonometer erst nach Gabe eines Lokalanästhetikums erfolgen kann, wird sie im Anschluss an die Untersuchung mit dem Tonopen[®]XL⁸ durchgeführt. Es ist ein stiftartiges Gerät, dessen Messspitze sich als plane Fläche am vorderen Ende befindet. Hieran schließt sich an der oberen Seite des Gerätes der einzige Knopf zum Bedienen. Am hinteren Ende des Gerätes befindet sich das digitale Anzeigefeld, in der die gemessenen Werte abgelesen werden können.

Einmal täglich soll vor der ersten Messung eine Kalibrierung vorgenommen werden, ansonsten nur, wenn das Gerät dies in seiner Anzeige angibt. Für eine sterile Messung ist die Messspitze mit einem sterilen dünnen Gummiüberzug⁹ zu überziehen. Indem das stiftartige Gerät orthogonal vorsichtig gegen die Hornhaut bewegt wird, kommt es durch die ca. 3 mm kleine, runde, plane Messfläche zur Applanation der Kornea. Jede dieser Messungen wird mit einem Wert und kurzen Ton angegeben. Nach vier Messungen wird vom Gerät der Mittelwert in Millimeter Quecksilbersäule (mm Hg) errechnet und angezeigt. Das Gerät zeigt zudem an, ob große Abweichungen (5 %, 10 %, 20 % oder >20 %) zwischen den vier vorangegangenen Messungen vorliegen. Sobald dieser Endmesswert ohne eine > 5 % abweichende Streuung der Einzelwerte angegeben wird, wird er notiert, ansonsten die Messung wiederholt

⁸ Firma Reichert, Westerville

⁹ Ocu-Film[®], OC4-Film[®], Firma Reichert, Westerville

Wird nach der Untersuchung bei einem Hund ein erhöhter Augeninnendruck > 25 mm Hg festgestellt, wird dieser im Nachhinein aus dem Patientengut ausgeschlossen.

Es werden nicht nur die Werte des IOD von beiden Auge notiert, sondern auch die Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Messung beobachtet werden können. Die möglichen zu beobachtenden Reaktionen sind die Retraktion des Bulbus und das Zusammenknifen des Auges über einige Sekunden.

3.3.6 Schirmer Tränentest

Ebenso erfolgt die Messung des Schirmer Tränentests 2 nach der Gabe des Lokalanästhetikums, genauer gesagt als letzte Untersuchung im Anschluss an die Ästhesiometrie und Tonometrie. Die Anwendung, die der Durchführung des STT 1 ohne vorherige Gabe eines Lokalanästhetikums entspricht, wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

Es werden Teststreifen mit der Länge von 35 mm und der Breite von 5 mm verwendet, die an dem runden Ende mit einem blauen Farbstoff versehen sind. Sie haben im Abstand von 1 mm Markierungen und zum einfachen und sicheren Ablesen der produzierten Tränenflüssigkeit im Abstand von 5 mm einen entsprechenden Zahlenwert aufgedruckt. Sollten die Lidränder bzw. die angrenzenden Haare feucht sein, wird die Feuchtigkeit mit einer trockenen Kompresse durch Abwischen entlang des Haarstriches aufgenommen. Die Teststreifen werden mit dem runden Ende in den unteren Konjunktivalsack im lateralen Drittel des Lides zwischen Unterlid und Hornhaut bzw. Sklera eingelegt. Die Lider des Hundes werden sanft geschlossen gehalten, um ein aktives Herausblinzeln der Teststreifen zu verhindern. Nach 60 Sekunden werden die Papierstreifen entfernt. Der durch die aufgesogene Flüssigkeitsmenge erreichte Wert wird unmittelbar abgelesen und notiert.

3.3.7 Weiteres Vorgehen

Zum Schutz wird jedem Hund eine ausreichende Menge Tränenersatz-Gel¹⁰ auf die Hornhaut gegeben, um diese vollständig zu benetzen. Das Präparat enthält neben Dexpanthenol zur Förderung der Wundheilung am Auge auch Cetrimid, Carbomer, Natriumedetat, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Bestehen nach der ästhesiometrischen Messung Bedenken an der Unversehrtheit der Kornea, findet eine erneute Untersuchung mit der Spaltlampe statt.

Nach frühestens zwei Wochen erfolgt die zweite Untersuchung nach demselben Schema mit den zwei noch fehlenden Tropfvarianten. Dieser Abstand soll verhindern, dass die Hornhaut

¹⁰ Corneregel®, Firma Bausch & Lomb, Berlin

Material und Methoden

durch die Untersuchungen oder medikamentellen Einflüsse Schaden nimmt. Da nach 7 Tagen eine vollständige Regeneration des Hornhautepithels vonstatten geht, ist anzunehmen, dass eine Woche ausreicht, um einen genügenden Schutz vor Schädigungen durch wiederholte Applikation der Lokalanästhetika bzw. Untersuchungen zu erreichen. Die Spanne von zwei Wochen Abstand zwischen den beiden Untersuchungsterminen dient der zusätzlichen Sicherheit. Außerdem soll sie dazu führen, dass sich die untersuchende Person nicht an die vorherigen Ergebnisse und Auffälligkeiten bei dem jeweiligen Hund erinnert und somit auch keine Rückschlüsse auf die möglichen Behandlungskombinationen ziehen kann.

Der Schirmer Tränentest 1 erfolgt an einem gesonderten Termin in derselben Weise wie in Kapitel 3.3.6 beschrieben.

Zwischen den Untersuchungen wird das Cochet-Bonnet-Ästhesiometer an einem trockenen und konstant warmen Platz in einem Schrank gelagert. Nach ca. 15-20 Anwendungen wird der Nylonfaden des Ästhesiometers nach Anweisung des Herstellers desinfiziert (Luneau 2000).

In der folgenden Tabelle 11 wird der zeitliche Ablauf der Studie zusammengefaßt aufgeführt.

Tabelle 11: Zeitlicher Ablauf der Studie während und zwischen beiden Untersuchungstagen

Zeitraumen	Reihenfolge	Vorgang / Untersuchung
Untersuchungstag 1	1.	Anamnese
	2.	Allgemeine klinische Untersuchung
	3.	Spezielle ophthalmologische Untersuchung
	4.	Aufnahme der allgemeinen Daten
	5.	Ziehen des Kärtchens mit den Tropfvarianten
	6.	Applikation der lokalanästhetischen Augentropfen
	7.	Ästhesiometrie
	8.	Tonometrie
	9.	Schirmer Tränentest 2
Mindestens 2 Wochen	10.a	Während dieser Zeit (mit mindestens 1 Tag Abstand zu den Untersuchungstagen 1 und 2) Durchführung des Schirmer Tränentest 1 möglich
Untersuchungstag 2	11.	Allgemeine klinische Untersuchung
	12.	Spezielle ophthalmologische Untersuchung
	13.	Applikation der lokalanästhetischen Augentropfen
	14.	Ästhesiometrie
	15.	Tonometrie
	16.	Schirmer Tränentest 2
Mindestens 1 Tag nach Untersuchungstag 2	10.b	Nach dieser Zeit ggf. Schirmer Tränentest 1, wenn noch nötig

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wird von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen betreut und unter Verwendung des Statistikprogrammpaketes BMDP durchgeführt. Für die statistische Auswertung wird jedes Auge als eine statistische Einheit angesehen.

Der p-Wert gibt die Überschreitungswahrscheinlichkeit wieder, mit der im Falle einer wiederholten Messung ein vorhersagbares Ergebnis zu erzielen ist. Als statistisch signifikant

werden generell Unterschiede ab einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 5 % ($p \leq 0,05$) angesehen.

Zunächst werden vergleichend die Häufigkeitsverteilung für die Variablen Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge, Rasse und Charakter bestimmt. In Bezug auf das Geschlecht wird nur zwischen männlichen und weiblichen Hunden unterschieden, ohne Berücksichtigung des Kastrationszustandes. Als Lokalisations- und Streuungsmaße werden bei schiefer Verteilung der Medianwert mit den beiden Quartilen Q1 und Q3, die 50 % aller Daten enthalten, oder bei Normalverteilung der arithmetische Mittelwert mit der Standardabweichung berechnet.

In Anlehnung an den Studienaufbau (randomisiertes Blockdesign) erfolgt die statistische Auswertung zum Vergleich der Wirksamkeiten und der Nebenwirkungen der beiden Lokalanästhetika sowie der jeweiligen Dosierung mit einem oder zwei Tropfen mit Hilfe einer zwei- bzw. dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Lokalanästhetikums, der Tropfenzahl und der Messstelle (Programm BMDP2V). Nur auf diese Weise ist es möglich, in Form der Wechselwirkung zu überprüfen, ob der Dosierungseinfluss vom verwendeten Medikament abhängt oder nicht. Bei signifikantem Ergebnis erfolgt zur weiteren Eingrenzung der Unterschiede über den globalen Vergleich hinaus im Rahmen einer explorativen Datenanalyse zusätzlich der Vergleich der Dosierungen innerhalb der Lokalanästhetika bzw. der Vergleich der Lokalanästhetika bei gleicher Dosierung mit Hilfe des t-Tests für abhängige Stichproben (Programm BMDP3D).

Da bei der klinischen Studie außerdem als Kontrollvariablen das Geschlecht, das Alter, die Körpermasse, die Nasenlänge, die Rasse und der Charakter einen Einfluss auf die Messgrößen haben können, wird als Ergänzung eine an den Studienaufbau angelehnte Kovarianzanalyse mit dem Programm BMDP2V durchgeführt, bei der zunächst die globale Wirkung über alle Behandlungsvarianten hinweg erfasst wird. Auch hier schließt sich explorativ eine Kovarianzanalyse innerhalb jeder einzelnen Behandlungsvariante mit dem gleichen Programm an.

Es werden ebenfalls die Reaktionen auf die Untersuchungen (IOD und Ästhesiometrie) in die statistische Auswertung mit einbezogen. Dies erfolgt mit dem Cochran's Q-Test. Der Einfluss des Charakters auf diese Begleiterscheinungen wird mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test gerechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Die untersuchten Hunde werden im Zeitraum von August 2007 bis November 2008 im Klinikum Veterinärmedizin (Klinik für Kleintiere, Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen zur ophthalmologischen Untersuchung vorgestellt.

4.1.1 Geschlecht

Von den 60 untersuchten Hunden sind 32 weiblich und 28 männlich, von denen jeweils nur 9 nicht kastriert sind. Es besteht also ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern, wie aus Abbildung 28 gut zu erkennen.

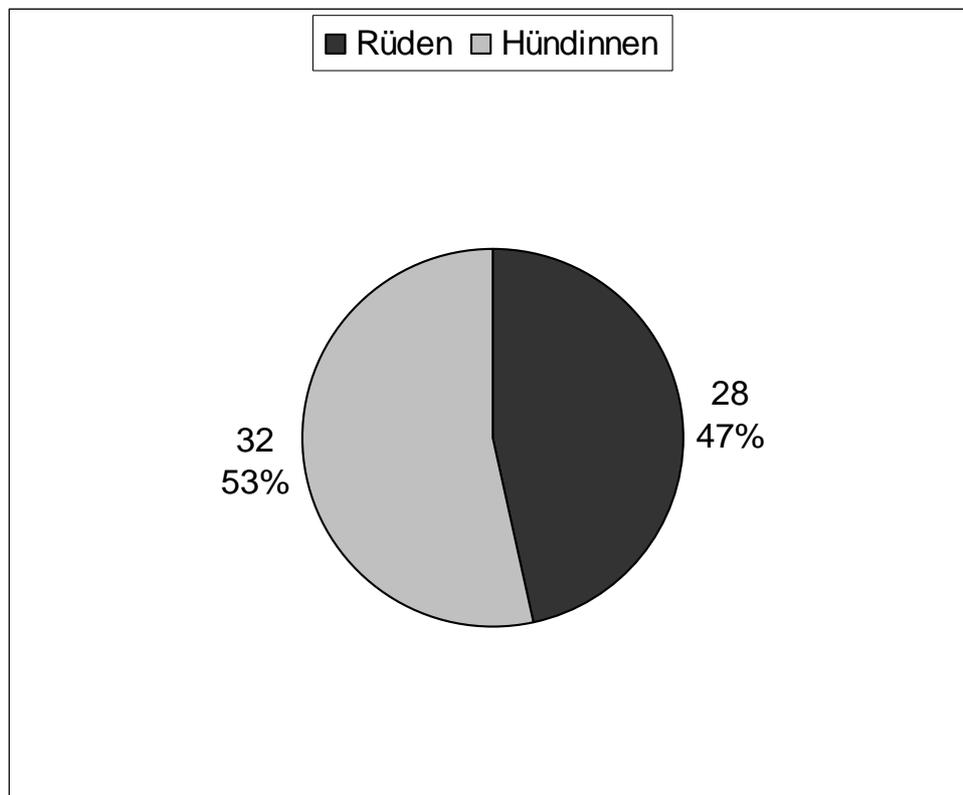


Abbildung 28: Absolute und relative Häufigkeit der Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde (n=60)

4.1.2 Alter

Das Alter reicht von 1,1 Jahren bis 15,4 Jahren. Es ergibt sich ein medianes (\bar{X}_{med}) Alter von 5,7 Jahren mit den Quartilen Q 1 von 3,3 Jahren und Q 3 von 8,8 Jahren. Bei den Hunden mit einem Alter von über 9 Jahren überwiegen die weiblichen Tiere, wodurch es zu einem höheren Altersdurchschnitt bei den Hündinnen kommt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Altersverteilung der Hunde in Bezug auf das Geschlecht (mit Angabe der Anzahl der Rüden bzw. Hündinnen) bzw. die Gesamtzahl von 60 Hunden mit Angabe des medianen Mittelwertes (\bar{X}_{med})

Geschlecht	Alter (Jahre)		
	Minimum	Maximum	\bar{X}_{med}
Rüden (n=28)	1,1	13,8	4,8
Hündinnen (n=32)	1,5	15,4	6,8
Gesamt (n=60)	1,1	15,4	5,7

4.1.3 Körpergewicht

Das Körpergewicht der Hunde variiert von 5,5 bis 42,5 kg. Der Median beträgt 20,0 kg Körpergewicht mit den Quartilen Q1 von 13,5 kg und Q3 von 29,9 kg.

4.1.4 Rassen

Vermeehrt sind Beagle (11 Hunde) und Deutsche Schäferhunde (9 Hunde) in der Studie vertreten. Eine weitere große Gruppe sind die Retriever, von denen 5 Labrador Retriever und 2 Golden Retriever sind. Es wird daher eine Einteilung in vier Gruppen vorgenommen: Beagle, Deutsche Schäferhunde, Retriever und andere Rassen bzw. Mischlinge. Diese vierte Gruppe stellt sich als sehr inhomogen dar. Sie umfasst kleine und große Hunderassen (15 Hunde) und 18 Mischlinge aller Art (Abbildung 29). Die Mischlinge stellen einen relativen Anteil von 54,5 % an dieser Gruppe dar. Je einmal vertreten sind folgende Rassehunde: Cairn Terrier, Dalmatiner, Deutsch Drahthaar, Deutscher Boxer, Deutscher Schäferhund, Deutsch Langhaar, Englischer Cocker Spaniel, Irischer Setter, Jack Russel Terrier, Kleiner Münsterländer, Parson Russel Terrier, Rottweiler, Tervueren, Weimaraner, West Highland White Terrier, Zwergschnauzer.

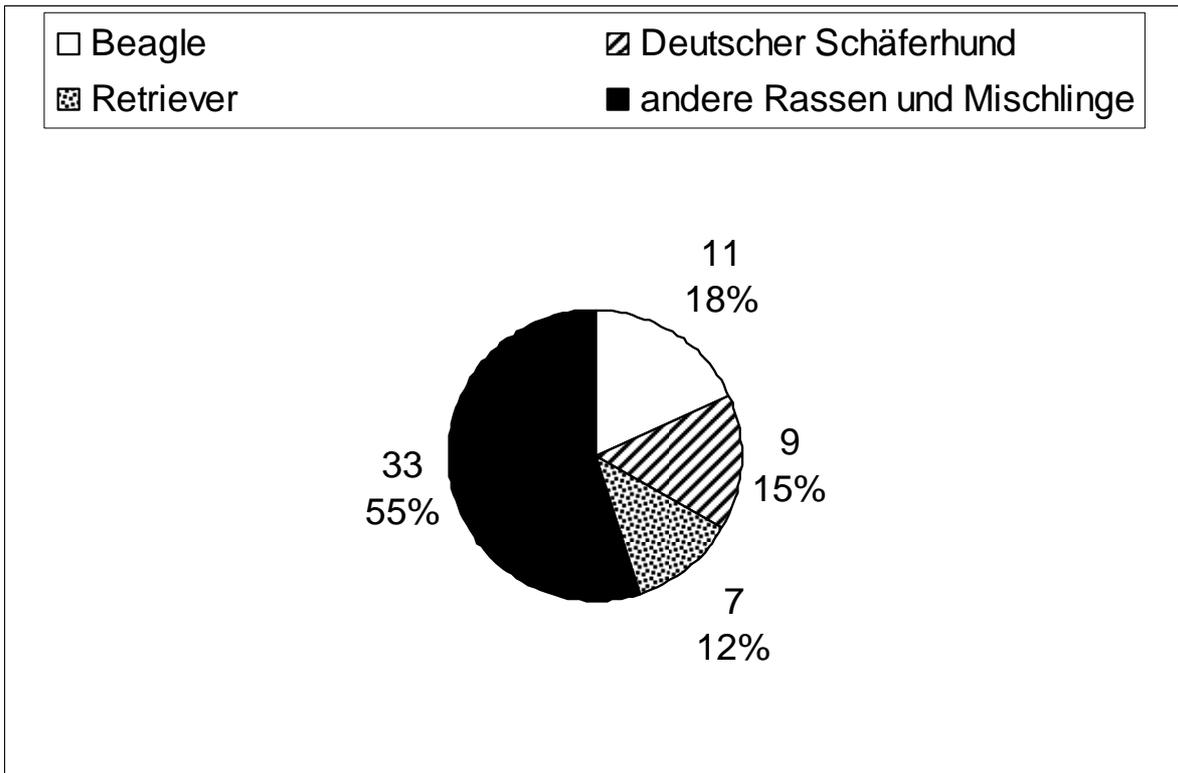


Abbildung 29: Absolute und relative Häufigkeit der Rassenverteilung der Hunde in die vier Rassegruppen der Beagle, Deutschen Schäferhunde, Retriever und anderen Rassen und Mischlinge

4.1.5 Nasenlänge

Bei der Messung der Nasenlängen werden Werte zwischen 4,1 cm und 12,8 cm erzielt. \bar{X}_{med} liegt bei 9,3 cm ($\pm 1,3$ cm). Betrachtet man also die nach der Verteilung der Nasenlänge mittleren 50 % der Hunde, ergibt sich eine Verteilung von 8,0 cm bis 10,6 cm. Man erhält außerdem die in Abbildung 30 dargestellte Verteilung unter Berücksichtigung der vier Rassegruppen.

Ergebnisse

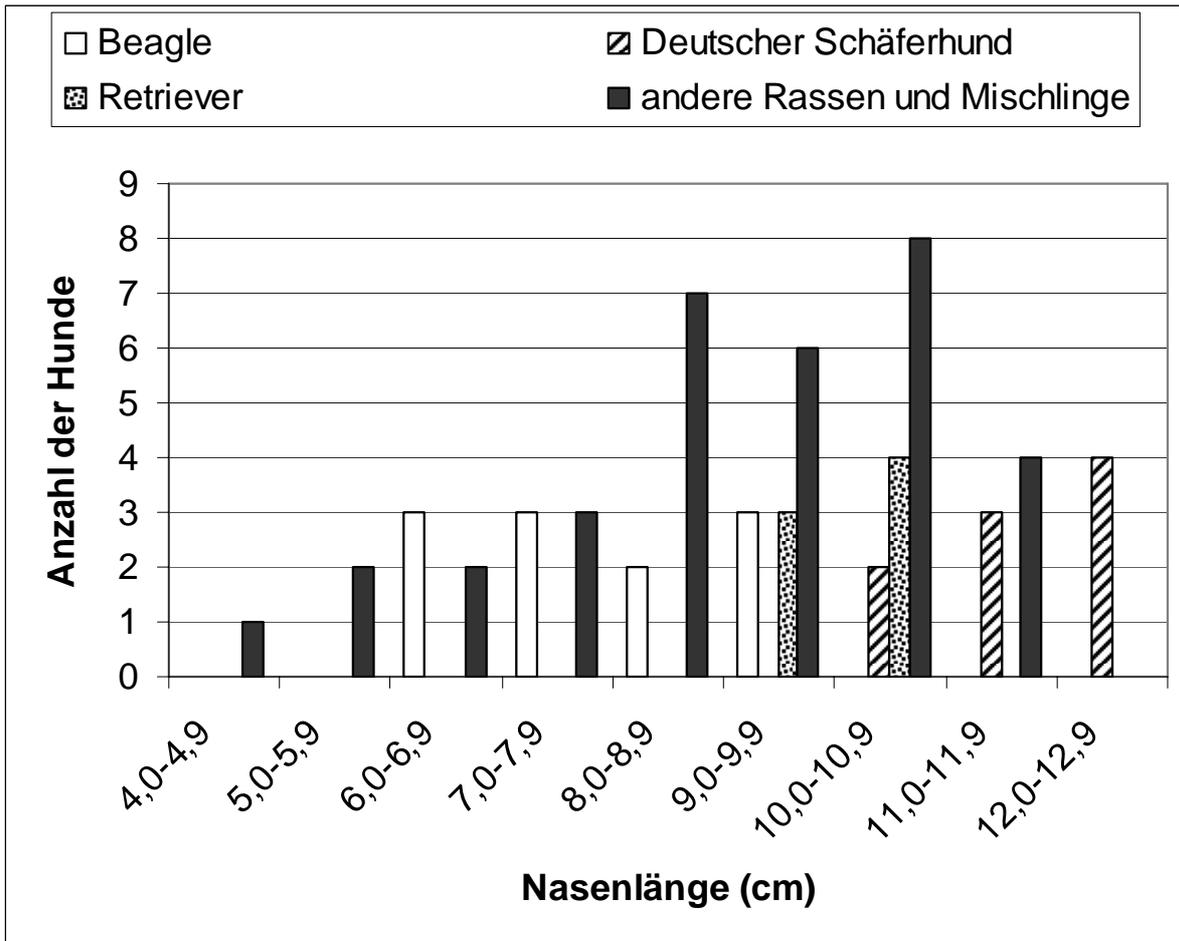


Abbildung 30: Absolute Häufigkeit der Nasenlängen der Hunde unter Berücksichtigung der Rassengruppe, nach ganzen Zentimetern (cm) gestaffelt

4.1.6 Charakter

Für die Berücksichtigung etwaiger Einflüsse durch den Charakter eines Hundes werden die Hunde in ruhige und nervöse Tiere eingeteilt. Diese Unterteilung findet in der folgenden Abbildung 31 Aufschluss, in der in Bezug auf jede Rasse im Einzelnen die Zahl der nervösen und ruhigen Hunde aufgeführt ist. Insgesamt werden 14 der 60 Hunde als nervös eingestuft, was einem relativen Anteil von 23 % entspricht. Bei den Beagle kommt ein ähnlich hoher Prozentsatz von 25 % vor, wohingegen die Gruppe der Deutschen Schäferhunde einen hohen relativen Anteil von 44 % an nervösen Hunden aufweist. Die Retriever stehen im größten Gegensatz dazu, da kein Vertreter als nervös eingestuft wird. Bei den anderen Rassen und Mischlingen kommen zu 19 % nervöse Hunde vor.

Ergebnisse

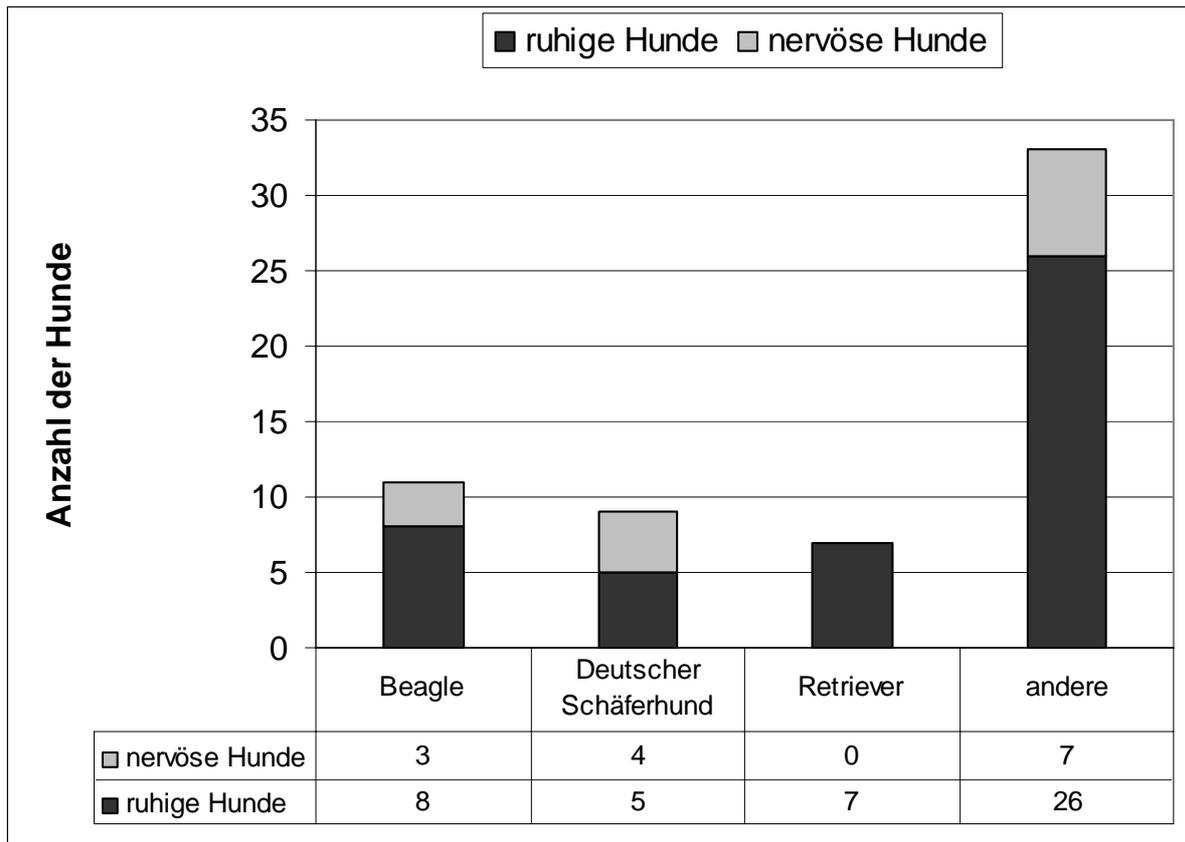


Abbildung 31: Absolute Häufigkeit der Hunde, die als nervöse bzw. ruhige Tiere innerhalb der vier Rassegruppen Beagle, Deutscher Schäferhund, Retriever und andere Rassen und Mischlinge eingeteilt werden

4.2 Ergebnisse nach Gabe der Lokalanästhetika

4.2.1 Ästhesiometrie

Die durch die unterschiedlichen Wirkstoffe und verschiedene Tropfenzahl bedingte Sensibilität wird an den fünf Messstellen (zentral, nasal, dorsal temporal, ventral) gesondert gemessen und ausgewertet.

An diesen fünf Messstellen (S1-S5) kommen Sensibilitäts-Äquivalente zwischen -5 und 25 vor. In der folgenden Tabelle 13 sind die unterschiedlichen Minimal- und Maximalwerte in Bezug auf die angewandte Kombination des Lokalanästhetikums in der jeweiligen Tropfenzahl aufgelistet. Hierbei fällt auf, dass in Reihe 4 (CC) die niedrigsten Maximalwerte erzielt werden.

