

Departement Kleintiere der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Abteilung Ophthalmologie, Leiter: Prof. Dr. B. Spiess

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. vet. Marianne Richter

**Erfolgsrate von Kataraktoperationen bei diabetischen Hunden nach
perioperativem Einsatz von lokalen Steroiden oder Nicht-Steroiden**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät
Universität Zürich

vorgelegt von

Franziska Lucia Wahl

Tierärztin

von Ludwigshafen am Rhein, Deutschland

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. vet. Bernhard Spiess, Referent
Prof. Dr. med. vet. Thomas Lutz, Koreferent

Zürich 2007

Für meine Mama.

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS.....	1
2	ZUSAMMENFASSUNG	3
3	SUMMARY	4
4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
5	TEIL A: LITERATURÜBERSICHT.....	6
5.1	Die Linse.....	6
5.1.1	Anatomie der Linse.....	6
5.1.2	Embryologie der Linse	7
5.1.3	Physiologie und Biochemie der Linse.....	8
5.2	Katarakt beim Hund.....	13
5.2.1	Definition Katarakt	13
5.2.2	Einteilung der Katarakt	13
5.2.3	Diabetische Katarakt beim Hund	13
5.3	Therapie diabetischer Katarakte	21
5.3.1	Medikamentelle Therapie	21
5.3.2	Chirurgische Therapie	21
5.3.3	Perioperative lokale Anwendung von Entzündungshemmern am Auge.....	33
5.4	Diabetes mellitus beim Hund	49
5.4.1	Einleitung.....	49
5.4.2	Einteilung des Diabetes mellitus.....	50
5.4.3	Auswirkungen des Diabetes mellitus am Auge.....	51
6	TEIL B: RETROSPEKTIVE STUDIE	53
6.1	Einleitung und Zielsetzung.....	53
6.2	Material und Methode.....	55
6.2.1	Hunde	55
6.2.2	Evaluation der Daten	56

6.2.3	Statistische Methoden	59
6.3	Resultate	63
6.3.1	Gruppe N	63
6.3.2	Gruppe S	64
6.3.3	Deskriptive Statistik für die Parameter „Blendreflex“, „Drohreflex“, „Pupillarreflex, „Flare“, „Fibrin“, „Hyphäma“ und „IOD“	66
6.3.4	Vergleich der Parameter zwischen ZP 1 und ZP 2.....	68
6.3.5	Vergleich der Parameter zwischen ZP 1 und ZP 3.....	69
6.3.6	Vergleich der Parameter zwischen ZP 2 und ZP 3.....	70
6.3.7	Spearman-Korrelation	71
6.3.8	Survival Analyse	73
6.3.9	Zusammenfassung der Resultate.....	78
6.4	Diskussion	81
6.4.1	Schlussfolgerung	90
6.4.2	Anmerkung zur Durchführung retrospektiver Studien.....	90
7	LITERATURVERZEICHNIS	91
8	DANKSAGUNG	99
9	LEBENS LAUF	100

2 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es zu bestimmen, ob die lokale Therapie (steroidale [SAIDs] oder nichtsteroidale Entzündungshemmer [NSAIDs]) einen Einfluss auf die Erfolgsrate nach einer Phakoemulsifikation bei diabetischen Hunden hat.

Die Krankengeschichten von 51 Hunden, die eine Phakoemulsifikation erhielten, wurden evaluiert und mit nicht-parametrischen statistischen Tests analysiert. Für die Ereignisse „Uveitis“, „Glaukom“ und „Netzhautablösung“ wurde eine Überlebenszeitanalyse gerechnet.

Es wurden 18 Hunde (n = 34 Augen) lokal mit NSAIDs (Gruppe N) und 33 Hunde (n = 65 Augen) mit SAIDs (Gruppe S) behandelt. Es gab keinen Unterschied in der kurzfristigen postoperativen Erfolgsrate zwischen Gruppe N und Gruppe S. Das Ereignis „Uveitis“ trat signifikant (P = 0,04) weniger häufig in Gruppe N als in Gruppe S auf. Das Ereignis „Glaukom“ zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Ereignis „Netzhautablösung“ trat nur einmal in Gruppe S auf. Die multiple Cox-Regression (n = 84) zeigte für die lokale Therapie mit SAIDs einen signifikanten (P = 0,03) Einfluss auf die Entstehung des Ereignisses „Glaukom“. In der multiplen Cox-Regression (n = 88) zeigte die lokale Therapie keinen Einfluss auf die Entstehung des Ereignisses „Uveitis“.

Die Resultate dieser Studie zeigten, dass lokale NSAIDs eine effektive alternative Therapie zu SAIDs sind. Aufgrund der systemischen Resorption und möglichen Nebenwirkungen mit lokalen SAIDs, sollten lokal NSAIDs bei diabetischen Hunden bevorzugt eingesetzt werden.

3 Summary

The aim of this study was to determine if topical treatment (steroidal [SAIDs] or non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]) influences the surgical results after phacoemulsification in diabetic dogs.

Medical records of 51 dogs that underwent phacoemulsification surgery for diabetic cataract removal were evaluated. The ascertained data were analyzed with non-parametric statistical tests. The events "*uveitis*", "*glaucoma*" and "*retinal detachment*" were assessed in a survival analysis.

Eighteen dogs (n = 34 eyes) were treated topically with NSAIDs (group N) and 33 dogs (n = 65 eyes) with SAIDs (group S). Topical treatment had no significant impact on the short-term surgical results. The event "*uveitis*" was significantly (P = 0,04) less common in group N than in group S. The event "*glaucoma*" did not differ between both groups. The event "*retinal detachment*" occurred in group S only. Multiple cox regression (n = 84) showed that topical treatment with SAIDs had a significant (P = 0,03) impact on the manifestation of the event "*glaucoma*". Multiple cox regression (n = 88) revealed for topical treatment no significant influence on the manifestation of the event "*uveitis*".

Results of our study indicate that topical NSAIDs represent an effective alternative therapy to topical SAIDs. Because of systemic resorption and possible side-effects with topical SAIDs, topical NSAIDs should be preferable in diabetic dogs.

4 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AGEs	advanced glykosylation endproducts (Glykosilierungs-Endprodukte)
AR	Aldose Reduktase
ATP	Adenosintriphosphat
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin releasing hormone
Dm	Diabetes mellitus
GSH	reduziertes Glutathion
GSSG	oxidiertes Glutathion
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IOD	intraokularer Druck
LIU	linseninduzierte Uveitis
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OD	Oculus dexter
OS	Oculus sinister
OU	Oculus utriusque
PIFMs	präiridiale fibrovaskuläre Membranen
SAIDs	steroidal anti-inflammatory drugs
SDH	Sorbitol-Dehydrogenase
VAK	vordere Augenkammer
ZP	Zeitpunkt

5 Teil A: Literaturübersicht

5.1 Die Linse

5.1.1 Anatomie der Linse

Die Linse ist eine bikonkave, elastische und transparente Struktur des Auges, welche zwischen Iris und Glaskörper gelegen ist. Sie gehört zusammen mit dem Tränenfilm, der Hornhaut, dem Kammerwasser und dem Glaskörper zu den lichtbrechenden Medien des Auges und weist eine Brechkraft von 40 bis 41 Dioptrien auf. (Gelatt 2000; von Engelhardt and Breves 2005) Ihre Aufgabe besteht darin, das einfallende Licht so zu fokussieren, dass auf der Retina ein scharfes Bild abgebildet wird. Ihr Volumen beträgt beim Hund ungefähr 0,5 ml; sie hat eine Dicke von anterior nach posterior von 7 mm und einen äquatorialen Durchmesser von 10 mm. (Gelatt 2000). Die Transparenz der Linse wird durch folgende wichtige Faktoren gewährleistet:

- fehlende Blutgefäße und Nerven
- eine regelmässige Anordnung der Linsenfasern
- fehlende Zellorganellen und Zellkerne der Linsenfasern (nur peripher im Bereich des Linsenepithels und Äquators und damit fern der optischen Achse)
- sehr kleine interzelluläre Spalten (ca. 1 % des Zellvolumens)
- überwiegender Anteil an löslichen Proteinen (85 %), die für den hohen Refraktionsindex verantwortlich sind
- ein konstant dehydrierter Zustand der Linse, sowie die Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase

Die Linse wird von aussen von der Linsenkapsel umgeben, deren Dicke regional unterschiedlich ist. Beim Hund ist die Linsenkapsel am hinteren Linsenpol 2 - 4 µm, am vorderen Linsenpol 50 - 70 µm und am Äquator 8 - 12 µm dick. (Samuelson 1999) Am Äquator der Linse setzen die vom Ziliarkörper ausgehenden Zonulafasern an, welche die Linse einerseits in ihrer Position halten und andererseits für die Akkomodation verantwortlich sind. Die Zonulafasern stehen unter Spannung, wenn der Ziliarmuskel entspannt ist. Dadurch flacht die Linse ab und deren Brechkraft sinkt (Fernsehen). Ist der Ziliarmuskel kontrahiert, sind die Zonulafasern entspannt, die Linse rundet sich aufgrund ihrer Eigenelastizität ab und die Brechkraft nimmt zu (Nahsehen). (Martin 2005) Unterhalb der vorderen Linsenkapsel liegt das einschichtige kubische Linsenepithel, welches in Richtung Äquator hochprismatisch wird und von hier aus nach anterior und posterior die sekundären sechseckigen Linsenfasern bildet. Diese sind durch Kittsubstanz, „gap junctions“¹ und das Ineinandergreifen der Faseroberflächen miteinander verbunden. (Nickel, Schummer et al.

¹ Gap junctions: Zell-Zell-Kanäle, (lat. Nexus) sind porenbildende Proteinkomplexe (Connexone), welche die Plasmamembran zweier benachbarter Zellen eng miteinander verbinden.

2003) Die ausgedehnten „gap junctions“ zwischen den Linsenfasern untereinander und dem Linsenepithel stellen sicher, dass auch die tiefer gelegenen Linsenfasern ausreichend metabolisch versorgt werden (Paterson and Delamere 1992) und das Ionen-Gleichgewicht aufrechterhalten wird. (Bron, Brown et al. 1998) Im maturen Zustand sind die Fasern 4,5 µm dick, 10 µm breit und werden 8 - 12 mm lang (Paterson and Delamere 1992; Nickel, Schummer et al. 2003; Martin 2005). Im Bereich des vorderen und hinteren Linsenpols treffen die Linsenfasern der jeweils gegenüberliegenden Seite aufeinander und lassen dadurch die Nahtlinien entstehen, die am anterioren Pol ein aufrechtes Y und am posterioren Pol ein umgedrehtes Y bilden. (Gelatt 2000) Die Zellkerne sowie weitere Zellorganellen gehen mit der Verlagerung der Linsenfasern Richtung Zentrum verloren und bilden auf diesem Weg den Kernbogen. (Paterson and Delamere 1992; Martin 2005) Die sich nicht teilenden Epithelzellen spielen eine wichtige Rolle beim Transport löslicher Substanzen aus dem Kammerwasser und bilden fortwährend neues Kapselmateriale. (Paterson and Delamere 1992) Während des gesamten Lebens erfolgt eine konzentrische Anlagerung immer neu wachsender Linsenfasern um den härteren Linsenkern. Am Linsenkern kann man daher in chronologischer Reihenfolge von innen nach aussen den embryonalen, fetalen und adulten Nukleus unterscheiden. (Slatter 2001; Martin 2005) Als Linsenkortex wird der Anteil der Linse bezeichnet, der die zuletzt gewachsenen Linsenfasern enthält und direkt unter der Kapsel liegt. (Martin 2005) Mit Hilfe der Spaltlampe kann man aufgrund des unterschiedlichen optischen Verhaltens die verschiedenen Zonen der Linse darstellen. (Martin 2005) Aufgrund der bereits erwähnten ständigen Bildung neuer Linsenfasern um den Kern, wird die Linse zentral immer dichter, nimmt in ihrer Gesamtheit an Grösse zu und wird zunehmend dehydrierter. Dies hat eine abnehmende Elastizität und eine zunehmende Streuung des einfallenden Lichts zur Folge und wird bei Hunden ab einem Alter von ungefähr 6 Jahren beobachtet und als Nukleosklerose bezeichnet. (Barnett, Sansom et al. 2001; Slatter 2001; Martin 2005) Diese physiologische altersbedingte Verdichtung der Linse ist von einer Katarakt, einer pathologischen Trübung der Linse und/ oder der Linsenkapsel, zu unterscheiden. Hunde mit einer Nukleosklerose haben ein normales Sehvermögen und die Sicht auf den Fundus ist ungestört. (Davidson and Nelms 1999)

5.1.2 Embryologie der Linse

Aus dem Vorderhirn wölbt sich noch vor Schluss des vorderen Neuroporus beidseits die Augenblase vor. Diese induziert im gegenüberliegenden Oberflächenektoderm die Entstehung der Linsenplatte. (Schnorr and Kressin 2001) Über die Linsenplatte und die Linsengrube entsteht das Linsenbläschen, welches einen von der darüber liegenden Epidermis vollständig abgetrennten Hohlraum darstellt (19. Trächtigkeitstag) und die Augenblase zum zweischichtigen Augenbecher einstülpt. (Slatter 2001; Martin 2005) Die Linse ist damit das einzige Organ des gesamten Organismus, welches ausschliesslich aus

Epithelgewebe besteht. (Nickel, Schummer et al. 2003) Die Zellen der vorderen Bläschenwand entwickeln sich zum Linsenepithel, diejenigen der hinteren Bläschenwand erfahren eine starke Streckung und füllen als die so genannten primären Linsenfasern den Hohlraum des Linsenbläschens etwa um den 30. Trächtigkeitstag vollständig aus. (Martin 2005) Die Kerne der primären Linsenfasern gehen zu einem späteren Zeitpunkt zugrunde und es entsteht der im adulten Tier noch vorhandene embryonale Nukleus. (Paterson and Delamere 1992) Die Anschichtung der sekundären Linsenfasern um den Linsenkern erfolgt dann nur noch vom Äquator aus. (Schnorr and Kressin 2001) Die das Linsenbläschen auskleidenden Epithelzellen bilden um den 35. Trächtigkeitstag die elastische und transparente Linsenkapsel, welche aus Kollagenfasern und komplexen Kohlenhydraten aufgebaut ist und die Linse von ihrem umliegenden Gewebe abgrenzt. (Aguirre, Rubin et al. 1972) Das die embryonale Linse umgebende mesenchymale Gewebe wird als Tunica vasculosa lentis bezeichnet. Hierbei handelt es sich um ein Gefäßsystem, welches im hinteren Bereich von der Arteria hyaloidea und im vorderen Bereich von der Pupillarmembran gebildet wird. Dieses hyaloide Gefäßsystem besitzt seine stärkste Ausprägung um den 40. - 45. Tag post coitum und beginnt ab diesem Zeitpunkt atrophisch zu werden. (Stades, Neumann et al. 1998) Bis zur 2. Lebenswoche, eventuell auch noch länger, können Reste der Tunica vasculosa lentis beim Hund noch vorhanden sein. (Aguirre, Rubin et al. 1972)

5.1.3 Physiologie und Biochemie der Linse

Die Linse besteht zu 65 % aus Wasser, zu 35 % aus Proteinen und nur zu einem sehr geringen Anteil aus Mineralien, Kohlenhydraten und Lipiden. (Stades, Neumann et al. 1998; Samuelson 1999; Martin 2005)

Die Proteinfraction kann prinzipiell in lösliche oder auch kristalline Proteine und in unlösliche oder auch albuminoide Proteine unterteilt werden. Die erste Fraction macht ca. 85 % des Gesamtproteins aus und ist v. a. im Linsenkortex lokalisiert. (Gum, Gelatt et al. 1999; Martin 2005) Die löslichen Linsenproteine umfassen eine heterogene Gruppe von Strukturproteinen: α -, β -, und γ -Globuline. (Paterson and Delamere 1992) Die hohe Konzentration an Kristallinen ist für den hohen Refraktionsindex der Linse verantwortlich. (Bron, Brown et al. 1998) Die unlösliche Proteinfraction, bestehend aus α -Globulinen, findet man überwiegend im Linsenkern. (Martin 2005) Mit dem Alter nimmt die lösliche Proteinfraction ab und die unlösliche Proteinfraction nimmt zu. (Samuelson 1999). In der kataraktösen Linse kann ebenfalls eine Abnahme der löslichen Proteinfraction beobachtet werden. (Gum, Gelatt et al. 1999) Aminosäuren werden über einen aktiven Transportmechanismus in die Linse transportiert, um eine ununterbrochene Proteinsynthese zu gewährleisten. (Paterson and Delamere 1992) Bereits sehr früh während der Ontogenese werden die Proteine vom Immunsystem durch die Linsenkapsel abgegrenzt (25. Tag post coitum) und es kommt nicht zur Entwicklung einer Immuntoleranz gegenüber diesen. (Paulsen, Lavach et al. 1986)

Werden die Linsenproteine zu einem späteren Zeitpunkt aus irgendeinem Grund, wie z. B. einer Kapselruptur oder im Falle einer hypermaturen Katarakt, dem Immunsystem ausgesetzt, kommt es zur Immunreaktion gegen diese Proteine und man spricht von einer linseninduzierten Uveitis (LIU). Die Linsenkapsel, bestehend aus Typ IV Kollagen und Glykosaminoglykanen (10 %), fungiert als eine semipermeable Membran, die für grosse Moleküle undurchlässig ist und nur niedermolekulare Stoffe passieren lässt. (Paterson and Delamere 1992; Gum, Gelatt et al. 1999; Slatter 2001) Als elastische und auch azelluläre Struktur besteht ihre Aufgabe darin, während des Vorgangs der Akkomodation, die Linse in ihrer Form, entsprechend dem Zug der Zonulafasern anzupassen. (Paterson and Delamere 1992) Trotz der erwähnten elastischen Eigenschaften, besitzt die Linsenkapsel keine elastischen Fasern. Neues Kapselmaterial kann nur vom Linsenepithel produziert werden. (Samuelson 1999)

Der grösste Anteil der Lipide ist in Zellmembranen gebunden und liegt daher als Protein-Lipid-Komplexe vor. (Paterson and Delamere 1992) Dazu gehört das Cholesterol mit einem Anteil von 50 - 60 % sowie Phospholipide und Glykosphingolipide. Der hohe Anteil an Cholesterol in Kombination mit Sphingomyelin machen die Linsenzellmembranen sehr rigide. (Paterson and Delamere 1992) Für die Synthese der Linsenlipide werden Vorstufen benötigt, die über einen vom Na-Gradienten zwischen Zytoplasma und Extrazellulärraum abhängigen Transportmechanismus in die Zelle gelangen. (Paterson and Delamere 1992) Mit dem Alter nimmt der Gehalt an Linsencholesterol und Sphingomyelin zu, sowie der Gehalt an Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylcholin ab, was mit der veränderten Zellmembranfunktion der alternden Linse in Zusammenhang stehen könnte. (Paterson and Delamere 1992)

5.1.3.1 Glukosestoffwechsel

Die Linse ist avaskulär und die Ernährung erfolgt zum grössten Teil über das Kammerwasser und nur zu einem geringen Anteil über den Glaskörper. (Gum, Gelatt et al. 1999; Samuelson 1999) Das Kammerwasser wird kontinuierlich mit Hilfe von Carboanhydrasen vom Ziliarkörper in die hintere Augenkammer produziert. Dies geschieht über aktive Sekretion und passive Ultrafiltration. (Martin 2005) Ersteres stellt den wichtigeren Mechanismus dar. Über die Pupille fliesst das Kammerwasser weiter in die vordere Augenkammer, von wo aus es über das korneosklerale Trabekelwerk des Kammerwinkels und den uveoskleralen Abfluss das Auge wieder verlässt. (Gum, Gelatt et al. 1999) Die Blut-Kammerwasser-Schranke (BKWS) sorgt über ultrastrukturelle „tight junctions“² für eine sehr spezifische chemische Zusammensetzung des Kammerwassers. Man spricht bei der BKWS auch von einem Schrankensystem, welches die selektive Aufnahmebereitschaft bestimmter Organe

² Tight junctions: (lat.:Zonula occludens) sind schmale Bänder aus Membranproteinen, die Epithelzellen von Wirbeltieren vollständig umgürten, und somit verschliessen.

oder Gewebe für im Blut befindliche Stoffe und Substanzen beschreibt. (Schmidt 2000) Die Zusammensetzung entspricht mit Ausnahme von Proteinen, Immunoglobulinen, Enzymen und Lipiden, in etwa der des Blutplasmas und man spricht daher von einem Ultrafiltrat dessen. (Gum, Gelatt et al. 1999)

Hauptenergielieferant der Linse ist die Glukose, die über einen Träger-vermittelten Transportmechanismus, der für D-Glukose stereospezifisch ist, aus dem Kammerwasser in die Linse geschleust wird und dort sofort metabolisiert wird. (Paterson and Delamere 1992) (Slatter 2001) (Okuda, Kawamura et al. 1987) Der Glukoseeintritt in die Linse ist unabhängig von Insulin und von der Glykolyse. Die grösste Energieproduktion erfolgt im Linsenepithel und wird einerseits für aktive Transportmechanismen anorganischer Ionen und Aminosäuren und andererseits für die Proteinsynthese benötigt. (Gum, Gelatt et al. 1999) Unter normalen Bedingungen macht die intralente Glukosekonzentration 10 % der Blut- bzw. Kammerwasserkonzentration aus. (Peiffer, Gelatt et al. 1977) Prinzipiell stehen zwei Stoffwechselwege zur Auswahl:

- (1) aerobe Glykolyse
- (2) anaerobe Glykolyse

Zu (1): Nur 3 % der Glukose werden über den aeroben Weg, den Citratzyklus, metabolisiert. Dieser liefert jedoch 25 % des Gesamtenergiebedarfs der Linse, da aus einem Mol Glukose 36 Mol ATP entstehen. (Rathbun 1980; Martin 2005) Der aerobe Abbau der Glukose ist auf das Linsenepithel beschränkt, da für diesen Weg Mitochondrien benötigt werden. (Berman 1994)

Zu (2): Der weitaus grösste Anteil der Glukose (80 %) wird in der gesamten Linse anaerob über die Glykolyse zu Pyruvat und letztendlich zu Laktat abgebaut. Dabei entstehen aus einem Mol Glukose zwei Mol ATP. (Kador 1994) Laktat diffundiert aus der Linse ins Kammerwasser und verlässt das Auge über den Kammerwinkel (Paterson and Delamere 1992; Gum, Gelatt et al. 1999; Slatter 2001; Martin 2005) Limitierender Faktor der Glykolyse ist die Hexokinase, die durch ihr eigenes Stoffwechselprodukt Glukose-6-Phosphat gehemmt wird (Green and Solomon 1959; Chylack and Cheng 1978). Es gibt zwei Isoenzyme, die Hexokinase Typ I und II, wobei erstere v. a. im Nukleus und letztere im Kortex und Epithel lokalisiert sind. (Kador 1994) Ein weiterer limitierender Faktor der anaeroben Glykolyse ist das Enzym Phosphofruktokinase. (Kador 1994) Zehn bis zwanzig % der Glukose werden über den Pentosephosphatweg (Hexosemonophosphat-Weg) metabolisiert. (Berman 1994) Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist hierbei das Schrittmacherenzym. (Paterson and Delamere 1992) Aus einem Mol Glukose entstehen 2 Äquivalente NADPH, die bei wichtigen Reduktionen benötigt werden: Im Sorbitolstoffwechsel bei der Reduktion von Glukose zu Sorbitol und bei der Bereitstellung von Pentosen in der Nukleinsäuresynthese und der Reduktion des oxidierten Glutathions. (Berman 1994) Daher führt ein erhöhter Bedarf an

NADPH, wie z. B. bei erhöhtem Glukosegehalt im Kammerwasser oder bei oxidativem Stress, zum verstärkten Ablauf des Pentosephosphatwegs. Anders formuliert kann aber auch eine verminderte Effizienz des Pentosephosphatwegs, zur erhöhten Anfälligkeit der Linse gegenüber oxidativen Schäden führen. (Ganea and Harding 2006) Der Sorbitolweg ist unter normalen Bedingungen relativ inaktiv, da die Michaeliskonstante³ von Glukose mit 200 mmol/l für die Aldose Reduktase, dem ersten Enzym dieses Weges, sehr hoch ist. (Jedziniak, Chylack et al. 1981; Zhao, Devamanoharan et al. 2000) Unter hyperglykämischen Zuständen steigt der Glukosespiegel im Kammerwasser stark an und folglich auch in der Linse. Es kommt zu den unter 5.2.3. erläuterten pathophysiologischen Veränderungen.

5.1.3.2 Wasser- und Elektrolythaushalt

Es gibt zwei wichtige Mechanismen, die für die Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushalts der Linse verantwortlich sind: (Kinoshita 1974)

- die Membranpermeabilität der Linse (die Linse ist stärker permeabel für K im Vergleich zu Na; die Passage von Ionen erfolgt über spezifische Ionenkanäle oder über membranpotentialgesteuerte Ionenkanäle (Paterson and Delamere 1992))
- die effiziente ATP-abhängige Na-K-Pumpe im Bereich des vorderen Linsenepithels, die unter Verbrauch von 1 Mol ATP 3 Na-Ionen aus der Linse und 2 K-Ionen in die Linse transportiert (Paterson and Delamere 1992)

Unter physiologischen Bedingungen entspricht der Na- und K-Spiegel der Linse dem einer einzelnen Zelle: Na liegt bei 14 - 26 mEq/kg Linsenwasser und K bei 140 mEq/kg Linsenwasser. (Paterson and Delamere 1992) Na diffundiert passiv über die hintere Linsenfläche in die Linse und wird anterior aktiv über die ATP-abhängige Na-K-Pumpe wieder ins Kammerwasser abgegeben. K verhält sich genau umgekehrt: Der aktive Transport erfolgt über das vordere Linsenepithel und die passive Diffusion erfolgt über die hintere Linsenfläche. (Kinoshita 1974) Kommt es aus irgendwelchen Gründen zu einer Störung der Na-K-Pumpe, führt dies zu veränderten Na- und K-Spiegeln, zu einem verstärkten Wassergehalt der Linse und folglich zu einem Verlust der Transparenz der Linse. (Kinoshita 1974) Der aus der Na-K-Pumpe resultierende Ionengradient liefert die für weitere Membrantransporter (Na-Ca-Austauscher, Na-Bikarbonat-Kotransporter und Aminosäuretransporter) notwendige Energie. (Paterson and Delamere 1992) Die Ca-ATPase transportiert Ca aus der Linse und sorgt damit für eine fünfzigfach kleinere intralenticale Ca-Konzentration (0,3 mEq/kg Linsenwasser) als im Kammerwasser herrscht. (Paterson and Delamere 1992) An der Volumenregulation der Linse sind auch so genannte Osmolyte beteiligt. Dazu gehören Glutathion, Taurin, Myoinositol, ATP sowie Aminosäuren. (Obrosova,

³ Die Michaeliskonstante gibt an, bei welcher Substratkonzentration in einer Enzymlösung die Hälfte der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird.

Faller et al. 1997) Diese werden unter osmotischen Stress aus der Linse abgegeben, um das osmotische Gleichgewicht aufrechtzuerhalten.

5.1.3.3 Glutathion

Die Linse wird durch Antioxidantien, die in den Zellmembranen und auch im Cytosol lokalisiert sind, vor oxidativen Schäden geschützt. Dazu gehören: reduziertes Glutathion, Vitamin E, Ascorbinsäure, Superoxiddismutase, Katalase, Taurin und β -Karotin. (Bron, Sparrow et al. 1993; Basher and Roberts 1995) Glutathion (GSH) spielt eine zentrale Rolle im Schutz der Linse vor oxidativen Schäden. Es ist ein Tripeptid bestehend aus den Aminosäuren Glycin, Cystein, Glutamin und liegt in der gesunden Linse zum grössten Teil in seiner reduzierten Form (GSH) vor. (Paterson and Delamere 1992; Ganea and Harding 2006) Oxidiertes GSH (GSSG) macht nur 2,1 % bis 2,6 % des reduzierten GSH aus. (Gum, Gelatt et al. 1999) Die Linsenzellen sind nur wenig permeabel für GSH im Gegensatz zu GSSG. (Bron, Brown et al. 1998) Bei Diabetikern kommt es zu einem Anstieg des GSSG im Kammerwasser, während der GSH-Spiegel auf normalem Niveau bleibt. (Bron, Brown et al. 1998) Die GSH-Synthese findet über den γ -Glutamyl-Zyklus unter ATP-Verbrauch statt und benötigt ungefähr 11 % des in der Glykolyse entstandenen ATPs. (Paterson and Delamere 1992) Sie ist abhängig von der γ -Glutamylcystein-Synthetase, dem Schrittmacherenzym, der Cysteinverfügbarkeit und dem GSH Feedback. (Ganea and Harding 2006) Oxidiertes GSH entsteht bei der Detoxifikation von Hydrogenperoxiden mittels GSH-Peroxidase. Die NADPH-abhängige GSH-Reduktase ist verantwortlich für die Regeneration von reduziertem GSH aus oxidiertem GSH. (Ganea and Harding 2006) Das hierbei notwendige NADPH wird im Pentosephosphatweg von den Enzymen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und 6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase bereitgestellt. Daher tragen diese zwei genannten Enzyme wesentlich zum Schutz vor oxidativen Schäden bei. Vom Linsenepithel in Richtung Zentrum der Linse nimmt die GSH-Reduktase Aktivität graduell ab. Eine weitere Abnahme der GSH-Reduktase findet im Alter statt. Die Konzentration von GSH ist in allen Kataraktformen vermindert, was zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber oxidativem Stress führt. (Paterson and Delamere 1992; Berman 1994) GSH-Reduktase, GSH-Peroxidase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase nehmen signifikant ab in Linsen diabetischer Ratten. (Preet, Gupta et al. 2005) Die Aufgaben von reduziertem GSH sind vielfältig (Paterson and Delamere 1992):

- Schutz der Thiolgruppen von Proteinen vor oxidativen Schäden
- Schutz der Sulfhydrylgruppen auf Membranebene (Na-K-ATPase, Ca-ATPase)
- Beteiligung am Aminosäuretransport
- Detoxifikation von Hydrogenperoxiden mit Hilfe der GSH-Peroxidase und GSH-Reduktase

Ein Beitrag der verminderten GSH-Konzentration zu erhöhtem oxidativen Stress ist denkbar durch eine verminderte Synthese, einen vermehrten Verbrauch bei der Detoxifikation oder eine fehlende Regeneration aus oxidiertem GSH. (Ganea and Harding 2006)

5.2 Katarakt beim Hund

5.2.1 Definition Katarakt

Eine Katarakt, auch als „Grauer Star“ bezeichnet, ist jede fokale oder auch diffuse Trübung der Linse und oder der Linsenkapsel, die zur Einschränkung des Sehvermögens führt. Sie muss von der physiologisch im Alter auftretenden Nukleosklerose unterschieden werden. Dies ist eine altersbedingte Verdichtung der Linsenfasern im Kern, bei der das Sehvermögen ungestört ist.

5.2.2 Einteilung der Katarakt

Katarakte können anhand verschiedener Schemen klassifiziert werden. Häufig wird zur genauen Beschreibung einer Katarakt eine Kombination aus den folgenden Charakteristika verwandt. (Martin 2005)

- Einteilung nach der anatomischen Lokalisation (anterior kapsulär, anterior subkapsulär, anterior kortikal, äquatorial, nukleär, posterior kortikal, posterior subkapsulär, posterior kapsulär, axial oder auch im Bereich der Linsennähte stellen verschiedene anatomische Beschreibungen dar)
- Einteilung nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Katarakt (embryonal, kongenital, neonatal, juvenil, senil)
- Einteilung nach dem Grad der Trübung (fokal, immatur, matur, intumescent, hypermatur, Morgagni Katarakt)
- Einteilung nach der Ätiologie/ Pathogenese (traumatisch, metabolisch, toxisch, elektrisch etc.)
- Einteilung nach dem Aussehen der Trübung (punktförmig, kuneiform, diskoid, spindelförmig, federartig etc.)

5.2.3 Diabetische Katarakt beim Hund

Eine der wichtigsten Komplikation am Auge des Diabetes mellitus (Dm) beim Hund ist die Entstehung einer diabetischen Katarakt. (Basher and Roberts 1995; Nelson and Couto 2006) Die Inzidenz der diabetischen Katarakte wird je nach Studie mit 50 - 70 % angegeben. (Wilkinson 1960; Salgado, Reusch et al. 2000) Die Hälfte aller Hunde mit Dm entwickelt innerhalb der ersten 5 - 6 Monate und 80 % der Hunde innerhalb der ersten 16 Monate nach Diagnosestellung eines Dm eine Katarakt. (Beam, Correa et al. 1999; Salgado, Reusch et al. 2000) Ein Grund für die hohe Inzidenz diabetischer Katarakte bei Hunden ist, dass viele der

Patienten trotz Insulintherapie eine signifikante Hyperglykämie aufweisen. (Feldman and Nelson 1996) Die zahlreichen Veränderungen, die zur Entstehung einer Katarakt beim Dm des Hundes führen, sind in der Human- und in der Veterinärmedizin sowohl in vitro als auch in vivo sehr ausführlich beschrieben.

