

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KLEINE HAUSTIERE

DIE OSMOLARITÄT DES TRÄNENFILMS
BEI HUND, KATZE UND PFERD

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES
DOKTORS DER VETERINÄRMEDIZIN
AN DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
REGINA MARIA ELFRIEDE KORTH
TIERÄRZTIN
AUS KRANENBURG

BERLIN 2010

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN
FACHBEREICH VETERINÄRMEDIZIN

JOURNAL-Nr.: 3420

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. vet. L. Brunnberg
Erster Gutachter: Frau Prof. Dr. med. vet. J. C. Eule
Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. med. vet. R. Klopffleisch
Dritter Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. vet. H. Hartmann

Deskriptoren nach CAB-Thesaurus:
tears, osmolarity, diagnostic techniques, cats, dogs, horses

Tag der Promotion: 5. November 2010

Für meine Eltern

Dr. med. Dieter und Gisela Korth

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	3
2.1	Die Anatomie der Augenoberfläche	3
2.2	Zur Physiologie des Tränenfilms	8
2.3	Pathologische Phänomene von Augenoberfläche und Tränenfilm 12	
2.3.1	Keratokonjunctivitis sicca	12
2.3.2	Hyperosmolarität	13
2.3.3	Relevante Pathologien der Haussäugetiere	15
2.4	Tränenfilmosmolarität als klinischer Parameter	15
2.4.1	Stand der humanmedizinischen Forschung	16
2.4.2	Osmometrie	17
3	Material und Methoden	21
3.1	Material	21
3.2	Methode	22
3.2.1	Osmolaritätsmessung	24
3.2.2	Schirmer Tränen Test	25
3.2.3	Spaltlampenuntersuchung	25
3.2.4	Befundkategorien	26
3.3	Statistik	27
3.3.1	Ermittlung von Referenzwerten	27
3.3.2	Korrelationen	29
3.3.3	Varianzanalysen	30
3.3.4	Missing Values	35

4 Ergebnisse	37
4.1 Ergebnisse Hund	37
4.1.1 Wiederholungsmessungen Hund	38
4.1.2 Sonstige Ergebnisse Hund	40
4.2 Ergebnisse Katze	40
4.2.1 Die Osmolarität des Tränenfilms der Katze	40
4.2.2 Wiederholungsmessungen Katze	41
4.2.3 Sonstige Ergebnisse Katze	42
4.3 Ergebnisse Pferd	42
4.3.1 Die Osmolarität des Tränenfilms des Pferdes	42
4.3.2 Wiederholungsmessungen Pferd	43
4.3.3 Sonstige Ergebnisse Pferd	45
5 Diskussion	49
6 Zusammenfassung	55
7 Summary	57
Literaturverzeichnis	58
A Daten Hund	73
A.1 Daten Einzelmessungen	73
A.2 Daten Wiederholungsmessungen	79
B Daten Katze	81
B.1 Daten Einzelmessungen	81
B.2 Daten Wiederholungsmessungen	84
C Daten Pferd	85
C.1 Daten Einzelmessungen	85
C.2 Daten Wiederholungsmessungen	88
D Technische Gerätekontrolle	89
E Klimadaten	91
F Statistische Auswertung über SPSS	93
F.1 Ergebnisse Hund	94

F.2 Ergebnisse Katze	100
F.3 Ergebnisse Pferd	115
G Besitzerinformation	131
Danksagung	131
Publikationsverzeichnis	133
Selbständigkeitserklärung	135

Kapitel 1

Einleitung

In der Humanmedizin werden Osmolarität als klinischer Parameter und *Osmoprotektion als therapeutisches Prinzip* [87] vielversprechend diskutiert. Neueste Untersuchungen deuten auf Osmolaritätsverschiebungen als pathognomonisches Zeichen einer Entzündung [122]. Tomlinson [131] etwa sieht in der Bestimmung der Osmolarität den neuen Goldstandard in der Diagnostik der Keratokonjunctivitis sicca (KCS).

Tränen enthalten neben der wässrigen Phase u. a. Natriumionen, deren Gehalt im Rahmen einer Messung der Osmolarität (Anzahl osmotisch aktiver Teilchen pro Liter Lösung) bestimmt werden können. Hyperosmolarität ([40]) durch eine veränderte Trändendynamik löst Entzündungsreaktionen an Hornhaut und Bindegewebe aus [75, 76, 83], welche zu schweren Schädigungen des Auges führen können. Das klassische Krankheitsbild ist hierbei die KCS respektive Dry Eye Syndrome/Trockenes Auge. Mit der Entwicklung portabler Osmometer (Lab-on-a-Chip-Verfahren) sind in der Humanmedizin seit Ende 2008 neue Möglichkeiten für den klinischen Gebrauch geschaffen worden [115]. Die vorliegende Arbeit schafft eine Basis, diesen Parameter auch in der veterinärmedizinischen Augenheilkunde nutzen zu können.

Die Osmolarität des Tränenfilms wird bei Menschen neben intrinsischen Faktoren (Geschlecht, Alter, Hormonstatus, Anatomie des Auges) auch von externen Einflüssen wie Umweltfaktoren (Ernährungsmängel, Umgebung (Raucherhaushalt), Operationstraumata, Intoxikationen, Medikamente etc.) bestimmt [24, 135]. Das moderne Haustier ist in vergleichbare Lebenskontexte eingebunden. Darüber hinaus sind in der Veterinärmedizin Prädispositionen für Erkrankungen bekannt (z.B. beim Cavalier King Charles Spaniel, West Highland White Terrier, siehe Kap. 2.3), die mit einer Dysbalance dieses Parameters einhergehen.

Die hiermit erstmals vorgelegten Informationen zur bis dato nicht beschrie-

benen Osmolarität des Tränenfilms unserer klassischen Haussäugetiere bilden die Grundlage, die Veterinärophthalmologie um ein schonendes Diagnoseverfahren bereichern zu können und neue Perspektiven für ätiologieorientierte Therapieansätze zu eröffnen [70, 71].

Kapitel 2

Literaturübersicht

2.1 Die Anatomie der Augenoberfläche

Das zentrale Element des in der knöchernen Augenhöhle (Orbita) liegenden Sehorgans bildet der Augapfel (Bulbus oculi), welcher durch drei konzentrische Wandschichten begrenzt wird: Die innere Augenhaut (Tunica interna, auch Netzhaut), die mittlere Augenhaut (Tunica vasculosa, Uvea) aus Aderhaut (Choroidea), Ziliarkörper (Corpus ciliare) und Regenbogenhaut (Iris) und die äußere Augenhaut aus Lederhaut (Sklera) und Hornhaut (Kornea) (Abb. 1). Während der Augapfel der Fleischfresser mit einem mittleren Durchmesser von 20 bis 24 mm nahezu kugelförmig ist, zeigt sich der der Pferde eher oval (Diameter quer ca. 50 mm, Diameter längs 45 mm, Diameter vertikal 42 mm). In Relation zur Körpergröße besitzen Katzen unter unseren Haussäugetieren den größten Augapfel [66]. Dem Bulbus sind unterschiedliche Adnexe (Organa oculi accessoria) angegliedert. Die Augenoberfläche wird durch die Hornhaut, die Bindehaut (Konjunktiva), den Limbus (Übergang zwischen Horn- und Bindehaut), die Lider (Palpabrae) und den Tränenapparat (Apparatus lacrimalis) gebildet.

Die Kornea am vorderen Augenpol ist der transparente Anteil der äußeren Augenhaut. Die zentrale Vorwölbung heißt Vertex corneae, den Übergang zur weißen Augenhaut der Tunica fibrosa bildet der sogenannte Limbus corneae. Die Hornhaut der Fleischfresser ist kreisrund, die des Pferdes eiförmig (nasal stumpfer, temporal spitzerer Randsaum) [37].

Im histologischen Aufbau zeigt sich das vordere Hornhautepithel (Epithelium anterior corneae) als mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, dessen Basalmembran die Bowman-Membran (Lamina limitans anterior corneae) ist.

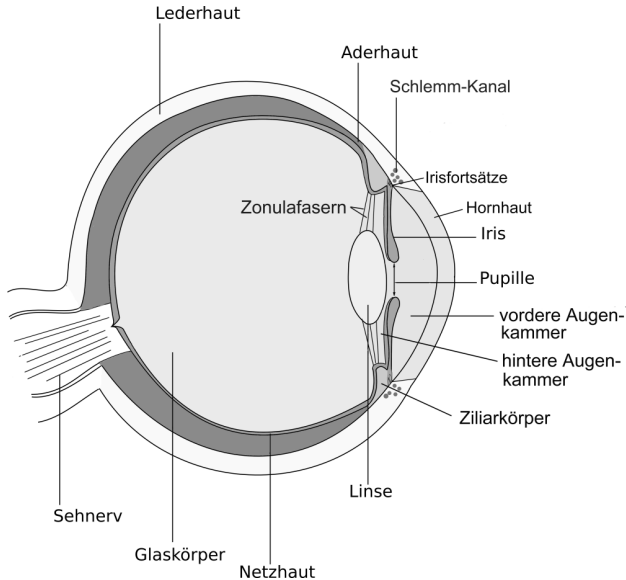


Abbildung 1: Aufbau des Auges (Mensch)¹

Das Epithel bildet eine Diffusionsbarriere zum Schutz des kornealen Stromas vor dem Eindringen von Wasser. Das gefäßlose Hornhautstroma ist aus lamellär geschichteten Kollagenfaserbündeln und einer wässrigen Grundsubstanz aufgebaut. In ihr verlaufen marklose sensible und vegetative Nervenfasern. Die nutritive Versorgung erfolgt über Diffusion aus dem peripheren arteriellen Randschlingennetz, durch die Tränenflüssigkeit und durch das Kammerwasser der vorderen Augenkammer. Es folgt die feinfibrilläre Descemet-Membran als hintere Grenzschicht. Die innerste Schicht bildet ein einschichtiges Plattenepithel, welches als endotheliale Auskleidung der vorderen Augenkammer fungiert. Diese Versiegelung unterstützt die selektive Diffusion von Wasser zum Erhalt der kornealen Transparenz und sezerniert Proteine für die Struktur der Descemet-Membran [78].

Die Konjunktiva ist eine schleimhautähnliche Fortsetzung der äußeren Haut. Die Bindehaut bedeckt die Hinterfläche der Lider als Conjunctiva tarsi superior und inferior, geht dann als Conjunctiva fornix in die obere und untere Umschlagfalte über und liegt dem Augapfel als Conjunctiva bulbi auf. Sie überzieht das über der Lederhaut liegende lockere episklerale Gewebe

¹<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Auge.png>, Wikipedia Creative Commons (cc-by-sa).

und die Oberfläche der Hornhaut als *Conjunctiva corneae*. Die Hornhaut ist kälte- und schmerzempfindlich. Der *Limbus corneae* bildet als leichte Rinne den Saum im Übergang der Hornhaut auf die Sklera [28].

Die Lider bestehen aus der äußeren Haut mit Schweiß- und Talgdrüsen sowie Härchen, dem ringförmigen Schließmuskel *Orbicularis oculi*, der leicht gewölbten Tarsalplatte mit den Meibom Drüsen (Talgdrüsen, welche am freien Lidrand münden) und der fest verwachsenen Lidbindehaut. Beim Menschen begrenzen die Wimpern (*Cilia*) den freien Rand der Lider zur Lidspalte; Hund und Katze hingegen tragen am Oberlid kaum bis keine Zilien [37, 112]. Den Lidrand säumen lange und kräftige Tasthaare [81]. Durch den Bau der Lider können Haut- und Bindehauterkrankungen auf das Auge übergreifen. Nach klassischer Definition setzt sich der Tränenapparat aus der Tränendrüse (*Glandula lacrimalis*) selbst, der Nickhautdrüse (*Glandula palpebrae tertiae*), den tränenableitenden Wegen, den Tränenröhrchen (*Caniculi lacrimales*), dem Tränensack (*Saccus lacrimalis*) und dem Tränenkanal (*Ductus nasolacrimalis*) zusammen (siehe Abb. 2). Ferner können die Bindehaut mit ihren schleimproduzierenden Becherzellen und die Meibom Drüsen hinzugezählt werden [37].

Die *Glandula lacrimalis* liegt dem Augapfel als tubuloalveoläre Drüse dorso-temporal an (Abb. 3). Beim Pferd in die *Fossa lacrimalis* eingesenkt, wird sie bei den Fleischfressern durch das *Ligamentum orbitale* verdeckt. Im dorso-temporalen Lidrand enden die *Ductuli excretorii* (Ausführungsgänge) in den Konjunktivalsack. Ausgehend von den Tränenpunkten (*Puncta lacrimalia*) nahe der Tränenkarunkel gelangt die Tränenflüssigkeit über die Tränenröhrchen in den Tränensack, dessen Wand lymphoretikuläre Einlagerungen enthält. Er liegt in der *Fossa sacci lacrimalis* des Tränenbeins. Der bindegewebige Tränenkanal (*Ductus lacrimalis*) zieht durch die knöchernen Strukturen des Tränenbeins über die Innenfläche der Maxilla zum Nasenloch (Abb. 2).

Im Epithel des Tränenkanals finden sich lymphatische Zellinfiltrate und ein ausgeprägter Gefäßplexus [67, 102, 100]. Im Endabschnitt sind bei unseren Haussäugetieren muköse Drüsen in der *Lamina propria* eingelagert [66].

Die tränenableitenden Wege zeigen tierartliche Besonderheiten auf: Im oberen Bereich deutlich ausgebildet verläuft der Tränenkanal beim Hund meist im *Sulcus lacrimalis* der Maxille und endet über den ventralen Seitenknorpel ventral der Flügel falte an der Nasenseitenwand bzw. im Nasenvorhof. Bei ca. 30 % der Hunde liegt das Ende unterhalb der ventralen Nasenmuschel im ven-

²<http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Traenenenapparat.svg>, Wikipedia Creative Commons (cc-by-sa).

³Gray's Anatomy 1918, Wikipedia Commons Image:Gray777.png *This image is in the public domain because its copyright has expired. This applies worldwide.*

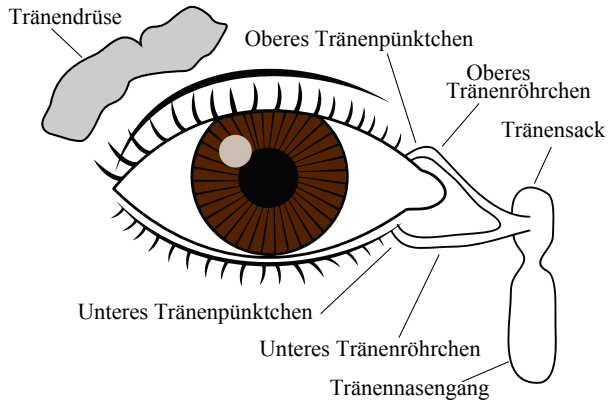


Abbildung 2: Übersichtsdarstellung des Tränenapparats mit Tränendrüse, Tränenpünktchen, Tränensack und ableitenden Tränenwegen (Mensch)²

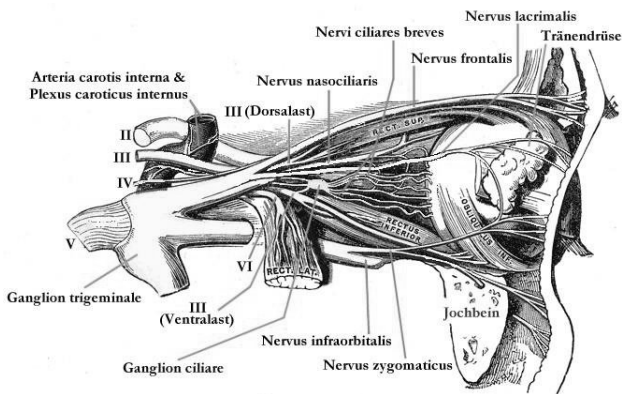


Abbildung 3: Anatomische Lage der Tränendrüse in der Orbita (Mensch)³

tralen Nasengang (klinisch nicht zugänglich). Die Tränenpunkte des Pferdes sind schlitzförmig. Im knöchernen Ductus lacrimalis liegt der Tränensack, welcher von Anteilen des *M. orbicularis oculi* überlagert wird. Der Ductus nasolacrimalis (mit verengtem Mittelstück) zieht im Sulcus lacrimalis des Oberkiefers zum Foramen infraorbitale. Der Tränengang des Pferdes mündet im ventralen Winkel des Nasenlochs, im Vestibulum nasi. Die Öffnung ist deutlich sichtbar [66].

Der brachicephale Katzentypus impliziert funktionale Varietäten [68]. Nöller [96] stellt in ihrer Dissertation zur klinisch-funktionellen Anatomie der Nase bei 18 normocephalen Europäisch Kurzhaar Katzen (EKH) versus 26 brachicephalen Perserkatzen erstmals die Schnittbildanatomie der felines Nasen- und Nasennebenhöhlen vor. Aufgrund der ausgeprägten Verkürzung des Gesichtsschädels kommt es neben einer Einengung des Naseneinganges, einer Abknickung des Atmungsganges und der Bildung zusätzlicher Nasennebenhöhlen zu einer Abknickung der ableitenden Tränenwege (steiler Verlauf bei extremer Winkelung).

Embryologisch entwickelt sich die Retina mit dem Sehnerven als Ausstülpung des Zwischenhirns, die Linse stammt aus dem darüberliegenden Ektoblasten. Mittlere und äußere Augenhaut entstammen dem umgebenden Mesenchym. Die Hilfsorgane (Adnexa) des Auges differenzieren sich aus dem Ekto- und Mesoblasten. Die Kornea entsteht aus dem Mesenchym, welches sich in die primitive Augenkammer einschiebt.⁴ Mit der Bildung der vorderen Augenkammer entsteht das Hornhautendothel. Die Eigenschicht der Hornhaut entsteht über die Sklera, das mehrschichtige Hornhautplattenepithel entstammt aus dem Ektoderm. Das zuerst freiliegende Epithel wird durch horizontale Ausstülpungen des Mesenchyms – die Lidwülste – überragt. Der breite primitive Lidspalt wird verschlossen. Der innere Anteil des Überzugs wandelt sich zur Augenbindehaut. Der Konjunktivalsack entsteht und geht am Fornix in den Bulbus über. Die Verhornung der Kornea beginnt mit der Öffnung der definitiven Lidspalte. Bei Fleischfressern öffnet sie sich erst geraume Zeit post partum, bei Nicht-Karnivoren gegen Ende der Trächtigkeit. Das dritte Augenlid entsteht relativ spät aus einer senkrecht stehenden Falte des Fornix conjunctivae [37, 89].

Die Tränendrüse entwickelt sich im Konjunktivalsack unter ständiger Differenzierung aus mehreren in das Mesenchym einwachsenden Epithelsprossen zu einem Drüsenkörper. Die ableitenden Tränenwege entstammen der Tränennasenfurche. In Reihenfolge entstehen Tränennasenskanal, Tränenröhrchen und Tränensack. Ihre definitive Form erhalten die ableitenden Wege mit

⁴Spalt zwischen dem Epidermisblatt des Ektoblasten und dem Linsenbläschen.

spezifischen Umbildungen und der Lumenbildung [89].

Innerviert werden Auge und Nebenorgane über die Gehirnnerven II bis VII und über sympathische Fasern. Die sekretorischen Fasern stammen vom Intermediusanteil des Gehirnnervens VII [66]. Kafarnik [61] beschreibt eine signifikant niedrigere subepitheliale und subbasale Nervenfaserdichte bei Perserkatzen. Kaps [63] und Blocker [13, 14] führen Untersuchungen zur Ästhesiometrie (corneal touch threshold/CTT) bei Hund, Katze und Pferd durch: Im Allgemeinen ist die zentrale Hornhautsensibilität höher als die peripherer Bereiche. Bei Pferden äußert sich eine altersbedingte Regression der kornealen Sensibilität. Die zentrale Hornhautsensibilität brachicephaler Katzenrasen ist deutlich niedriger.

Die arterielle Blutversorgung von Auge und Adnexa erfolgt bei der Katze aus dem Rete mirabile arteriae maxillaris, bei den sonstigen Spezies aus der A. ophthalmica externa, der venöse Abfluss sammelt sich im Plexus ophthalmicus [112].