Ergebnisse

Tabelle 13: Minimal- und Maximalwerte der Sensibilitäts-Äquivalente an den fünf Messstellen der Hornhaut (S1-S5) unter Berücksichtigung der Tropfvarianten (P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC=2 Tropfen Oxybuprocain, S1=zentrale Messstelle, S2=na-sale Messstelle, S3=dorsale Messstelle, S4=temporale Messstelle, S5=ventrale Messstelle)

Behandlungsvariante	Sensibilitäts-Äquivalent				
	S1	S2	S3	S4	S5
P	-5 bis 20	-5 bis 25	-5 bis 20	-5 bis 20	-5 bis 25
PP	-5 bis 15	-5 bis 20	-5 bis 15	-5 bis 20	-5 bis 10
C	-5 bis 25	-5 bis 15	-5 bis 25	-5 bis 15	-5 bis 20
CC	-5 bis 10	-5 bis 10	-5 bis 5	-5 bis 20	-5 bis 10

Bei der Ermittlung der Mittelwerte der Sensibilitäts-Äquivalente an den verschiedenen Messpunkten wird ihre Reihung noch deutlicher: ein Tropfen Proxymetacain besitzt eine schwächere mittlere (\bar{X}_{arithm}) Wirkung als 2 Tropfen Proxymetacain, welches in seiner Wirkung nur durch zwei Tropfen Oxybuprocain übertroffen wird. Ein Tropfen Oxybuprocain wiederum wirkt effektiver als ein Tropfen Proxymetacain, aber schlechter als zwei Tropfen von einem der beiden Wirkstoffe (Abbildung 32). Die Korrelation zwischen S_{gesamt} (S_{ges}) und allen einzelnen Werten für S1-S5 ist dabei in Abbildung 33 offensichtlich. Die Abstufung in der Reihenfolge der Behandlungsvarianten variiert in geringem Umfang, kehrt sich aber niemals um.

Tabelle 14 gibt wieder, in welcher Häufigkeit die verschiedenen Sensibilitäts-Äquivalente bei den Messungen bezogen auf alle fünf Messstellen vorkommen. Die beiden ersten Spalten beziehen sich dabei auf die Messungen, die bei eingezogenem Faden (0 mm Länge) gemacht werden. Wird dabei weiterhin nicht der Kornealreflex gezeigt, wird der Wert -5 angesetzt.

Ergebnisse

Tabelle 14: Absolute Häufigkeit des Vorkommens der Sensibilitäts-Äquivalente je Tropfvariante unter Zusammenfassung aller 5 Messstellen an der Hornhaut (je Tropfvariante 300 Messungen durch 5 Messstellen bei 60 Hunden)

Behandlungsvariante	Sensibilitäts-Äquivalent						
	-5	0	5	10	15	20	25
P	111	113	46	16	4	8	2
PP	141	114	37	5	2	1	0
C	156	87	31	11	8	5	2
CC	182	70	37	11	0	0	0

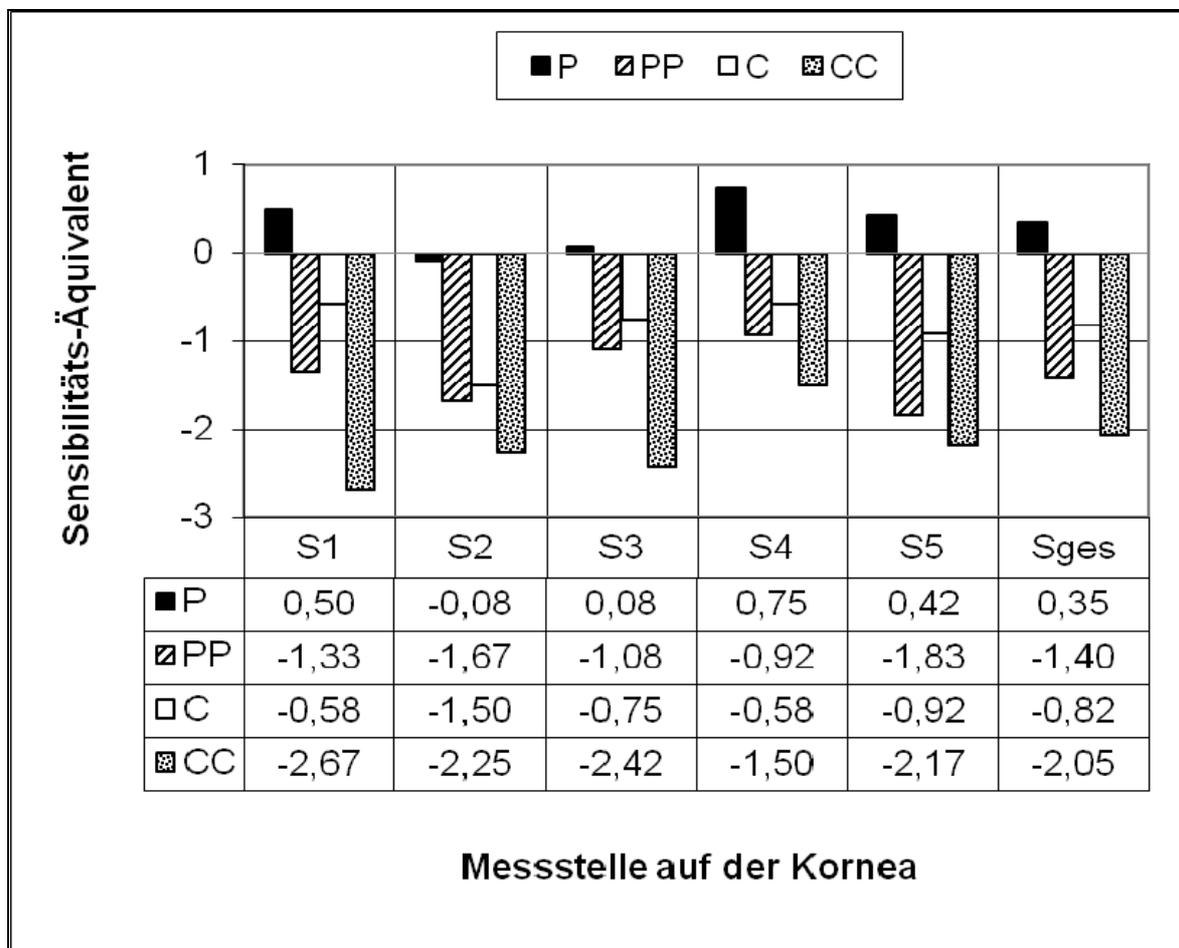


Abbildung 32: Durchschnittliche (\bar{X}_{arithm}) absolute Werte der benötigten Sensibilitäts-Äquivalente, um den Kornealreflex der Hunde (n=60) an den fünf Messstellen (S1-S5) nach Verabreichung der zwei Präparate in unterschiedlicher Tropfenanzahl zu erreichen. In der letzten Spalte ist der errechnete durchschnittliche (\bar{X}_{arithm}) Sensibilitäts-Äquivalent (S_{ges}) eingetragen, der sich aus den Sensibilitäts-Äquivalenten der fünf Messstellen S1-S5 ergibt (P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC=2 Tropfen Oxybuprocain, S1=zentrale Messstelle, S2=na-sale Messstelle, S3=dorsale Messstelle, S4=temporale Messstelle, S5=ventrale Messstelle)

Ergebnisse

Für die Ermittlung der Sensibilität der fünf kornealen Messstellen in ihrer Abhängigkeit von den Variablen (Lokalanästhetikum, Anzahl der Tropfen) erfolgt die Auswertung mit der dreifaktoriellen ANOVA.

Der Feststellung, dass Proxymetacain eine geringere anästhesiologische Wirkung als Oxybutyprocain besitzt, und zwar sowohl nach der Gabe von einem als auch von zwei Tropfen, wird bei globaler Betrachtung mit statistischer Signifikanz untermauert (Tabelle 15).

Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Messstellen ($p=0,093$) festzustellen. Ebenso wenig kommen Wechselwirkungen zwischen den drei Variablen in unterschiedlicher Betrachtung der Kombinationen vor.

Tabelle 15: Einfluss des Lokalanästhetikums (LA), der Anzahl der Tropfen (AT) und der Messstelle auf die korneale Sensibilität in dreifaktorieller Varianz-Analyse mit Überprüfung der Wechselwirkungen (\times) zwischen diesen Variablen

Variable	p- Wert	Statistische Signifikanz
Lokalanästhetikum (LA)	0,014	signifikant
Anzahl der Tropfen (AT)	0,003	signifikant
Wechselwirkung LA \times AT	0,639	nicht signifikant
Messstelle (S)	0,093	nicht signifikant
Wechselwirkung LA \times S	0,948	nicht signifikant
Wechselwirkung AT \times S	0,487	nicht signifikant
Wechselwirkung LA \times AT \times S	0,435	nicht signifikant

Berechnet man daraufhin explorativ, welche statistisch signifikanten Unterschiede in der kornealen Sensibilität zwischen der Tropfenanzahl innerhalb eines festgesetzten Lokalanästhetikums bzw. zwischen den Lokalanästhetika bei festgesetzter Tropfenanzahl auftreten, erhält man die folgenden p-Werte in Tabelle 16:

Ergebnisse

Tabelle 16: Vergleich der verabreichten Tropfenanzahl innerhalb der Lokalanästhetika bzw. Vergleich der Lokalanästhetika bei gleicher Tropfenanzahl mit zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholungen bezüglich Lokalanästhetikum bzw. Tropfenanzahl und Messstelle in Bezug auf die korneale Sensibilität

Festgesetzte Variable	Vergleich zwischen	p-Wert	Statistische Signifikanz
Proxymetacain	1 und 2 Tropfen	0,062	nicht signifikant
Oxybuprocain	1 und 2 Tropfen	0,086	nicht signifikant
1 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,007	signifikant
2 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,044	signifikant

Es wird ersichtlich, dass nur bei der getrennten Betrachtung der verabreichten Tropfenanzahl (sowohl bei 1 als auch bei 2 Tropfen) zwischen Proxymetacain und Oxybuprocain ein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Die übrigen Vergleiche -bei festgesetztem Lokalanästhetikum- führen zu Ergebnissen, die über der Grenze der statistischen Wahrscheinlichkeit liegen.

Bei der Bestimmung der dreifaktoriellen Varianzanalyse der Kovariablen Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge, Rasse und Charakter in Bezug auf die Sensibilität erhält man die folgenden Ergebnisse (Tabelle 17):

Tabelle 17: Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge, Rasse, Charakter) auf die korneale Sensibilität in dreifaktorieller Kovarianzanalyse

Kovariable	p-Wert	Statistische Signifikanz
Geschlecht	0,910	nicht signifikant
Alter	0,013	signifikant
Gewicht	0,909	nicht signifikant
Nasenlänge	0,867	nicht signifikant
Rasse	0,447	nicht signifikant
Charakter	0,900	nicht signifikant

Bei der zusätzlichen Berechnung des Alterseinflusses mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich der Anzahl der Augentropfen bzw. des Lokalanästhetikums und der Messstelle kommen bei Betrachtung des Lokalanästhetikums bzw. der Tropfenanzahl folgende Wahrscheinlichkeitsverteilungen zustande (Tabelle 18):

Ergebnisse

Tabelle 18: Vergleich des Alterseinflusses der verabreichten Tropfenanzahl bzw. Lokalanästhetika mit zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholungen bezüglich der Anzahl der Augentropfen bzw. Lokalanästhetika und Messstelle in Bezug auf die korneale Sensibilität

Festgesetzte Variable	Vergleich zwischen	p-Wert	Statistische Signifikanz
Proxymetacain	1 und 2 Tropfen	0,001	signifikant
Oxybuprocain	1 und 2 Tropfen	0,097	nicht signifikant
1 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,003	signifikant
2 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,167	nicht signifikant

Tabelle 18 gibt Aufschluss darüber, dass der Einfluss des Alters auf die Hornhautsensibilität bei der Verabreichung von Proxymetacain statistisch signifikant zum Ausdruck kommt, während dies bei Oxybuprocain nicht der Fall ist. Wird nur ein Tropfen appliziert, kommt es ebenfalls zu einem statistisch signifikant feststellbaren Alterseinfluss beim Vergleich zwischen den beiden Präparaten. Werden allerdings zwei Tropfen verabreicht, ist der p-Wert oberhalb der Signifikanzgrenze.

Mit zunehmendem Alter kommt es unter Lokalanästhesie zu einer statistisch signifikanten Abnahme der kornealen Sensibilität.

Bei der explorativen Analyse dieses Einflussfaktors werden die p-Werte und Regressionskoeffizienten für die vier verschiedenen Behandlungsvarianten berechnet und in Tabelle 19 aufgeführt. Diese Regressionskoeffizienten geben an, um wieviel Sensibilitäts-Äquivalent pro Jahr die korneale Sensibilität unter Lokalanästhesie abnimmt. Auffällig ist dabei, dass nur nach der Gabe von einem Tropfen Proxymetacain ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) folgt. Hierbei ist dementsprechend auch der Regressionskoeffizient mit Abstand zu den anderen am deutlichsten negativ: nach der Applikation von einem Tropfen Proxymetacain kommt es also zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Sensibilität um 0,46 Sensibilitäts-Äquivalente pro weiteres Lebensjahr.

Ergebnisse

Tabelle 19: Explorative Analyse des Einflussfaktors Alter auf die durchschnittlichen kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (S_{ges}) mit Angabe der statistischen Signifikanz und dem Regressionskoeffizienten

Behandlungsvariante	Regressionskoeffizient	p-Wert	Statistische Signifikanz
1 Tropfen Proxymetacain	-0,45	<0,001	signifikant
2 Tropfen Proxymetacain	-0,20	0,123	nicht signifikant
1 Tropfen Oxybuprocain	-0,22	0,092	nicht signifikant
2 Tropfen Oxybuprocain	-0,14	0,278	nicht signifikant

Geschlecht, Gewicht, Nasenlänge, Rasse und Charakter haben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sensibilität der Hornhaut (Tabelle 17). Dennoch kann hierbei angemerkt werden, dass es bei der Betrachtung der Wechselwirkung von der Anzahl der Tropfen mit der Rasse zu einem Ergebnis nahe der statistisch signifikanten Grenze kommt: der p-Wert liegt bei 0,0505. Die Wechselwirkung mit dem Lokalanästhetikum ergibt dagegen einen p-Wert von 0,60. Zusätzlich ist aus Abbildung 33 als Tendenz abzulesen, dass die Beagle die unempfindlichsten Hunde sind, gefolgt von den Deutschen Schäferhunden und der inhomogenen Gruppe der anderen Rassen und Mischlinge. Deutlich von deren Sensibilitätswerten entfernt und als sensibelste Rasse (Sensibilitäts-Äquivalent im positiven Bereich) zeigen sich die Retriever. Dies bestätigt die klinische Vermutung, dass Unterschiede der kornealen Empfindlichkeit zwischen verschiedenen Rassen bestehen: Besonders die Retriever fallen durch eine erhöhte Sensibilität während der Untersuchung auf.

Ergebnisse

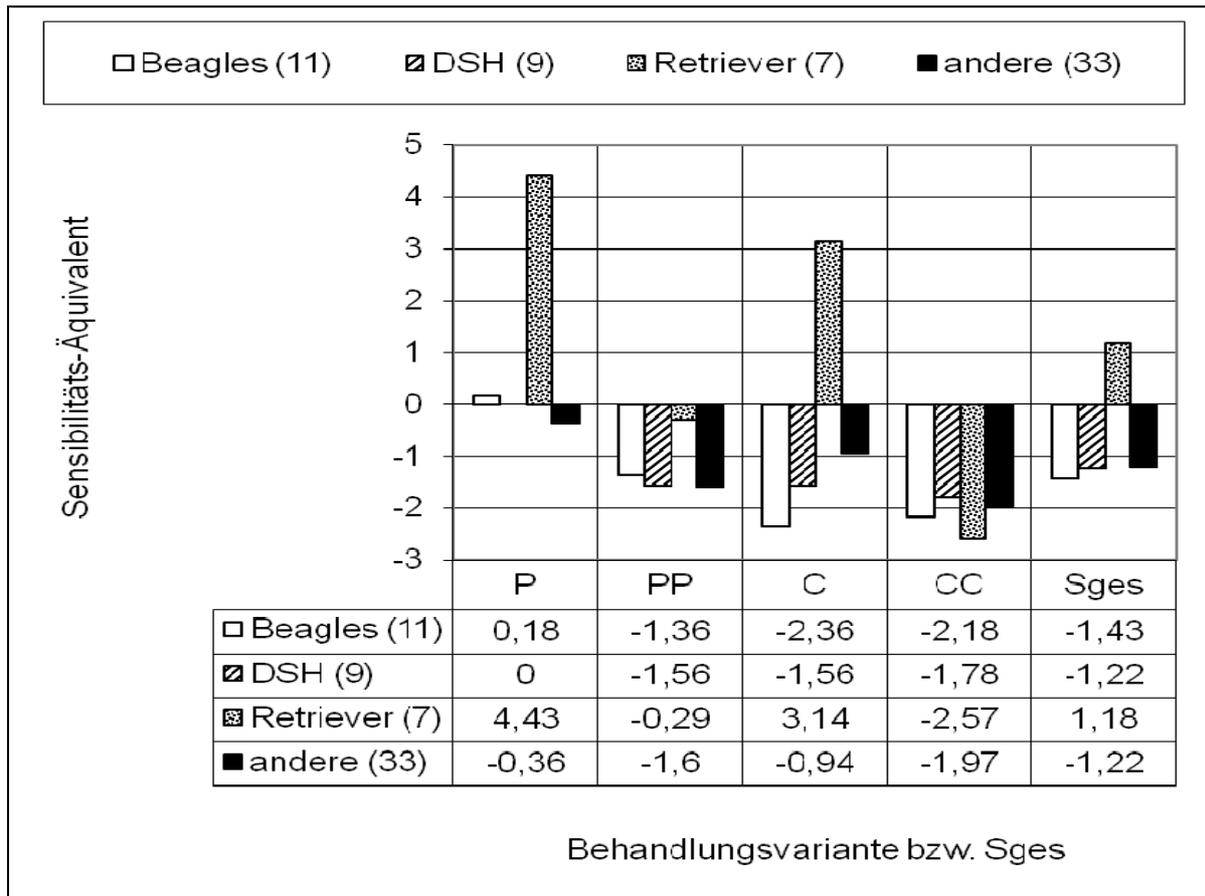


Abbildung 33: Korneale Sensibilitäts-Schwellenwerte der verschiedenen Rassegruppen (mit Angabe der Anzahl untersuchter Hunde in Klammern) nach den verschiedenen Behandlungsvarianten (P, PP, C, CC) bzw. als \bar{X}_{arith} aus diesen Werten (P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC= 2 Tropfen Oxybuprocain)

Während der Ästhesiometrie kann es beim Auftreffen der Nylonfadenspitze auf die Hornhaut neben dem reflektorischen Zusammenkneifen der Lider zu weiteren Reaktionen und Folgeverhalten von Seiten des Hundes kommen. Diese Reaktionen werden bei allen 60 Hunden nach Verabreichung der vier Behandlungsvarianten notiert, so dass theoretisch maximal 240 Beobachtungen getätigt werden können. Diese Reaktionen sind entweder die willkürliche Retraktion des Bulbus (1 Fall bei 240 Messungen) oder der über das spontane Kneifen hinaus anhaltende unwillkürliche Blepharospasmus (12maliges Auftreten bei 240 Messungen), der bei 11 Hunden zu beobachten war und innerhalb von 5 Sekunden vorübergeht. Mittels Cochran's Q-Test kann keine statistische Signifikanz in der Häufigkeit und Verteilung der Reaktionen ermittelt werden (Tabelle 20).

Ergebnisse

Tabelle 20: Wahrscheinlichkeit, mit der es durch die bei jedem Hund (n=60) je Behandlungsvariante (n=4) durchgeführte Ästhesiometrie (n=240) ohne Berücksichtigung der Messstelle neben dem kurzzeitigen Zusammenkneifen der Lider zu einem weiteren Mechanismus (Retraktion des Bulbus oder länger andauernder Blepharospasmus) kommt

Zusätzlich erfolgende Reaktion von Seiten der Hunde	p- Wert	Statistische Signifikanz
Retraktion des Bulbus	0,392	nicht signifikant
Länger andauernder Blepharospasmus	0,317	nicht signifikant

4.2.2 Intraokularer Druck

Der intraokulare Druck (IOD) wird 236 Mal gemessen, d.h. dass bei zwei Hunden der IOD an je einem Untersuchungstag nicht gemessen wurde. Dies ist in einem Defekt des Gerätes an einem der Untersuchungstage begründet. Der IOD zeigt in Abhängigkeit vom Wirkstoff und der Tropfenanzahl folgende Werte, die in Tabelle 21 aufgeführt sind.

Tabelle 21: Durchschnittliche Werte des intraokularen Druckes (IOD) in Millimeter Quecksilbersäule (mm Hg) nach Gabe der zwei Lokalanästhetika (LA) in unterschiedlicher Tropfenanzahl mit Angabe der untersuchten Augen pro Tropfvariante und mit Angabe der Differenzen des IOD (Δ IOD) zwischen den Lokalanästhetika und der Tropfenanzahl in mm Hg
(P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC=2 Tropfen Oxybuprocain)

Lokalanästhetikum	IOD in mm Hg nach Gabe von		
	1 Tropfen LA (Anzahl der untersuchten Augen)	2 Tropfen LA (Anzahl der untersuchten Augen)	Δ IOD (P-PP bzw. C-CC)
Proxymetacain	12,16 (58)	11,09 (60)	1,07
Oxybuprocain	11,79 (60)	10,72 (58)	1,07
Δ IOD (P-C bzw. PP-CC)	0,37	0,37	

Die statistische Analyse des intraokularen Druckes in Bezug zum lokalanästhetischen Präparat und zur Tropfenanzahl ergibt mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse die in Tabelle 22 abgebildeten p-Werte, nach denen die Anzahl der Tropfen einen statistisch signifikanten Einfluss auf den intraokularen Druck nimmt. Im Vergleich zur Gabe von einem Tropfen nimmt der IOD bei der Verabreichung des zweiten Tropfens bei beiden Wirkstoffen identisch um 1,07 mm Hg ab (Abbildung 34). Es besteht außerdem zwischen den beiden Präparaten ein

Ergebnisse

Gefälle, das sowohl bei Gabe von einem Tropfen als auch von zwei Tropfen Proxymetacain 0,37 mm Hg beträgt (Abbildung 34). Es besteht zwischen den beiden Präparaten aber kein statistisch signifikant unterschiedlicher Einfluss.

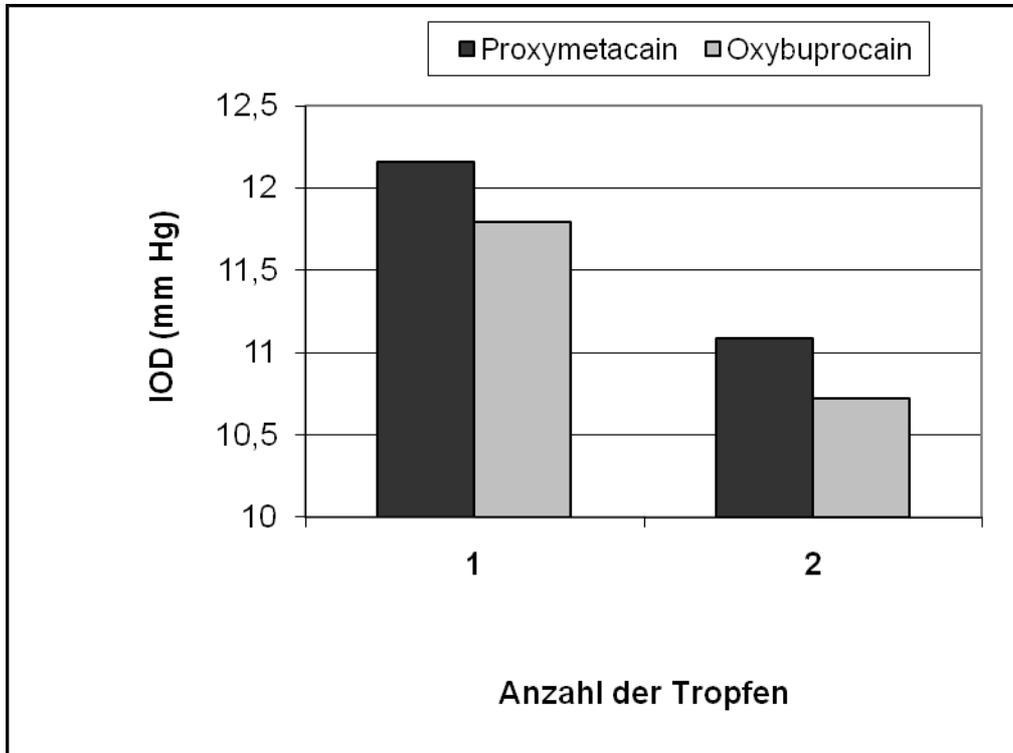


Abbildung 34: Durchschnittliche Werte des intraokularen Druckes (IOD) in Millimeter Quecksilbersäule (mm Hg) bei den zwei Präparaten in Abhängigkeit von der Tropfenanzahl, gemessen bei 60 (1 Tropfen Oxybuprocain, 2 Tropfen Proxymetacain) bzw. bei 58 Hunden (1 Tropfen Proxymetacain, 2 Tropfen Oxybuprocain)

Es sind keine Wechselwirkungen ($p=1,000$) zwischen der Art des Lokalanästhetikums und der Tropfenanzahl auszumachen.

Tabelle 22: Einfluss der Variablen Lokalanästhetikum (LA) und Anzahl der Augentropfen (AT) auf den intraokularen Druck in zweifaktorielle Analyse

Variable	p- Wert	Statistische Signifikanz
Lokalanästhetikum (LA)	0,152	nicht signifikant
Anzahl der Tropfen (AT)	0,006	signifikant
Wechselwirkung LA × AT	1,000	nicht signifikant

Nach explorativer Analyse der Tropfenanzahl innerhalb eines Lokalanästhetikums, kommt man zu folgenden p-Werten (Tabelle 23):

Ergebnisse

Tabelle 23: Vergleich der verabreichten Tropfenanzahl innerhalb der Lokalanästhetika mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben in Bezug auf den intraokularen Druck

Festgesetzte Variable	Vergleich zwischen	p-Wert	Statistische Signifikanz
Proxymetacain	1 und 2 Tropfen	0,020	signifikant
Oxybuprocain	1 und 2 Tropfen	0,020	signifikant

Unter besonderer Berücksichtigung der Kovarianzen Geschlecht, Alter, Gewicht und Nasenlänge ergeben sich für den intraokularen Druck die in Tabelle 24 aufgeführten Ergebnisse, die besagen, dass nur das Alter des Hundes eine statistisch signifikante Auswirkung auf den IOD besitzt. Die anderen Einflussfaktoren (Geschlecht, Gewicht, Nasenlänge) führen zu keinen statistisch signifikanten Auswirkungen

Tabelle 24: Analyse der Auswirkung der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge) auf den intraokularen Druck

Kovariablen	p- Wert	Statistische Signifikanz
Geschlecht	0,335	nicht signifikant
Alter	< 0,0001	signifikant
Gewicht	0,147	nicht signifikant
Nasenlänge	0,948	nicht signifikant

Explorativ wird der Alterseinfluss mit Hilfe einer einfaktoriellen Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich des Lokalanästhetikums bzw. der Anzahl der Tropfen berechnet, so dass folgende p-Werte zustande kommen, die alle hoch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bedeuten (Tabelle 25). So wundert es nicht, dass auch alle anschließend errechneten p-Werte aus der Korrelationsanalyse unter der statistischen Signifikanzgrenze liegen (Tabelle 26).

Ergebnisse

Tabelle 25: Einfaktorielle ANOVA der verabreichten Tropfenanzahl bzw. Lokalanästhetika unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter in Bezug auf den intraokularen Druck

Festgesetzte Variable	Vergleich zwischen	p-Wert	Statistische Signifikanz
Proxymetacain	1 und 2 Tropfen	<0,0001	signifikant
Oxybuprocain	1 und 2 Tropfen	<0,0001	signifikant
1 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	<0,0001	signifikant
2 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	<0,0001	signifikant

Mit zunehmendem Alter und zunehmender Anzahl der Tropfen kommt es zu einem zunehmenden Abfall des IOD. Es handelt sich also bei allen vier Behandlungsvarianten um negative Regressionskoeffizienten, die zudem alle mit statistischer Signifikanz in Erscheinung treten (Tabelle 26). Die Regressionskoeffizienten in Bezug auf das Alter sind stärker negativ, wenn nur ein Tropfen verabreicht wird und die Verabreichung von zwei Tropfen Oxybuprocain ist die Behandlungsvariante, die in Bezug auf das Alter den geringsten Regressionskoeffizienten und eine vergleichsweise schwächere Signifikanz besitzt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Explorative Analyse des Einflussfaktors Alter auf den intraokularen Druck mit Angabe der statistischen Signifikanz und dem Regressionskoeffizienten

Behandlungsvariante	Regressionskoeffizient	p-Wert	Statistische Signifikanz
1 Tropfen Proxymetacain	-0,65	<0,001	signifikant
2 Tropfen Proxymetacain	-0,54	<0,001	signifikant
1 Tropfen Oxybuprocain	-0,63	<0,001	signifikant
2 Tropfen Oxybuprocain	-0,42	0,001	signifikant

Während der Tonometrie kann es beim Auftreffen der Messspitze auf die Hornhaut neben dem reflektorischen kurzzeitigen Blepharospasmus zu zusätzlichen konsekutiven Bewegungen von Seiten des Hundes kommen. Dies ist entweder die Retraktion des Bulbus (16maliges Auftreten bei 240 Messungen) oder der anhaltende Blepharospasmus (2maliges Auftreten bei 240 Messungen), der bei zwei Hunden zu beobachten ist und innerhalb von 5 Sekunden vorübergeht. Mittels Cochran´s Q-Test kann kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit und Verteilung des anhaltenden Blepharospasmus ermittelt werden.