5.2.3.1 Osmotischer Stress

Die Akkumulation von Polyolen in der Linse ist der wichtigste Faktor bei der Entstehung einer diabetischen Katarakt. Dies konnte in einer Studie von Lee, Chung et al. (1995) mit transgenen Mäusen, die verstärkt Aldose Reduktase (AR) im Linsenepithel exprimierten, gezeigt werden. (Lee, Chung et al. 1995) Unter hyperglykämischen Zuständen steigt die Glukosekonzentration im Kammerwasser an, und Glukose diffundiert verstärkt in die avaskuläre Linse. (Gum, Gelatt et al. 1999) Das erste Enzym Hexokinase der anaeroben Glykolyse ist unter diesen Bedingungen gesättigt, da es durch sein eigenes Stoffwechselprodukt Glukose-6-Phosphat gehemmt wird, um einer zu starken Laktatbildung vorzubeugen. (Peiffer, Gelatt et al. 1977; Chylack and Cheng 1978; Old, Carper et al. 1995; Gum, Gelatt et al. 1999) Folglich wird die überschüssige Glukose in den Sorbitol-Stoffwechselweg umgeleitet, der unter normalen Bedingungen nur 5 % der anfallenden Glukose metabolisiert. (Basher and Roberts 1995; Gelatt 2000; Zhao, Devamanoharan et al. 2000; Slatter 2001) Durch eine hohe intralente Glukosekonzentration wird die AR, welche im Sorbitolweg in einem ersten Schritt mit Hilfe von NADPH als Kofaktor Glukose zu Sorbitol umwandelt, verstärkt synthetisiert. (Varma 1980; Salgado, Forrer et al. 2000) Die AR ist im Linsenepithel lokalisiert und kann auch mit anderen Zuckern, wie z. B. Galaktose und Xylose, Zuckeralkohole bilden. Anders verhält sich das zweite Enzym Sorbitol-Dehydrogenase (SDH) im Sorbitolstoffwechsel. Dieses ist wesentlich substratspezifischer als die AR und viele AR-Reaktionsprodukte werden nur sehr langsam oder überhaupt nicht (Galacitol) metabolisiert. (Rathbun 1980) Sorbitol wird in einem nächsten Schritt von dem NAD⁺-abhängigem Enzym SDH zu Fruktose umgewandelt. Die Umwandlung erfolgt nur langsam und Fruktose diffundiert langsam wieder aus der Linse ins Kammerwasser. (Basher and Roberts 1995) Sorbitol gehört in die chemische Stoffklasse der Polyole. Polyole sind organische Verbindungen, die mehrere Hydroxylgruppen enthalten und einen polaren Charakter aufweisen. Da sie nur sehr schlecht biologische Membranen passieren können und nur langsam von der SDH weiter verstoffwechselt werden, akkumuliert Sorbitol in der Linse. (Kinoshita 1974; Basher and Roberts 1995) Aus osmotischen Gründen strömt Wasser in die Linse und führt zu den folgenden hyperosmotischen Effekten: (Kinoshita 1965; Kinoshita 1974; Sato, Takahashi et al. 1991; Lackner, Rodriguez et al. 1997; Davidson and Nelms 1999)

- Anschwellen und teilweise Ruptur der Linsenfasern
- Verlust der Anordnung der Linsenfasern

- Vakuolenbildung und Wasserspaltenbildung v. a. im Kortex
- erhöhte Membranpermeabilität

Die erhöhte Membranpermeabilität führt zu einem starker Anstieg von Na-, Cl- und Ca- Ionen in der Linse, einem starker Verlust von K-Ionen aus der Linse und einer verminderten Aminosäure- und Lipidsynthese aufgrund des veränderten Na-K-Verhältnisses und der veränderten Membranpermeabilität. (Paterson and Delamere 1992) Hypertoner Stress führt zu einer gesteigerten Expression von Na-K-ATPase mRNA. (Old, Carper et al. 1995) Die im vorderen Linsenepithel lokalisierte Na-K-Pumpe arbeitet daher verstärkt und kann zu Beginn der Kataraktogenese den erhöhten Na-Gehalt in der Linse durch die K-Ionen ausgleichen, so dass die Ionenhomöostase aufrechterhalten bleibt. (Kinoshita 1974; Chylack and Cheng 1978) Im fortgeschrittenen Stadium kann die Na-K-Pumpe dem starken Einstrom von Na-Ionen nicht mehr standhalten und Cl-Ionen diffundieren aus elektrochemischen Gründen in die Linse. (Kinoshita 1974) Daraus resultiert eine noch stärkere Hydratation der Linse. Eine frühe Konsequenz des osmotischen Stresses, verursacht durch eine starke Akkumulation von Polyolen, ist der Abfall an reduziertem GSH, Myoinositol, Taurin, ATP und Aminosäuren. (Obrosova, Faller et al. 1997)

5.2.3.1.1 Rolle der Aldose Reduktase in diabetischen Katarakten

Wie schnell sich eine diabetische Katarakt entwickelt ist direkt abhängig von:

- Blutglukosespiegel (Gelatt 2000)
- Alter des Tieres (Gelatt 2000)
- der lentikularen AR-Konzentration (Lee, Chung et al. 1995; Davidson and Nelms 1999)

Salgado et al. (2000) verglichen in einer retrospektiven Studie die Blutglukosespiegel diabetischer Hunde und Katzen jeweils vor und auch nach Insulintherapie und konnten jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Blutglukosespiegels feststellen. (Salgado, Reusch et al. 2000) Einerseits entwickeln Hunde mit guter Insulineinstellung eine diabetische Katarakt und andererseits bleiben die Linsen von Katzen mit Insulinresistenz und persistierender Hyperglykämie klar. (Richter, Guscetti et al. 2002) Richter et al. (2002) untersuchten die AR-Aktivität inkubierter Linsen von Hunden und Katzen und zeigten, dass die AR-Aktivität sowohl bei jungen Hunden, als auch bei jungen Katzen signifikant höher war als bei älteren Tieren. (Richter, Guscetti et al. 2002) Die Aktivität der AR in älteren Linsen war bei Hunden signifikant höher als bei Katzen. In einer Studie aus der Humanmedizin von Jedziniak et al. (1981) lag die AR-Aktivität um das zwei- bis dreifache höher in juvenilen als in adulten Linsen. (Jedziniak, Chylack et al. 1981) Die AR-Konzentration in Hundelinsen entspricht der Konzentration der menschlichen Linse, ist dreimal geringer als in Rattenlinsen und um ein vielfaches höher als in den Linsen von Mäusen. (Sato, Takahashi et al. 1991) Salgado et al. (2000) berichten über eine signifikant niedrigere NADPH-abhängige

Reduktase und SDH von gesunden Katzen im Vergleich zu gesunden Hunden, jedoch ist das Verhältnis von NADPH-abhängiger Reduktase zu SDH bei den Katzenlinsen signifikant höher als bei den Hunden. (Salgado, Forrer et al. 2000) Die Autoren schliessen daraus, dass das Verhältnis von NADPH-abhängiger Reduktase zu SDH nicht die höhere Inzidenz diabetischer Hunde für Katarakte erklären kann. Allerdings verweist er darauf, dass nur Linsen gesunder Hunde und gesunder Katzen untersucht wurden. Zwei Monate alte Hunde, denen eine 30 %-ige Galaktose-Diät gefüttert wurde, entwickelten rapide mature Katarakte mit Beteiligung des Nukleus, während Hunde im Alter von 9 und 24 Monaten nur einen Verlauf zeigten, der nicht über den Kortex hinaus ging. (Lackner, Rodriguez et al. 1997) Diese altersbedingten Resultate korrelierten mit der altersbedingten Abnahme der lentikularen AR-Aktivität. Der Gehalt an AR-Aktivität in transgenen Mäusen, bei denen mittels Streptozotocin-Injektion ein Dm induziert wurde, war proportional zum Grad der Kataraktentwicklung. (Chung, Ho et al. 2003) Daher muss davon ausgegangen werden, dass die AR ein Schlüsselenzym in der Entstehung der diabetischen Katarakt sein. (van der Woerd, Wilkie et al. 1993)

5.2.3.2 Oxidativer Stress

Die Kristalline der Linse sind langlebige extrazelluläre Proteine und stellen einen einzigartigen Sensor für oxidativen Stress dar. Die Linse hat einen hohen Gehalt an Thiolgruppen (GSH-SH und Protein-SH). (Ganea and Harding 2006) Eine Reaktion der exponierten Protein-Thiol-Gruppen mit anderen Thiolgruppen kann zur Bildung von Disulfidbrücken mit folgender Quervernetzung und Proteinaggregation führen. (Ganea and Harding 2006) Die Modifikation der Linsenproteine führt zu strukturellen Veränderungen der Linse, wie sie bei der Entwicklung einer diabetischen Katarakt gesehen werden. (Baynes 1991) Lee und Chang (1999) sehen im oxidativen Stress einen wesentlichen Beitrag zur diabetischen Kataraktogenese. (Lee and Chung 1999). Dies konnte anhand verschiedener in vitro Studien gezeigt werden, in denen die Bildung zuckerinduzierter Katarakte durch die Anwesenheit von Antioxidantien (GSH, Vitamin E) reduziert wurde. Jedoch machen die Autoren Ansari et al. (1996) darauf aufmerksam, dass die erhöhte Konzentration von freien Radikalen bisher noch nicht direkt nachgewiesen werden konnte. (Ansari, Wang et al. 1996) In einem Versuch, in dem die GSH-Synthese in Mäuselinsen mit BSO⁴ gehemmt wurde und folglich ein vollständiger GSH-Verlust und ein erhöhter Gehalt an Lipidperoxydationsprodukten auftrat, zeigten Lee und Chang (1999), dass oxidativer Stress alleine nicht zur Entwicklung einer akuten diabetischen Katarakt führen kann. (Lee and Chung 1999) Ein Grund für den verminderten Gehalt an GSH kann in der verminderten Biosynthese gesehen werden, da Aminosäuren durch die erhöhte Membranpermeabilität verloren gehen.

⁴ BSO = Buthionin Sulfoximin

(Lou, Dickerson et al. 1988; Lee and Chung 1999) Durch den verstärkten Ablauf des Sorbitol-Wegs kommt es zur Konkurrenz um den Kofaktor NADPH, der sowohl für die AR als auch für die GSH-Reduktase benötigt wird. (Cheng and Gonzalez 1986; Lee and Chung 1999) Lou et al. (1988) berichten zwar über einen initialen Abfall des NADPH-Spiegels unter hyperglykämischen Umständen, jedoch reicht die Menge an NADPH aus, um als Kofaktor für das Enzym GSH-Reduktase zu dienen. (Lou, Dickerson et al. 1988) Der ATP-Gehalt in der diabetischen Linse sinkt um 50 % des ursprünglichen ab. Da die GSH-Synthese ATP-abhängig ist (7 % des totalen Linsen-ATPs), kann ein erniedrigter ATP-Spiegel zu einer verminderten GSH-Synthese führen. Weitere Antioxidantien der Linse sind Vitamin C und Vitamin E, wobei letzteres in einer weitaus geringeren Konzentration als in anderen Geweben vorhanden ist. Daher ist die Linse zur Aufrechterhaltung ihrer antioxidativen Eigenschaften auf GSH angewiesen. (Mitton, Dzialoszynski et al. 1997) Das Enzym Na-K-ATPase enthält auf seiner aktiven Seite eine Thiol-Gruppe und ist damit gegenüber oxidativem Stress gefährdet. (Bron, Brown et al. 1998) Eine Oxidation der Thiole führt zur erhöhten Membranpermeabilität. In biologischen Systemen besteht ein ständiges Fließgleichgewicht zwischen reaktivem Sauerstoff oder Sauerstoffradikalen. (Baynes 1991) Oxidativer Stress entsteht aus dem kombinierten Effekt der verstärkten Bildung freier Radikale (Superoxide, Hydrogenperoxide, Lipidperoxide, Hydroxylradikale) und der verminderten Konzentration an Antioxidantien (GSH, Vitamin E und C). (Chung, Ho et al. 2003)

5.2.3.2.1 Autooxidative Glykosilierung – Autooxidation von Monosacchariden

Monosaccharide, d. h. auch Glukose, kann wie andere α -Hydroxyaldehyde unter physiologischen Bedingungen Enole bilden und dabei molekularen Sauerstoff reduzieren. Diese Reaktion wird von Übergangsmetallen katalysiert und führt zur Bildung von α -Ketoaldehyden, Wasserstoffperoxid (H_2O_2) sowie freien Radikalintermediaten. (Wolff, Jiang et al. 1991) Diese Autooxidation könnte zur Proteinmodifikation durch Glukose in vitro beitragen. Die beiden letzt genannten Produkte werden für die bei Dm auftretenden Proteinveränderungen (Modifikation sowie Quervernetzung der Linsenproteine) in der Linse verantwortlich gemacht. Die Autooxidation von Glukose läuft nur langsam ab, jedoch stimmen die Menge an α -Ketoaldehyden und die Menge an oxidierenden Substanzen mit der Proteinschädigung in in vitro Studien überein. (Wolff, Jiang et al. 1991) Die Autoren berichten über eine in vitro Studie, in der Hydroxylradikale für die primäre Konformationsänderung und die Fragmentierung der Proteine verantwortlich gemacht werden. Sorbitol ist ein Hydroxylradikalfänger und verhindert sowohl die Glukose-induzierte Fragmentierung als auch die Benzoat-Hydroxylierung. Gibt man Benzoat oder Desoxyribose zu einer Reaktionsmischung, die Glukose und Protein enthält, wird die Proteinfragmentierung gehemmt, Benzoat hydroxyliert und Desoxyribose oxidiert. Die durch Glukose hervorgerufene

Proteinfragmentierung läuft nahezu spezifisch ab. Es wird vermutet, dass die Autooxidation an Cu-gebundenen Histidinresten abläuft und daher eine Lokalisation der Proteinschädigung ausgemacht werden kann. (Wolff, Jiang et al. 1991) Mit zunehmendem Alter und in kataraktösen Linsen nimmt die Konzentration an Cu in der Linse zu. (Wolff, Jiang et al. 1991). In einer in vitro Studie wird jedoch berichtet, dass durch die Zugabe von exogenem Cu die Konzentration an α -Ketoaldehyden nicht anstieg. Ein Grund hierfür ist die nur geringe Menge an autooxidierbaren Endiolen. (Wolff and Dean 1987) Die nur geringe Konzentration an H_2O_2 reicht aus, um eine Schädigung der Proteine hervorzurufen. Dies wird ersichtlich aus der Tatsache, dass das Enzym Katalase die Glukose-induzierte Fragmentierung verhindert. (Wolff, Jiang et al. 1991) Die aus der Glukose-Autooxidation entstandenen α -Ketoaldehyde können, wie in einer in vitro Studie gezeigt, an bovine Serumalbumine binden und zu einer verstärkten Maillard-Reaktion führen. Daraus schliessen Wolff und Dean (1987), dass Produkte der Glukose-Autooxidation einen wesentlichen Beitrag zur Bindung von Monosacchariden an Proteine und der damit verbundenen Bräunungsreaktion leisten. (Wolff and Dean 1987)

5.2.3.2.2 Nicht-enzymatische Glykosilierung

Wolff et al. (1991) berichten über die Protein-Glykosilierung folgendes: (Wolff, Jiang et al. 1991) Glukose ist ein reduzierender Zucker und kann langsam nicht-enzymatisch mit Aminogruppen von Proteinen so genannte Schiff'sche Basen (N-Glykoside) bilden. Dieser Reaktionsschritt ist reversibel. In einem weiteren, irreversiblen Schritt entstehen über die Amadori-Umlagerung Amadori-Produkte (Ketoamine). Diese sind in vivo relativ stabil, können aber auch zu den α -Ketoaldehyd-Komponenten 1-3 Deoxyglukosone zerfallen. Diese Reaktion wird auch als Maillard-Reaktion bezeichnet. Diese Metabolite sind wesentlich proteinreaktiver als ihre ursprünglichen Monosaccharide und führen zur Quervernetzung von Proteinen und zur Entstehung der Maillard-Produkte oder auch AGEs = advanced glykosylation endproducts (Glykosilierungs-Endprodukte). Die Amadori-Produkte selbst, aber auch α -Ketoaldehyde-Protein-Verbindungen, können metallkatalytisch oxidieren bzw. autooxidieren und damit zur Proteinoxidation beitragen. In vitro führen die AGEs zur Braunfärbung (die Maillard-Reaktion wird auch als nicht-enzymatische Bräunungsreaktion bezeichnet), Fluoreszenz und Quervernetzung von Proteinen. Die Glykosilierung der Proteine führt zu Veränderungen ihrer Oberflächenstruktur mit resultierender Entfaltung der Proteine. Dadurch werden Thiolgruppen freigelegt, die somit anfälliger für Oxidationsreaktionen sind und zur Bildung von Proteinaggregaten führen. (Beswick and Harding 1987) In Streptozotocin-Ratten korrelierte der Grad der Linsentrübung mit dem Grad der Linsenprotein-Glykosilierung. (Blakytyn and Harding 1992) Die nicht-enzymatische Glykosilierung ist eine unspezifische Reaktion mit Proteinen. Daher können auch Enzyme glykosiliert werden. Blakytyn und Harding (1992) berichten, dass Glukose, Glukose-6-

Phosphat und Fruktose eine zeitabhängige Reduktion der GSH-Reduktase-Aktivität zeigten, worauf sie schliessen, dass dieses Enzym glykosiliert wurde. (Blakytyn and Harding 1992) Es gibt einen beträchtlichen qualitativen Unterschied in der Autooxidation von Glukose in vitro und in vivo, so dass in vivo der klassische Weg der Glukose über die Bildung der Amadori-Produkte den wichtigeren darstellt. (Wolff, Jiang et al. 1991)

5.2.3.2.3 Metabolischer Stress

Metabolischer Stress resultiert aus Veränderungen im Energie-Stoffwechsel, Sorbitol-Stoffwechsel, Gehalt an Antioxidantien, lokale Gewebeschäden aufgrund Hypoxie und Ischämie. Der Beitrag des Sorbitol-Wegs genauer gesagt der Enzyme AR und SDH zum oxidativen Stress in der Linse erklären Chung et al. (2003) anhand folgender Versuchsergebnisse: (Chung, Ho et al. 2003) Die Linsen normaler Wildtyp-Mäuse zeigen nach Induktion eines Dm keine Anzeichen von oxidativem Stress. Linsenspezifische AR transgener Mäuse haben nach Dm-Induktion einen signifikant geringeren GSH-Spiegel und signifikant höheren Gehalt an Malondialdehyden (MDA), einem Indikator für oxidativen Stress. SDH-defiziente transgene Mäuse haben einen nahezu normalen GSH- und MDA-Spiegel. Die Autoren nennen drei wichtige Mechanismen, die zeigen, wie metabolischer Stress zu oxidativem Stress führen kann:

- Unter hyperglykämischen Zuständen werden 30 % der anfallenden Glukose in den Sorbitol-Weg geschleust, was zu einem beträchtlichen Abfall von NADPH, einem Kofaktor der AR und GSH führt. Daraus resultieren ein signifikanter Abfall der GSH-Konzentration und damit eine Abnahme der zellulären antioxidativen Kapazität.
- Die Oxidation von Sorbitol zu Fruktose katalysiert durch SDH mit dem Kofaktor NAD⁺, führt zu einem Anstieg von NADH. NADH ist ein Substrat für die NADH-Oxidase, die zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies führt.
- Fruktose sowie die Metabolite Fruktose-3-Phosphat und 3-Deoxyglukoson sind sehr potente Agenzien für die nicht-enzymatische Glykosilierung. Eine vermehrte Ansammlung von Glukose im Sorbitolweg führt zu einem vermehrten Gehalt an AGEs. Die AGEs selbst, sowie deren Bindung an spezifische Rezeptoren, sind bekannte Ursachen für oxidativen Stress.

Durch die Verabreichung von Antioxidantien wie Vitamin E und C, die zu einer Normalisierung des GSH- und MDA-Spiegels in diabetischen Linsen führten, konnte die Entwicklung einer diabetischen Katarakt nicht verhindert, sondern nur um ein paar Tage verlangsamt werden. Die Linsen von SDH-defizienten transgenen Mäusen, die einem reduzierten oxidativen Stress ausgesetzt waren, aber aufgrund der SDH-Mutation einen höheren Sorbitol-Gehalt hatten, entwickelten dennoch eine diabetische Katarakt.

5.2.3.3 Morphologie der diabetischen Linse

Diabetische Katarakte sind typischerweise bilateral symmetrisch, entwickeln sich sehr schnell und sind aufgrund der Flüssigkeitseinlagerung intumescent. (Martin 2005) (Wilkie, Gemensky-Metzler et al. 2006) Williams (2004) untersuchte mit Hilfe eines B-Mode Ultraschallgerätes die verschiedenen Linsenmasse in Hunden mit Katarakten: (Williams 2004)

Die wichtigsten Resultate sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Vergleich der Linsenmasse von Hunden mit normaler und diabetischer Linse (Williams 2004)

Linsentyp	Bulbus- durchmesser	Linsendicke axial	Verhältnis von	
			Linsendicke: Bulbus- durchmesser	Tiefe der vorderen Augenkammer
normale Linse	20 ± 1,6mm	6,7 ± 1,0mm	0,33 ± 0,1	3,8 ± 0,1mm
diabetische Linse	19 ± 0,8mm	8,4 ± 0,9mm	0,42 ± 0,1	2,9 ± 0,1mm

Aufgrund des ansteigenden osmotischen Drucks in der Linse und der daraus folgenden Wassereinlagerung in die Linse nimmt diese an Dicke zu. Die signifikant kleinere Tiefe der vorderen Augenkammer (VAK), aufgrund der intumeszenten diabetischen Linse, kann zu einer Erhöhung des intraokularen Drucks führen (Engwinkelglaukom). Man kann jedoch nur vorsichtig eine Korrelation zwischen Tiefe der VAK und dem intraokularen Druck erstellen, da andere Begleitfaktoren, wie z. B. eine linseninduzierte Uveitis, den intraokularen Druck beeinflussen können. (Williams 2004) Die durch Dm bedingten kataraktösen Veränderungen der Linse beginnen im Initialstadium mit der Ausbildung kleiner, kortikaler Vakuolen im Äquatorbereich, die sich in den anterioren und posterioren Kortex weiter ausbreiten. (Sato, Takahashi et al. 1991; Martin 1999) In vitro Studien an Rattenlinsen, die in einem Milieu mit erhöhtem Glukosespiegel inkubiert wurden, zeigen die Bildung äquatorialer Vakuolen innerhalb von 48 Stunden. (Mitton, Dzialoszynski et al. 1997) Im weiteren Verlauf kommt es aufgrund der starken Wasserakkumulation in der Linse zu einem deutlichen Hervortreten der Linsennähte und einem Anschwellen der Linsenfasern. Diese Veränderungen können mit einer Spaltlampe diagnostiziert werden. Jedoch werden die frühen Veränderungen an den Linsennähten, sowie die äquatoriale Vakuolenbildung bei nicht dilatierter Pupille in diabetischen Hunden häufig übersehen. (Davidson and Nelms 1999) Eine mögliche Erklärung könnte das rasche Auftreten und Fortschreiten der diabetischen Katarakt sein. (Davidson and Nelms 1999) Geschwollene und rupturierte Linsenfasern sowie Vakuolen nahe dem Kernbogen sind Charakteristika, die in lichtmikroskopischen Untersuchungen den osmotischen Stress widerspiegeln. (Wyman, Sato et al. 1988; Sato, Takahashi et al. 1991)

5.3 Therapie diabetischer Katarakte

5.3.1 Medikamentelle Therapie

Die medikamentelle Therapie z. B. mit Vitamin E, Selen, Orgotein, Actinomyces bovis Extrakt etc. einer Linsentrübung ist ineffektiv. (Slatter 2001) Die präventive Behandlung einer frühen diabetischen Katarakt wurde zeitweise mit lokalen Aldose-Reduktase-Hemmern, wie z. B. dem Sorbinil® in der Humanmedizin versucht.

5.3.2 Chirurgische Therapie

5.3.2.1 Phakoemulsifikation

Mitte der dreissiger Jahre dieses Jahrhunderts bis Anfang der sechziger Jahre wurde in der Veterinärmedizin hauptsächlich die intrakapsuläre Linsenextraktion, d. h. die Entfernung der Linse in toto (Linse inklusive Linsenkapsel), durchgeführt. Aufgrund der wenig befriedigenden Erfolgsraten (25 % - 50 %) der intrakapsulären Linsenextraktion, setzte sich in der Folgezeit die extrakapsuläre Linsenextraktion durch. (Gilger, Wilkie et al. 1994) Dabei wird nur die vordere Linsenkapsel zusammen mit der Linse, mittels der „open-sky-Methode“ entfernt. Heute ist die Entfernung der kataraktösen Linse mittels Phakoemulsifikation die weltweit von Veterinärophthalmologen bevorzugte Methode in der Kataraktchirurgie. (Nasisse and Davidson 1999) Bei dieser Methode wird das Linsenmaterial (ohne Kapsel) mit Hilfe von Ultraschallwellen einer Frequenz von 27 - 60 kHz zertrümmert und kombiniert mit einem integrierten Saug-Spülmechanismus das fragmentierte Linsenmaterial aspiriert. (Gilger, Wilkie et al. 1994; Nasisse and Davidson 1999; Martin 2005) Die entscheidenden Vorteile der Phakoemulsifikation sind die kürzere Operationsdauer, die kleine Inzision der Kornea (max. 3 - 4 mm), ein geringeres intraoperatives Trauma der okularen Gewebe und eine effizientere Entfernung der Linsenkortexteile im Vergleich zur „open-sky-Methode“. (Dziezyc 1990; Gilger, Wilkie et al. 1994; Glover and Constantinescu 1997; Nasisse and Davidson 1999) Daraus resultieren ein geringeres Risiko einer massiven postoperativen linseninduzierten Uveitis (LIU), sowie eine geringere Schädigung des Hornhautendothels. (Sigle and Nasisse 2006)

5.3.2.2 Perioperative Komplikationen nach Phakoemulsifikation

Die perioperativen Komplikationen können in prä-, intra- und postoperative Komplikationen eingeteilt werden: Zu den präoperativen Komplikationen gehören die linseninduzierte Uveitis, das Glaukom, Keratitiden, Hornhautödem, Progressive Retinaatrophie und eine Netzhautablösung. Intraoperative Komplikationen sind eine Fibrose der vorderen Linsenkapsel, Miosis, Irisherniation durch die Inzision, radiale Risse in der vorderen Linsenkapsel, Luxation des Linsenkern in die vordere Augenkammer, Risse der hinteren

Linsenkapsel, Dislokation von Linsenfragmenten in den Glaskörper, Instabilität der Zonulafasern, Trübungen der hinteren Linsenkapsel, Glaskörperprolaps, Kavitationsblasen. Wichtige postoperative Komplikationen sind eine überschiessende, langandauernde oder auch unkontrollierbare Uveitis, postoperativer transienter Anstieg des intraokularen Drucks (IOD), Glaukom (sekundär nach einer Uveitis oder bei Hunden mit Goniodysplasie), Netzhautablösung, Hyphäma (infolge einer Uveitis oder eines Traumas), Nachstar (= hintere Kapseltrübung), Lageveränderung der intraokularen Kunstlinse (IOL), Korneaödem, Nahtdehiszenz, Endophthalmitis. (Bagley and Lavach 1994; Gilger, Wilkie et al. 1994; Nasisse and Davidson 1999; Moore, McLellan et al. 2003; Martin 2005; Sigle and Nasisse 2006) Zu den wichtigsten Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer Phakoemulsifikation stehen, gehören die linseninduzierte Uveitis, das Sekundärglaukom und die Netzhautablösung. (Dziezyc 1990)

Retrospektive Studien haben gezeigt, dass die Kurzzeiterfolgsrate nach Phakoemulsifikation bei ungefähr 95 % liegt. (Davidson, Nasisse et al. 1991) Jedoch wird vermutet, dass die Erfolgsrate nach einem längeren postoperativen Intervall niedriger ist, da mit längerem postoperativem Zeitraum auch die Komplikationsrate steigt. (Nasisse and Davidson 1999) Davidson et al. (1990) untersuchten die Erfolgsrate, definiert als eine klare visuelle Achse und die Wiederherstellung bzw. Verbesserung des Sehvermögens, der unilateralen versus der bilateralen extrakapsulären Linsenextraktion. (Davidson, Nasisse et al. 1990) Die Kurzzeiterfolgsrate (4 - 6 Wochen) nach unilateraler und bilateralen extrakapsulären Linsenextraktion war gleich. Nach 3 - 6 Monaten zeigte die Gruppe mit einer unilateralen extrakapsulären Linsenextraktion eine Erfolgsrate von 69 % und die Gruppe mit einer bilateralen extrakapsulären Linsenextraktion eine Erfolgsrate von 93 %. Der Vergleich von postoperativen Phakoemulsifikationsresultaten in Hunden mit und ohne Dm (insgesamt 153 Hunde) ergab keine Unterschiede in der kurzfristigen postoperativen Phase (im Mittel 5,7 Wochen nach der Phakoemulsifikation). (Bagley and Lavach 1994) Die bilaterale Phakoemulsifikation mit der Implantation von intraokularen Kunstlinsen steigert die erfolgreiche Wiederherstellung des Sehvermögens. (Davidson, Nasisse et al. 1990; Davidson, Nasisse et al. 1991)

5.3.2.2.1 Linseninduzierte Uveitis (LIU) und postoperative traumatische Uveitis

Unter einer Uveitis versteht man eine Entzündung der Uvea, der stark pigmentierten vaskulären Tunica des Auges (Iris, Ziliarkörper, Chorioidea). Uveitis anterior, Iritis, Iridozyclitis sind Synonyme und da es sich meist um eine gleichzeitige Entzündung der Iris und des Ziliarkörpers handelt, wird der Begriff Uveitis anterior bevorzugt. Ätiologisch gesehen gibt es verschiedene Ursachen für eine Uveitis: systemische Infektionskrankheiten, Trauma, Neoplasien, Ausdehnung einer Keratitis oder immunvermittelte Prozesse. (Martin 2005)

Bereits sehr früh während der Ontogenese werden die Linsenproteine vom Immunsystem durch die Linsenkapsel abgegrenzt. Daher kommt es nicht zur Entwicklung einer Immuntoleranz gegenüber diesen. (Paulsen, Lavach et al. 1986) Linsenproteine haben sehr potente antigenetische Eigenschaften und werden vom Körper als fremd anerkannt, wenn diese dem Immunsystem ausgesetzt werden. Es kommt zu einer Autoimmunantwort, der linseninduzierten Uveitis (LIU). Die LIU kann in Form einer phakolytischen (Linsenkapsel intakt) Uveitis oder in Form einer phakoklastischen Uveitis (traumatische Ruptur der Linsenkapsel) vorliegen. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992; Collins and Moore 1999) Beide gehören in die Gruppe der immunvermittelten Uveitiden. Eine weitere Einteilungsmöglichkeit ist die nicht-granulomatöse und die granulomatöse LIU. Die phakolytische Uveitis tritt am häufigsten in Zusammenhang mit maturen oder hypermaturen Katarakten auf, wenn lösliche Linsenproteine über die intakte Linsenkapsel resorbiert werden. (Martin 2005)(Slatter 2001)(Davidson and Nelms 1999) Histopathologisch ist die phakolytische Uveitis durch eine milde lymphoplasmazelluläre Iridozyklitis gekennzeichnet. (Collins and Moore 1999) Die Prävalenz einer LIU in Zusammenhang mit maturen, hypermaturen und diabetischen Katarakten beim Hund wird mit bis zu 71 % in der Literatur angegeben. (Paulsen, Lavach et al. 1986) Abhängig vom Grad der Exposition oder der Persistenz der Linsenproteine gegenüber dem Immunsystem kommt es zu einer unterschiedlich starken Uveitis. Die anhaltende Freisetzung von Linsenproteinen bei hypermaturen Katarakten oder die massive Freisetzung von Linsenproteinen bei einer phakoklastischen Uveitis (z. B. nach einer Ruptur der Linsenkapsel) führen zur Abschwächung des normalen immunologischen Abwehrmechanismus (ACAID = Anterior-Chamber-Associated Immune Deviation) der vorderen Augenkammer, resultierend in einer Hypersensitivitätsreaktion vom Spättyp. (Collins and Moore 1999) Dieser Abwehrmechanismus bewirkt normalerweise die Abschwächung einer entzündlichen Reaktion vom Spättyp, ohne dass die humorale Abwehr von in die vordere Augenkammer eindringenden Antigenen wesentlich beeinträchtigt wird. Dadurch unterliegen immunvermittelte Entzündungsvorgänge einer Kontrolle. (Martin 2005) Der entscheidende Unterschied zwischen einer phakolytischen und einer phakoklastischen Uveitis ist, dass bei letzterer intakte und membrangebundene Linsenantigene von T-Zellen und Makrophagen mit MHC⁵-Klasse II gebunden werden. Es kommt zur zellvermittelten oder Hypersensibilitätsreaktion vom Spättyp, die durch eine massive oder lang anhaltende Antigenfreisetzung unterhalten wird. Bei der phakolytischen Uveitis werden durch die intakte Linsenkapsel nur lösliche Linsenproteine freigelassen, die nach Präsentation gegenüber dem Immunsystem von Makrophagen phagozytiert werden, aber nicht unbedingt eine Freisetzung

⁵ MHC: engl.: Major histocompatibility complex - Haupthistokompatibilitätskomplex; T-Zellen können Antigene nur im Kontext mit den MHC-Antigenen erkennen, CD4+-T-Lymphozyten erkennen antigene Peptide zusammen mit MHC-Klasse II auf antigenpräsentierenden Zellen.

von Interleukin-1 bewirken. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992; Slatter 2001) Dadurch lässt sich der bereits erwähnte Unterschied in der Stärke der Entzündungsreaktion zwischen einer phakoklastischen und einer phakolytischen Uveitis erklären. Phakoklastische Uveitiden sprechen viel schlechter auf eine antiinflammatorische Therapie an. Die normale geringe T-Zell-Toleranz gegenüber zirkulierenden Linsenproteinen ist bei einer phakolytischen Uveitis überfordert und es kommt sowohl zur zellulären als auch zur humoralen Immunantwort. (Collins and Moore 1999) Das Vorliegen von Linsenproteinen im Kammerwasser von gesunden Menschen ohne Katarakt, sowie anti- α -Kristallin-Antikörper im Serum von Menschen, weist darauf hin, dass ein ständiges Fließgleichgewicht von austretenden Linsenproteinen aus der Linse gegeben ist und eine geringe T-Zell-Toleranz gegenüber den Linsenproteinen normalerweise vorhanden ist. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992) Die Immuntoleranz für α -Kristalline ist begrenzter als für β - und γ -Kristalline, daher treten Antikörper gegen α -Kristalline in gesunden Menschen schneller auf. Die Antigene, d. h. überwiegend die α -Kristalline sind organspezifisch und nicht speziesspezifisch. (Slatter 2001) Es reichen jedoch minimale Mengen an Linsenproteinen aus, um eine Immunreaktion auszulösen. Van der Woerd, Nasisse et al. (1992) erklären dies damit, dass 25 % der Hunde mit vermuteter phakolytischer Uveitis keine biomikroskopischen Anzeichen einer Linsenresorption zeigten. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992) Die Autoren fanden bei 72 % der Katarakte mit einhergehender LIU Anzeichen einer Linsenresorption. Es kann zu Kreuzreaktionen zwischen Anti-Linsen-Antikörpern und uvealen Antigenen kommen. Bei einer Kataraktoperation kann daher ein uveales Trauma mit der resultierenden Freisetzung von uvealen Antigenen die postoperative LIU verstärken. (Paulsen, Lavach et al. 1986) Eine ernstere Form der phakolytischen Uveitis ist die meist bei älteren Hunden auftretende granulomatöse LIU in Folge einer schnellen progressiven Kataraktentstehung oder bei bereits sehr lang bestehenden Katarakten. (Collins and Moore 1999) Eine phakolytische Uveitis läuft normalerweise eher mild ab und kann medikamentös behandelt werden. Unbehandelt kann es jedoch zu einem Sekundärglaukom und zur Phthisis bulbi (Schrumpfen des Augapfels) kommen. (Martin 2005) Entzündungszellen, Fibrin, proteinreiches Kammerwasser und Makrophagen können den Filtrationswinkel verstopfen und zu einem Anstieg des IOD führen. Die Folge ist das phakolytische Glaukom. Im späteren Verlauf kann es durch die Ausbildung von präiridialen fibrovaskulären Membranen (PIFMs) zu vorderen peripheren Synechien und auch hinteren Synechien mit folgender Iris bombé und einem Sekundärglaukom kommen. (Gelatt and Brooks 1999; Moore, McLellan et al. 2003) Eine Phthisis bulbi resultiert aus der chronischen Entzündung und Zerstörung der Kammerwasser produzierenden Zellen des Ziliarkörpers. (Paulsen, Lavach et al. 1986) Die Diagnose und die präoperative Therapie einer LIU vor der Kataraktoperation ist sehr wichtig, da eine LIU die postoperative Komplikationsrate erhöht und die Erfolgsrate der Operation erheblich mindert.

(Collins and Moore 1999) In einer retrospektiven Studie, in der Hunde mit maturen und hypermaturen Katarakten vor einer Kataraktoperation untersucht wurden, lag die Prävalenz einer LIU bei 71 %. (Paulsen, Lavach et al. 1986) Die Autoren charakterisierten eine LIU anhand ihres klinischen Eindrucks und folgender Kriterien: hypotensiver IOD (< 12 mmHg), Anisokorie aufgrund einer Miosis oder einer unvollständigen Mydriasis nach Applikation eines kurzwirksamen Mydriatikums, Hyperpigmentierung der Iris, Anzeichen einer Linsenresorption, vordere und/ oder hintere Synechien, episklerale Gefäßzeichnung, Flare im Kammerwasser und einer kornealen Trübung. In der gleichen Studie lag die Erfolgsrate 6 Monate nach extrakapsulären Linsenextraktion bei Hunden mit einer LIU bei 50 % im Gegensatz zur signifikant höheren Erfolgsrate bei Hunden ohne Anzeichen einer vorangegangenen LIU mit 95 %. Der Erfolg wurde definiert als sichtbarer Augenhintergrund im operierten Auge und die Wiederkehr des Sehvermögens. Die Erfolgsrate bei Hunden mit bzw. ohne vorangehender LIU lag im Mittel 23 Monate postoperativ bei 57 % bzw. 55 %, d. h. annähernd gleich. Eine mögliche Erklärung ist, dass Hunde ohne LIU während der Operation gegenüber Linsenproteinen sensibilisiert werden. Daher können alle Hunde ab einem Zeitpunkt von 6 Monaten postoperativ als Hunde mit einer LIU angesehen werden, welche die gleichen postoperativen Komplikationen aufweisen. Klinisch kann jedoch nicht unterschieden werden, ob es sich bei einer postoperativen Uveitis um das Ergebnis einer LIU, einer operationsbedingten (traumatischen) Uveitis oder einer Kombination aus beiden handelt. Bei zehn Hunden dieser Studie traten intraoperative Komplikationen auf, wobei neun dieser zehn Hunde eine präoperative LIU hatten. Die Langzeiterfolgsrate nach Kataraktoperation bei Hunden mit LIU lag in einer Studie von van der Woerd, Nasisse et al. (1992) bei 39 % verglichen mit 71 % bei Hunden ohne LIU. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992) Verdächtige Anzeichen einer Uveitis in dieser Studie waren ein verminderter IOD, sklerale und konjunktivale Gefäßzeichnung, Hornhautpräzipitate, Flare des Kammerwassers sowie eine verzögerte und unvollständige Mydriasis nach lokaler Applikation von 1 % Tropicamid. Junge Hunde entwickeln nach einer Kataraktoperation schneller eine phakolytische Uveitis, die auch schwerer zu therapieren ist. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992) Es wird vermutet, dass der höhere Gehalt an α -Kristallinen und damit die schnellere Überforderung der normalen T-Zell-Toleranz, sowie die schnellere Resorption der Linse bei jungen Hunden dafür verantwortlich ist. Die morphologischen und histologischen Untersuchungen von 66 Hundeaugen, die aufgrund von Komplikationen nach Phakoemulsifikation enukleiert wurden, ergab folgende Resultate: (Moore, McLellan et al. 2003) Zum Zeitpunkt der Kataraktoperation hatten 14 von 66 Hunden (21 %) eine LIU. Von diesen 14 Augen entwickelten 10 eine signifikante frühe postoperative Uveitis, 11 entwickelten ein Glaukom und 12 Augen zeigten histopathologische Anzeichen einer Uveitis und PIFMs. Es zeigten 86 % der untersuchten Augen histopathologische Anzeichen von

PIFMs, die zur Bildung von peripheren vorderen Synechien und damit zur Entstehung eines Sekundärglaukoms wesentlich beitragen. Daraus wird ersichtlich, wie wichtig es ist, sowohl eine prä- als auch postoperative LIU zu behandeln, um u. a. die Ausbildung von PIFMs zu reduzieren und damit weitere unerwünschte Folgen zu vermeiden. Die Häufigkeit einer LIU war bei nicht-diabetischen Hunden mit 24 % etwas höher als bei diabetischen Hunden mit 14 %. (Bagley and Lavach 1994) Die Kriterien einer LIU wurden in der zitierten Studie nicht genauer definiert. Die Autoren begründen die Differenz damit, dass sich eine diabetische Katarakt meist sehr schnell und bilateral symmetrisch entwickelt und mit einer schnellen Erblindung des Hundes einhergeht. Die Besitzer stellen ihre Hunde daher meist vor dem Entstehen einer chronischen Uveitis bei einem Ophthalmologen vor.