Zum optischen System des Auges, dem dioptrischen Apparat, zählen der Glaskörper, die die Pupille bildende Iris, die Linse, die mit Kammerwasser gefüllte vordere und hintere Augenkammer und die transparente Hornhaut. Der Oberfläche der Hornhaut liegt der präkorneale Tränenfilm an.

2.2 Zur Physiologie des Tränenfilms

Der Tränenfilm ist ein relevanter Bestandteil des visuellen Apparates; er verbessert die optischen Eigenschaften der Hornhaut, dient als Gleitschicht zwischen Augen und Lidern und als Spülflüssigkeit für Abwehr und Schutz [31]. Ein Tränenfilm in physiologischer Zusammensetzung ist ein unabdingbares Kriterium für Augengesundheit und Visus.

Der wässrige Anteil der Tränen mit Proteinen und Elektrolyten wird fortdauernd durch tubuloalveoläre Drüsen sezerniert und über die Horn- und Bindehaut verteilt. Silbernagl [125] beschreibt eine zweistufige Produktion analog derer des Speichels: Das Primärsekret (Elektrolytkomposition plasmaähnlich) wird im Drüsenkörper gebildet und in den Ausführungsgängen durch die Zugabe KCl reicher Flüssigkeit zum Sekundärprodukt modifiziert. Neben der Regulation über chemische Konzentrationsgefälle wird die Tränendrüse über parasymphatische, sympathische und sensorische nervale Stimuli angeregt (Parasympathikus dominierend) [82].

Tränenfilmkomponenten werden permanent von den die Ausführungsgänge umgebenden Blutgefäßen aufgenommen. Paulsen [100, 101] vermutet hier einen Konzentrationsniveau-abhängigen Feedback-Mechanismus für die Trä-

nenproduktion. Lidschläge, vornehmlich des Oberlides [127], schwemmen die Flüssigkeit zum inneren Augenwinkel. Hier wird sie von den Tränenpünktchen aufgenommen und gelangt von dort in den Tränensack. Bei der Katze sind Lidschlagfrequenz und Tränenproduktion geringer als beim Hund. Vermehrt bei Rassen wie Persern, Himalaya- und Burmakatzen (verhältnismäßig große Augenoberfläche, folglich große Expositionsfläche) auftretende zentrale Hornhautsequester könnten hiermit in Zusammenhang stehen [34, 51].

Über den Ductus lacrimalis rinnen die Tränen in die Nase (Teilverluste durch Verdunstung). Der Weitertransport geschieht zum Einen durch Kapillarattraktion der Tränenpünktchen, zum Anderen durch einen Pumpmechanismus der Tränenkanälchen selbst. Mit Beginn des Lidschlags kontrahiert sich deren vertikaler Teil, der horizontale dilatiert. Der so entstehende Unterdruck zieht bei Lidöffnung (Öffnung der vertikalen Teile) Tränenflüssigkeit mit sich, die mit einem weiteren Lidschlag mittels Druck in den Tränensack befördert wird. Vermutlich trägt auch der M. orbicularis oculi über das mediale Lidbändchen zu diesem Effekt bei [28].

Für die konstante Befeuchtung der Augenbindehaut sorgen zahlreiche kleine akzessorische Tränendrüsen in der oberen und unteren Übergangsfalte, welche aufgrund der schwierigen Isolierung und Kultivierung von Tränendrüsenzellen kaum untersucht sind [121]. Die hier identifizierten Proteine stimmen mit denen von der Hauptdrüse sezernierten überein. Elektrolyt- und Wassersekretion der akzessorischen Tränendrüsen sind nicht untersucht. Eine nervale Steuerung wird angenommen [82].

Untersuchungen zur Tränenproduktion des Hundes [55] zeigen, dass 70 % des Tränenvolumens aus der Tränendrüse selbst, 30 % aus der Drüse des dritten Augenlides stammen. Helper et al. untersuchten 1970 [54] den Effekt der chirurgischen Entfernung der Tränendrüse auf die Tränenproduktion des Hundes, Saito et. al. 2001 [110] den Effekt der Entfernung der Drüse des dritten Augenlides. Quantität, Qualität und Stabilität des Tränenfilms werden dadurch jeweils beeinflusst. Stades [127] spricht von *wahrscheinlich* 60 %, die durch die Glandula lacrimalis und 40 % eher seromuköser Tränenfilmkomponente, welche durch die Glandula membrana nictitantis superficialis und die akzessorischen Tränendrüsen abgesondert werden. Auch das korneale Epithel trägt geringfügig zur wässrigen Phase des Tränenfilms bei (keine Proteinsekretion). Die erst kürzlich ins Forschungsinteresse gerückten konjunktivalen Epithelzellen sezernieren ebenfalls Na^+ , Cl^- und Wasser. Die vorliegenden Informationen deuten auf eine sympathikusaktivierte Sekretionsstimulation. Die Konjunktiva vermag auch Elektrolyte und Wasser aufzunehmen; der relative Beitrag von Sekretion zu Absorption ist unbekannt. Korneale und konjunktivale epitheliale Sekretionsmechanismen seien ähnlich denen der Tränendrüse

selbst [82].

Korneale, konjunktivale oder tiefer aus dem Auge stammende Schmerzen können die Tränenproduktion stimulieren. Anästhetika, Parasympathikolytika und bestimmte weitere pharmakologische Substanzen hingegen hemmen sie.

Die Elektrolytkonzentration der Tränen variiert mit der Tränenflussrate: Bei niedriger Sekretionsgeschwindigkeit ist die Flüssigkeit hypertonisch, bei erhöhter Rate isotonisch [43, 82]. Die Tränen enthalten Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Ca^{2+} und weitere Ionen, der Gehalt von K^+ und Cl^- liegt über dem Plasmalevel [82]. Als klare, leicht salzig schmeckende Flüssigkeit mit geringem Proteingehalt dienen Tränen der Befeuchtung und Reinigung von Konjunktiva und Kornea. Sie erhalten die physiologische Quellung des Hornhautepithels aufrecht. Enthaltene Substanzen wie Muzin, Lysosym und Lactoferrin wirken antimikrobiell [103]. Darüber hinaus vermag auch das epitheliale und korneale Epithel durch die Produktion antimikrobieller Peptide (AMP) die Immunantwort zu unterstützen [36]. Für den Menschen wurden kleine kationische AMPs als eine der Hauptkomponenten der angeborenen Immunität der Augenoberfläche ausgemacht. Unterschiedliche AMPs modulieren zudem zelluläre Prozesse wie Migration, Proliferation, Chemotaxis oder Zytokinproduktion als Teil des erworbenen Immunsystems.

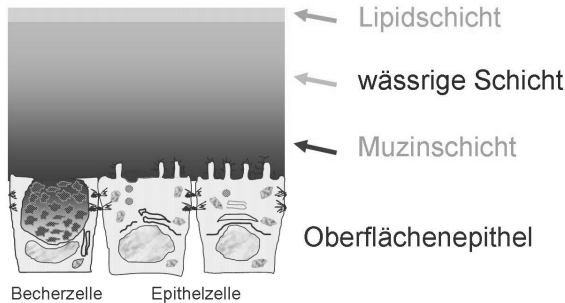


Abbildung 4: Dreischichtiger Aufbau des Tränenfilms mit Lipidschicht (außen), wässriger Phase und der dem Oberflächenepithel anliegenden Muzinschicht (innen)⁵

Der intakte Tränenfilm wird über das Drei-Schicht-Modell dargestellt (Abb. 4): Die innerste ca. 0,2 bis 1 mm dicke Schicht (Daten Humanmedizin [65, 107]) bestimmen große, stark glykosylierte Proteine (Muzine), welche von Becherzellen und übrigen Epithelzellen gebildet werden. Hierbei werden in der Glykokalix verankerte von löslichen, gelbildenden Muzinen unterschieden. Der wässrige Anteil des Tränenfilms wird von den Tränendrüsen und

akzessorischen Tränendrüsen (Augenbindehaut) abgesondert (Schichtdicke 7 bis 10 mm). Er enthält u.a. Elektrolyte, Glykoproteine mit antibakterieller oder trophischer Funktion sowie Immunglobuline (vor allem IgA) (Abb. 5) [82].

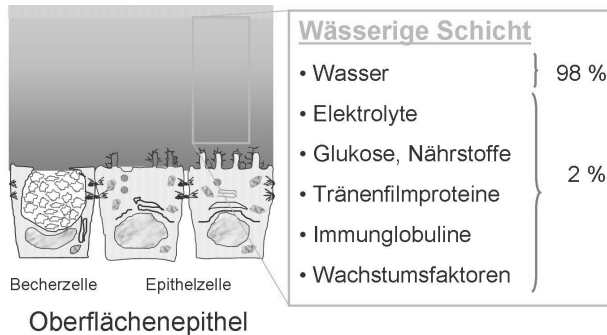


Abbildung 5: Aufbau der wässrigen Phase des Tränenfilms: Elektrolyte, trophische Substanzen, Proteine, Immunglobuline und Wachstumsfaktoren als Elemente der wässrigen Schicht⁶

Die dritte Schicht und äußere Begrenzung bildet eine Lipidschicht, welche durch modifizierte holokrine Talgdrüsen, den sogenannten Meibom Drüsen, gebildet wird. Sie vermindert die Verdunstung der wässrigen Phase [67].

Die Osmolarität des Tränenfilms⁷ wird bestimmt durch die Anzahl osmotisch wirksamer Teilchen, vornehmlich durch Natriumionen. Verschiedene Beeinflussungen des Gleichgewichts des dreischichtigen Tränenfilms führen beim Menschen auch zu Änderungen der Elektrolytkonzentrationen und somit der Osmolarität. Hierzu zählen z.B. das Vorliegen einer KCS [39], der physiologische Alterungsprozess [84], diverse Endokrinopathien [20, 44, 58, 142], der Einfluss von Geschlechtshormonen [85, 126, 132, 133] oder immunologische Phänomene [141].

Spezifische Informationen zur Zusammensetzung des Tränenfilms der Tiere werden aktuell durch die Forschung der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere, Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin unter der Leitung von Frau Prof. C. Eule zusammengetragen [29, 30, 60, 69, 92, 137].

⁵Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Eule, Berlin.

⁶Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Eule, Berlin.

⁷Die Osmolarität bezeichnet die molare Menge der gelösten, osmotisch wirksamen Teilchen pro Liter Lösung (mOsm/L), die Osmolalität pro Kilogramm Lösungsmittel (mOsm/kg).

2.3 Pathologische Phänomene von Augenoberfläche und Tränenfilm

Der Tränenfilm schützt die Augenoberfläche auf vielfältige Weise, etwa durch enthaltenes Lysozym, Lactoferrin und Immunglobuline (IgA, IgM, IgE [36, 38, 50, 103]). Auch ist er maßgeblich an der Reinigung und Ernährung der Augenoberfläche sowie dem Transport weißer Blutkörperchen beteiligt. Lidschläge verteilen ihn über die Augenoberfläche und generieren eine adäquate Schichtdicke.

Dysfunktionen der neuronalen Steuerung, der strukturellen und hydrodynamischen Elemente des Tränenapparates bzw. des Tränenfilms sind wichtige Ätiologien pathologischer Prozesse der Augenoberfläche. Mechanisch, thermisch oder chemisch bedingte Verletzungen, vernarbende Erkrankungen, trophische Störungen, Infektionen, Tumore, Pterygien, chronische Entzündungen oder auch Behandlungsfehler sind als weitere Ursachen zu nennen. Als Folgen drohen u.a. persistierende Epitheldefekte oder Narbenbildungen auf dem physiologisch transparenten Hornhautgewebe, welche in einen Visusverlust kulminieren können. Das Trockene Auge ist eine der häufigsten Erkrankung der Augenoberfläche.

2.3.1 Keratokonjunctivitis sicca

Der Unterausschuss für Definition und Klassifikation des humanmedizinischen Dry Eye Workshops (DEWS [22]) publizierte im Jahr 2007 eine zeitgemäße Definition dieses ambivalenten Krankheitsbildes. Auf Grundlage aktueller klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Literatur wird die KCS als *multifaktorielle Erkrankung der Tränen und Augenoberfläche, die zu Beschwerdesymptomen, Sehstörungen und Träneninstabilität mit möglicher Beschädigung der Augenoberfläche führt* definiert. Begleitet wird sie *von erhöhter Osmolarität des Tränenfilms und Entzündung der Augenoberfläche*.

In der Veterinärmedizin wird ätiologiebasiert zwischen hypovolämischer (Mangel an Tränenflüssigkeit z.B. durch Atrophie der Tränendrüse, Verschluss der Tränenausführungsgänge, Denervierung, iatrogen) und hyperevaporativer KCS (erhöhte Verdunstung durch Umweltfaktoren, Lipid- oder Muzinmangel) unterschieden. Gilbard et al. haben das Trockene Auge bereits ausführlich in den 1980er Jahren am Kaninchenmodell untersucht [41, 43, 46, 48, 47, 49]. Stades [127] führt als mögliche Ursachen Traumata im Bereich des Ohrgrundes oder Tränenapparates, Operationstraumata der Nerven, Mangelerscheinungen wie Vitamin-A-Mangel, Intoxikationen (z.B. Belladonna oder Botulinumtoxin), Medikamente wie Atropin, Entzündungen, Infektionen der Tränendrüse, autoimmun-degenerative plasmalymphozytäre Adenitis, Schä-

digungen durch Neoplasien oder idiopathische Hergänge an. Die KCS tritt auch als sekundäres Phänomen nach Liddefekten, Exophthalmus oder Luxatio bulbi auf. Brooks [16] beschreibt die Induktion einer KCS durch Entfernung der Nickhautdrüse.

Diese in der Veterinärmedizin vermehrt bei Hunden auftretende Krankheit befällt hauptsächlich kleine Rassen wie Yorkshire Terrier, Cavalier King Charles Spaniel oder West Highland White Terrier [56, 64, 113, 114]. Kongenitale Verläufe und/oder erbliche Anlagen werden diskutiert [7, 127, 138]. 60 % der Erkrankten zeigen eine bilaterale Manifestation, weibliche Tiere eine erhöhte Inzidenz [6].

Klinisch äußert sich das Krankheitsbild mit meist unspezifischen Symptomen. Hornhaut und Konjunktiven sind matt und glanzlos, Rötungen, Schwellungen und mukopurulente Exsudationen können auftreten. Die Tränenproduktion ist beim klassischen Verlauf verringert [55]. Reflektorische Prozesse können (vorübergehend) zu einer Erhöhung der Tränenproduktion führen [118]. Bei länger bestehender Krankheit kann diese mit einer chronischen superfiziellen Keratitis vergesellschaftet sein. Dabei sind Gefäßeinsprossung, Pigmentierung und Fibrosierung zu beobachten. Das Epithel verhornt; dies führt zu einer Trübung (kein Hornhautödem aufgrund fehlender Tränenflüssigkeit). Bei neurogener KCS kann der ipsilaterale Nasenschleimhautanteil ausgetrocknet sein. Die korneale Schichtdicke ist beim Trockenen Auge signifikant verringert [80]. Sanchez [113] beschreibt in einer Übersichtsarbeit mit 229 caninen Patienten rassetypische Symptommuster.

Die Erkrankung des Tieres wird aufgrund der unspezifischen Symptomatik von den Besitzern häufig erst in einem späten Stadium wahrgenommen.

2.3.2 Hyperosmolarität

Die aktuelle ophthalmologische Forschung wertet die Tränenfilmhyperosmolarität als zentralen Faktor pathologischer Prozesse der Augenoberfläche und als Trigger kompensatorischer Effekte beim Trockenen Auge. Sie entsteht durch übermäßige Verdunstung oder Defizite der wässrigen Phase bzw. aus der Kombination beider Ereignisse [22].

Baudouin [9] zeichnet den *circulus vitiosus* des Trockenen Auges mit der Hyperosmolarität als Core-Mechanismus: Den Schlüsselpunkt bildet hierbei eine Instabilität des Tränenfilms. Die Osmolarität steigt lokal oder in diffuser Ausbreitung an. Osmotischer Stress, mechanische Beeinflussungen und Apoptose verursachen den Niedergang oberflächlicher Epithelzellen der Kornea und/oder Konjunktiva und stimulieren den neurosensorischen Reflexbogen, wodurch die Tränendrüse aktiviert und eine neurogene Inflammation mit Zytokinfreisetzung, Matrixmetalloproteinase-Aktivierung und Entzündung mit

Beteiligung des Bindehautepithels provoziert wird. Der pathognomische Becherzellverlust [1, 143] resultiert aus chronischen Entzündungsprozessen. Die extreme Reflexstimulierung der Tränendrüse kann eine neurogene Entzündungszytokinreaktion innerhalb des Drüsengewebes hervorrufen und glanduläre Autoantigenexpression, T-Zell-Targeting und Entzündungsmediatorenfreisetzung in die Tränenflüssigkeit verursachen [128]. Die Hypothese einer *Tränendrüsenschöpfung* wird in der Literatur debattiert [22]. Weiterhin kann die Instabilität des Tränenfilms zu einer sekundären Besiedlung der Augenoberfläche mit pathogenen Keimen führen und damit z.B. zu einer Freisetzung bakterieller Toxine. Es folgen Entzündungen der Augenlider, Dysfunktionen der Meibom Drüsen und somit Lipidveränderungen, die eine weitere Instabilität des Tränenfilms bedingen und die Tränenverdunstung begünstigen (Meibom Drüsendysfunktion/ meibomian gland dysfunction (MGD)).

Die durch Hyperosmolarität bedingten Entzündungsreaktionen wurden en détail von verschiedenen Forschungsgruppen erarbeitet. Li [75] stellt eine positive Korrelation zwischen der Produktion von Matrixmetalloproteinasen (MMP-9,-1,-13 und -3) und einer gesteigerten mittleren Osmolarität beim menschlichen Korneaepithel heraus (auch [77]). Untersuchungen des gleichen Autors von 2006 [76] zeigen, dass die Entzündungsreaktionen bei Hyperosmolarität durch erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine über JNK- und ERK-MAPK-Signalwege mediiert werden.⁸ Luo [83] beschreibt die Entzündungsreaktionen der Augenoberfläche im Tiermodell Maus. Pflugfelder et al. [104] ermitteln Stress-aktivierte Proteinkinasen als Zeichen für *ocular surface stresses*. Deren Aktivierung führt zur Transkription einzelner Gene und somit u.a. zur Ausbildung inflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL-1), Tumornekrosefaktor (TNF- α) und Matrixmetalloproteinasen (u.a. MMP-9). Neuere Untersuchungen beschreiben den Mechanismus der durch Hyperosmolarität bedingten Verhornung des kornealen Epithels des Menschen. Der osmotische Stress fördert die Produktion spezifischer CE (cornified envelope)-Proteine und Membran-assoziiierter Transglutaminasen (TG1) und vermindert die Zellvitalität über JNK-MAPK-vermittelte Reaktionswege [19]. Durch die beschriebenen Prozesse degeneriert das Oberflächenepithel des Auges. Die Funktionalität des Auges ist somit gestört.

Schwartz äußert sich im Journal of Inflammation [122] nahezu euphorisch zur Bedeutung der Hyperosmolarität für Entzündungsgeschehen im Allgemeinen (*[...] suggests inflammation and hyperosmolarity are closely related phenomena if not synonymous*) und stellt sie neben das Celsus-Galensche Kardinalquintett Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa. Die Auswirkungen

⁸JNK = c-junn-terminal kinases, ERK = extracellular-regulated kinases, MAPK = mitogen-activated protein kinase.

der Osmolaritätserhöhung sei nicht allein auf die Entzündung beschränkt: Zum Einen trage chronische Infektion und Inflammation zu 25 % der Krebserkrankungen bei, zum Anderen könne Hyperosmolarität in Tumorgeweben gemessen werden. Die *down-regulation* des Tumorsuppressorgens p53 und die Apoptoseverzögerung durch Hyperosmolarität unterstreiche diese Hypothese.