Ergebnisse

Die Retraktion des Bulbus dagegen tritt mit einer statistisch signifikanten Häufigkeit vermehrt nach der Gabe von nur einem Tropfen Proxymetacain auf (Tabelle 27).

Tabelle 27: Wahrscheinlichkeit, mit der es durch die Tonometrie neben dem kurzzeitigen Zusammenkneifen der Lider zu einem weiteren reflektorischen Mechanismus (Retraktion des Bulbus oder länger andauernder Blepharospasmus) kommt

Zusätzlich erfolgende Reaktion von Seiten der Hunde	p-Wert	Statistische Signifikanz
Retraktion des Bulbus	0,0003	signifikant
Länger andauernder Blepharospasmus	0,1116	nicht signifikant

4.2.3 Schirmer Tränentest 2

Die Unterschiede der erreichten Tränenproduktionsmenge im STT 2 sind in Tabelle 28 aufgeführt und in Abbildung 35 graphisch dargestellt. Die gemessenen Differenzen zwischen den beiden Wirkstoffen betragen nach Gabe von einem Tropfen 2,96 mm/min, nach Gabe von zwei Tropfen 3,13 mm/min. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied durch das applizierte Lokalanästhetikum, so dass sowohl die Gabe von einem als auch von zwei Tropfen des Oxybuprocain eine statistisch signifikant geringere Tränenproduktion als Proxymetacain bewirkt (Tabelle 29). Die Auswirkung der Anzahl der Tropfen weist keinen statistisch signifikanten Unterschied auf, ebenso ist keine Wechselwirkung zwischen Lokalanästhetikum und Tropfenanzahl festzustellen (Tabelle 29).

Tabelle 28: Durchschnittliche Werte des Schirmer Tränentest 2 (STT 2) nach Verabreichung der zwei Präparate in unterschiedlicher Tropfenanzahl mit Angaben in Millimetern (mm) pro Minute (min) bei 60 Hunden und Angabe der untersuchten Augen pro Tropfvariante (P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC=2 Tropfen Oxybuprocain)

Behandlungsvariante (Anzahl der untersuchten Augen)	STT 2 (mm/min)
P (56)	17,67
PP (57)	16,91
C (59)	14,71
CC (58)	13,78

Ergebnisse

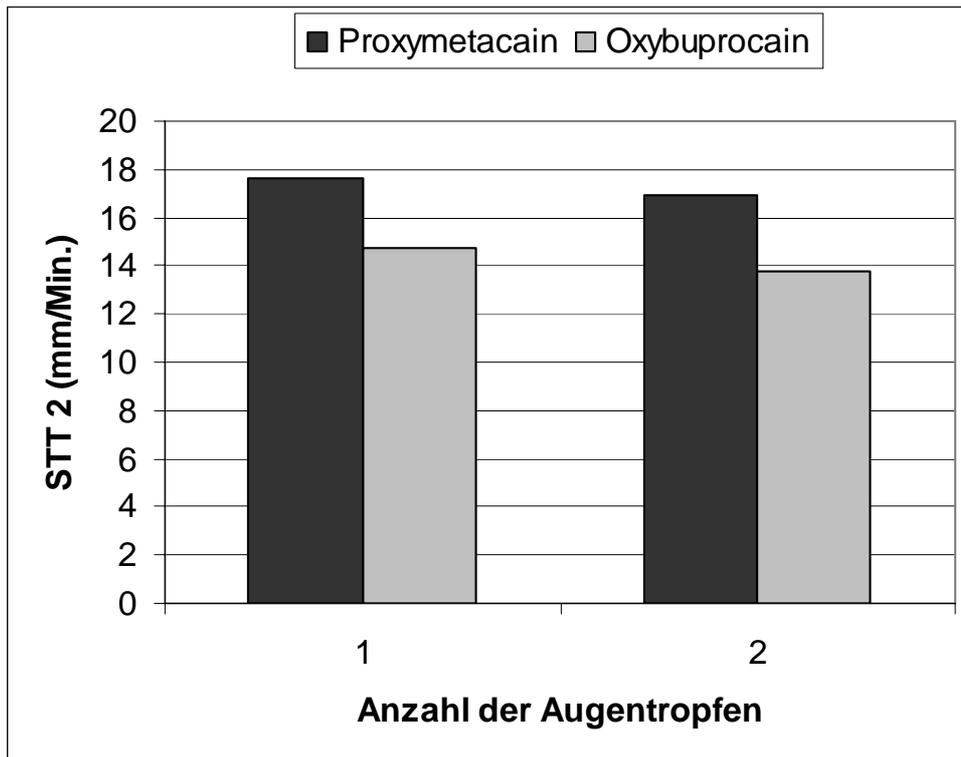


Abbildung 35: Durchschnittliche Werte des Schirmer Tränentest 2 (STT 2) bei beiden Präparaten in unterschiedlicher Tropfenanzahl mit Angaben in Millimetern (mm) pro Minute (min) bei 60 Hunden

Tabelle 29: Einfluss der Variablen Lokalanästhetikum (LA) und Anzahl der Augentropfen (AT) auf den Schirmer Tränentest 2 in zweifaktorielle Analyse

Variable	p-Wert	Statistische Signifikanz
Lokalanästhetikum (LA)	< 0,0001	signifikant
Anzahl der Tropfen (AT)	0,111	nicht signifikant
Wechselwirkung LA × AT	0,905	nicht signifikant

Nach explorativer Analyse des Lokalanästhetikums innerhalb einer festgesetzten Tropfenanzahl, kommt man zu folgenden p-Werten (Tabelle 30):

Tabelle 30: Vergleich der verabreichten Lokalanästhetika innerhalb der festgesetzten Tropfenanzahl mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben in Bezug auf den Schirmer Tränentest 2

Festgesetzte Variable	Vergleich zwischen	p-Wert	Statistische Signifikanz
1 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,0018	signifikant
2 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,0003	signifikant

Ergebnisse

Bei beiden Tropfenanzahlen kommt es zu statistisch signifikanten p-Werten, die den bereits global errechneten statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Präparaten unterstreichen.

Es wurden bei den ersten untersuchten Hunden nicht nach jeder Tropfvariante die STT 2 genommen, sondern nur an einem der beiden Untersuchungstage. Dadurch fehlen insgesamt 10 Messwerte des STT 2.

Bei der Untersuchung der Auswirkung der Kovariablen auf den Schirmer Tränentest 2 wird folgende Feststellung gemacht: die Körpermasse nimmt einen statistisch signifikanten Einfluss auf die im STT 2 gemessene Tränenproduktion (Tabelle 31).

Tabelle 31: Analyse der Auswirkung der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge) auf den Schirmer Tränentest 2

Kovariable	p- Wert	Statistische Signifikanz
Geschlecht	0,590	nicht signifikant
Alter	0,614	nicht signifikant
Gewicht	0,002	signifikant
Nasenlänge	0,740	nicht signifikant

Nach explorativer Betrachtung des Gewichtseinflusses mit einfaktorieller Kovarianzanalyse mit Messwiederholungen bezüglich Lokalanästhetikum bzw. Anzahl der Tropfen erhält man folgende p-Werte (Tabelle 32):

Tabelle 32: Einfaktorielle ANOVA der verabreichten Tropfenanzahl bzw. Lokalanästhetika unter Berücksichtigung der Kovariablen Gewicht auf den Schirmer Tränentest

Festgesetzte Variable	Vergleich zwischen	p-Wert des Gewichtseinflusses	Statistische Signifikanz
Proxymetacain	1 und 2 Tropfen	0,049	signifikant
Oxybuprocain	1 und 2 Tropfen	0,0005	signifikant
1 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,017	signifikant
2 Tropfen	Proxymetacain und Oxybuprocain	0,005	signifikant

Mittels Korrelationsanalyse wird anschließend berechnet, dass hierbei eine positive Korrelation zwischen Gewicht des Hundes und Tränenproduktion besteht. Die Steigerung der

Ergebnisse

Tränenproduktion beträgt die in Abhängigkeit von der Behandlungsvariante (P, PP, C, CC) die in Tabelle 33 errechneten Regressionskoeffizienten, die alle eng beieinander liegen.

Die anderen Kovariablen (Geschlecht, Alter und Nasenlänge) führen zu keinen statistisch signifikanten Auswirkungen (Tabelle 31).

Tabelle 33: Explorative Korrelationsanalyse des Einflussfaktors Gewicht auf den Schirmer Tränen Test 2 mit Angabe der statistischen Signifikanz und dem Regressionskoeffizienten

Behandlungsvariante	Regressionskoeffizient	p-Wert	Statistische Signifikanz
1 Tropfen Proxymetacain	0,39	0,003	signifikant
2 Tropfen Proxymetacain	0,30	0,024	signifikant
1 Tropfen Oxybuprocain	0,39	0,002	signifikant
2 Tropfen Oxybuprocain	0,38	0,004	signifikant

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

Für die Erstellung der vorliegenden Arbeit wird die Feststellung zugrunde gelegt, dass beide Augen die gleiche Sensibilität aufweisen. Daher kann jede der vier Tropfmöglichkeiten (P, PP, C, CC) innerhalb von zwei Terminen an einem Hund getestet werden. Diese Feststellung basiert auf den Ergebnissen mehrerer Studien bei Hunden, Katzen und Pferden, die keine signifikanten Unterschiede zwischen rechtem und linkem Auge ergeben (Blocker und van der Woerdt 2001; Stiles et al. 2001; Wagner 2002; Good et al. 2003; Kafarnik 2003; Kaps 2003; Kaps et al. 2003; Cullen et al. 2005; Binder und Herring 2006). Auch der intraokulare Druck beim gesunden Menschen und Tieren (Baudouin und Gastaud 1994; Görig et al. 2006; Rusanen et al. 2010) bzw. die Sensibilität bei augengesunden Menschen ergeben zwischen rechtem und linkem Auge statistisch gleiche Ergebnisse (Polse et al. 1978).

Da bei den untersuchten Hunden keiner eine vom Farbton Braun abweichende Irisfarbe aufweist, wird auf die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Irisfarbe und Hornhautsensibilität in dieser Studie verzichtet. Außerdem ergeben humanmedizinische Studien widersprüchliche, oft nicht reproduzierbare und daher fragwürdige Einflüsse der Irisfarbe auf die Hornhautsensibilität (Boberg-Ans 1956; Millodot 1975; Millodot 1976; Millodot et al. 1978; Henderson et al. 2005; Acosta et al. 2006). Stellvertretend soll eine der vielen Studien von Millodot aufgeführt werden, die nicht nur den Einfluss der Irisfarbe, sondern auch einen ethnischen Einfluss aufführt: so weist die Hornhaut eines Kaukasiers im Schnitt eine zweifach höhere Sensibilität auf als die eines Nicht-Kaukasiers. Kaukasische Menschen mit blauen Augen sind außerdem noch zwei Mal sensibler als braunäugige Kaukasier. Eine Ursache für diese Sensibilitätsunterschiede ist nicht bekannt (Millodot 1975).

Dagegen ist beim Hund bereits bekannt, dass rassebedingt bzw. durch den Einfluss der Kopfform eine unterschiedliche Sensibilität zustande kommt. Brachyzephalie Hunde sind weniger sensibel als meso- oder doliozephale (Barrett et al. 1991; Blocker und van der Woerdt 2001; Kafarnik 2003; Kaps 2003). Kafarnik weist mit ihren histologischen und ästhesiometrischen Untersuchungen darauf hin, dass die verminderte Sensibilität brachyzephaler Hunde- und Katzenrassen in der geringeren Nervenzelldichte in der Kornea begründet sein kann. Sie kann aber aufgrund der geringen Anzahl an brachyzephalen Tieren (9 Hunde, 3 Katzen) keine statistische Auswertung innerhalb der Gruppe der Brachyzephalen liefern (Kafarnik 2003).

Kritisch anzumerken ist, dass ihre Auflistung der Studiehunde nicht nur brachy- und mesozephe Hunderassen beinhaltet, sondern auch solche, die nach Brehm et al. als doliozephale Hunde eingestuft werden. Diese Unterscheidung nimmt Kafarnik allerdings nicht vor, sondern zählt diese nach Brehm et al. als doliozephale geltenden Rassen nach „der Schädelform“ ohne weitere Begründung oder Angabe der Quelle zu den Brachy- oder Mesozephalen. Ebenfalls ist aus der Liste der gesamten Hunde nicht zu erkennen, welche überhaupt als brachy- bzw. mesozephal gelten (Kafarnik 2003). Doliozephale Hunde gelten jedoch als die sensibelsten, da sie die niedrigsten CTT besitzen (Barrett et al. 1991). Herring et al. verwenden daher in ihrer Studie von 2005 zur Untersuchung der Wirkdauer von Proxymetacain nur doliozephale Rassen bzw. Mischlinge, die nach ihren Aussagen eine solche Kopfform aufweisen, um Referenzwerte mit den sensibelsten Rassen zu erstellen und dadurch die kürzeste Referenzwerte für die Anästhesiedauer festzulegen (Herring et al. 2005). Fraglich ist auch ihre Zuteilung der Rassen zu dieser Gruppe: sie ordnen alle untersuchten Hunde ohne weitere Erklärung den Doliozephalen zu, obwohl zum Beispiel auch Mischlinge enthalten sind, deren Rasseherkunft nicht genannt wird. Die ebenfalls aufgeführten Labrador Retriever und Mischlinge daraus, sowie der einmal vertretene Sibirische Husky werden alle auch von Brehm et al. als Hunde mit doliozephaler Kopfform beschrieben (Brehm et al. 1985). Da die am häufigsten vertretene Kopfform nach Brehm et al. die doliozephale ist und in der hier vorliegenden Studie klinische Verhältnisse mit Vorkommen aller Kopfformen untersucht werden sollen und somit keine bestimmte Auswahl der Hunde nach der Kopfform vorgenommen wird, kommt es unter den teilnehmenden Studiehunden zu einem vermehrten Vorhandensein doliozephaler Hunde (31). Diese Beobachtung kann subjektiv auch bei den 11 Rassehunden, bei denen keine Angaben nach Brehm existieren, und den 18 Mischlingen gemacht werden. Für die exakte Einteilung in die entsprechenden Kopfformen ist aber die Computertomographie oder das Röntgen des Kopfes in Narkose nötig, an das sich dann das Bestimmen verschiedener Schädel-Indices anschließt (Brehm et al. 1985; Alpak et al. 2004). Stattdessen wird in der vorliegenden Studie versucht, ein anderes Maß der unterschiedlichen Kopfform auf seinen Einfluss hin zu untersuchen: Von allen Tieren wird die Nasenlänge vom nasalen Augenwinkel bis zum rostralen Ende des Nasenknorpels gemessen, was nach ohne Probleme möglich ist.

Es herrscht ein ausgewogenes Verhältnis männlicher zu weiblichen Hunden, um den geschlechtsspezifischen Einfluss möglichst adäquat zu untersuchen. In mehreren veterinärmedizinischen Studien wird gezeigt, dass zum Teil Unterschiede in der kornealen Sensibilität zwischen den Geschlechtern zu finden sind (Blocker und van der Woerd 2001; Wagner 2002),

zum Teil aber auch keine (Good et al. 2003; Kafarnik 2003; Kaps et al. 2003). Beim Menschen werden ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse erzielt: Frauen sind am Auge weniger sensibel als Männer (Millodot und Lamont 1974; Millodot 1976; Millodot 1984), sensibler als Männer (Acosta et al. 2006) oder es besteht kein Unterschied in der kornealen Sensibilität zwischen Frauen und Männern (Murphy et al. 2004; Roszokowska et al. 2004; Bourcier et al. 2005). Außerdem werden auch die unterschiedlichen hormonellen Zustände genauestens untersucht: so geht die Sensibilität kurz vor Beginn der Menstruation für wenige Tage (Millodot und Lamont 1974) und ab der 32. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt signifikant zurück (Millodot 1977).

In den veterinärmedizinischen Studien werden kastrierte und unkastrierte Tiere meist gemeinsam in einer Gruppe als männlich bzw. weiblich eingestuft und nicht nach ihrem unterschiedlichen Hormonstatus in gesonderten Gruppen betrachtet (Wagner 2002; Kafarnik 2003; Kaps et al. 2003; Cullen et al. 2005). Viele Autoren benennen zwar eventuell einmalig den Kastrationsstatus ihrer Studientiere, legen aber keinen weiteren Wert auf die Bewertung dieses Status, sondern fassen sie weiter zu weiblichen und männlichen Tiere zusammen (Blocker und van der Woerd 2001; Stiles et al. 2001; Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006; Kalf et al. 2008). Good et al. können keinen Einfluss des Kastrationsstatus auf die Hornhautsensibilität bei gesunden Hunden und Hunden mit Diabetes feststellen (Good et al. 2003). Bei Katzen kann der einzige beschriebene Unterschied in Bezug auf den Kastrationsstatus beobachtet werden: nach Kaps sollen nicht kastrierte Kätzinnen signifikant sensibler sein als kastrierte, ansonsten können nur Tendenzen (ohne statistische Signifikanz) aufgeführt werden (Kaps 2003).

In der vorliegenden Studie wird durch Ableitung aus den vorangestellten Studien und aus Untersuchungen in der Humanmedizin davon ausgegangen, dass der Hormonstatus, wenn überhaupt, eine so geringe Rolle besitzt, dass durch Anwendung des Lokalanästhetikums seine Auswirkung nicht bemerkbar würde. Daher bezieht sich die Untersuchung nur auf den Geschlechtsunterschied ohne Berücksichtigung des Kastrationsstatus, zumal ansonsten eine Bestimmung des Hormonstatus erfolgen müsste.

Dadurch, dass sich die untersuchende Person während des Einbringens der Augentropfen in einem Nebenraum befindet, kann von ihr nicht abgeschätzt werden, ob die benötigte Zeit für einen zweiten Tropfen oder für den Umgang mit dem Hund gebraucht werden. Es wird in der vorliegenden Arbeit darauf geachtet, dass die Messungen erst dann gestartet werden, wenn 60 Sekunden nach Gabe des letzten Tropfens vorübergegangen sind, um die anästhetische Wir-

kung entstehen und das unter Umständen unangenehme Gefühl durch den eingebrachten Wirkstoff vorübergehen zu lassen (Baudouin und Gastaud, 1994). In einer humanmedizinischen Studie werden zum Teil sogar zwei Minuten abgewartet, um die irritierenden Einflüsse durch den Tropfen abklingen zu lassen (Polse et al. 1978). Da die Augen zeitlich unmittelbar nacheinander getropft werden, geschieht dadurch keine merkbare zeitliche Abweichung, es sei denn, es kommt zur mangelnden Kooperation von Seiten des Hundes oder durch Ungeschicklichkeit der verabreichenden Person zu einem Zeitverzug. Der Zeitabstand wird deshalb nach Gabe des zweiten Tropfens gemessen, damit auf keinen Fall eine zu kurze Zeitspanne bis zur ersten Messung mit dem Ästhesiometer entstehen kann.

Die Messung der Hornhautsensibilität wird mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer durchgeführt. Es gilt als Golden Standard in der Veterinärmedizin, da es einfach anzuwenden ist und relativ gut replizierbare Ergebnisse liefert. Außerdem stehen in der Tiermedizin kaum andere Geräte zur Verfügung, da die objektiveren Luftstrahl-Ästhesiometer nur in mehr oder weniger komplizierten Konstruktionen eingebunden hergestellt werden und diese am Tier nicht anzuwenden sind (Darraspen et al. 1964; Chang-Ling 1989; Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000).

Der Nylonfaden des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers ist bei einer für Mitteleuropa durchschnittlichen Temperatur und Luftfeuchtigkeit geeicht und führt bei der Anwendung während gleicher Umstände zu den exaktesten Ergebnissen (Luneau 2000). Bei den durchgeführten Messungen werden wahrscheinlich nicht immer die bei der Eichung vorgegebenen Werte eingehalten. Dies ist eine subjektive Annahme, die sich darauf stützt, dass die Untersuchungen sowohl im Sommer als auch im Winter stattfinden und keine Messung des Raumklimas vorgenommen wird. Durch Heizungsluft und Sonneneinstrahlung entstehen dadurch im Innenraum aber unterschiedliche Temperaturen und Luftfeuchtigkeitswerte. Es wird daher darauf geachtet, an extrem heißen oder kalten Tagen und in luftfeuchtigkeitsreichen oder sehr trockenen Umstände keine Untersuchung durchzuführen, da die Messergebnisse angeblich durch die Umgebungstemperatur und die im Raum herrschende Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden (Millodot und Larson 1967; Murphy et al. 1996). So kann zum Beispiel eine deutliche Abweichung der Temperatur nach oben dazu führen, dass der Faden sich leichter biegt und dadurch fälschlicherweise ein größerer CTT vorgegeben wird, als dies bei den optimalen Umgebungsbedingungen der Fall wäre. Der Nylonfaden kann in diesem Fall noch weiter verkürzt werden, bevor er einen Reiz auslöst (Murphy et al. 1996). Die Lichtverhältnisse bei den verschiedenen Untersuchungen werden als sehr ähnlich erachtet, weil bei jeder ästhesio-

metrischen Untersuchung die Decken-Neonleuchten eingeschaltet werden (Bonnet und Millodot 1966).

Eine große Schwäche des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers ist die geringe Aussagekraft über die Größe der lokalanästhetischen Wirkung eines Präparates, da der größtmöglich auszuübende Druck meist von keinem Probanden zu spüren ist. Dies beklagen 2005 Herring et al., die nur aufgrund der verlängerten Wirkdauer der zwei verabreichten lokalanästhetischen Tropfen auch auf eine stärkere Wirkung im Vergleich zur Gabe von einem Tropfen schließen (Herring et al. 2005). Herring et al. halten sich an die Vorgaben und Grenzen des Gerätes und führen keine Messungen mit einer an der Geräteskala eingestellten Fadenlänge von 0 mm durch, da sie annehmen, dass es durch diese sehr harte Einstellung zu oberflächlichen Hornhautdefekten kommt (Herring et al. 2005). Auch Millodot und O'Leary nehmen 1981 eine Schädigung der Kornea durch die Fadenspitze an (Millodot und O'Leary 1981). In einer elektronenmikroskopischen Studie an der Kaninchenhornhaut wird der Effekt von Cocain (4 %), Lidocain (2 %) und Proxymetacain (0,5 %) in unterschiedlicher Tropfenzahl untersucht. Alleine die Einwirkung der Tropfen führt zu Kontaktverlusten der mehr oder weniger oberflächlichen Zellen. Zum Teil wird zudem entweder die Tonometrie nach Schiötz (Impressions-Tonometer) oder nach Draeger (Applanations-Tonometer) durchgeführt. Bei der Messung mit dem Impressions-Tonometer kommt es, wie der Name schon sagt, zum Eindrücken der Hornhaut, bei dem es zur Ausformung einer Delle kommt, ohne dass dadurch die Kornea einen weiteren Schaden nimmt (Brewitt und Honegger 1978). In der vorliegenden Arbeit wird die Fadenlänge bis zum Skalenwert 0 verkürzt und an allen Messstellen angewandt. Da es durch die Kürze des Fadens nicht mehr zur makroskopisch sichtbaren Biegung des Fadens kommen kann, wird eine andere Art der Bewertung eingeführt. Diese neue Art der Bewertung wird durch die Beobachtung festgelegt, dass das Fadenende bei der Einstellung 0 mm eine Delle in der Hornhaut hinterlässt, die bei der Fadenlänge von 5 mm nicht zustande kommt, da sich vorher der Faden makroskopisch sichtbar biegt. Das heißt, dass es bei gleichmäßigem und langsamem Heranführen des Fadenendes (5 mm) maximal zu einer Abflachung der Hornhaut kommt. Diese Abflachung ist durch den geänderten Lichtreflex einer nicht mehr gleichmäßig konvex gebogenen Kornea zu sehen. Mit 0 mm Fadenlänge kann dagegen bei orthogonalem Auftreffen so viel Druck gegen die Hornhaut aufgebracht werden, dass sie sich um die Fadenspitze kraterförmig konkav durchbiegt. Der Druck wird zur Vermeidung von Schäden der Hornhaut sehr vorsichtig und langsam aufgebaut. Es wird darauf geachtet, dass der Faden unter diesem Druck nicht auf der Hornhautoberfläche

abrutschen kann, da dies zu unkontrollierten Bewegungen der starren Fadenspitze unter hohem Druck führen würde, die möglicherweise mit erhöhter Verletzungsgefahr einhergeht. Ist der Druck so hoch, dass es zur Eindellung der Hornhaut kommt, wird das Ästhesiometer sofort zurückgezogen und die nächste Messung kann erfolgen. Dies entspricht dem Moment des durchgebogenen Fadens mit dem Unterschied, dass sich durch die Biegung des Fadens der Druck selbst limitiert, was bei der konkaven Ausformung der Hornhaut nicht der Fall ist. Umso wichtiger ist der Umstand, dass die untersuchende Person höchste Achtsamkeit walten lässt und sofort reagiert, wenn die Delle in der Kornea zu sehen ist. Durch die Delle kann die Aussage getroffen werden, dass es sich bei dem so ausgeführten Druck um einen höheren als bei der Fadenlänge 5 mm handelt, da dieser nur zu einer Abflachung der Hornhaut geführt hat. Die untersuchende Person hat außerdem darauf zu achten, dass bei eintretendem Kornealreflex das Ästhesiometer sofort zurückgezogen wird. Für die Untersuchung mit dieser Fadenlänge ist es nicht nur aus Gründen der Vorsicht wichtig die Hornhaut absolut orthogonal zu berühren, sondern auch für die Praktikabilität des Messvorgangs an sich. Wird das Ästhesiometer nur geringgradig schräg gehalten, kommt es bei der Eindellung der Kornea zur Berührung einer Seite des äußeren Dellenrandes mit dem vorderen Geräteende, aus dem der Faden noch 1 mm herauschaut. Somit kommt es zu einer anderen Reizausübung mit einer größeren und zweiten Reizfläche. Die ruhige Hand und der ruhig sitzende Hund tragen dazu bei, dass eine vorsichtige und gleichmäßig langsame Bewegung des Fadens auf die Kornea zu stattfinden kann. Neben einer äußerst ruhigen Hand und einem wachen und scharfen Blick des Untersuchers kommt es außerdem auf die Kooperation der Hunde und Hundehalter an. Eine ruhige Umgebung und wenn möglich entspannte Atmosphäre sind für diese schwierige Phase der Untersuchung mit sehr kurzem Faden essentiell.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass bei jedem Hund mit der Einstellung der Fadenlänge von 60 mm begonnen wird. Es wird zwar in anderen Studien zum Teil auch mit einer Fadenlänge von 50 mm oder gar erst 40 mm begonnen (Chang-Ling 1989; Brooks et al. 2000; Stiles et al. 2001; Good et al. 2003), da die erwarteten kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) aufgrund des Einsatzes von lokalanästhetischen Präparaten zum größten Teil gegen 0 laufen, aber dennoch werden verschiedene Vorteile für das Beginnen mit 60 mm angenommen: Durch den extrem geringen Druck des langen Fadens zu Beginn kann der Hund sich gut an die Situation des Messvorgangs gewöhnen, da er auf keinen Fall einen Reiz empfinden wird. Außerdem ist das schwarze stiftartige Gerät noch 60 mm von der Hornhaut entfernt und wird dementsprechend noch nicht als allzu bedrohlich empfunden. Der feine Nylonfaden wird aufgrund seines feinen Durchmessers und der transparenten Farbe

nicht wahrgenommen. Außerdem beginnt sich der Hund an die Situation auf dem Untersuchungstisch zu gewöhnen, auf dem er vom Besitzer oder Assistenten für die abwechselnden Messungen gehalten wird. Diese Phase der Gewöhnung ist auch für die untersuchende Person wichtig, da diese während dieser Zeit die Eigenarten und charakteristischen Bewegungen des Hundes kennen lernt. So kann bei den kürzeren Fadeneinstellungen schneller und präziser auf den jeweiligen Hund reagiert werden, was die Interpretation der Reflexe und Reaktionen erleichtert und Schäden an der Hornhaut zu vermeiden hilft. Dennoch kommt es bei manchen Hunden zu nicht vorhersagbaren Bewegungen des Körpers, des Kopfes oder nur der Augäpfel oder Lider. Es muss dann eventuell mehrmals die Hornhaut berührt werden, um eine Auswertung derjenigen Berührungen in Betracht zu ziehen, die orthogonal und mit der willkürlichen Eigenbewegung des Untersuchers durchgeführt werden. Eine Bewegung des Hundes entgegen dem Untersucher führt zu einem falsch erhöhten Berührungsreiz. Bewegungen des Kopfes oder der Augen nach seitwärts, oben oder unten können dazu führen, dass das Fadenende entlang der Bulbusoberfläche abgleitet und einen falsch erniedrigten Reiz bzw. durch Berührung mit dem vorderen Ästhesiometer-Ende auch einen falsch erhöhten auslöst. Wenn durch die so fälschlicherweise überschrittene Reizschwelle eine Reaktion ausgelöst wird, ist der Hund auf diese Art von stärkerem Reiz geprägt und reagiert bei der nächsten Messung eventuell vorsorglich und willentlich, obwohl vielleicht noch gar nicht die Reizschwelle überschritten wird. Es wird daher darauf geachtet, dass nach einer eventuellen abrupten Überschreitung der CTT nicht unmittelbar die nächste Messung angeschlossen wird, da schon von Frey von „beträchtlichen Nachwirkungen bei allen stärkeren Reizen“ an der Kornea spricht und dabei unkontrollierbare Reflexe (Blepharospasmus, Epiphora) nach einer Untersuchung mit zu starker Reizausübung meint (von Frey 1894). Es wird dann zum Beispiel vorübergehend das andere Auge gemessen, oder eine kurze spielerische Ablenkung des Hundes eingefügt und im Anschluss die Messung wieder aufgenommen. Auch die Berührung der Lider und Wimpern kann durch Stimulation der nicht-kornealen Nervenrezeptoren zu einem Lidschlussreflex führen (Millodot 1973; Barrett et al. 1991).