Eine postoperative Uveitis entwickelt sich innerhalb von Stunden nach der Kataraktoperation aufgrund des chirurgischen Traumas. (Bagley and Lavach 1994) (Dziezyc 1990) Klinisch wird dies sichtbar durch Flare (Trübung des Kammerwassers), Fibrin und Zellen in der vorderen Augenkammer (VAK).

Die BKWS des Hundes ist zweifellos labiler als die des Menschen, was letztendlich dazu führt, dass es zu mehr postoperativen Entzündungen und Komplikationen kommt. (Nasisse and Davidson 1999) Die BKWS wird durch einen epithelialen und einen endothelialen Anteil gebildet. Ersterer ist das nicht-pigmentierte Ziliarepithel, welches den Flüssigkeitsfluss in die hintere Augenkammer kontrolliert und durch „tight junctions“ zwischen den Zellen gebildet wird. Grosse Moleküle, wie Plasmaproteine, können die BKWS nicht passieren, aber kleinere Moleküle mit einem Molekulargewicht ≤ 500 Dalton und Medikamente können entweder über Pinozytose oder über zelluläre Öffnungen der vorderen Uvea passieren. (DeSantis and Patil 1994) Der endotheliale Anteil besteht aus „tight-junctions“, die zur BKWS der Iris- und Retinagesfäße beitragen. (Gum, Gelatt et al. 1999) Ein Zusammenbruch der BKWS wird vor allem durch Prostaglandin E₂ (PGE₂) ausgelöst, aber auch durch weitere Entzündungsmediatoren. Es kommt zur Unterbrechung der „tight junctions“ des nicht-pigmentierten Ziliarepithels und zur Vasodilatation der uvealen Gefäße. (Wilkie 1990) Die erhöhte Gefässpermeabilität führt zu einem Austritt von Flüssigkeit, Plasmaproteinen und Zellen. Klinisch wird der erhöhte Proteingehalt, zu Beginn Albumin und im weiteren Verlauf grössere Globuline, im Kammerwasser als „Flare“ bezeichnet. Im Falle einer starken Uveitis kann es auch zur Bildung von Fibrinklumpen im Kammerwasser kommen. (Martin 2005) Es kommt zu Beginn einer Uveitis zu einem prostaglandininduzierten Anstieg des IOD und im weiteren Verlauf zu einem reduzierten Augeninnendruck, einer okularen Hypotonie. Diese wird ausgelöst durch verminderte Transportmechanismen des Kammerwassers und/ oder einem fehlenden Abtransport der Prostaglandine, der normalerweise über aktive Transportmechanismen des Ziliarkörpers stattfindet. (Collins and Moore 1999) Verbesserungen in der präoperativen Diagnostik, der Stabilisierung der BKWS sowie neue

chirurgische Techniken haben das Auftreten einer postoperativen Uveitis erheblich verbessert. Ein Zusammenbruch der BKWS kann jedoch nicht komplett verhindert werden, aber die Schwere der postoperativen Uveitis wird am meisten durch die chirurgische Technik und die Erfahrung des Operateurs beeinflusst. Ein atraumatisches Operieren, die Verwendung von Viskoelastika, die kurze Operationsdauer und die Entfernung des gesamten Linsekortex verringern das Auftreten von Komplikation einer Uveitis. (Nasisse and Davidson 1999) Im weiteren Verlauf einer Uveitis kommt es zu einer Miosis, die unbehandelt in der Bildung von hinteren Synechien enden kann. In den meisten Fällen beginnt die postoperative Uveitis innerhalb von wenigen Tagen sich zu verbessern und ein paar Wochen nach der Operation ist sie verschwunden. (Dziezyc 1990) Bagley und Lavach (1994) verglichen die Phakoemulsifikationsergebnisse von diabetischen und nicht-diabetischen Hunden. (Bagley and Lavach 1994) Eine postoperative Uveitis trat in beiden Gruppen mit nahezu gleicher Frequenz auf (90 % bei den diabetischen und 88 % bei den nicht-diabetischen Hunden).

Zu den klinischen Anzeichen einer Uveitis, unabhängig ob es sich um eine LIU oder eine postoperative Uveitis handelt, gehören: (Martin 2005) Konjunktivale und episklerale Gefässinjektion, Miosis, Photophobie und Blepharospasmus, Flare und/ oder Fibrinklumpen in der VAK, endotheliale Hornhautpräzipitate, Hypotonie aufgrund einer verminderten Kammerwasserproduktion und einem verstärkten uveoskleralen Abfluss, Sekundärglaukom, Rubeosis iridis, Katarakte.

Es gilt bei der perioperativen entzündungshemmenden Therapie, eine LIU zu behandeln und eine starke postoperative Uveitis zu unterdrücken, um weiteren Komplikationen vorzubeugen.

5.3.2.2.2 Sekundärglaukom

Ein Glaukom ist definiert als eine Erhöhung des intraokularen Drucks, welcher zur Schädigung des Auges und zum Visusverlust führt. Diese abnorme Druckerhöhung kann aus verschiedenen Ursachen resultieren und stellt daher ein gemeinsames Resultat zahlreicher, vorangegangener Krankheitsprozesse dar. Daher ist ein Glaukom ein Zeichen für einen stattgefundenen Krankheitsprozess und nicht die Krankheit an sich. (Gelatt and Brooks 1999; Martin 2005)

Der Ziliarkörper sezerniert das Kammerwasser in die hintere Augenkammer, von wo aus es durch die Pupille in die vordere Augenkammer gelangt. Es gibt prinzipiell zwei Abflusswege, den das Kammerwasser nehmen kann: (1) Im Kammerwinkel (iridokornealer Winkel) gelangt das Kammerwasser über das Ligamentum pectinatum zur Ziliarkluft bzw. zum Ziliarsinus. Die in der Ziliarkluft befindlichen Trabekel bilden ein poröses Netz, die Fontana'schen Räume oder auch uveales trabekuläres Maschenwerk genannt. Nach aussen folgt dann der Kammerwasserplexus, dessen Venen in die Venen des Plexus venosus sklerae münden.

Von dort aus fließt das Kammerwasser weiter in die episkleralen Venen, die Venae ziliares posteriores oder die Venae vorticosae. (2) Neben dem oben beschriebenen Abflussweg gibt es noch den uveoskleralen Abfluss, der beim Hund 15 % des gesamten Kammerwasserabflusses ausmacht. Hierbei fließt das Kammerwasser über die Ziliarkluft, das Interstitium des Musculus ciliaris, den supraarachnoidalen Raum und von hier über die Venae choroideae und die orbitalen Lymphgefäße ab. (Gelatt and Brooks 1999; Martin 2005)

Prinzipiell werden Glaukome in Primärglaukome und Sekundärglaukome eingeteilt. Beide Formen können mit einem offenen, d. h. normal entwickelten Kammerwinkel (Offenwinkelglaukom) oder mit einem engen, d. h. geschlossenen oder abnormen Kammerwinkel (Engwinkelglaukom) einhergehen. Primärglaukome sind meist erblich bedingt im Zusammenhang mit einer Goniodysplasie und haben die Tendenz bilateral aufzutreten. Sekundärglaukome sind immer mit früheren oder gleichzeitig vorhandenen intraokularen Erkrankungen assoziiert. (Gelatt and Brooks 1999; Martin 2005) Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache für die Druckerhöhung besteht ein Glaukom immer aus fünf Stadien: (1) Ein initiales Ereignis oder eine Serie von Ereignissen wirken auf das Auge ein und führen zur (2) Obstruktion des Kammerwasserabflusses. Es kommt zur (3) Erhöhung des IOD, so dass der axoplasmatische Fluss des Sehnervs nicht mehr gewährleistet ist. Daraus resultierte eine (4) Dysfunktion der retinalen Ganglienzellen mit folgender Degeneration und Atrophie des Sehnervs. Ein (5) Verlust der Sehfähigkeit und damit die Blindheit des betroffenen Auges stehen am Ende der Reaktionsreihe. (Gelatt and Brooks 1999) Zu den klinischen Anzeichen eines Glaukoms zählen eine Mydriasis, Kongestion der episkleralen Gefäße und konjunktivalen Venen, Buphthalmus, Hornhautödem, okulärer Schmerz, Veränderungen der Retina und des Sehnervs, Sehverlust, Flare in der vorderen Augenkammer und Veränderungen der Linse. Die Diagnose eines Glaukoms erfolgt anhand der klinischen Symptome und der Messung des IOD mittels der Tonometrie. Die häufigsten Tonometriemethoden in der Veterinärmedizin sind die Identationsstonometrie (Schiötz), die Applanationstonometrie (Tonopen, Mackay-Marg) und die Reboundtonometrie (Tonovet). Je nach verwendetem Gerät gibt es in der Literatur unterschiedliche, experimentell ermittelte Referenzwerte für den IOD. Der normale IOD eines Hundes liegt zwischen 15 - 25 mmHg (Smith, Brooks et al. 1996), 25 - 30 mmHg (Martin 2005) wobei die Differenz zwischen beiden Augen nicht mehr als 4 - 8 mmHg betragen sollte. Es ist anzumerken, dass die Messung des IOD nur eine Momentaufnahme darstellt und tageszeitlichen Schwankungen um 2 - 4 mmHg unterliegt, beim Hund mit höheren Werten morgens und niedrigeren Werten abends.

Die Entwicklung eines Glaukoms innerhalb von Monaten bis Jahren nach der Entfernung der Linse ist einer der wichtigsten Komplikationen in der Langzeiterfolgsrate hinsichtlich der

Erhaltung des Sehvermögens kataraktoperierter Patienten. (Lannek and Miller 2001) Die häufigste Ursache eines Sekundärglaukoms ist eine Uveitis im Sinne einer LIU oder einer postoperativen traumatischen Uveitis. Entzündungszellen, Fibrin und Makrophagen führen zu einer Obstruktion des Filtrationswinkels. Im chronischen Verlauf kann eine Uveitis durch die Formation von Fibrin zu vorderen peripheren oder hinteren Synechien, einem Pupillarblock mit folgender Iris bombé oder in der Bildung von PIFMs resultieren und zu einem Sekundärglaukom führen. Man nennt dies auch die phakolytische Form des Offenwinkelglaukoms beim Hund. (Gelatt and Brooks 1999) Hunde mit einem präoperativ festgestelltem gonioskopisch veränderten iridokornealen Winkel, wie z. B. ein dysplastisches Ligamentum pectinatum, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms nach der Kataraktoperation. Bei diesen Hunden kann man allerdings nicht genau sagen, ob es sich um ein Primärglaukom handelt, welches unabhängig von der Operation entstanden ist oder ein Sekundärglaukom, welches durch operationsbedingte Faktoren (Uveitis) begünstigt wurde. (Nasisse and Davidson 1999) Weiters können auch intraoperative Komplikationen, wie z. B. Risse in der hinteren Linsenkapsel mit folgendem Glaskörpervorfall zu einem Pupillarblock und zur Glaukomentstehung beitragen. (Biros, Gelatt et al. 2000; Sigle and Nasisse 2006) Es werden in der Literatur auch verschiedene Rasseprädispositionen für ein erhöhtes Risiko, an einem postoperativen Glaukom zu erkranken, genannt. Dazu gehören der Boston Terrier (Martin 2005; Sigle and Nasisse 2006) und auch Cockapoos, Shi Tzus und Cocker Spaniel (Sigle and Nasisse 2006). Biros et al. (2000) teilen die Entwicklung eines postoperativen Glaukoms in drei histologische und klinische Gruppen ein, die alle in einer Obstruktion der Ziliarkluft enden: Augen mit erheblichen vorderen peripheren Synechien, Augen mit extensiven hinteren Synechien, einem resultierenden Pupillarblock und Iris bombé, und Augen mit einem malignen Glaukom. (Biros, Gelatt et al. 2000) Hypermatere Katarakte und längere Phakoemulsifikationszeiten waren in der obigen Studie Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Glaukoms. Hypermatere Linsen sind häufig mit einer LIU assoziiert, welche wiederum eine der häufigsten Ursachen für ein Sekundärglaukom ist. Längere Phakoemulsifikationszeiten gehen mit einer Erhöhung der verwendeten Ultraschallenergie und damit mit einer grösseren Hitzeexposition der vorderen Augenkammer einher. Dies resultiert in einer höheren lokalen Gewebeerirritation und einem höheren Trauma des Gewebes, welches beide Faktoren sind, die zu einer Uveitis beitragen. Insgesamt entwickelten 58 von 346 (16,8 %) Augen nach der Operation ein Glaukom. Sechs Monate postoperativ zeigten 32 von 206 (15,5 %) untersuchten Augen und zwölf Monate postoperativ 44 von 153 (28,8 %) untersuchten Augen ein Glaukom. Das Plazieren einer intraokularen Kunstlinse während der Kataraktchirurgie senkte das Risiko einer Glaukomentstehung innerhalb der ersten 12 Monate postoperativ signifikant. Sigle und Nasisse (2006) untersuchten in einer

retrospektiven Studie die Langzeitkomplikationen nach Phakoemulsifikation in 172 Hunden. (Sigle and Nasisse 2006) Sie ermittelten, wie die zuvor genannten Autoren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms bei Hunden mit hypermaternen Katarakten. Durch die aus der Linsenkapsel austretenden Linsenproteine kommt es bereits vor der Operation zu einer Stimulation des okularen Immunsystems und damit zu einer voraktivierten Immunantwort. Hypermatere Katarakte gehen auch häufig mit einer Schwächung und Instabilität der Zonulafasern sowie mit Glaskörperdegenerationen einher. Insgesamt trat bei 36 von 290 (12,41 %) operierten Augen ein Glaukom auf, wobei die Prävalenz mit zunehmender postoperativer Zeitdauer zunahm. Moore et al. (2003) untersuchten 66 Hundeaugen, die aufgrund von Komplikationen nach einer Phakoemulsifikation enukleiert oder eviszeriert wurden hinsichtlich ihrer Histomorphologie. (Moore, McLellan et al. 2003) Bei 44/58 (76 %) der Augen zeigten sich folgende histopathologische Anzeichen eines Glaukoms: Degeneration der inneren Retina und/ oder ein „Cupping“ des Sehnervenkopfes. Die auslösenden Faktoren waren periphere vordere Synechien, extensive hintere Synechien, Iris bombé, sowie Anzeichen einer Goniodyplasie.

Innerhalb der ersten 2 - 6 Stunden postoperativ entwickeln 50 % der Patienten eine Erhöhung des IOD, der mehr als 50 mmHg ausmachen kann. (Martin 2005) Smith et al. (1996) untersuchten 88 Hunde nach Kataraktoperation hinsichtlich der Entstehung einer postoperativen okularen Hypertension. Die Autoren definieren dabei eine okulare Hypertension als eine Erhöhung des IOD über die Referenzwerte, die nicht mit einer Schädigung der Netzhaut oder des Sehnervs assoziiert ist und innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Operation auftritt und binnen 24 - 48 Stunden verschwindet. Daher ist eine postoperative okulare Hypertension von einem Glaukom, welches mit Veränderungen der Netzhautfunktion assoziiert ist, zu unterscheiden. Zu einer Erhöhung des IOD unmittelbar nach der Kataraktoperation kommt es durch eine Blockade des Kammerwinkels mit Entzündungszellen, einem Zusammenbruch der BKWS, dem operativen Trauma sowie intraoperativen Komplikationen, wie einem Vorfall von Glaskörpermaterial durch Risse in der hinteren Linsenkapsel, der Freisetzung von Prostaglandinen, einer unvollständigen Aspiration von Viskoelastika und einer Schwellung der Zellen des trabekulären Maschenwerks. Die Inzidenz für eine Druckerhöhung grösser 25 mmHg lag bei 48,9 %, grösser 30 mmHg bei 33,8 %, grösser 40 mmHg bei 20,1 % und grösser 50 mmHg bei 5,8 %. Die mittlere Zeitspanne bis eine Erhöhung des IOD über 25 mmHg auftrat lag bei 4,9 Stunden postoperativ, wobei Hunde, die eine Phakoemulsifikation hatten, eine signifikant kürzere Zeitspanne (im Mittel 3,9 Stunden) bis zur Druckerhöhung hatten als Hunde nach extrakapsulärer Linsenextraktion (im Mittel 8,4 Stunden). Die Studie zeigte, dass ältere Hunde eher eine postoperative okulare Hypertension haben, was mit den altersbedingten Veränderungen der Linse und damit einem erhöhten chirurgischen Trauma (längere

Phakoemulsifikationszeiten) sowie Veränderungen des Kammerwinkels begründet wird. (Smith, Brooks et al. 1996) Miller et al. (1997) berichten, dass die strukturellen Veränderungen des trabekulären Maschenwerks selbst nach Normalisierung des IOD innerhalb von 24 Stunden nach der Phakoemulsifikation persistieren und daher zur Entstehung eines Glaukoms in der späten postoperativen Phase beitragen können. (Miller, Stanz et al. 1997) Akute, vorübergehende starke Erhöhungen des IOD führen besonders zu einer Schädigung der retinalen Ganglien und des Sehnerven. Diese Patienten haben ein höheres Risiko, in der weiteren postoperativen Periode, an einem durch Kollaps der Ziliarkluft entstandenem Glaukom zu erkranken. Lannek et al. (2001) konnten trotz der oben genannten Aussagen keine Korrelation zwischen dem akut ansteigenden IOD innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation und dem späteren Auftreten eines postoperativen Sekundärglaukoms feststellen. (Lannek and Miller 2001) Eine anhaltende Erhöhung des Augeninnendrucks resultiert im Wesentlichen in einer Modifikation der neuronalen, glialen, unterstützenden als auch der vaskulären Elemente der Retina und des Sehnervs. Episoden einer okularen Hypertension oder auch eine intermittierende Druckerhöhung führen v. a. zu einer Schädigung der skleralen Lamina cribrosa, einer Obstruktion des axoplasmatischen Flusses und einer Schädigung des Sehnervs. (Smith, Brooks et al. 1996) Es kann auch nach Rückkehr des IOD in den Normalbereich zu Reperfusionsschäden, d. h. zur Freisetzung von Neurotoxinen aus der geschädigten Netzhaut kommen, die letztendlich auch zu einer Schädigung des Sehnervs führt. (Lannek and Miller 2001) Hunde mit intraokularen Abnormalitäten wie z. B. einer Irisatrophie, uvealen Zysten oder fokalen retinalen Dysplasien, die zusätzlich zu einer Katarakt und einer LIU bereits vor der Phakoemulsifikation vorlagen, haben ein signifikant höheres Risiko ein Glaukom zu entwickeln. (Lannek and Miller 2001) In derselben retrospektiven Studie hatten Hunde, die eine intraoperative Blutung hatten, ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines Glaukoms. Bei durch Blutungen ausgelösten Glaukomen handelt es sich meist um Offenwinkelglaukome, wobei der Kammerwinkel mit Fibrin und Blutgerinnseln verlegt ist. Die mittlere Zeit bis ein Glaukom nach der Phakoemulsifikation entsteht liegt in der Studie von Lannek und Miller (2001) bei $16,5 \pm 14,1$ Monate (Median = 10, 8 Monate, Minimum = 1,5 Monate, Maximum = 37 Monate). Daraus kann man schliessen, dass es keinen Zeitpunkt in der postoperativen Periode gibt, ab dem kein weiteres Risiko für die Entstehung eines operationsassoziierten Glaukoms besteht. Bei den meisten Glaukomen in dieser Studie kam es zu einer graduell ansteigenden Erhöhung des IOD, die im Mittel für eine Dauer von 14 Monaten auf eine drucksenkende Therapie ansprach und das Sehvermögen für diese Zeitspanne noch erhalten blieb. In einer retrospektiven Studie von Paulsen et al. (1986) entwickelten 13 von 65 (29 %) operierten Augen (extrakapsuläre Linsenextraktion) ein Glaukom: 4 in den ersten 6 Monaten postoperativ und 9 zu einem späteren Zeitpunkt. (Paulsen, Lavach et al. 1986)

Bagley und Lavach (1994) verglichen die Phakoemulsifikationsergebnisse von diabetischen und nicht-diabetischen Hunden, und nur insgesamt 2 von 123 (1,6 %) Hunden entwickelten ein Glaukom. (Bagley and Lavach 1994)

Aus diesem Überblick über Glaukome in Zusammenhang mit Kataraktoperationen wird ersichtlich, dass hauptsächlich eine Uveitis als Ursache für die Entstehung eines postoperativen Sekundärglaukoms in Frage kommt. Daher ist es essentiell, eine im perioperativen Zeitraum auftretenden Uveitis zu erkennen und adäquat zu behandeln. Hunderassen, bei denen vermehrt Primärglaukome auftreten, sollten bereits vor der Kataraktoperation einer Gonioskopie unterzogen werden.

5.3.2.2.3 Netzhautablösung

Die meisten postoperativen Netzhautablösungen beim Hund sind rhegmatogen, d. h. durch Einreißen bedingt, wobei die dorsalen Netzhautanteile am häufigsten betroffen sind. Durch Risse in der Netzhaut gelangt Flüssigkeit aus dem Glaskörperaum zwischen die neurosensorische Netzhaut und das Retinale Pigmentepithel und induziert somit eine Netzhautablösung. (Smith 1999) Die Ursache besteht wahrscheinlich in bereits vor der Operation bestehenden peripheren Netzhautrissen. (Nasisse and Davidson 1999) Ein weiterer möglicher Risikofaktor einer Netzhautablösung wird bei Hunden mit hypermaturen Katarakten gesehen (van der Woerd, Wilkie et al. 1993). Im Zusammenhang mit der Linsenresorption kommt es zum einen zu Veränderungen des sagitalen Durchmessers des Glaskörpers und damit zu Zugkräften v. a. in den peripheren Netzhautbereichen, da hier eine festere Verbindung zwischen Glaskörper und Netzhaut besteht (Glaskörperbasis). Zum anderen kann eine Kontraktion der Linsenkapsel bei hypermaturen Katarakten zu Veränderungen der vitreoretinalen Grenze und des hyaloideokapsulären Ligamentes (Wieggersches Band) führen, was wiederum zur Entwicklung von Zugkräften an den peripheren Netzhautbereichen und zur Entstehung von Rissen führen kann. (Smith 1999) Eine LIU führt im vorderen Glaskörper zu pathologische Veränderungen, die über die Bildung von vitreoretinalen, fibrinösen Membranen oder einer Glaskörperverflüssigung (Syneresis) zu Netzhautrissen oder auch einer Netzhautablösung beitragen können. (Smith 1999) Es können auch Risse in der hinteren Linsenkapsel zu Glaskörperinkarzerationen und damit zu Zugkräften auf die Netzhaut mit folgenden Netzhautrissen führen und damit das Risiko einer postoperativen Netzhautablösung erhöhen. Daher sollte beim Auftreten von intraoperativen Glaskörpervorfällen, durch Risse in der hinteren Linsenkapsel, eine prophylaktische Vitrektomie der vorgefallenen Glaskörperanteile vorgenommen werden. (Smith 1999) Eine präoperative fokale Laser- oder Kryopexie der Netzhaut an multiplen Stellen wird von manchen Veterinärophthalmologen durchgeführt, wobei die Wirkung sowie die Langzeiterfolgsrate und mögliche Komplikationen dieses Eingriffes noch unbekannt sind. (Martin 2005) Partielle Netzhautablösungen können in Zusammenhang mit Katarakten

beobachtet werden. Im routinemässig durchgeführten Elektroretinogramm (ERG) führen diese jedoch nur zu kleinen Veränderungen der Amplituden und es sollte daher eine B-Mode Sonographie des betroffenen Auges durchgeführt werden unter besonderer Berücksichtigung der dorsalen und peripheren Netzhautanteilen. (Nasisse and Davidson 1999) Die Prävalenz für eine postoperative Netzhautablösung liegt je nach Studie bei 0 - 5 %. (Miller, Whitley et al. 1987; Davidson, Nasisse et al. 1990; Nasisse and Davidson 1999; Sigle and Nasisse 2006) Eine Rasseprädisposition für postoperative rhegmatogene Netzhautablösungen besteht beim Bichon Frisé. Smith (1999) berichtet über eine Studie in der 8 von 58 Augen (13,8 %) beim Bichon Frisé nach Kataraktoperation eine Netzhautablösung entwickelten. (Smith 1999)

5.3.3 Perioperative lokale Anwendung von Entzündungshemmern am Auge

5.3.3.1 Lokale Anwendung von Augenmedikamenten

Die lokale Administration von Medikamenten am Auge ist der am meisten verwendete Applikationsweg. (Mathis 1999) Die lokale Verabreichung von Tropfen und Salben ist hierbei die in der Tiermedizin gebräuchlichste Methode. (Kaiser 2003) Vorteil der lokalen Applikation ist die relativ hohe lokale Medikamentenkonzentration, die erreicht werden kann (Mathis 1999) (Stanley 2002). Weitere Vorteile sind die Verhinderung des first-pass-Effektes⁶ durch die Leber und es handelt sich um eine nicht-invasive Methode (Ghate and Edelhauser 2006). Extraokulare Gewebe, vordere und hintere Augenkammer, Iris und Ziliarkörper werden bei lokaler Anwendung von Medikamenten im Gegensatz zu den hinteren Augenabschnitten, generell gut erreicht. (Mathis 1999) Daraus ergeben sich die Indikationen für eine lokale Anwendung von Pharmaka am Auge bei Erkrankungen der Augenlider, der Konjunktiva, der Kornea, der Sklera und der vorderen Uvea. (Stanley 2002) Aus pharmakokinetischer Sicht sind die wichtigsten Strukturen des Auges, die ein lokal appliziertes Medikament überwinden muss, von aussen nach innen, der präkorneale Tränenfilm, die Hornhaut, die vordere Augenkammer, die Linse, die hintere Augenkammer und der Glaskörper. (Mathis 1999) Es gibt verschiedene Formulierungen von lokal anwendbaren ophthalmologischen Pharmaka. Dazu gehören wässrige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Salben, imprägnierte Kontaktlinsen und okulare Implantate. Durch die verschiedenen Formulierungen kann die Verweildauer des Medikamentes im Konjunktivalsack und präkornealen Tränenfilm verlängert werden und somit einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkung nehmen.

⁶ Unter first pass Effekt versteht man die Eigenschaft einiger Arzneistoffe, bereits vor und während ihrer ersten Passage (engl. first pass) durch die Leber zu einem hohen Anteil durch biochemische Reaktionen abgebaut beziehungsweise inaktiviert zu werden. Dadurch kommt es zu einer Verringerung der systemischen Wirksamkeit.

5.3.3.2 Passagewege lokal angewandter Medikamente am Auge

Die lokale Applikation entspricht in den meisten Fällen der Einbringung von Pharmaka in den Konjunktivalsack. (Mathis 1999) Es kommt zur Vermischung des Medikamentes mit der Tränenflüssigkeit und wird anschliessend der Hornhaut und Bindehaut ausgesetzt. Folgendes Flussdiagramm zeigt den Weg, den lokal applizierte Pharmaka nehmen können:

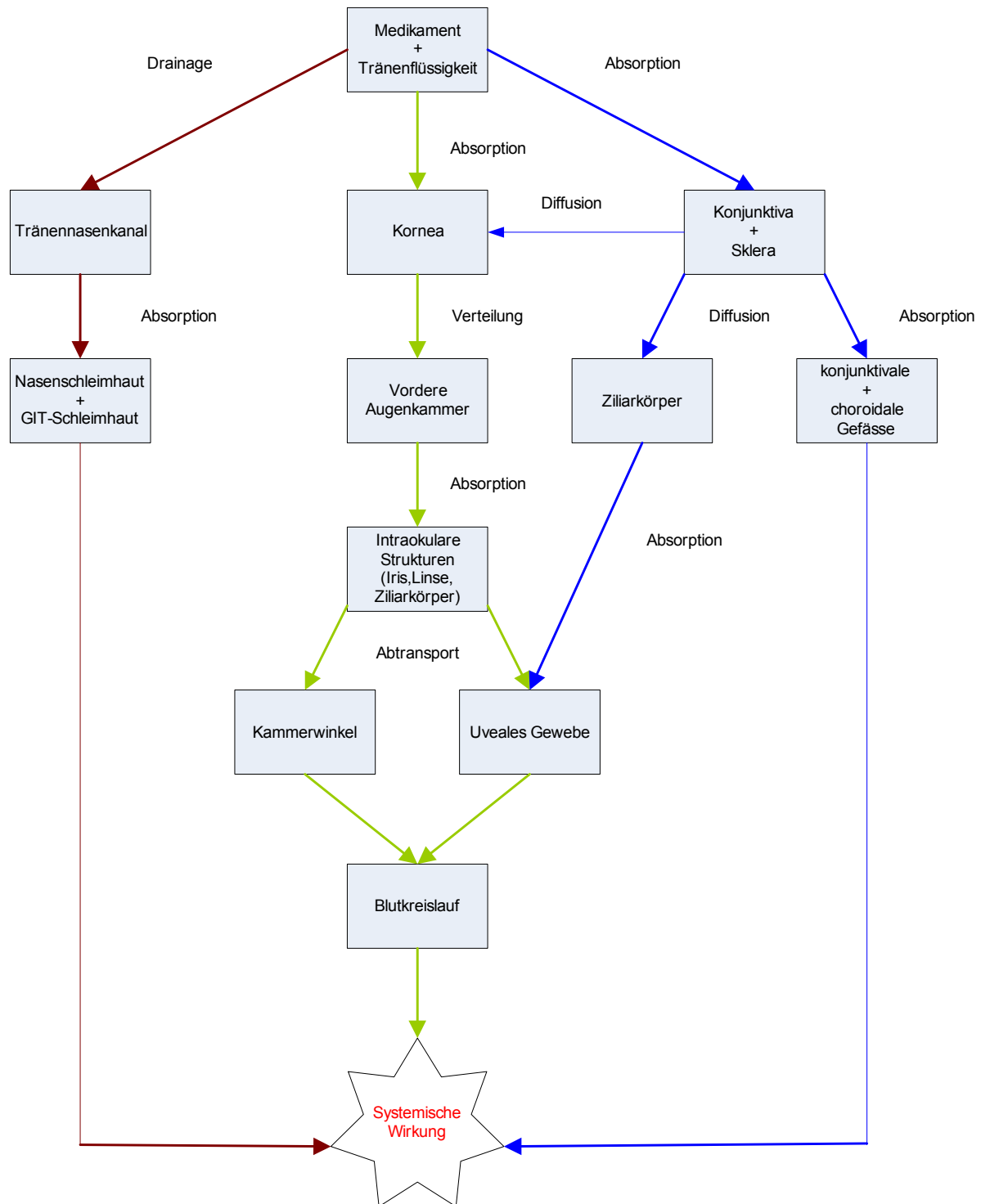


Abbildung 1 transkorneale Absorption (grün); transkonjunktivale/transsklerale Absorption (blau); Drainage über den Tränennasenkanal (rot)

Die Rate und auch das Ausmass der Absorption eines lokal applizierten Medikamentes ist abhängig von: (DeSantis and Patil 1994; Sayoko and Paul 2002)

- der Verweildauer des Medikamentes im Konjunktivalsack und präkornealen Tränenfilm
- der Elimination über den Tränennasenkanal
- die Bindung an Proteine in der Tränenflüssigkeit
- dem Metabolismus des Pharmakons durch die Tränenflüssigkeit und die Gewebeproteine
- die passive Diffusion über Kornea und Konjunktiva, welche zum einen vom Konzentrationsgradienten zwischen Tränenfilm und Kornea bzw. Konjunktiva angetrieben wird und zum anderen von der Molekülgrösse, der chemischen Struktur und der sterischen Konfiguration des Moleküls abhängig ist.

Die Sättigung des Tränenfilms mit dem applizierten Medikament ist nur inkomplett und beträgt ungefähr 46 %. (DeSantis and Patil 1994) Aufgrund der kurzen Verweildauer eines Medikamentes im präkornealen Tränenfilm v. a. durch die schnelle Drainage über den Tränennasenkanal und die rasche Tränenauswaschzeit, erreicht nur eine geringe Menge des instillierten Medikamentes das Augeninnere (ca. 1 - 10 %). (DeSantis and Patil 1994) Nach Ghate und Edelhauser (2006) gelangen nur 1 - 7 % des applizierten Medikamentes in das Kammerwasser. (Ghate and Edelhauser 2006) Die Halbwertszeit der Konzentration eines Medikamentes in der Tränenflüssigkeit wird mit 3 - 6 Minuten angegeben. (Mathis 1999) Die Auswaschzeit kann durch eine gesteigerte Tränenproduktion, hervorgerufen durch Irritationen oder Unwohlsein oder durch vermehrtes Blinzeln, stark herabgesetzt sein. (Mathis 1999) Hornhaut, Linse und zu einem gewissen Anteil auch der Glaskörper haben sowohl einen hydrophilen Kern als auch eine lipophile Oberfläche. (Mathis 1999) Alle Moleküle müssen daher gleichzeitig die Hydrophilie und die Lipophilie überwinden, um optimal ins Auge eindringen zu können, und somit an ihrem Wirkungsort eine ausreichend hohe Konzentration zu erreichen.