Im Jahre 2006 litten rund 4,3 Millionen Amerikaner am Dry Eye Syndrome. Sieben bis zehn Millionen Amerikaner greifen aktuell zur Selbstbehandlung mit Tränenersatzpräparaten [130]. Für die Veterinärmedizin sind eine Inzidenz der Erkrankung beim Hund von 5 bis 13 % (Untersuchungen in den USA von 1975 bis 1996 [55]) und eine Prävalenz von bis zu 35 % (US-Studie mit 460 Hunden [64]) dokumentiert.

2.3.3 Relevante Pathologien der Haussäugetiere

Hund, Katze und Pferd bilden das klassische Klientel der veterinärmedizinischen ophthalmologischen Praxis. Neben der bereits beschriebenen KCS, welche bei der Katze selten und beim Pferd bedeutungslos ist, ist die Osmolaritätsmessung bei jeglichen okulären entzündlichen Prozessen von Interesse (siehe Kap. 2.3.2). Neben allgemeinen (bakteriellen) Keratitiden unterschiedlicher Ausprägung spielen bei Katze und Pferd okuläre Manifestationen viraler Erkrankungen eine große Rolle. Das Feline Herpesvirus (FVH-1), Caliciviren und Chlamydien (*Chlamydomphila felis*) sind für Feliden, das Equine Herpesvirus 2 und 5 (EHV-2, EHV-5) für Equiden bedeutsam [127]. Auch Keratomykosen sind relevant. Brooks und Olliver führen den Beweis vermehrter proteolytischer Aktivität durch erhöhte MMP-Spiegel (MMP2, MMP9) bei equinen ulcerativen Keratitiden (analog der Pathogenese bei Hyperosmolarität) an und sondieren dessen diagnostischen und therapeutischen Wert [17, 97, 98, 99].

2.4 Tränenfilmsmolarität als klinischer Parameter

Die Routinediagnostik der KCS erfolgt in der Veterinärmedizin anhand klinischer Symptome und eines erniedrigten STT I-Wertes. In der Humanmedizin etablierte Verfahren wie die Messung der Tränenaufrisszeit (tear film break-up time (TFBUT)) oder spezifische Färbetechniken finden in der tierärztlichen Praxis bis dato nur im klinisch-experimentellen Umfeld Gebrauch [21]. Durch das Aufkommen portabler Osmometer erhielt die Tränenfilmforschung neue Impulse.

2.4.1 Stand der humanmedizinischen Forschung

Das Konzept der Osmolarität als wichtiger Biomarker der Tränenfilmintegrität fußt auf dem theoretischen Modell der KCS-Entstehung. Gemäß neuester Forschungsergebnisse aus der Humanmedizin bildet die Osmolarität den Dreh- und Angelpunkt für *Entzündung, Beschädigung und Symptome der Augenoberfläche und die Auslösung von kompensatorischen Ereignissen beim Trockenen Auge* [25].

Die Osmolarität des humanen Tränenfilms liegt im Bereich von durchschnittlich $302 \pm 6,3$ mOsm/L. Via Tomlinson [131] wird ein Referenzbereich von 275 bis 315 mOsm/L angegeben. KCS-Patienten weisen Werte zwischen 330 und 340 mOsm/L auf. In sogenannten dry spots (Areale mit diskontinuierlichem Tränenfilm) wurden Werte bis 900 mOsm/L gemessen. Die Osmolarität ist im Fornix um 5,2 % niedriger als im Tränenmeniskus [87], ebenso ist sie in den Reflextränen um 5 % erniedrigt [94].

Als *multifaktorielle Erkrankung der Tränenfilm- und Augenoberfläche, bei der als Symptome Unbehagen, Sehstörungen und ein instabiler Tränenfilm auftreten und die mit einer Schädigung der Augenoberfläche einhergehen kann* [25], ist die KCS besonders beim tierischen Patienten eine Krankheit, deren frühzeitige Diagnostik eine Herausforderung darstellen kann. Eine mit der Humanmedizin vergleichbare Anamneseerhebung über standardisierte Fragebögen ist nur eingeschränkt möglich (subjektive Berichte der Halter). Die in der klinischen Veterinärmedizin meist ausschließlich angewandte Diagnostik mittels Schirmer Tränen Test I [11, 106, 105, 142] ermöglicht als semi-quantitatives Verfahren nur eine Aussage über den wässrigen Anteil der Tränen und wird somit als alleiniges Diagnostikum der multifaktoriellen KCS-Ätiologie nicht gerecht. Zusätzlich werden in der Literatur stark unterschiedliche STT-Referenzwerte für die verschiedenen Tierspezies angegeben [10, 52, 79, 109].

Seit der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts erhielt das Konzept der Tränenfilmosmolaritätsmessung Schritt für Schritt Einzug in die Humanmedizin [3, 4, 15], um schließlich von verschiedenen Autoren als neuer Goldstandard der KCS-Diagnostik postuliert zu werden. Für ein Krankheitsbild, für das es zum jetzigen Zeitpunkt nur Therapien, aber keine Heilung gibt, liegen die vielsprechenden Aussichten dieses minimal-invasiven Verfahrens⁹ vor allem

⁹Bei der Untersuchung der Tränenflüssigkeit hat eine nicht-invasive oder minimal-invasive Methode den großen Vorteil, dass Daten der Augenoberfläche ohne eine signifikante Auslösung des Tränen-Reflexes erhoben werden. Der Tränen-Reflex stellt seit Beginn der Tränenforschung ein beträchtliches Hindernis bei der Interpretation von Tränenflüssigkeitsdaten dar. [...] Infolgedessen bewegen sich diese Techniken ihrer Natur nach in einer Grauzone zwischen nicht-invasiv und minimal-invasiv. Andererseits rechnen wir damit, dass die Bezeichnung „minimal-invasiv“ vernünftiger Weise auf die direkte Probenentnahme aus der Tränenflüssigkeit zutrifft, wenn die Proben volumina im niedri-

in den Möglichkeiten der klinischen Prävention (Screening). Auch in der Humanmedizin zählt die Osmometrie noch zu den *Nonroutine Tests* [8]. Über den DEWS 2007 [26] noch uneingeschränkt als diagnostischer Hoffnungsträger empfohlen, entwickeln sich nach ersten Erfahrungen in der klinischen Anwendung zahlreiche Diskussionen zur Methodik. Bulgen und Messmer [88] konnten in einer Studie mit 200 Probanden keine Korrelation zwischen den von ihnen aufgestellten KCS-Kriterien und der Osmolarität des Tränenfilms herausarbeiten. Auch zeigte die Methode hier kein Abgrenzungsvermögen zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Studienteilnehmern. Untersuchungen am Universitätsklinikum Würzburg und der Universität Bologna in Italien widerlegen diese Aussagen [116, 117, 134]. Neueste Ergebnisse von Sullivan et al. [129] aus einer Datenerhebung von 314 Patienten im Alter von 18 bis 82 Jahren belegen erneut die Leistung der Osmolaritätsmessung für die KCS-Diagnostik. In der kritischen Differenzierung der Schweregrade der Erkrankung (normal, mild, schwerwiegend) konnte hier allein dieses Diagnostikum überzeugen.

Fehlende Korrelationen zwischen einzelnen Standardtests zur Diagnostik des Trockenen Auges sind in der Literatur beschrieben [91]. Bulgen bescheinigt eine negative Korrelation zwischen STT und Osmolaritätsmessung [18]. Versura findet die stärksten Korrelationen zur Tear Clearance, TFBUT und dem *clinical score*.

Zur Osmolarität des Tränenfilms bei Tieren existieren vereinzelte Daten aus Labortierstudien an Kaninchen (in vitro bzw. als modifiziertes KCS-Modell [41, 45, 46, 47, 48, 49]). In vivo-Daten sind für anästhesierte Kaninchen angegeben. Hierbei wird die Tränenflüssigkeit bei unterschiedlichen Flussraten direkt aus dem Drüsenausführungsgang entnommen. Bei einer Geschwindigkeit von $0,11 \mu\text{l}/\text{min}$ liegt die Osmolarität der *lacrimal gland fluid* bei $334 \pm 4 \text{ mOsm/L}$ ($n = 19$). Bei erhöhter Flussrate ($13,0$ bis $19,1 \mu\text{l}/\text{min}$) sinkt der Wert auf $299 \pm 2 \text{ mOsm/L}$ ($n = 7$) [43]. Eigene Daten wurden in Teilen vorab publiziert [69, 70, 71].

2.4.2 Osmometrie

Der eigentliche Durchbruch der Tränenfilmosmolarität als klinischem Parameter stellt sich mit der Entwicklung portabler Osmometer ein. Neben einer einfachen Handhabung sind die minimalen Volumina, welche für die Analytik benötigt werden, ausschlaggebend für ihren Siegeszug. Seit Ende 2008 befinden sich verschiedene Geräte auf dem Markt, das TearLabTM Osmolarity der Firma OcuSense (San Diego, USA) darunter in der Vorreiterstellung. Es folgten der LacriPenTM (LacriSciences, USA) und The AdvancedTM Te-

gen Nanoliterbereich liegen. Dies trifft auf [...] „Lab-on-Chip“-Methoden zur Bestimmung der Osmolarität der Tränenflüssigkeit zu [26].

ar Osmometer (Advanced Instruments, Norwood, USA). Gerade für die Veterinärmedizin, in der dem Patienten eine willentliche Körperbeherrschung zum Gelingen einer tierärztlichen Untersuchung naturgemäß fremd ist, ist die schonende und schnelle Probenentnahme ein großer Gewinn (siehe Kap. 3.2). Klassische stationäre Osmometer hingegen benötigen Tränenproben in einer Quantität, welche ohne Stimulation der Reflextränenproduktion kaum zu gewinnen sind.¹⁰ Neben einem größeren Probenvolumen verlangen nicht-portable Osmometer ein höheres Maß an Anwenderkenntnis und Wartung. Vielfach erfolgt die Osmometrie über eine Messung der Gefrierpunktniedrigung: Die Osmolarität einer Flüssigkeit hängt nach dem Van 't Hoffschen Gesetz von der Temperatur und der Anzahl der in der Flüssigkeit gelösten Teilchen ab. Die Teilchenzahl bestimmt auch den Gefrierpunkt der Lösung. Über dessen Erniedrigung, wie die Lösung sie bei erhöhtem Natriumgehalt erfährt, kann die Osmolarität indirekt ermittelt werden. Ältere Forschungsergebnisse wurden häufig über das Clifton-Osmometer ermittelt [32, 33, 39, 43, 46, 49]. Die im Rahmen dieser Dissertation präsentierten Daten sind ausschließlich mittels TearLabTM Osmolarity gemessen.

TearLabTM Osmolarity



Abbildung 6: TearLab OsmolarityTM (Firma OcuSense, San Diego, USA). Haupttool mit digitaler Anzeige und aufgesetzten Untersuchungsstiften¹¹

¹⁰ Aufbereitet ca. 1 ml, persönliche Mitteilung Prof. H. Hartmann, Institut für Physiologie, FB Veterinärmedizin der FU Berlin.

¹¹ Mit freundlicher Genehmigung der Firma bon Optic, Lübeck (Deutschlandvertrieb TearLab OsmolarityTM).

Die neuartige Lab-on-a-Chip-Methodik des TearlabTM Osmolarity (Abb. 6) ermöglicht die direkte Probenentnahme aus dem Auge des Patienten. Dem Haupttool wird für jede Messung ein einzeln verpackter Chip aufgesetzt (Abb. 7). Das TearlabTM Osmolarity führt eine temperaturkorrigierte Impedanzmessung (Gebrauch bei Raumtemperatur von 15 bis 30 °C) zur indirekten Bewertung der Osmolarität des Tränenfilms durch. Die Tränenflüssigkeit wird einer elektrischen Spannung ausgesetzt, um somit die elektrische Impedanz der Tränenflüssigkeitspartikel im Zeitverlauf zu analysieren. Hierfür werden weniger als 1 μl Tränenflüssigkeit benötigt (Testkarte enthält eine Polykarbonatkarte mit Goldelektrode, über die die Impedanz der Probe im sogenannten Mikrofluidkanal gemessen wird). Die Osmolarität wird schließlich nach Anwendung einer Kalibrationskurve auf die stationäre elektrische Impedanz des Tränenfilms berechnet und als quantitativer numerischer Wert in der Einheit mOsm/L über ein Lesetool angezeigt. Der darstellbare Messbereich liegt zwischen 275 und 400 mOsm/L. Abweichende Ergebnisse werden als Werte unter bzw. über Bereich ausgegeben.¹² Messmer [88] sieht das Messverfahren des TearlabTM Osmolarity als nicht ausreichend publiziert an. Der Herstellerhin-



Abbildung 7: Applikation eines Testchips auf den Untersuchungsstift: Vor der Probenentnahme wird der Einwegchip auf den elektronischen Kontakt aufgesetzt¹³

weis verbietet unter anderem die Probenentnahme von Patienten, bei denen innerhalb der letzten zwei Stunden Ophthalmologika verabreicht wurden, die

¹²Quelle: <http://www.tearlab.com/>.

¹³Mit freundlicher Genehmigung der Firma bon Optic, Lübeck (Deutschlandvertrieb TearLab OsmolarityTM).

Entnahme nach diagnostischen Färbungen oder invasiven diagnostischen Verfahren sowie zehn Minuten nach einer Spaltlampenuntersuchung. Erwähnte Beeinflussungen durch dekorative Kosmetik oder emotionales Weinen sind für veterinärmedizinische Belange irrelevant. Das TearlabTM Osmolarity ist für die Analyse menschlicher Tränenflüssigkeit entwickelt.

Qualitätskontrollen für das Gerät selbst erfolgen täglich vor den Messungen über elektronische Prüfkarten. Diese werden dem Gerät wie Testchips bei Probenentnahme aufgesetzt. Das Haupttool zeigt bei voller Funktionsfähigkeit einen Standardwert an. Die einzelnen Testchipchargen werden über Kontrolllösungen unterschiedlicher Osmolarität stichprobenartig überprüft. Analog zur klinischen Diagnostik wird ein Testchip vorsichtig in die Kontrollflüssigkeit eingetaucht. Nach erfolgreicher Probenentnahme wird durch die Station ein definierter Wert angezeigt. Zeigen die Verfahren abweichende Werte muss der Kundendienst konsultiert werden. Die technische Qualitätskontrolle ist in Anhang E tabellarisch dokumentiert.

In einer Studie des Herstellers wurde die Korrelation zum Wescor Modell 5520 Dampfdruckosmometer im Methodenvergleich mit einem Korrelationskoeffizient von 0,98 beziffert. Die Präzision wurde über zehn Tage mit arrangierten Tränenproben unterschiedlicher Osmolarität beobachtet (Tränenprobe 296 mOsm/L Gesamtstandardabweichung (SA in mOsm/L) 7,1 - 315 mOsm/L SA 6,5 - 360 mOsm/L SA 5,5).

Potentielle Fehlerquellen für Einzelmessungen sind Umwelteinflüsse (Wind, Aufregung), Irritation des Auges durch Handling oder Messung, Kontamination des Augenlides/ Tränenfilms und Einfluss von diversem Zellmaterial (Impedanz). Bei bilateralen Messungen ist eine Stimulation des Tränenflusses des kontralateralen Auges durch konsensuelle Reaktion denkbar. Weitere Problempunkte bilden das sehr geringe Tränenvolumen des basalen Tränenfilms von KCS-Patienten und die potentielle Reflexsekretion bei Probenentnahme.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Material

Um einen umfassenden Überblick über die Osmolarität des Tränenfilms relevanter Haustierspezies zu gewinnen, wurden für diese Studie insgesamt 409 gesunde Tiere beiderlei Geschlechts (kastriert und unkastriert) untersucht, davon 150 Hunde, 138 Pferde und 121 Katzen. Gemäß der Einschlusskriterien (siehe Kap. 3.2) konnten die Daten von 129 Hunden, 131 Pferden und aller Katzen für die vorliegende Fragestellung ausgewertet werden. Weiterhin wurden Wiederholungsmessungen (Tageszeit, Wochenverlauf) an universitätseigenen Tieren¹⁴ durchgeführt.

Die caninen Patienten im Alter von 0,5 bis 17 Jahren zeigten die größte Rassenvielfalt; hierunter ein Altdeutscher Schäferhund, ein Azawakh, zwölf Beagle, ein Berner Sennenhund, ein Bobtail, ein Border Collie, drei Boxer, eine Bracke, zwei Briards, sechs Chihuahuas, zwei Cocker Spaniel, ein Collie, zwei Dackel, zwei Dalmatiner, ein Deutsch Drahthaar, zwei Deutsche Schäferhunde, ein Dobermann, sechs Retriever, eine Französische Bulldogge namens Texas, zwei Großpudel, ein Husky, sieben Jack Russell Terrier, ein Podenco, ein Rottweiler, zwei Schnauzer, zwei Staffordshire Terrier, zwölf als Staffordshire-Mischlinge deklarierte Tiere¹⁵, ein Tibet Terrier, ein Welsh Terrier, ein West Highland White Terrier, drei Yorkshire Terrier, ein Zwergschnauzer und diverse Mischlinge.

Die Geschlechterverteilung liegt bei 20 weiblichen, 64 weiblich-kastrierten, 33

¹⁴Versuchstiere des Instituts für Tierernährung, Propädeutikpferde der Klinik für Pferde, FU Berlin FB Veterinärmedizin.

¹⁵Das Berliner Hundegesetz erschwert die Haltung sogenannter Listenhunde. Tiere dieser Rassen werden von Besitzern oder Institutionen auch bei Vorliegen eindeutiger Rassemerkmale häufiger als Mischlinge kategorisiert.

männlichen und 33 männlich-kastrierten Tieren. Die meisten Tiere stammen aus Privathaushalten, zwanzig Tiere aus dem Berliner Tierheim. Die zwölf Beagle sind Versuchstiere des Fachbereichs Veterinärmedizin. Sechs Patienten konnten während Routinekonsultationen in der Klinik getestet werden.

20 intakte Katzen, 15 intakte Kater sowie 44 kastrierte weibliche Tiere und 42 männliche Kastraten vom ersten Lebensjahr bis zu zwölf Jahren aus Privathaltung ($n = 85$), Versuchstierhaltung ($n = 8$) und dem Tierheim ($n = 28$) standen für die Studie zur Verfügung. Die Europäisch Kurzhaar Katze (EKH) bildet hierbei mit 81 Vertretern die größte Gruppe. Des Weiteren wurden zwei Maine Coon, eine Heilige Birma, siebzehn Thaikatzen und fünf Rasse-Mischlinge untersucht. Dreizehn Britisch Kurzhaar (BHK) und zwei Perser bilden die Repräsentanten der brachicephalen Katzenrassen.

66 Stuten (eine davon trächtig), sechs Hengste und 66 Wallache (1 bis 30 Jahre alt) aus Offenstallhaltung ($n = 40$), reiner Boxenhaltung ($n = 54$) oder Boxenhaltung mit Freilauf ($n = 44$) wurden zu unterschiedlichen Jahreszeiten beprobt. An drei Tieren wurde die Osmometrie vor und nach einer circa dreißigminütigen Belastung (Training) durchgeführt. Unter den Probanden finden sich 80 Deutsche Warmblüter, des Weiteren zehn Deutsche Reitponys, zwei Welsh Ponys, zehn Konik bzw. Tarpanrückzüchtungen, vierzehn Quarter Horses und zwanzig Pferde sonstiger Rassen (siehe Anhang C). Ferner wurden zwei Maultiere untersucht.

Der Großteil der Tiere wurde aus Kostengründen unilateral untersucht, 20 Hunde, 21 Katzen und 28 Pferde bilateral. Hunde und Pferde wurden anteilig von einer zweiten Tierärztin beprobt, die Katzen ausschließlich durch die Autorin.

Der Tierversuch ist unter der Genehmigungsnummer G0319/09 durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales der Stadt Berlin für eine maximale Tierzahl von je 150 Probanden pro Spezies bewilligt. Die Tierhalter wurden über ein Informationsblatt (siehe Anhang G) von Zweck und Ablauf der Untersuchungen in Kenntnis gesetzt.