Die entstehenden Zeitverzögerungen belaufen sich auf wenige Minuten, so dass sich die gesamte Ästhesiometrie immer im Zeitrahmen von maximal 10 Minuten abspielt. Herring et al. geben eine unvermindert maximale Anästhesie von 15 Minuten Dauer an, einschränkend seit dazu allerdings noch einmal erwähnt, dass sie zum Eingrenzen der maximalen Anästhesiedauer nur mit einer minimalen Fadenlänge von 5 mm gemessen haben.

Diskussion

Durch Voruntersuchungen an 20 Hunden ist bekannt, dass es auch durch diese kurze Faden-einstellung nicht zu oberflächlichen Hornhautdefekten kommt. Besteht dennoch der Verdacht auf einen Epitheldefekt, da ein Hund zum Beispiel das Auge nach der Messung länger und heftiger kneift als für den Reflex üblich, wird mittels Spaltlampe und Fluoreszeintest die Hornhaut untersucht. Da bei keinem der 60 untersuchten Hund eine oberflächliche Verletzung zu sehen ist, kann davon ausgegangen werden, dass es bei vorsichtigem und langsamem Vorgehen eine sichere Methode ist.

Die Messung mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer hängt außerdem von der Handhabung der anwendenden Person ab, da diese immer mit einem variablen Eigendruck auf die Hornhaut einwirkt. Die Messungen werden immer von derselben Person durchgeführt, um möglichst objektive bzw. vergleichbare Ergebnisse zwischen den einzelnen Hunden und Messungen zu erzielen (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001; Kaps 2003). Um eine gewisse Übung im Umgang mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer zu erlangen, hat die untersuchende Person vor Beginn der Studie 20 Patienten ästhesiometrisch untersucht und die erweiterte Messmethode entwickelt. Auch eine noch länger andauernde Übungsphase schützt nicht davor, dass bei manchen Hunden eine optimale orthogonale Messung zum Beispiel aus Gründen der Kooperation oder Anatomie der Augen- umgebung schwierig ist. Bei der Messung mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer handelt sich um ein Verfahren, das entsprechend der Abhängigkeit vom Anwender schlechter mit anderen Studien verglichen werden kann als die in der Humanmedizin möglichen objektiven Messmethoden. Aufgrund dieser technisch variablen Anwendung stellen mehrere Autoren, die für Untersuchungen in der Humanmedizin das Cochet-Bonnet-Ästhesiometer in Vergleich mit anderen hinzugekommenen Messmethoden setzen können, in Frage (Millodot 1977; Murphy et al. 1998; Vega et al. 1999). In der Humanmedizin werden daher zur bestmöglichen Objektivierung Luftstrahl- oder Gasästhesiometer angewendet, bei denen der Patient das Kinn in einem definierten Abstand zum Luftstrahlaustritt auf die Apparatur auflegt (Vega et al. 1999), was beim Tier nicht möglich ist.

Die in dieser Studie untersuchten fünf Hornhautareale werden schon in anderen Studien aufgeführt (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000; Kaps 2003). Die Unterscheidung in diese Areale wird in dieser Studie gewählt, um mehrere Messpunkte zu haben, die miteinander verglichen werden können, da in den oben genannten Studien unterschiedliche Sensibilitäten festgestellt wurden. Diese Unterschiede sind zum Teil statistisch signifikant (Barrett et al.

1991; Kaps 2003; Kalf et al. 2008), zum Teil aber auch nicht (Kaps 2003). Zudem können sie mit Hilfe der beiden Meridianen (vertikal und horizontal) durch die Pole optisch einfach und sicher auf der Hornhaut definiert werden. Es liegt somit aber immer noch im Ermessen des Untersuchers die exakten Messstellen zu wählen, wobei die Treffsicherheit von der eigenen ruhigen Motorik, der Ruhe der haltenden Person und der Kooperation des Patienten abhängig ist. In der Regel wird in lokalanästhetischen Studien nur der zentrale, sensibelste Messpunkt für die Messungen herangezogen, da er als frühester zu einem Reflex führt und weil die Messung mehrerer Punkte zu einer zeitverzögerten Vergleich führt (Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006; Kalf et al. 2008). Da es aber in der vorliegenden Studie nicht um die Überprüfung der Dauer einer Wirkung, sondern um die Wirtktiefe geht, soll mit der Unterscheidung in die verschiedenen Messstellen untersucht werden, ob es zu einem unterschiedlichen Einfluss der lokalanästhetischen Augentropfen kommt. Diese sollen nach Anforderung der Studie auf das obere zentrale Hornhautdrittel bei ca. 45° nach oben gestrecktem Kopf des Hundes eingebracht werden. Hierbei können durch subjektive Einflüsse der die Augentropfen applizierenden Person Unterschiede nicht vermieden werden.

Die Tonometrie mit dem Applanations-Tonometer Tono-Pen[®]XL ergibt anerkannte Werte des intraokularen Druckes beim Hund (Görig et al. 2006). Aufgrund der Größe der auf die Hornhaut aufzusetzenden Messfläche und des entsprechend hohen und lang ausgeübten Druckes, der zur Applanation der Kornea ausgeübt werden muss, kann die Tonometrie nur unter Lokalanästhesie durchgeführt werden (Gelatt und MacKay 1998). Sie findet daher im Anschluss an die Ästhesiometrie statt und lässt somit keinen Vergleich zwischen Werten des IOD vor und nach Verabreichung der Präparate ziehen. Wie aber bereits bei der Ästhesiometrie beschrieben, sollen in der vorliegenden Studie die Unterschiede der Beeinflussung durch die beiden Präparate und die unterschiedliche Tropfenzahl beurteilt werden. Leiva et al. erzielen mit dem TonoPen[®]XL gleichmäßig verteilte physiologische Werte ($11,05 \pm 3,45$ mmHg), die allerdings quantitativ deutlich von denen von Gelatt und MacKay ($19,2 \pm 5,9$ mmHg) abweichen (Gelatt und MacKay 1998; Leiva et al. 2006).

Mit Hilfe anderer tonometrischer Verfahren werden in der Humanmedizin die Veränderungen des intraokularen Druckes durch die Verabreichung von verschiedenen Präparaten untersucht. Zum Teil werden Druckunterschiede gemessen, zum Teil nicht. Die vorliegende Studie soll also erneut den Einfluss durch das Präparat bzw. die Anzahl der Tropfen untersuchen, auch wenn kein Basalwert ohne Lokalanästhesie vorhanden ist.

Die Messung der Tränenproduktion wird mit den papiernen Teststreifen der Firma Intervet durchgeführt, die die gängigsten in Deutschland sind. Es bestehen zwischen den Referenzwerten der unterschiedlichen Schirmer Tränentests nur geringgradige Unterschiede bei der Messung des STT 1 ($19,8 \pm 5,3$ mm/min bzw. $20,2 \pm 5,3$ mm/min). Auch bei der Messung der Tränenproduktion in der vorliegenden Studie mittels STT 2 soll darauf hingewiesen werden, dass ausschließlich der Vergleich der unterschiedlichen Effekte der beiden Präparate und der unterschiedlichen Tropfenzahl beurteilt werden soll, nicht der Unterschied zum Schirmer Tränentest 1 ohne Lokalanästhesie. Daher wird der STT 1 bei einem Hund nur durchgeführt, wenn der STT 2 keine sehr hohen, in der Norm für den STT 1 liegenden Werte erzielt. Durch die Ästhesiometrie, die im Anschluss an die Verabreichung der lokalanästhetischen Augentropfen stattfindet, kommt es automatisch zu einer Zeitverzögerung bis zum Messen des STT 2, der ca. 5 Minuten nach Applikation der Tropfen durchgeführt werden soll (Berger und King 1998). Dies soll verhindern, dass ein eingebrachter Tropfen durch seine Flüssigkeit zu falsch erhöhten Werten führt. Eine gewisse Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen kann dennoch durch den unterschiedlichen Zeitabstand geschehen, da die Durchführung nicht exakt nach 5 Minuten geschieht, sondern je nach Kooperation des Hundes auch nach bis zu 10 Minuten. Da es aber bei der Durchführung des STT 2 um die Wirkung des Lokalanästhetikums geht, und die maximale Wirkung nach Herring et al. über mindestens 15 Minuten wirken soll, kann davon ausgegangen werden, dass auch noch nach 10-15 Minuten vergleichbare Werte mit dem STT 2 erlangt werden.

Sollte nach der Ästhesiometrie und vor der Durchführung des STT 2 die Lidumgebung feucht sein, wird sie mit einer trockenen Kompresse ein- bis zweimal in Fellrichtung abgerieben.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Sensibilität

Grundsätzlich bestätigen die Ergebnisse dieser Studie den klinischen Eindruck, dass nicht jedes Lokalanästhetikum gleich effektiv ist und dass die Tropfenzahl einen ästhesiometrisch messbaren Unterschied bewirkt. An Hand dieser Studie werden die Ergebnisse und Unterschiede quantifiziert, d.h. es werden mittels Cochet-Bonnet-Ästhesiometer vergleichbare Sensibilitäts-Äquivalente erfasst.

Nach der Verabreichung eines Tropfens Proxymetacain (P) kommt es in der vorliegenden Studie nicht bei allen Hunden zu einem maximalen Sensibilitätsverlust der Hornhaut, wie in anderen Studien beschrieben. Herring et al. beschreiben zum Beispiel an Hand ihrer acht teil-

nehmenden Studienhunde, dass keiner 1, 5, 10 und 15 Minuten nach Gabe von nur einem Tropfen Proxymetacain auf den maximalen Druck von 5 mm Fadenlänge reagiert. Gemessen wird nur die zentrale Region der Hornhaut (Herring et al. 2005). Der direkte Vergleich dazu kann mit den Ergebnissen nach der Behandlungsvariante P aus der vorliegenden Studie getätigt werden: Es kommt dabei nur an einer Messstelle (S2) zu einem Sensibilitäts-Äquivalent, der unter 0 liegt. An der unmittelbar vergleichbaren zentralen Stelle beträgt der Wert 0,5. Das bedeutet, dass die hier untersuchten Hunde nach der Applikation von einem Tropfen Proxymetacain im Durchschnitt keine vollständige korneale Anästhesie erfahren wie von Herring et al. beschrieben. Die Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse in der Effektivität liegt entweder in der wesentlich höheren Anzahl an untersuchten Hunden in der vorliegenden Studie im Vergleich zu der Veröffentlichung von Herring et al. oder in der Art der Anwendung des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers. Herring et al. versuchen den acht Hunden in ihrer Studie mit Hilfe folgender zweier Maßnahmen eine gewisse Gewichtung zu geben: zum einen in dem sie nur die zentrale, dafür aber sensibelste Hornhautmessstelle untersuchen und zum anderen dadurch, dass sie angeblich nur doliozephale Rassen zur Untersuchung wählen (Herring et al. 2005). Darunter fallen neben einem Golden Retriever auch zwei Labrador Retriever-Mischlinge, die ohne weitere Untersuchung oder Vermessung von den Autoren als doliozephal eingestuft werden. Wie bereits erwähnt, ist auch die Anwendung des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers in gewissem Maß abhängig von der anwendenden Person und wird daher sowohl in der vorliegenden Studie als auch in derjenigen von Herring et al. von nur einer Person durchgeführt. Der Vergleich zwischen verschiedenen Studien bleibt damit aber weiterhin erschwert.

Mit dem Wissen, dass ein Vergleich zwischen Studien, die von unterschiedlichen Personen durchgeführt worden sind, nur erschwert zu ziehen ist, ist es kritisch zu sehen, dass Basalwerte (Sensibilitäts-Schwellenwerte ohne vorherige Applikation eines Lokalanästhetikums), die in anderen Studien erstellt werden, mit den hier erhaltenen Werten nach Gabe des Lokalanästhetikums verglichen werden. Sicherlich ist es notwendig, eigene Basalwerte von den 60 an der Studie teilnehmenden Hunden zu erstellen, wenn man die Effektivität eines Lokalanästhetikums oder die Dauer der Wirkung bis zum Wiedererlangen des Basalwertes nachweisen möchte. Diese Studie besitzt nun aber den Anspruch, die Wirkung beider Präparate und Tropfenmengen in Vergleich zueinander zu setzen, da an dem prinzipiellen lokalanästhetischen Effekt durch vorangehende Studien am Menschen und bei verschiedenen Tierarten kein Zweifel besteht (Magrane 1953; Linn und Vey 1955; Rycroft 1964; Polse et al. 1978; Draeger et al. 1984; Liu et al. 1993; Sun et al. 1999; Nomura et al. 2001; Stiles et al. 2001;

Mahé et al. 2004; Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006; Kalf et al. 2008). Bislang werden die ästhesiometrischen Studien an Hunden durchgeführt, ohne dass die Anästhesietiefe weiter differenziert oder verglichen wird, weshalb vornehmlich die Wirkdauer als Referenz für die Effektivität untersucht wird (Herring et al. 2005; Binder und Herring 2006). In mehreren Studien werden für Hunde Basalwerte des kornealen Sensibilitäts-Schwellenwertes erstellt: 17,5 mm bzw. 17,8 mm bei den beiden Vergleichsgruppen von Herring (2005). Kafarnik (2003) misst bei den brachycephalen Hunden zentral und dorsal einen CTT von 15 mm, ventral von 10 mm. Die Mesozephalen zeigen zentral einen höheren CTT (ca. 27,25 mm) als dorsal und ventral (25 mm). Nach Darraspen (1964) können die CTT sogar bis zu 31,4 mm erreichen. Nach Stiles et al. (2001) ist der CTT vor Verabreichung Proxy-metacain-haltiger Augentropfen bei 20 mm, nach der Verabreichung bei 0-10 mm (gekühlte Augentropfen) bzw. 0-20 mm (ungekühlte Augentropfen). Vergleicht man diese Basalwerte der kornealen Reizschwellen mit den Sensibilitäts-Äquivalenten nach Gabe der lokalanästhetischen Augentropfen aus der vorliegenden Studie, ist eine deutliche Abnahme der Sensibilität nach Gabe der Lokalanästhetika festzustellen. In Einzelfällen werden in der vorliegenden Studie aber Werte erzielt, die kaum von den oben genannten Basalwerten abweichen. Dies kann bedeuten, dass ein Wirkstoff im Einzelfall nur sehr wenig bis gar keine Wirkung besitzt. Da die genannten Basalwerte einen Durchschnitt darstellen, kann auch davon ausgegangen werden, dass es Hunde gibt, die eine niedrigere korneale Reizschwelle haben. Dadurch kommt es dann auch nach der Gabe eines Lokalanästhetikums noch zu einer ungewöhnlich hohen Sensibilität. Wären eigene Basalwerte zu jedem Hund vorhanden, wäre es einfach zu beweisen, ob es bei den vom Durchschnitt abweichenden Werten um eine mangelnde lokalanästhetische Wirkung handelt oder um besonders sensible Hunde, die durch die lokalanästhetischen Augentropfen zwar eine Verminderung der Hornhautsensibilität erfahren, diese dann aber nicht vollständig ist. Gegebenenfalls kann auch angezweifelt werden, ob die Augentropfen adäquat appliziert werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Herring et al. führt die Untersuchung mit 0,5 % Proxymetacain an 20 klinisch gesunden Katzen: während 5 Minuten nach Applikation der lokalanästhetischen Augentropfen ist die maximale Reizintensität mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer für keines der Tiere zu spüren (Binder und Herring 2006). Eventuell kommen die ähnlichen Ergebnisse beider Studien dadurch zustande, dass sie beide durch dieselbe Person erstellt werden. Dies ist aber aus den Angaben nicht ersichtlich. Die kürzere Wirkdauer bei Katzen im Vergleich zu den Hunden scheint darin begründet zu sein, dass sie als die sensibleren in Bezug auf die Hornhaut gelten (Hellauer 1950; Kafarnik 2003).

Diskussion

In dieselbe Richtung weist nämlich auch eine Untersuchung am Pferdeauge von Kalf et al.: das Pferd besitzt wahrscheinlich aufgrund seiner noch höheren kornealen Sensibilität auch nach Verabreichung von Proxymetacain-haltigen Augentropfen bei 10 Studienpferden noch so viel Sensibilität an der Kornea, dass der maximale Reiz, der ausgeübt werden kann, durch eine durchschnittliche Fadenlänge von 12,5 mm entsteht (Kalf et al. 2008). Die angewandte Menge ist mit 0,2 ml zwar größer, soll aber entsprechend der Lidspalte einer adäquaten einzelnen Tropfenmenge beim Hund entsprechen, wobei aber keine genauen Angaben zur Lidspaltengröße beim Pferd gemacht werden.

Alle anderen Behandlungsvarianten (PP, C, CC) führen zu einer Ausschaltung des Schmerzempfindens bis unterhalb des maximalen Reizes in anderen Studien, d.h. mit der Fadenlänge von 0 mm. Das bedeutet, dass sie im Durchschnitt negative Sensibilitäts-Äquivalente erreichen. Ebenso kommen aber auch hier bei einzelnen Messungen und Hunden positive Sensibilitäts-Äquivalente zustande, die eine ineffektive Anästhesie bedeuten.

Diese Beobachtungen lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Wirkung von einem Tropfen Oxybuprocain effektiver als die von Proxymetacain ist.

Der globale Einfluss des Lokalanästhetikums auf die Sensibilität besitzt einen p-Wert von 0,014, der globale Einfluss der Anzahl der applizierten Tropfen einen p-Wert von 0,0034. Das bedeutet, dass beide Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die korneale Sensibilität nehmen. Bei explorativer Betrachtung des statistisch signifikanten Einflusses des Lokalanästhetikums kann man bei 1 applizierten Tropfen einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,007$) feststellen, der auch für 2 Tropfen ($p=0,044$) zu berechnen ist. Bei näherer Betrachtung des Einflusses der Tropfenanzahl kann weder bei Proxymetacain noch bei Oxybuprocain ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Der globale Einfluss kann also nicht weiter bestätigt werden, wodurch scheinbar der Wahl des Lokalanästhetikums die größere Bedeutung bei der Senkung der Sensibilität zukommt.

Dass sich die Anzahl der Tropfen statistisch signifikant auf die Sensibilität auswirkt, zeigen Herring et al. in einer Studie an acht Hunden mit 0,5 % Proxymetacain folgende Ergebnisse: 2 Tropfen äußern sich in einer um 10 Minuten verlängerten Anästhesie an der Hornhaut im Vergleich zu 1 Tropfen. So kommt es zu einer maximalen statistisch signifikanten anästhesiologischen Wirkung von über 15 (1 Tropfen Proxymetacain) bzw. 25 Minuten (2 Tropfen Proxymetacain). Zudem bedarf es einer gesamten Zeitdauer von 45 bzw. 55 Minuten bis zur Rückkehr zum Basalwert (Herring et al. 2005). Es handelt sich also um ein zu erwartendes Ergebnis, dass zwei Tropfen eines Lokalanästhetikums eine höhere Effektivität besitzen als

einer. Die vorliegende Studie soll der Untersuchung dieses Effektes dienen und dazu beitragen, einen direkten Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen Proxymetacain und Oxybuprocain zu erzielen, um im klinischen Gebrauch eine maximale Effektivität mit minimalen Nebenwirkungen zu erhalten. Der Vergleich wird dabei durch die neu durchgeführte Messmethode mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer gezogen, die eine weitere Differenzierung der hohen kornealen Reizschwellen, die in der vorliegenden Studie den negativen Sensibilitäts-Äquivalenten entsprechen, zulässt. Diese hohen kornealen Reizschwellen erlauben die Abstufung der verschiedenen Präparate und ihrer unterschiedlichen Tropfenanzahl: so bewirkt jedes Präparat bei Anwendung von zwei Tropfen eine tiefere Hornhutanästhesie als bei Applikation von nur einem Tropfen.

Durch die Verabreichung von einem zweiten Tropfen in zeitlicher Nähe (30 Sekunden Abstand) zu dem ersten werden die Wirkstoffkonzentration in der Hornhaut und die Verteilung des Wirkstoffes in ihre posterioren Anteile erhöht. Dieser zweite Tropfen bewirkt bei Proxymetacain eine Abnahme der Sensibilität um weitere -1,75 Sensibilitäts-Äquivalente, bei Oxybuprocain um immerhin -1,23 Sensibilitäts-Äquivalente. An einzelnen Messstellen ist der Unterschied bei beiden Präparaten sogar noch größer: bei Proxymetacain bis zu 2,25 (an Messstelle 5) und bei Oxybuprocain bis 2,09 (an Messstelle 1) Sensibilitäts-Äquivalente. Diese stärkere analgetische Wirkung durch einen zweiten Tropfen Lokalanästhetikum wird somit in dieser Studie nachgewiesen. Man kann auch schlussfolgern, dass ein Tropfen Proxymetacain zwar weniger analgetische Wirkung als Oxybuprocain besitzt, aber dass seine Effektivität mit dem zweiten Tropfen stärker zunimmt als die von Oxybuprocain. Auf andere Art weisen Polse et al. (1978) wie auch Herring et al. (2005) die bessere Wirkung von zwei statt einem Tropfen durch den Vergleich der Anästhesiedauer nach. Polse et al. haben dafür Proxymetacain in drei verschiedenen Konzentrationen (0,1 %, 0,2 %, 0,4 %) mit Oxybuprocain in drei verschiedenen Konzentrationen (0,125 %, 0,25 %, 0,5 %) bei der Anwendung am Menschen verglichen: der Wirkungsrückgang beider Präparate setzt zeitlich versetzt nach 5, 10 und 15 Minuten bzw. nach 2, 5 und 17 Minuten ein und verläuft nahezu parallel. Bei dem direkten Vergleich der Wirkung der beiden Wirkstoffe innerhalb der ähnlich hohen Konzentrationen fällt kein statistisch signifikanter Unterschied auf (Polse et al. 1978). Anhand der Zeiten des Wirkungsrückgangs kann man Oxybuprocain im Bereich der beiden niedrigeren Konzentrationen eine geringere Effektivität als Proxymetacain zuordnen. Vergleicht man aber die höhere Konzentration der jeweiligen Präparate miteinander, scheint Oxybuprocain eine größere Effektivität zu besitzen. Dies entspricht den eigenen Beobachtungen, wenn man berücksichtigt, dass diese höheren Konzentrationen in etwa den in der eigenen Studie

verwendeten Konzentrationen entsprechen. Das Mißempfinden für den Menschen scheint bei der Applikation von Oxybuprocain größer zu sein. Insgesamt tritt auf jeden Fall ein größeres Mißempfinden bei höherer Konzentration der Präparate ein (Polse et al. 1978). Aufgrund der geringen Zahl (6 Männer, 1 Frau) an Probanden in dieser Studie können die eventuell statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten unentdeckt bleiben. In der vorliegenden Arbeit wird auf eventuelle Reizungen nach der Anwendung der Augentropfen geachtet. Es werden durch die Applikation von einem bzw. zwei Tropfen keine Irritationen, entzündliche oder allergische Reaktionen festgestellt, was den klinischen Erfahrungen mit den bereits seit Jahren zugelassenen Präparaten entspricht.

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der Sensibilität zwischen den Messstellen. Dies kann alleine daran liegen, dass in Studien ohne Lokalanästhesie zwischen den Messstellen zum Teil auch keine statistische Signifikanz zu finden ist (Good et al. 2003; Kafarnik 2003; Kaps 2003; Kaps et al. 2003). Kaps et al. zeigen z.B. an 100 Augen von 50 Pferden, dass nur der dorsale Messpunkt statistisch weniger sensibel als die anderen ist und dass die Reihenfolge der abnehmenden Sensibilität folgende ist: zentral, nasal, temporal, ventral und dorsal (Kaps et al. 2003). Dies steht nur wenig im Widerspruch zu den statistisch signifikanten Befunden und der von Kalf et al. erstellten Reihenfolge: zentral, nasal, ventral, temporal und dorsal (Kalf et al. 2008). Beim Hund und der Katze werden von Kafarnik die Sensibilitätswerte für die zentrale, dorsale und ventrale Messstelle in dieser Reihenfolge gemäß abnehmender Sensibilität angegeben, wobei die Katze insgesamt sensibler ist als der Hund. Es zeigt sich, dass brachyzephe Hunde und Katzen signifikant weniger sensibel sind als mesozephe. Kafarnik macht für die unterschiedliche Sensibilität an den drei Messstellen die exponierte Stellung der zentralen Region verantwortlich, da sie in ihrer Studie nachweisen konnte, dass es keine unterschiedliche Nervenzelldichte zwischen den zentralen und peripheren Hornhautarealen gibt. Die peripheren Bereiche werden oft von den Lidern, inklusive dem dritten Augenlid, bedeckt, so dass sie sich eventuell in einer hypoxischen Stoffwechselsituation befinden, die -wie bereits beschrieben- eine verminderte Sensibilität zur Folge hat. Kafarnik stellt außerdem zur Debatte, ob nicht auch der größere Schutz der peripheren Hornhautgebiete durch die unmittelbar angrenzenden Lider evolutionsbiologisch dazu geführt haben kann, dass dort eine reduzierte Sensibilität vorzufinden ist (Kafarnik 2003). Die bei brachyzephalen Hunden und Katzen gleichermaßen festgestellte reduzierte korneale Empfindsamkeit im Vergleich zu ihren mesozephalen Vertretern, kann zusätzlich durch eine geringere Nervenzelldichte in der Hornhaut erklärt werden (Kafarnik 2003).

Insgesamt weisen die brachycephalen Hunde eher eine exponierte Kornea auf, die also wenig von Lidern bedeckt und geschützt wird, so dass die Schlussfolgerung nahe liegen könnte, dass sie eine höhere Sensibilität ausweisen müssten. Mehrere Studien stellen die statistisch signifikant größte Sensibilität im zentralen Bereich der Hornhaut und die geringste im dorsalen (Brooks et al. 2000; Kaps 2003; Kaps et al. 2003) bzw. ventralen fest (Barrett et al. 1991; Good et al. 2003; Kafarnik 2003).