Aus dem Flussdiagramm wird ersichtlich, dass die Haupteintrittspforte für lokal verabreichte Medikamente die Hornhaut ist. (DeSantis and Patil 1994) Medikamente gelangen entweder transzellulär oder interzellulär durch die Kornea. Sie besteht von aussen nach innen aus folgenden pharmakokinetisch relevanten Schichten: Das lipophile Epithel ist permeabel für nicht-ionisierte und fettlösliche Moleküle. Das darauf folgende hydrophile Stroma ist permeabel für ionisierte und wasserlösliche Moleküle und das lipophile Endothel entspricht in seinen Permeabilitätseigenschaften dem lipophilen Epithel. (Labetoulle, Frau et al. 2005) (Mathis 1999; Stanley 2002) Die Moleküle müssen daher sowohl lipophile als auch hydrophile Eigenschaften aufweisen und zwischen der ionisierten und nicht-ionisierten Form konvertieren können, um die Kornea zu penetrieren. (Mathis 1999; Stanley 2002) Die

verabreichten Medikamente können über verschiedene Enzyme, die im Tränenfilm, den Adnexen und in den okularen Geweben enthalten sind, metabolisiert werden: Esterasen, Oxidoreduktasen, lysosomale Enzyme, Peptidasen, Glukuronid- und Sulfat-Transferasen, Glutathionkonjugierende Enzyme und andere. (DeSantis and Patil 1994)

5.3.3.3 Systemische Wirkung lokal angewandter Medikamente am Auge

Eine systemische Wirkung nach lokaler Medikamentenapplikation am Auge wurde bereits beim Hund in diversen Studien nachgewiesen. (Roberts, Lavach et al. 1984; Eichenbaum, Macy et al. 1988; Glaze, Crawford et al. 1988; Murphy, Feldman et al. 1990)

Die zwei wichtigen Absorptionsweg, die nach einer lokalen Medikamentenapplikation am Auge zu einer systemischen Wirkung führen können, sind: (siehe auch Abbildung 2)

- Drainage über den Tränennasenkanal: Die Absorption über die Nasenschleimhaut verhindert eine first-pass Eliminierung über die Leber und kann somit zu signifikanten systemischen Wirkungen führen. Diese treten vor allem nach einer länger anhaltenden Medikamentenapplikation auf. (Sayoko and Paul 2002)
- Transkorneale/ Transkonjunktivale Absorption: Eine systemische Wirkung kann auch nach transkornealer Absorption auftreten, nachdem das Medikament über das Kammerwasser und letztendlich über das trabekuläre Maschenwerk des Kammerwinkels in den systemischen Kreislauf gelangt. (Sayoko and Paul 2002) Über eine Absorption durch die uvealen Gewebe können lokal applizierte Medikamente ebenso Anschluss an den Blutkreislauf erhalten. Eine transkonjunktivale Absorption findet über die konjunktivalen Gefässe und lymphatischen Bahnen statt und trägt somit auch zur systemischen Wirkung von Medikamenten bei. Die Absorptionsoberfläche der Konjunktiva ist mit 17 cm² im Vergleich zu 1 cm² der Kornea um einiges grösser. (Labetoulle, Frau et al. 2005)

Das Volumen eines Tropfens einer kommerziell erhältlichen Augenlösung liegt bei 50 µL (Mathis 1999) (Shell 1982), und übersteigt damit die Speicherkapazität von 30 µL des Konjunktivalsackes eines Menschen. (Shell 1982) Daraus wird ersichtlich, dass 20 µL (40 %) eines Standard-Augentropfens zuviel vorhanden sind und direkt innerhalb der ersten 15 - 30 Sekunden nach lokaler Instillation über den Tränennasenkanal drainiert werden (Shell 1982) oder auch als Überlauf über den Lidrand austreten können. (DeSantis and Patil 1994; Mathis 1999) Ein normaler Lidschlag beseitigt 2 µL Flüssigkeit aus dem Konjunktivalsack. (DeSantis and Patil 1994) Studien mit speziell konstruierten Augentropfenaufsätzen, in denen Phenylephrin verwendet wurde, haben gezeigt, dass die gleiche Pupillendilatation erreicht wird, wenn man die Tropfgrösse von 30 auf 8 µL reduziert. Daraus ergibt sich auch eine verminderte systemische Wirkung des verabreichten Medikamentes, wenn das Volumen eines Augentropfens reduziert wird. Für eine optimale Bioverfügbarkeit sollte das Volumen eines Augentropfens 20 µL oder kleiner sein. (DeSantis and Patil 1994) Labetoulle et al.

(2005) nennen einige praktische, aber auch pharmakologische Möglichkeiten, um unerwünschte systemische Wirkungen nach lokaler Medikamentenapplikation zu minimieren: (Labetoulle, Frau et al. 2005)

- 5 bis 10 Minuten Pause zwischen der Applikation von 2 Tropfen einhalten, um einer gesteigerten Passage über den Tränennasenkanal vorzubeugen. (Shell 1982)
- Verschluss des unteren Tränenpunktes während oder direkt nach der Instillation, erhöht zum einen die Kontaktzeit mit der Kornea und zum anderen wird die Passage über den Tränennasenkanal limitiert. (Fraunfelder and Meyer 1987)
- Verabreichung des Medikamentes in Form einer Prodrug⁷, so dass es nur nach okularer Absorption und Verstoffwechslung seine Wirksamkeit entfalten kann (z. B. Dipivefrin zur Glaukombehandlung).
- Chemische Modifikation der Moleküle, um das Erreichen einer toxischen Konzentration zu verhindern (z. B. Apraclonidine zur Glaukombehandlung in der Humanmedizin)
- Eine verlängerte Kontaktzeit des Medikamentes mit der Kornea mittels einer galenischen Formulierung als Gel.

5.3.3.4 Perioperative lokale entzündungshemmende Therapie am Auge

Entzündungsmediatoren im Auge sind zum einen exogenen Ursprungs (bakterielle Nebenprodukte und Toxine) als auch endogenen Ursprungs (Mediatoren, die von Mastzellen und Leukozyten stammen, Lipidmediatoren aus Zellmembranen stammend). (Wilkie 1990) Eine Zellmembranschädigung als Folge mechanischer, chemischer, thermischer, infektiöser Noxen oder aufgrund endogener Einflüsse (zelluläre oder humorale Immunantwort) kann eine Entzündung im Auge hervorrufen. Dabei kommt es zur Freisetzung von Membranphospholipiden aus den Zellmembranen und der anschließenden Bildung der Arachidonsäure durch das Enzym Phospholipase A₂. (Giuliano 2004) Die Arachidonsäure kann entweder über das Enzym Cyclooxygenase (COX) oder über das Enzym Lipoxygenase weiter abgebaut werden. Die COX katalysiert die Synthese der Prostaglandine (PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂) und Thromboxan A₂ aus den Arachidonsäureendoperoxiden. (Regnier 1999; Giuliano 2004) Bei der COX handelt es sich um ein membrangebundenes Glykoprotein, welches in Form von zwei Isoenzymen vorhanden ist. (Regnier 1999) Die COX-1 wird praktisch in allen Körpergeweben konstitutiv exprimiert (Forth 2001) und dient der Regulierung der normalen Zellfunktionen, wie der Aufrechterhaltung eines gesunden Gastrointestinal- und Renaltraktes, funktionierende Blutplättchen sowie die Blutversorgung bestimmter Gewebe. (Regnier 1999) Die COX-2 wird

⁷ Unter einer Prodrug versteht man einen Stoff, wie z. B. ein Medikament, welches ohne metabolisiert zu werden keine oder eine nur sehr geringe pharmakologische Wirksamkeit aufweist.

überwiegend nach der Induktion durch Cytokine (v. a. Interleukin-1) sowie anderen Entzündungsmediatoren vor allem in Entzündungszellen und Makrophagen exprimiert und ist somit konkret mit der Entzündung und den damit verbundenen Schmerzen assoziiert. (Forth 2001; Giuliano 2004) Am Entzündungsgeschehen im Auge ist v. a. Prostaglandin E2 (PGE₂) beteiligt. (Regnier 1999) Prostaglandine wirken im Auge sowohl direkt als auch indirekt zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren wie z. B. Bradykinin und können somit deren ausgelöste Effekte potenzieren. Zu den prostaglandininduzierten Effekten am Auge zählen eine Atropin-resistente Miosis durch direkte Wirkung der Prostaglandine auf den Musculus sphincter pupillae, der Zusammenbruch der BKWS, eine Vasodilatation der uvealen Gefäße, eine erhöhte Gefäßpermeabilität, ein initialer Anstieg und dann Abfall des IOD, eine Hyperämie und eine Neovaskularisation der Hornhaut. (Regnier 1999; Giuliano 2004) Zu den chronischen Folgen einer Uveitis gehören korneale und uveale Narben, Synechien, Kataraktbildung, Glaskörperverflüssigung (Syneresis), Sekundärglaukom, Netzhautablösung, Netzhautdegeneration, Degeneration des Sehnerv und Phthisis bulbi. (Holmberg and Maggs 2004) Prostaglandine werden entweder über einen aktiven Transportmechanismus des Ziliarkörpers abtransportiert oder über das Enzym Prostaglandin 15-Dehydrogenase, welches jedoch nur in einer geringen Konzentration im Auge vorhanden ist, abgebaut. (Wilkie 1990) Der aktive Transportmechanismus über die Uvea ist sättigbar, Na-abhängig und wird durch eine Entzündung behindert. (Holmberg and Maggs 2004) Ein weiterer Weg der Arachidonsäure wird durch das Enzym Lipooxygenase eingeleitet, wobei Leukotriene (LT) und Hydroxyeicosatetraensäure (HETE) entstehen. Beide wirken chemotaktisch und führen zur Leukozyteninfiltration der okularen Gewebe und des Kammerwassers (Wilkie 1990; Regnier 1999). Leukotriene haben einen direkten Effekt auf die Gefäßpermeabilität, welche erhöht ist. (Holmberg and Maggs 2004)

Die primären Ziele der Therapie einer Uveitis sind das Stoppen des Entzündungsgeschehens, das Verhindern bzw. die Kontrolle der Komplikation einer Uveitis, die Schmerzlinderung und der Erhalt des Sehvermögens. (Giuliano 2004) Perioperativ werden sowohl lokal als auch systemisch nichtsteroidale (NSAIDs) und steroidale (SAIDs) Entzündungshemmer zur antiinflammatorischen Therapie am Auge eingesetzt. Die systemische Verabreichung von entzündungshemmenden Medikamenten ist indiziert, wenn die hinteren Augenabschnitte (Glaskörper, Netzhaut, Sehnerv) therapiert werden müssen, da lokal applizierte Medikamente nicht ausreichend bis in die hinteren Abschnitte gelangen.

5.3.3.4.1 NSAIDs

Lokale nichtsteroidale Entzündungshemmer werden in der Ophthalmologie häufig zur Therapie postoperativer Uveitiden nach Kataraktchirurgie, bei zahlreichen anderen chirurgischen Eingriffen (Gaynes and Fiscella 2002) und bei allergischer Konjunktivitis (Flach 2002) eingesetzt. NSAIDs haben sich auch als sehr hilfreich bei der präoperativen

Anwendung gezeigt. Sie verhindern dabei die prostaglandininduzierte okuläre Entzündung, die unerwünschte intraoperative Miosis (Schalnus 2003; Giuliano 2004) und reduzieren den sekundär durch das Zusammenbrechen der BKWS bedingten ansteigenden Proteingehalt im Kammerwasser. (Regnier 1999) Lokale NSAIDs werden häufig in Kombination mit lokalen SAIDs verabreicht, einerseits um die Kontrolle der intraokularen Entzündung zu verbessern und andererseits, um durch lokal verabreichte SAIDs induzierte systemische Nebenwirkungen zu reduzieren. (Giuliano 2004) NSAIDs hemmen spezifisch die COX und verhindern somit die Synthese von Prostaglandinen aus den Arachidonsäureendoperoxiden. Sie kompetitieren mit der Arachidonsäure um die aktive Seite der konstitutiven COX-1 als auch der induzierbaren COX-2. (Regnier 1999; Giuliano 2004) Es gibt auch Hinweise darauf, dass NSAIDs eine Funktion als Radikalfänger haben, die hilfreich bei deren anti-inflammatorischen Eigenschaften sein kann. (Flach 2002) Die Lipooxygenase wird jedoch durch NSAIDs nicht inhibiert und es können weiterhin endogene Leukotriene synthetisiert werden, die zu Nebenwirkungen führen können. (Flach 2002) NSAIDs können in sechs Gruppen eingeteilt werden: Salicylate, Fenamate, Indole, Pyrazolone, Arylessigsäurederivate, Arylpropionsäurederivate. Es wird zwischen den klassischen, nicht-selektiven NSAIDs und den selektiven COX-2 Inhibitoren unterschieden. Erstere hemmen alle Isoenzyme der COX, wobei die Hemmpotenz für COX-1 meist höher ist als für COX-2. Es handelt sich bei dieser Gruppe um Derivate organischer Säuren, die sich aufgrund des leicht sauren pH-Bereichs im Entzündungsgebiet anreichern und somit antiphlogistisch wirken können. (Forth 2001) Die zweite Klasse beinhaltet die selektiven COX-2 Inhibitoren, für die in der Ophthalmologie derzeit noch keine lokal anwendbaren Präparate zur Verfügung stehen. (Regnier 1999) Beispiele hierfür sind: Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib. (Forth 2001) Die kommerziell erhältlichen lokalen NSAIDs, die in der Ophthalmologie eingesetzt werden, gehören in die Gruppe der nichtselektiven NSAIDs. Dazu zählen die Arylessigsäurederivate (z. B. 0,1 % Diclofenac), die Arylpropionsäurederivate (z. B. 0,03 % Flurbiprofen oder 0,5 % Ketorolac Tromethamin) und die Indole (z. B. 1 % Indomethacin). (Regnier 1999; Flach 2002) In einer Studie, in der lokale, 1 %-ige NSAIDs (Diclofenac, Flurbiprofen, Suprofen, Tolmetin) bezüglich ihrer Effizienz der Stabilisierung der BKWS in Hunden verglichen wurde, zeigte sich Diclofenac als effizientestes lokales NSAID. (Ward 1996) Je nach Grad der postoperativen intraokularen Entzündung werden NSAIDs anfangs dreimal täglich verabreicht und dann je nach Grad der Entzündung auf ein- bis zweimal täglich reduziert. (Regnier 1999) Alle NSAIDs sind zu 90 - 99 % proteingebunden und können daher leicht aus den okularen Geweben eliminiert werden. (Flach 2002)

5.3.3.4.1.1 Lokale Nebenwirkungen lokaler NSAIDs

Lokal irritierende Effekte nach lokaler Anwendung von NSAIDs am Auge beinhalten eine konjunktivale Hyperämie, Brennen, Stechen sowie korneale Anästhesie. (Gaynes and

Fiscella 2002) Es wurden auch allergische Reaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen nach der lokalen Applikation berichtet. (Flach 2002) Eine weitaus ernstere Komplikation ist der Zusammenhang zwischen lokaler NSAID-Applikation und einschmelzenden, perforierenden kornealen Ulzera. (Gaynes and Fiscella 2002) Primär verantwortlich gemacht wurde das Diclofenac Generikum der Firma Falcon Laboratories, welches seit September 1999 nicht mehr auf dem Markt ist. (Gaynes and Fiscella 2002) Mögliche pharmakodynamische Erklärungen hierfür sind die hervorgerufene epitheliale Hypoxie, die Beeinflussung von Matrixmetalloproteinasen über die Hemmung der Prostaglandin-Synthese und die direkte zytotoxische Wirkung durch bestimmte Inhaltsstoffe wie z. B. Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler oder Tenside. (Gaynes and Fiscella 2002) NSAIDs hemmen auch die Neovaskularisation der Hornhaut (Regnier 1999), was ein Nachteil z. B. bei der Abheilung von Erosionen oder Ulzera ist, jedoch ein Vorteil in der Therapie von Keratitiden ohne Hornhautdefekte oder zur Verminderung der Narbenbildung. Bei der präoperativen Anwendung von NSAIDs kann es zu einem erhöhten Risiko von intraokularen Blutungen während der Operation kommen. (Wilkie 1990) NSAIDs haben auch das Potential, den postoperativen IOD zu erhöhen und sollten daher bei Hunden mit einer Prädisposition für ein Glaukom nur vorsichtig angewendet werden. (Regnier 1999) Vermutet wird eine Reduzierung des uveoskleralen Abfluss, welcher durch Prostaglandine gesteuert wird.

5.3.3.4.1.2 Systemische Nebenwirkung lokaler NSAIDs

Zu einer systemischen Wirkung lokal applizierter NSAIDs kann es über die Absorption der Nasenschleimhaut nach Drainage über den Tränenasenkanal kommen. (Giuliano 2004) (Flach 2002; Gaynes and Fiscella 2002) In wie weit die systemische Absorption lokaler NSAIDs klinisch relevant ist, ist derzeit noch nicht klar. (Flach 2002)

5.3.3.4.2 SAIDs

Durch die anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Effekte sind Steroide sehr hilfreich in der Verhinderung einer Narbenbildung, dem Aufrechterhalten der Transparenz der Hornhaut sowie der Behandlung von immunvermittelten Entzündungen in bestimmten Fällen einer Keratitis, Uveitis, Konjunktivitis, Skleritis/ Episkleritis und bei Hornhauttransplantationen. Kontraindikationen sind ulzerative Keratitiden (daher sollte vor der Anwendung immer eine Fluoreszeinprobe durchgeführt werden) sowie bakterielle und mykotische Infektionen. (Martin 2005) Sowohl endogene als auch exogene Steroide binden an intrazytoplasmatische Glukokortikoid-Rezeptoren, die in inaktiver Form an das Hitzeschockprotein HSP 90 gebunden sind, und bilden einen Steroid-Rezeptor-Komplex. (Forth 2001; Holmberg and Maggs 2004) Glukokortikoid-Rezeptoren sind in nahezu allen Körperzellen enthalten, so auch in der Sklera, Konjunktiva, Kornea, Iris, Chorioidea und Retina. (Regnier 1999) Nach der Bindung der Steroide an den Rezeptor, dissoziiert dieser

vom Hitzeschockprotein, dimerisiert und transloziert in einem nächsten Schritt in den Zellkern. (Forth 2001) Hier bindet der Steroid-Rezeptor-Komplex an spezifische DNA-Sequenzen, die glukokortikoidresponsiven Elemente, wodurch die Transkription bestimmter Gene an- oder auch abgeschaltet wird. (Regnier 1999; Forth 2001; Holmberg and Maggs 2004) Daraus resultieren die folgenden anti-inflammatorischen Wirkungen der SAIDs:

- Eine Expression des Genes, welches für Lipocortin kodiert, führt zur Synthese dessen. Lipocortin hemmt die Phospholipase A₂ und damit die Freisetzung der Arachidonsäure aus Membranphospholipiden. Folglich wird die Biosynthese der Eicosanoide aus dem COX- und Lipooxygenase- Weg unterdrückt. (Regnier 1999)
- Die direkte negative Beeinflussung der Prostaglandin-Isomerase führt zu einer reduzierten Prostaglandin-Synthese und einer erhöhten Gefäßstabilität. (Holmberg and Maggs 2004)
- Es kommt zu einer negativen Regulierung der Transkription von proinflammatorischen Molekülen wie z. B. Cytokine, Metalloproteasen und NO-Synthase. (Regnier 1999)
- Eine verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen für Leukozyten auf der Oberfläche von Endothelzellen führt zu einer verminderten Leukozytenanlockung ins entzündete Gewebe. (Regnier 1999)
- Die Stabilisierung der Membran von Lysosomen verhindert eine Degranulation der Neutrophilen, Mastzellen, Basophilen und damit eine Freisetzung von proinflammatorischen Substanzen wie Proteasen, Histamin und Bradykinin. (Regnier 1999)

SAIDs greifen somit weiter proximal in den Arachidonsäurestoffwechsel ein als NSAIDs und unterdrücken neben der Bildung von Prostaglandinen auch die Bildung von Leukotrienen, die ebenfalls eine wichtige Rolle als chemotaktische Entzündungsmediatoren in der Spätphase von Entzündungen spielen. Die Steroidwirkungen am Auge zeigen sich klinisch in einer Verminderung von Photophobie, Blepharospasmus, Augenausfluss, Keratitis und Flare sowie in einer Normalisierung des IOD. (Wilkie 1990) Kommerziell erhältliche lokale SAIDs in der Ophthalmologie sind Prednisolon-Acetat, Dexamethason-Alkohol, Dexamethason-Na-Phosphat, Betamethason und Hydrocortison. (Holmberg and Maggs 2004) Lokale SAIDs unterscheiden sich in ihrer Potenz, Formulierung und dem Grad der Hornhautpenetration: (Holmberg and Maggs 2004) Augentropfen werden am schnellsten absorbiert und haben innerhalb von 15 - 30 Minuten ihre grössten Gewebekonzentrationen, werden jedoch relativ schnell von der okularen Oberfläche verdrängt. Der Vorteil von Augensalben und auch Suspensionen gegenüber Tropfen ist die längere Kontaktzeit zwischen Medikament und Kornea und der damit verbundenen besseren Kornea- und Kammerwasserkonzentration und folglich besseren therapeutischen Effekten. Der Nachteil besteht darin, dass die auf Fetten

basierenden Trägermoleküle von Augensalben die SAIDs in wenigen Fällen zurückhalten können und daraus eine verminderte Bioverfügbarkeit resultiert. Suspensionen sind wenig wasserlösliche kristalline Medikamentenpartikel in einer gesättigten wässrigen Lösung und daher ideale Präparationen für lipophile SAIDs. Sie müssen allerdings immer vor der Applikation sehr gut geschüttelt werden, da es sonst zu grossen Konzentrationsschwankungen kommen kann. Aufgrund der bereits erwähnten lipophilen und hydrophilen Eigenschaften der Kornea eignen sich am besten lipophile Acetat- oder Alkohol-Verbindungen. Diese penetrieren die Kornea bis zu zwanzigmal besser als wasserlösliche Phosphat-Verbindungen. Mittel der Wahl bei einer vorderen Uveitis ist eine Prednisolon-Acetat Suspension, da es eine sehr gute Korneapenetration aufweist und daher optimal in die vordere Augenkammer diffundieren kann. Häufig sind SAIDs auch mit dreifach-Antibiotika kombiniert, wie z. B. das Hydrocortison mit Neomycin-Polymyxin-Bacitracin. Hydrocortison penetriert sehr schlecht die Kornea und ist daher bei intraokularen Entzündungen nicht indiziert, sondern wird eher bei Konjunktividen (ausser bei immunvermittelten Konjunktividen, die ein potenteres Steroid erfordern) eingesetzt. (Holmberg and Maggs 2004) Wie oft ein SAID lokal angewendet wird, ist sehr variabel und abhängig vom Schweregrad, der Lokalisation und der Ätiologie des Entzündungsgeschehens. (Wilkie 1990) (Holmberg and Maggs 2004) Prinzipiell werden zu Beginn der Therapie häufigere Applikation empfohlen, um die Entzündung rasch zu unterdrücken. Anschliessend wird die Applikationshäufigkeit langsam reduziert, bis die Entzündung unter Kontrolle ist und ein Aufflammen der Entzündung vermieden wird. (Wilkie 1990) Je nach Ätiologie einer Uveitis kann es notwendig sein, auch systemisch SAIDs, NSAIDs, antimikrobielle oder antineoplastische Medikamente mit der lokalen SAID-Anwendung zu kombinieren, um eine Uveitis effektiv zu therapieren. (Holmberg and Maggs 2004)

5.3.3.4.2.1 Lokale Nebenwirkungen von lokalen SAIDs

Zu den okularen Nebeneffekten nach einer lokalen SAID-Therapie am Auge gehört die verzögerte Epithelregeneration, die Potenzierung der kornealen Kollagenaseaktivität, sowie die Potenzierung von Infektionen, und damit verbunden, eine Verschlimmerung kornealer Ulzerationen, sowie eine verzögerte Wundheilung. (Wilkie 1990)

Effekte auf die korneale Wundheilung: Die Behandlung von Ulzera der Hornhaut mit lokalen SAIDs resultiert meist in einem rapiden stromalen Einschmelzen der betroffenen Region. In vitro Studien zeigen, dass lokale SAIDs die lytische Aktivität von kornealen Kollagenasen erhöhen und damit zu einer Zerstörung der Hornhaut führen. (Regnier 1999) Weiters führt eine verminderte Proliferation und Migration der Keratozyten sowie eine beeinträchtigte Kollagenproduktion zu einer herabgesetzten Wundheilung. (Holmberg and Maggs 2004) Daher sollte vor der lokalen Anwendung von SAIDs am Auge immer eine Fluoreszeinprobe

durchgeführt werden, um Hornhauterosionen oder Ulzerationen zu entdecken und einer kontraindizierten Anwendung vorzubeugen. (Holmberg and Maggs 2004)

Effekte bei okularen Infektionen: SAIDs interferieren mit den Abwehrmechanismen, indem sie die Leukozytenwanderung aus den Gefässen ins Entzündungsgebiet und die Makrophagentätigkeit hemmen. (Regnier 1999) Dadurch werden die bei bakteriellen, mykotischen und viralen Infektionen notwendigen Abwehrmechanismen geschwächt, und es kann zu einer Aktivierung oder auch Verschlimmerung der Infektion kommen. (Holmberg and Maggs 2004)

Andere lokale Komplikationen: Beim Menschen werden im Zusammenhang mit der lokalen und auch systemischen SAID-Therapie hintere subkapsuläre Katarakte, Glaukome und eine Mydriasis beschrieben. (Regnier 1999; McGhee, Dean et al. 2002) Regnier (1999) weist darauf hin, dass ein häufigeres Auftreten von Glaukomen ebenso so selten wie steroidverursachte Katarakte oder Keratopathien bei kleinen Haustieren nachgewiesen werden konnten. (Regnier 1999) Die lokale Anwendung von Dexamethason-Na-Phosphat oder auch Prednisolon-Acetat führte bei gesunden Katzen und glaukomatösen Hunden über einen Zeitraum von 1 - 3 Wochen zu einer milden Erhöhung des IOD, der sich innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie wieder normalisierte. Trotz der statistisch signifikanten Erhöhung des IOD ist eine klinische Relevanz weniger deutlich. (Holmberg and Maggs 2004) Das Auftreten von diffusen, punktförmigen, subepithelialen, weissen kornealen Trübungen in Patienten wurde nach 1 %-iger Prednisolon-Acetat oder 0,1 %-iger Dexamethason-Na-Phosphat Applikation beobachtet. (Holmberg and Maggs 2004)

5.3.3.4.2 Systemische Nebenwirkung von lokalen SAIDs

Nach Mc Ghee, Dean et al. (1999) gibt es zwei wichtige Eintrittspforten für lokal applizierte SAIDs in den systemischen Blutkreislauf. Diese sind zum einen die dünne und vaskularisierte Konjunktiva, die eine schnelle Diffusion von Sauerstoff und anderen Metaboliten in und aus den benachbarten Strukturen, zu denen auch der präkorneale Tränenfilm gehört, ermöglicht. Zum anderen die stark vaskularisierte und hervorragend absorptionsfähige Nasenschleimhaut, die über den Tränennasenkanal erreicht wird. (McGhee, Dean et al. 2002) Zwischen 1 % und 35 % einer totalen Dosis von lokal angewandten SAIDs werden systemisch absorbiert und können im Serum, Plasma, Harn, Nieren, Galle und Gallenblase, Leber und Nebenniere wieder gefunden werden. (Janes and Stiles 1963; Ohman, Edqvist et al. 1982; Spiess, Nyikos et al. 1999) Die mit einer topischen Steroidanwendung erreichbare systemische Dosis ist wenig grösser als 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag, reicht aber durchaus aus, um die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) zu beeinträchtigen. (Holmberg and Maggs 2004) Eine anhaltende Erhöhung der Kortisolkonzentration hat zum einen eine Suppression der Nebennieren zur Folge und andererseits kann es zu klinischen Anzeichen eines

Hyperadrenokortizismus und/ oder einer Steroidhepatopathie kommen, wie bereits in verschiedenen Studien beim Tier nachgewiesen wurde. (Roberts, Lavach et al. 1984; Eichenbaum, Macy et al. 1988; Glaze, Crawford et al. 1988; Murphy, Feldman et al. 1990) Roberts et al. (1984) applizierten 5 kleinen Hunden (3,5 bis 7 kg schwer) eine 1 %-ige Prednisolon-Acetat Suspension viermal täglich über 14 Tage mit einer resultierenden Gesamtdosis von 4 mg Prednisolon/Hund/Tag. (Roberts, Lavach et al. 1984) Am Ende der zweiten Therapiewoche bekamen die Hunde für weitere 14 Tage eine Dosis von 2,67 mg/Hund/Tag. Nach der zweiten Therapiewoche stellten die Autoren mit Hilfe des ACTH-Stimulationstest⁸ eine deutliche Suppression der HHNA fest mit einem deutlichen Abfall der Kortisolbasiskonzentration von 17,66 ng/ml auf 3,22 ng/ml und einer post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration von 139,16 ng/ml auf 13,58 ng/ml. Nach der vierten Therapiewoche kam es zu einem weiteren Abfall der Kortisolbasiskonzentration und post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration. Zwei Wochen nach Beenden der Therapie waren die Kortisolbasiskonzentration und post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration wieder im physiologischen Referenzbereich, wobei die post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration noch signifikant kleiner war im Vergleich zu den erfassten Basiswerten vor Therapiebeginn. Ein Hund entwickelte eine progressive Zunahme der Alkalischen Phosphatase und Alanin-Aminotransferase. Weiterhin stellten sie mit Hilfe des Glukagon-Stimulations-Tests während der Therapiedauer eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels mit einer deutlichen Akkumulation von Glykogen in den Hepatozyten fest. Es wurde ein Anstieg der Blutglukose im Mittel von 112,40 mmol/l gemessen. Mit dem Glukagon-Stimulations-Test können exzessive Glykogenspeicher in der Leber durch einen iatrogenen oder auch endogenen Hyperglukokortikoidismus aufgedeckt werden, da Glukagon die Glykogenolyse und die Glukoneogenese fördert und somit die Konzentration der Blutglukose nach Glukagonverabreichung ansteigt: Je grösser die Menge an eingelagertem Glykogen in den Hepatozyten, desto höher steigt der Glukosespiegel nach Glukagonapplikation. Roberts et al. (1984) schliessen aus den auftretenden systemischen Nebenwirkungen, dass bei der kurzfristigen Anwendung lokaler SAIDs am Auge einerseits die Grösse des Patienten beachtet werden sollte, und daran angepasst, weniger stark konzentrierte SAIDs und die kleinste effektive Dosis verwendet werden sollte, um einer Suppression der HHNA vorzubeugen. (Roberts, Lavach et al. 1984)

Eine Suppression der HHNA, sowie eine deutliche Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel wurden auch bei 5 grossen gesunden Hunden (27 - 41kg) festgestellt. (Eichenbaum, Macy et al. 1988) Die Veränderungen traten während

⁸ ACTH-Stimulationstest: Test zur Überprüfung der Sekretionskapazität der Nebennierenrinde (NNR). Patienten mit einem endogen bedingten Cushing-Syndrom reagieren auf exogenes ACTH mit einer stärkeren Kortisolausschüttung als gesunde Tiere, während bei einer Addison Krankheit (primäre NNR-Insuffizienz) oder einem iatrogenen Cushing-Syndrom, ein stark verminderter oder kein Anstieg des Kortisolspiegels eintritt.

vierwöchiger lokaler Anwendung von 1 %-iger Prednisolon-Acetat Suspension, viermal täglich appliziert, mit einer Gesamtdosis von 4 mg/Hund/Tag, auf. Die Fähigkeit der Nebenniere, auf ACTH zu reagieren, war zwei Wochen nach Beenden der Therapie zwar signifikant besser als nach zwei und vier Wochen Therapiedauer, aber immer noch signifikant niedriger als vor Therapiebeginn. Ein signifikanter Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel wurde wie in der zuvor erwähnten Studie mit Hilfe des Glukagon-Stimulations-Tests während, aber nicht nach Beenden der Therapie festgestellt. Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die lokale Verabreichung von 1 %-igen Prednisolon-Acetat Augentropfen die normale Nebennierenfunktion von grossen gesunden Hunden unterdrücken kann. Daher machen die Autoren darauf aufmerksam, dass unabhängig von der Grösse der zu behandelten Hunde eine lokale SAID-Therapie am Auge mit entsprechender Vorsicht und der kleinsten effektiven Dosis angewandt werden sollte.

Da sowohl in der Studie von Roberts et al. (1984) und von Eichenbaum et al. (1988) trotz der sehr unterschiedlichen Körpergewichte der Hunde gleiche Ergebnisse erzielt werden konnten, postulieren letztere, dass die Effekte lokaler SAIDs auf die Nebenniere eher in Zusammenhang mit der Zellrezeptor-Sensitivität für Glukokortikoide steht, als mit der verabreichten Dosis/kg Körpergewicht. (Roberts, Lavach et al. 1984; Eichenbaum, Macy et al. 1988) Die Menge der Glykogeneinlagerung in die Hepatozyten scheint jedoch dosisabhängig zu sein.

Glaze et al. (1988) untersuchten in einer klinischen Studie die systemischen Effekte nach lokaler Langzeittherapie mit 0,1 %-iger Dexamethason Suspension am Auge: (Glaze, Crawford et al. 1988) Insgesamt 15 gesunde Hunde wurden in 3 Gruppen zu je 5 Hunden eingeteilt (Mittelwert des Körpergewichts: 12,7 kg). Hunde der Gruppe 1 (Kontrollgruppe) erhielten 16 Wochen lang 0,5 %-ige Hydroxypropyl Methylcellulose. Hunde in Gruppe 2 erhielten 8 Wochen, Hunde der Gruppe 3 16 Wochen lang viermal täglich einen Tropfen einer 0,1 %-igen Dexamethason Suspension, resultierend in einer Gesamtdosis von 0,4 mg Dexamethason/Hund/Tag. Bereits nach 2 Wochen Therapiedauer konnten bei den Hunden in Gruppe 2 und 3, unabhängig ihres Körpergewichtes, eine signifikante Suppression der Nebenniere diagnostiziert werden. Die Kortisolbasiskonzentration sank im Mittel von 19,5 ng/ml auf 0,9 ng/ml und die post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration von 118,5 ng/ml auf 9,8 ng/ml nach 8 Wochen. Die Gruppe 2 zeigte nach Beenden der achtwöchigen Therapie einen graduellen Anstieg der Kortisolbasiskonzentration, jedoch waren nach 16 Wochen die Basis- und post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration immer noch unter der Kortisolbasiskonzentration, die vor Therapiebeginn gemessen wurde. Hunde der Gruppe 3 zeigten nach 16 Wochen Therapiedauer eine noch stärkere Suppression der Nebennieren. Histopathologische Veränderungen der Leber wurden bei Hunden der Gruppe 2 und 3 festgestellt. Es kam zur hepatozellulären Vergrösserung, charakterisiert durch

zytoplasmatische Vakuolisierung und einer ballonierenden Degeneration der Hepatozyten. In den Vakuolen konnte reichlich Glykogen nachgewiesen werden. Resultat dieser Studie war, dass die während achtwöchiger Therapiedauer ausgelöste Suppression der Nebenniere reversibel zu sein scheint, wenngleich die Kortisolbasiskonzentration und post-ACTH-Stimulation Kortisolkonzentration nach 16 Wochen noch unter den Kortisolbasiskonzentration vor Therapiebeginn liegen.

Über das Auftreten eines iatrogenen Cushing-Syndroms, verursacht durch die lokale Applikation von SAIDs am Auge, berichten Murphy et al. (Murphy, Feldman et al. 1990) folgendes: Aufgrund eines trockenen Auges erhielt eine weiblich kastrierte Boston Terrier Hündin über 30 Monate Augentropfen mit 0,1 %-igem Dexamethason und Neomycin-Polymyxin dreimal täglich 1 Tropfen mit einer resultierenden Gesamtdosis von 0,1 mg Dexamethason/Tag und für weitere 30 Monate Augentropfen mit Isoflupredon und Neomycin in einer Gesamtdosis von 1 mg Isoflupredon/Tag. Die Hündin zeigte signifikante klinische Anzeichen eines Cushing-Syndroms: bilateral symmetrische Alopezie, hängendes Abdomen, dünne und trockene Haut und eine Hepatomegalie. Die Ergebnisse der blutchemischen Untersuchung zeigten typische Veränderungen, die während eines Hyperadrenokortizismus auftreten: Erhöhung der Alkalischen Phosphatase (AP), Aspartat-Amino-Transferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und des Cholesterol. Die Kortisolbasiskonzentration war subnormal und mit Hilfe des ACTH-Stimulationstests konnte eine Suppression der Nebenniere diagnostiziert werden. Nach Absetzen der lokalen SAIDs verbesserten sich die klinischen Symptome und die Kortisolbasiskonzentration, der ACTH-Stimulationstest und die Veränderungen in der Blutchemie normalisierten sich und lagen in den physiologischen Referenzbereichen. Dies sind Belege dafür, dass es sich in diesem Fall um einen iatrogenen Hyperadrenokortizismus, ausgelöst durch die lokale Anwendung von SAIDs am Auge, handelt. Die Autoren unterstreichen, dass die hormonellen Störungen nach lokal applizierten SAIDs sehr gut dokumentiert sind, jedoch klinische Symptome nach solch einer Therapie nur extrem selten vorkommen. Bei der Interpretation von veränderten klinischen oder auch labordiagnostischen Parametern sollten daher chronische lokale SAID-Applikationen am Auge in der Krankengeschichte eines Patienten beachtet werden.