3.2 Methode

Die Arbeit ist als prospektive, randomisierte klinische Studie angelegt. Aufbau und Methodik orientieren sich an den Statuten des humanmedizinischen Dry Eye Workshops von 2007 [23, 26, 27]. Der Fokus liegt auf den in der ophthalmologischen Sprechstunde gängigen Haustierspezies Hund, Katze und Pferd. Die Stichprobengröße von 120 gesunden Tieren für die Erstellung so-

genannter Referenzwerte für klinische Parameter gilt als Standard (siehe Kap. 3.3.1). Die Stichprobengrößen der Wiederholungsmessungen ergeben sich über die Verfügbarkeit der Tiere.

Der Untersuchungskanon¹⁶ besteht aus der Osmometrie mittels TearLab™ Osmolarity der Firma OcuSense (San Diego, USA), einer Spaltlampenuntersuchung (Kowa SL-15, Japan) und dem STT I (Schering-Plough, München) als Vergleichswert. Die angegebene Reihenfolge wurde stets eingehalten, um eine mögliche Beeinflussung der einzelnen Parameter durch die Manipulation der Untersuchung zu minimalisieren [139, 140].



Abbildung 8: Fixierung eines Hundes zur Augenuntersuchung, frontale Ansicht¹⁷

Einschlusskriterien bilden Allgemein- und Augengesundheit. Lokale ophthalmologische und/oder systemische Medikamentengaben sind ausgeschlossen. Die Allgemeinuntersuchung umfasst eine kurze Anamnese und die Überprüfung der Vitalparameter.

¹⁶Im Gegensatz zu den Empfehlung des DEWS 2007 wurde weder die TFBUT noch eine Lissamingrünfärbung durchgeführt. Auf die Vitalfärbung wurde im Sinne des tierschutzrechtlichen refine-Gedankens verzichtet. Die TFBUT ist eine in der klinischen Veterinärmedizin unzureichend etablierte Methodik. Eine aktuelle Studie des Veterinär-ophthalmologie der FU Berlin überprüft deren inter- und intra observer reliability.

¹⁷Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Eule, Berlin.

3.2.1 Osmolaritätsmessung

Der Messvorgang mittels TearLabTM Osmolarity (Firma OcuSense, USA) erfolgt in Anlehnung an die humanmedizinische Untersuchungsmethodik. Der Patient wird hierfür leicht gemäß Abb. 8 und Abb. 9 durch eine Hilfsperson fixiert. Pferde werden dabei locker am Halfter/Strick gehalten. Dem TearLabTM Osmolarity wird für jede Messung ein unsteriler Einwegchip aufgesetzt, welcher die Tränenflüssigkeit ($0,5\mu\text{l}$) innerhalb von 2 bis 3 Sekunden über Kapillarkräfte aufnimmt.



Abbildung 9: Fixierung eines Hundes zur Augenuntersuchung, laterale Ansicht¹⁸

Das Gerät bietet einen Messbereich von 275 bis 400 mOsm/L. Ergebnisse außerhalb des Messbereiches werden durch das Gerät als Werte unter bzw. über Bereich deklariert [26].

Für die minimal-invasive Probenentnahme wird die Testspitze vorsichtig in den Tränenmeniskus am lateralen Augenwinkel abgesenkt (Abb. 10). Die Lider des Auges werden dazu bei einzelnen Tieren leicht gespreizt (abhängig von der individuellen Toleranz gegenüber der Methodik), um ein frühzeitiges Blinkeln des Tieres zu vermeiden. Das Gerät zeigt nach wenigen Sekunden durch ein kurzes akustisches Signal die erfolgreiche Probenentnahme und folgend das Messergebnis in mOsm/L an.

¹⁸Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Eule, Berlin.

¹⁹Eigene Aufnahme.



Abbildung 10: Probenentnahme mittels Einwegchip am Tränenmeniskus des lateralen Augenwinkels bei einem Hund¹⁹

3.2.2 Schirmer Tränen Test

Der Schirmer Tränen Test I (STT I, Firma Schering-Plough, Deutschland) ist ein minimal-invasives diagnostisches Verfahren zur semi-quantitativen Bestimmung des wässrigen Anteils des Tränenfilms. Da auch die Tränenmenge am Auge durch Manipulation (z. B. Öffnen der Lidspalte, Licht) des Auges beeinflussbar ist, wird diese Untersuchung an zweiter Stelle vorgenommen. Für den Test wird ein genormter 0,5 cm breiter Filterpapierstreifen ohne Oberflächenanästhesie im lateralen Anteil des unteren Augenlids (Abb. 11) eingebracht und nach 60 Sekunden abgelesen (in mm/Min.).

Referenzwerte für Hunde liegen bei 15 bis 25 mm/min [109]. Werte für Katzen sind durchschnittlich niedriger, durch Aufregung jedoch stark divergierend (16,2 +/- 3,8 mm/min [86]). Beech et al. [10] beschreiben eine starke Variabilität des STT I für Pferde und Ponys. Die stärkste klinische Aussagekraft des STT I gilt für den Hund.

3.2.3 Spaltlampenuntersuchung

Die aus Beleuchtungseinheit und einem Stereomikroskop (10- bis 16-fache Vergrößerung) bestehende Spaltlampe Kowa SL-15 (Firma Kowa, Japan, Abb. 12) dient der morphologischen Untersuchung des vorderen Augenabschnitts. Erkrankungen, wie z.B. feine fehlgestellte Wimpern (Distichien),

²⁰Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Eule, Berlin.



Abbildung 11: Durchführung des Schirmer Tränen Tests bei einem Hund²⁰

ektopische Zilien, dezente Hornhautverletzungen oder stromale Hornhautentzündungen können nur mit Hilfe der Spaltlampe sicher beurteilt werden.

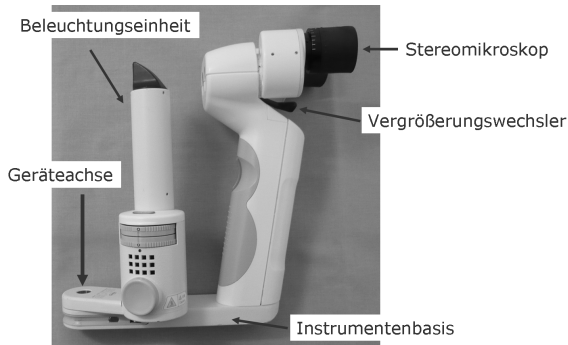


Abbildung 12: Spaltlampe Modell Kowa SL-15²¹

3.2.4 Befundkategorien

Nach Abschluss der Untersuchung werden die Patienten in drei Befundkategorien eingeteilt:

- Befund = 1 entspricht ohne besonderen Befund (o.b.B.)

²¹Mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Eule, Berlin.

- Befund = 2 entspricht einem für die Fragestellung irrelevanten Befund, z.B. Pigmentierungen, geringgradige Rötung der Konjunktiven
- Befund = 3 entspricht einem zum Studienausschluss führenden Befund, z.B. abnormer STT-Wert, korneale Ulcera, Wimpernfehlstellungen etc.

Daten der Tiere mit Befund < 3 sind in der Analyse berücksichtigt. 129 Hunde, 121 Katzen und 131 Pferde konnten in die Auswertung übernommen werden.

3.3 Statistik

Die statistische Planung erfolgte gemeinsam mit dem Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung (Frau Dr. G. Arndt, Herr Dipl. Stat. Fabian Lotz), die Auswertung mittels SPSS (PASW Statistics 18, IBN, USA). Ziel dieser Datenerhebung ist die erstmalige Darstellung einer Übersichtsarbeit zur Osmolarität des Tränenfilms gängiger Haustierspezies. Die in diesem Kapitel vorgestellten statistischen Verfahren dienen neben der Ermittlung sogenannter Referenzwerte und klinisch relevanter Abhängigkeiten der Beobachtung chronobiologischer Dynamiken der Osmolarität des Tränenfilms.

3.3.1 Ermittlung von Referenzwerten

Unter einem Referenzbereich versteht man einen quantitativen Wert eines bestimmten Untersuchungsmerkmals oder -parameters (besser: Messgröße), der unter exakt definierten Bedingungen von einer ausreichend beschriebenen Gruppe von Probanden gewonnen und mit einer bestimmten mathematisch-statistischen Methode ermittelt wurde [72].

Referenzwerte dienen also als Vergleichsgröße bzw. zur Bewertung klinischer Messwerte in der Routinediagnostik. Sie geben einen Bereich für eine Variable an, innerhalb dessen ein vorgegebener Prozentsatz der Messwerte gesunder Probanden liegt. Die betrachtete Stichprobe soll der Verteilung in der Grundgesamtheit möglichst nahe sein. So dürfen z.B. keine Rasse- oder Altersgewichtungen auftreten: bestimmte Messgrößen zeigen diesbezüglich Abhängigkeiten. Der klassische Referenzbereich errechnet sich aus dem mathematischen Mittelwert minus bis plus der doppelten Standardabweichung und bildet das parametrische Berechnungsverfahren. Es kann angewandt werden, wenn von einer Normalverteilung des Zielwertes auszugehen ist. Diese Art der Verteilung bezeichnen Kraft und Dürr [72] jedoch für medizinisch-biologische Phänomene als eher selten. Der sogenannte nicht-parametrische

Referenzbereich ist von der Verteilungsannahme unabhängig. Das Referenzintervall wird zumeist durch 95 % der Messwerte formiert. Messungen, die innerhalb dieses Intervalls liegen, gelten als normal oder auch physiologisch, Beobachtungen außerhalb des angegebenen Intervalls als auffällig. Kraft und Dürr weisen daraufhin, Laborwerte niemals als starres *Diagnoseinstrument* zu missbrauchen; eine sorgfältige Interpretation durch den Tierarzt sei ebenso unerlässlich wie verpflichtend. Die vormals gängigen Begriffe Normbereich, Normwerte, Normalwerte oder Normalbereich werden zunehmend durch die Termini Referenzintervall, Referenzbereich oder Referenzwerte ersetzt. Die Intervallgrenzen selbst heißen Referenzgrenzen [59].

Aktuell fehlen Standards zur Bestimmung des Stichprobenumfangs für Referenzwertstudien. Jennen-Steinmetz und Wellek [59] beschreiben ein Kriterium für die Fallzahlplanung, das sich auf die genaue Kontrolle des Überdeckungsgrades bezieht und somit auf den eingeschlossenen Wahrscheinlichkeitsinhalt ausgerichtet ist, welcher den Kernpunkt eines Referenzintervalls bildet. Reed et. al. [108] propagieren die nicht-parametrische Schätzung aufgrund ihrer Robustheit und eine Größe von $n = 120$ als untere Grenze für den Stichprobenumfang. Auf diese Publikation berufen sich die International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) und das National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCL) in ihren Richtlinien. Beide Institutionen raten zu $n = 120$ Beobachtungen und dem nicht-parametrischen Verfahren.

The non-parametric model is recommended for general use because of its simplicity. The parametric method is, however, also described in this document since many seem to prefer this approach and since it is often misused. [...] To obtain reliable estimates the number of values should be preferably be at least 120 (IFCC 1987 [57]).

The nonparametric method is far simpler [...]. Therefore the nonparametric method is recommended, although a laboratory with the required statistical and computing competences should feel free to use the parametric method if desired. [...] Reed et al. suggest that a minimum of 120 observations be secured [...]. Linnet proposes that up to 700 should be obtained for highly skewed distributions of results; however as a standard for general practice, the subcommittee supports the recommended minimum of 120 reference subjects (NCCL 2001 [93]).

Die vorliegende Arbeit greift die Empfehlung zur Stichprobengröße und dem nicht-parametrischen Schätzungsverfahren auf. Entgegen dem zumeist präferierten 95 % - Referenzintervall (2,5 % - und 97,5 % - Perzentil als Referenzgrenzen), findet hier das 90 % - Referenzintervall wegen des limitierten

Messspektrums des TearLabTM Osmolarity (275 bis 400 mOsm/L, siehe Kap. 3.2) und der breiten Streuung der Messwerte bei Hund und Pferd (siehe Kap. 4) selbst über den Messbereich hinaus Anwendung. Aufgrund der Einheitlichkeit werden das 5 % - und 95 % - Perzentil trotz einer engeren Werteverteilung auch für die Ergebnisse feliner Probanden als Grenzwerte festgelegt. Die hier ermittelten Referenzwerte sind die Voraussetzung für eine Nutzung der Tränenfilmosmolarität als klinischer Parameter: Über sie kann in Zusammenhang mit klinischen Gegebenheiten eine Differenzierung zwischen gesunden und erkrankten Tieren erfolgen [117].

3.3.2 Korrelationen

Eine Korrelation meint das Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen zwei oder mehreren Variablen und dessen mathematische Darstellung (bivariates Zusammenhangsmaß). Zwei Zufallsvariable korrelieren miteinander, wenn die Werte der ersten einen Einfluss auf die Verteilungsfunktion der zweiten haben [12].

Der Korrelationskoeffizient ist ein dimensionsloses Maß für Grade linearer Zusammenhänge. Ein Korrelationskoeffizient von -1 spiegelt einen gegenläufigen Zusammenhang (je größer ein Wert wird, desto kleiner wird der andere), von +1 einen vollständig positiven linearen Zusammenhang wider. Ein Wert von 0 deutet auf eine fehlende lineare Beziehung der untersuchten Faktoren. Für diese Studie wurden die STT I-Werte und das Alter der Probanden auf eine mögliche Korrelation zur Osmolarität des Tränenfilms untersucht [53]. Derartige Zusammenhänge sind für die Humanmedizin beschrieben [84, 88]. Für die Bewertung der erzielten Ergebnisse geben Bühl und Zabel [12] folgende Abstufung für die Beschreibung der Stärke des linearen Zusammenhangs als üblich an:

- Betrag bis 0,2 sehr geringe Korrelation
- Betrag bis 0,5 geringe Korrelation
- Betrag bis 0,7 mittlere Korrelation
- Betrag bis 0,9 hohe Korrelation
- Betrag über 0,9 sehr hohe Korrelation

Korrelationskoeffizient nach Pearson

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson liefert korrekte Ergebnisse bei intervallskalierten (metrisches Messniveau, hier: STT I-Werte, Alter) und normalverteilten Daten. Bei zu starken Abweichungen von der Normalverteilung

muss auf den Rangkorrelationskoeffizienten zurückgegriffen werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wird über folgende Formel berechnet:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{(n - 1) \cdot s_x \cdot s_y}$$

x_i und y_i sind hierbei die Werte der Variablen, \bar{x} und \bar{y} deren Mittelwerte, s_x und s_y die Werte der entsprechenden Standardabweichung. n steht für die Zahl der Wertepaare. Sind zwei Merkmale vollständig miteinander korreliert, liegen alle Messwerte in der graphischen Darstellung auf einer Geraden.

Über die SPSS-Korrelationsanalyse werden der Korrelationskoeffizient r selbst, die Anzahl der Wertepaare und die Irrtumswahrscheinlichkeit p (Absicherung von r gegen 0) angegeben. Dies dient zur Überprüfung der Signifikanz der Aussage. Je höher die Anzahl der Wertepaare (x_i, y_i) und das Signifikanzniveau, desto niedriger kann der Korrelationskoeffizient sein, um zur Aussage zu berechtigen, zwischen x und y gebe es einen linearen Zusammenhang. $p \geq 0,05$ gilt als nicht signifikant, $p \leq 0,05$ als signifikant, $p \leq 0,01$ als sehr signifikant, $p \leq 0,001$ als höchst signifikant.

Der Korrelationskoeffizient liefert keinerlei Information über die Richtung der Abhängigkeit (x_i steigt durch y_i o.Ä.) [2, 12, 53].

3.3.3 Varianzanalysen

Die Varianzanalyse hilft, mehrere Einflussfaktoren auf eine Variable zu beschreiben. Sie erfolgt als klassische Methode nach Fisher oder in der neueren Version als sogenanntes allgemeines lineares Modell [53]. Letzterem liegt eine Korrelations- und Regressionsrechnung zu Grunde. Rein qualitative Merkmalsausprägungen ohne natürliche Ordnung wie Geschlecht (Merkmalsausprägung männlich, weiblich, intakt, kastriert), Rasse oder Haltung werden hier als nominaler Datentyp über eine Varianzanalyse zu ihrer potentiellen Abhängigkeit zur Osmolarität des Tränenfilms untersucht.

Unterschieden wird dabei zwischen univariaten Tests (Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable) und der multivariaten Analyse (Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen auf mehrere abhängige Variablen). Sind die unabhängigen Variablen nominalen oder ordinalen (qualitative Merkmalsausprägungen mit natürlicher Ordnung) Messniveaus, werden sie als Faktoren bezeichnet. Metrische Werte (intervall- oder verhältnisskaliert) sind Kovariaten und unterliegen somit der Kovarianzanalyse [2].

Bei der Varianzanalyse wird eine Wirkungsrichtung der Variablen angenom-

men. Genau wie die Regressionsanalyse einen Zusammenhang gemäß

$$Y = f(x_1, x_2, \dots, x_j, \dots, x_J)$$

über metrische Variablen erzeugt, schafft die Varianzanalyse diesen Zusammenhang für nominal skalierte Variable x_1, x_2, \dots, x_j .

Backhaus [2] illustriert die Varianzanalyse über das Beispiel einer Kinopromotion: Der Wirkung der Werbung (= unabhängige Variable) in ihren Ausprägungen Plakat und Zeitungsanzeige als Alternativzustände steht die Zahl der Kinobesucher als abhängige metrische Variable gegenüber. Die unabhängige Variable - der Faktor - zeigt sich hier in zwei Faktorstufen (Ausprägungen). Die unterschiedlichen Typen der Varianzanalyse lassen sich demgemäß nach Anzahl der Faktoren differenzieren.

Univariate Varianzanalyse (allgemeines lineares Modell)

Die Abhängigkeit der Osmolarität des Tränenfilms von Geschlecht, Rasse, Haltungsform, der Einfluss von Brachicephalie, Altersgruppe und Erst- zu Zweitmessungen bei bilateralen Messungen wird über die univariate Varianzanalyse im allgemeinen linearen Modell untersucht. Derartige Abhängigkeiten werden aufgrund der beim Mensch erzielten Ergebnisse angenommen (siehe Kap. 2.4.1).

Die einfaktorielle Varianzanalyse (uniANOVA) erfolgt über einen dreistufigen Prozess: Die Problemformulierung, die Analyse der Abweichungsquadrate und die Prüfung der statistischen Unabhängigkeit. Unterschiedliche Merkmale wie z.B. Geschlecht oder Rasse sind unabhängige Variablen in unterschiedlichen Ausprägungen oder Faktorstufen (z.B. Geschlecht männlich, weiblich, männlich-kastriert, weiblich-kastriert, siehe Anhang A-C).

Die Gesamtabweichung der betrachteten Mittelwerte ergibt sich in der sogenannten Streuungserlegung aus der erklärten Abweichung (Einflüsse innerhalb der experimentellen Anordnung) und der nicht erklärten Abweichung (Abweichungen vom Prognosewert sind zufällig). Die Zerlegung der Gesamtabweichung je Beobachtung kann in der sum of squares (SS) auf die Summe der Gesamtabweichungen aller Beobachtungen übertragen werden.

Die empirische Varianz wird definiert als mittlere quadratische Abweichung oder mean sum of squares:

$$\text{Varianz} = \frac{SS}{\text{Zahl der Beobachtungen} - 1}$$

Für eine aussagekräftige Schätzgröße der Streuung wird die sum of squares durch die Anzahl der Einzelwerte minus eins geteilt, um so die von der Zahl der Beobachtungswerte unabhängige Varianz zu erhalten. Mittels soge-

nannter Freiheitsgrade (df - degrees of freedom, Zahl der Beobachtungswerte weniger eins) werden Varianzen zwischen Faktorstufen sowie innerhalb der Faktorstufen und Gesamtvarianz definiert.

Das Grundprinzip der einfaktoriellen Varianzanalyse lässt sich wie folgt zusammenfassen:

$$y_{gk} = \mu + \alpha_g + \epsilon_{gk}$$

μ steht für den Gesamtmittelwert der Grundgesamtheit, der durch \bar{y} der Stichprobe geschätzt wird. α_g meint die Wirkung der Stufe g des Faktors, welche sich durch Abweichung vom Gesamtmittelwert der Grundgesamtheit bemerkbar macht. Diese wird durch die Abweichung des Faktorstufenmittelwertes vom Gesamtmittelwert der Stichprobe (\bar{y}_g minus \bar{y}) geschätzt. Der nicht erklärte Einfluss der Zufallsgrößen ist ϵ_{gk} .