Zwischen Katzen und Hunde entsteht der Unterschied in der Sensibilität wahrscheinlich durch die erhöhte Nervenzelldicht im basal-epithelialen Nervenplexus der Katze (Kafarnik 2003).

Da also nur in manchen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den kornealen Messstellen festgestellt werden (Barrett et al. 1991; Brooks et al. 2000; Blocker und van der Woerd 2001; Kaps 2003), kann in der vorliegenden Studie durch die lokalanästhetischen Augentropfen eine ausgleichende Reduktion der Sensibilität an den verschiedenen Messstellen hervorgerufen werden. Dies kann durch die gleichmäßige Verteilung des Lokalanästhetikums mittels Lidschlag erfolgen. Da die Applikation der Augentropfen zentrodorsal erfolgen soll, kann das Lokalanästhetikum auch vornehmlich diesen zentral sensibelsten Messpunkt treffen und somit zu einem ungleichen Effekt an den Messstellen führen, der dann ausgleichend wirkt. Dies paßt dazu, dass auch die dorsale Messstelle (S 2) bei drei der vier Tropfvarianten die Stelle mit den niedrigsten Sensibilitäts-Äquivalenten ist. Andererseits ist die dorsale Stelle bei Untersuchungen des Basalwertes (ohne Lokalanästhetikum) einzelner Messstellen fast ausnahmslos die mit der geringsten Sensibilität.

Die Augentropfen werden außerdem von wechselnden Personen eingebracht, so dass auch dadurch unterschiedliche Effekte möglich sind. Es sind Tierärzte, die über unterschiedliche Erfahrung verfügen. Zudem ist jeder Hund unterschiedlich kooperativ und zeigt ein unterschiedliches Lidschlagverhalten und Reflextränen nach der Applikation der Augentropfen.

In der vorliegenden Studie ist also ersichtlich, dass die Sensibilitäts-Äquivalente aller fünf Messstellen nach Gabe der verschiedenen Tropfvarianten annähernd gleich hoch sind, sowohl in Bezug auf Minimal- und Maximalwerte als auch auf arithmetische Mittelwerte.

5.2.1.1 Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge, Rasse und Charakter) auf die Sensibilität

In der Studie wird bei globaler Betrachtung eine statistisch signifikante Reduktion ($p = 0,008$) der Sensibilität mit zunehmendem Alter der Hunde festgestellt. Wird allerdings der Einfluss des Alters explorativ getrennt nach den beiden Lokalanästhetika untersucht,

kommt es nur bei Proxymetacain (P, PP) zu einem statistisch signifikanten Ergebnis ($p=0,001$). Bei Oxybuprocain liegt der p -Wert des Alterseinflusses ($p=0,097$) außerhalb der statistisch signifikanten Grenze. Bei der explorativen Analyse des Alterseinflusses getrennt nach der Anzahl der applizierten Augentropfen wird nur bei einem verabreichten Tropfen zwischen Proxymetacain (P) und Oxybuprocain (C) ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,003$) berechnet, nicht bei zwei Tropfen ($p=0,167$). Der Einfluss des Alters bleibt nach explorativer Analyse also statistisch signifikant bestehen, wenn P oder PP bzw. P oder C verabreicht und vergleichend betrachtet werden. Oxybuprocain ist aber scheinbar auch in Form von nur einem Tropfen analgetisch so effektiv, dass es den Alterseinfluss unbemerkbar macht. Aufgrund der besseren Wirkung durch den zweiten Tropfen kommt es wahrscheinlich bei beiden Präparaten (PP, CC) nicht zu einem statistisch berechenbaren Einfluss durch das Alter. Diesen Überlegungen liegt die Annahme zugrunde, dass bei Untersuchungen ohne Applikation eines Lokalanästhetikums ein Alterseinfluss gefunden wird. Richtet man sich nach Studien, die diesen Einfluss nicht bestätigen, muss hinterfragt werden, warum es dann zu einem messbaren Alterseinfluss zwischen P und PP bzw. P und C in der vorliegenden Studie kommt.

Im Folgenden soll die Einflussnahme des Alters in anderen Studien wiedergegeben werden. Es gibt sowohl bestätigende als auch widersprüchliche Studien. Zum einen bestätigt und zum anderen steht dies also im Widerspruch zu den Ergebnissen von Kaps 2003 an Hunden, bei denen generell betrachtet kein statistisch signifikanter Unterschied der Sensibilität zwischen verschiedenen Altersgruppen nachgewiesen wird. In Bezug auf die zentrale, nasale und ventrale Messstelle der Hornhaut ist dennoch eine statistisch signifikante Korrelation der Hornhautsensibilität mit dem Alter zu bemerken (Kaps 2003). Da Kaps bei der Gruppe der Hunde eine ähnliche Anzahl an Tieren wie in der vorliegenden Studie untersucht, könnte das unterschiedliche Ergebnis auf die Zusammensetzung der Altersgruppen in ihrer Studie zurückzuführen sein. Ihre Gruppen an Studienhunden beinhalten einen insgesamt etwas niedrigeren Altersdurchschnitt ($\bar{X}_{arith}=5,04$ Jahre im Vergleich zu $\bar{X}_{arith}=6,4$ Jahre in der vorliegenden Studie) und weniger große Abweichungen in der Altersverteilung, so dass es somit schlechter zu sichtbaren Entwicklungen mit zunehmendem Alter der Hunde kommen kann. Ebenfalls spielt auch hier wieder die personenabhängige Anwendung des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers eine Rolle. Good et al. und Kafarnik können ebenfalls keinen Einfluss des Alters auf die Sensibilität beim Hund feststellen (Barrett et al. 1991; Blocker und van der Woerdt 2001; Good et al. 2003; Kafarnik 2003).

Bereits 2002 veröffentlicht Wagner seine Untersuchungen zur kornealen Ästhesiometrie bei Katzen. Er weist dabei eine statistisch signifikante Abnahme der Empfindlichkeit mit zunehmendem Alter nach: Bei mesozephalen Katzen ist diese im temporalen Bereich und bei Perser-Katzen im dorsalen, temporalen und ventralen Bereich festzustellen. Die deutliche Reduktion der Sensibilität bei Perser-Katzen steht bei dieser Rasse eventuell im Zusammenhang mit der statistisch signifikant reduzierten Tränenproduktion mit zunehmendem Alter (Wagner 2002).

Auch beim Pferd besagt eine Studie, dass Altersunterschiede vorkommen: Fohlen besitzen eine signifikant größere Sensibilität als adulte Pferde, wobei der Einfluss des Alters auf adulte Pferde verschiedenen Alters nicht weiter untersucht wird (Brooks et al. 2000). Kaps untersucht den Einfluss des Alters auf die einzelnen Messpunkte der Hornhaut und stellt eine nicht statistisch signifikante Zunahme der Sensibilität an der dorsalen Messstelle und eine nicht statistisch signifikante Reduktion der Sensibilität an den vier übrigen Regionen fest (Kaps 2003).

Genauso wie diese gegensätzlichen Aussagen über den Einfluss des Alters auf die Sensibilität ohne Lokalanästhesie, ist er auch in dieser Studie unter Lokalanästhesie zum einen statistisch signifikant, zum anderen nicht. Die zusätzliche explorative Analyse des Altersflusses auf die durchschnittlichen CTT führt bei getrennter Betrachtung der vier Behandlungsvarianten nur noch zu einem statistisch signifikanten Ergebnis: nur ein Tropfen Proxymetacain scheint einen statistisch signifikanten Einfluss auf die korneale Sensibilität aus zu üben. Da das Alter ebenfalls zu einer Zunahme der Hornhautdicke führt, kann eventuell auch darin die Erklärung gesucht werden, warum es zum Sensibilitätsabfall mit zunehmendem Alter kommt. Da die meisten sensiblen Nervenendigungen und feinen Nervenfasern im vorderen Hornhautanteil zu liegen kommen, wäre ein erklärender Ansatz der Fragestellung, warum alte Hunde generell weniger sensibel sind, dass in den vorderen Anteilen die Zellen durch diese Verdickung in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Zieht man einen Vergleich zu den anderen kaninen Studien, kann der Erklärungsversuch auch einen umgekehrten Ansatz finden, wenn davon ausgegangen wird, dass alte Hunde nicht generell weniger sensibel sind: durch die Verdickung bestehen im Bereich der vorderen Zellschichten (Epithel und vorderes Stroma) eine andere Anordnung oder veränderte bzw. gelockerte Zellverbindungen, die die Ursache für die bessere Wirkung der lokalanästhetischen Augentropfen sein können. Dadurch könnte der Wirkstoff wesentlich einfacher durch die Schichten nach posterior penetrieren und sich besser und großzügig verteilt in den veränderten Zwischenzellspalten, in denen die freien

Nervenendigungen liegen, aufhalten und somit eine tiefere lokalanästhetische Wirkung hinterlassen.

Die meisten Untersuchungen an humanen Augen bestätigen im Übrigen die Feststellung, dass es ohne Lokalanästhesie zu einer reduzierten Sensibilität mit zunehmendem Alter kommt. So haben Kinder die größte Sensibilität und Erwachsene mit zunehmendem Alter eine reduzierte Empfindlichkeit (Boberg-Ans 1955; Boberg-Ans 1956; Lawrenson und Ruskell 1993; Bourcier et al. 2005). Zum Teil bleiben dabei die Altergrenzen unbestimmt oder variabel. Nach Acosta et al. und Millodot findet eine Reduktion der Sensibilität am ehesten ab einem Alter von 50 Jahren statt (Millodot 1977; Acosta et al. 2006), nach Roszokowska et al. noch später (Roszokowska et al. 2004). Murphy unterscheidet nach der Art des ästhesiometrischen Reizes: Bei Messung mit einem kalten Luftstrahl besteht eine merkliche Abnahme der Sensibilität schon ab dem Alter von 20 Jahren (Murphy et al. 2004). Aber auch mechanische und chemische Reizschwellen nehmen mit dem Alter zu, d.h. die Sensibilität der Kornea ab (Acosta et al. 2001).

Millodot erwägt als Ursache eine Verdickung der fibrösen Anteile der Hornhaut, eine Abnahme des Wassergehaltes oder eine Atrophie der Nervenfasern (Millodot 1977).

Wesentlich seltener erfolgt die ästhesiometrische Untersuchung der Konjunktiva. Auch hier liegen Ergebnisse von Untersuchungen aus der Humanmedizin vor, die beim Menschen eine Sensibilitätsabnahme im Alter beschreiben (Lawrenson und Ruskell 1993; Acosta et al. 2006). Aber auch in der Humanmedizin werden Studien durchgeführt, die keine statistisch relevanten Unterschiede der Sensibilität von Hornhaut und Konjunktiva in Bezug auf das Alter aufweisen, wie die von Golebiowski bei Betrachtung der männlichen Teilnehmer (Golebiowski et al. 2008). Hier wird allerdings ein statistisch signifikanter Einfluss durch das Alter festgestellt, der den oben genannten Studien widerspricht: Die Reizschwelle ist im Alter in Bezug auf die untersuchte Gesamtpersonenzahl und nur die Frauen bezogen statistisch signifikant reduziert. Dies bedeutet, dass die Hornhaut im Alter zunehmend empfindlicher wird. Golebiowski et al. vermuten darin eine notgedrungene Reaktion des Hornhautgewebes auf eine Veränderung in der Epithelzusammensetzung (Golebiowski et al. 2008).

In der vorliegenden Studie wird der Alterseinfluss, der bei der Verabreichung von Proxy-metacain beobachtet werden kann, wahrscheinlich aufgrund des analgetisch besser wirksamen Oxybuprocain überdeckt. Oxybuprocain hat also eine so starke analgetische Wirkung, dass die Auswirkung des Alters auf die Sensibilität nicht zum Tragen kommt. Man kann umgekehrt aber auch schlussfolgern, dass der statistisch signifikante Einfluss des Alters, der

nur noch nach der Verabreichung von 1 Tropfen Proxymetacain gesehen wird, dennoch eine gewisse Höhe haben muss, um auch unter Lokalanästhesie zum Ausdruck zu kommen.

Alle weiteren Kovariablen wie Geschlecht, Gewicht, Nasenlänge, Rasse oder Charakter üben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Sensibilität aus.

Der Einfluss der Rasse wird in Studien bislang nur durch die Darstellung einer bestimmten Kopfform wiedergegeben. Die hier gebildeten Rassegruppen der Beagle und Deutschen Schäferhunde gelten nach Brehm et al. vornehmlich als doliozephale Rassen. Die Labrador Retriever in der Rassegruppe der Retriever werden ebenfalls als doliozephale aufgeführt, wobei über die Golden Retriever im Speziellen keine Aussage getroffen wird (Brehm et al. 1985). Die inhomogene vierte Gruppe der anderen Rassen und Mischlinge enthält viele ebenfalls als doliozephale Rassen eingeschätzte Hunde und keine als brachyzephal geltenden Rassen oder deren Mischlinge. Aufgrund dieser geringen Varianz ist nicht zu erwarten, dass in Hinblick auf die Kopfform eine statistisch signifikante Einflussnahme zu beobachten ist. Dennoch hat sich die Fragestellung ergeben, da durch klinische Beobachtungen die Rassen subjektiv als unterschiedlich in ihrer Sensibilität auffallen. Die Retriever-Rassen fallen dabei durch vergleichsweise hohe Sensibilitäten, die Gruppe der Beagle und Deutschen Schäferhunde durch eine vergleichsweise niedrige Sensibilität auf. Der errechnete globale p-Wert ($p=0,45$) weist in Bezug auf die korneale Sensibilität keinen statistisch signifikanten Einfluss durch die Rasse nach. Bei Betrachtung der Sensibilitäts-Äquivalente der unterschiedlichen Rassen fallen dennoch z.T. deutliche Differenzen auf. Eventuell kann durch die geringe Anzahl an Retrievern der statistisch signifikante Einfluss nicht ausreichend zur Geltung kommen. Ebenfalls sind auch die Beagle im Vergleich zu der größten Gruppe 4, die aufgrund ihres Rasse- und Mischlingsquerschnitts gegebenenfalls als Referenzgruppe dienen könnte, zahlenmäßig gering vertreten. Die durchschnittlichen Sensibilitäts-Äquivalente der Deutschen Schäferhunde fallen exakt auf den durchschnittlichen Wert dieser vierten Gruppe. Es sollten weitere Studien erfolgen, die mit einer größeren Anzahl an Hunden innerhalb einer Rasse den Einfluss der Rasse näher untersuchen.

Aufgrund des Wahrscheinlichkeitswertes ($p=0,0505$) der Wechselwirkung von Rasse und Anzahl der Tropfen kann nämlich nicht ausgeschlossen werden, dass nicht doch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Rassen ($p=0,447$) besteht. Dieser würde dementsprechend erst durch die unterschiedliche Tropfengabe bemerkbar gemacht. Zwar besitzt die Studie durch die Anzahl der insgesamt untersuchten Hunde (60) eine ausreichende statistische Power, aber die einzelnen Rassegruppen beinhalten z.T. nur 7-11

Diskussion

Hunde. Gerade die Retriever (7) zeigen aber eine hochgradige Abnahme der Sensibilität von einem auf den zweiten applizierten Tropfen, so dass bei ihren Werten zwar eine Tendenz abzulesen, aber aufgrund ihrer Gruppengröße keine statistische Signifikanz zu errechnen ist. Es stellt sich hier also die Frage, ob es sich um eine tatsächliche Tendenz eines Rasseinflusses handelt und es größerer einzelner Fallzahlen bedarf, oder ob der Wahrscheinlichkeitswert dieser Wechselwirkung dadurch, dass es sich nahe dem statistischen Grenzwert befindet, einen falschen Eindruck erweckt.

In eine ähnliche Richtung soll ebenfalls die Untersuchung auf die Nasenlänge zielen. Oft korreliert eine kurze Nase mit einem für manche Rassen typischen und physiologischen Exophthalmus und könnte somit Rückschlüsse auf die Sensibilität zulassen, ohne dass Röntgen-Aufnahmen angefertigt und Schädel-Indizes errechnet werden müssen. Dass kein Einfluss der Nasenlänge auf die Hornhautsensibilität festzustellen ist, liegt eventuell an der zu geringen Anzahl an Hunden mit kurzer Nase und einer zu homogenen Menge an Hunden mit positiver Korrelation zwischen Nasenlänge und Körpergewicht.

Die Nasenlängen können allerdings keine Tendenzen einer veränderten Sensibilität durch zu- oder abnehmende Nasenlänge aufdecken. Dies kommt eventuell dadurch zustande, dass bei den teilnehmenden Hunden die Nasenlänge nicht sehr variiert, wenn man gleichzeitig das Gewicht, das mehr oder weniger gut die Größe des Hundes umschreibt, miteinbezieht in die Untersuchung. So kommen in der Studie zwar unterschiedliche lange Nasen vor, aber eben auch ein damit einhergehendes unterschiedliches Gewicht.

Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Hunden in Hinblick auf die unterschiedliche Nasenlänge sollten erfolgen, um die Ergebnisse zu überprüfen und Kopfform-spezifische Auswirkungen auf die Sensibilität tiefer zu ergründen.

Bei wenigen der als nervös eingestuften Hunde ist eine deutliche Anspannung zu spüren, die sich zum Teil durch Unruhe, stetige schnelle Blickwechsel, Versuche vom Tisch zu springen oder Lautäußerungen bemerkbar macht. Es ist fraglich, ob dieses Verhalten mit grundeigener Nervosität oder mit der jeweiligen Situation zu begründen ist, dass die Hunde z.B. für die Messungen mit kurzen Fadeneinstellungen zum Schutz der Kornea mehr fixiert werden müssen als zu Beginn und dies eventuell nicht akzeptieren wollen. Es wird kein statistisch signifikanter Einfluss des Charakters eines Hundes auf seine Sensibilität festgestellt, so dass die gesteigerte Unruhe bei der Messung mit kurzem Faden nicht mit statistisch signifikant erhöhten CTT zum Ausdruck kommt. Eventuell ist dies auch in der zu geringen Anzahl

nervöser Hunde begründet, da für die Studie nur solche Hunde einbezogen werden, die als kooperativ und beim Tierarzt als wenig gestresst gelten. Durch die Unruhe kommt es vor allem zu Zeitverzögerungen, um die Hunde zu beruhigen, kurzzeitig spielerisch abzulenken oder freie Bewegungen zuzulassen. Nur bei zwei Hunden kann in der vorliegenden Studie aufgrund der hochgradigen Unruhe und Ängstlichkeit die Messung mit der Fadenlänge 0 mm zur Vermeidung von Hornhautschäden nicht durchgeführt werden.

5.2.1.2 Zusätzlich erfolgende Reaktionen während der Ästhesiometrie

Die statistische Auswertung der zusätzlich erfolgenden Reaktionen (Retraktion des Bulbus kurz vor der Berührung der Kornea mit dem Faden des Ästhesiometers, kurzzeitig anhaltender Blepharospasmus im Anschluss an die Berührung mit dem Fadenende), die während der Ästhesiometrie beobachtet werden können, ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten und der angewandten Tropfenzahl. Es wird die Retraktion des Bulbus notiert, wenn sie scheinbar willkürlich, also nicht im Zusammenhang mit dem Kornealreflex stattfindet. Dies ist eine physiologische Reaktion, die der Hund aufgrund seines stark ausgebildeten und einzeln koordinierbaren M. retractor bulbi besitzt und die es ihm ermöglicht, dem herangeführten Ästhesiometer auszuweichen bzw. die Nickhaut passiv als Schutzschild zwischen dem Gegenstand und die Hornhaut zu bewegen. Diese Retraktion findet meist in geringem, zum Teil kaum bemerkbarem Ausmaß bei jedem Kornealreflex statt, ist hier aber nur gesondert aufgeführt, wenn die Retraktion bereits kurz vor der eigentlichen Berührung der Hornhaut mit der Ästhesiometerspitze einsetzt und somit ersichtlich ist, dass der Vorgang willentlich erfolgt. Es wird nicht differenziert, bei welcher der mehrmaligen Berührungen es zu dieser bewußten Retraktion kommt. Ein Einfluss des Charakters kann hierbei nicht nachgewiesen werden, da diese Reaktion bei der Ästhesiometrie nur ein Hund (Gruppe der ruhigen Hunde zugehörig) zeigt. Ebenfalls kommt es bei beiden Charakteren zu länger anhaltendem Blepharospasmus als nur für den einmaligen Kornealreflex. Dieser entsteht durch einen übermäßigen Reiz, der bei allen Behandlungsvarianten auftreten kann. Prinzipiell ist dieser Blepharospasmus also bei allen Tieren möglich, die an einer der fünf Messstellen einen Wert ≥ 0 eingetragten bekommen. Dies zeigen drei nervöse und acht ruhige Hunde. Die Art der Hunde mit einem bemerkbaren kornealen Reiz umzugehen, scheint sich also nicht durch eine übermäßige Nervosität in einer übermäßigen Reaktion oder einem besseren Erinnerungsvermögen an den bevorstehenden Reiz bemerkbar zu machen. Mit übermäßigem Blepharospasmus scheinen die Hunde aber vor allem dann zu reagieren, wenn sie an einem Tag eine besonders hohe generelle Sensibilität (S_{ges}) im Vergleich zu den generellen Sensibilitätswerten an den anderen Tagen zeigen. Die Verkürzung des Fadens des Cochet-Bonnet-

Ästhesiometers findet zwar in gleichmäßigen Schritten von 5 mm statt, aber der damit verbundene Anstieg des ausgeübten Druckes auf die Hornhaut steigt exponentiell. Dies bedeutet, dass es individuell zu einem zu schnellen Anstieg des ausgeübten Druckes kommen kann und der Reiz den willkürlich nicht kontrollierbaren Blepharospasmus initiiert. Es kann natürlich auch sein, dass bei der davor durchgeführten Ästhesiometrie mit der nächst längeren Fadenlänge der Kornealreflex unerkant geblieben ist, z.B. durch zu straffes manuelles Offenhalten der Lidspalte.

5.2.2 Tonometrie

Der intraokulare Druck (IOD) wird mittels Applanations-Tonometer unter Lokalanästhesie gemessen. Die durchschnittlichen Werte liegen im Normbereich an der unteren Grenze, so dass einzelne Werte auch unterhalb der Normgrenze zu liegen kommen. Diese generelle Tendenz des IOD ist nicht exakt zu erklären, da bei keinem der Hunde klinisch-systemisch und ophthalmologisch Anzeichen für eine Uveitis bestehen. Eventuell können der relativ hohe Altersdurchschnitt von 5,7 Jahren (\bar{X}_{med}) bzw. die sehr alten Hunde mit einem Alter von bis zu 15,4 Jahren dafür verantwortlich gemacht werden, da nach manchen Studien aus der Humanmedizin der IOD mit zunehmendem Alter sinkt (Rohtchina et al. 2002; Nakano et al. 2005; González-Méijome et al. 2006; Wong et al. 2009).

Die Werte der unterschiedlichen Tropfvarianten können anschließend miteinander verglichen werden. Es kommt bei beiden Präparaten beim Vergleich des IOD nach einem und nach zwei Tropfen zu einer Senkung des IOD um 1,07 mm Hg. Vergleicht man die Wirkung zwischen Proxymetacain und Oxybuprocain in Bezug auf je einen bzw. zwei Tropfen, kommt eine Differenz von nur 0,37 mm Hg zustande. Der IOD nimmt also in derselben Reihenfolge der Tropfvarianten ab, wie dies auch bei der Abnahme der Sensibilität beobachtet werden kann: P – C – PP – CC. Allerdings nimmt nur die Anzahl der Augentropfen einen statistisch signifikanten Einfluss ($p=0,006$) auf die Senkung des IOD, nicht das Lokalanästhetikum ($p=0,152$) an sich. Betrachtet man anschließend explorativ den Einfluss der Tropfenanzahl bei jedem einzelnen Lokalanästhetikum auf den IOD, kann für beide Präparate ein statistisch signifikanter p-Wert von 0,02 errechnet werden. Dies wird bereits von humanmedizinischen Studien für die Präparate Proxymetacain und Oxybuprocain festgestellt (Moses 1961; Krakau und Wilke 1971; Baudouin und Gastaud 1994). Andere Studien können diesen Effekt der beiden Präparate allerdings nicht nachvollziehen (Leys et al. 1986; Mansour et al. 1986).

Nach Krakau und Wilke kommt es angeblich erst nach dem Einsatz des Applanations-Tonometers zur Drucksenkung. Dies würde allerdings nicht erklären, warum es in der vor-

liegenden Studie zu einem signifikanten Einfluss von zwei statt einem Tropfen kommt, ohne dass zwischen der Gabe der Tropfen schon einmal das Applanations-Tonometer angewandt wird. Es bleibt also zu hinterfragen, inwieweit die drucksenkende Eigenschaft also nicht doch unmittelbar durch die Einwirkung der lokalanästhetischen Augentropfen ausgelöst wird. Studien mit einem Rebound-Tonometer, das ohne Lokalanästhesie angewandt werden kann, sollten erfolgen und den intraokularen Druck vor und nach Applikation von lokalanästhetischen Augentropfen vergleichen. Da somit mit derselben Messmethode mit und ohne Lokalanästhesie der intraokulare Druck erhoben werden kann, kann eine gute Vergleichsmöglichkeit herangezogen werden. Zudem basiert die Tonometrie mit dem Rebound-Tonometer auf einem anderen Messprinzip, so dass der Einfluss der Applanation und des ausgeübten Druckes auf die Hornhaut auf den IOD vernachlässigt werden kann. So lange es sich nur um so geringe Druckunterschiede wie durchschnittlich 1,07 mm Hg wie in der vorliegenden Studie handelt, bedarf es keiner klinisch-relevanten Berücksichtigung des Einflusses der Lokalanästhetika. Sollten aber in Einzelfällen Drucksenkungen von 6-8 mm Hg erreicht werden, wie von Leys et al. (1986) beschrieben, kann dies erhebliche klinische Auswirkungen haben, weil es dazu führen kann, dass therapiewürdige Zustände nicht erkannt werden. Das neue für die Kleintiermedizin entwickelte Rebound-Tonometer TonoVet[®] stand in den Jahren 2007 und 2008 im Klinikum Veterinärmedizin (Klinik für Kleintiere) für diese Studie noch nicht zur Verfügung.

5.2.2.1 Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht und Nasenlänge) auf den intraokularen Druck

Auch auf den intraokularen Druck wirkt sich das Alter statistisch signifikant aus ($p < 0,0001$). In der vorliegenden Studie kommt es mit zunehmendem Alter zu einer statistisch hoch signifikanten Senkung des intraokularen Druckes. Gelatt und MacKay stellen dies ebenfalls fest: bei den älteren Hunden über 6 Jahren ist der IOD statistisch signifikant um 2-4 mm Hg niedriger als bei Hunden im Alter von jünger als 2 Jahren (Gelatt und MacKay 1998). Diese Werte sind unter anderem auch mit dem TonoPen[®]XL gemessen und können daher mit der vorliegenden Studie in Vergleich gesetzt werden, auch wenn die Messung mit diesem Applanations-Tonometer einem gewissen subjektiven Einfluss unterliegt. Die im Alter schon beschriebene zunehmende Dicke der Hornhaut kann ebenfalls eine Ursache für sich ändernden Werte des IOD sein, allerdings eher im Sinne einer Steigerung des IOD durch die damit verbundene vermehrte Festigkeit und gegebenenfalls eine verstärkte Fibrosierung der Hornhaut, wie von Millodot (1977) vermutet. Überprüft man explorativ den statistischen Signifikanzwert getrennt nach den beiden Präparaten in Bezug auf die unterschiedliche Tropfen-

anzahl (P, PP und C, CC), wird derselbe Wert ($p < 0,0001$) für beide erhalten. Ebenfalls übt das Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf den IOD aus, wenn die Anzahl der Tropfen in Bezug auf die beiden Lokalanästhetika (P, C und PP, CC) getrennt betrachtet wird ($p < 0,0001$). Bei der explorativen Analyse der Kovaraiblen Alter kommen neben dem deutlichen statistisch signifikanten Einfluss des Alters bei allen vier Behandlungsvarianten ähnlich negative Regressionskoeffizienten zustande (-0,42 bis -0,65 mm Hg pro weiteres Lebensjahr).