5.3.3.4.2.1 Einfluss von Glukokortikoiden auf den Kohlenhydratstoffwechsel - Diabetes mellitus

Alle Glukokortikoide führen zu einer gesteigerten Glukoneogenese in der Leber mit folgendem Anstieg der Blutglukose. (von Eickstedt 1980) Weiterhin kommt es in der Peripherie zu einer verminderten Glukosetoleranz und Sensitivität gegenüber Insulin. (Kempainen 1984) Daneben haben Glukokortikoide auch einen Einfluss auf den Fett- und Proteinstoffwechsel. Es kommt zu einer reduzierten Proteinspeicherung in den Zellen und zu einer vermehrten Fettsäuremobilisation aus dem Fettgewebe. Darüber hinaus wirken

Glukokortikoide entzündungshemmend, verringern die Immunantwort und haben einen Einfluss auf den Haarstoffwechsel, die Haut und die Knochen. Durch die potente insulinantagonistische Wirkung der Glukokortikoide kann sicherlich die Kontrolle eines Dm gestört werden. (Feldman and Nelson 2004) Solange bei einem gesunden Hund die Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse eine ausreichende Funktion haben und genügend Insulin produzieren können, kommt es allerdings nicht zu einer wesentlichen Störung des Kohlenhydratmetabolismus. (von Eickstedt 1980) Eine länger anhaltende Glukokortikoidgabe kann allerdings in einer Erschöpfung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas und damit in einem Steroid-Diabetes mellitus enden. (Drazner 1987) Der Steroid-Diabetes gehört in die Einteilung des sekundären Dm, der durch eine Kohlenhydratintoleranz sekundär nach insulinantagonistischen Erkrankungen oder Medikationen auftritt. Die verminderte Insulinsekretion resultiert auch aus der sogenannten Glukotoxizität, da hohe Glukosegehalte im Blut auch zu einer direkten Schädigung der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse führen können. Sind die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse bereits erschöpft oder nicht mehr funktionsfähig, wie dies beim Dm des Hundes der Fall ist, wird der Organismus zusätzlich belastet und kann der steigenden Menge an Glukose nicht standhalten. Es resultiert eine, zu der bei Dm verursachten Störung des Kohlenhydratmetabolismus hinzukommende, zusätzliche Störung durch die SAIDs. Hunde mit eingestelltem Dm können daher unter lokaler SAID-Therapie schwer zu kontrollieren sein. (Martin 2005) Die negative Beeinträchtigung der Kontrolle eines Dm kann sowohl durch die lokale Anwendung (ophthalmologische oder dermatologische) sowie durch die orale und parenterale Verabreichung von Glukokortikoiden verursacht werden. (Feldman and Nelson 2004) Hunde mit Dm können sowohl nach einer kurzfristigen, als auch nach einer langfristigen lokalen SAID-Therapie am Auge, eine Störung des Zuckerhaushaltes entwickeln. Diese Störung basiert auf der bereits erwähnten diabetogenen Wirkung der Glukokortikoide und der ausgelösten Insulinresistenz in der Peripherie. Daher sollte bei an Dm erkrankten Hunden eine SAID-Gabe gut durchdacht werden, und falls diese notwendig ist, unbedingt Glukokortikoide mit einer kurzen Wirkdauer in der jeweils kleinsten notwendigen Dosis verabreicht werden. (Feldman and Nelson 2004) Bei Hunden, die eine kurzfristige SAID-Therapie (1 - 2 Wochen) bekommen, kann es zum Verlust der guten Kontrolle des diabetischen Status kommen, und die Besitzer sollten über die möglichen auftretenden Nebenwirkungen (Polydipsie, Polyurie, Polyphagie) aufgeklärt werden. Weiterhin empfehlen Feldmann und Nelson (2004), die notwendige Insulindosis nicht zu ändern, sondern das Absetzen der SAIDs abzuwarten. (Feldman and Nelson 2004) Bei einer langfristigen Anwendung von SAIDs ist das Erhöhen der täglichen Insulindosis allerdings notwendig, um die Kontrolle über den diabetischen Status zu bewahren. Weiters kann es unter einer lokalen SAID-Therapie zu einer Steroid-Hepatopathie kommen. Dies ist eine

durch Kortikosteroide ausgelöste vakuoläre Hepatopathie mit einer Umfangsvermehrung der Leber (Hepatomegalie) aufgrund der Einlagerung von Glykogen. Gleichzeitig steigen die Enzymaktivitäten der Alanin-Aminotransferase (ALT) und besonders der Alkalischen Phosphatase (AP) an. (Kraft 2000) Glukokortikoide führen zu einer Aktivitätssteigerung der Glykogen-Synthetase-Phosphatase, in dem sie den hemmenden Effekt der Glykogen-Phosphorylase „a“ auf die Glykogen-Synthetase-Phosphatase blockiert. Die Glykogen-Synthetase-Phosphatase bewirkt die Umwandlung der inaktiven „a“ Form in die aktive „b“ Form der Glykogen-Synthetase. Am Ende steht die vermehrte Einlagerung von Glykogen in die Hepatozyten. (Roberts, Lavach et al. 1984) Mit Ausnahme der Lebervergrößerung und der Enzymaktivitätsanstiege führt die Glykogeneinlagerung nicht zu klinischen Symptomen. Es kommt allenfalls zu Symptomen, die einem Hyperkortisolismus zuzuschreiben sind. Nach Absetzen der SAIDs oder auch der erfolgreichen Behandlung eines Cushing-Syndroms, kommt es zur Reduktion der Steroid-Hepatopathie. (Kraft 2000)

5.3.3.4.2.2 Einfluss von Glukokortikoiden auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse - iatrogenes Cushing-Syndrom

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) reguliert die Sekretion der Glukokortikoide aus der Nebenniere: (Herrtage 1996; Feldman and Nelson 2004) Das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) wird von Neuronen im vorderen Teil der Nuklei paraventricularis des Hypothalamus sezerniert und gelangt über die hypophysären Portalgefäße zum Hypophysenvorderlappen. Hier stimuliert es die Freisetzung des Adrenokortikotropen Hormons (ACTH) in den systemischen Blutkreislauf. Zwischen ACTH- und CRH-Ausschüttung besteht ein negativer Feedback: ACTH hemmt die CRH Freisetzung und ruft einen nahezu sofort einsetzenden Anstieg des Kortisolspiegels durch Einwirkung auf die Nebennieren hervor. Kortisol wirkt in einem negativen Feedback direkt auf den Hypothalamus, in dem die Bildung von CRH gehemmt, und folglich im Hypophysenvorderlappen die ACTH-Produktion unterdrückt wird, und wirkt in einem negativen Feedback direkt auf die ACTH-Produktion. Exogene Glukokortikoide ahmen die Wirkung des endogenen Kortisols nach und verringern die ACTH-Freisetzung über variable Perioden, abhängig von dem verwendeten Glukokortikoid, der Dosis, der Dauer, der Häufigkeit und Art der Anwendung. (Kemppainen 1984) Aufgrund der verminderten ACTH-Konzentration, ist auch die Kortisolkonzentration vermindert und die Zellen der Nebennierenrinde verlieren graduell die Fähigkeit, auf exogenes oder endogenes ACTH entsprechend zu reagieren. (Kemppainen 1984) In der Folgezeit, d. h. bei langfristiger Glukokortikoidtherapie, kommt es zur Atrophie der Nebennierenrinde, wobei die Tiere keine klinischen Anzeichen einer adrenokortikalen Insuffizienz zeigen, da das exogen zugeführte Glukokortikoid das endogene Kortisol ersetzt. (Drazner 1987) Die Suppression der Nebenniere versetzt den Patienten in eine lebensbedrohliche Situation, da eine

funktionierende HHNA für eine entsprechende physiologische Antwort auf Stress notwendig ist (Kemppainen 1984) und zu ernsthaften Nebenwirkungen in anderen Organsystemen führen kann (Eichenbaum, Macy et al. 1988). Dies wird vor allem gefährlich, wenn die exogene Zufuhr der Glukokortikoide abrupt unterbrochen wird und aufgrund der atrophierten Nebennierenrinde kein endogenes Kortisol synthetisiert werden kann (Drazner 1987), d. h. ein iatrogenes Hypokortisolismus vorliegt (Feldman and Nelson 2004), oder eine akute Stress-Situation, wie ein Trauma oder ein chirurgischer Eingriff, auf den Hund einwirken (Glaze, Crawford et al. 1988). In Zeiten von erhöhtem Stress z. B. im perioperativen Zeitraum, sollte eventuell die Kortisondosis erhöht werden, um das Fehlen von endogenem Kortisol auszugleichen. (Kemppainen 1984) Glukokortikoide sollten daher auch bei lokaler Anwendung immer in einer ausschleichenden Dosis verabreicht werden, um eine wie oben beschriebene Situation zu vermeiden. Bis auf wenige Ausnahmen kommt es in der Regel nach Absetzen der Therapie zu einer vollen Wiederherstellung der Nebennierenfunktion. In Abhängigkeit vom Typ des synthetischen Glukokortikoids, der Dosierung und der Dauer der Anwendung kann es zu einem iatrogenen Cushing-Syndrom kommen. (Drazner 1987) Die meisten Hunde entwickeln während einer ein- bis zweiwöchigen Glukokortikoidtherapie eine Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und ein vermehrtes Hecheln. Dies sind typische Nebenwirkungen einer SAID-Therapie, die nach Absetzen der SAIDs wieder verschwinden. Zu den chronischen Anzeichen nach oder bereits während einer längerfristigen Verabreichung (Wochen bis Monate) zählen u. a.: Alopezie, Infektionen des Harntraktes, Hepatomegalie, Schwäche, schlechte Wundheilung. Zu den klinischen Symptomen kommen Veränderungen im Blutbild, Urin, Radiologie etc., die sich innerhalb von Tagen nach Beginn der Steroidtherapie zeigen können. (Feldman and Nelson 2004)

5.4 Diabetes mellitus beim Hund

5.4.1 Einleitung

Der Diabetes mellitus (Dm) gehört, neben dem Cushing-Syndrom, zu den häufigsten Endokrinopathien beim Kleintier. Er ist einerseits durch eine Störung im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweissstoffwechsel und andererseits durch eine abnormale Reaktion auf eine Glukosebelastung charakterisiert. (Milne 1996) Unabhängig von der Ätiologie führt ein absoluter aber auch ein relativer Insulinmangel zum Dm, der auch als Zuckerharnruhr oder Zuckerkrankheit bezeichnet wird. Die Inzidenz des Dm liegt bei ungefähr 1:200. (Milne 1996) Es erkranken Hunde im Alter von 4 bis 14 Jahren mit der höchsten Prävalenz zwischen 7 und 9 Jahren. (Nelson and Couto 2006) Marmor et al. (1982) und Guptill et al. (2003) berichten über ein signifikant höheres Risiko für kastrierte und intakte Hündinnen, an einem Dm zu erkranken, als männliche Tiere. (Marmor, Willeberg et al. 1982; Guptill, Glickman et al. 2003) Hündinnen sind ungefähr doppelt so häufig betroffen als Rüden. (Nelson and Couto

2006) Von insgesamt 23 diabetischen Hunden waren 73,9 % (17) weiblich und 26,1 % (6) männlich. (Salgado, Forrer et al. 2000) Folgende Rassen weisen ein erhöhtes Risiko, an einem Dm zu erkranken auf: Foxterrier, australischer Terrier, Cairn Terrier, Yorkshire Terrier, Standard- und Miniatureschnauzer, Bichon Frisé, Spitz, Zwergpudel, Toy Pudel, Samojede und Lhasa Apso. Ein geringes Risiko besteht für: Deutscher Schäferhund, Collie, Sheltie, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Australischer Schäferhund, Labrador Retriever, Boston Terrier und Rottweiler. (Guptill, Glickman et al. 1999)

5.4.2 Einteilung des Diabetes mellitus

5.4.2.1 WHO-Einteilung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt seit 1998 und die Deutsche Diabetes Gesellschaft seit 2000 den Dm, je nach Ursache, in folgende Krankheitstypen ein:

- Typ-1-Dm: absoluter Insulinmangel aufgrund einer meist autoimmunologisch bedingten Zerstörung der Inselzellen der Bauchspeicheldrüse
 - Typ1a (immunologisch vermittelte Form)
 - Typ1b (idiopathische Form)
- Typ-2-Dm: Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel und folgender nachlassender Insulinproduktion
- Typ-3-Dm: dazu gehören alle anderen spezifischen Formen, die weiters in Typ 3A-H unterteilt werden; auch sekundärer Dm genannt
- Typ-4-Dm: Schwangerschaftsdiabetes

Beim Hund entsteht der Dm, ähnlich wie der Typ-1 Dm des Menschen, durch eine Zerstörung der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse.

Es handelt sich beim Dm des Hundes um ein multifaktorielles Geschehen mit folgenden prädisponierenden Faktoren: genetische Prädisposition, Infektionen, Insulin-antagonisierende Erkrankungen (z. B. Hyperadrenokortizismus, Hypothyreoidismus, Diöstrus [transienter Dm]) oder Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Medroxyprogesteronazetat), immunmedierte Insulitis oder Pankreatitis oder gleichzeitige Erkrankungen (z. B. Niereninsuffizienz, Herzerkrankung). (Nelson 2005; Nelson and Couto 2006) Die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse produzieren als Reaktion auf eine Hyperglykämie Insulin. Bei einem Verlust dieser β -Zell-Funktion, wie sie durch oben genannte Faktoren auftreten kann, entsteht eine Hypoinsulinämie. Es kommt zu einem verminderten Glukosetransport in den meisten Zellen, und aufgrund der in den Zellen herrschenden verminderten Glukosekonzentration und damit fehlenden Energiequelle, zu einer gesteigerten Glykogenolyse und Glukoneogenese. Insgesamt resultiert daraus eine gesteigerte Glukoseproduktion mit gleichzeitig verminderter Glukoseverwertung. (Milne 1996) Es

entsteht eine Hyperglykämie, und bei Blutglukosespiegeln über 180 - 200 mmol/l kommt es zur Glukosurie, da die Nierentubuli nicht mehr in der Lage sind, die überschüssige Glukose aus dem Primärharn zu resorbieren. Aus diesen pathophysiologischen Veränderungen leiten sich dann auch die Hauptsymptome eines Dm ab:

- Polyurie (aufgrund der Glukosurie kommt es zur osmotischen Diurese)
- kompensatorische Polydipsie
- Polyphagie (Glukose kann nicht in die Zellen des „Sättigungszentrums“ des ventromedialen Hypothalamus aufgenommen werden. Ist die Glukosekonzentration intrazellulär gering, ist ein ständiges Hungergefühl vorhanden.)
- Gewichtsverlust (Die Zellen des peripheren Gewebe können die anfallende Glukose nicht aufnehmen, und es kommt somit zu einem Energiedefizit mit resultierendem Gewichtsverlust.)
- Ketoazidose (Unbehandelte diabetische Hunde können im Verlauf der Erkrankung eine diabetische Ketoazidose ausbilden, da vermehrt Triglyzeride als Energiequelle oxidiert werden, und aus den dabei frei werdenden Fettsäuren Ketonkörper gebildet werden.)

5.4.3 Auswirkungen des Diabetes mellitus am Auge

Zu den Folgen eines Dm am Auge gehören die Entstehung einer diabetischen Katarakt, eine diabetische Retinopathie sowie eine diabetische Keratopathie. Eine anhaltende Hyperglykämie, auch wenn diese intermittierend auftritt, führt zu pathologischen Veränderungen der retinalen Blutgefäße, die als diabetische Retinopathie bezeichnet werden. (Basher and Roberts 1995) Beim Menschen führt diese häufig zur Erblindung im Gegensatz zum Hund, bei welchem die diabetische Retinopathie viel seltener und milder auftritt. Gründe hierfür sind zum einen die lange Zeitspanne, bis sich eine diabetische Retinopathie entwickelt, und zum anderen die relativ kurze Lebensdauer eines Hundes im Vergleich zum Menschen. Die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie entsteht über einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren und ist durch die Ausbildung von Mikroaneurysmen charakterisiert. (Martin 1999) Während dieser Zeit kommt es meist zur Ausbildung einer diabetischen Katarakt, sodass die Veränderungen an der Netzhaut nicht erkennbar sind. (Martin 1999) In einer retrospektiven Studie wurden von 52 Hunden mit Dm nach Phakoemulsifikation bei 11 (21 %) ophthalmoskopische Anzeichen von retinalen Blutungen und Mikroaneurysmen nachgewiesen. (Landry, Herring et al. 2004) Eine wichtige Differentialdiagnose für retinale Blutungen ist die hypertensive Retinopathie. Der Blutdruck wurde allerdings in der beschriebenen Studie bei den betroffenen Hunden nicht gemessen. Daher kann nicht sicher gesagt werden, dass die retinalen Blutungen auf den Dm zurückzuführen sind. Die Zeit vom Beginn des Dm bis zur Diagnose der Retinopathie lag bei 1,4 Jahren (Median) mit einer Spanne von 0,5 - 3,2 Jahren. Zu den ophthalmoskopischen

Befunden einer diabetischen Retinopathie gehören: Mikroaneurysmen infolge Verlust von Perizyten der retinalen Kapillaren, retinale Blutungen, Dilatation der retinalen Venen, Hypererfektivität des tapetalen Anteils der Retina sowie chorioretinales Exsudat. (Barnett 1981)

Eine erhöhte Glukosekonzentration im Kammerwasser führt zu einem Verlust von Endothelzellen der Hornhaut. (Basher and Roberts 1995) Daraus resultierend kommt es zum Pleomorphismus (d. h. eine Abnahme normaler hexagonaler Zellen) und Polymegathismus (d. h. eine Variation der Zellgrösse) der endothelialen Zellen. (Basher and Roberts 1995) Die Hornhautsensibilität diabetischer Hunde ist signifikant reduziert im Vergleich zu nichtdiabetischen normoglykämischen Hunden. (Good, Maggs et al. 2003) In derselben Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen Kontrolle des Dm oder Dauer der Erkrankung und kornealer Hyposensibilität festgestellt werden. Die Autoren schliessen daraus, dass die Dysfunktion kornealer Nerven mit rezidivierenden oder nicht-heilenden Ulzera bei diabetischen Hunden im Zusammenhang stehen könnte. Sie beobachteten bei diabetischen Hunden nach Kataraktchirurgie eine höhere Prävalenz postoperativer ulzerativer Keratitiden als bei nicht diabetischen Hunden.

6 Teil B: Retrospektive Studie

6.1 Einleitung und Zielsetzung

Eine der wichtigsten Komplikationen am Auge bei Hunden mit Diabetes mellitus (Dm) ist die Entstehung einer maturen intumescenden diabetischen Katarakt. (Basher and Roberts 1995; Nelson and Couto 2006) Die Inzidenz der diabetischen Katarakte liegt zwischen 50 - 70%. (Wilkinson 1960; Beam, Correa et al. 1999; Salgado, Reusch et al. 2000)

Die Entfernung der kataraktösen Linse mittels Phakoemulsifikation ist heutzutage die weltweit von Veterinärophthalmologen bevorzugte Methode in der Kataraktchirurgie. (Nasissse and Davidson 1999) Bei dieser Methode wird das Linsenmaterial mit Hilfe von hochfrequenten Ultraschallwellen (27 - 60 kHz) zertrümmert und, kombiniert mit einem integrierten Saug-Spülmechanismus, das fragmentierte Linsenmaterial aspiriert. (Gilger, Wilkie et al. 1994; Nasissse and Davidson 1999; Martin 2005)

Zu den wichtigsten Komplikationen, die nach einer Phakoemulsifikation auftreten können und die es gilt, mit einer lokalen entzündungshemmenden Therapie, zu therapieren bzw. zu verhindern, gehören die Uveitis im Sinne einer linseninduzierten Uveitis oder einer postoperativen traumatischen Uveitis, das Sekundärglaukom und eine Netzhautablösung. (Dziezyc 1990; Moore, McLellan et al. 2003; Sigle and Nasissse 2006) Zu den wichtigsten präoperativen Komplikationen, die im Zusammenhang mit einer Katarakt stehen, und die es ebenso gilt, zu behandeln, gehört die linseninduzierte Uveitis. (Dziezyc 1990)

Zur lokalen entzündungshemmenden Therapie am Auge kommen im perioperativen Zeitraum (dies ist in der Abteilung für Ophthalmologie des Tierspitals in Zürich in der Regel 14 Tage präoperativ bis 8 Wochen postoperativ) sowohl NSAIDs als auch SAIDs zum Einsatz. Lokal am Auge applizierte Medikamente wirken jedoch nicht nur lokal, sondern können auch systemische Effekte bewirken. Zu einer systemischen Wirkung kann es zum einen durch die Drainage über den Tränennasenkanal kommen (Sayoko and Paul 2002) und zum anderen nach transkornealer und/ oder transkonjunktivaler Passage, wenn das im Kammerwasser befindliche Medikament über den Kammerwinkel bzw. über das konjunktivale Gefäß- und Lymphsystem in den systemischen Kreislauf gelangt (Sayoko and Paul 2002; Labetoulle, Frau et al. 2005).

Da SAIDs bereits weiter proximal in der Entzündungskaskade angreifen, indem sie die Arachidonsäurefreisetzung hemmen (Hemmung der Phospholipase A₂), und NSAIDs nur die Cyclooxygenase, nicht jedoch die Lipooxygenase hemmen, gelten erstere allgemein als stärker entzündungshemmend. Verschiedene Studien (genauerer siehe Teil A 5.3.3.4.2.2) haben jedoch gezeigt, dass es bei gesunden Hunden nach lokaler Steroidgabe am Auge zu systemischen Effekten kommt. Zu diesen systemischen Wirkungen gehören das Auftreten eines iatrogenen Cushing-Syndroms (Murphy, Feldman et al. 1990), die Entstehung einer

Steroid-Hepatopathie (Roberts, Lavach et al. 1984; Eichenbaum, Macy et al. 1988; Glaze, Crawford et al. 1988), sowie die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Roberts, Lavach et al. 1984; Eichenbaum, Macy et al. 1988; Glaze, Crawford et al. 1988). Aufgrund der systemischen Resorption und der potent insulinantagonistischen Wirkung von SAIDs kann es bei diabetischen Hunden nach lokaler Steroidapplikation am Auge zu einem Entgleisen der Einstellung des Diabetes mellitus kommen. (Feldman and Nelson 2004; Martin 2005)

In der vorliegenden retrospektiven Studie wird die Erfolgsrate von Kataraktoperationen bei diabetischen Hunden, die im perioperativen Zeitraum entweder mit NSAIDs oder mit SAIDs behandelt wurden, verglichen. Ziel dieser Studie ist es, eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Erfolgsrate der Kataraktoperation durch die Wahl der lokalen Therapie (NSAIDs oder SAIDs) beeinflusst wird.

6.2 Material und Methode

6.2.1 Hunde

Im Zeitraum von 1997 bis 2006 wurde in der Abteilung für Ophthalmologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich bei 953 Hunden die Diagnose „Katarakt“ gestellt. Bei 7,5 % (70/953) der Hunde wurde eine diabetische Katarakt diagnostiziert und bei 56 (80 %) dieser 70 Hunde wurde eine Phakoemulsifikation durchgeführt. Voraussetzungen, dass Patienten eine Kataraktoperation erhielten, waren: keine ophthalmoskopischen Hinweise auf eine Uveitis (klare VAK), kein erhöhter IOD (< 25 mmHg), positives Elektroretinogramm (funktionierende Netzhaut), unauffälliger Ultraschall des betroffenen Auges, sowie eine gute Insulineinstellung.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Krankendaten von 51 der 56 operierten Hunde mit diabetischer Katarakt ($n = 99$ operierte Augen), ausgewertet. Es wurden nur Hunde in die Studie miteingeschlossen, die lokal nur SAIDs oder nur NSAIDs im Zeitraum Diagnosestellung der diabetischen Katarakt bis Evaluationsende erhielten. Die Wahl der lokalen Therapie wurde unabhängig vom Patienten getroffen. Ausschlusskriterien waren die systemische Applikation von SAIDs im Zeitraum Diagnosestellung bis Evaluationsende, sowie fehlende postoperative Augenbefunde.

Die ophthalmologischen Befunde im Zeitraum Diagnosestellung der diabetischen Katarakt (ZP 1) bis 1 - 2 Wochen (ZP 3) postoperativ wurden von Veterinärophthalmologen gestellt, und durch die systematische Aufarbeitung der Krankengeschichten evaluiert. Durch die gezielte Befragung der Privattierärzte und Hundebesitzer, wurden die Daten ab dem Zeitpunkt der letzten Augenuntersuchung (ZP 3) bis zum Zeitpunkt der Befragung bzw. bis zum Tod des Tieres (Evaluationsende) erhoben.

Gemäss der lokal angewandten Therapie wurden die Hunde in 2 Gruppen unterteilt:

- Gruppe N: 18 Hunde bzw. $n = 34$ operierte Augen wurden im Zeitraum Diagnosestellung der diabetischen Katarakt bis Evaluationsende lokal mit NSAIDs behandelt
- Gruppe S: 33 Hunde bzw. $n = 65$ operierte Augen wurden im Zeitraum Diagnosestellung der diabetischen Katarakt bis Evaluationsende lokal mit SAIDs behandelt

Im präoperativen Zeitraum, in der Regel 14 Tage präoperativ, wurden nur lokale Entzündungshemmer am Auge eingesetzt. Dies war in der Gruppe N Diclofenac-Na Augentropfen dreimal täglich (Voltaren®, Novartis Pharma Schweiz AG, 3001 Bern, Schweiz) und in der Gruppe S Dexamethason-Neomycin-Polymyxin-B Augentropfen dreimal täglich (Maxitrol®, Alcon Pharmaceuticals Ltd., 6331 Hünenberg, Schweiz). Am Tag der Kataraktoperation bekamen die Hunde beider Therapiegruppen zur Senkung des Augennendruckes 5 Stunden präoperativ im Abstand von 2 Stunden lokal 1 Tropfen

Brinzolamid Augentropfen (Azopt®, Alcon Pharmaceuticals Ltd., 6331 Hünenberg, Schweiz), sowie 4 Stunden postoperativ zweimal im Abstand von 4 Stunden. Eine halbe Stunde vor der Kataraktoperation wurde den Hunden aus beiden Therapiegruppen intravenös einmalig das NSAID Flunixin (Flunixinim®, Berna Veterinärprodukte AG, 3018 Bern, Schweiz) in einer Dosierung von 1 mg/kg und das Antibiotikum Amoxicillin (Clamoxyl®, GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee, Schweiz) in einer Dosierung von 20 mg/kg appliziert.

Im postoperativen Zeitraum wurden sowohl lokal als auch systemisch Entzündungshemmer eingesetzt. In der Gruppe N war dies lokal Diclofenac-Na kombiniert mit Gentamicin Augentropfen dreimal täglich (Voltamicin®, Novartis Ophthalmics AG, 8442 Hettlingen, Schweiz). In der Gruppe S kam lokal entweder Dexamethason-Neomycin-Polymyxin-B Augentropfen dreimal täglich (Maxitrol®, Alcon Pharmaceuticals Ltd., 6331 Hünenberg, Schweiz) oder Dexamethason Augensalbe dreimal täglich (Maxidex®, Alcon Pharmaceuticals Ltd., 6331 Hünenberg, Schweiz) zum Einsatz. Die lokalen Entzündungshemmer wurden in der Regel die ersten 7 Tage postoperativ dreimal täglich verabreicht. Die Frequenz der weiteren Verabreichung wurde dann ausschleichend über 8 Wochen, abhängig vom Vorhandensein und dem Grad einer Uveitis, reduziert. Systemisch bekamen die Hunde aus beiden Gruppen oral Carprofen (Rimadyl®, Dr. E. Gräub AG, Bern, Schweiz) in einer Dosierung von 4,4 mg/kg einmal täglich für 10 Tage. Zusätzlich erhielten alle Hunde oral Amoxicillin (AmoxiDog®, Biokema SA, 1023 Crissier-Lausanne, Schweiz) in einer Dosierung von 20 mg/kg zweimal täglich für fünf Tage.

6.2.2 Evaluation der Daten

Die Krankenblätter der 51 Hunde wurden systematisch im Hinblick auf folgende Kriterien ausgewertet: Das Signalement mit Rasse, Alter und Geschlecht. In Bezug auf das operierte Auge die Kataraktreife, die lokale Therapie mit NSAIDs oder SAIDs, sowie die Dauer der präoperativen Anwendung. Weiter wurden die benötigte Phakoemulsifikationszeit, eventuell aufgetretene intraoperative Komplikationen sowie die Implantation einer intraokularen Kunstlinse berücksichtigt. Jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der diabetischen Katarakt (ZP 1), einen Tag postoperativ (ZP 2) sowie in einem Zeitraum von 1 - 2 Wochen (ZP 3) nach der Kataraktoperation wurden der Droh-, Blend- und Pupillarreflex, sowie etwaige Anzeichen einer Uveitis (Flare, Fibrin, Hyphäma, tiefer Augeninnendruck) evaluiert. Die Beurteilung und Einteilung des Parameters „Flare“ erfolgte mit Hilfe des Spaltlampenbiomikroskopes in 4 Grade, wobei der Grad der Streuung des einfallenden Lichts in die vordere Augenkammer beurteilt wurde: Grad 0 = keine Lichtstreuung, Grad 1+ = geringgradige Lichtstreuung, Grad 2+ = mittelgradige Lichtstreuung und Grad 3+ = hochgradige Lichtstreuung. Weiters wurde der gemessene Augeninnendruck (IOD) ermittelt. Da bei 20/51 (39 %) Hunden keine Angaben über die Augenbefunde am Tag der Kataraktoperation vorlagen, wurden die Daten zu diesem Zeitpunkt nicht evaluiert.

Zur Evaluation der langfristigen postoperativen Erfolgsrate (Zeitraum nach ZP 3 bis Evaluationsende) wurden die Daten wie folgt erhoben:

(1) Die Krankenblätter von 19/51 Hunden wurden hinsichtlich des Vorhandenseins einer Uveitis, eines Glaukoms oder einer Netzhautablösung (Dziezyc 1990; Moore, McLellan et al. 2003; Sigle and Nasisse 2006) ausgewertet, und der Zeitpunkt in Tagen nach der Operation bis zum Auftreten einer der erwähnten Komplikationen (Uveitis, Glaukom, Netzhautablösung) notiert. Ist keines der drei genannten Ereignisse eingetreten, wurde der Zeitpunkt in Tagen nach der Kataraktoperation bis zum Evaluationszeitpunkt bzw. Tod des Hundes notiert.

(2) Es wurden 9/51 Hunde zur Nachkontrolle in die Abteilung für Ophthalmologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich eingeladen. Ähnlich wie bei der prä- und postoperativen Untersuchung wurden der Drohreflex, Blendreflex, sowie der direkte und indirekte Pupillarreflex sowohl im Tageslicht, als auch im abgedunkelten Raum überprüft. Die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte erfolgte mit Hilfe eines Spaltlampenbiomikroskopes (KOWA SL - 14, Kowa, Tokyo, Japan). Nach lokaler Applikation eines Lokalanästhetikums Oxybuprocain Augentropfen (Novesin® 0,4 %, OmniVision AG, 8212 Neuhausen, Schweiz) wurde der Augeninnendruck mit einem Applanationstonometer (Tono-Pen™ XL, Mentor®Ophthalmics, Norwell, MA, USA oder Tono-Pen®-VET, Medtronic, Jacksonville, FL, USA) gemessen. Zur Beurteilung der hinteren Augenabschnitte wurden die Pupillen mit Tropicamid Augentropfen (Mydriaticum Dispersa®, OmniVision AG, 8212 Neuhausen, Schweiz) weitgestellt. Die Beurteilung der Netzhaut und des Sehnervenkopfes erfolgte mittels der indirekten Ophthalmoskopie (Heine, Video Omega 2, Deutschland; VOLK CONOID® II 40D und VOLK DOUBLE ASPHERIC® 20D).

(3) Es wurden 3/51 Hunde von ihrem Privattierarzt mit Hilfe des in Abbildung 2 stehenden Augenuntersuchungsbogens postoperativ untersucht. Bei 18/51 Hunden konnte durch die gezielte Befragung der jeweiligen Privattierärzte eine Auskunft über die Augenbefunde sowohl im kurzfristigen (ZP 3) als auch im langfristigen postoperativen Zeitraum (nach ZP 3) erhoben werden. Dabei wurden die Kriterien des Augenuntersuchungsbogens vollständig erfragt.

(4) Die Besitzer von 20/51 Hunden konnten anhand einer gezielten Befragung eine Aussage über das Sehvermögen, die weitere Applikation von Augenmedikamenten, sowie klinische Symptomatik machen. Es wurden spezifische Fragen bezüglich des Sehvermögens, Pupillarreflex, Rötung, Trübung und Schmerzhaftigkeit des operierten Auges gestellt.

Augenuntersuchungsbogen		
<u>Augenuntersuchung:</u>		
Datum:		
	RECHTS	LINKS
Drohreflex: PLR: direkt Indirekt		
IOD: *	mmHg	mmHg
Lider:		
Konjunktiva/ Nickhaut:		
Kornea/ Sklera:		
vordere Augenkammer:		
Iris/ Pupille:		
Linse bzw. intraokulare Kunstlinse:		
Fundus/ Vitreus:		
* falls eine Messung des intraokularen Drucks nicht möglich ist, bitte besonders auf klinische Anzeichen eines erhöhten intraokularen Drucks achten (gestaute Episkleralgefäße und konjunktivale Venen, Mydriasis, Hornhautödem, Buphthalmus, Visusverlust, okulare Schmerzen)		

Abbildung 2 Augenuntersuchungsbogen

6.2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte mit dem Computerprogramm StatView (StatView® für Windows Vision 5.0, SAS Institute Inc. Copyright© 1992-1998).

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik wurden als Mittelwerte mit der Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) für annähernd normalverteilte und der Median mit Minimum und Maximum für annähernd nicht normalverteilte Werte angegeben. Die grafische Darstellung der Daten erfolgte mit Hilfe von Boxplots und Streudiagrammen.

Beim Testen der verschiedenen Parameter wurden nichtparametrische Testverfahren angewendet, da die ermittelten Werte, wie bereits erwähnt, annähernd nicht normalverteilt waren. Es handelt sich bei diesen statistischen Analysen um so genannte Rangsummentests, dessen Merkmal es ist, dass nicht mit den gemessenen Daten selbst gerechnet wird, sondern dass diese in eine Reihenfolge gebracht werden, sodass jeder Messwert einen Rangplatz erhält. Die Berechnung der Prüfgröße basiert dann auf den jeweiligen Rangplätzen.

Die Parameter „Blendreflex“, „Drohreflex“, „Pupillarreflex“ und „IOD“ wurden zwischen ZP 1 und ZP 2, ZP 1 und ZP 3, sowie zwischen ZP 2 und ZP 3 mittels des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen verglichen.

Einen möglichen Einfluss des Parameters „lokale Therapie“ auf die Veränderung der Parameter „Blendreflex“, „Drohreflex“, „Pupillarreflex“ und „IOD“ zwischen ZP 1 und ZP 2, ZP 1 und ZP 3, sowie zwischen ZP 2 und ZP 3 wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Einen möglichen Einfluss des Parameters „lokale Therapie“ auf die Veränderung der Parameter „Flare“ zwischen ZP 1 und ZP 2, ZP 1 und ZP 3, ZP 2 und ZP 3, sowie der Parameter „Fibrin“ und „Hyphäma“ zwischen ZP 1 und ZP 3, ZP 2 und ZP 3 wurde mittels des Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Einen möglichen Einfluss des Parameters „lokale Therapie“ auf die Veränderung der Parameter „Fibrin“ und „Hyphäma“ zwischen ZP 1 und ZP 2 wurde mittels des Exakten Fisher Tests analysiert.

Einen möglichen Einfluss des Parameters „lokale Therapie“ auf das Vorkommen eines „IOD $> 25 \text{ mmHg}$ “ (erhöhter Augeninnendruck) zwischen ZP 1 und ZP 2, sowie zwischen ZP 2 und ZP 3 wurde mittels des Exakten Fisher Tests analysiert.

Die Spearman-Korrelationen zwischen den Parametern „Alter“ und „Phakoemulsifikationszeit“, „Alter“ und „Flare zum ZP 2“, „Alter“ und „IOD zum ZP 1“, „Phakoemulsifikationszeit“ und „Flare zum ZP 2“ sowie „Phakoemulsifikationszeit“ und „IOD zum ZP 2“ wurden berechnet.