Die abschließende Prüfung der statistischen Unabhängigkeit geschieht über den empirischen F-Wert (MS_b = mittlere quadratische Abweichung zwischen den Faktorstufen, MS_w = mittlere quadratische Abweichung innerhalb der Faktorstufen):

$$F_{emp} = \frac{MS_b}{MS_w}$$

Der empirische F-Wert wird anhand der theoretischen F-Verteilung beurteilt, bzw. mit dem theoretischen F-Wert verglichen. Ausgangspunkt bildet hier die Prüfung der Nullhypothese H_0 (Zum Beispiel: Es besteht keine Beeinflussung der Osmolarität durch das Geschlecht.) gegen die Alternativhypothese H_1 (Es besteht eine Beeinflussung der Osmolarität des Tränenfilms durch das Geschlecht).

$$H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3$$

$$H_1 : \text{mindestens ein } \alpha\text{-Wert} \neq 0$$

Die Nullhypothese kann verworfen werden, wenn der empirische F-Wert größer als der theoretische F-Wert ist. Der untersuchte Faktor hat dann einen Einfluss. Im Allgemeinen werden Vertrauenswahrscheinlichkeiten von 90 %, 95 % und 99 % angegeben. Hierdurch wird die verbleibende Unsicherheit erfasst, dass ein echter Effekt der unabhängigen Variablen angenommen wird, der in Wahrheit nur zufälliger Natur ist.[2] Aus der Irrtumswahrscheinlichkeit ergibt sich die Signifikanz der Aussage:

$$p > 0.05 \quad \text{nicht signifikant}$$

$p \leq$	0.05	signifikant
$p \leq$	0.01	sehr signifikant
$p \leq$	0.001	höchst signifikant

Der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzenhomogenität prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Liefert dieser ein signifikantes Ergebnis, ist die Varianzhomogenität - eine Voraussetzung der Varianzanalyse - nicht gegeben. In diesem Fall sollte die Signifikanzschranke bei $p = 0,01$ angesetzt werden [12].

Univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung

Die Untersuchung möglicher tageszeitabhängiger Veränderungen der abhängigen Variable Osmolarität bzw. Veränderungen im Wochenverlauf in derselben Probandengruppe erfolgt über die univariate Varianzanalyse mit Messwiederholung. Die Analyse untersucht also die Abhängigkeit einer abhängigen Variable von der Zeit. Zu verschiedenen Messzeitpunkten wurden jeweils dieselben Patienten (Hunde, Katzen, Pferde) examiniert. Die Analyse ähnelt einer multivariaten Varianzanalyse (Analyse mehrerer abhängiger Variable zu einem Zeitpunkt). Neben den allgemeinen Voraussetzungen für univariate Analysen müssen die Kovarianzmatrizen der abhängigen Variable über die verschiedenen Messzeitpunkte hinweg und für alle Gruppen eine Sphäritätsbedingung erfüllen. Dies ist eine Form von Homogenitätsanforderung sowohl für alle Gruppen eines Zwischensubjektfaktors als auch für die Kovarianzmatrizen der Varianzanalysen zu allen Messzeitpunkten.

Für die Durchführung werden zunächst die Messwiederholungsfaktoren mit ihrer Stufenzahl (hier je drei: morgens, mittags, abends bzw. Tag 1, Tag 2, Tag 3) angegeben. Im SPSS-Output findet sich noch vor den Tests der verschiedenen Effekte der Mauchly-Test auf Sphärität (Voraussetzungsüberprüfung). Wird diese Sphäritätsbedingung nicht erfüllt, können die Signifikanztests der Wiederholungseffekte noch über Korrekturfaktoren interpretiert werden (z.B. Greenhouse-Geisser Epsilon). Die anschließenden Tests der Innersubjekteffekte (Tests für Messwiederholungsfaktoren und ihre Interaktionen) werden sowohl für den Fall der Sphärität angenommen als auch unter Verwendung der verschiedenen Korrekturfaktoren aufgelistet. Es folgt die Analyse der Zwischensubjekteffekte (z.B. der Vergleich von Randomisierungsbedingungen)[2].

Kovarianzanalyse

Die Kovarianzanalyse ist eine Erweiterung der Varianzanalyse über die auch metrisch skalierte unabhängige Variablen (Kovariate) untersucht werden können. Dies ist hier für die Untersuchung einer potentiellen Abhängigkeit von Tränenfilmosmolarität und Umgebungstemperatur von Belang. Die grundlegende Idee ist, dass es außer den Faktoren Einflussgrößen auf die unabhängige Variable gibt, deren Betrachtung interessante Aussagen liefern kann. Wird eine Kovariate eingeführt, kann die Gesamtvarianz eventuell anteilig auf die Variation eben dieser zurückgeführt werden. Im Allgemeinen wird in der Varianzanalyse zuerst der auf die Kovariate entfallende Varianzteil ermittelt. Die Werte der abhängigen Variablen werden um den durch die Regressionsanalyse ermittelten Einfluss korrigiert und unterlaufen dann einer Varianzanalyse. So wird rechnerisch der Effekt der Kovariate eliminiert. Weitere Ansätze zur Berücksichtigung metrisch unabhängiger Variablen existieren [2, 53].

Multivariate Tests

Die gleichzeitige Betrachtung von Einflüssen einzelner Faktoren bzw. Kovariaten auf mehrere abhängige Variablen erfolgt über die multivariate Varianzanalyse. Sie kommt für die Untersuchung eines potentiellen Einflusses der Messung des erstuntersuchten auf das zweituntersuchte Auge bei bilateralen Untersuchungen zum Einsatz. Sie nimmt die Stelle der univariaten Varianzanalyse ein, wenn Unterschiede in mehreren quantitativen Variablen gleichzeitig auf qualitative Faktoren herausgearbeitet werden. Im Gegensatz zu mehreren einzelnen univariaten Analysen werden hierdurch auch wechselseitige Beziehungen zwischen mehreren abhängigen Variablen untersucht (Effekte auf Linearkombinationen abhängiger Variablen). Voraussetzung hierfür bildet im Gegensatz zur univariaten Varianzhomogenität (gleiche Fehlervarianzen in allen Zellen) nun eine Gleichheit der Kovarianz der abhängigen Variablen in allen Gruppen/Zellen. Statt univariat normalverteilter Daten in den einzelnen Gruppen (normalverteilte Fehler in allen Zellen) werden multivariate normalverteilte Residuen für die abhängigen Variablen benötigt. Die Durchführung multivariater Varianzanalysen mit SPSS ist der Berechnung univariater Varianzanalysen nahezu identisch. Neben dem Box-Test zur Prüfung der Homogenität der Kovarianzmatritzen (Voraussetzung), steht eine Liste diverser multivariater Signifikanztests, hierunter unter anderem Wilk's Lambda, zur Verfügung. Wilk's Lambda gilt als inverses Gütemaß über welches sich Wahrscheinlichkeitsaussagen über die Unterschiedlichkeit von Gruppen treffen lassen. Kleinere Werte bedeuten höhere Trennkraft der Diskriminanzfunktion und vice versa. Die angeführten Tests der Zwischensubjekteffekte zeigen, welche einzelnen Varianzanalysen (univariat) durch welche Effekte (Haupteffekte

bzw. Interaktionen der Faktoren) beeinflusst werden [2, 12].

3.3.4 Missing Values

Sogenannte Missing Values oder fehlende Werte sind Variablenwerte, die entweder außerhalb des Beantwortungsintervalls liegen oder nicht eingetragen wurden [2, 53]. Durch das restriktive Messspektrum des verwandten Osmometers wurde die Definition derartiger Werte notwendig. Die betreffenden Daten wurden durch eine 0 entsprechend Werten unter Bereich und 1000 für Werte über Bereich (Werte die unter den beobachteten nicht vorkommen) substituiert. Für die Berechnungen deskriptiver Statistiken und Varianzanalysen mit Hilfe von SPSS wurden diese Werte als User-missing values entsprechend der jeweiligen Aufgabenstellung berücksichtigt: Bei der Berechnung der Korrelationen, Varianzanalysen und Häufigkeiten (Maximum, Minimum) wurden Werte außerhalb des Messbereiches ignoriert, in die Berechnungen der Perzentile (inklusive Median) jedoch aufgenommen.

Kapitel 4

Ergebnisse

Über die Studieneinschlusskriterien (siehe Kap. 3.2) wurden Daten von 129 Hunden, 121 Katzen und 131 Pferden in die Analyse aufgenommen; unter den Hunden 15 intakte Hündinnen, 55 kastrierte Hündinnen, 28 Rüden und 31 männlich-kastrierte Tiere in einem Alter von 0,5 bis 17 Jahren (Mittelwert 5,73, Median 5 Jahre), bei den Equiden 64 Stuten, 6 Hengste und 61 Wallache (Alter 1 bis 30 Jahre, Mittelwert 10,335, Median 10 Jahre), unter den Katzen 20 intakte weibliche und 44 kastrierte weibliche Tiere, ferner 15 intakte und 42 kastrierte Kater (Alter vom ersten Lebensjahr bis 12 Jahre, Mittelwert 3,83, Median 3 Jahre).²² 15 Katzen sind vom brachicephalen Typus.

Alle 409 Probanden haben die einzelnen Verfahrensschritte gut bis sehr gut toleriert. Keine Untersuchung musste abgebrochen werden. Das TearLabTM Osmolarity ist unkompliziert in der Anwendung. Acht Hunde und vier Pferde zeigten Resultate oberhalb des Messbereiches, vier Pferde und eine Katze unterhalb des Messbereiches. Die Übersichtsgrafiken (siehe Abb. 13, Abb. 17 und Abb. 20) verdeutlichen daher die darstellbaren Werte der Tränenfilmosmolarität der jeweiligen Spezies (121 Hunde, 123 Pferde, 120 Katzen).

4.1 Ergebnisse Hund

Die Osmolarität des Tränenfilms des Hundes

Die Abbildung 13 stellt die im Messbereich des TearLabTM Osmolarity liegenden Werte der untersuchten Probanden dar. Die Normalverteilungskurve ist über die erhobenen Daten projiziert. Die y-Achse zeigt die Anzahl der Tiere,

²²Für ausführliche Angaben siehe Anhang A-C.

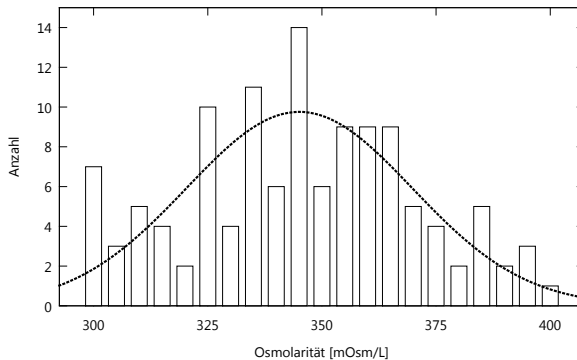


Abbildung 13: Die Osmolarität des Tränenfilms 121 gesunder Hunde

die x-Achse die Osmolarität des Tränenfilms in mOsm/L. Das 5 %-Perzentil liegt bei 303,5 mOsm/L (Minimum 300 mOsm/L). Aufgrund von acht Messwerten über Bereich kann als oberer Grenzbereich nur das 93,8 %-Perzentil mit 400 mOsm/L angegeben werden. Der Median liegt bei 349 mOsm/L. Der aktuelle Referenzbereich der Osmolarität des Tränenfilms des Hundes für das TearLabTM Osmolarity liegt somit bei **303,5 bis 400 mOsm/L**. Es zeichnen sich Tendenzen einer Normalverteilungskurve ab.

4.1.1 Wiederholungsmessungen Hund

Tagesverlauf

Acht gesunde Beagle aus Versuchstierhaltung - vier weibliche, vier männliche, alle unkastriert - in einem Alter von sechs Monaten wurden im Verlauf eines Tages drei mal zu unterschiedlichen Tageszeiten beprobt (8 Uhr/12 Uhr/16 Uhr). In Abbildung 14 ist auf der y-Achse die Osmolarität in mOsm/L, auf der x-Achse die Tageszeit im Stundenabstand aufgetragen. Jede farbige Linie repräsentiert ein Individuum. Die rote Linie zeigt die Mittelwerte. Die Abbildung veranschaulicht einen statistisch signifikanten Abfall der Osmolarität des Tränenfilms des Hundes im Verlauf eines Tages bezogen auf den Mittelwert ($p = 0,002$ (sehr signifikant)).

Wochenverlauf

Selbige Tiere wurden im Verlauf einer Woche an drei Tagen (Montag, Mittwoch, Freitag) um 8 Uhr morgens untersucht. Die y-Achse der Abbildung 15 stellt die Osmolarität des Tränenfilms in mOsm/L, die x-Achse die Tagefolge

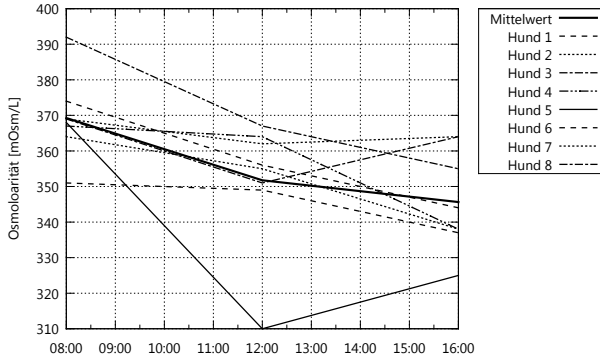


Abbildung 14: Die Osmolarität des Tränenfilms 8 gesunder Hunde im Tagesverlauf

dar. Die farbigen Linien stehen erneut für die einzelnen Hunde, die rote Linie für den Mittelwert. Im Gegensatz zu den tageszeitabhängigen Veränderungen konnten bei Wiederholungsmessungen im Wochenverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf die Mittelwerte herausgearbeitet werden ($p = 0,119$).

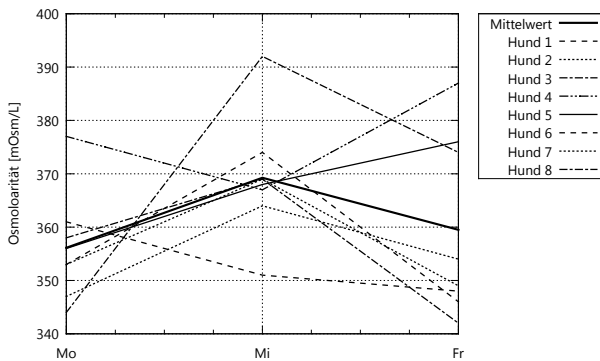


Abbildung 15: Die Osmolarität des Tränenfilms 8 gesunder Hunde im Wochenverlauf

4.1.2 Sonstige Ergebnisse Hund

Entgegen vorab publizierten Teilergebnissen aus dem Jahre 2009 [69] konnte bei erhöhter Stichprobenzahl weder die vormals manifeste positive Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,410 bei 76 gesunden Hunden) zwischen klassischem Diagnostikum STT und der Osmolaritätsmessung mittels TearLabTM Osmolarity bestätigt, noch eine der Ätiologie gemäß zu erwartende negative Korrelation der beiden Verfahren festgestellt werden (Korrelation nach Pearson 0,073, siehe Abb. 16). Aus der Humanmedizin bekannte

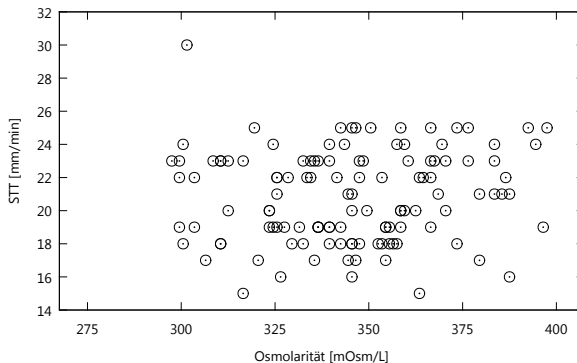


Abbildung 16: Fehlende Korrelation zwischen Tränenfilmosmolarität und STT

Abhängigkeiten (siehe Kap. 2.2) wie die von Geschlecht und Osmolarität des Tränenfilms ($p = 0,180$) oder die Korrelation von Osmolarität des Tränenfilms und Alter (Korrelationskoeffizient nach Pearson $-0,048$) treffen für die hier untersuchten Tiere nicht zu. Eine signifikante Beeinflussung des erstuntersuchten auf das zweituntersuchte Auge bei bilateralen Messungen ($n = 20$) durch das Prozedere kann ausgeschlossen werden ($p = 0,393$).

4.2 Ergebnisse Katze

4.2.1 Die Osmolarität des Tränenfilms der Katze

Bis auf einen Probanden zeigten alle Katzen Ergebnisse innerhalb des Messspektrums des TearLabTM Osmolarity. Der Referenzbereich des TearLabTM Osmolarity für die Osmolarität des Tränenfilms bei Katzen ist mit **288,1 bis 365,9 mOsm/L** anzugeben (5- und 95 % -Perzentil), der Median mit 333 mOsm/L. Die Abbildung 17 illustriert die darstellbaren Messwerte feliner

Probanden von einem Minimalwert von 276 mOsm/L bis zu einem Maximum von 376 mOsm/L in Relation zur Normalverteilung, welche hier deutlicher zum Ausdruck kommt.

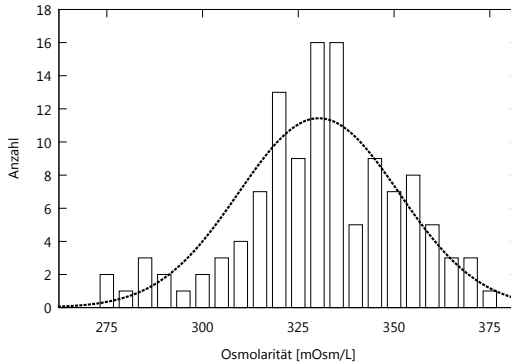


Abbildung 17: Die Osmolarität des Tränenfilms 120 gesunder Katzen

4.2.2 Wiederholungsmessungen Katze

Acht Katzen aus der Versuchstierhaltung des Instituts für Tierernährung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin wurden verschiedenen Wiederholungsmessungen (analog Kap. 4.1) unterzogen: Vier intakte weibliche und vier männlich-kastrierte Europäisch Kurzhaar Katzen im Alter von drei Jahren (ein Kater vier Jahre alt).

Tagesverlauf

Um 8 Uhr morgens, 12 Uhr mittags und 16 Uhr am Nachmittag wurden alle acht Tiere in fester Reihenfolge untersucht. Abbildung 18 (y-Achse Osmolarität des Tränenfilms in mOsm/L, x-Achse Tageszeit in 24h-Zählung, eine farbige Linie pro untersuchtem Tier, rote Linie Mittelwert) schildert übereinstimmend mit den Beobachtungen bei Hunden bezogen auf den Mittelwert ein statistisch signifikantes Gefälle der Messwerte im Tagesverlauf ($p = 0,014$ (signifikant)).

Wochenverlauf

Die Katzen wurden an drei Tagen (Montag, Mittwoch, Freitag) jeweils in der Mittagstunde (12Uhr) examiniert. Hierbei wurde erneut keine statistisch signifikante Schwankung bezogen auf den Mittelwert detektiert ($p = 0,235$).