Weder das Geschlecht noch das Gewicht oder die Nasenlänge üben einen statistisch signifikanten Einfluss auf den IOD aus, obwohl aufgrund der variierenden Hornhautdicke eine andere Schlussfolgerung nahe liegt: Nach Gilger et al. haben nicht nur die jüngeren, sondern auch kleineren und weiblichen Hunde eine dünnere Hornhaut. Die Folge einer dünneren Hornhaut könnte, bei der Messung mit Applanations-Tonometer, eine leichtere Abflachung der Kornea bei gleichem Füllungsgrad der Bulbushüllen sein, wodurch niedrigere intraokulare Druckmessungen entstünden.

5.2.2.2 Zusätzlich erfolgende Reaktionen während der Tonometrie

Es wird, wie bereits bei der Ästhesiometrie, die Retraktion des Bulbus notiert, wenn sie nicht im Zusammenhang mit dem Kornealreflex stattfindet. Der Hund bedient sich diese Retraktion des Bulbus während der Tonometrie, um auf diese Weise seine Hornhaut vor der kommenden Berührung mit dem Tonometer mit der Membrana tertiae zu schützen. Daher werden nur die Fälle mit einbezogen, bei denen es schon kurz vor dem Berühren mit der Tonometerspitze zur Zurückverlagerung des Augapfels kommt und somit ersichtlich ist, dass der Vorgang willentlich erfolgt, unabhängig davon, ob es sich um die erste oder eine weitere Berührung handelt. Dieser willentliche Vorgang wird bei der Tonometrie sehr viel häufiger gezeigt als bei der Ästhesiometrie. Dies lässt sich eventuell dadurch erklären, dass das Tonometer ein etwas dickeres stiftartiges Gerät ist, das bei den Hunden mehr Bereitschaft zu Vorsichtsmaßnahmen auslöst. Außerdem wird es ohne Phase der langsam stetigen Näherung und Gewöhnung sofort unmittelbar auf der Hornhaut eingesetzt. Diese Retraktion des Bulbus wird statistisch signifikant häufiger an dem Tag gezeigt, an dem das Auge die Behandlungsvariante P ($p = 0,0003$) appliziert bekommt. Dies kann zum einen bedeuten, dass die Hunde die Tonometerspitze bei einer der ersten Berührung mit der Kornea spüren und somit folgend scheinbar sensibilisiert und schon vor der Berührung mit dem Tonometer auf einen bemerkbaren Reiz gefasst sind. Es muss dann eine Art Erinnerungsvermögen für den kommenden Reiz bestehen, das den Hunden auch durch die vorangegangene Ästhesiometrie, die sie bei

der Variante P verstärkt bemerkt haben, eine besondere Vorsicht und daher prophylaktische Reaktion implizieren kann. Ein Einfluss des Charakters kann hierbei nicht nachgewiesen werden. Untersucht man die Bulbusretraktionen je nach Behandlungsvarianten, fällt auf, dass es sowohl nach der Variante PP als auch nach C, aber nie nach CC dazu kommt. Gleichzeitig reicht die generell Sensibilität (S_{ges}), die der Messung des intraokularen Druckes vorangestellt wird, von dem maximalen negativen Sensibilitäts-Äquivalenten -5 bis zu positiven Werten von bis zu 17. Vergleicht man innerhalb eines Hundes die generellen Sensibilitäten der verschiedenen Tage miteinander, besteht meistens die Retraktion oder der Blepharospasmus an dem Tag mit der höchsten Sensibilität bzw. der geringsten analgetischen Abdeckung, unabhängig von der Tropfvariante. Der länger anhaltende Blepharospasmus, den zwei als ruhig geltende Hunde gezeigt haben, führt nicht zu einem statistisch aussagekräftigen Ergebnis ($p=0,112$). Die Art der Hunde mit dem drohenden kornealen Reiz bzw. einem bemerkbaren kornealen Reiz umzugehen, scheint sich nicht durch eine übermäßige Nervosität in einer übermäßigen Reaktion bemerkbar zu machen.

5.2.3 Schirmer Tränentest 2

Auch der Schirmer Tränentest 2 ergibt im Durchschnitt (\bar{X}_{arithm}) Werte, die im Normbereich liegen, nach der Gabe von 1 und 2 Tropfen Proxymetacain sogar im Normbereich des STT 1. Dies bedeutet, dass nur die Art des Lokalanästhetikums, nicht die Anzahl der Tropfen, einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Tränenproduktion ausübt. Proxymetacain scheint bei der Ausschaltung des Reflextränen weniger gut zu wirken als Oxybuprocain, was sich in der höheren Tränenproduktion widerspiegelt. Dies kann erklären, warum die Werte des STT 2 nach Gabe des Proxymetacains im Normbereich des STT 1 liegen. Generell betrachtet liegen viele Werte außerhalb der von Hamor et al. (2000) erstellten Normwerte ($6,2 \pm 3,1$ mm/min) und zum Teil auch außerhalb des von Berger und King (1998) (2-17 mm/min) erstellten: Dies kann darin begründet sein, dass vor jedem STT 2 die ästhesiometrische Untersuchung durchgeführt wird. Es kommt dadurch eventuell zu einem für den Hund spürbaren Reiz (alle Eintragungen von Sensibilitäts-Äquivalenten ≥ 0), der dann eben trotz Lokalanästhesie ein reflektorisches Tränen auslöst. Da an jedem Auge 5 Stellen gemessen werden, kann es auch an jedem Auge fünf Mal zu einem solchen tränenstimulierenden Reiz kommen. Folglich werden Tränenmengen gemessen, die ähnlich wie bei einem STT 1 sind.

5.2.3.1 Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht und Nasenlänge) auf den STT 2

Nur das Körpergewicht eines Hundes übt global betrachtet einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Schirmer Tränentest 2 aus. Dabei wird nicht unterschieden, ob es sich um adipöse oder größere und dadurch schwerere Hunde handelt: Mit zunehmendem Körpergewicht kommt es zu einer statistisch signifikant ansteigenden Tränenproduktion. Auch bei der explorativen Betrachtung dieses Gewichtseinflusses können mittels einfaktorieller ANOVA sowohl unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Tropfenanzahl bei festgesetztem Lokalanästhetikum (Proxymetacain $p=0,049$, Oxybuprocain $p=0,0005$) als auch unter Berücksichtigung des Lokalanästhetikums in unterschiedlicher Tropfenanzahl (1 Tropfen $p=0,017$, 2 Tropfen $p=0,005$) statistisch signifikante p -Werte errechnet werden. Bei der explorativen Korrelationsanalyse des Gewichtseinflusses auf den STT 2 bei Betrachtung der vier Behandlungsvarianten kommen ebenfalls statistisch signifikante Einflüsse heraus, die mit einem ähnlich hohen Regressionskoeffizienten verbunden sind. Diese geben an, dass es zu einer Zunahme der Tränenproduktion im STT 2 um 0,30 bis 0,39 mm/min pro zusätzliches Kilogramm Körpergewicht kommt.

Generell passen diese Ergebnisse zu dem klinischen Problem des trockenen Auges, das eher bei kleineren Hunderassen, wie Cavalier King Charles Spaniel, Lhasa Apso, Shih Tzu, West Highland White Terrier, Pekinese oder Mops, auftritt (Aguirre et al. 1971; Kaswan und Salisbury 1990; Helper 1996). Auch Berger und King stellen fest, dass mit zunehmendem Körpergewicht höhere Werte im STT erlangt werden (Berger und King 1998). Dieser Unterschied stellt sich vor allem beim STT 2 dar, der die basale Tränenproduktion darstellt. Die Werte des STT 1 liegen bei den leichteren Hunden dennoch weiterhin statistisch signifikant unter denen der schweren. Dies bedeutet, dass die kleineren Hunde in der Regel eine geringere basale Tränenproduktion besitzen, dafür aber ein umso stärkeres Reflextränen.

Umgekehrt kann man das Ergebnis auch so interpretieren, dass bei schwereren bzw. größeren Hunden die Lokalanästhesie einen geringeren hemmenden Effekt auf die Tränenproduktion besitzt, d.h. die Anregung der Reflextränen-Produktion durch die reizenden Teststreifen weiterhin stärker besteht als bei leichteren Hunden. Dies passt dazu, dass Proxymetacain auch bei der Ästhesiometrie in der Anwendung von nur einem Tropfen zu der schwächsten Sensibilitäts-Abnahme führt. Allerdings entsteht bei dem Vergleich des STT 2 zwischen den vier Behandlungsvarianten eine andere Reihenfolge in der Gewichtung ihres Effektes als bei der Ästhesiometrie und Tonometrie: P – PP – C – CC. Betrachtet man den Einfluss des Gewichts auf die beiden Lokalanästhetika in ihrer unterschiedlichen Tropfenanzahl getrennt, kann bei beiden ein statistisch signifikanter p -Wert errechnet werden. Dieser unterscheidet

sich allerdings in seiner Größe, so dass der Einfluss durch das Gewicht bei 1 und 2 Tropfen Proxymetacain ($p=0,049$) weniger deutlich ist als bei 1 und 2 Tropfen Oxybuprocain ($p=0,0005$). Aufgrund der anderen Reihenfolge der Behandlungsvarianten auf die Ästhesiometrie bzw. den STT 2 kann nicht allein die schlechtere anästhesiologische Wirkung des Proxymetacains für die unterschiedliche Senkung des STT 2 verantwortlich sein. Vielmehr kann als weitere Ursache für diese Gewichtung auch der Tränenfilm und das Präparat an sich in Betracht gezogen werden. Vielleicht führt Proxymetacain zu einem verringerten Abtransport der Tränenflüssigkeit durch eine bessere Bindung des Präparates an den natürlichen Tränenfilm oder die Hornhaut. Vielleicht führt aber auch Oxybuprocain durch seine Zusammensetzung eher zu einer Austrocknung bzw. Abspülung des Tränenfilms.

Hamor und Roberts stellen keine statistisch signifikanten Einflüsse durch das Geschlecht oder Alter fest (Hamor et al. 2000). Berger und King bestätigen durch die Untersuchung von 26 Hunden, dass das Geschlecht keinen Einfluss ausübt, wobei sie in derselben Studie bei vier Greyhounds Folgendes feststellen: die weiblichen Hunde sollen eine vermehrte Tränenproduktion im Vergleich zu den Rüden aufweisen (Berger und King 1998).

Nach Sanchez et al. (2007) sind bei den West Highland White Terriern und Englischen Cocker Spaniels statistisch signifikant häufiger weibliche, bei den Cavalier King Charles Spaniels und Shih Tzus die männlichen betroffen.

In einer Studie mit Mischlingen, werden vermehrt Rüden (64 %) und Hunde ab einem Alter von 6-9 Jahren mit klinischen Problemen mit trockenem Auge vorgestellt (Balicki et al. 2008). Ob dabei aber weniger eine reduzierte Tränenproduktion aufgrund des Alters als vielmehr andere Faktoren als Auslöser gelten, bleibt offen.

Hartley beschreibt sowohl eine sinkende Tränenproduktion mit zunehmendem Alter als auch eine steigende Tränenproduktion im Tagesverlauf zwischen 10 und 16 Uhr (Hartley et al. 2006). Da die Hunde in der hier vorliegenden Studie vornehmlich nachmittags ab 14 Uhr und selten vor 12 Uhr untersucht werden, kann dieser Einfluss als zu vernachlässigen gelten. Da das Alter in der vorliegenden Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss ausübt, kann das Ergebnis von Hartley nicht bestätigt werden.

5.3 Klinische Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Studie ist es gelungen, den klinisch erweckten Eindruck der unterschiedlichen Wirkung von Proxymetacain und Oxybuprocain in vergleichbaren Zahlenwerten darzustellen. Ebenso kann mit den vorliegenden Ergebnissen bewiesen werden, dass es neben der schon bekannten verlängerten Wirkdauer auch zu einer größeren Wirtktiefe durch die Anwendung von zwei statt einem Tropfen der beiden Präparate kommt. Die kornealen

Diskussion

Sensibilitäts-Schwellenwerte in Millimetern sinken also an allen Messstellen von einem Tropfen Proxymetacain zu einem Tropfen Oxybuprocain, dann weiter zu zwei Tropfen Proxymetacain und sind am niedrigsten nach der Gabe von zwei Tropfen Oxybuprocain.

Die Nebenwirkungen, die sich bei der Applikation auf den intraokularen Druck und den Schirmer Tränentest ausüben, stellen sich als geringgradig heraus. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf den intraokularen Druck nimmt dabei die Anzahl der applizierten Augentropfen, auf den Schirmer Tränentest das Lokalanästhetikum. Bei einem zweiten Tropfen kommt es zu einer deutlicheren Reduktion des IOD und nach der Verabreichung von Oxybuprocain ist eine insgesamt niedrigere Tränenproduktionsmenge im STT 2 zu erwarten. Dies sollte bei den klinischen Untersuchungen beachtet werden, da in Einzelfällen größere Abweichungen nicht ausgeschlossen werden können. Außerdem muss in manchen besonders schmerzhaften Fällen einer Augenerkrankung eine weiter erhöhte Anzahl an Augentropfen angewandt wird. Es stellt sich somit die Frage, ob die Senkung des IOD und der produzierten Tränenmenge mit zunehmender Tropfengabe weiter sinkt und zu noch größeren Abweichungen der Ergebnisse führt.

Da keine entzündlichen oder allergischen Reaktionen im Zuge der Anwendung beider lokal-anästhetischer Augentropfen aufgetreten sind, kann ihre klinische Anwendung weiterhin erfolgen, natürlich immer unter der besonderen Beachtung der klinischen Indikation und in der geringsten notwendigen Menge. Dies führt dazu, Oxybuprocain als denjenigen Wirkstoff zu benennen, der in der geringsten Dosierung (1 Tropfen) eine größere Wirtiefe als Proxymetacain erreicht.

6 Zusammenfassung

Beim klinischen Einsatz von lokalanästhetischen Augentropfen fallen Wirkunterschiede zwischen Präparaten und der verabreichten Tropfenzahl auf. In der vorliegenden Studie werden daher die Wirkung und Nebenwirkungen der zwei in Deutschland häufigsten ophthalmologischen Lokalanästhetika, Proxymetacain und Oxybuprocain, miteinander verglichen. Es werden 60 ophthalmologisch gesunde Hunde in einer prospektiven, doppelt geblindeten, randomisierten Studie zwei Mal untersucht: Jeder Hund bekommt von beiden Präparaten einen und zwei Tropfen appliziert, so dass vier verschiedene Behandlungsvarianten zustande kommen: P=1 Tropfen Proxymetacain, PP=2 Tropfen Proxymetacain, C=1 Tropfen Oxybuprocain, CC=2 Tropfen Oxybuprocain. Durch dieses Vorgehen wird jede dieser Behandlungsvarianten an jedem Hund angewandt. Die Auswertung beinhaltet sowohl die Ästhesiometrie als auch die Tonometrie (TonoPen[®]XL) und Messung der basalen Tränenproduktion (Schirmer Tränentest 2). Die Ästhesiometrie wird an fünf Messstellen der Hornhaut (zentral, nasal, dorsal, temporal und ventral) mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer durchgeführt. Die Ästhesiometrie ergibt den Nachweis, dass es zu statistisch signifikant unterschiedlicher Wirkstärke kommt, und zwar zum einen in Abhängigkeit von dem angewandten Präparat als auch von der applizierten Tropfenzahl. Dies ergibt folgende aufsteigende Effektivität: P – C – PP – CC. Es kommt zur Beeinflussung der ästhesiometrischen Werte durch das Alter der Hunde. Aber es können keine signifikanten Unterschiede in den Begleiterscheinungen (Retraktion des Bulbus, anhaltender Blepharospasmus) festgestellt werden. Der Einfluss der verschiedenen Behandlungsvarianten wird ebenfalls bei der Tonometrie beobachtet. Die Hunde mit der effektiveren Behandlungsvariante zeigen statistisch signifikant weniger Abwehrbewegungen in Erwartung der Annäherung des Tonometers. Dies bestärkt das oben schon aufgeführte Ergebnis, dass P zur geringsten Sensibilitätsabnahme führt. Mit zunehmendem Alter kommt es zum abnehmendem intraokularen Druck.

Neben dem analgetischen Effekt besitzen die Lokalanästhetika auch eine drucksenkende Wirkung. Sie nimmt in folgender Reihenfolge zu: P – C – PP – CC.

Interessanterweise wird die Tränenproduktion anders als der intraokulare Druck durch die Anzahl der verabreichten Augentropfen statistisch signifikant beeinflusst, so dass eine andere Reihenfolge der Wirkeffekte entsteht: P - PP - C - CC.

Die Messung des Schirmer Tränentests 2 wird durch die Anzahl der applizierten Augentropfen und das Gewicht der Hunde statistisch signifikant beeinflusst. Es entsteht eine anders geordnete Reihenfolge der Effektivität der vier Behandlungsvarianten im Vergleich zur

Zusammenfassung

Ästhesiometrie und Tonometrie. Die gemessene Menge an Tränenflüssigkeit nimmt nämlich wie folgend aufgeführt ab, bzw. der hemmende Einfluss auf die produzierte Tränenflüssigkeit wie folgend aufgeführt zu: P – PP – C – CC.

Es besteht also ein messbarer Unterschied in der anästhesiologischen Wirkstärke zwischen den beiden Lokalanästhetika und der angewandten Tropfenzahl. Außerdem kommt es zu einem statistisch signifikanten Unterschied in der drucksenkenden und hemmenden Wirkung auf die Tränenproduktion: Oxybuprocain besitzt eine größere anästhesiologische und drucksenkende Effektivität, zwei Tropfen beider Präparate eine größere anästhesiologische und hemmende auf die Tränenproduktion.

7 Summary

In the clinical use of local anaesthetics differences in the efficacy between agents and their doses are well known. This study was conducted to compare the effects and side effects of the two most common topical anaesthetics in the ophthalmological practice – proxymetacaine and oxybuprocaine. For this purpose 60 clinically normal dogs were examined in a prospective double blinded randomized study: Each dog was examined twice in a two week sequence. The eyes were examined separately after treatment with either one drop or two drops of both anaesthetics, which yield four different “treatment variants”: P=one drop of proxymetacaine, PP=two drops of proxymetacaine, C=one drop of oxybuprocaine, CC=two drops of oxybuprocaine. With this regime each dog receives each possible treatment. The efficacy was assessed by use of aesthesiometry as well as tonometry (TonoPen®XL) and determination of the basal tear production (Schirmer tear-test 2). A Cochet-Bonnet-Aesthesiometer was used to determine the efficacy of treatment at five defined spots on the cornea (centrally, nasally, dorsally, temporally and ventrally). By this method a statistically significant difference of pain reduction could be measured between the applied drugs and their doses in the following ascending order: P - C - PP - CC. The age had a significant influence as older dogs have shown generally decreased pain perception. Although differences could be clearly measured, there were no differences in the defense reactions of the animals (retraction of the eye ball, excessive blepharospasmus). The influence of the agents was also observed in the tonometric examination following aesthesiometry. The animals with the more effective treatment regime showed significantly less defense reactions prevent of the tonometry, reflecting the less expected pain associated with the procedure.

In addition to the gradual reduction in pain perception the intraocular pressure is decreased correspondently: P - C - PP - CC. Furthermore, with increasing age there is a statistically significant decrease of intraocular pressure.

Interestingly, tear production was also statistically significantly influenced by the treatment regime, however, in a different order compared with pain perception and intraocular pressure. There is a reduction of tear production in the following order: P - PP - C - CC. With increasing body weight there is a statistically significant increase of tear production in STT 2.

In summary we measured a statistically significant difference between the topical anaesthetics and the doses used. Besides, a decrease of intraocular pressure and tear production was observed in association with the decrease in pain perception: oxybuprocaine

Summary

has the major anaesthetic and pressure lowering effect. Two drops of both agents statistically significant decrease pain perception and tear production, but with increase of the dose of both agents, a further decrease of intraocular pressure was not observed.

8 Literatur

- Acosta, M.C., Alfaro, M.L., Borrás, F., Belmonte, C. und Gallar, J. (2006). "Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva" *Exp Eye Res* 83: 932-938.
- Acosta, M.C., Tan, M.E., Belmonte, C. und Gallar, J. (2001). "Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 2063 - 2067.
- Aguirre, G.D., Rubin, L.F. und Harvey, C.E. (1971). "Keratoconjunctivitis sicca in dogs." *J Am Vet Med Assoc* 158: 1566-1579.
- Alpak, H., Mutus, R. und Onar, V. (2004). "Correlation analysis of the skull and long bone measurements of the dog." *Ann Anat* 186: 323-330.
- Armentano, R.A., Specht, A.J., Plummer, C.E., Stone, A.E.S. und Wuerz, J.A. (2009). Evaluation of precorneal tear film pH in clinically healthy dogs. 40th Annual Meeting ACVO. ACVO. Chicago. 40.
- Asensio, I., Saleh, M.R., Alonso, L., Palanca-Sanfrancisco, J.M. und Sanchis-Gimeno, J.A. (2003). "Corneal thickness values before and after oxybuprocaine 0,4 % eye drops." *Cornea* 22: 527-532.
- Baeyens, V., Percicot, C., Zignani, M., Deshpande, A.A., Kaltsatos, V. und Gurny, R. (1997). "Ocular drug delivery in veterinary medicine." *Adv Drug Deliv Rev* 28: 335-361.
- Balicki, I., Radziejewski, K. und Silmanowicz, P. (2008). "Studies on keratoconjunctivitis sicca incidence in crossbred dogs." *Pol J Vet Sci* 11: 353-358.
- Bardocci, A., Lofoco, G., Perdicaro, S., Ciucci, F. und Manna, L. (2003). "Lidocaine 2% gel versus lidocaine 4% unpreserved drops for topical anesthesia in cataract surgery." *Ophthalmology* 110: 144-149.
- Barrett, P.M., Scagliotti, R.H., Merideth, R.E., Jackson, P.M. und Lazano Alacron, F. (1991). "Absolute corneal sensitivity and corneal trigeminal nerve anatomy in normal dogs." *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1: 245-254.
- Bartfield, J.M., Holmes, T.J. und Raccio-Robak, N. (1994). "A comparison of proparacaine and tetracaine eye anesthetics." *Acad Emerg Med* 1: 364-367.
- Baudouin, C. und Gastaud, P. (1994). "Influence of topical anesthesia on tonometric values of intraocular pressure." *Ophthalmologica* 208: 309-313.
- Bausch&Lomb (2006). "Conjuncaïn[®] EDO[®] 0,4 %" Fachinformation für den Anwender., Dr. Mann Pharma.
- Belmonte, C., Gallar, J., Pozo, M.A. und Rebello, I. (1991). "Excitation by irritant chemical substances of sensory afferent units in the cat's cornea." *J Physiol* 437: 709-725.

Literaturverzeichnis

- Ben Osman, N., Jeddi, A., Sebai, L., Zghal, I., Kaoueche, M., Gaigi, S. und Ayed, S. (1995). "The cornea of diabetics." *J Francais d'Ophthalmologie* 18: 120-123.
- Berger, S.L. und King, V.L. (1998). "The fluctuation of tear production in the dog." *J Am Anim Hosp Assoc* 34: 79-83.
- Beuerman, R.W. und Schimmelpfennig, B. (1980). "Sensory denervation of the rabbit cornea affects epithelial properties." *Exp Neurol* 69: 196-201.
- Binder, D.R. und Herring, I.P. (2006). "Duration of corneal anesthesia following topical administration of 0.5% proparacaine hydrochloride solution in clinically normal cats." *Am J Vet Res* 67: 1780-1782.
- Blocker, T., Hoffmann, A., Schaeffer, D.J. und Wallin, J.A. (2007). "Corneal sensitivity and aqueous tear production in dogs undergoing evisceration with intraocular prosthesis placement." *Vet Ophthalmol* 10: 147-154.
- Blocker, T. und van der Woerd, A. (2001). "A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and domestic short-haired cats." *Vet Ophthalmol* 4: 127-130.
- Blümcke, S. und Morgenroth, K. (1967). "The stereo ultrastructure of the external and internal surface of the cornea." *J Ultrastruct Res* 18: 502-518.
- Boberg-Ans, J. (1955). "Experience in clinical examination of corneal sensitivity; corneal sensitivity and the naso-lacrimal reflex after retrobulbar anaesthesia." *Br J Ophthalmol* 39: 705-726.
- Boberg-Ans, J. (1956). "On the corneal sensitivity." *Acta ophthal (Kbh)* 34: 149-162.
- Böhnke, M. und Masters, B.R. (1999). "Confocal microscopy of the cornea." *Prog Ret Eye Res* 18: 553-628.
- Bonanno, J.A. und Polse, K.A. (1978). "Measurement of in vivo human corneal stromal pH: open and closed eyes." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 522-530.
- Bonnet, R. und Millodot, M. (1966). "Corneal aesthesiometry: its measurement in the dark." *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 43: 238-243.
- Boozan, C.W. und Cohen, I.J. (1953). "Ophthaine®." *Am J Ophthalmol* 36: 1619-1621.
- Bourcier, T., Acosta, M.C., Borderie, V., Borrás, F., Gallar, J., Bury, T., Laroche, L. und Belmonte, C. (2005). "Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 2341-2345.
- Boydell, P. (1997). Corneal sensitivity in cats with herpetic keratitis. 28th Annual Meeting ACVO. Santa Fe, New Mexico.
- Brauninger, G.E., Shah, D.O. und Kaufman, H.E. (1972). "Direct physical demonstration of the oily layer on tear film surface." *Am J Ophthalmol*. 73: 132.

Literaturverzeichnis

- Brehm, H., Loeffler, K. und Komeyli, H. (1985). "Schädelformen beim Hund." *Zbl Vet Med C Anat Histol Embryol* 14: 324-331.
- Brewitt, H., Bonatz, E. und Honegger, H. (1980). "Morphological changes of the corneal epithelium after application of topical anaesthetic ointments." *Ophthalmologica* 180: 198-206.
- Brewitt, H. und Honegger, H. (1978). "The influence of local anesthetics on corneal epithelium. A scanning electron microscopic study " *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 173: 347-354.
- Brooks, D.E., Clark, C.K. und Lester, G.D. (2000). "Cochet-Bonnet aesthesiometer-determined corneal sensitivity in neonatal foals and adult horses." *Vet Ophthalmol* 3: 133-137.
- Büch, H.P. und Rummel, W. (2001). "Lokalanästhetika, Lokalanästhesie". In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* W. Forth, D. Henschler, W. Rummer, U. Förstermann and K. Starke. München, Jena, Urban & Fischer: 267-275.
- Burns, R.P. und Gipson, I. (1978). "Toxic effects of local anesthetics." *J Am Vet Med Assoc* 240: 347.
- Burstein, N.L. (1984). "Preservative alteration of corneal permeability in humans and rabbits." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1453-1457.
- Calatayud, J. und Gonzales, A. (2003). "History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf." *Anesthesiology* 98: 1503-1508.
- Carney, L.G., O'Leary, D.J. und Millodot, M. (1984). "Effect of topical anaesthesia on corneal epithelial fragility." *Int Ophthalmol* 7: 71-73.
- Chang-Ling, T. (1989). "Sensitivity and neural organization of the cat cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 1075-1082.
- Chen, H.-T., Chen, K.-H. und Hsu, W.-M. (2004). "Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic." *Cornea* 23: 527-529.
- Chundawat, H. und Chaplot, K. (1977). "Quantitative measurement of corneal sensitivity by aesthesiometer." *Indian J Ophthalmol* 25: 26-29.
- Clerc, B. und Krähenmann, A. (1990). "Augenheilkunde Hund und Katze" Berlin, Paul Parey.
- Cochet, P. und Bonnet, R. (1961). "L'estésiométrie cornéenne: réalisation et intérêt pratique" *Bull Soc Ophthal Fr* 7: 541-550
- Collins, M., Seeto, R., Campbell, L. und Ross, M. (1989). "Blinking and corneal sensitivity." *Acta ophthal (Kbh)* 67: 525-531.
- Cotlier, E. (1975). "The cornea." In: *Adler's Physiology of the Eye.* R.A. Moses, St. Louis, CV Mosby

Literaturverzeichnis

- Cullen, C.L., Ihle, S.L., Webb, A.A. und McCarville, C. (2005). "Keratoconjunctival effects of diabetes mellitus in the dog." *Vet Ophthalmol* 8: 215-224.
- Darraspen, E., Lescure, F., Amalric, P., Bessou, P. und Autret, J.M. (1964). "Esthésiométrie de la cornée du chien." *Bull Soc Ophthal Fr* 6: 597 -601.
- Davidson, H. und Kuonen, V. (2004). "The tear film and ocular mucins." *Vet Ophthalmol* 7: 71-77.
- Draeger, J. (1979). "Klinische Ergebnisse der Ästhesiometrie der Hornhaut." *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 76: 389-395
- Draeger, J. (1984). "Corneal Sensitivity", Springer-Verlag Wien New York.
- Draeger, J. (1987). "Determination of corneal sensitivity." *Fortschr Ophthalmol* 84: 22-27.
- Draeger, J., Koudelka, A. und Lubahn, E. (1976). "Zur Ästhesiometrie der Hornhaut." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 169: 407-421.
- Draeger, J., Langenbacher, H. und Bannert, C. (1984). "Efficacy of topical anaesthetics." *Ophthalmic Res* 16: 135-138.
- Draeger, J., Langenbacher, H., Lüders, M. und Bannert, W. (1980). "Zur Wirkung von Oberflächenanästhetika am Auge." *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 177: 780-788.
- du Toit, R., Vega, J.A., Fonn, D. und Simpson, T. (2003). "Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness." *Cornea* 22: 205-209.
- Eberwein, P. (2006). *Ästhesiometrie der Hornhaut: Verfahren und klinischer Einsatz*. Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Augenklinik.
- Edelhauser, H.F., Ubels, J.L. und Hejny, C. (2003). "The Cornea And The Sclera." In: *Adler's physiology of the eye*. P. L. Kaufman and A. Alm. St. Louis, Mosby: 47-114.
- Emmerich, R., Carter, G.Z. und Berens, C. (1955). "An experimental clinical evaluation of dorsacaine hydrochloride (benoxinate novesine); report on the instillation of a 0.4-percent solution." *Am J Ophthalmol* 40: 841-848.
- Erhard, M.H. und Petry, H. (2000). "Gesichtssinn." In: *Physiologie der Haustiere*. W. v. Engelhardt and G. Breves, Enke: 88-94.
- Eule, C. (2007). "Der Tränenfilm, Überlebensfaktor für das Auge." *Kleintier Konkret* 1: 14-18.
- Feng, Y. und Simpson, T.L. (2003). "Nociceptive sensation and sensitivity evoked from human cornea and conjunctiva stimulated by CO₂." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 529-32.
- Flegel, T. (2010). "Neuroophthalmologie." 20. Jahrestagung der FVO, Stuttgart, FVO.