Zur Ermittlung der langfristigen Erfolgsrate wurde eine Überlebenszeitanalyse (Survival Analyse) gewählt. Als Ereignis wurde das Auftreten einer „Uveitis“, eines „Glaukoms“ oder

einer „*Netzhautablösung*“ gewertet, sowie der Zeitraum in Tagen vom Tag der Kataraktoperation bis zum Eintritt des Ereignisses als Überlebenszeit (ereignisfreie Zeit). Für alle Hunde ohne Eintritt einer der genannten Ereignisse wurde als Überlebenszeit der Zeitraum vom Tag der Kataraktoperation bis zu den letzten postoperativen Augenbefunden (Augenuntersuchung, telefonische Befragung der Tierärzte und Hundebesitzer oder Tod des Hundes) gewertet. Diese gingen als ereignisfreie (zensierte) Beobachtungen in die Analyse ein. Im Kaplan Meier Schätzer konnte die mediane Überlebenszeit nicht erreicht werden, da es bei weniger als 50 % der Patienten zu einem Ereignis gekommen war. Daher wurde die weniger zuverlässige mittlere Zeit ($\bar{x} \pm s$) bis zum Eintritt des Ereignisses „*Uveitis*“, „*Glaukom*“ oder „*Netzhautablösung*“ und die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb eines Zeitraumes kein Ereignis (Überlebenszeit) eintritt, angegeben.

Um einen Einfluss des Parameters „*lokale Therapie*“ auf das Auftreten eines der drei oben genannten Ereignisse (das erste aufgetretene Ereignis aller Ereignisse je Auge wurde gezählt) zu analysieren, wurde der Logrank Test angewendet. Einen möglichen Einfluss des Parameters „*lokale Therapie*“ auf das Ereignis „*Uveitis*“ wurde ebenfalls mittels des Logrank Tests analysiert. Ein möglicher Einfluss des Parameters „*lokale Therapie*“ auf das Ereignis „*Glaukom*“ wurde mit dem Breslow-Gehan-Wilcoxon-Test getestet, da aufgrund des Überschneidens der Kaplan Meier Kurven der Logrank Test nicht anwendbar war. Es konnte keine Analyse bezüglich eines Einflusses des Parameters „*lokale Therapie*“ auf das Ereignis „*Netzhautablösung*“ gemacht werden, da es nur in der Gruppe S bei einem Auge zu dem Ereignis „*Netzhautablösung*“ gekommen ist.

Eine univariate Cox-Regression wurde zur Analyse der folgenden möglichen Einflussfaktoren auf das Ereignis „*Uveitis*“ und „*Glaukom*“ angewendet: „*Alter*“, „*Phakoemulsifikationszeit*“, sowie „*IOD*“ und „*Flare*“ jeweils zum ZP 2 und ZP 3.

Es wurde eine bivariate Cox-Regression zur Analyse eines möglichen Einflusses der Parameter „*Alter*“ und „*lokale Therapie*“ auf das Ereignis „*Uveitis*“ gerechnet.

Die multiple Cox-Regression wurde gewählt, um gleichzeitig den Einfluss der Parameter „*Alter*“, „*lokale Therapie*“, „*IOD zum ZP 3*“ auf das Auftreten des Ereignisses „*Glaukom*“ zu testen. Es wurden mit der multiplen Cox-Regression auch die Einflussfaktoren „*Alter*“, „*lokale Therapie*“ und „*Flare zum ZP 2*“ auf das Eintreten des Ereignisses „*Uveitis*“ getestet.

Die bisher erwähnten statistischen Analysen basieren auf der Anzahl der operierten Augen ($n = 99$). Um sicher zu gehen, dass hierdurch keine falsch signifikanten Ergebnisse erarbeitet wurden, da z. B. die Parameter „*Alter*“ oder „*Geschlecht*“ für Patienten mit zwei operierten Augen doppelt gewichtet wurden, wurde nur 1 Auge je Hund ($n = 51$ Augen) in die Analyse miteinbezogen. Da es insgesamt nur wenige Ereignisse gab, wurde jenes Auge gewählt, bei dem es zu einem der drei oben genannten Ereignisse gekommen war. Die multiplen Cox-Regressionen wurden dann mit 1 Auge je Hund nochmals gerechnet.

Teil B: Retrospektive Studie

Für alle statistischen Analysen wurden Ergebnisse mit einem P-Wert (P) kleiner 0,05 als statistisch signifikant erachtet. Ein P-Wert im Intervall von 0,05 - 0,1 wurde als statistische Tendenz gewertet.

Teil B: Retrospektive Studie

Tabelle 2 Übersicht der verwendeten statistischen Tests (Altmann 1991)

Statistischer Test	Kurzbeschreibung
Wilcoxon-Test für Paardifferenzen	<ul style="list-style-type: none">• nichtparametrisch• stetige Daten• gepaarte Daten• Bestimmung von signifikanten Unterschieden innerhalb einer Gruppe
Mann-Whitney-U-Test	<ul style="list-style-type: none">• nichtparametrisch• stetige Daten• zwei ungepaarte Gruppen• Bestimmung von signifikanten Unterschieden zwischen zwei Gruppen
Exakter Fisher-Test	<ul style="list-style-type: none">• Prüfung auf Unabhängigkeit in der 2 x 2 Kontingenztafel• auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen anwendbar
Rangkorrelation nach Spearman	<ul style="list-style-type: none">• nichtparametrisch• Test auf linearen Zusammenhang zwischen zwei stetigen Merkmalen• anwendbar, wenn die Annahme der bivariaten Normalverteilung verletzt ist
Kaplan Meier Schätzer	<ul style="list-style-type: none">• nichtparametrisch• Schätzung der Überlebenskurve mit der Zeit
Logrank Test	<ul style="list-style-type: none">• nichtparametrisch• Vergleich zwischen den Überlebenskurven in mindestens zwei Gruppen
Breslow-Gehan-Wilcoxon Test	<ul style="list-style-type: none">• nichtparametrisch• entspricht dem Logrank-Test und wird angewendet, wenn sich die Kurven der zu vergleichenden Gruppen in der Kaplan Meier Kurve überschneiden
Cox-Regression	<ul style="list-style-type: none">• parametrisch• Test des Einflusses einer (univariate) oder mehrerer (multiple) Einflussfaktoren auf eine abhängige Zielvariable (Zeit zum Ereignis und Ereignis beobachtet oder zensiert)

6.3 Resultate

6.3.1 Gruppe N

In der Gruppe N wurden $n = 18$ Hunde bzw. $n = 34$ operierte Augen lokal mit NSAIDs im perioperativen Zeitraum behandelt (Tabelle 3). Davon waren je 17 rechte und 17 linke Augen betroffen. Die Tiere waren zwischen 4 und 14 Jahre alt ($x \pm s$ von $9,7 \pm 2,5$ Jahre). Es handelte sich um 4 männliche, 1 männlich-kastriertes, 1 weibliches und 12 weiblich-kastrierte Tiere. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung (ZP 1) war im Mittel ($x \pm s$) $17,4 \pm 13,4$ Tage präoperativ. Bei 4 von 34 operierten Augen wurde zum ZP 1 die Diagnose einer immaturen diabetischen Katarakt gestellt und bei 30 von 34 operierten Augen eine mature intumescende diabetische Katarakt. Die Hunde wurden im Mittel ($x \pm s$) $11,3 \pm 5,1$ Tage mit nichtsteroidalen Augenmedikamenten vorbehandelt. Im Mittel ($x \pm s$) lag die Phakoemulsifikationszeit bei $117,5 \pm 57,5$ Sekunden. Der Median der Phakoemulsifikationszeit lag bei 112,5 Sekunden (Minimum = 13 Sekunden, Maximum = 240 Sekunden). Bei 2 von 34 operierten Augen konnte aufgrund eines intraoperativen Einreissens der vorderen Kapsulorhexis keine intraokulare Kunstlinse implantiert werden. Die erste ophthalmologische Untersuchung nach der Kataraktoperation erfolgte einen Tag postoperativ (ZP 2). Die zweite Untersuchung erfolgte im Mittel ($x \pm s$) $9,3 \pm 2,8$ Tage postoperativ (ZP 3).

Teil B: Retrospektive Studie

Tabelle 3 Signalement, Anzahl der operierten Augen und Kataraktreife zum ZP 1 der Patienten in Gruppe N

<i>Nr.</i>	<i>Rasse</i>	<i>Alter</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>operiertes Auge</i>	<i>Kataraktreife</i>
1	Eurasier	11	w	OU	Immatur
2	Belgischer Schäferhund	10	wk	OU	matur, intumescent
3	Rauhaardackel	14	wk	OU	matur, intumescent
4	Mittelpudel	10	wk	OU	matur, intumescent
5	Labrador Retriever	7	m	OU	matur, intumescent
6	Tibetan Terrier	13	mk	OU	matur, intumescent
7	Jack Russel Terrier	13	wk	OU	matur, intumescent
8	English Cocker Spaniel	9	wk	OD	matur, intumescent
9	Eurasier	8	wk	OU	matur, intumescent
10	Zwergpudel	8	wk	OU	matur, intumescent
11	English Cocker Spaniel	4	m	OU	matur, intumescent
12	Rauhaardackel	8	wk	OS	matur, intumescent
13	Welsh Corgi Pembroke	11	m	OU	matur, intumescent
14	Mischling	12	wk	OU	matur, intumescent
15	Samojede	8	wk	OU	matur, intumescent
16	Mischling	10	m	OU	matur, intumescent
17	Mischling	8	wk	OU	Immatur
18	Pudel	9	wk	OU	matur, intumescent

OU = Oculus utriusque (beide Augen) OS = Oculus sinister (linkes Auge), OD = Oculus dexter (rechtes Auge); m = männlich, mk = männlich-kastriert, w = weiblich, wk = weiblich-kastriert

6.3.2 Gruppe S

In der Gruppe S wurden n = 33 Hunde bzw. n = 65 operierte Augen lokal mit SAIDs im perioperativen Zeitraum behandelt (Tabelle 4). Davon waren je 33 rechte und 32 linke Augen betroffen. Die Tiere waren zwischen 5 und 13 Jahre alt ($\bar{x} \pm s = 9,5 \pm 2,2$ Jahre). Es handelte sich um 5 männliche, 2 männlich-kastrierte, 9 weibliche und 17 weiblich-kastrierte Tiere. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung der diabetischen Katarakt (ZP 1) war im Mittel ($\bar{x} \pm s$) $24,9 \pm 31,9$ Tage präoperativ. Zwei von 65 operierten Augen zeigten zum ZP 1 eine immature diabetische Katarakt und bei 63 von 65 operierten Augen wurde eine mature intumescente diabetische Katarakt diagnostiziert. Die Vorbehandlung mit lokalen steroidalen Augenmedikamenten betrug im Mittel ($\bar{x} \pm s$) $13,5 \pm 8,8$ Tage. Im Mittel ($\bar{x} \pm s$) lag die Phakoemulsifikationszeit bei $148,8 \pm 112,8$ Sekunden. Der Median der Phakoemulsifikationszeit lag bei 124,5 Sekunden (Minimum = 30 Sekunden, Maximum = 600 Sekunden). Bei insgesamt 9 der 65 operierten Augen konnte keine intraokulare Kunstlinse implantiert werden. Gründe hierfür waren intraoperativ aufgetretene Risse der hinteren Linsenkapsel (4/9), Subluxation der kataraktösen Linse (1/9) und Subluxation der Kunstlinse nach Implantation mit anschließender Entfernung der Kunstlinse (1/9). Bei 3 der 9 Augen

Teil B: Retrospektive Studie

fehlte in den Krankenblättern eine Angabe warum keine Kunstlinse implantiert wurde. Die erste ophthalmologische Untersuchung nach der Kataraktoperation erfolgte einen Tag postoperativ (ZP 2). Die zweite Untersuchung erfolgte im Mittel ($\bar{x} \pm s$) $9,8 \pm 3,4$ Tage postoperativ (ZP 3).

Tabelle 4 Signalement, Anzahl der operierten Augen und Kataraktreife zum ZP 1 der Patienten in Gruppe S

<i>Nr.</i>	<i>Rasse</i>	<i>Alter</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>operiertes Auge</i>	<i>Kataraktreife</i>
1	Yorkshire Terrier	10	w	OU	matur, intumescent
2	Dackel	12	w	OU	matur, intumescent
3	Cairn Terrier	12	wk	OU	matur, intumescent
4	English Cocker Spaniel	13	m	OU	matur, intumescent
5	Dobermann	7	wk	OU	matur, intumescent
6	Bergamasker	9	m	OU	matur, intumescent
7	Toypudel	12	wk	OU	matur, intumescent
8	West Highland White Terrier	8	mk	OU	matur, intumescent
9	Bergamasker	10	wk	OU	matur, intumescent
10	Irish Red Setter	9	wk	OU	matur, intumescent
11	Mischling	12	w	OU	matur, intumescent
12	Mischling	9	wk	OU	matur, intumescent
13	English Spinger Spaniel	7	m	OU	matur, intumescent
14	Welsh Terrier	11	wk	OU	matur, intumescent
15	Deutscher Schäferhund	11	w	OU	matur, intumescent
16	Silky Terrier	13	wk	OU	matur, intumescent
17	Berger des Pyrenees	9	mk	OU	matur, intumescent
18	Samojede	9	m	OU	matur, intumescent
19	Gordon Setter	8	w	OU	matur, intumescent
20	Mischling	7	w	OU	matur, intumescent
21	Manchester Terrier	11	wk	OS	matur, intumescent
22	Australien Terrier	5	wk	OU	immatur
23	West Highland White Terrier	11	wk	OU	matur, intumescent
24	Mischling	10	wk	OU	matur, intumescent
25	Yorkshire Terrier	12	m	OU	matur, intumescent
26	Alaskan Malamute	6	wk	OU	matur, intumescent
27	Malteser	9	w	OU	matur, intumescent
28	Yorkshire Terrier	6	w	OU	matur, intumescent
29	Mittelpudel	11	w	OU	matur, intumescent
30	Dackel	10	wk	OU	matur, intumescent
31	Cocker Spaniel	7	wk	OU	matur, intumescent
32	Irish Red Setter	7	wk	OU	matur, intumescent
33	Pudel	11	wk	OU	matur, intumescent

OU = Oculus utriusque (beide Augen) OS = Oculus sinister (linkes Auge), OD = Oculus dexter (rechtes Auge); m = männlich, mk = männlich-kastriert, w = weiblich, wk = weiblich-kastriert

6.3.3 Deskriptive Statistik für die Parameter „Blendreflex“, „Drohreflex“, „Pupillarreflex“, „Flare“, „Fibrin“, „Hyphäma“ und „IOD“

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung zur Beurteilung des Sehvermögens, charakterisiert durch die Parameter „Blendreflex“, „Drohreflex“ und „Pupillarreflex“ zum ZP 1, ZP 2, sowie zum ZP 3 sind in den Tabellen 5, 6 und 7 zusammengefasst.

Tabelle 5 „Drohreflex“, „Blendreflex“ und „Pupillarreflex“ zum ZP 1

Reflex		Gruppe N n = 34		Gruppe S n = 65	
		N	%	N	%
Droh-reflex	Negativ	25	74	45	69
	Positiv	9	26	16	25
	k. A.	0	0	4	6
Blend-reflex	Negativ	0	0	6	9
	Positiv	29	85	45	69
	k. A.	5	15	14	22
Pupillar-reflex	Negativ	0	0	3	5
	Positiv	34	100	59	91
	k. A.	0	0	3	5

k. A.= keine Angabe

Tabelle 6 „Drohreflex“, „Blendreflex“ und „Pupillarreflex“ zum ZP 2

Reflex		Gruppe N n = 34		Gruppe S n = 65	
		N	%	N	%
Droh-reflex	Negativ	2	6	4	6
	Positiv	29	85	53	82
	k. A.	3	9	8	12
Blend-reflex	Negativ	0	0	1	2
	Positiv	31	91	50	77
	k. A.	3	9	14	21
Pupillar-reflex	Negativ	0	0	2	3
	Positiv	21	62	55	85
	k. A.	13	38	8	12

k. A. = keine Angabe

Teil B: Retrospektive Studie

Tabelle 7 „Drohreflex“, „Blendreflex“ und „Pupillarreflex“ zum ZP 3

Reflex		Gruppe N n = 34		Gruppe S n = 65	
			%		%
Droh- reflex	negativ	2	6	2	3
	positiv	32	94	62	95
	k. A.	0	0	1	2
Blend- reflex	negativ	2	6	1	2
	positiv	32	94	63	97
	k. A.	0	0	1	2
Pupillar- reflex	negativ	3	9	4	6
	positiv	30	88	59	90
	k. A.	1	3	2	3

k. A. = keine Angabe

Zum ZP 1 war in keinem Auge der beiden Gruppen „Flare“, „Fibrin“ oder ein „Hyphäma“ feststellbar. In Tabelle 8 ist die deskriptive Statistik für die Parameter „Flare“, „Fibrin“ und „Hyphäma“ zum ZP 2 und ZP 3 zusammengefasst.

Tabelle 8 Ergebnisse für „Flare“, „Fibrin“ und „Hyphäma“ zum ZP 2 und ZP 3

	ZP 2				ZP 3			
	Gruppe N		Gruppe S		Gruppe N		Gruppe S	
	(n = 34)	%	(n = 65)	%	(n = 34)	%	(n = 65)	%
Flare								
0	4	12	4	6	26	76	44	68
1+	12	35	21	32	6	18	20	31
2+	9	26	25	38	2	6	1	2
3+	9	26	13	20	0	0	0	0
k. A.	0	0	2	3	0	0	0	0
Fibrin								
kein Fibrin	28	82	43	66	26	76	46	71
Fibrin	6	18	20	31	8	24	19	29
k. A.	0	0	2	3	0	0	0	0
Hyphäma								
kein Hyphäma	34	100	59	91	34	100	62	95
Hyphäma	0	0	4*	6	0	0	3*	5
k. A.	0	0	2	3	0	0	0	0

k. A. = keine Angabe

*bei diesen Augen kann ein Selbsttrauma, aufgrund starker Aufregung nicht ausgeschlossen werden

Teil B: Retrospektive Studie

Die Mittelwerte (\bar{x}) mit dazugehöriger Standardabweichung (s) für den Augeninnendruck der Gruppe N und Gruppe S sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 „IOD“ zum ZP 1, ZP 2 und ZP 3

IOD (mmHg)	ZP 1		ZP 2		ZP 3	
	Gruppe N (n = 34)	Gruppe S (n = 65)	Gruppe N (n = 34)	Gruppe S (n = 65)	Gruppe N (n = 34)	Gruppe S (n = 65)
\bar{x}	9,9	10,0	12,5	11,5	11,8	13,4
s	$\pm 4,4$	$\pm 3,8$	$\pm 9,4$	$\pm 8,3$	$\pm 8,2$	$\pm 8,9$
k. A.	0	0	0	2	3	4

k. A. = keine Angabe

In Abbildung 3 ist die Verteilung des IOD für den ZP 1, ZP 2 und ZP 3 vergleichend für die Gruppe N und Gruppe S dargestellt. Zum ZP 2 waren in beiden Gruppen 3 Augen mit einem „IOD > 25 mmHg“. Zum ZP 3 waren in der Gruppe N (n = 34) 2 und in der Gruppe S (n = 65) 5 Augen mit einem „IOD > 25 mmHg“.

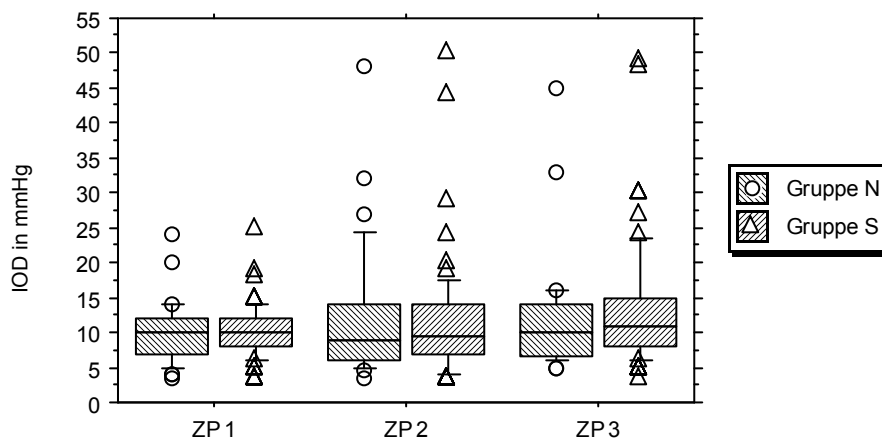


Abbildung 3 Boxplot des „IOD“ zum ZP 1, ZP 2 und ZP 3

6.3.4 Vergleich der Parameter zwischen ZP 1 und ZP 2

Der „Drohreflex“ war signifikant ($P < 0,0001$) häufiger positiv (vorhanden) zum ZP 2 im Vergleich zum ZP 1 (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen). Es gab keinen signifikanten ($P = 0,82$) Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

Der „Blendreflex“ war tendenziell ($P = 0,06$) häufiger vorhanden zum ZP 2 im Vergleich zum ZP 1. Es gab keinen signifikanten ($P = 0,14$) Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

Alle weiteren statistischen Analysen zwischen ZP 1 und ZP 2 ergaben, weder für den Vergleich der Parameter, noch für den Vergleich zwischen den Gruppen N und S, signifikante Resultate. (Tabelle 10)

Tabelle 10 Vergleich der Parameter zwischen ZP 1 und ZP 2 und Einfluss der lokalen Therapie

Parameter zum ZP 1 vs. ZP 2 und Einfluss der lokalen Therapie	P
Drohreflex*	<0,0001
lokale Therapie / Drohreflex**	0,82
Blendreflex*	0,06
lokale Therapie / Blendreflex**	0,14
Pupillarreflex*	0,56
lokale Therapie / Pupillarreflex**	0,66
IOD*	0,17
lokale Therapie / IOD**	0,60

*Wilcoxon Test für Paardifferenzen; **Mann-Whitney-U-Test

Es konnte kein Einfluss des Parameters „lokale Therapie“ auf die Parameter „Flare“, „Fibrin“, „Hyphäma“ und „IOD > 25 mmHg zum ZP 2“ gefunden werden. (Tabelle 11)

Tabelle 11 Einfluss der lokalen Therapie auf die Parameter zum ZP 2

Einfluss der lokalen Therapie auf die Parameter zum ZP 2	P
lokale Therapie / Flare**	0,73
lokale Therapie / Fibrin***	0,16
lokale Therapie / Hyphäma***	0,29
lokale Therapie / IOD > 25 mmHg***	0,42

Mann-Whitney-U-Test; *Exakter Fisher-Test

6.3.5 Vergleich der Parameter zwischen ZP 1 und ZP 3

Der „Drohreflex“ war zum ZP 3 signifikant ($P < 0,0001$) häufiger positiv (vorhanden) im Vergleich zum ZP 1 (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen). Es gab keinen signifikanten ($P = 0,56$) Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

Der „IOD“ war zum ZP 3 signifikant ($P = 0,04$) höher im Vergleich zum ZP 1 (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen) (siehe auch Tabelle 9). Es gab keinen signifikanten ($P = 0,24$) Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

Alle weiteren statistischen Analysen zwischen ZP 1 und ZP 3 ergaben, weder für den Vergleich der Parameter, noch für den Vergleich zwischen den Gruppen N und S, signifikante Resultate. (Tabelle 12)

Tabelle 12 Vergleich der Parameter zwischen ZP 1 und ZP 3 und Einfluss der lokalen Therapie

Parameter zum ZP 1 vs. ZP 3 und Einfluss der lokalen Therapie	P
Drohreflex*	<0,0001
lokale Therapie / Drohreflex**	0,56
Blendreflex*	0,16
lokale Therapie / Blendreflex**	0,18
Pupillarreflex*	0,32
lokale Therapie / Pupillarreflex**	0,49
IOD*	0,04
lokale Therapie / IOD**	0,24

*Wilcoxon Test für Paardifferenzen; **Mann-Whitney-U-Test

Teil B: Retrospektive Studie

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, bezüglich der Parameter „Flare“, „Fibrin“, „Hyphäma“ und „IOD > 25 mmHg zum ZP 3“ gefunden werden. (Tabelle 13)

Tabelle 13 Einfluss der lokalen Therapie auf die Parameter zum ZP 3

Einfluss der lokalen Therapie auf die Parameter zum ZP 3	P
lokale Therapie / Flare**	0,46
lokale Therapie / Fibrin**	0,64
lokale Therapie / Hyphäma**	0,55
lokale Therapie / IOD > 25 mmHg***	>0,99

Mann-Whitney-U-Test; *Exakter Fisher-Test

6.3.6 Vergleich der Parameter zwischen ZP 2 und ZP 3

Der „Drohreflex“ war zum ZP 3 tendenziell (P = 0,05) häufiger positiv (vorhanden) im Vergleich zum ZP 2 (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen). Es gab keinen signifikanten (P = 0,13) Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

Alle weiteren statistischen Analysen zwischen ZP 2 und ZP 3 ergaben, weder für den Vergleich der Parameter, noch für den Vergleich zwischen den Gruppen N und S, signifikante Resultate. (Tabellen 14 und 15)

Tabelle 14 Vergleich der Parameter zwischen ZP 2 und ZP 3 und Einfluss der lokalen Therapie

Parameter zum ZP 2 vs. ZP 3 und Einfluss der lokalen Therapie	P
Drohreflex*	0,05
lokale Therapie / Drohreflex**	0,13
Blendreflex*	0,32
lokale Therapie / Blendreflex**	0,20
Pupillarreflex*	0,16
lokale Therapie / Pupillarreflex**	0,25
IOD*	0,22
lokale Therapie / IOD**	0,43

*Wilcoxon Test für Paardifferenzen; **Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 15 Einfluss der lokalen Therapie auf die Parameter zwischen ZP 2 und ZP 3

Einfluss der lokalen Therapie auf die Parameter zum ZP 2 vs. ZP 3	P
lokale Therapie / Flare**	0,90
lokale Therapie / Fibrin**	0,35
lokale Therapie / Hyphäma**	0,67

**Mann-Whitney-U-Test

Zum ZP 2 hatten in der Gruppe N 9 % (3/34) der Augen einen „IOD > 25mmHg“, in der Gruppe S hatten 5 % (3/63) der Augen einen „IOD > 25 mmHg“, wobei es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten (P = 0,42) Unterschied gab (Exakter Fisher-Test). Zum ZP 3 hatten in der Gruppe N 6 % (2/31) der Augen einen „IOD > 25 mmHg“, in der Gruppe S hatten 8 % (5/61) der Augen einen „IOD > 25 mmHg“. Es gab keinen signifikanten (P > 0,99) Unterschied zwischen beiden Gruppen (Exakter Fisher-Test). Von den operierten Augen, die

zum ZP 2 einen „IOD > 25 mmHg“ hatten, hatte keines zum ZP 3 einen „IOD > 25 mmHg“. Dies ist in Abbildung 4 dargestellt.

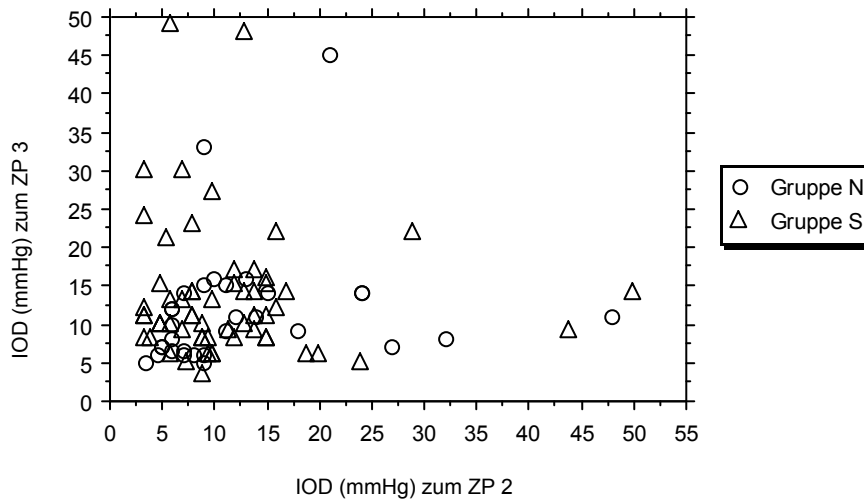


Abbildung 4 Streudiagramm des Parameters „IOD“ (mmHg) zum ZP 2 und ZP 3

6.3.7 Spearman-Korrelation

Die Rangkorrelation nach Spearman ergab eine signifikante ($P = 0,0001$) positive Korrelation ($\rho = 0,66$) zwischen dem Parameter „Alter“ und „Phakoemulsifikationszeit“, d. h. je älter die Hunde waren, desto länger war die benötigte Phakoemulsifikationszeit (Abbildung 5).

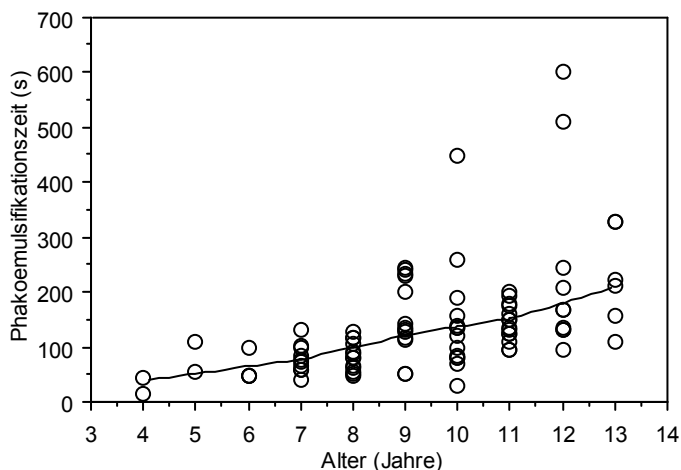


Abbildung 5 Streudiagramm: positive Spearman-Korrelation ($\rho = 0,66$) zwischen dem Alter der Hunde und benötigter Phakoemulsifikationszeit; die Linie steht für die nichtparametrische Glättung der Daten in der Spearman-Korrelation mit Lowess

Teil B: Retrospektive Studie

Die weiteren durchgeführten Spearman-Korrelationen ergaben keine signifikanten Resultate und sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (ρ) und dazugehörige P-Werte

Parameter	Rho (ρ)	P
Alter / Phakoemulsifikationszeit	0,66	0,0001
Alter / Flare zum ZP 2	0,20	0,13
Alter / IOD zum ZP 1	-0,004	0,86
Phakoemulsifikationszeit / Flare zum ZP 2	0,08	0,72
Phakoemulsifikationszeit / IOD zum ZP 2	-0,06	0,58

Die Unabhängigkeit der Therapiewahl von Parametern, welche einen möglichen Einfluss auf die Resultate haben könnten, wurde durch statistische Analysen bestätigt. (Tabelle 17)

Tabelle 17 statistische Analyse bezüglich des Einflusses der lokale Therapie auf verschiedene Parameter

Parameter	P
lokale Therapie / Blendreflex zum ZP 1***	0,08
lokale Therapie / Drohreflex zum ZP 1***	>0,99
lokale Therapie / Pupillarreflex zum ZP 1***	0,55
lokale Therapie / Kataraktreife zum ZP 1***	0,18
lokale Therapie / Geschlecht****	0,08
lokale Therapie / Phakoemulsifikationszeit**	0,38
lokale Therapie / IOD zum ZP 1 **	0,82
lokale Therapie / Alter**	0,72

** Mann-Whitney-U-Test; *** Exakter Fisher-Test; ****Chi-Quadrat-Test

6.3.8 Survival Analyse

6.3.8.1 Resultate des Kaplan Meier Schätzer

Da in der Kaplan Meier Schätzung die mediane Überlebenszeit nicht erreicht wurde (siehe Abbildung 6), wurde die mittlere Überlebenszeit, d. h. die mittlere Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses „Uveitis“, „Glaukom“ und „Netzhautablösung“ angegeben.

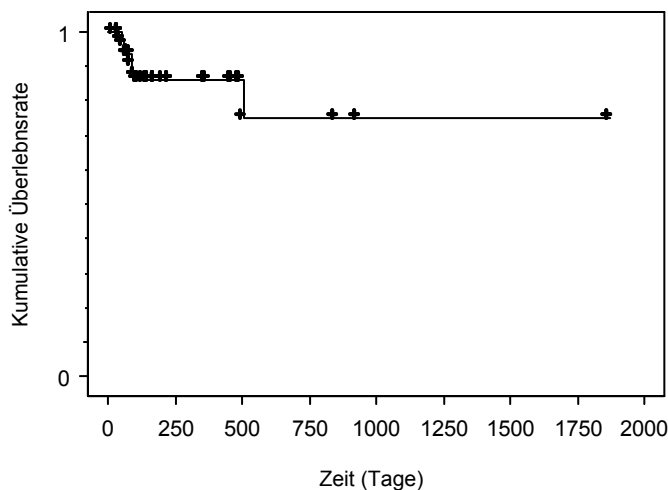


Abbildung 6 Kaplan Meier Kurve für das Ereignis „Uveitis“; die ereignisfreien Überlebenszeiten sind mit einem + gekennzeichnet

In der Gruppe N ($n = 31$) trat das Ereignis „Uveitis“ nur bei 1/31 (3 %) Augen 506 Tage postoperativ auf. Bei 97 % (30/31) der Augen trat bis Evaluationsende das Ereignis „Uveitis“ nicht auf.

In der Gruppe S ($n = 59$) trat das Ereignis „Uveitis“ bei 10/59 Augen (17 %) im Mittel ($\bar{x} \pm s$) nach $100,8 \pm 2,5$ Tagen auf. Bei 83 % (49/59) der Augen trat bis Evaluationsende das Ereignis „Uveitis“ nicht auf.

Bei Augen mit immaturer Katarakt ($n = 6$) lag die Überlebensrate, bezogen auf das Ereignis „Uveitis“, bei 100 % (0/6). Bei Augen mit maturer intumescenter Katarakt ($n = 93$) war die Überlebensrate bezüglich des Auftretens des Ereignisses „Uveitis“ bei nur 87 %, da bei 11/93 Augen das Ereignis „Uveitis“ im Mittel ($\bar{x} \pm s$) nach $441,6 \pm 19,8$ Tagen auftrat.

In der Gruppe N ($n = 31$) trat das Ereignis „Glaukom“ bei 2/31 (6 %) Augen im Mittel ($\bar{x} \pm s$) nach $490,2 \pm 22,0$ Tagen auf. Bei 94 % (29/31) trat bis Evaluationsende das Ereignis „Glaukom“ nicht auf.

In der Gruppe S ($n = 59$) trat das Ereignis „Glaukom“ bei 6/59 (10 %) Augen im Mittel ($\bar{x} \pm s$) nach $77,1 \pm 2,8$ Tagen auf. Bei 90 % (53/59) der Augen trat bis Evaluationsende das Ereignis „Glaukom“ nicht auf.

In der Gruppe N trat bis Evaluationsende das Ereignis „*Netzhautablösung*“ bei 100 % der Augen nicht auf.

In der Gruppe S (n = 59) trat das Ereignis „*Netzhautablösung*“ nur bei 1/59 (2 %) Augen 189 Tage postoperativ. Bei 98 % (58/59) der Augen trat in der Gruppe S bis Evaluationsende das Ereignis „*Netzhautablösung*“ nicht auf.

6.3.8.2 Einfluss der lokalen Therapie auf Art und Häufigkeit der Ereignisse

Wenn man das Auftreten eines Ereignisses (nur das erste aufgetretene Ereignis wurde gezählt) betrachtet, besteht eine statistische Tendenz (P = 0,06), dass die Gruppe N (n = 31) mit nur insgesamt 3 (9 %) Ereignissen weniger Ereignisse aufzeigt als die Gruppe S (n = 59) mit insgesamt 12 (20 %) Ereignissen (Logrank-Test).

Betrachtet man nur das Ereignis „*Uveitis*“ besteht ein signifikanter (P = 0,04) Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Die Gruppe N (n = 31) hatte nur 1 (3 %) Ereignis „*Uveitis*“, während die Gruppe S (n = 59) 10 (17 %) Ereignisse „*Uveitis*“ aufwies (Logrank-Test).

Es konnte kein signifikanter (P = 0,26) Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Ereignisses „*Glaukom*“ ermittelt werden (Breslow-Gehan-Wilcoxon-Test).

Eine statistische Analyse bezüglich des Ereignisses „*Netzhautablösung*“ konnte nicht gerechnet werden, da es nur in der Gruppe S zu 1 (2 %) Ereignis „*Netzhautablösung*“ kam und in der Gruppe N nicht.

6.3.8.3 Einfluss diverser Parameter auf Art und Häufigkeit der Ereignisse

6.3.8.3.1 Univariate Cox-Regressionen

Eine univariate Cox-Regression wurde zur Analyse der folgenden möglichen Einflussfaktoren auf das Ereignis „*Uveitis*“ und „*Glaukom*“ angewendet: „*Alter*“, „*Phakoemulsifikationszeit*“, sowie „*IOD*“ und „*Flare*“ jeweils zum ZP 2 und ZP 3.