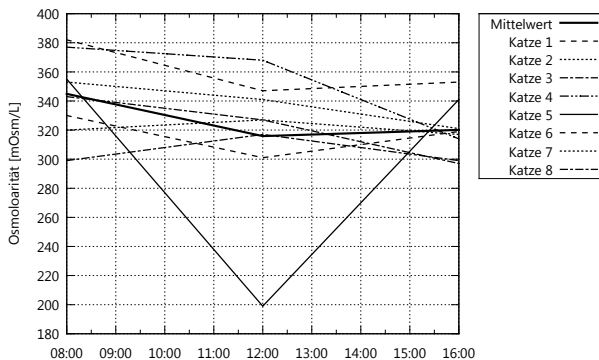


Abbildung 18: Die Osmolarität des Tränenfilms 8 gesunder Katzen im Tagesverlauf

4.2.3 Sonstige Ergebnisse Katze

In der Korrelation von STT und Osmolaritätsmessung ist auch bei Katzen kein eindeutiger linearer Zusammenhang vorhanden. Es zeichnen sich jedoch Tendenzen in Richtung der erwarteten negativen Korrelation der beiden Parameter (Korrelationskoeffizient nach Pearson $-0,116$, Signifikanz 2-seitig $0,231$) ab. Bezogen auf das Alter besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von $0,118$ eine sehr geringe Abhängigkeit zur Osmolarität des Tränenfilms (Signifikanz $0,199$). In der univariaten Varianzanalyse offenbarten sich keine statistisch signifikanten Verhältnisse von der Osmolarität des Tränenfilms zu Geschlecht ($p = 0,234$), Rasse ($p = 0,613$) oder Altersgruppe (bis 3 Jahre, 4 bis 6 Jahre, älter als 6 Jahre; $p = 0,619$). Für brachicephale Rassen lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen ($p = 0,388$).

Die nicht vorhandene Beeinflussung der Erstmessung auf die Messung des zweiten Auges von erst- auf zweitgemessenem Auge bei bilateralen Tränenprobenentnahmen kann hier ($n = 21$) ebenfalls attestiert werden (Multivariate Analyse $0,227$).

4.3 Ergebnisse Pferd

4.3.1 Die Osmolarität des Tränenfilms des Pferdes

Die messbaren Resultate der 123 von 131 equinen Partizipanten von einem Minimum von 276 mOsm/L zu einem Maximum von 400 mOsm/L im Verhältnis zur Normalverteilungskurve bebildert Abbildung 20. Die Achsen-

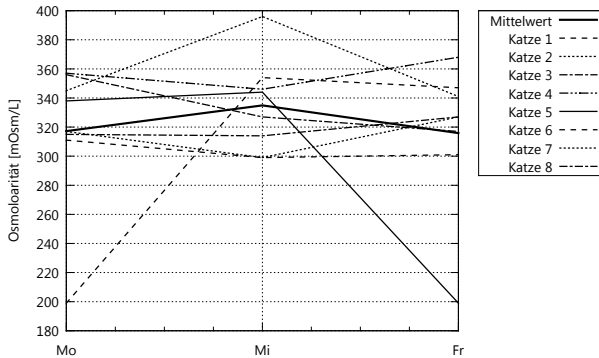


Abbildung 19: Die Osmolarität des Tränenfilms 8 gesunder Katzen im Wochenverlauf

beschriftung steht in Übereinstimmung mit den Übersichtsdarstellungen für Hunde und Katzen. Der Referenzbereich der Osmolarität des Tränenfilms des TearLab™ Osmolarity für Pferde erstreckt sich von **277,6 mOsm/L** (5 %-Perzentil) bis **397,4 mOsm/L** (95 %-Perzentil). Der Median ist 332 mOsm/L.

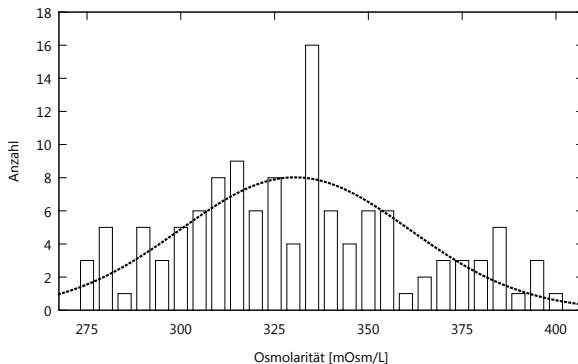


Abbildung 20: Die Osmolarität des Tränenfilms 123 gesunder Pferde

4.3.2 Wiederholungsmessungen Pferd

Für diese Wiederholungsmessungen standen sechs universitätseigene Tiere der Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie des Fachbereichs

zur Verfügung. Dies sind drei Traber, ein Araber-Mix, ein Hannoveraner Warmblut und ein Shetland Pony; zwei Stuten (16 und 18 Jahre), zwei Hengste (8 und 17 Jahre) sowie zwei Wallache (6 und 8 Jahre).

Tagesverlauf

Abbildung 21 visualisiert die Werte der Osmolarität des Tränenfilms in mOsm/L (y-Achse) der oben beschriebenen Gruppe (eine farbige Linie pro Pferd) in Abhängigkeit von der Tageszeit (Messpunkte der x-Achse: 8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr) und deren arithmetisches Mittel. Konträr zu der Erkenntnis tageszeit-

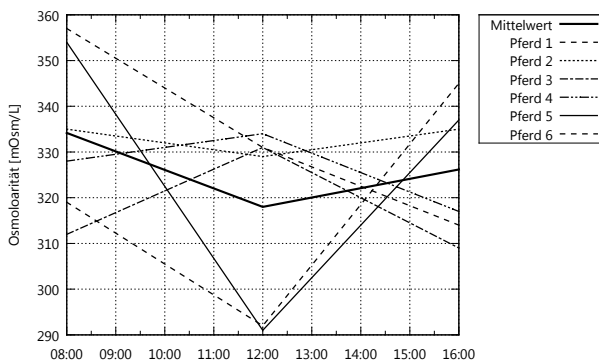


Abbildung 21: Die Osmolarität des Tränenfilms 6 gesunder Pferde im Tagesverlauf

licher Dynamiken der vorangestellten Spezies sind sie für diese Testgruppe nicht zu belegen ($p = 0,475$).

Wochenverlauf

Für die Analyse des Wochenverlaufs wurden die sechs Propädeutikpferde in einer Woche montags, mittwochs und freitags um 8 Uhr morgens in gleicher Reihenfolge beprobt (siehe Abb. 22, Aufbau gemäß Abb. 21, Messpunkte der x-Achse: Montag, Mittwoch und Freitag 8 Uhr). Im Einklang mit Hund und Katze fördern auch die Tests an Pferden keine statistisch signifikante wochenabhängige Veränderung der Osmolarität des Tränenfilms im Vergleich zum Mittelwert zu Tage ($p = 0,373$).

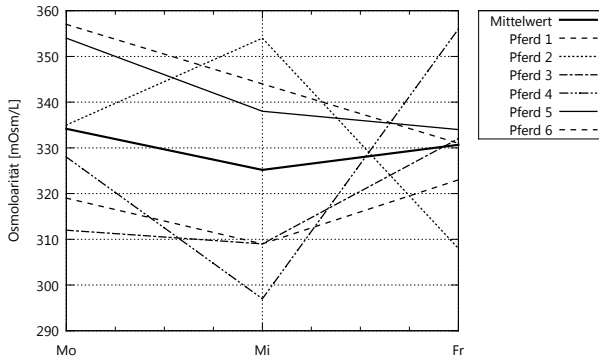
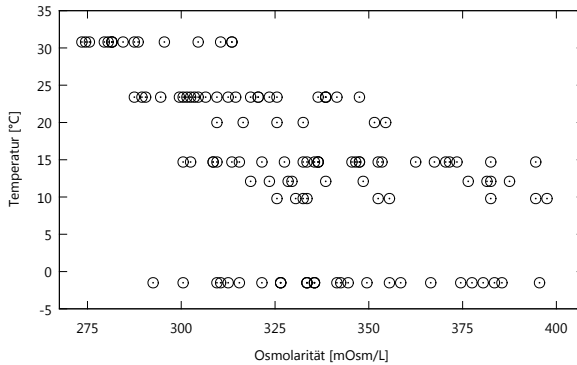


Abbildung 22: Die Osmolarität des Tränenfilms 6 gesunder Pferde im Wochenverlauf

4.3.3 Sonstige Ergebnisse Pferd

Wiederum wurde keine Korrelation zwischen der Osmolarität des Tränenfilms und den STT I-Werten gesehen (Korrelationskoeffizient nach Pearson $-0,030$), die Tendenz geht ins Negative. Überdies besteht hier keine Korrelation der Osmolarität des Tränenfilms zum Alter (Korrelationskoeffizient nach Pearson $0,039$) oder eine Abhängigkeit zu Geschlecht ($p = 0,275$) oder Haltungsform ($p = 0,837$). Auch liegt keine statistisch signifikante Beeinflussung des Parameters durch bilaterale Messungen vor ($p = 0,777$, $n = 28$).

Die Abbildung 23 verdeutlicht den starken Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Ergebnisse der Osmolaritätsmessung. Die Pferde wurden in größeren Gruppen zu unterschiedlichen Jahreszeiten vorgestellt. Die exakten Temperaturdaten sind dem Anhang F zu entnehmen. Der Pearson-Korrelationskoeffizient von $-0,537$ steht für einen gegenläufigen Bezug der beiden Variablen (2-seitiges Signifikanzniveau $0,016$). Interessanterweise stellt sich zudem eine eindeutige Abhängigkeit zwischen der Osmolarität des Tränenfilms und der Pferderasse heraus ($p = 0,000$ (höchst signifikant)), welche auch nach temperaturkorrigierter Betrachtung aufrechterhalten wird ($p = 0,008$ (sehr signifikant)). Die Abbildung 24 schildert dieses Phänomen stellvertretend für drei Rassegruppen (y-Achse Anzahl der Tiere, x-Achse Osmolarität des Tränenfilms in mOsm/L). Erneut ist die Normalverteilungskurve als Vergleichsgröße eingeblendet. Unter den in die Studie aufgenommenen Tieren finden sich 75 Warmblüter (rot), 10 Koniks bzw. Tarpanrückkreuzungen (türkis) und 14 Quarter Horses (blau). In der ersten Gruppe liegt die Spannbreite mit einem Median von 344 mOsm/L zwischen einem Minimum von 284 und dem



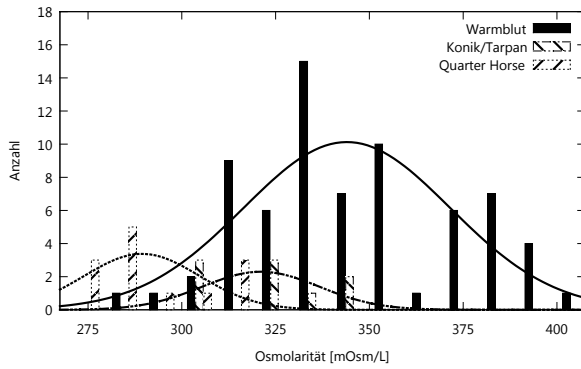


Abbildung 24: Osmolaritätswerte unterschiedlicher Pferderassen

Kapitel 5

Diskussion

Die vorgestellte Arbeit liefert erstmalig Informationen zur Osmolarität des Tränenfilms in der klinischen Veterinärmedizin. Neben der reinen Betrachtung des Wertespektrums wurden verschiedene zeitliche Rhythmen und biologische Abhängigkeit untersucht. Anwendbarkeit und Handhabung des neuartigen portablen Osmometers TearLabTM Osmolarity sind gut und einfach; die Methodik wird durch die Patienten tadellos toleriert. Konträr zu humanmedizinischen Ergebnissen ergeben sich - besonders bei Hund und Pferd - inhomogenere Ergebnisse in der Tränenfilmanalyse.

Der weiteren Diskussion soll eine kritische Betrachtung des Studiendesigns bzw. Überlegungen zu möglichen Fehlerquellen vorangestellt werden: Neben dem Einfluss des Handlings auf den Patienten (Aufregung, Angst), sind die Irritation des Auges durch die Messung selbst, Kontaminationen des Augenlides bzw. des Tränenfilms und der Einfluss diversen Zellmaterials auf die Impedanzmessung anzuführen. Auch wenn die Handhabung des TearLabTM Osmolarity als solche sehr einfach ist, kann bei Abwehrbewegungen des Tieres ein kurzer Kontakt z.B. mit Schleimhäuten nicht immer vollständig vermieden werden. Hinzu kommen unterschiedlichste Umwelteinflüsse: Hunde werden z.B. direkt nach einem Spaziergang bei windigem Wetter vorgestellt, Pferde aus einer staubhaltigen Box zur Untersuchung gebracht. Die beim Pferd deutlich zu Tage tretende Beziehung zwischen Osmolarität des Tränenfilms und Umgebungstemperatur (siehe Kap. 4.3.3) kann zum einen eine Dynamik des Parameters selbst, zum anderen einen Effekt der Messmethode widerspiegeln (temperaturkorrigierte Impedanzmessung, siehe Kap. 3.2.1), welcher womöglich zu fehlerhaften Ergebnissen führen könnte. 29 Pferde wurden bei für das Gerät grenzwertigen Außentemperaturen in einem geringgradig wärmeren Stallgebäude untersucht (siehe Anhang C und F). Die entsprechen-

den Kontrollverfahren belegten hierbei jedoch die uneingeschränkte Funktionsfähigkeit des TearLabTM Osmolarity (siehe Anhang D); es kann somit von verlässlichen Untersuchungsergebnissen ausgegangen werden. Der Hersteller empfiehlt einen Gebrauch bei Werten zwischen 15 und 30° Celsius. Möglicherweise unterliegt allerdings auch die technische Kontrolle einem temperaturbedingten Einfluss.

Das Studiendesign widersetzt sich durch Nichtaufnahme von Tests zur Untersuchung der TFBUT und einer Vitalfärbung den dezidierten Empfehlungen des DEWS [23]: Als *Outcome Parameter* werden die Bestimmung der Sehfunktion, Bestimmung von Volumen und Produktion der Tränenflüssigkeit, Bestimmung der Stabilität der Tränenflüssigkeit (TFBUT oder Videokeratographie), Bestimmung der Tränenflüssigkeitszusammensetzung (z.B. Osmolaritätsmessung, Proteinbestimmung) und die Beurteilung der Integrität der Augenoberfläche angesetzt. Wenngleich experimentelle Daten zur Tränenaufrisszeit für Hund, Katze und auch Pferd existieren [21, 51, 79, 90, 111], beurteilt die Autorin die Methodik aufgrund der klinischen Erfahrungen an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere zu Berlin bei unseren Haustieren als wenig praktikabel und somit von nur geringer Aussagekraft. Auf ein ergänzendes Färbeverfahren wurde aufgrund einer tierschutzrechtlich wünschenswerten Reduktion des Untersuchungsaufwandes verzichtet. Durch eine intensive Spaltlampenuntersuchung können relevante Schäden der Augenoberfläche zuverlässig ausgeschlossen werden.

Eine Probandenzahl von $n = 120$ entspricht internationalen wissenschaftlichen Standards für die Erstellung von Referenzwerten (siehe Kap. 3.3.1). Für die Humanmedizin publizierte Daten zur Osmolarität des Tränenfilms beruhen auf weitaus geringeren Beobachtungszahlen (vgl. [131]); dies unterstreicht die Relevanz der vorgestellten Daten. Die untersuchte Stichprobengröße ist jedoch bei Pferd und Hund bezogen auf Rasse und Alter sehr inhomogen. Bei diesen beiden Spezies zeigen sich stärkere Variabilitäten als bei der ausgeglicheneren Katzenspezies. Darüber hinaus wurden die Katzen von nur einer Person und zumeist in häuslicher Umgebung untersucht (Stressreduktion). Eine Untersuchung der interobserver reliability über repetitive Messungen derselben Patienten durch verschiedene Tierärzte erfolgte nicht.

Die bei Hunden und Katzen (homogene Labortiergruppen) evidente tageszeitabhängige Veränderung der Osmolarität des Tränenfilms konnte bei Pferden nicht reproduziert werden; möglicherweise ist dies auf die mangelnden Gleichartigkeit der untersuchten Tiere zurückzuführen. Gilbard et. al [42] untersuchten im Jahre 1992 vier KCS-Patienten direkt nach dem Erwachen und im Tagesverlauf, sie verzeichneten jedoch einen Werteanstieg.

6,2 % der Hunde, 6,1 % der Pferde und 0,83 % der Katzen lieferten Werte außerhalb des Messbereiches des Gerätes von 275 bis 400 mOsm/L (Werte über bzw. unter Bereich). Beim Menschen sind Werte außerhalb des Messbereiches laut Hersteller selten und zumeist auf Entnahmefehler zurück zu führen. Die breite Streuung der Resultate über das gesamte Messspektrum bzw. deren Relation zur Normalverteilung lassen darauf schließen, dass es sich hierbei nicht um Messfehler, sondern um reale aber nicht darstellbare Werte handelt. Auch in Anbetracht der Aufschlüsselung des Messspektrums des Pferdes über die Addition der einzelnen Rassekurven ist es unwahrscheinlich, dass Messwerte unter bzw. über Bereich durch Verfahrensfehler generiert wurden.

Eine vor Studienbeginn angenommene potentielle Beeinflussung des kontralateralen Auges über die erste Messung bei bilaterale Untersuchungen (siehe Kap. 2.4.2) kann durch die beschriebenen Ergebnisse der multivariaten Varianzanalyse ausgeschlossen werden (siehe Kap. 4.1.2, 4.2.3 und 4.3.3). Im Gegensatz zu anderen ophthalmologischen Verfahren (z.B. beim STT), bei denen die ärztliche Manipulation als solche eine Tränenstimulation auch des nicht untersuchten Auges hervorrufen kann, erscheint die Osmolaritätsmessung mittels TearLabTM Osmolarity reizarm.

Die der Logik der KCS-Ätiologie folgende und für die Humanmedizin beschriebene negative Korrelation zwischen STT und Osmolarität des Tränenfilms [18] konnte nicht nachvollzogen werden, ebenso wurde die sich anfänglich abzeichnende positive Korrelation nicht bestätigt (vgl. [69]). Fehlende Korrelationen ophthalmologischer Diagnoseverfahren zum Trockenen Auge sind in der Literatur beschrieben; Moore et. al. [91] finden nur eine Korrelation zwischen Tests zur Beobachtung der Lipid- bzw. Mucusphase, Yoe et al. [144] beobachten keinerlei Korrelation der von ihnen durchgeführten Tränenfunktionstests bei einer chinesischen Versuchsgruppe.

Die Durchführung des Schirmer Tränen Tests konnte je nach Kooperationsbereitschaft des Patienten nicht immer einheitlich mit offenen oder geschlossenen Lidern durchgeführt werden. Serruya et. al [124] verdeutlichen durch ihre Studie den Einfluss der STT-Durchführung auf das Messergebnis. Bei Serin et. al. [123] zeigen sich deutlich geringere STT-Variabilitäten und eine bessere Reproduzierbarkeit bei geschlossenem Auge.

Wiederholungsmessungen im Verlauf einer Woche zeigten keine signifikanten Abweichung der Osmolarität des Tränenfilms bezogen auf den Mittelwert. Direkt aufeinander folgende Messungen zur Untersuchung der unmittelbaren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sind durch die Fragilität des Parameters nicht durchführbar (siehe Kap. 3.2, vgl. [95]).

Bei einigen Patienten dauerte die automatische Tränenprobenentnahme trotz sichtbar vorhandener Tränenflüssigkeit sehr lange (Ursache unbekannt).

Die in Kap. 2.2 für Menschen beschriebenen Beziehungen klinisch relevanter Faktoren wie Alter oder hormonelle Einflüsse (Geschlecht, Menopause vgl. [120, 119]) auf die Osmolarität des Tränenfilms können durch diese Untersuchungen nicht untermauert werden (Geschlecht vgl. intakte versus kastrierte Tiere). Auch Versura et al. [134] sehen keinen Einfluss des Alters auf die Osmolarität des Tränenfilms. Bei Katzen ist jedoch eine gewisse Tendenz der Altersabhängigkeit zu beobachten (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,118).

Spezifische Fragestellungen sollten an homogeneren Tiereinheiten erneut überprüft werden: Abgesehen von einer großen Varianz in Alter und Haltung, sind gerade bei Hunden rassebedingt extrem unterschiedliche Augenformen, Augengrößen und Lidstrukturen bekannt (vgl. z.B. Französische Bulldogge und Deutscher Schäferhund). Die Rasseabhängigkeit der Osmolarität des Tränenfilms beim Pferd kann zu weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen anregen. Die einzelnen reinrassigen Hunde z.B. sind in zu geringer Anzahl in die Studie eingeflossen, um hier zuverlässige Aussagen über eine Rasseabhängigkeit des Parameters Tränenfilmosmolarität treffen zu können. Möglicherweise kann auch hier das weite Referenzwertespektrum über einen Rasseschlüssel sinnvoll fragmentiert werden. Für gewählte Studienansätze müssen sorgsam mögliche weitere Einflussfaktoren ausgeschaltet werden (z.B. Rasseprädisposition).