- Forrester, J.V., Dick, A.D., McMenemy, P.G. und Lee, W.R. (2002). "General and ocular pharmacology". In: *The Eye: Basic science in practice*. M. Parkinson, Saunders W.B.: 165-295.
- Furrer, P., Mayer, J.M., Plazonnet, B. und Gurny, R. (1999). "Ocular tolerance of preservatives on the murine cornea." *Eur J Pharm Biopharm* 47: 105-112.
- Gaiddon, J., Rosolen, S.G., Steru, L., Cook, C.S. und Pfeiffer, R.J. (1991). "Use of biometry and keratometry for determining optimal power for intraocular lens implants in dogs." *Am J Vet Res* 52: 781-783.
- Gelatt, K.N. und MacKay, E.O. (1998). "Distribution of intraocular pressure in dogs." *Vet Ophthalmol* 1: 109-114.
- Gelatt, K.N. und Samuelson, D.A. (1982). "Recurrent corneal erosions and epithelial dystrophy in the boxer dog." *J Am Anim Hosp Assoc* 18: 453-360.
- Giannetto, C., Piccione, G. und Giudice, E. (2009). "Daytime profile of the intraocular pressure and tear production in normal dog." *Vet Ophthalmol* 12: 302-305.
- Gilger, B.C., Whitley, R.D., Mc Laughlin, S.A., Wright, J.C. und Drane, J.W. (1991). "Canine corneal thickness measured by ultrasonic pachymetry." *Am J Vet Res* 52: 1570-1572.
- Giraldez, F., Geijo, E. und Belmonte, C. (1979). "Response characteristics of the corneal sensory fibers to mechanical and thermal stimulation." *Brain Res* 177: 571-576.
- Golebiowski, B., Papas, E.B. und Stapleton, F. (2008). "Factors affecting corneal and conjunctival sensitivity measurement." *Optom Vis Sci* 85: 241-246.
- González-Méijome, J.M., Jorge, J., Queirós, A., Fernandes, P., Montés-Micó, R., Almeida, J.B. und Parafita, M.A. (2006). "Age differences in central and peripheral intraocular pressure using a rebound tonometer." *Br J Ophthalmol* 90: 1495-1500.
- Good, K.L., Maggs, D.J., Hollingsworth, S.R., Scagliotti, R.H. und Nelson, R.W. (2003). "Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus." *Am J Vet Res* 64: 7 - 11.
- Görig, C., Coenen, R.T.I., Stades, F.C., Djajadiningrat, S.C. und Boevé, M.H. (2006). "Comparison of the use of new handheld tonometers and established applanation tonometers in dogs." *Am J Vet Res* 67: 134-144.
- Grant, R.L. und Acosta, D. (1994). "Comparative toxicity of tetracaine, proparacaine and cocaine evaluated with primary cultures of rabbit corneal epithelial cells." *Exp Eye Res* 58: 469-478.
- Gum, G.G., Gelatt, K.N. und Esson, D.W. (2007). "Physiology of the Eye." In: *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Gainesville, Florida, Blackwell Publishing. 1: 149-182.
- Gwin, R.M., Lerner, I., Warren, J.K. und Gum, G. (1982). "Decrease in canine corneal endothelial cell density and increase in corneal thickness as function of age." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 267-271.

Literaturverzeichnis

- Haberich, F.J. und Lingelbach, B. (1982). "Kritische Übersicht über unsere Kenntnisse und Vorstellung einer neuen Arbeitshypothese über die Stabilität des präkornealen Tränenfilms (PKTF)." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 180: 115-126.
- Haddad, R. (1989). "Fibrinous iritis due to oxybuprocaine." *Br J Ophthalmol* 73: 76-77.
- Hamor, R.E., Roberts, S.M., Severin, G.A. und Chavkin, M.J. (2000). "Evaluation of results for schirmer tear test conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds." *Am J Vet Res* 61: 1422-1425.
- Harding, C.V., Bagchi, M., Weinsieder, A. und Peters, V. (1974). "A comparative study of corneal epithelial cell surfaces utilizing the scanning electron microscope." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 13: 906-912.
- Hartley, C., Williams, D.L. und Adams, V.J. (2006). "Effect of age, gender, weight, and time of day in tear production in normal dogs." *Vet Ophthalmol* 9: 53-57.
- Harvey, J.A., Land, T. und Mc Master, S.E. (1983). "Anatomical study of the rabbit's corneal-VIth nerve reflex: connections between cornea, trigeminal sensory complex, and the abducens and accessory abducens nuclei." *Brain Res* 301: 307-321.
- Hellauer, H.F. (1950). "Sensibilität und Acetylcholingehalt der Hornhaut verschiedener Tiere und des Menschen." *J Comp Physiol A: Neuroethol Sens Neur Behav Physiol* 32: 303-310.
- Helper, L.C. (1996). "The tear film in the dog. Causes and treatment of diseases associated with overproduction and underproduction of tears." *Anim Eye Res* 15: 5-11.
- Henderson, L., Bond, D. und Simpson, T. (2005). "The association between eye color and corneal sensitivity measured using a Belmonte esthesiometer." *Optom Vis Sci* 82: 629-632.
- Herring, I.P., Bobofchak, M.A., Landry, M.P. und Ward, D.L. (2005). "Duration of effect and effect of multiple doses of topical ophthalmic 0.5% proparacaine hydrochloride in clinically normal dogs." *Am J Vet Res* 66: 77-80.
- Hicks, S.J., Corfield, A.P., Kaswan, R.L., Hirsh, S., Stern, M., Bara, J. und Carrington, S.D. (1998). "Biochemical analysis of ocular surface mucin abnormalities in dry eye: the canine model." *Exp Eye Res* 67: 709-718.
- Hieselaar, L.C., Hogeweg, M. und de Vries, C.L. (1995). "Corneal sensitivity in patients with leprosy and in controls." *Br J Ophthalmol* 79: 993-995.
- Hildebrandt, H. (1998). "Pschyrembel", *Klinisches Wörterbuch*. Berlin, New York, Walter de Gruyter.
- Hiraoka, M. und Shimamura, M. (1977). "Neural mechanisms of the corneal blinking reflex in cats." *Brain Res* 125: 265-275.

Literaturverzeichnis

- Hogan, M.J., Alvarado, J.A. und Weddell, J.E. (1971). "Histology of the Human Eye." Philadelphia, W.B. Saunders.
- Holly, F.N. und Lemp, M.A. (1977). "Tear physiology and dry eyes." *Surv Ophthalmol* 22: 69-87.
- Hung, C.-H., Liu, K.-S., Shao, D.-Z., Cheng, K.-I., Chen, Y.-C. und Chen, Y.-W. (2010). "The systemic toxicity of equipotent proxymetacaine, oxybuprocaine, and bupivacaine during continuous intravenous infusion in rats." *Anesthesia & Analgesia* 110: 238-242.
- Intervet, T. (1995). "Schirmer-Tränen-Test." Packungsbeilage, I. Merck & Co. München, Essex Pharma GmbH.
- Jakus, M.A. (1956). "II: The fine structure of Descemet's membrane." *J Biophys Biochem Cytol* 2: 243-250.
- Jones, L.T., Marquis, M.M. und Vincent, N.J. (1972). "Lacrimal function." *Am J Ophthalmol* 73: 658-659.
- Junnola (1952). "Über die Eigenschaften der menschlichen Tränenflüssigkeit." Helsingin Luekirjapaino, Helsinki.
- Kafarnik, C. (2003). "Mikroskopische, morphometrische und ästhesiometrische Untersuchungen zur Innervation und Sensibilität der Kornea von Hund und Katze." Fachbereich Veterinärmedizin. Berlin, Freie Universität Berlin.
- Kafarnik, C., Fritsche, J. und Reese, S. (2007). "In vivo confocal microscopy in the normal corneas of cats, dogs and birds." *Vet Ophthalmol* 10: 222-230.
- Kalf, K.L., Utter, M.E. und Wotman, K.L. (2008). "Evaluation of duration of corneal anesthesia induced with ophthalmic 0,5 % proparacaine hydrochloride by use of a Cochet-Bonnet aesthesiometer in clinically normal horses." *Am J Vet Res* 69: 1655-1658.
- Kaps, S. (2003). "Messung der Hornhautsensibilität bei Hunden, Katzen und Pferden." Veterinärmedizinische Fakultät, Departement für Kleintiere. Zürich, Uni Zürich
- Kaps, S., Richter, M. und Spiess, B.M. (2003). "Corneal esthesiometry in the healthy horse " *Vet Ophthalmol* 6: 151.
- Kaswan, R.L. und Salisbury, M.A. (1990). "A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine." *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 20: 583-613.
- Khodadoust, A.A., Silverstein, A.M., Kenyon, D.R. und Dowling, J.E. (1968). "Adhesion of regeneration corneal epithelium: the role of basement membrane." *Am J Ophthalmol* 65: 339-348.
- Kleinfeld, J. und Ellis, P.P. (1967). "Inhibition of microorganisms by topical anesthetics." *Appl Microbiol* 15: 1296-1298.

Literaturverzeichnis

- Klyce, S.D. und Crosson, C.E. (1985). "Transport processes across the rabbit corneal epithelium: a review." *Curr Eye Res* 4: 323.
- Kohlhaas, M., Draeger, J., Böhm, A., Lombardi, M., Abbondanza, M., Zuppardo, M. und Görne, M. (1992). "Aesthesiometry of the cornea after refractive corneal surgery." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 201 221-223.
- Kolstad, A. (1970). "Corneal sensitivity by low temperatures." *Acta Ophthal (Kbh)* 48: 789-793.
- König, H.E. und Liebich, H.-G. (2004). "Anatomie der Haussäugetiere." Stuttgart, Schattauer.
- Krakau, C.E.T. und Wilke, K. (1971). "On repeated tonometry." *Acta Ophthal (Kbh)* 49: 611-614.
- Labetoulle, M., Frau, E. und Le Jeune, C. (2005). "Systemic adverse effects of topical ocular treatments." *La presse medicale* 34: 589-595.
- Laing, R.A., Sandstrom, M.M., Berrospi, A.R. und Leibowitz, H.M. (1976). "Changes in the corneal endothelium as a function of age." *Exp Eye Res* 22: 587-594.
- Lapalus, P., Ettaiche, M., Fredj-Reygrobellet, D., Jambou, D. und Elena, P.P. (1990). "Cytotoxicity studies in ophthalmology." *Lens Eye Toxic Res* 7: 231-242.
- Lapalus, P., Moulin, G. und Fredj, D. (1985). "Kinetics of drugs in ophthalmology." *Bull Soc Ophthalmol Fr Spec No*: 31-48.
- Larsen, R. (2006). "Anästhesie." München, Elsevier.
- Larson, W.L. (1970). "Electro-mechanical corneal aesthesiometer." *Br J Ophthalmol* 54: 342-347.
- Lasys, V., Stanevicius, E. und Zamokas, G. (2003). "Evaluation of peculiarities of the acetylcholinesterase-positive nerve plexus and its length in the cornea." *Medicina* 39: 955-959.
- Lawrenson, J.G., Edgar, D.F., Tanna, G.K. und A.C., G. (1998). "Comparison of the tolerability and efficacy of unit-dose, preservative-free topical ocular anaesthetics." *Ophthalmic Physiol Opt* 18: 393-400.
- Lawrenson, J.G. und Ruskell, G.L. (1993). "Investigation of limbal touch sensitivity using a Cochet-Bonnet aesthesiometer." *Br J Ophthalmol* 77: 339-343.
- Leiva, M., Naranjo, C. und Pena, M.T. (2006). "Comparison of the rebound tonometer (ICare[®]) to the applanation tonometer (TonoPen XL[®]) in normotensive dogs." *Vet Ophthalmol* 9: 17-21.
- Lele, P.P. und Weddell, G. (1956). "The relationship between neurohistology and corneal sensitivity." *Brain* 79: 119-154

- Leys, M., Van Rij, G. und De Heer, L.J. (1986). "The influence of oxybuprocaine (novesine) on the intraocular pressure." *Doc Ophthalmol* 61: 295-301.
- Linn, J.G. und Vey, E.K. (1955). "Topical anesthesia in ophthalmology." *Am J Ophthalmol* 40: 697-704.
- Liu, J.C., Steinemann, T.L., McDonald, M.B., Thompson, H.W. und Beuerman, R.W. (1993). "Topical bupivacaine and proparacaine: a comparison of toxicity, onset of action, and duration of action." *Cornea* 12: 228-232.
- Lohmann, B. (1994). "Biometrie am Hundeauge mit Hilfe des A-Modus Ultraschallverfahrens." *Chirurgische Veterinärklinik. Gießen, Justus-Liebig-Universität*: 191.
- Lopez Bernal, D. und Ubels, J.L. (1993). "Artificial tear composition and promotion of recovery of the damaged corneal epithelium." *Cornea* 12: 115-120.
- Luneau, O. (2000). "Anwendung und Pflege des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers." *Produktanleitung, Chartres Cedex, Luneau Ophthalmologie*.
- Maggs, D.J. (2008). "Cornea and Sclera." In: *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. D. J. Maggs, P. E. Miller and R. Ofri. St. Louis, Saunders Elsevier: 478.
- Magrane, W.G. (1953). "Investigational use of ophthaine as a local anesthetic in ophthalmology." *The North American Veterinarian*: 568-569.
- Mahé, I., Mouly, S., Jarrin, I., Otéro, J., Tavera, C., Simoneau, G., Tillet, Y., Conti, R., El Meski, S., Gaudric, A. und Bergmann, J.-F. (2004). "Efficacy and safety of three ophthalmic inserts for topical anaesthesia of the cornea. An exploratory comparative dose-ranging, double-blind, randomized trial in healthy volunteers." *Br J Clin Pharmacol* 59: 220-226.
- Mansour, A., Lewis, M.E., Khachaturian, H., Akil, H. und Watson, S.J. (1986). "Pharmacological and anatomical evidence of selective mu, delta, and kappa opioid receptor binding in rat brain" *Brain Res* 399: 69-79.
- Marfurt, C.F., Kingsley, R.E. und Echtenkamp, S.E. (1989). "Sensory and sympathetic innervation to the mammalian cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30: 461-472.
- Marfurt, C.F., Murphy, C.J. und Florczak, J.L. (2001). "Morphology and neurochemistry of canine corneal innervation." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 2242-2251.
- Maurice, D.M. (1960). *The physics of corneal transparency*. In *Transparency of the Cornea*. S. Duke-Elder. Oxford, Blackwell Scientific Publications.
- Maurice, D.M. (1974). "A scanning slit optical microscopy." *Invest Ophthalmol* 13: 1033-1037.
- Maurice, D.M. und Singh, T. (1985). "The absence of corneal toxicity with low-level topical anesthesia." *Am J Ophthalmol* 99: 691-696.

Literaturverzeichnis

- McEvoy, G.K. (2007). "AHFS drug information." Bethesda (USA), American Society of Health-System Pharmacists: 3824.
- McGee, H.T. und Fraunfelder, F.W. (2007). "Toxicities of topical ophthalmic anesthetics." *Expert Opin Drug Saf* 6: 637-640.
- Merck (1996). "The Merck Index (Encyclopedia of chemicals, drugs & biologicals).", Gibbstown, Merck.
- Merdinger, E., Guthmann, W.S. und Mangine, F.W. (1969). "Effects of topical anesthetics on *Pappaliria puppularans* and *Dabaryomyces hansenii*." *Appl Microbiol* 18: 365-368.
- Miller, P.E. (2008). "Structure and Function of the Eye." In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. D. J. Maggs, P. E. Miller and R. Ofri. St. Louis, Saunders Elsevier: 478.
- Millodot, M. (1969). "New measurements of corneal sensitivity: a preliminary report." *Am J Optom Arch Am Acad Optom* 46: 261-265.
- Millodot, M. (1972). "Diurnal variation of corneal sensitivity." *Br J Ophthalmol* 56: 844-847.
- Millodot, M. (1973). "Objective measurement of corneal sensitivity." *Acta ophthal (Kbh)* 51: 325-334.
- Millodot, M. (1975). "Do blue-eyed people have more sensitive corneas than brown-eyed people?" *Nature* 255: 151-152.
- Millodot, M. (1976). "Corneal sensitivity in people with the same and with different iris color." *Invest Ophthalmol* 15: 861-862.
- Millodot, M. (1977). "The influence of age on the sensitivity of the cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 240-242.
- Millodot, M. (1977). "The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea." *Br J Ophthalmol* 61: 646-649.
- Millodot, M. (1978). "Effect of long-term wear of hard contact lenses on corneal sensitivity." *Arch Ophthalmol* 96: 1225-1227.
- Millodot, M. (1984). "A review of research on the sensitivity of the cornea." *Ophthalmic Physiol Opt* 4: 305-318.
- Millodot, M. und Lamont, A. (1974). "Influence of menstruation on corneal sensitivity." *Brit J Ophthal* 58: 752-756.
- Millodot, M. und Larson, W. (1967). "Effect of bending of the nylon thread of the Cochet-Bonnet aesthesiometer upon the recorded pressure." *Contact Lens* 1: 5-6.
- Millodot, M., Lim, C.H. und Ruskell, C.L. (1978). "A comparison of the corneal sensitivity and nerve density in albino and pigmented rabbits." *Ophthalmic Res* 10: 307-311.

Literaturverzeichnis

- Millodot, M. und O'Leary, D.J. (1981). "Corneal fragility and its relationship to sensibility." *Acta Ophthal (Kbh)* 59: 820-826.
- Moses, R.A. (1961). "Repeated applanation tonometry." *Ophthalmologica* 142: 663-668.
- Murphy, C.J., Marfurt, C.F., McDermott, A., Bentley, E., Abrams, G.A., Reid, T.W. und Campbell, S. (2001). "Spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs: clinical features, innervation, and effect of topical SP, with or without IGF-1." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 2252-2261.
- Murphy, P., Patel, S. und Marshall, J. (1996). "A New Non-Contact Corneal Aesthesiometer (NCCA)." *Ophthalmic Physiol Opt* 16: 101-117.
- Murphy, P.J., Lawrenson, J.G., Patel, S. und Marshall, J. (1998). "Reliability of the non-contact corneal aesthesiometer and its comparison with the Cochet-Bonnet aesthesiometer." *Ophthalmic Physiol Opt* 18: 532-539.
- Murphy, P.J., Patel, S., Kong, N., Ryder, R.E. und Marshall, J. (2004). "Noninvasive assessment of corneal sensitivity in young and elderly diabetic and nondiabetic subjects." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 1737-1742.
- Naase, T., Doughty, M.J. und Button, N.F. (2005). "An assessment of the pattern of spontaneous eyeblink activity under the influence of topical ocular anaesthesia." *Graefé's Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 306-312.
- Nakano, T., Tatemichi, M., Miura, Y., Sugita, M. und Kitahara, K. (2005). "Ophthalmology. 2005 Apr;112(4):609-16.
- Long-term physiologic changes of intraocular pressure: a 10-year longitudinal analysis in young and middle-aged Japanese men." *Ophthalmology* 112: 609-616.
- Nickel, R., Schummer, S. und Seiferle, E. (1992). *Sehorgan, Organum visus*. In *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. G. Böhme, Verlag Paul Parey. 4: 405-444.
- Nomura, K., Singer, D.E. und Aquavella, J.V. (2001). "Corneal sensation after topical anesthesia." *Cornea* 20: 191-193.
- Ofri, R. (2007). *Optics and Physiology of Vision*. In *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Gainesville, Florida, Blackwell Publishing. 1: 183-219.
- Ollivier, F.J., Plummer, C.E. und Barrie, K.P. (2007). "Chapter 9: Ophthalmic Examination and Diagnostics, Part 1: The Eye Examination and Diagnostic Procedures." In: *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Gainesville, Florida, Blackwell Publishing. 1: 438-483.
- Palmberg, R., Gutierrez, Y.S., Miller, D., Feuer, W.J. und Anderson, D.R. (1994). "Potential bacterial contamination of eyedrops used for tonometry." *Am J Ophthalmol* 117: 578-582.
- Patel, B.C. und Tullo, A.B. (1988). "Corneal sensation in acute angle closure glaucoma." *Acta Ophthal (Kbh)* 66: 44-46.

- Patel, S., Henderson, R., Bradley, L., Galloway, B. und Hunter, L. (1991). "Effect of visual display unit use on blink rate and tear stability." *Optom Vis Sci* 68: 888-892.
- Penna, E.P. und Tabbara, K.F. (1986). "Oxybuprocaine keratopathy: a preventable disease." *Br J Ophthalmol* 70: 202-204.
- Polse, K.A., Keener, R.J. und Jauregui, M.J. (1978). "Dose-response effects of corneal anesthetics." *Am J Optom Physiol Opt* 55: 8-14.
- Prince, J.H., Diesen, C.D. und Eglitis, I. (1960). The Cornea. In *Anatomy and histology of the eye and orbit in domestic animals*. Springfield, Thomas, C.C.: 73.
- Prydal, J.I. und Campbell, F.W. (1992). "Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 1996-2005.
- Ramselaar, J.A.M., Boot, J.P., van Haeringen, N.J., van Best, J.A. und Oosterhuis, J.A. (1988). "Corneal epithelial permeability after instillation of ophthalmic solutions containing local anesthetics and preservatives." *Curr Eye Res* 7: 947-950.
- Rieger, G. (1986). "The schirmer test in local anesthesia in open or closed eyelids." *Fortschr Ophthalmol* 83: 79-80.
- Roberts, S.R. und Erickson, O.F. (1962). "Dog tear secretion and tear proteins." *J Small Anim Pract* 3: 1-5.
- Rochtchina, E., Mitchell, P. und Wang, J.J. (2002). "Relationship between age and intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study." *Clin Experiment Ophthalmol* 30: 173-175.
- Rosenberg, M.E., Tervo, T.M., Immonen, I.J., Muller, L.J., Gronhagen-Riska, C. und Vesaluoma, M.H. (2000). "Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 2915-2921.
- Rosenwasser, G.O. (1989). "Complications of topical ocular anesthetics." *Int Ophthalmol Clinics* 29: 153-158.
- Rosenwasser, G.O., Holland, S., Pflugfelder, S.C., Lugo, M., Heidemann, D.G., Culbertson, W.W. und Kattan, H. (1990). "Topical anesthetic abuse." *Ophthalmology* 97: 967-972.
- Roszokowska, A.M., Colosi, P., Ferreri, F.M.B. und Galasso, S. (2004). "Age-related modifications of corneal sensitivity." *Ophthalmologica* 218: 350-355.
- Rózsa, A.J. und Beuerman, R.W. (1982). "Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit." *Pain* 14: 105-120.
- Rusanen, E., Florin, M., Hässig, M. und Spies, B.M. (2010). "Evaluation of a rebound tonometer (TonoVet(R)) in clinically normal cat eyes." *Vet Ophthalmol* 13: 31-36.

Literaturverzeichnis

- Rycroft, P.V. (1964). "Ophthaine (proparacine hydrochloride): a local anaesthetic for ophthalmic surgery." *Br J Ophthalmol* 48: 102-104.
- Samuelson, D.A. (2007). "Ophthalmic Anatomy." In: *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Gainesville, Florida, Blackwell Publishing. 1: 37-148.
- Schirmer, K.E. (1963). "Assessment of corneal sensitivity." *Brit J Ophthal* 47: 488-492
- Schwartz, D.A.o.E. (1974). "Corneal sensitivity in diabetics." *Arch Ophthalmol* 91: 174-178.
- Sewell, W.A.C., Croucher, J.J. und Bird, A.G. (1999). "Immunological investigations following an adverse reaction to oxybuprocaine eye drops." *Br J Ophthalmol* 83: 632.
- Shamir, M.H. und Ofri, R. (2007). *Comparative neuro-ophthalmology*. In *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Philadelphia, Blackwell Publishing. 4: 1406-1469.
- Shell, J.W. (1982). "Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs." *Surv Ophthalmol* 26: 207-218.
- Shivitz, I.A. und Arrowsmith, P.N. (1988). "Corneal sensitivity after radial keratotomy." *Ophthalmology* 95: 827-832.
- Skarda, R.T. und Tranquilli, W.J. (2007). "Local anesthetics." In: *Lumb & Jones: Veterinary anesthesia and analgesia*. W. J. Tranquilli, J. C. Thurmon and K. A. Grimm, Blackwell: 395-418.
- Skrzypezak, J. (1968). "Der Kornealreflex und seine Bedeutung für die topische Hirntumordiagnostik." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 152: 465-475.
- Slatter, D. (2001). *Cornea and Sclera*. In *Fundamentals Of Veterinary Ophthalmology*. R. Kersey, W.B. Saunders Company. 1: 640.
- Smoger, E. (1953). "Pontocaine injury." *Klin Monatsbl Augenheilkd* 122: 527.
- Stanley, R.G. (2008). *Ocular clinical pharmacology*. In *Small Animal Clinical Pharmacology*. J. Maddison, S. Page and D. Church. Philadelphia ?, W.B. Saunders: 516 - 533.
- Stiles, J., Honda, C.N., Krohne, S.G. und Kazacos, E.A. (2003). "Effect of topical administration of 1 % morphine sulfate solution on signs of pain and corneal wound healing in dogs." *Am J Vet Res* 64: 813-818.
- Stiles, J., Krohne, S., Rankin, A. und Chang, M. (2001). "The efficacy of 0,5 % proparacaine stored at room temperature." *Vet Ophthalmol* 4: 205.
- Stolwijk, T.R., van Best, J.A., Boot, J.P., Lemkes, H.H.P.J. und Oosterhuis, J.A. (1990). "Corneal epithelial barrier function after Oxybuprocaine provocation in diabetics." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 436-439.
- Strughold, H. (1930). "The mechanical threshold of the cornea-reflex of the usual laboratory animals." *Am J Physiol* 94: 235-240.