Die univariate Cox-Regression ergab einen signifikanten (P = 0,01) Einfluss des Parameters „*Alter*“ auf das Auftreten des Ereignisses „*Uveitis*“.

Der Grad von „*Flare zum ZP 2*“ hatte einen signifikanten (P = 0,01) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „*Uveitis*“.

Der Parameter „*Alter*“ hatte einen tendenziellen (P = 0,08) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „*Glaukom*“.

Der Parameter „*IOD zum ZP 3*“ hatte einen signifikanten (P = < 0,0001) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „*Glaukom*“.

Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionen sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18 Einfluss der Parameter „Alter“, „Phakoemulsifikationszeit“ sowie „IOD“ und „Flare“ jeweils zum ZP 2 und ZP 3 auf die Ereignisse „Uveitis“ und „Glaukom“ bezogen auf alle operierten Augen (univariate Cox-Regression)

Parameter / Ereignis	Regressions-Koeffizient	P
Alter / Ereignis „Uveitis“ (n = 90)	0,47	0,01
Alter / Ereignis „Glaukom“ (n = 90)	0,34	0,08
Phakoemulsifikationszeit / Ereignis „Uveitis“ (n = 79)	0,002	0,43
IOD zum ZP 2 / Ereignis „Uveitis“ (n = 88)	0,03	0,37
IOD zum ZP 3 / Ereignis „Uveitis“ (n = 84)	0,04	0,12
IOD zum ZP 2 / Ereignis „Glaukom“ (n = 88)	-0,05	0,42
IOD zum ZP 3 / Ereignis „Glaukom“ (n = 84)	0,15	<0,0001
Flare zum ZP 2 / Ereignis „Uveitis“ (n = 88)	1,25	0,01
Flare zum ZP 3 / Ereignis „Uveitis“ (n = 90)	0,59	0,24
Flare zum ZP 2 / Ereignis „Glaukom“ (n = 88)	0,20	0,64
Flare zum ZP 3 / Ereignis „Glaukom“ (n = 90)	-0,36	0,63

6.3.8.3.2 Bivariate Cox-Regression

Die bivariate Cox- Regression wurde gewählt, um gleichzeitig den Einfluss der zwei Parameter „Alter“ und „lokale Therapie“ auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“ zu analysieren (Tabelle).

In der bivariaten Cox-Regression bezogen auf alle operierten Augen (n = 90) zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“ und dem Ereignis „Uveitis“ konnte für das „Alter“ ein signifikanter (P = 0,03) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“ errechnet werden. In dieser bivariaten Betrachtung hatte der Parameter „lokale Therapie“, im Gegensatz zur Analyse mittels Logrank-Test (P = 0,04), keinen signifikanten (P = 0,13) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“.

Tabelle 19 Einfluss der Parameter „Alter“ und „lokale Therapie“ auf das Ereignis „Uveitis“ bezogen auf alle operierten Augen (bivariate Cox-Regression)

Parameter / Ereignis „Uveitis“	Regressions-Koeffizient	P
Alter	0,43	0,03
lokale Therapie	-1,59	0,13

6.3.8.3.3 Multiple Cox-Regressionen bezogen auf alle operierten Augen

Die multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“, „IOD zum ZP 3“ und dem Ereignis „Glaukom“ ergab die in Tabelle 20 stehenden Resultate:

Der Parameter „Alter“ zeigte einen signifikanten (P = 0,01) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“. Einen ebenfalls signifikanten (P = 0,001) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“ hatte der „IOD zum ZP 3“. Der Parameter „lokale Therapie“ hatte auf die Entstehung des Ereignisses „Glaukom“ einen signifikanten (P = 0,03) Einfluss.

Tabelle 20 Einfluss der Parameter „Alter“, „lokale Therapie“ und dem „IOD zum ZP 3“ auf das Ereignis „Glaukom“ bezogen auf die operierten Augen (n = 84) in der multiplen Cox-Regression

Parameter / Ereignis „Glaukom“	Regressions-Koeffizient	P
Alter	0,91	0,01
lokale Therapie	-4,31	0,03
IOD zum ZP 3	0,27	0,001

Die multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“, „Flare zum ZP 2“ und dem Ereignis „Uveitis“ sind in Tabelle 21 zusammengefasst:

Das „Alter“ hatte einen tendenziellen (P = 0,06) Einfluss auf das Vorkommen des Ereignisses „Uveitis“. Einen signifikanten (P = 0,01) Einfluss hatte „Flare zum ZP 2“ auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“. Der Parameter „lokale Therapie“ hatte keinen signifikanten (P = 0,11) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“.

Tabelle 21 Einfluss der Parameter „Alter“, „lokale Therapie“ und „Flare zum ZP 2“ auf das Ereignis „Uveitis“ bezogen auf alle Augen (n = 88) in der multiplen Cox-Regression

Parameter / Ereignis „Uveitis“	Regressions-Koeffizient	P
Alter	0,41	0,06
lokale Therapie	-1,77	0,11
Flare zum ZP 2	1,36	0,01

Es wurde auch eine multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“, „Flare zum ZP 3“ und dem Ereignis „Uveitis“ gerechnet:

Der Parameter „Flare zum ZP 3“ hatte keinen signifikanten (P = 0,46) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“. Dies konnte auch schon in der univariaten Cox-Regression gezeigt werden (siehe 6.3.8.3.1). Der Parameter „lokale Therapie“ hatte in dieser Analyse ebenfalls keinen signifikanten (P = 0,14) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“. Der Parameter „Alter“ hatte einen tendenziellen (P = 0,05) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“.

6.3.8.3.4 Multiple Cox-Regressionen bezogen auf 1 Auge je Hund

Die multiple Cox-Regression bezogen auf 1 Auge je Hund (n = 43) zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“, „IOD zum ZP 3“ und dem Ereignis „Glaukom“ ergab die in Tabelle 22 stehenden Resultate:

Das „Alter“ hatte einen tendenziellen (P = 0,06) Einfluss auf das Ereignis „Glaukom“. Der Parameter „lokale Therapie“ hatte einen tendenziellen (P = 0,1) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“. Einen signifikanten (P = 0,003) Einfluss hatte der „IOD zum ZP 3“ auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“.

Teil B: Retrospektive Studie

Tabelle 22 Einfluss der Parameter „Alter“, „lokale Therapie“ und „IOD zum ZP 3“ auf das Ereignis „Glaukom“ bezogen auf 1 Auge je Hund (n = 43) in der multiplen Cox-Regression

Parameter / Ereignis „Glaukom“	Regressions-Koeffizient	P
Alter	1,0	0,06
lokale Therapie	-4,48	0,1
IOD am ZP 3	0,3	0,003

Die multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“, „Flare zum ZP 2“ und dem Ereignis „Uveitis“ ergab die in Tabelle 23 stehenden Resultate:

Das „Alter“ hatte einen tendenziellen (P = 0,1) Einfluss auf das Vorkommen des Ereignisses „Uveitis“. Der Parameter „Flare zum ZP 2“ hatte einen signifikanten (P = 0,04) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“. hatte. Der Parameter „lokale Therapie“ hatte keinen signifikanten (P = 0,25) Einfluss auf das Auftreten eines Ereignis „Uveitis“.

Tabelle 23 Einfluss der Parameter „Alter“, „lokale Therapie“ und „Flare zum ZP 2“ auf das Ereignis „Uveitis“ bezogen auf 1 Auge je Hund (n = 45) in der multiplen Cox-Regression

Parameter / Ereignis „Uveitis“	Regressions-Koeffizient	P
Alter	0,47	0,10
lokale Therapie	-1,4	0,25
Flare zum ZP 2	1,52	0,04

6.3.9 Zusammenfassung der Resultate

- „Drohreflex zum ZP 2“ signifikant (**P < 0,0001**) häufiger positiv (vorhanden) als zum ZP 1
- „Drohreflex zum ZP 3“ signifikant (**P < 0,0001**) häufiger positiv als zum ZP 1
- „Drohreflex zum ZP 3“ tendenziell (**P = 0,05**) häufiger positiv als zum ZP 2
- „Blendreflex zum ZP 2“ tendenziell (**P = 0,06**) häufiger positiv als zum ZP 1
- „IOD zum ZP 3“ signifikant (**P = 0,04**) höher als zum ZP 1
- positive Spearman-Korrelation (**$\rho = 0,66$**) zwischen dem „Alter“ und der „Phakoemulsifikationszeit“ (**P = 0,0001**), d. h. je älter die Hunde, desto länger die Phakoemulsifikationszeit
- tendenziell (**P = 0,06**) weniger häufig Ereignisse in der Gruppe N im Vergleich zur Gruppe S
- signifikant (**P = 0,04**) weniger häufig Ereignisse „Uveitis“ in der Gruppe N im Vergleich zur Gruppe S
- univariate Cox-Regression zur Analyse der folgenden möglichen Einflussfaktoren auf das Ereignis „Uveitis“ und „Glaukom“: „Alter“, „Phakoemulsifikationszeit“, sowie „IOD“ und „Flare“ jeweils zum ZP 2 und ZP 3, bezogen auf alle Augen:
 - „Alter“ hatte einen signifikanten (**P = 0,01**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. das Ereignis „Uveitis“ trat v. a. bei älteren Hunden auf
 - „Flare zum ZP 2“ hatte einen signifikanten (**P = 0,01**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. je höher der Grad an „Flare zum ZP 2“, desto eher kam es zu dem Auftreten des Ereignisses „Uveitis“
 - „Alter“ zeigte einen tendenziellen (**P = 0,08**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. das Ereignis „Glaukom“ trat tendenziell v. a. bei älteren Hunden auf
 - „IOD zum ZP 3“ hatte einen signifikanten (**P = < 0,0001**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. Augen mit einem hohen (d. h. > 25 mmHg) „IOD zum ZP 3“, entwickelten häufiger das Ereignis „Glaukom“
- bivariate Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“ und „lokale Therapie“ auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, bezogen auf alle Augen (n = 90):
 - „Alter“ hatte einen signifikanten (**P = 0,03**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. das Ereignis „Uveitis“ trat v. a. bei älteren Hunden auf
 - „lokale Therapie“ hatte keinen signifikanten (**P = 0,13**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“

- multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“ und „IOD zum ZP 3“ auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, bezogen auf alle Augen (n = 84):
 - „Alter“ hatte einen signifikanten (**P = 0,01**) Einfluss auf das Eintreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. das Ereignis „Glaukom“ trat v. a. bei älteren Hunden auf
 - „lokale Therapie“ hatte einen signifikanten (**P = 0,03**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. Gruppe N hatte ein kleineres Risiko auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“ als Gruppe S
 - „IOD zum ZP 3“ hatten einen signifikanten (**P = 0,001**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. je höher der „IOD zum ZP 3“, desto eher trat das Ereignis „Glaukom“ ein
- multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“ und „Flare zum ZP 2“ auf das Auftreten des Ereignissen „Uveitis“, bezogen auf alle Augen (n = 88):
 - „Alter“ hatte einen tendenziellen (**P = 0,06**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. das Ereignis „Uveitis“ trat tendenziell v. a. bei älteren Hunden auf
 - „Flare zum ZP 2“ hatte einen signifikanten (**P = 0,01**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. je höher der Grad an „Flare zum ZP 2“, desto eher kam es zu dem Ereignis „Uveitis“
 - „lokale Therapie“ hatte keinen signifikanten (**P = 0,25**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“.
- multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“ und „IOD zum ZP 3“ auf das Auftreten des Ereignissen „Glaukom“, bezogen auf 1 Auge je Hund (n = 43):
 - „Alter“ hatte einen tendenziellen (**P = 0,06**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. das Ereignis „Glaukom“ trat tendenziell v. a. bei älteren Hunden auf
 - „lokale Therapie“ hatte einen tendenziellen (**P= 0,1**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. Gruppe N hatte ein tendenziell kleineres Risiko auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“ als Gruppe S
 - „IOD zum ZP 3“ hatte einen signifikanten (**P = 0,003**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, d. h. je höher der „IOD zum ZP 3“, desto eher trat das Ereignis „Glaukom“ ein

- multiple Cox-Regression zwischen den Parametern „Alter“, „lokale Therapie“ und „Flare zum ZP 2“ auf das Auftreten des Ereignissen „Uveitis“, bezogen auf 1 Auge je Hund (n = 45):
 - „Alter“ hatte einen tendenziellen (**P = 0,1**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. das Ereignis „Uveitis“ trat tendenziell v. a. bei älteren Hunden auf
 - „Flare zum ZP 2“ hatte einen signifikanten (**P = 0,04**) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. je höher der Grad an „Flare zum ZP 2“, desto eher kam es zu dem Ereignis „Uveitis“
 - „lokale Therapie“ hatte keinen signifikanten (**P = 0,11**) auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“

6.4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Erfolgsrate nach der Kataraktoperation bei diabetischen Hunden durch die Wahl der lokalen Therapie (NSAIDs oder SAIDs) beeinflusst wird.

Stellt man die Nullhypothese auf, dass zwischen der lokalen Therapie mit NSAIDs bzw. mit SAIDs hinsichtlich der Erfolgsrate nach einer Kataraktoperation kein Unterschied besteht, kann man aufgrund der systemischen Resorption und der möglichen Nebenwirkungen von lokalen SAIDs (Roberts, Lavach et al. 1984; Eichenbaum, Macy et al. 1988; Glaze, Crawford et al. 1988; Murphy, Feldman et al. 1990; Feldman and Nelson 2004; Martin 2005), bevorzugt lokale NSAIDs beim diabetischen Hund einsetzen.

Hierzu wurden in der vorliegenden retrospektiven Studie die Krankengeschichten von 51 Hunden, bei denen eine Phakoemulsifikation einer diabetischen Katarakt durchgeführt wurde, hinsichtlich deren Augenbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (ZP 1), 1 Tag postoperativ (ZP 2), 1 - 2 Wochen postoperativ (ZP 3), sowie im Zeitraum Diagnosestellung bis Ende der Studie in einer Überlebenszeitanalyse, evaluiert. Je nach lokaler Therapie wurden die Hunde zwei Gruppen zugeordnet:

- Gruppe N: 18 Hunde bzw. n = 34 operierte Augen wurden im Zeitraum Diagnosestellung der diabetischen Katarakt bis Evaluationsende lokal mit NSAIDs behandelt
- Gruppe S: 33 Hunde bzw. n = 65 operierte Augen wurden im Zeitraum Diagnosestellung der diabetischen Katarakt bis Evaluationsende lokal mit SAIDs behandelt

Die Hunde beider Gruppen waren im Mittel ($x \pm s$) $9,6 \pm 2,3$ Jahre alt (Gruppe N $9,7 \pm 2,5$ Jahre und Gruppe S $9,5 \pm 2,2$ Jahre) und es waren v.a. weibliche Tiere (39/51) betroffen. Diabetes mellitus tritt am häufigsten im Alter zwischen 7 und 9 Jahre auf, und Hündinnen sind ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Rüden. (Marmor, Willeberg et al. 1982; Nelson and Couto 2006) In der Gruppe N war bei 30 von 34 operierten Augen (88 %) und in der Gruppe S bei 63 von 65 operierten Augen (97 %) eine mature intumescende diabetische Katarakt diagnostiziert worden. Bei den restlichen operierten Augen handelte es sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung um eine immature Katarakt. Die Entstehung einer diabetischen Katarakt ist eine der wichtigsten Komplikationen am Auge bei diabetischen Hunden. (Basher and Roberts 1995; Nelson and Couto 2006) Die Diagnose der diabetischen Katarakt wurde in der Gruppe N im Mittel ($x \pm s$) $17,4 \pm 13,4$ Tage, in der Gruppe S im Mittel ($x \pm s$) $24,9 \pm 31,9$ Tage vor der Phakoemulsifikation gestellt. Aufgrund der meist subakuten Entstehung einer maturen, bilateralen Katarakt bei diabetischen Hunden, werden die Hunde häufig kurz nach Visusverlust einem Tierarzt vorgestellt.

Der „Drohreflex“ war sowohl zum ZP 2 als auch zum ZP 3 signifikant häufiger positiv (vorhanden) als zum ZP 1. Zwischen ZP 2 und ZP 3 war der „Drohreflex“ tendenziell häufiger positiv. Der Drohreflex wird zusammen mit dem Pupillarreflex und dem Blendreflex zur Überprüfung des Sehvermögens bei der ophthalmologischen Untersuchung eingesetzt. Der Drohreflex ist ein kortikaler Reflex und stellt eine Antwort auf ein plötzlich auftretendes und bedrohendes Objekt (z. B. eine schnelle Handbewegung), welches im nahen Sichtfeld auftritt dar, und es kommt zum Blinzeln und/ oder Wegdrehen des Kopfes. Diese kortikale Reaktion setzt voraus, dass sowohl der afferente sensorische Pfad, ausgehend von den Photorezeptoren der Retina über den Sehnerven bis zum visuellen Kortex, als auch der efferente motorische Pfad, einschliesslich des Nervus facialis, intakt ist. (Narfström and Ekesten 1999) In der Reaktionsfolge des Drohreflexes sind zusätzliche Zentren, wie das Kleinhirn, der rostrale Colliculus und der motorische Kortex beteiligt, wodurch klar wird, dass auch nicht-visuelle Einflüsse (mentaler Status, zerebelläre Erkrankungen) zu einer Beeinflussung des Drohreflexes führen können. (Martin 2005) In maturen Katarakten ist der Drohreflex meist abwesend, da durch die vollständig kataraktöse Linse nur noch stark gestreutes Licht auf die Netzhaut fällt, jedoch keine zusammenhängenden Bilder mehr auf der Retina abgebildet werden können. Die subkortikalen Reflexe, wie Blend-, und Pupillarreflex fallen dabei häufig noch positiv aus. (Martin 2005) Nach Entfernung der Linse mittels Phakoemulsifikation wird das einfallende Licht nicht mehr gestreut und kann somit auf der Netzhaut wieder Objekte deutlich abbilden. Daher ist der „Drohreflex“ postoperativ (ZP 2 und ZP 3) signifikant häufiger positiv ausgefallen als präoperativ. Auch zwischen ZP 2 und ZP 3 ist der „Drohreflex“ häufiger positiv ausgefallen. Einen Tag postoperativ können die Hunde, aufgrund Folgen des operativen Traumas (z. B. Flare oder Fibrin in der vorderen Augenkammer, Hornhautödem) noch ein eingeschränktes Sehvermögen haben, und daher erst einige Tage später (ZP 3) einen „Drohreflex“ aufweisen. Zum ZP 2 fiel der „Blendreflex“ tendenziell häufiger positiv aus als am ZP 1. Der Blendreflex ist ein subkortikaler Reflex, der sich in einem bilateralen partiellen Schliessen der Augenlider aufgrund eines starken Lichteinfalls in das Auge äussert. (Scagliotti 1999) Daran beteiligt sind im afferenten Schenkel die Retina, der Sehnerv, die Sehnervenkreuzung, die Sehbahn, und eventuell die Nuclei supraoptici und das rostrale Colliculum. (Martin 2005) Der efferente Anteil des Blendreflexes besteht aus Nervenfasern, die zum Nervus facialis ziehen und den Musculus orbicularis oculi innervieren. (Scagliotti 1999) Ein positiver Blendreflex steht für ein funktionierendes subkortikales Sehsystem. Dies ist von Bedeutung, wenn, im Falle einer maturen Katarakt, der Drohreflex negativ ausgefallen ist, und der Pupillarreflex aufgrund von efferenten Problemen (Irisatrophie, Synechien) verändert ist. Zur Überprüfung des Blendreflexes sollte immer eine starke Lichtquelle verwendet werden. (Scagliotti 1999) Durch eine mature kataraktöse Linse wird jedoch das einfallende Licht stark gestreut, so dass nur

wenig Licht auf die Netzhaut fällt, und der Blendreflex fehlen kann. Zur Abklärung der Netzhautfunktion wurde bei jedem Hund mit Katarakt präoperativ ein Elektroretinogramm (ERG) durchgeführt. Das ERG stellt eine Massenantwort sämtlicher Netzhautzellen mit Ausnahme der Ganglienzellen nach Stimulation mit weissem Licht dar. Das normale ERG des Hundes besteht aus drei Wellen: der negativen a-Welle, welche in den Photorezeptoren entsteht, gefolgt von der b-Welle, welche im Bereich der inneren Körnerschicht (Bipolarzellen) generiert wird, und der c-Welle, die nach langem Lichtstimulus im Pigmentepithel entsteht. (Stades, Neumann et al. 2006) Eine fehlende Netzhautfunktion stellt sich im ERG als eine Nulllinie dar. Es ist zu beachten, dass es sich um eine qualitative Analyse über die Funktion der äusseren Schichten der Netzhaut handelt, und nicht um einen quantitativen Test für ein vorhandenes Sehvermögen.

Die klinischen Symptome einer LIU sind: Trübung des Kammerwassers (Flare, Fibrin, Entzündungszellen), Miosis, Hypotonie (< 15 mmHg bzw. wenn der Druckunterschied zwischen beiden Augen > 5 mmHg ist), konjunktivale und episklerale Gefässinjektion, Blepharospasmus, Rubeosis iridis, Synechien, entzündliche Hornhautpräzipitate, Sekundärglaukom, Katarakt. (Collins and Moore 1999; Martin 2005)

In beiden Gruppen war zum ZP 1 keine Trübung des Kammerwassers (Flare, Fibrin) in den betroffenen Augen vorhanden. Der „IOD“ lag zum ZP 1 in der Gruppe N im Mittel ($x \pm s$) bei $9,9 \pm 4,4$ mmHg und in der Gruppe S im Mittel ($x \pm s$) bei $10 \pm 3,8$ mmHg. Der Augeninnendruck liegt bei gesunden Hunden je nach Studie und Messmethode in der Regel zwischen 15 und 25 mmHg (Smith, Brooks et al. 1996), 25 - 30 mmHg (Martin 2005), wobei die Differenz zwischen beiden Augen nicht mehr als 4 - 8 mmHg betragen sollte. Es wird allgemein angenommen, dass Katarakte immer mit einer LIU assoziiert sind. Die Prävalenz einer LIU wird mit bis zu 71 % in der Literatur angegeben. (Paulsen, Lavach et al. 1986) Eine Reduktion des IOD wird in der Klinik häufig bei Hunden mit einer LIU beobachtet, wobei diese Verminderung nicht mit der Kataraktreife korreliert. (Leasure, Gelatt et al. 2001) Experimentelle Studien haben gezeigt, dass der Abfall des IOD mit der Freisetzung von Prostaglandinen und einem gesteigerten uveoskleralen Abfluss assoziiert ist. Fehlende Transportmechanismen des Kammerwassers und/ oder ein fehlender Abtransport der Prostaglandine resultieren in einer okularen Hypotonie. (Collins and Moore 1999) In einer Studie von Leasure, Gelatt et al. (2001) zeigten die Hunde mit muren Katarakten einen deutlich erniedrigten IOD im Mittel ($x \pm s$) von $11,9 \pm 0,7$ mmHg. (Leasure, Gelatt et al. 2001) Die angegebenen Werte für den IOD aus der genannten Studie, stimmen mit dem evaluierten „IOD“ in der vorliegenden Studie überein, so dass man sagen kann, dass alle Hunde aufgrund des tiefen IOD, trotz fehlender ophthalmoskopischer Anzeichen einer Uveitis, wie Flare oder Fibrin in der vorderen Augenkammer, dennoch eine LIU hatten.

Ultrasongrafische Untersuchungen an normalen und kataraktösen Linsen haben gezeigt, dass mature diabetische Katarakte aufgrund der Linsenschwellung, eine deutlich flachere vordere Augenkammer und damit auch eine Einengung des Kammerwinkels aufweisen, welche eine Prädisposition für einen erhöhten IOD darstellt. (Williams 2004) Da trotz der Einengung des iridokornealen Winkels durch intumescente kataraktöse Linsen der IOD tief ist, kann man davon ausgehen, dass eine mehr oder weniger starke LIU vorhanden sind. Aufgrund der meist sehr rapiden Entstehung einer intumeszenten maturen Katarakt bei diabetischen Hunden, kann es durch die osmotisch bedingte Schwellung der Linse zu einem Austritt von Linsenproteinen oder auch zu einer spontanen Linsenkapselruptur kommen. (Bagley and Lavach 1994; Davidson and Nelms 1999; Wilkie, Gemensky-Metzler et al. 2006) Serum anti-Linsen-Kristallin-Antikörper konnten bei 26,7 % (4/15) der Hunde mit diabetischer Katarakt, bei 66,7 % (16/24) mit beginnender Katarakt, bei 50 % (10/20) mit immaturer Katarakt, bei 37,9 % mit maturer Katarakt und bei 28,6 % (6/21) mit hypermaturer Katarakt nachgewiesen werden. (Denis, Brooks et al. 2003) Die Langzeiterfolgsrate nach extrakapsulärer Linsenextraktion bzw. nach Phakoemulsifikation bei präoperativ vorbestehender LIU ist im Gegensatz zu Hunden ohne sichtbare präoperative LIU deutlich geringer. Paulsen und Lavach (1986) untersuchten retrospektiv die Langzeiterfolgsrate nach extrakapsulärer Linsenextraktion in 65 Hunden und fanden eine signifikant geringere Erfolgsrate bei Hunden mit präoperativer LIU (50 %) im Vergleich zu den Hunden ohne präoperativer LIU (95 %). (Paulsen, Lavach et al. 1986) Die Autoren charakterisierten eine LIU anhand ihres klinischen Eindruckes und folgender Kriterien: hypotensiver IOD (< 12 mmHg), Anisokorie aufgrund einer Miosis oder einer unvollständigen Mydriasis nach Applikation eines kurzwirksamen Mydriatikums, Hyperpigmentierung der Iris, Anzeichen einer Linsenresorption, vordere und/ oder hintere Synechien, episklerale Gefäßzeichnung, Flare im Kammerwasser und einer kornealen Trübung. In einer anderen Studie ist die Langzeiterfolgsrate (> 6 Monate) in Hunden mit präoperativer LIU bei 39 % im Vergleich zu 71 % bei Hunden ohne präoperative LIU. (van der Woerdt, Nasisse et al. 1992) Verdächtige Anzeichen einer Uveitis in dieser Studie waren ein verminderter IOD, sklerale und konjunktivale Gefäßzeichnung, Hornhautpräzipitate, Flare des Kammerwassers sowie eine verzögerte und unvollständige Mydriasis nach lokaler Applikation von 1 % Tropicamid. Hinsichtlich der Prävalenz einer präoperativen LIU besteht zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Hunden kein Unterschied. Bagley und Lavach (1994) zeigten in einer retrospektiven Studie (153 Fälle), dass nichtdiabetische Hunde mit 23 % eine höhere Prävalenz einer präoperativen LIU haben, als diabetische Hunde (14 %). (Bagley and Lavach 1994) Die Autoren erklären dies damit, dass diabetische Hunde aufgrund der subakuten, meist bilateral symmetrischen Entwicklung einer maturen intumeszenten Katarakt, viel schneller einem Ophthalmologen wegen Visusverlust vorgestellt werden, als

Hunde mit eventuell nur unilateraler Katarakt und einem nur partiellen Visusverlust. Diabetische Hunde können daher bezogen auf die Entstehung einer LIU frühzeitig medikamentell und chirurgisch behandelt werden. In der genannten Studie fehlen genauere Angaben, anhand welcher Kriterien eine LIU diagnostiziert wurde.

Der IOD war zum ZP 3 höher (im Mittel $[x \pm s]$ Gruppe N = $11,8 \pm 8,2$ mmHg, Gruppe S = $13,4 \pm 8,9$ mmHg) als zum ZP 1 (im Mittel $[x \pm s]$ Gruppe N = $9,9 \pm 4,4$ mmHg, Gruppe S = $10 \pm 3,8$ mmHg). Wie bereits erläutert, haben die meisten Hunde mit einer Katarakt eine begleitende LIU, die durch einen Zusammenbruch der BKWS zu einem verminderten Augeninnendruck führt. Dies erklärt den tiefen IOD zum ZP 1. Bereits vor der Kataraktoperation bekamen die Hunde beider Gruppen lokal einen Entzündungshemmer (NSAIDs bzw. SAIDs) i. d. R. über 14 Tage, welche eine vorhandene LIU mindern sollte. Unmittelbar präoperativ (Narkoseeinleitung) als auch postoperativ erhielten die Hunde zusätzlich systemisch NSAIDs. Es gibt verschiedene Techniken, die Effizienz lokal angewandter entzündungshemmender Medikamente, bezüglich der Stabilisierung der BKWS, zu messen (Spaltlampenbiomikroskopie, Fluorophotometrie des vorderen Augensegmentes, Laser Flare- und Zellmessung). (Giuliano 2004) Die Resultate einer Studie von Krohne et al. (1998) zeigen, dass der Zusammenbruch der BKWS, bewertet mittels des Laser-Flaremeters, am stärksten mit Flurbiprofen, gefolgt von Diclofenac und Suprofen, die noch besser als 0,125 % oder 1 % Prednisolonacetat wirken, limitiert werden kann. (Krohne, Gionfriddo et al. 1998) Eine andere Studie, in welcher der stabilisierende Effekt von 1 %-igen lokalen Entzündungshemmern auf den durch Parazentese induzierten Zusammenbruch der BKWS gemessen wurde, zeigte dass Diclofenac effektiver in der Stabilisierung der BKWS war als Flurbiprofen, Suprofen und Tolmetin. (Ward 1996) Lokale NSAIDs hemmen die COX und damit die Prostaglandinsynthese und führen zu einem verminderten uveoskleralen Abfluss, welcher wiederum zu einem Anstieg des IOD führt. (Wilkie 1990) Lokal appliziertes 1 %-iges Prednisolon-Acetate und 0,1 %-iges Dexamethason erreichen therapeutische Konzentrationen im Kammerwasser und führen zu einer potenten Stabilisierung der BKWS, und damit zu einer verminderten Proteinexsudation ins Kammerwasser. (Holmberg and Maggs 2004) Systemische NSAIDs wie das Flunixin-Meglumin stabilisieren die BKWS und werden unmittelbar präoperativ eingesetzt, da sie zusätzlich eine Miosis verhindern. (Holmberg and Maggs 2004) Carprofen inhibierte in einer Studie 71 % des Flares in der vorderen Augenkammer im Vergleich zu den Kontrolltieren und wird daher postoperativ eingesetzt. Die Hunde zum ZP 3 hatten bereits über mehrere Tage lokale und auch systemische Entzündungshemmer, die einerseits zu einer Stabilisierung der BKWS und andererseits zu einem verminderten uveoskleralen Abfluss geführt haben, und zeigten damit einen höheren IOD zum ZP 3 im Vergleich zum ZP 1.

Die Resultate der Spearman-Korrelationen ergab eine positive Korrelation zwischen den Parametern „Alter“ und „Phakoemulsifikationszeit“, d. h. je älter die Hunde waren, desto länger war die benötigte Phakoemulsifikationszeit und damit auch die angewandte Phakoemulsifikationsenergie. Die Linsen älterer Hunde sind aufgrund der konstant zunehmenden Dichte der Linsenfasern härter, da zeitlebens vom Linsenepithel neue Linsenfasern gebildet werden, die sich zwiebelschalenartig um den Linsenkern legen. Da die Linsenfasern hierbei zusammengedrückt werden, wird die Linse nicht grösser, jedoch härter (Nukleosklerose). (Slatter 2001; Martin 2005) Der Grad der Nukleosklerose und das Alter von Menschen und Hunden beeinflusst die Härte der Linse. (Heyworth, Thompson et al. 1993) Härtere Linsen beim Menschen sind mit einem postoperativ erhöhten Grad an Flare in der vorderen Augenkammer assoziiert, welcher mit der stärkeren intraoperativen Manipulation und der längeren Operationszeit in Zusammenhang steht. (Ursell, Spalton et al. 1997) Beim Menschen korrelierte die benötigte kumulative Phakoemulsifikationsenergie mit der Dichte kataraktöser Linsen. Um eine härtere und dichtere Linse, wie sie auch bei älteren Hunden vorkommt, mittels Phakoemulsifikation zu entfernen, ist ein höherer Energieaufwand bzw. eine längere Phakoemulsifikationszeit notwendig. Dies erklärt die errechnete Korrelation zwischen den Parametern „Alter“ und „Phakoemulsifikationszeit“.

In der Überlebenszeitanalyse wurden tendenziell weniger Ereignisse in der Gruppe N (3/31) als in der Gruppe S (12/59) beobachtet. Man muss allerdings bei der Interpretation dieser Beobachtung sehr vorsichtig sein, da man in der Gruppe N insgesamt nur wenige Ereignisse beobachtet hat. Um eine sichere Aussage bezüglich eines Unterschieds zwischen den beiden Gruppen treffen zu können, ist es generell wünschenswert, mindestens 10 Ereignisse in jeder Gruppe zu haben. In der Gruppe N trat das Ereignis „Uveitis“ (1/31) weniger häufig auf mit einer Überlebensrate von 97 % bis Evaluationsende, im Vergleich zur Gruppe S (10/59) mit einer Überlebensrate von 83% bis Evaluationsende. Auch hier hat man aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen das Problem, keine sichere Aussage treffen zu können, in wie weit die lokale Therapie das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“ wirklich beeinflusst hat. In der bivariaten Betrachtung bezüglich des Einflusses der Parameter „Alter“ und „lokale Therapie“ auf das Ereignis „Uveitis“ hatte nur das „Alter“ einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“. Eine Erklärung für dieses Resultat ist, dass der Einfluss des Parameters „Alter“ einen stärkeren Einfluss auf das Ereignis „Uveitis“ hat, als der Parameter „lokale Therapie“.

Das Alter der Hunde zeigte in der statistischen Auswertung sowohl einen signifikanten (univariate $P = 0,01$ und bivariate Cox-Regression $P = 0,03$) als auch einen tendenziellen (multiple Cox-Regression $P = 0,06$) Einfluss auf das Auftreten des Ereignisses „Uveitis“, d. h. das Ereignis „Uveitis“ tritt häufiger bei älteren Hunden auf. Die Linsen älterer Hunde haben

einen höheren Gehalt an potenten Linsenantigenen (inkomplette α -Kristalline, Albuminoide) als die Linsen jüngerer Hunde und können daher eine stärkere Form der LIU entwickeln. (Fischer 1983) Van der Woerd, Nasisse et al. (1992) untersuchten retrospektiv 151 Hunde mit einer LIU und fanden gegenteiliges heraus: Je jünger ein Hund zum Zeitpunkt der Kataraktentstehung, desto schneller und stärker entwickelt er eine LIU. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992) Geht man davon aus, dass analog zur Linse des Menschen, die Linse eines jungen Hundes mehr α -Kristalline enthält als die Linse eines älteren Hundes, dann gelangen bei jungen Hunden mehr α -Kristalline in die vordere Augenkammer während einer Kataraktresorption. Da die T-Zell-Toleranz gegenüber den α -Kristallinen sehr schnell überfordert ist, resultiert daraus eine viel stärkere LIU in jungen Hunden als in älteren. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992) Die LIU älterer Hunde spricht normalerweise erfolgreich auf eine medikamentelle Therapie an. (van der Woerd, Nasisse et al. 1992; Gonzalez-Alonso-Alegre and Rodriguez-Alvaro 2005) Eine mögliche Erklärung für den gefundenen Zusammenhang zwischen dem „Alter“ der Hunde und dem vermehrten Auftreten des Ereignisses „Uveitis“ ist, dass in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen bis auf einen 4-jährigen und einen 5-jährigen Hund, alle Hunde älter als 5 Jahre waren, im Mittel ($x \pm s$) $9,6 \pm 2,3$ Jahre. Daher lag keine repräsentative Anzahl von Hunden aller Altersstufen vor, um einen altersbezogenen Zusammenhang zwischen den Parametern „Alter“ und Ereignis „Uveitis“ zu bestätigen. Zudem sollte man bei der Interpretation von altersassoziierten Resultaten vorsichtig sein, da zum einen das Alter in Jahren angegeben wurde und daher jeweils entweder ab- oder aufgerundet wurde und man zum anderen von der genauen Altersangabe der Besitzer abhängig ist. Wie bereits weiter oben erwähnt, haben ältere Hunde eine härtere Linse und man benötigt daher mehr Phakoemulsifikationsenergie bzw. eine längere Phakoemulsifikationszeit, um die kataraktöse Linse zu entfernen. Aufgrund des grösseren operativen Traumas, haben ältere Patienten mit härteren Linsen auch eine stärkere Trübung des Kammerwassers. (Ursell, Spalton et al. 1997) Es konnte in dieser Studie jedoch weder eine Korrelation zwischen dem „Alter“ der Hunde und einem erhöhten Grad an „Flare zum ZP 2“ erhoben werden, noch eine Korrelation zwischen der benötigten „Phakoemulsifikationszeit“ und dem Parameter „Flare zum ZP 2“. Hunde mit einem grösseren Grad an „Flare zum ZP 2“ hatten jedoch sowohl in der univariaten ($P = 0,01$) als auch in der multiplen ($P = 0,01$) Cox Regression ein signifikant höheres Risiko, das Ereignis „Uveitis“ zu entwickeln.