Brachicephale Katzenrassen (hier $n = 15$) lieferten entgegen den Erwartungen (siehe Kap. 2.2) keine signifikant abweichenden Resultate. Ophthalmologische Abnormalitäten wie verringerte Hornhautsensibilität und reduzierte Blinzelrate bei kurznasigen Katzen werden als potentielle ätiologische Faktoren unter ihnen verstärkt auftretender Hornhautsequester diskutiert [14, 34, 62, 68, 136]. Bezüglich der Osmolarität scheint der brachicephale Tränenfilm gesunder Tiere stabil; die Suche nach möglichen Ursachen muss weitergehen. Aus der Pferdeophthalmologie ist die Lösung von Zellverbindungsfasern durch einen entzündungsbedingten MMP-Anstieg bei ulcerativen Keratitiden (vgl. Kap. 2.3.3), aus der Pferdeorthopädie bei Hufrehe (Laminitis) bekannt [35]. Vielleicht findet sich in der von Li [75] beschriebenen Korrelation zwischen der Produktion von MMP-9,-1,-13 und -3 und einer gesteigerten mittleren Osmolarität beim menschlichen Corneaepithel ein Lösungsansatz [35, 74, 73]. Nöller [96] schildert die Besonderheiten brachicephaler nasaler Anatomie, Paulsen [102] die Bedeutung des humanen Ductus nasolacrimalis als Drainage- und

Sekretionssystem für die KCS-Entstehung: *The normally constant absorption of tear fluid components into the blood vessels of the surrounding cavernous body that are connected to the blood vessels of the outer eye, could be a feedback signal for tear fluid production, which comes to a halt if these tear components are not absorbed. Thus, dry eye could be initiated. Defective stimulation of tear duct-associated lymphoid tissue (TALT) could result in abnormal immune deviation at the ocular surface leading to an autoimmune response that causes dry eye pathology.*

Auch der von ihm hypothetisierte Feedback-Mechanismus (vgl. Kap. 2.2) zur Tränenproduktion könnte durch die anatomischen Abnormalitäten bei kurznasigen Katzen beeinflusst sein (verringerte Tränenproduktion bei Brachicephalen). Weitere Überlegungen für Patienten mit verschlossenem Tränenkanal können sich anschließen.

Bei Pferden könnten weitere Untersuchungen zu Belastungseffekten folgen. Alle hier gemessenen Tiere zeigten einen Werteanstieg.

Die Abhängigkeit der Osmolarität des equinen Tränenfilms von der Umgebungstemperatur sollte über eine einheitliche Gruppe in unterschiedlichen standardisierten Umweltbedingungen näher beleuchtet werden.

Für alle Studienbereiche wären Vergleiche mit anderen portablen Osmometern bzw. klassischen stationären Osmometern interessant.

Trotz der durch das TearLabTM Osmolarity erzielten neuen wissenschaftlichen Erkenntnis im Bereich der Tiermedizin ist das Instrument selbst für den klinischen Einsatz derzeit noch ungeeignet. Die Pathologie betrachtend sind für erkrankte Tiere Wertanstiege zu erwarten, die durch den auf die menschliche Spezies ausgelegten Messbereich nicht zu dokumentieren sind.

Schließlich ergibt sich hieraus die faszinierende Fragestellung, wieso verschiedene Spezies oder sogar Rassen (Pferd) starke Unterschiede in der Osmolarität des Tränenfilms aufweisen und wieso vor allem die canine Augenoberfläche diese hohen Osmolaritäten tolerieren kann. Werte im Normalbereich der Hunde sind für den Menschen bereits pathologisch. Welche physiologischen Phänomene stützen hier die Homöostase der Augenoberfläche? Über die veterinärmedizinische Bedeutung hinaus kann der Hund somit ein wichtiges Tiermodell für humanmedizinische Forschungsansätze sein [5, 70].

Für den klinischen Einsatz in der tierärztlichen Praxis müssten Osmometer mit erweitertem bzw. spezifischen Messspektrum entwickelt werden. In den Routineeinsatz wird das Verfahren wohl erst bei erheblicher Reduktion

der Geräte- und Materialkosten (Testchips) übergehen.²³ Für den Pferdepraktiker ist neben einer eventuell nicht temperaturstabilen Untersuchungs-umgebung sicherlich auch die circa dreißigminütige Ladeperiode jeweils nach Standortwechsel für den regelmäßigen Gebrauch hinderlich.

Trotz aller Restriktionen die der Osmolaritätsmessung durch die aktuellen technischen Gegebenheiten für die Tiermedizin heute noch auferlegt sind, verdeutlicht die intensive KCS-Forschung ihren Stellenwert. Die dargelegten Ergebnisse untermauern dies und liefern zahlreiche Ansätze für eine intensive Spurensuche auf dem Weg zur erstrebenswerten Etablierung dieses patientenfreundlichen Verfahrens in der Veterinärmedizin.

²³Gerätekosten 4998 Euro, Testchips 12 Euro plus Mehrwertsteuer, Preise über bon Optic Lübeck, Deutschlandvertrieb TearLabTM Osmolarity, Stand Juli 2010.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Die Osmolarität des Tränenfilms bei Hund, Katze und Pferd

Die Osmolarität des Tränenfilms ist als vielversprechender Parameter in der ophthalmologischen Diagnostik angesehen. Hyperosmolarität ist ein grundlegendes Phänomen entzündlicher Prozesse, von besonderer Relevanz beim trockenen Auge (Keratoconjunctivitis sicca (KCS)). Dank neuester Technologie ist es nun möglich, die Tränenfilmosmolarität unkompliziert mittels tragbarer Osmometer wie dem TearLab™ Osmolarity (OcuSense, San Diego, USA) zu bestimmen. Die sogenannte Lab-on-a-Chip-Technik benötigt weniger als 50 Nanoliter Tränenflüssigkeit um eine temperaturkorrigierte Impedanzmessung durchzuführen.

Die Anwendbarkeit wurde erfolgreich bei Hunden, Katzen und Pferden getestet. Die Diagnostik mittels TearLab™ Osmolarity wird von den Patienten gut toleriert.

Referenzwerte der Osmolarität des Tränenfilms für das TearLab™ Osmolarity liegen bei 303,5 bis 400 mOsm/L bei Hunden, 288,1 bis 365,9 mOsm/L bei Katzen und 277,6 bis 397,4 mOsm/L bei Pferden. Bei Hunden und Katzen konnte über die uniANOVA-Analyse ein statistisch signifikanter Abfall der Osmolarität des Tränenfilms im Laufe eines Tages festgestellt werden. Die Osmolarität des Tränenfilms beim Pferd ist abhängig von Umgebungstemperatur und Rasse. Es besteht keine Korrelation zwischen Schirmer Tränen Test I-Werten und der Tränenfilmosmolarität.

Im Allgemeinen zeigt sich die Osmolarität des Tränenfilms der untersuchten Haustierspezies deutlich inhomogener als die des humanen Tränenfilms.

Kapitel 7

Summary

Tear film osmolarity in dogs, cats and horses

Tear film osmolarity is seen as a promising parameter in ophthalmologic diagnostics. Hyperosmolarity is an essential phenomenon in inflammatory occurrences, especially reviewed in the Dry Eye Syndrome (Keratoconjunctivitis sicca (KCS)). Due to new technical developments, tear film osmolarity can now easily be measured with portable osmometers, e.g. TearLabTM Osmolarity (OcuSense, San Diego, USA). The so-called lab-on-a-chip-technique requires less than 50 nanoliters of tear fluid to run a temperature-corrected impedance measurement.

The method's practicability was tested successfully in dogs, cats and in horses. Patients show good tolerance to the TearLabTM Osmolarity as diagnostic tool.

Reference values for tear film osmolarity measured with the TearLabTM Osmolarity range from 303,5 to 400 mOsm/L in dogs, 288,1 to 365,9 mOsm/L in cats and 277,6 to 397,4 mOsm/L in horses. In cats and dogs, a statistically significant decline of tear film osmolarity in the course of a day can be detected via uniANOVA-analysis. Tear film osmolarity in horses shows dependency on environmental temperature and breed. There is no correlation between values of Schirmer tear test I and tear film osmolarity. In general, tear film osmolarity in our companion animals is less uniform than in humans.

Literaturverzeichnis

- [1] ARGUESO, P ; BALARAM, M ; SPURR-MICHAUD, S ; KEUTMANN, HT ; DANA, M R. ; GIPSON, IK: Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 (2002), Apr, Nr. 4, S. 1004–1011
- [2] BACKHAUS, K ; ERICHSON, B ; PLINKE, W ; WEIBER, R: *Multivariate Analysemethoden*. 10. Aufl. Springer, 2000
- [3] BAHR, G von: Könnte der Flüssigkeitsabgang durch die Cornea von physiologischer Bedeutung sein? In: *Acta Ophthalmol* 19 (1941), S. 125–134
- [4] BALIK, J: The lacrimal fluid in keratokonjunctivits sicca; a quantitative and qualitative investigation. In: *Am J Ophthalmol* 35 (1952), S. 1773–1782
- [5] BARABINO, S ; CHEN, W ; DANA, M R.: Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations. In: *Exp Eye Res* 79 (2004), Nov, Nr. 5, S. 613–621
- [6] BARNETT, KC: Keratoconjunctivitis sicca: Sex incidence. In: *J Small Anim Pract* 29 (1998), S. 531–534
- [7] BARNETT, KC: Congenital keratoconjunctivitis sicca and ichthyosiform dermatosis in the cavalier King Charles spaniel. In: *J Small Anim Pract* 47(9) (2006), S. 524–528
- [8] BAUDOIN, C: *Dry Eye Disease. The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Kap. Nonroutine Tests for Dry Eye Disease, S. 47–62, Thieme, 2006
- [9] BAUDOIN, C: A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. In: *J Fr Ophthalmol* 30 (2007), Mar, Nr. 3, S. 239–246

- [10] BEECH, J ; ZAPPALA, RA ; SMITH, G ; LINDBORG, S: Schirmer tear test results in normal horses and ponies: effect of age, season, environment, sex, time of day and placement of strips. In: *Vet Ophthalmol* 6 (2003), Sep, Nr. 3, S. 251–254
- [11] BERGER, SL ; KING, VL: The fluctuation of tear production in the dog. In: *J Am Anim Hosp Assoc* 34 (1998), Nr. 1, S. 79–83
- [12] BÜHL, A ; ZÖFEL, P: *SPSS 11 Einführung in die moderne Datenanalyse*. 8. Aufl. Addison-Wesley, 2002
- [13] BLOCKER, T ; HOFFMAN, A ; SCHAEFFER, DJ ; WALLIN, JA: Corneal sensitivity and aqueous tear production in dogs undergoing evisceration with intraocular prosthesis placement. In: *Vet Ophthalmol* 10 (2007), Nr. 3, S. 147–154
- [14] BLOCKER, T ; WOERDT, A: A comparison of corneal sensitivity between brachycephalic and Domestic Short-haired cats. In: *Vet Ophthalmol* 4(2) (2001), S. 127–130
- [15] BRON, AJ: Diagnosis of dry eye. In: *Surv Ophthalmol* 45 Suppl 2 (2001), Mar, S. 221–226
- [16] BROOKS, DE: *Veterinary Ophthalmology*. Kap. Canine conjunctiva and nictitating membrane., S. 290–306, Lea & Febiger, 1991
- [17] BROOKS, DE ; OLLIVIER, FJ: Matrix metalloproteinase inhibition in corneal ulceration. In: *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 34 (2004), May, Nr. 3, S. 611–622
- [18] BULGEN, M: Osmolarität des Tränenfilms bei Augengesunden und Patienten mit Trockenem Auge. In: *World Ophthalmology Congress Berlin, Germany*, 2010
- [19] CHEN, Z ; TONG, L ; LI, Z ; YOON, KC. ; QI, H ; FARLEY, W ; LI, DQ ; PFLUGFELDER, SC: Hyperosmolarity-induced cornification of human corneal epithelial cells is regulated by JNK MAPK. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 (2008), Feb, Nr. 2, S. 539–549
- [20] CÁSSIA ALVES, M de ; CARVALHEIRA, JB ; MÓDULO, CM ; ROCHA, EM: Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. In: *Arg Bras Oftalmol* 71 (2008), Nr. 6 Suppl, S. 96–103
- [21] CULLEN, CL ; LIM, C ; SYKES, J: Tear film breakup times in young healthy cats before and after anesthesia. In: *Vet Ophthalmol* 8 (2005), Nr. 3, S. 159–165

- [22] DEWS: The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). In: *Ocul Surf* 5 (2007), Apr, Nr. 2, S. 75–92
- [23] DEWS: Design and conduct of clinical trials: report of the Clinical Trials Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). In: *Ocul Surf* 5 (2007), Apr, Nr. 2, S. 153–162
- [24] DEWS: The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). In: *Ocul Surf* 5 (2007), Apr, Nr. 2, S. 93–107
- [25] DEWS: Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). In: *Ocul Surf* 5 (2007), Apr, Nr. 2, S. 163–178
- [26] DEWS: Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). In: *Ocul Surf* 5 (2007), Apr, Nr. 2, S. 108–152
- [27] DEWS: Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). In: *Ocul Surf* 5 (2007), Apr, Nr. 2, S. 179–193
- [28] ENGELKING, E: *Grundriss der Augenheilkunde*. 14. Aufl. Springer, 1964
- [29] EULE, C ; JURK, S ; BOEHM, N ; GRUS, F: Tear protein pattern detected via MALDI-TOF in healthy dogs and in dogs with keratoconjunctivitis sicca (KCS). In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 (2009), S. ARVO E-Abstract 2607
- [30] EULE, JC ; BOROWIAK, AM ; BUTOVICH, IA: Evaluation of Tear Lipid Pattern in Healthy Dogs by HPLC-Mass Spectrometry. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2010), S. ARVO E-Abstract
- [31] EYSEL, U ; GRÜSSER-CORNEHLS, U: *Physiologie des Menschen*. Kap. Sehen und Augenbewegung, S. 367–407, Springer, 2005
- [32] FARRIS, RL ; GILBARD, JP ; STUCHELL, RN ; MANDEL, ID: Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. In: *CLAO J* 9 (1983), Nr. 1, S. 23–28
- [33] FARRIS, RL ; STUCHELL, RN ; MANDEL, ID: Tear osmolarity variation in the dry eye. In: *Trans Am Ophthalmol Soc* 84 (1986), S. 250–268

- [34] FEATHERSTONE, HJ ; SANSOM, J: Feline corneal sequestra: a review of 64 cases (80 eyes) from 1993 to 2000. In: *Vet Ophthalmol* 7 (2004), Nr. 4, S. 213–227
- [35] FRENCH, K. R. ; POLLITT, C. C.: Equine laminitis: glucose deprivation and MMP activation induce dermo-epidermal separation in vitro. In: *Equine Vet J* 36 (2004), Apr, Nr. 3, S. 261–266
- [36] GARREIS, Fabian ; GOTTSCHALT, Maria ; PAULSEN, Friedrich P.: Antimicrobial peptides as a major part of the innate immune defense at the ocular surface. In: *Dev Ophthalmol* 45 (2010), S. 16–22
- [37] GELATT, K (Hrsg.): *Veterinary Ophthalmology*. Bd. 1. 4. Aufl. Blackwell, 2007
- [38] GERMAN, AJ ; HALL, EJ ; DAY, MJ: Measurement of IgG, IgM and IgA concentrations in canine serum, saliva, tears and bile. In: *Vet Immunol Immunopathol* 64 (1998), Jul, Nr. 2, S. 107–121
- [39] GILBARD, JP: Tear film osmolarity and keratoconjunctivitis sicca. In: *CLAO J* 11 (1985), Nr. 3, S. 243–250
- [40] GILBARD, JP: Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease. In: *Int Ophthalmol Clin* 34 (1994), Nr. 1, S. 27–36
- [41] GILBARD, JP ; CARTER, JB ; SANG, DN ; REFOJO, M ; HANNINEN, LA ; KENYON, KR: Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. In: *Ophthalmology* 91 (1984), Oct, Nr. 10, S. 1205–1212
- [42] GILBARD, JP ; COHEN, GR ; BAUM, J: Decreased tear osmolarity and absence of the inferior marginal tear strip after sleep. In: *Cornea* 11 (1992), May, Nr. 3, S. 231–233
- [43] GILBARD, JP ; DARTT, DA: Changes in rabbit lacrimal gland fluid osmolarity with flow rate. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 23 (1982), Dec, Nr. 6, S. 804–806
- [44] GILBARD, JP ; FARRIS, RL: Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. In: *Acta Ophthalmol (Copenh)* 61 (1983), Feb, Nr. 1, S. 108–116
- [45] GILBARD, JP ; ROSSI, SR: Tear film and ocular surface changes in a rabbit model of neurotrophic keratitis. In: *Ophthalmology* 97 (1990), Mar, Nr. 3, S. 308–312

- [46] GILBARD, JP ; ROSSI, SR ; GRAY, KL: A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 (1987), Feb, Nr. 2, S. 225–228
- [47] GILBARD, JP ; ROSSI, SR ; GRAY, KL ; HANNINEN, L.A: Natural history of disease in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. In: *Acta Ophthalmol Suppl* 192 (1989), S. 95–101
- [48] GILBARD, JP ; ROSSI, SR ; GRAY, KL ; HANNINEN, LA ; KENYON, KR: Tear film osmolarity and ocular surface disease in two rabbit models for keratoconjunctivitis sicca. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (1988), Mar, Nr. 3, S. 374–378
- [49] GILBARD, JP ; ROSSI, SR ; HEYDA, KG: Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit. In: *Ophthalmology* 96 (1989), Aug, Nr. 8, S. 1180–1186
- [50] GINEL, PJ ; NOVALES, M ; GARCÍA, M ; MARTÍN, EM ; LÓPEZ, R ; MOLLEDA, JM: Immunoglobulins in stimulated tears of dogs. In: *Am J Vet Res* 54 (1993), Jul, Nr. 7, S. 1060–1063
- [51] GRAHN, BH ; SISLER, S ; STOREY, E: Qualitative tear film and conjunctival goblet cell assessment of cats with corneal sequestra. In: *Vet Ophthalmol* 8 (2005), Nr. 3, S. 167–170
- [52] HAMOR, RE ; ROBERTS, SM ; SEVERIN, GA ; CHAVKIN, MJ: Evaluation of results for Schirmer tear tests conducted with and without application of a topical anesthetic in clinically normal dogs of 5 breeds. In: *Am J Vet Res* 61 (2000), Nov, Nr. 11, S. 1422–1425
- [53] HARTUNG, J ; ELPELT, B ; KLÖSENER, KH: *Statistik*. Oldenbourg, 1982
- [54] HELPER, LC: The effect of lacrimal gland removal on the conjunctiva and cornea of the dog. In: *J Am Vet Med Assoc* 157 (1970), Jul, Nr. 1, S. 72–75
- [55] HELPER, LC: The tear film in the dog. Cause and treatment of disease associated with overproduction and underproduction of tears. In: *Anim Eye Res* 15(1-2) (1996), S. 5–11
- [56] HERRERA, HD ; WEICHSLER, N ; GÓMEZ, J R. ; JALÓN, JA G. de: Severe, unilateral, unresponsive keratoconjunctivitis sicca in 16 juvenile Yorkshire Terriers. In: *Vet Ophthalmol* 10 (2007), Nr. 5, S. 285–288