Literaturverzeichnis

- Sun, R., Hamilton, R.C. und Gimbel, H.V. (1999). "Comparison of 4 topical anesthetic agents for effect and corneal toxicity in rabbits " *J Cat Ref Surg* 25: 1232-1236.
- Tacke, S. (2007). "Lokalanästhesie, Schmerztherapie." In *Klinik der Hundekrankheiten*. E.-G. Grünbaum, E. Schimke and H.-J. Christoph. Stuttgart, Enke: 168-175.
- Tripathi, R.C., Raja, S.C. und Tripathi, B.J. (1990). "Prospects for epidermal growth factor in the management of corneal disorders." *Surv Ophthalmol* 34: 457-462.
- Tsubota, K., Kaido, M., Yagi, Y., Fujihara, T. und Shimmura, s. (1999). "Diseases associated with ocular surface abnormalities: the importance of reflex tearing." *Br J Ophthalmol* 83: 89-91.
- Tullo, A.B., Keen, P., Blyth, W.A., Hill, T.J. und Easty, D.L. (1983). "Corneal sensitivity and substance P in experimental herpes simplex keratitis in mice." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 596-598.
- Ursapharm (2007). "Proparacain-POS® 0,5%, Augentropfen." Fachinformation für den Anwender. Saarbrücken.
- Vannas, A., Holden, B.A., Sweeney, D.F. und Polse, K.A. (1985). "Surgical incision alters the swelling response of the human cornea." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 864-868.
- Varga, J.H., Rubinfeld, R.S., Wolf, T.C., Stutzman, R.D., Peele, K.A., Clifford, W.S. und Madigan, W. (1997). "Topical anesthetic abuse ring keratitis: report of four cases." *Cornea* 16: 424-429.
- Vega, J.A., Simpson, T.L. und Fonn, D. (1999). "A noncontact pneumatic esthesiometer for measurement of ocular sensitivity: a preliminary report." *Cornea* 18: 675-681
- Vogel, W.H. und Berke, A. (1998). "Okuläre Pharmakologie - Biologische Grundlagen der okulären Arzneimittelwirkung für Optometristen, Mediziner und Pharmazeuten." Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag.
- von Frey, M. (1894). "Beiträge zur Physiologie des Schmerzes." In: *Berichte über die Verhandlungen der Königlich sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematische Classe*: 185-196 Hirzel. Leipzig, Hirzel.
- Wagner, F. (2002). "Ästhesiometrische Messung nach Cochet und Bonnet der Hornhautsensibilität bei augengesunden Katzen und Katzen mit einem Korneasequester." Tierärztliche Hochschule, Hannover
- Walde, I. (1982). "Glaukom beim Hunde, III. Mitteilung, 4. Die Messung des Intraokularen Druckes (Tonometrie)." *Kleintier Praxis* 27: 321-372.
- Walde, I. und Schäffer, E. (2008). "Embryologische, anatomische und physiologische Vorbemerkungen." In: *Augenheilkunde, Lehrbuch und Atlas*, Schattauer.

Literaturverzeichnis

- Watsky, M.A., Olsen, T.W. und Edelhauser, H.F. (1995). "Cornea and sclera." In: Duane's Foundation of Clinical Ophthalmology. W. Tasman and E. A. Jaeger. Philadelphia, Lippincott, J.B. 2: 1-29.
- Weigt, A.K., Herring, I.P., Marfurt, C.F., Pickett, J.P., Duncan, R.B.J. und Ward, D.L. (2002). "Effects of cyclophotocoagulation with a neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser on corneal sensitivity, intraocular pressure, aqueous tear production, and corneal nerve morphology in eyes of dogs." *Am J Vet Res* 63: 906-915.
- Westhues, M. und Fritsch, R. (1960). "Lokalanästhesie." In: Die Narkose des Tiere. Berlin, Parey. 1: 1-178.
- Wilcock, B.P. (2008). "General Pathology of the Eye." In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. D. J. Maggs, P. E. Miller and R. Ofri. St. Louis, Saunders Elsevier: 478.
- Williams, D.L. (2005). "Analysis of tear uptake by the Schirmer tear test strip in the canine eye." *Vet Ophthalmol* 8: 325-330.
- Williams, D.L., Pierce, V., Mellor, P. und Heath, M.F. (2007). "Reduced tear production in three canine endocrinopathies " *J Small Anim Pract* 48: 252-256.
- Wilson, G. und Fullard, R.J. (1988). "Cell sloughing with proparacaine." *J Am Optom Assoc* 59: 701-702.
- Wong, T.T., Wong, T.Y., Foster, P.J., Crowston, J.G., Fong, C.W. und Aung, T. (2009). "The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an asian population." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 4097-4102.
- Wotman, K.L. und Utter, M.E. (2010). "Effect of treatment with a topical ophthalmic preparation of 1 % nalbuphine solution on corneal sensitivity in clinically normal horses." *Am J Vet Res* 71: 223-228.
- Xu, K.P., Yagi, Y. und Tsubota, K. (1996). "Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye." *Cornea* 15: 235-239.
- Zaal, M.J., Völker-Dieben, H.J. und D'Amaro, J. (2000). "Risk and prognostic factors of postherpetic neuralgia and focal sensory denervation: a prospective evaluation in acute herpes zoster ophthalmicus " *Clin J Pain* 16: 345-351.
- Zander, E. und Weddell, G. (1951). "Observations in the innervation of the cornea." *J Anat* 85: 68-99.
- Zubay, G. (1988). "Biochemistry." New York, Macmillan.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Seitliche Ansicht des linken Bulbus in der Orbita	3
Abbildung 2: Meridionaler Querschnitt durch den Bulbus mit Beschriftung des inneren Aufbaus des Bulbus	4
Abbildung 3: Einteilung der Hornhaut in die vier Quadranten aufgrund der anterior-posterioren Achsen durch die Pole des Bulbus oculi	5
Abbildung 4: Querschnitt durch die Hornhaut mit Beschriftung der einzelnen Schichten	8
Abbildung 5: Sensorische Innervation des Bulbus ab dem Ganglion trigeminale	15
Abbildung 6: Unterschiede der Innervation zwischen peripherer und zentraler Innervation der Katze	19
Abbildung 7: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Verteilungsmuster der endständigen konisch aufgetriebenen Nervenendigungen im Epithel	20
Abbildung 8: Kalibrierungskurve des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers zur Umwandlung der Fadenlänge in Millimetern in Milligramm pro Fadendurchmesser	27
Abbildung 9: Kalibrierungskurve des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers zur Umwandlung der Fadenlänge in Millimetern (mm) in Gramm (g) pro Quadratmillimetern (mm ²)	27
Abbildung 10: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Milligramm bei verschiedenen Spezies	34
Abbildung 11: Vergleich der kornealen Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) in mg/0,113 mm ² von Hunden mit unterschiedlicher Kopfform an fünf Messstellen	36
Abbildung 12: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) von Hunden mit unterschiedlicher Kopfform mg/0,113 mm ² mit Angabe der Anzahl untersuchter Hunde an drei Messstellen	37
Abbildung 13: Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) zwischen gesunden adulten Pferden, gesunden und kranken Fohlen in Millimeter Fadenlänge des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers mit Angabe der Standardabweichung	38

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 14:** Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in g/mm^2 bei gesunden und diabetischen Hunden mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer unter Berücksichtigung von 5 Messstellen 39
- Abbildung 15:** Vergleich der kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Millimetern Fadenlänge des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers mit Angabe der Standardabweichung bei gesunden Hunden, Hunden mit nicht-diabetischer Katarakt und Hunden mit diabetischer Katarakt 40
- Abbildung 16:** Blockade des Natrium-Kanals durch Lokalanästhetika 49
- Abbildung 17:** 3-Amino-4-Propoxybenzoat 2-(Diethylamino)ethyl Ester (Proxymetacain) 52
- Abbildung 18:** 4-Amino-3-butoxybenzoesäure 2-(diethylamino)ethyl Ester (Oxybuprocain) 53
- Abbildung 19:** Werte des Schirmer Tränentests 1 und 2 für die fünf Rassen Beagle, Labrador Retriever, Golden Retriever, English Springer Spaniel und Shetland Sheepdog 61
- Abbildung 20:** Cochet-Bonnet-Ästhesiometer mit Einstellung der herausragenden Fadenlänge auf 25 mm 66
- Abbildung 21:** Nahaufnahme der Messspitze des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers mit dem herausragenden Nylonfaden bei Einstellung auf die Fadenlänge von 0 mm 67
- Abbildung 22:** Proparakain-POS[®] 0,5 %, AT der Firma Ursapharm 67
- Abbildung 23:** Conjuncaïn[®] EDO[®] 0,4 % AT der Firma Bausch & Lomb 68
- Abbildung 24:** Beispiel der Rückseite eines Kärtchens mit einer bestimmten vorgegebenen Kombination aus Präparat und Augentropfenzahl 70
- Abbildung 25:** Beispiel der Rückseite eines Kärtchens mit einer bestimmten vorgegebenen Kombination aus Präparat und Augentropfenzahl 71
- Abbildung 26:** Darstellung des zentralen und der vier peripheren limbusnah gelegenen Messpunkte für die ästhesiometrische Untersuchung des Hundeauges 72
- Abbildung 27:** Ästhesiometrie mittels Cochet-Bonnet-Ästhesiometer am dorsalen Messpunkt des rechten Auges 73

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 28:** Absolute und relative Häufigkeit der Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde 79
- Abbildung 29:** Absolute und relative Häufigkeit der Rassenverteilung der Hunde in die vier Rassegruppen der Beagle, Deutschen Schäferhunde, Retriever und anderen Rassen und Mischlinge 81
- Abbildung 30:** Absolute Häufigkeit der Nasenlängen der Hunde unter Berücksichtigung der Rassengruppe 82
- Abbildung 31:** Absolute Häufigkeit der Hunde, die als nervöse bzw. ruhige Tiere innerhalb der vier Rassegruppen Beagle, Deutscher Schäferhund, Retriever und andere Rassen und Mischlinge eingeteilt werden 83
- Abbildung 32:** Durchschnittliche (\bar{X}_{arithm}) absolute Werte der benötigten Sensibilitäts-Äquivalente, um den Kornealreflex der Hunde an den fünf Messstellen nach Verabreichung der zwei Präparate in unterschiedlicher Tropfenanzahl zu erreichen. In der letzten Spalte ist der errechnete durchschnittliche (\bar{X}_{arithm}) Sensibilitäts-Äquivalent (S_{ges}) eingetragen, der sich aus den Sensibilitäts-Äquivalenten der fünf Messstellen S1-S5 ergibt 85
- Abbildung 33:** Korneale Sensibilitäts-Schwellenwerte der verschiedenen Rassegruppen (mit Angabe der Anzahl untersuchter Hunde in Klammern) nach den verschiedenen Behandlungsvarianten (P, PP, C, CC) bzw. als \bar{X}_{arith} aus diesen Werten 90
- Abbildung 34:** Durchschnittliche Werte des intraokularen Druckes in mm Hg bei den zwei Präparaten in Abhängigkeit von der Tropfenanzahl 92
- Abbildung 35:** Durchschnittliche Werte des Schirmer Tränentest 2 bei beiden Präparaten in unterschiedlicher Tropfenanzahl mit Angaben in Millimetern pro Minute 96

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der stromal eintretenden Nervenstränge bei verschiedenen Spezies	18
Tabelle 2: Durchschnittliche Länge der Acetylcholinesterase-positiven Nervenstränge in Millimeter in 1 mm ² Hornhaut	21
Tabelle 3: Nervenzellichte der Nervenplexus bei Hund und Katze des linken Auges mit Angabe der Anzahl untersuchter Tiere, der Hornhautregion und des mittels arithmetischen Mittelwertes (\bar{X}_{arithm}) aus den einzelnen Messstellen ermittelten Gesamtwertes der Kornea	22
Tabelle 4: Korneale Nerven und ihr Verlauf innerhalb der Hornhaut	23
Tabelle 5: Umwandlungstabelle für Cochet-Bonnet-Ästhesiometer nach Angabe der Firma Luneau aus dem Jahr 2000	26
Tabelle 6: Durchschnittliche kanine korneale Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) in Millimetern Fadenlänge des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers unter Lokalanästhesie sowie die Wirkdauer von Proxymetacain bei Hunden	42
Tabelle 7: Vergleich von 50 Mikroliter Oxybuprocain und Proxymetacain in unterschiedlichen Konzentrationen in Hinblick auf den zeitlichen Zusammenhang von Eintritt des Wirkungsrückgangs und Wiedererlangen des Basalwertes in Minuten beim Menschen	44
Tabelle 8: Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie	64
Tabelle 9: Mögliche Kombinationen in Bezug auf das rechte und linke Auge, die für weitere 6 Kombinationen seitenvertauscht werden können.	69
Tabelle 10: Zeitlicher Ablauf nach dem Beispiel aus Abbildung 25 am 16.01.2008	71
Tabelle 11: Zeitlicher Ablauf der Studie während und zwischen beiden Untersuchungstagen	77
Tabelle 12: Altersverteilung der Hunde in Bezug auf das Geschlecht (mit Angabe der Anzahl der Rüden bzw. Hündinnen) bzw. die Gesamtzahl von 60 Hunden mit Angabe des medianen Mittelwertes (\bar{X}_{med})	80
Tabelle 13: Minimal- und Maximalwerte der Sensibilitäts-Äquivalente an den fünf Messstellen der Hornhaut unter Berücksichtigung der Tropfvarianten	84
Tabelle 14: Absolute Häufigkeit des Vorkommens der Sensibilitäts-Äquivalente je Tropfvariante unter Zusammenfassung aller 5 Messstellen an der Hornhaut	85
Tabelle 15: Einfluss des Lokalanästhetikums, der Anzahl der Tropfen und der Messstelle auf die korneale Sensibilität in dreifaktorieller Varianz-Analyse mit Überprüfung der Wechselwirkungen zwischen diesen Variablen	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 16: Vergleich der verabreichten Tropfenanzahl innerhalb der Lokalanästhetika bzw. Vergleich der Lokalanästhetika bei gleicher Tropfenanzahl mit zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholungen bezüglich Lokalanästhetikum bzw. Tropfenanzahl und Messstelle in Bezug auf die korneale Sensibilität	87
Tabelle 17: Einfluss der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge, Rasse, Charakter) auf die korneale Sensibilität in dreifaktorieller Kovarianzanalyse	87
Tabelle 18: Vergleich des Alterseinflusses der verabreichten Tropfenanzahl bzw. Lokalanästhetika mit zweifaktorieller ANOVA mit Messwiederholungen bezüglich der Anzahl der Augentropfen bzw. Lokalanästhetika und Messstelle in Bezug auf die korneale Sensibilität	88
Tabelle 19: Explorative Analyse des Einflussfaktors Alter auf die durchschnittlichen kornealen Sensibilitäts-Schwellenwerte (S_{ges}) mit Angabe der statistischen Signifikanz und dem Regressionskoeffizienten	89
Tabelle 20: Wahrscheinlichkeit, mit der es durch die bei jedem Hund je Behandlungsvariante durchgeführte Ästhesiometrie ohne Berücksichtigung der Messstelle neben dem kurzzeitigen Zusammenkneifen der Lider zu einem weiteren Mechanismus (Retraktion des Bulbus oder länger andauernder Blepharospasmus) kommt	91
Tabelle 21: Durchschnittliche Werte des intraokularen Druckes in mm Hg nach Gabe der zwei Lokalanästhetika in unterschiedlicher Tropfenanzahl mit Angabe der untersuchten Augen pro Tropfvariante und mit Angabe der Differenzen des IOD zwischen den Lokalanästhetika und der Tropfenanzahl in mm Hg	91
Tabelle 22: Einfluss der Variablen Lokalanästhetikum und Anzahl der Augentropfen auf den intraokularen Druck in zweifaktorielle Analyse	92
Tabelle 23: Vergleich der verabreichten Tropfenanzahl innerhalb der Lokalanästhetika mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben in Bezug auf den intraokularen Druck	93
Tabelle 24: Analyse der Auswirkung der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge) auf den intraokularen Druck	93
Tabelle 25: Einfaktorielle ANOVA der verabreichten Tropfenanzahl bzw. Lokalanästhetika unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter in Bezug auf den intraokularen Druck	94
Tabelle 26: Explorative Analyse des Einflussfaktors Alter auf den intraokularen Druck mit Angabe der statistischen Signifikanz und dem Regressionskoeffizienten	94
Tabelle 27: Wahrscheinlichkeit, mit der es durch die Tonometrie neben dem kurzzeitigen Zusammenkneifen der Lider zu einem weiteren reflektorischen Mechanismus (Retraktion des Bulbus oder länger andauernder Blepharospasmus) kommt	95
Tabelle 28: Durchschnittliche Werte des Schirmer Tränentest 2 nach Verabreichung der zwei Präparate in unterschiedlicher Tropfenanzahl mit Angaben in mm/min	95
Tabelle 29: Einfluss der Variablen Lokalanästhetikum und Anzahl der Augentropfen auf den Schirmer Tränentest 2 in zweifaktorielle Analyse	96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 30: Vergleich der verabreichten Lokalanästhetika innerhalb der festgesetzten Tropfenanzahl mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben in Bezug auf den Schirmer Tränentest 2	96
Tabelle 31: Analyse der Auswirkung der Kovariablen (Geschlecht, Alter, Gewicht, Nasenlänge) auf den Schirmer Tränentest 2	97
Tabelle 32: Einfaktorielle ANOVA der verabreichten Tropfenanzahl bzw. Lokalanästhetika unter Berücksichtigung der Kovariablen Gewicht auf den Schirmer Tränentest	98
Tabelle 33: Explorative Korrelationsanalyse des Einflussfaktors Gewicht auf den Schirmer Tränen Test 2 mit Angabe der statistischen Signifikanz und dem Regressionskoeffizienten	98
Tabelle 34: Korneale Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) verschiedener Studien mit Hunden, z.T. nach unterschiedlicher Kopfform und Messstelle unterteilt, mit Umrechnung der STT-Einheit in mm, um eine besserer Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu erreichen.	153
Tabelle 35: Durchschnittliche korneale Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) gesunder Katzen nach verschiedenen Studien. Angaben unterscheiden sich in ihren Maßeinheiten und werden entweder in $\text{mg}/0,0113\text{mm}^2$ +/- Standardabweichung, in g/mm^2 +/- Standardabweichung oder als Fadenlänge in mm angegeben	155
Tabelle 36: Durchschnittliche korneale Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) gesunder Pferde nach verschiedenen Studien. Die Werte werden als Fadenlänge in mm angegeben	156
Tabelle 37: Durchschnittliche korneale Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) unter Lokalanästhesie nach Studien unterschiedlicher Autoren mit Hunden, Katzen bzw. Pferden. CTT werden als Fadenlänge in Millimeter angegeben	157

11 Anhang

Tabelle 34: Korneale Sensibilitäts-Schwellenwerte (CTT) verschiedener Studien mit Hunden, z.T. nach unterschiedlicher Kopfform (n=Anzahl untersuchter Hunde) und Messstelle (z=zentral, n=nasal, t=temporal, d=dorsal, v=ventral) unterteilt, mit Umrechnung der STT-Einheit in Millimeter (mm), um eine besserer Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu erreichen. Ästhesiometrie mit Cochet-Bonnet-Ästhesiometer, wenn nicht anders aufgeführt

n=Anzahl der untersuchten Augen bei Hunden mit bestimmter Kopfform	CTT-Einheit	z	n	t	d	v	Autor Jahr
ohne Angaben zur Kopfform n=6	g/mm ² (Ästhesiometer nach von Frey)	4,4	-	-	-	-	Strughold 1930
*	≈ mm (Cochet-Bonnet-Ästhesiometer)	≈17,2	-	-	-	-	
Brachyzephe n=20	mg/0,113 mm ²	141,0	150,0	170,0	178,0	186,0	Barrett et al. 1991
*	= mm	≈ 8,2	≈ 7,4	≈ 6,0	≈ 5,1	≈ 4,8	
Mesozephe n=20	mg/0,113 mm ²	93,0	113,0	151,0	153,0	160,0	Barrett et al. 1991
*	= mm	≈ 12,2	≈ 10,5	≈ 7,3	≈ 7,2	≈ 7,0	
Doliozephe n=20	mg/0,113 mm ²	74,0	89,0	121,0	131,0	135,0	Barrett et al. 1991
*	= mm	≈ 13,8	≈ 12,5	≈ 9,5	≈ 8,8	≈ 8,5	
Durchschnitt aller Kopfformen n=60	mg/0,113 mm ²	96,0	116,0	148,0	154,0	159,0	Barrett et al. 1991
*	= mm	≈ 12,0	≈ 10,0	≈ 7,5	≈ 7,2	≈ 7,0	
Brachyzephe n=9	mg/0,113 mm ²	44,75	-	-	58,0	116,0	Kafarnik 2003
*	≈ mm	≈17,1	-	-	=15,0	=10,0	
Mesozephe n=44	mg/0,113 mm ²	18,0	-	-	20,5	20,5	Kafarnik 2003
*	≈ mm	≈27,25	-	-	=25,0	=25,0	

Anhang

Tabelle 33: Fortsetzung

n=Anzahl der untersuchten Augen bei Hunden mit bestimmter Kopfform	CTT-Einheit	z	n	t	d	v	Autor Jahr
Brachyzephale n=24	mm	14,58 ±4,15	10,0 ±3,61	7,5 ±2,95	7,19 ±3,56	12,29 ±4,17	Kaps 2003
Mesozephale n=30	mm	18,33 ±4,8	15,0 ±5,57	10,25 ±4,84	8,83 ±4,68	13,17 ±5,49	Kaps 2003
Doliozephale N=58	mm	19,83 ±6,0	16,29 ±5,97	9,44 ±4,08	9,18 ±3,42	13,19 ±4,84	Kaps 2003
Doliozephale n=16	mm	1,75	-	-	-	-	Herring et al. 2005
Doliozephale n=16	mm	1,78	-	-	-	-	Herring et al. 2005
ohne Angaben zur Kopfform n= 58	g/mm²	1,6	2,3	2,8	2,8	5,1	Good et al. 2003
*	≈ mm	≈27,5	≈22,0	=20,0	=20,0	=15,0	

*Werte graphisch ermittelt, daher Werte nur in Anlehnung (≈)

Anhang

Tabelle 35: Durchschnittliche korneale Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) gesunder Katzen nach verschiedenen Studien. Angaben unterscheiden sich in ihren Maßeinheiten und werden entweder in $\text{mg}/0,0113\text{mm}^2$ +/- Standardabweichung, in g/mm^2 +/- Standardabweichung oder als Fadenlänge in mm angegeben. (Messstellen: z= zentral, n= nasal, d= dorsal, t= temporal, v= ventral)

n=Zahl unter-sucher Katzen	Fadendurchmesser des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers	Schädelform	CTT	Autor Jahr
n=25	0,13 mm	Mesozephal	$\text{mg}/0,0113\text{mm}^2$: 43+/-9 (z) 100+/-32 (d) 93+/-33 (v)	Chang-Ling 1989
n=20	0,12 mm	Brachyzephal	g/mm^2 : OD: 4,09+/-5,29 (z) 6,18+/-5,65 (t) OS: 3,18+/-3,75 (z) 7,66+/-6,24 (t)	Blocker und van der Woerd 2001
n=50		Mesozephal	OD: 1,79+/-2,33 (z) 5,01+/-7,07 (t) OS: 1,74 +/- 1,65 (z) 5,02+/- 4,55 (t)	
n=40	0,12 mm	Brachyzephal	Fadenlänge in mm: 29,7+/-5,8 (z)	Wagner 2001
n=60		Mesozephal	36,8+/-5,6 (z)	
n=3	0,12 mm	Brachyzephal	$\text{Mg}/0,0113\text{mm}^2$: OD: 11,5 (z) 11,5 (d) 15,5 (v) OS: 11,5 (z) 15,5 (d) 15,5 (v)	Kafarnik 2003
n=24		Mesozephal	OD: 8,75 (z) 11,5 (d) 11,5 (v) OS: 8,75 (z) 9,5 (d) 11,5 (v)	
n=20	0,12 mm	Mesozephal	Fadenlänge in mm: 15,8 (z)	Binder und Herring 2006

Anhang

Tabelle 36: Durchschnittliche korneale Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) gesunder Pferde nach verschiedenen Studien. Die Werte werden als Fadenzlänge in mm angegeben. (Messstellen: z= zentral, n= nasal, d= dorsal, t= temporal, v= ventral)

n=Zahl untersuchter Pferde/Fohlen	Fadendurchmesser des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers	CTT	Autor Jahr
Pferd n=6	0,12 mm	Fadenlänge in mm: 55,4 +/- 6,7 (z) 43,7 +/- 10,5 (n) 54,1 +/- 6,7 (t) 33,6 +/- 13,4 (d) 50,4 +/- 7,3 (v)	Brooks et al. 2000
Fohlen n=5		53,3 +/- 0,1 (z) 52,0 +/- 10,2 (n) 40,0 +/- 14,5 (t) 49,2 +/- 12,4 (d) 55,8 +/- 6,0 (v)	
Pferd n= 50	0,12 mm	Fadenlänge in mm: 21,15+/-6,23 (z) 20,75+/-5,14 (n) 20,70+/-5,37 (t) 20,15+/-5,88 (v) 15,85+/-3,70 (d)	Kaps et al. 2003
Pferd n=10	0,12 mm	Fadenlänge in mm: 48,0 (z)	Kalf et al. 2008

Anhang

Tabelle 37: Durchschnittliche korneale Sensibilitätsschwellenwerte (CTT) unter Lokalanästhesie nach Studien unterschiedlicher Autoren mit Hunden, Katzen bzw. Pferden. CTT werden als Fadenlänge in Millimeter (mm) angegeben. Die Messungen aller Studien sind mit einem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer mit einem Fadendurchmesser von 0,12 mm durchgeführt worden.

Tierart n=Zahl unter- suchter Augen	Lokalanästhetikum (in das Auge eingebrachte Menge)	Max. CTT nach LA	Dauer der Haupt- wirkung (min)	Zeit bis zum Erreichen des Basal- wertes (min)	Autor Jahr
Hund n=6	0,5 % Proxymetacain (1 Tropfen) Bei 4°C gelagert Bei Raumtemperatur	1.Wo/6.Wo 0 / 0 mm 0 / 5 mm	keine Angabe	keine Angabe	Stiles et al. 2001
Hund n=16	0,5% Proxymetacain (1 Tropfen) (2 Tropfen)	<5 mm <5 mm	15 25	45 55	Herring et al. 2005
Katze n=20	0,5 % Proxymetacain (50 µl)	5 mm (1 Katze ohne Reflex- antwort)	5	25	Binder und Herring 2006
Pferd n=10	0,5 % Proxymetacain (0,2 ml)	12,5 mm	10	25	Kalf et al. 2008

12 Danksagung

Frau PD Dr. Sabine Tacke danke ich für die vertrauensvolle Überlassung des Themas und die geduldige Unterstützung bei der Ausfertigung der vorliegenden Dissertation.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. Martin Kramer, der es mir ermöglicht hat, in der Klinik für Kleintiere sowohl ein profundes chirurgisches Wissen anzueignen, als auch meinen Weg in der Ophthalmologie zu gehen. Ich danke ihm für die vielen aufmunternden Worte und tiefgehenden Gespräche während dieser Zeit.

Ohne die Unterstützung der ophthalmologischen Kollegen, die sich im Kreis der Universität Gießen aufhalten, wäre ich nicht dorthin gekommen, wo ich jetzt stehe: ich danke Dr. Stefan Kindler, Dr. Kathrin Wendt, Dr. Birgit Koerschgen, Nina Müller und Dr. Shirin Hertslet.

Neben all den Mitarbeitern in der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, die mir immer wieder auf unterschiedlichste Art geholfen haben, möchte ich meinen ganz besonderen Dank Nina Gehring aussprechen, die vor allem in der Endphase meines Schreibens tapfer zu mir gehalten hat und auf deren Mitarbeit ich niemals verzichten möchte.

Für die Betreuung der statistischen Aufarbeitung und ihre unendliche Geduld danke ich herzlich Herrn Dr. Klaus Failing und Frau Marion Sparenberg von der AG Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Ein ganz besonders herzliches Dankeschön geht natürlich auch und vor allem an all die Hunde und ihre Besitzer, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre!

Für die tatkräftige tolle Unterstützung und Hilfe in vielerlei Hinsicht möchte ich all meinen tiermedizinischen und nicht-tiermedizinischen Freunden vielmals meinen Dank aussprechen.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner gesamten Familie bedanken, und dabei ganz besonders bei meiner Mutter für die lieben Telefonate und vielen Aufmerksamkeiten, bei meiner Schwester für die Bearbeitung der Zeichnungen, bei meinem Bruder für die Hilfe bei der Statistik und bei meinem Onkel für die Unterstützung, nicht nur chemischer Natur.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5626-1



9 783835 195626 1