Die Resultate der Cox-Regression zeigten, dass ältere Hunde ein erhöhtes Risiko hatten, das Ereignis „Glaukom“ zu entwickeln (univariate ($P = 0,08$) und multiple ($P = 0,01$) Cox-Regression). Ein zunehmendes Alter bei Hunden ist mit der Entwicklung einer postoperativen Hypertension assoziiert, da es zum einen durch das erhöhte operative Trauma (längere Phakoemulsifikationszeit, mehr Entzündungszellen und

Entzündungsmediatoren) zu einer stärkeren Uveitis mit folgender Blockade des Kammerwinkels kommen kann, und zum anderen bei älteren Hunden der iridokorneale Winkel eingeengt sein kann. (Smith, Brooks et al. 1996) Hunde mit erhöhtem IOD innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Kataraktoperation könnten aufgrund der hierdurch entstandenen strukturellen Veränderungen des trabekulären Maschenwerks, ein erhöhtes Risiko aufweisen, ein Glaukom in der späten postoperativen Phase zu entwickeln. (Miller, Stanz et al. 1997) Akute (vorübergehende) starke Anstiege des IOD führen besonders zu einer Schädigung der retinalen Ganglien und des Sehnervs. Diese Patienten haben ein höheres Risiko, in der weiteren postoperativen Periode, an einem durch Kollaps der Ziliarkluft entstandenem Glaukom zu erkranken. Dieser Zusammenhang konnte in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden, und es sind zweifellos weitere Faktoren an der Pathogenese eines Glaukoms beteiligt. (Biros, Gelatt et al. 2000; Lannek and Miller 2001) Die häufigste Ursache eines postoperativen Glaukoms ist die Uveitis, in Form einer LIU und/oder einer postoperativen traumatischen Uveitis. (Nasisse and Davidson 1999; Biros, Gelatt et al. 2000; Lannek and Miller 2001; Sigle and Nasisse 2006) In der vorliegenden Studie trat eher bei den älteren Hunden das Ereignis „Uveitis“ auf, und dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass auch eher ältere Hunde das Ereignis „Glaukom“ entwickelten. Auch hier gilt jedoch, dass bei der Beurteilung altersassoziierter Resultate eine Interpretation nur vorsichtig stattfinden sollte.

Ein hoher „IOD zum ZP 3“ hatte in der univariaten einen hochsignifikanten ($P = <0,0001$) und in der multiplen Cox-Regression einen signifikanten ($P = 0,001$; $P = 0,003$) Einfluss auf die Entstehung des Ereignisses „Glaukom“. Nach Lannek und Miller (2001) hat ein starker Anstieg des IOD innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ weder innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ, noch in der langfristigen postoperativen Phase, einen Einfluss auf die Entstehung eines Glaukoms. (Lannek and Miller 2001) Allerdings dürfen solche starken Druckanstiege nicht unberücksichtigt gelassen werden, da sie zu strukturellen Veränderungen der Lamina cribrosa, zu einer Schädigung der vaskulären Strukturen und zu einer daraus folgenden Schädigung des Sehnervs führen können. (Smith, Brooks et al. 1996; Miller, Stanz et al. 1997; Lannek and Miller 2001) Es kam insgesamt bei 8 der 90 operierten Augen zu dem Ereignis „Glaukom“ (Gruppe N 2/31, Gruppe S 6/59). Sechs dieser 8 Augen hatten bereits zum ZP 3 einen Anstieg des IOD > 25 mmHg und entwickelten dann später das Ereignis „Glaukom“. Dies widerspricht jedoch der oben genannten Aussage von Lannek und Miller. (Lannek and Miller 2001) Bei 3 der 8 Augen mit dem Ereignis „Glaukom“, sind die zu vergleichenden Zeitpunkte (ZP 3 und Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses „Glaukom“ in der Überlebenszeitanalyse) zusammengefallen. Das bedeutet, dass der gefundene signifikante Zusammenhang zwischen einem hohen „IOD zum ZP 3“ und dem Auftreten des Ereignisses „Glaukom“, artifiziell hergestellt wurde.

Hinsichtlich des Auftretens des Ereignisses „Glaukom“ zeigten die operierten Augen der Hunde in Gruppe N in der multiplen Cox-Regression (n = 84) ein signifikant (P = 0,03) kleineres Risiko, das Ereignis „Glaukom“ zu entwickeln, als die operierten Augen der Hunde in Gruppe S. Bezogen auf 1 Auge je Hund (n = 43; es wurde jenes Auge gewählt, bei dem ein Ereignis eingetreten ist) hatte die Gruppe N im Vergleich zur Gruppe S ein tendenziell (P = 0,1) kleineres Risiko, das Ereignis „Glaukom“ zu entwickeln. Durch die Analyse bezogen auf 1 Auge je Hund wurde sichergestellt, dass Parameter, wie z. B. „Alter“ oder „Geschlecht“, nicht doppelt gewertet wurden. Dadurch hat man gesehen, dass die Parameter „Alter“ und „lokale Therapie“ im Gegensatz zu dem Parameter „IOD zum ZP 3“ nur noch einen tendenziellen (P = 0,003) Einfluss hatten, und v. a. die Höhe des „IOD zum ZP 3“ einen wichtigen Einfluss auf die Manifestation des Ereignisses „Glaukom“ hat. Die häufigste Ursache, die zu einem Glaukom nach einer Phakoemulsifikation führt, ist die Uveitis im Sinne einer LIU oder einer postoperativen traumatischen Uveitis. Es kommt vor allem im akuten Verlauf einer Uveitis zu einer Obstruktion des Filtrationswinkels des Kammerwassers mit Entzündungszellen, proteinreichem Kammerwasser, Fibrin und Makrophagen und folglich zu einem erhöhten Augeninnendruck. Im chronischen Geschehen steht dann die Formation von Fibrin, die zu vorderen peripheren oder hinteren Synechien, einem Pupillarblock mit folgender Iris bombé oder in der Bildung von präiridialen fibrovaskulären Membranen (PIFMs) resultieren und hierdurch zu einem Sekundärglaukom führen, im Vordergrund. (Gelatt and Brooks 1999) Im perioperativen Zeitraum kommen daher lokale Entzündungshemmer zum Einsatz, deren therapeutisches Ziel es ist, eine Uveitis zu minimieren, und damit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen vorzubeugen. In der vorliegenden Studie wurde entweder ein NSAID (Diclofenac-Na Augentropfen [Voltaren®, Novartis Pharma Schweiz AG, 3001 Bern, Schweiz] oder Diclofenac-Na kombiniert mit Gentamicin Augentropfen [Voltamicin®, Novartis Ophthalmics AG, 8442 Hettlingen, Schweiz]) oder ein steroidales (Dexamethason Augensalbe [Maxidex®, Alcon Pharmaceuticals Ltd., 6331 Hünenberg, Schweiz] oder Dexamethason-Neomycin-Polymyxin-B Augentropfen [Maxitrol®, Alcon Pharmaceuticals Ltd., 6331 Hünenberg, Schweiz]) Augenmedikament eingesetzt. NSAIDs wirken über die Hemmung des Enzyms COX und verhindern die Bildung von Prostaglandinen, die wesentlich am Zusammenbruch der BKWS beteiligt sind. Sie haben gegenüber den SAIDs den Vorteil, dass sie zusätzlich analgetisch wirken, ein geringeres Risiko für die Entstehung einer Sekundärinfektion darstellen und eine Miosis verhindern. (Reddy, Suneetha et al. 2000) Reddy et al. (2000) verglichen in einer prospektiven, randomisierten Doppelblind-Studie den Effekt von 0,1 %-igem Diclofenac-Na mit 1 %-igem Dexamethason-Phosphat hinsichtlich der Kontrolle einer postoperativen Entzündung nach einer komplikationsfreien Phakoemulsifikation beim Menschen. (Reddy, Suneetha et al. 2000) Sie fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

beiden Medikamenten und schlossen daraus, dass Diclofenac-Na ein gleichwertiger und damit ein alternativer Entzündungshemmer zu den SAIDs ist. Weitere Studien aus der Humanophthalmologie bestätigen dies. (Demco, Sutton et al. 1997; Hessemer and Schartner 1997; Laurell and Zetterstrom 2002) In der vorliegenden Studie konnte mittels der multiplen Cox-Regression kein Einfluss des Parameters „lokale Therapie“ auf die Entstehung des Ereignisses „Uveitis“ gefunden werden, woraus man schliessen kann, dass sowohl NSAIDs als auch SAIDs gleich effektiv in der Therapie einer Uveitis sind.

6.4.1 Schlussfolgerung

Die Resultate dieser Studie haben gezeigt, dass lokale NSAIDs eine effektive Alternative zu den lokalen SAIDs in der perioperativen entzündungshemmenden Therapie darstellen.

Aufgrund der systemischen Resorption und den damit verbundenen möglichen systemischen Wirkungen lokaler SAIDs, sollte man beim diabetischen Hunde zur lokalen entzündungshemmenden Therapie bevorzugt NSAIDs einsetzen.

6.4.2 Anmerkung zur Durchführung retrospektiver Studien

Zum Schluss möchte ich noch die wichtigsten Probleme, die in einer retrospektiven Studie auftreten können, erläutern. Retrospektive Studien können prinzipiell nur einen Hinweis geben und zur Generierung von Hypothesen dienen, stellen aber keinen Beweis für etwas dar. Hierzu sind prospektive Studien notwendig. Zudem ist man auf die Daten angewiesen, die einem bei der Datenanalyse zur Verfügung stehen. Eventuell sind für die Studie wichtige Daten nicht erhoben oder aufgezeichnet worden, und man muss mit lückenhaften Daten arbeiten. Aufgrund fehlender Daten konnte daher, wie in vielen retrospektiven Studien, nicht für alle operierten Augen eine Überlebenszeitanalyse bezogen auf die Ereignisse „Uveitis“, „Glaukom“ und „Netzhautablösung“ gerechnet werden. Es konnten aber auch einige Probleme, die eine retrospektive Studie häufig mit sich bringt, minimiert werden: Die Phakoemulsifikation, sowie prä- und postoperative Untersuchungen wurden von erfahrenen Veterinärophthalmologen durchgeführt und man hat daher mögliche Schwankungen weitestgehend ausgeschlossen.

7 Literaturverzeichnis

- Aguirre, G. D., L. F. Rubin, et al. (1972). "Development of the canine eye." *Am J Vet Res* 33(12): 2399-2414.
- Altmann, D. G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research*. London, Chapman & Hall: p. 187-189, 194-197, 253-257, 365-395, 285-288.
- Ansari, N. H., L. Wang, et al. (1996). "Glucose-dependent formation of free radical species in lens homogenate." *Biochem Mol Med* 59(1): 68-71.
- Bagley, L. H., 2nd and J. D. Lavach (1994). "Comparison of postoperative phacoemulsification results in dogs with and without diabetes mellitus: 153 cases (1991-1992)." *J Am Vet Med Assoc* 205(8): 1165-1169.
- Barnett, K. C. (1981). "Diabetic retinopathy in the dog." *Br J Ophthalmol* 65(5): 312-314.
- Barnett, K. C., J. Sansom, et al. (2001). *Atlas of Canine Ophthalmology*, Saunders (W.B.) Co Ltd: p. 109-120.
- Basher, A. W. and S. M. Roberts (1995). "Ocular manifestations of diabetes mellitus: diabetic cataracts in dogs." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25(3): 661-676.
- Baynes, J. W. (1991). "Role of oxidative stress in development of complications in diabetes." *Diabetes* 40(4): 405-412.
- Beam, S., M. T. Correa, et al. (1999). "A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases." *Vet Ophthalmol* 2(3): 169-172.
- Berman (1994). *Biochemistry of Cataracts. Pathobiology of Ocular Disease*. A. Garner and G. K. Klintworth. New York, Marcel Dekker Inc. : p. 544-590.
- Beswick, H. T. and J. J. Harding (1987). "Conformational changes induced in lens alpha- and gamma-crystallins by modification with glucose 6-phosphate. Implications for cataract." *Biochem J* 246(3): 761-769.
- Biros, D. J., K. N. Gelatt, et al. (2000). "Development of glaucoma after cataract surgery in dogs: 220 cases (1987-1998)." *J Am Vet Med Assoc* 216(11): 1780-1786.
- Blakytyn, R. and J. J. Harding (1992). "Glycation (non-enzymic glycosylation) inactivates glutathione reductase." *Biochem J* 288 (Pt 1): 303-307.
- Blakytyn, R. and J. J. Harding (1992). "Prevention of cataract in diabetic rats by aspirin, paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen." *Exp Eye Res* 54(4): 509-518.
- Bron, A. J., N. A. Brown, et al. (1998). "The lens and cataract in diabetes." *Int Ophthalmol Clin* 38(2): 37-67.
- Bron, A. J., J. Sparrow, et al. (1993). "The lens in diabetes." *Eye* 7 (Pt 2): 260-275.
- Cheng, H. M. and R. G. Gonzalez (1986). "The effect of high glucose and oxidative stress on lens metabolism, aldose reductase, and senile cataractogenesis." *Metabolism* 35(4 Suppl 1): 10-14.
- Chung, S. S., E. C. Ho, et al. (2003). "Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress." *J Am Soc Nephrol* 14(8 Suppl 3): 233-236.

- Chylack, L. T., Jr. and H. M. Cheng (1978). "Sugar metabolism in the crystalline lens." *Surv Ophthalmol* 23(1): 26-37.
- Collins, B. K. and C. P. Moore (1999). *Diseases and Surgery of the Canine Anterior Uvea. Veterinary Ophthalmology.* K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins: p. 771.
- Davidson, M. G., M. P. Nasisse, et al. (1991). "Phacoemulsification and intraocular lens implantation: a study of surgical results in 158 dogs " *Prog Vet Comp Ophthalmol*(1): 233-238.
- Davidson, M. G., M. P. Nasisse, et al. (1990). "Success rates of unilateral vs. bilateral cataract extraction in dogs." *Vet Surg* 19(3): 232-236.
- Davidson, M. G. and S. R. Nelms (1999). *Diseases of the Lens and Cataract Formation. Veterinary Ophthalmology.* K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins: p. 797-821.
- Demco, T. A., H. Sutton, et al. (1997). "Topical diclofenac sodium compared with prednisolone acetate after phacoemulsification-lens implant surgery." *Eur J Ophthalmol* 7(3): 236-240.
- Denis, H. M., D. E. Brooks, et al. (2003). "Detection of anti-lens crystallin antibody in dogs with and without cataracts." *Vet Ophthalmol* 6(4): 321-327.
- DeSantis, L. M. and P. N. Patil (1994). *Pharmacokinetics. Haverens`s Ocular Pharmacology.* T. F. Mauger and E. L. Craig. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc.: p. 22-52.
- Drazner, F. H. (1987). *Small Animal Endocrinology.* New York, Churchill Livingstone Inc.: p. 201-211.
- Dziezyc, J. (1990). "Cataract surgery. Current approaches." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(3): 737-754.
- Eichenbaum, J. D., D. W. Macy, et al. (1988). "Effect in Large Dogs of Ophthalmic Prednisolone Acetate on Adrenal Gland and Hepatic Function." *Journal of the American Animal Hospital Association* 24: 705-709.
- Feldman, E. C. and R. W. Nelson (1996). *Canine and feline endocrinology and reproduction.* Philadelphia, W.B. Saunders Co.: p. 385-386.
- Feldman, E. C. and R. W. Nelson (2004). *Glucocorticoid Therapy. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction.* E. C. Feldman and R. W. Nelson. St. Louis, Saunders: p. 464-483.
- Fischer, C. A. (1983). *Lens-induced Uveitis. Comparative ophthalmic pathology.* R. L. Peiffer. Springfield, Charles C Thomas: p. 254-263.
- Flach, A. J. (2002). "Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology." *Int Ophthalmol Clin* 42(1): 1-11.
- Forth, W. (2001). *Antiphlogistika und Immuntherapeutika. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* W. Forth, D. Henschler and W. Rummel. München Jena, Urban & Fischer Verlag: p. 369-374.
- Fraunfelder, F. T. and S. M. Meyer (1987). "Systemic reactions to ophthalmic drug preparations." *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 2(4): 287-293.

- Ganea, E. and J. J. Harding (2006). "Glutathione-related enzymes and the eye." *Curr Eye Res* 31(1): 1-11.
- Gaynes, B. I. and R. Fiscella (2002). "Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review." *Drug Saf* 25(4): 233-250.
- Gelatt, K. N. (2000). *Diseases and Surgery of the Canine Lens. Essentials of Veterinary Ophthalmology*, Blackwell Publishers: p. 227-245.
- Gelatt, K. N. and D. E. Brooks (1999). *The Canine Glaucomas. Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins: p. 701-754.
- Ghate, D. and H. F. Edelhauser (2006). "Ocular drug delivery." *Expert Opin Drug Deliv* 3(2): 275-287.
- Gilger, B. C., D. A. Wilkie, et al. (1994). "Die Anwendung der Phakofragmentation und Aspiration sowie der Intraokularlinsenimplantation in der veterinärmedizinischen Kataraktchirurgie." *Kleintierpraxis* 39: 631-645.
- Giuliano, E. A. (2004). "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34(3): 707-723.
- Glaze, M. B., M. A. Crawford, et al. (1988). "Ophthalmic corticosteroid therapy: systemic effects in the dog." *J Am Vet Med Assoc* 192(1): 73-75.
- Glover, T. D. and G. M. Constantinescu (1997). "Surgery for cataracts." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(5): 1143-1173.
- Gonzalez-Alonso-Alegre, E. and A. Rodriguez-Alvaro (2005). "Spontaneous resorption of a diabetic cataract in a geriatric dog." *J Small Anim Pract* 46(8): 406-408.
- Good, K. L., D. J. Maggs, et al. (2003). "Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus." *Am J Vet Res* 64(1): 7-11.
- Green, H. and S. A. Solomon (1959). "Hexokinase of rabbit lenses; effect of age of animal." *AMA Arch Ophthalmol* 61(4): 616-625.
- Gum, G. G., K. N. Gelatt, et al. (1999). *Physiology of the Eye. Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins: p. 162-173.
- Guptill, L., L. Glickman, et al. (1999). *Is canine diabetes on the increase? Recent Advances in Clinical Management of Diabetes mellitus. Symposium of North American Veterinary Conference, Orlando, FL.*
- Guptill, L., L. Glickman, et al. (2003). "Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999)." *Vet J* 165(3): 240-247.
- Herrtage, M. E. (1996). *Nebennieren. Kompendium der Endokrinologie Hund und Ktze*. M. Hutchison. Hannover, Schlütersche Verlagsgesellschaft und Druckerei GmbH & Co.: p. 74-103.
- Hessemer, V. and H. Schartner (1997). "[Minor effect of anti-inflammatory therapy on intraocular inflammation after minimally invasive phacoemulsification]." *Ophthalmologie* 94(1): 30-32.
- Heyworth, P., G. M. Thompson, et al. (1993). "The relationship between clinical classification of cataract and lens hardness." *Eye* 7 (Pt 6): 726-730.

Holmberg, B. J. and D. J. Maggs (2004). "The use of corticosteroids to treat ocular inflammation." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34(3): 693-705.

Janes, R. G. and J. F. Stiles (1963). "The penetration of cortisol into normal and pathologic rabbit eyes." *Am J Ophthalmol*(56): 84-89.

Jedziniak, J. A., L. T. Chylack, Jr., et al. (1981). "The sorbitol pathway in the human lens: aldose reductase and polyol dehydrogenase." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20(3): 314-326.

Kador, P. F. (1994). *Biochemistry of the Lens: Intermediary Metabolism and Sugar Cataract Formation. Principles and Practice of Ophthalmology.* D. M. Albert and F. A. Jakobiec. Philadelphia, W.B. Saunders Company: p. 146-167.

Kaiser, T. (2003). *Untersuchungen zur Verteilung von Dexamethason im Hundeauge nach lokaler Behandlung.* Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie. Hannover, Tierärztliche Hochschule 1-127.

Kemppainen, R. J. (1984). "Effects of glucocorticoids on endocrine function in the dog." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 14(4): 721-730.

Kinoshita, J. H. (1965). "Cataracts in galactosemia. The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture." *Invest Ophthalmol* 4(5): 786-799.

Kinoshita, J. H. (1974). "Mechanisms initiating cataract formation. Proctor Lecture." *Invest Ophthalmol* 13(10): 713-724.

Kraft, W. (2000). *Leber. Kleintierkrankheiten Band 1 Innere Medizin.* W. Kraft and J. Hirschberger. Stuttgart, Verlag Eugen Ulmer: p. 589.

Krohne, S. G., J. Gionfriddo, et al. (1998). "Inhibition of pilocarpine-induced aqueous humor flare, hypotony, and miosis by topical administration of anti-inflammatory and anesthetic drugs to dogs." *Am J Vet Res* 59(4): 482-488.

Labetoulle, M., E. Frau, et al. (2005). "Systemic adverse effects of topical ocular treatments." *Presse Med* 34(8): 589-595.

Lackner, P. A., L. Rodriguez, et al. (1997). "Age-dependent lens changes in galactose-fed dogs." *Exp Eye Res* 64(3): 431-436.

Landry, M. P., I. P. Herring, et al. (2004). "Funduscopic findings following cataract extraction by means of phacoemulsification in diabetic dogs: 52 cases (1993-2003)." *J Am Vet Med Assoc* 225(5): 709-716.

Lannek, E. B. and P. E. Miller (2001). "Development of glaucoma after phacoemulsification for removal of cataracts in dogs: 22 cases (1987-1997)." *J Am Vet Med Assoc* 218(1): 70-76.

Laurell, C. G. and C. Zetterstrom (2002). "Effects of dexamethasone, diclofenac, or placebo on the inflammatory response after cataract surgery." *Br J Ophthalmol* 86(12): 1380-1384.

Leasure, J., K. N. Gelatt, et al. (2001). "The relationship of cataract maturity to intraocular pressure in dogs." *Vet Ophthalmol* 4(4): 273-276.

Lee, A. Y., S. K. Chung, et al. (1995). "Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(7): 2780-2784.

- Lee, A. Y. and S. S. Chung (1999). "Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract." *Faseb J* 13(1): 23-30.
- Lou, M. F., J. E. Dickerson, Jr., et al. (1988). "Glutathione depletion in the lens of galactosemic and diabetic rats." *Exp Eye Res* 46(4): 517-530.
- Marmor, M., P. Willeberg, et al. (1982). "Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs." *Am J Vet Res* 43(3): 465-470.
- Martin, C. L. (1999). Ocular manifestations of systemic disease. *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins: p. 1422-1445.
- Martin, C. L. (2005). Anamnesis and the Ophthalmic Examination. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. C. L. Martin. London, Manson Publishing: p. 34-35.
- Martin, C. L. (2005). Anterior Uvea and Anterior Chamber. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. C. L. Martin. London, Manson Publishing: p. 298-336.
- Martin, C. L. (2005). Glaucoma. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. C. L. Martin. London, Manson Publishing: p. 337-339.
- Martin, C. L. (2005). Lens. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. C. L. Martin. London, Manson Publishing Ltd: p. 369-395.
- Martin, C. L. (2005). Ophthalmic Pharmacology. *Ophthalmic Disease in Veterinary Medicine*. C. L. Martin. London, Manson Publishing: p. 57-63.
- Mathis, G. A. (1999). Clinical Ophthalmic Pharmacology and Therapeutics: Part 1 Ocular Drug Delivery. *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Baltimore, LippincottWilliams & Wilkins: p. 291-296.
- McGhee, C. N., S. Dean, et al. (2002). "Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks." *Drug Saf* 25(1): 33-55.
- Miller, P. E., K. M. Stanz, et al. (1997). "Mechanisms of acute intraocular pressure increases after phacoemulsification lens extraction in dogs." *Am J Vet Res* 58(10): 1159-1165.
- Miller, T. R., R. D. Whitley, et al. (1987). "Phacofragmentation and aspiration for cataract extraction in dogs: 56 cases (1980-1984)." *J Am Vet Med Assoc* 190(12): 1577-1580.
- Milne, E. M. (1996). Kapitel 5 Langerhanssche Inseln. *Kompendium der Endokrinologie Hund und Katze*. M. Hutchison. Hannover, Schlütersche: p. 104-118.
- Mitton, K. P., T. Dzialoszynski, et al. (1997). "Cysteine and ascorbate loss in the diabetic rat lens prior to hydration changes." *Curr Eye Res* 16(6): 564-571.
- Moore, D. L., G. J. McLellan, et al. (2003). "A study of the morphology of canine eyes enucleated or eviscerated due to complications following phacoemulsification." *Vet Ophthalmol* 6(3): 219-226.
- Murphy, C. J., E. Feldman, et al. (1990). "Iatrogenic Cushing's Syndrome in a Dog Caused by Topical Ophthalmic Medications." *Journal of the American Animal Hospital Association* 26: 640-642.
- Narfström, K. and B. Ekestén (1999). Diseases of the Canine Ocular Fundus. *Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: p. 869.

- Nasissse, M. P. and M. G. Davidson (1999). Surgery of the Lens. Veterinary Ophthalmology. K. N. Gelatt. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: p. 827-856.
- Nelson, R. W. (2005). Chapter 241: Diabetes mellitus. Textbook of Veterinary Internal Medicine. S. J. Ettinger, W.B. Saunders Company 1: p. 1563-1591.
- Nelson, R. W. and C. G. Couto (2006). Kaniner Diabetes mellitus. Innere Medizin der Kleintiere. R. W. Nelson and C. G. Couto. München Jena, Urban & Fischer Bei Elsevier: p. 781-799.
- Nickel, R., A. Schummer, et al. (2003). Sehorgan, Organum Visum. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4. Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen. R. Nickel, A. Schummer, E. Seiferle and G. Böhme. Stuttgart, Verlag Paul Parey: p. 409-410; 426-427.
- Obrosova, I., A. Faller, et al. (1997). "Glycolytic pathway, redox state of NAD(P)-couples and energy metabolism in lens in galactose-fed rats: effect of an aldose reductase inhibitor." Curr Eye Res 16(1): 34-43.
- Ohman, L., L. E. Edqvist, et al. (1982). "Absorption of topically applied hydrocortisone from the eye of the rhesus monkey." Acta Ophthalmol (Copenh) 60(1): 106-112.
- Okuda, J., M. Kawamura, et al. (1987). "Anomeric preference in uptake of D-glucose and of D-galactose by rat lenses." Curr Eye Res 6(10): 1223-1226.
- Old, S. E., D. A. Carper, et al. (1995). "Na,K-ATPase response to osmotic stress in primary dog lens epithelial cells." Invest Ophthalmol Vis Sci 36(1): 88-94.
- Paterson, C. A. and N. A. Delamere (1992). The Lens. Adler's Physiology of the Eye. W. M. Hart. St. Louis, Mosby Year Book: p. 348-390.
- Paulsen, M. E., J. D. Lavach, et al. (1986). "The Effect of Lens-Induced Uveitis on the Success of Extracapsular Cataract Extraction: A Retrospective Study of 65 Lens Removals in Dog." Journal of the American Animal Hospital Association 22: 49-56.
- Peiffer, R. L., K. N. Gelatt, et al. (1977). "Diabetic Cataracts in the Dog." Canine Practice 4: 18-22.
- Preet, A., B. L. Gupta, et al. (2005). "Efficacy of lower doses of vanadium in restoring altered glucose metabolism and antioxidant status in diabetic rat lenses." J Biosci 30(2): 221-230.
- Rathbun, W. B. (1980). "Biochemistry of the lens and cataractogenesis: current concepts." Vet Clin North Am Small Anim Pract 10(2): 377-398.
- Reddy, M. S., N. Suneetha, et al. (2000). "Topical diclofenac sodium for treatment of postoperative inflammation in cataract surgery." Indian J Ophthalmol 48(3): 223-226.
- Regnier, A. (1999). Clinical Ophthalmic Pharmacology and Therapeutics: Part 2 Antimicrobials, Anti-Inflammatory Agents, and Antiglaucoma Drugs. Veterinary ophthalmology. K. N. Gelatt. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: p. 308-328.
- Richter, M., F. Guscetti, et al. (2002). "Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats." Am J Vet Res 63(11): 1591-1597.
- Roberts, S. M., J. D. Lavach, et al. (1984). "Effect of ophthalmic prednisolone acetate on the canine adrenal gland and hepatic function." Am J Vet Res 45(9): 1711-1714.

- Salgado, D., R. S. Forrer, et al. (2000). "Activities of NADPH-dependant reductases and sorbitol dehydrogenase in canine and feline lenses." *Am J Vet Res* 61(10): 1322-1323.
- Salgado, D., C. Reusch, et al. (2000). "Diabetic cataracts: different incidence between dogs and cats." *Schweiz Arch Tierheilkd* 142(6): 349-353.
- Samuelson, D. A. (1999). *Ophthalmic Anatomy. Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins: p. 98-110.
- Sato, S., Y. Takahashi, et al. (1991). "Progression of sugar cataract in the dog." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32(6): 1925-1931.
- Sayoko, E. M. and R. L. Paul (2002). Chapter 66 Ocular Pharmacology. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. J. G. Hardman and L. E. Limbird, McGraw-Hill Publishing Co: p. 1821-1848.
- Scagliotti, R. H. (1999). *Comparative Neuro-ophthalmology. Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: p. 1315-1317.
- Schalnus, R. (2003). "Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology." *Ophthalmologica* 217(2): 89-98.
- Schmidt, V. (2000). *Lexikon der Veterinärmedizin*. E. Wiesner and R. Ribbeck. Stuttgart, Enke Verlag. 4: p. 1307.
- Schnorr, B. and M. Kressin (2001). *Entwicklung der Sinnesorgane. Embryologie der Haustiere*. B. Schnorr and M. Kressin. Stuttgart, Enke Verlag: p. 137-141.
- Shell, J. W. (1982). "Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs." *Surv Ophthalmol* 26(4): 207-218.
- Sigle, K. J. and M. P. Nasisse (2006). "Long-term complications after phacoemulsification for cataract removal in dogs: 172 cases (1995-2002)." *J Am Vet Med Assoc* 228(1): 74-79.
- Slatter, D. (2001). *Lens. Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* D. Slatter. Philadelphia, W.B. Saunders Company: p. 381-410.
- Smith, P. J. (1999). *Surgery of the Canine Posterior Segment. Veterinary Ophthalmology*. K. N. Gelatt. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins: p. 941-980.
- Smith, P. J., D. E. Brooks, et al. (1996). "Ocular hypertension following cataract surgery in dogs: 139 cases (1992-1993)." *J Am Vet Med Assoc* 209(1): 105-111.
- Spieß, B. M., S. Nyikos, et al. (1999). "Systemic dexamethasone concentration in horses after continued topical treatment with an ophthalmic preparation of dexamethasone." *Am J Vet Res* 60(5): 571-576.
- Stades, F. C., W. Neumann, et al. (2006). *Fundus und N. opticus. Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt*. F. C. Stades, W. Neumann, M. H. Boeve, B. Spiess and M. Wyman. Hannover, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG: p. 211.
- Stades, F. C., W. Neumann, et al. (1998). *Linse und Glaskörper. Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt*. F. C. Stades, W. Neumann, M. H. Boeve and M. Wyman. Hannover, Schlütersche GmbH & Co. KG, Verlag und Druckerei: p. 155-157.
- Stanley, R. G. (2002). *Ocular clinical pharmacology. Small Animal Clinical Pharmacology*. J. Maddison, S. Page and D. Church. Philadelphia, W.B. Saunders Company: p. 515-523.

- Ursell, P. G., D. J. Spalton, et al. (1997). "Relation between postoperative blood-aqueous barrier damage and LOCS III cataract gradings following routine phacoemulsification surgery." *Br J Ophthalmol* 81(7): 544-547.
- van der Woerdt, A., M. P. Nasisse, et al. (1992). "Lens-induced uveitis in dogs: 151 cases (1985-1990)." *J Am Vet Med Assoc* 201(6): 921-926.
- van der Woerdt, A., D. A. Wilkie, et al. (1993). "Ultrasonographic abnormalities in the eyes of dogs with cataracts: 147 cases (1986-1992)." *J Am Vet Med Assoc* 203(6): 838-841.
- Varma, S. D. (1980). "Aldose reductase and the etiology of diabetic cataracts." *Curr Top Eye Res* 3: 91-155.
- von Eickstedt, K.-W. (1980). Corticotrophins and corticosteroids. *Meyers Side Effects of Drugs*. M. N. G. Dukes, Excerpta Medica: p. 646-649.
- von Engelhardt, W. and G. Breves (2005). *Physiologie der Haustiere*. Stuttgart, Enke Verlag: p.89
- Ward, D. A. (1996). "Comparative efficacy of topically applied flurbiprofen, diclofenac, tolmetin, and suprofen for the treatment of experimentally induced blood-aqueous barrier disruption in dogs." *Am J Vet Res* 57(6): 875-878.
- Wilkie, D. A. (1990). "Control of ocular inflammation." *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(3): 693-713.
- Wilkie, D. A., A. J. Gemensky-Metzler, et al. (2006). "Canine cataracts, diabetes mellitus and spontaneous lens capsule rupture: a retrospective study of 18 dogs." *Vet Ophthalmol* 9(5): 328-334.
- Wilkinson, J. S. (1960). "Spontaneous diabetes mellitus." *Veterinary Record* 72: 548-554.
- Williams, D. L. (2004). "Lens morphometry determined by B-mode ultrasonography of the normal and cataractous canine lens." *Vet Ophthalmol* 7(2): 91-95.
- Wolff, S. P. and R. T. Dean (1987). "Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes." *Biochem J* 245(1): 243-250.
- Wolff, S. P., Z. Y. Jiang, et al. (1991). "Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing." *Free Radic Biol Med* 10(5): 339-352.
- Wyman, M., S. Sato, et al. (1988). "The dog as a model for ocular manifestations of high concentrations of blood sugars." *J Am Vet Med Assoc* 193(9): 1153-1156.
- Zhao, W., P. S. Devamanoharan, et al. (2000). "Diabetes-induced biochemical changes in rat lens: attenuation of cataractogenesis by pyruvate." *Diabetes Obes Metab* 2(3): 165-174.

8 Danksagung

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. Bernhard Spiess für die Übernahme des Referats.

Ein weiteres Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. Thomas Lutz für die Übernahme des Korreferats.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. Marianne Richter für die Überlassung des Dissertationsthemas und ihre jederzeit gewährte Unterstützung.

Ein herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. Malgorzata Roos der Abteilung für Biostatistik des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich für die hervorragende Hilfe und die vielen Ideen bei der statistischen Auswertung.

Vielen lieben Dank an Frau Dr. Stephanie Germann und Frau Dr. Antonella Rampazzo für die Durchführung und die Hilfe bei den ophthalmologischen Nachkontrollen.

Ich möchte mich auch bei Frau Dr. Shirin Hertslet bedanken, durch die ich mein Interesse in der Ophthalmologie entdeckt habe.

Vielen lieben Dank an meine Freundin Käthe für die Kaffees, Tees und sportlichen Aktivitäten hier am Tierspital.

Ich möchte mich auch bei meiner lieben Freundin Steffi für die schöne Zeit hier in Zürich und ihre Freundschaft bedanken.

Vorallem danke ich von Herzen meinem Papa, meiner Mama und Peter und meinen Grosseltern Nana und Vati, die immer für mich da waren und mir dies alles ermöglicht haben.

Am Schluss möchte ich mich bei meinem Herz Fabi für seine Unterstützung, Verständnis und Liebe bedanken und freue mich auf unsere gemeinsame Zukunft.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Franziska Lucia Wahl
geboren am 09.08.1979 in
Ludwigshafen am Rhein
Deutschland

Hochschulausbildung

- Seit März 2006: Dissertation in der Abteilung für Ophthalmologie der
Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich
- 17.02.2006: Erhalt der Approbation zur Tierärztin
- 2001 - 2006: Studium der Veterinärmedizin an der Justus-von-Liebig-
Universität Giessen, Deutschland
- 2000 - 2001: Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen
Hochschule Hannover, Deutschland

Schulbildung

- 1990 - 1999: Besuch des Paul-von-Denis-Gymnasiums in
Schifferstadt, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
- 1986 - 1990: Besuch der Grundschule in Schauernheim