- [57] IFCC: International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Approved recommendation on theory of reference values. In: *J Clin Chem Clin Biochem* (1987), May, Nr. 5, S. 645–656
- [58] ISKELELI, G ; KARAKOC, Y ; ABDULA, A: Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. In: *Jpn J Ophthalmol* 52 (2008), Nr. 4, S. 323–326
- [59] JENNEN-STEINMETZ, C ; WELLEK, S: A new approach to sample size calculation for reference interval studies. In: *Stat Med* 24 (2005), Oct, Nr. 20, S. 3199–3212
- [60] JURK, S ; KINDLER, S ; EULE, C ; GRUS, F: Detection of tear protein pattern via SELDI Protein Chips (surface enhanced laser desorption ionisation) in the West Highland White Terrier (WHWT). A Preliminary Report, Abstracts: Meeting of the ECVO/ESVO, Copenhagen, Denmark, 3-6 June 2009. In: *Vet Ophthalmol* 12 (6) (2009), S. 379–85
- [61] KAFARNIK, C ; FRITSCHKE, J ; REESE, S: Corneal innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. In: *Vet Ophthalmol* 11 (2008), Nr. 6, S. 363–367
- [62] KAFARNIK, C ; FRITSCHKE, J ; REESE, S: Corneal innervation in mesocephalic and brachycephalic dogs and cats: assessment using in vivo confocal microscopy. In: *Vet Ophthalmol* 11 (2008), Nr. 6, S. 363–367
- [63] KAPS, S ; RICHTER, M ; SPIESS, BM: Corneal esthesiometry in the healthy horse. In: *Vet Ophthalmol* 6 (2003), Jun, Nr. 2, S. 151–155
- [64] KASWAN, R ; PAPPAS, C ; WALL, K ; HIRSH, SG: Survey of canine tear deficiency in veterinary practice. In: *Adv Exp Med Biol* 438 (1998), S. 931–939
- [65] KING-SMITH, PE ; FINK, BA ; FOGT, N ; NICHOLS, KK ; HILL, RM ; WILSON, GS: The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (2000), Oct, Nr. 11, S. 3348–3359
- [66] KÖNIG, HE ; LIEBICH, HG: *Anatomie der Haussäugetiere Band II Organe, Kreislauf- und Nervensystem*. Schattauer, 1999
- [67] KNOP, E ; KNOP, N ; BREWITT, H: Dry eye disease as a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface. New concepts for understanding dry eye disease. In: *Ophthalmologie* 100 (2003), Nov, Nr. 11, S. 917–928

- [68] KÜNZEL, W ; BREIT, S ; OPPEL, M: Morphometric investigations of breed-specific features in feline skulls and considerations on their functional implications. In: *Anat Histol Embryol* 32 (2003), Aug, Nr. 4, S. 218–223
- [69] KORTH, RME ; BOROWIAK, AM ; EULE, C: Tear film osmolarity in healthy dogs. Abstracts: Meeting of the ECVO/ESVO, Copenhagen, Denmark, 3-6 June 2009. In: *Vet Ophthalmol* 12(6) (2009), S. 379–85
- [70] KORTH, RME ; ROMKES, G ; EULE, C: Einfluss potentiell osmoprotektiv wirksamer Tränenersatzpräparate auf die Osmolarität des Tränenfilms beim Hund. In: *World Ophthalmology Congress Berlin, Germany*, 2010
- [71] KORTH, RME ; ROMKES, G ; EULE, C: Tear film osmolarity as diagnostic tool in small animal and equine medicine? Abstracts: Meeting of the ECVO/ESVO, Versailles, France 14-18 May 2008. In: *Vet Ophthalmol* 13 (5) (2010), S. 348–351
- [72] KRAFT, W (Hrsg.) ; DÜRR, U (Hrsg.): *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 6. Aufl. Schattauer, 2005
- [73] KYAW-TANNER, M ; POLLITT, CC: Equine laminitis: increased transcription of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) occurs during the developmental phase. In: *Equine Vet J* 36 (2004), Apr, Nr. 3, S. 221–225
- [74] KYAW-TANNER, MT ; WATTLE, O ; EPS, AW van ; POLLITT, CC: Equine laminitis: membrane type matrix metalloproteinase-1 (MMP-14) is involved in acute phase onset. In: *Equine Vet J* 40 (2008), Jul, Nr. 5, S. 482–487
- [75] LI, DQ ; CHEN, Z ; SONG, XJ ; LUO, L ; PFLUGFELDER, SC: Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (2004), Dec, Nr. 12, S. 4302–4311
- [76] LI, DQ ; LUO, L ; CHEN, Z ; KIM, HS ; SONG, XJ ; PFLUGFELDER, SC: JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. In: *Exp Eye Res* 82 (2006), Apr, Nr. 4, S. 588–596
- [77] LI, DQ ; PFLUGFELDER, SC: Matrix metalloproteinases in corneal inflammation. In: *Ocul Surf* 3 (2005), Oct, Nr. 4 Suppl, S. 198–202
- [78] LIEBICH, HG: *Funktionelle Histologie der Haussäugetiere*. 3. Schattauer, 1998

- [79] LIM, CC ; CULLEN, CL: Schirmer tear test values and tear film break-up times in cats with conjunctivitis. In: *Vet Ophthalmol* 8 (2005), Nr. 5, S. 305–310
- [80] LIU, Z. ; PFLUGFELDER, S. C.: Corneal thickness is reduced in dry eye. In: *Cornea* 18 (1999), Jul, Nr. 4, S. 403–407
- [81] LOEFFLER, K: *Anatomie und Physiologie der Haustiere*. Eugen Ulmer, 2002
- [82] LUCARELLI, MJ ; DARTT, DA ; COOK, BE ; LEMKE, BN: *Adler's Physiology of the Eye*. Kap. The Lacrimal System, S. 30–43, Mosby, 2003
- [83] LUO, L ; LI, DQ ; CORRALES, RM ; PFLUGFELDER, SC: Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. In: *Eye Contact Lens* 31 (2005), Sep, Nr. 5, S. 186–193
- [84] MATHERS, WD ; LANE, JA ; ZIMMERMAN, MB: Tear film changes associated with normal aging. In: *Cornea* 15 (1996), May, Nr. 3, S. 229–234
- [85] MATHERS, WD ; STOVALL, D ; LANE, JA ; ZIMMERMAN, MB ; JOHNSON, S: Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. In: *Cornea* 17 (1998), Jul, Nr. 4, S. 353–358
- [86] McLAUGHLIN, SA ; BRIGHTMAN, AH ; HELPER, LC ; PRIMM, ND ; BROWN, MG ; GREELEY, S: Effect of removal of lacrimal and third eyelid glands on Schirmer tear test results in cats. In: *J Am Vet Med Assoc* 193 (1988), Oct, Nr. 7, S. 820–822
- [87] MESSMER, EM: Osmoprotection as a new therapeutic principle. In: *Ophthalmologie* 104 (2007), Nov, Nr. 11, S. 987–990
- [88] MESSMER, EM ; BULGEN, M ; KAMPIK, A: Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. In: *Dev Ophthalmol* 45 (2010), S. 129–138
- [89] MICHEL, G: *Vergleichende Embryologie der Haustiere*. Gustav Fischer, 1995
- [90] MONCLIN, SJ ; FARNIER, F ; GRAUWELS, M: Determination of tear break-up time reference values and ocular tolerance of tetracaine hydrochloride eyedrops in healthy horses. In: *Equine Vet. J* doi: 10.1111/j.2042-3306.2010.00119.x (2010)

- [91] MOORE, JE ; GRAHAM, JE ; GOODALL, EA ; DARTT, DA ; LECCISOTTI, A ; MCGILLIGAN, VE ; MOORE, TCB: Concordance between common dry eye diagnostic tests. In: *Br J Ophthalmol* 93 (2009), Jan, Nr. 1, S. 66–72
- [92] MUELLER, JK ; WENZEL, A ; EULE, C: Tear Interferometry in Healthy Dogs and Cats. Abstracts: Meeting of the ECVO/ESVO, Versailles, France, 14-18 May 2008. In: *European Veterinary Ophthalmology Meeting, Versailles, France* 12 (1) (2009), S. 61–70
- [93] NCCL: How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. / National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, PA, 2001. – Forschungsbericht
- [94] NELSON, JD ; WRIGHT, JC: Tear film osmolality determination: an evaluation of potential errors in measurement. In: *Curr Eye Res* 5 (1986), Sep, Nr. 9, S. 677–681
- [95] NICHOLS, KK ; MITCHELL, GL ; ZADNIK, K: The repeatability of clinical measurements of dry eye. In: *Cornea* 23 (2004), Apr, Nr. 3, S. 272–285
- [96] NÖLLER, C ; HENNINGER, W ; GRÖNEMEYER, DHW ; HIRSCHBERG, RM ; BUDRAS, KD: Computed tomography-anatomy of the normal feline nasolacrimal drainage system. In: *Vet Radiol Ultrasound* 47 (2006), Nr. 1, S. 53–60
- [97] OLLIVIER, FJ ; BROOKS, DE ; KALLBERG, ME ; KOMAROMY, AM ; LASSALINE, ME ; ANDREW, SE ; GELATT, KN ; STEVENS, GR ; BLALOCK, TD ; SETTEN, GB van ; SCHULTZ, GS: Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis. In: *Am J Vet Res* 64 (2003), Sep, Nr. 9, S. 1081–1087
- [98] OLLIVIER, FJ ; BROOKS, DE ; SETTEN, GB V. ; SCHULTZ, GS ; GELATT, KN ; STEVENS, GR ; BLALOCK, TD ; ANDREW, SE ; KOMAROMY, AM ; LASSALINE, ME ; KALLBERG, ME ; CUTLER, TJ: Profiles of matrix metalloproteinase activity in equine tear fluid during corneal healing in 10 horses with ulcerative keratitis. In: *Vet Ophthalmol* 7 (2004), Nr. 6, S. 397–405
- [99] OLLIVIER, FJ ; GILGER, BC ; BARRIE, KP ; KALLBERG, ME ; PLUMMER, CE ; REILLY, SO ; GELATT, KN ; BROOKS, DE: Proteinases of the cornea and preocular tear film. In: *Vet Ophthalmol* 10 (2007), Nr. 4, S. 199–206

- [100] PAULSEN, F ; THALE, A ; KOHLA, G ; SCHAUER, R ; ROCHELS, R ; PARWARESCH, R ; TILLMANN, B: Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium. In: *Anat Embryol (Berl)* 198 (1998), Jul, Nr. 1, S. 1–12
- [101] PAULSEN, F ; THALE, A ; MENTLEIN, R: What happens to tears inside the efferent lacrimal passage? An animal experimental study. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238 (2000), Jun, Nr. 6, S. 496–499
- [102] PAULSEN, F ; THALE, A ; SCHAUDIG, U: Nasolacrimal ducts and the dry eye. In: *Ophthalmologie* 99 (2002), Jul, Nr. 7, S. 566–574
- [103] PAULSEN, Friedrich: Functional anatomy and immunological interactions of ocular surface and adnexa. In: *Dev Ophthalmol* 41 (2008), S. 21–35
- [104] PFLUGFELDER, SC ; PAIVA, CS de ; TONG, L ; LUO, L ; STERN, ME ; LI, DQ: Stress-activated protein kinase signaling pathways in dry eye and ocular surface disease. In: *Ocul Surf* 3 (2005), Oct, Nr. 4 Suppl, S. S154–S157
- [105] PICCIONE, G ; GIANNETTO, C ; FAZIO, F ; ASSENZA, A ; CAOLA, G: Daily rhythm of tear production in normal dog maintained under different Light/Dark cycles. In: *Res Vet Sci* 86 (2009), Jun, Nr. 3, S. 521–524
- [106] PICCIONE, G ; GIANNETTO, C ; FAZIO, F ; GIUDICE, E: Daily rhythm of tear production in normal horse. In: *Vet Ophthalmol* 11 Suppl 1 (2008), Sep, S. 57–60
- [107] PRYDAL, JI ; CAMPBELL, FW: Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 (1992), May, Nr. 6, S. 1996–2005
- [108] REED, AH ; HENRY, RJ ; MASON, WB: Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. In: *Clin Chem* 17 (1971), Apr, Nr. 4, S. 275–284
- [109] RUBIN, LF ; LYNCH, RK ; STOCKMAN, WS: Clinical estimation of lacrimal function in dogs. In: *J Am Vet Med Assoc* 147 (1965), Nov, Nr. 9, S. 946–947
- [110] SAITO, A ; IZUMISAWA, Y ; YAMASHITA, K ; KOTANI, T: The effect of third eyelid gland removal on the ocular surface of dogs. In: *Vet Ophthalmol* 4 (2001), Mar, Nr. 1, S. 13–18

- [111] SAITO, A ; KOTANI, T: Estimation of lacrimal level and testing methods on normal beagles. In: *Vet Ophthalmol* 4 (2001), Mar, Nr. 1, S. 7–11
- [112] SALOMON, FV (Hrsg.) ; GEYER, H (Hrsg.) ; GILLE, U (Hrsg.): *Anatomie der Haussäugetiere*. Enke, 2005
- [113] SANCHEZ, Rf ; INNOCENT, G ; MOULD, J ; BILLSON, FM: Canine keratoconjunctivitis sicca: disease trends in a review of 229 cases. In: *J Small Anim Pract* 48 (2007), Apr, Nr. 4, S. 211–217
- [114] SANSOM, J ; BARNETT, KC ; LONG, RD: Keratoconjunctivitis sicca in the dog associated with the administration of salicylazosulphapyridine (sulphasalazine). In: *Vet Rec* 116 (1985), Apr, Nr. 15, S. 391–393
- [115] SAVINI, G ; PRABHAWASAT, P ; KOJIMA, T ; GRUETERICH, M ; ESPANA, E ; GOTO, E: The challenge of dry eye diagnosis. In: *Clin Ophthalmol* 2 (2008), Mar, Nr. 1, S. 31–55
- [116] SCHARGUS, M: Prospektive Studie zur Evaluierung der Tränenfilmosmolarität als Verlaufsparemeter des Trockenen Auges bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation und Graft versus Host Reaktion (GvHD) mittels der TearLab Osmometrie. In: *World Ophthalmology Congress Berlin, Germany*, 2010
- [117] SCHARGUS, M ; GEERLING, G: Gute Korrelation zum Gesamtbefund. Normwertetablierung der Tränenfilmosmolarität per Tearlab. In: *Ophthalmologische Nachrichten. Kongressausgabe* 09 (2009), S. 22–23
- [118] SCHARGUS, M ; GEERLING, G: The "wet" dry eye. In: *Ophthalmologie* 106 (2009), Mar, Nr. 3, S. 235–8, 240–1
- [119] SCHIRRA, F ; KNOP, N ; KNOP, E: Dry eye and sex hormones: part 2. In: *Ophthalmologie* 106 (2009), Nov, Nr. 11, S. 965
- [120] SCHIRRA, F ; SEITZ, B ; KNOP, N ; KNOP, E: Sex hormones and dry eye. In: *Ophthalmologie* 106 (2009), Nov, Nr. 11, S. 988–994
- [121] SCHRADER, S ; WEDEL, T ; KREMLING, C ; GEERLING, G: Culture of lacrimal gland acinar cells on amniotic membrane – A suitable in vitro model of lacrimal gland function? In: *104. Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Berlin*, 2006
- [122] SCHWARTZ, L ; GUAIS, A ; POOYA, M ; ABOLHASSANI, M: Is inflammation a consequence of extracellular hyperosmolarity? In: *J Inflamm (Lond)* 6 (2009), S. 21

- [123] SERIN, D ; KARSLOGLU, S ; KYAN, A ; ALAGÖZ, G: A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? In: *Cornea* 26 (2007), Sep, Nr. 8, S. 903–906
- [124] SERRUYA, LG ; NOGUEIRA, DC ; HIDA, RY: Schirmer test performed with open and closed eyes: variations in normal individuals. In: *Arg Bras Oftalmol* 72 (2009), Nr. 1, S. 65–67
- [125] SILBERNAGL, S ; DESPOPOULOS, A: *Taschenatlas Physiologie*. 7. Aufl. Thieme, 2007
- [126] SRINIVASAN, S ; JOYCE, E ; JONES, LW: Tear osmolality and ferning patterns in postmenopausal women. In: *Optom Vis Sci* 84 (2007), Jul, Nr. 7, S. 588–592
- [127] STADES, FC ; NEUMANN, W ; BOEVÉ, MH ; SPIESS, B ; WYMAN, M: *Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt*. 3. Aufl. Schlütersche, 2006
- [128] STERN, ME ; GAO, J ; SIEMASKO, KF ; BEUERMAN, RW ; PFLUGFELDER, SC: The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. In: *Exp Eye Res*. 78(3) (2004), S. 409–16
- [129] SULLIVAN, BD ; WHITMER, D ; NICHOLS, KK ; TOMLINSON, A ; FOULKS, GN ; GEERLING, G ; PEPOSE, JS ; KOSHELEFF, V ; PORRECO, A ; LEMP, MA: An objective approach to dry eye disease severity. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2010), Jul
- [130] TOMLINSON, A: *Dry Eye Disease. The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Kap. Epidemiology in Dry Eye Disease, S. 1–15, Thieme, 2006
- [131] TOMLINSON, A ; KHANAL, S ; RAMAESH, K ; DIAPER, C ; MCFADYEN, A: Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 (2006), Oct, Nr. 10, S. 4309–4315
- [132] VERSURA, P ; CAMPOS, EC: Menopause and dry eye. A possible relationship. In: *Gynecol Endocrinol* 20 (2005), May, Nr. 5, S. 289–298
- [133] VERSURA, P ; FRESINA, M ; CAMPOS, EC: Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. In: *Gynecol Endocrinol* 23 (2007), Jul, Nr. 7, S. 385–390
- [134] VERSURA, P ; PROFAZIO, V ; CAMPOS, E: Performance of Tear Osmolarity Compared to Previous Diagnostic Test for Dry Eye Disease. In: *Curr Eye Res* 37(7) (2010), S. 553–564

- [135] VERSURA, P ; PROFAZIO, V ; CELLINI, M ; TORREGGIANI, A ; CARAZZA, R: Eye discomfort and air pollution. In: *Ophthalmologica* 213 (1999), Nr. 2, S. 103–109
- [136] WAGNER, F ; MEYER-LINDENBERG, A ; HEIDER, HJ ; GÖRIG, C ; NOLTE, I: A comparison of corneal sensitivity between healthy cats and cats with corneal sequestra. In: *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 116 (2003), Nr. 9-10, S. 427–431
- [137] WENZEL, A ; MUELLER, JK ; EULE, C: Meibometry: a reliable tool for feline ophthalmology? Abstracts: Meeting of the ECVO/ESVO, Versailles, France 14.18 May 2008. In: *Vet Ophthalmol* 12 (1) (2009), S. 61–70
- [138] WESTERMEYER, HD ; WARD, DA ; ABRAMS, K: Breed predisposition to congenital alacrima in dogs. In: *Vet Ophthalmol* 12 (2009), Nr. 1, S. 1–5
- [139] WHITE, KM ; BENJAMIN, WJ ; HILL, RM: Human basic tear fluid osmolality. I. Importance of sample collection strategy. In: *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71 (1993), Aug, Nr. 4, S. 524–529
- [140] WHITE, KM ; BENJAMIN, WJ ; HILL, RM: Human basic tear fluid osmolality. II. Importance of processing strategy. In: *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71 (1993), Aug, Nr. 4, S. 530–538
- [141] WILLIAMS, DL: Immunopathogenesis of keratoconjunctivitis sicca in the dog. In: *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38 (2008), Mar, Nr. 2, S. 251–68, vi
- [142] WILLIAMS, DL ; PIERCE, V ; MELLOR, P ; HEATH, MF: Reduced tear production in three canine endocrinopathies. In: *J Small Anim Pract* 48 (2007), May, Nr. 5, S. 252–256
- [143] YEH, S ; SONG, XJ ; FARLEY, W ; LI, DQ ; STERN, ME ; PFLUGFELDER, SC: Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 (2003), Jan, Nr. 1, S. 124–129
- [144] YEO, ACH ; CARKEET, A ; CARNEY, LG ; YAP, MKH: Relationship between goblet cell density and tear function tests. In: *Ophthalmic Physiol Opt* 23 (2003), Jan, Nr. 1, S. 87–94

Anhang A

Daten Hund

A.1 Daten Einzelmessungen

Daten der Einzelmessungen von 150 Hunden

mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	Rasse	H	B
362	1	20			3	3	Schnauz	1	1
347	2	17			2,5	2	Mix	1	1
326	2	19			3	4	Bobtl	1	1
1000	1	16			3	3	LR	1	1
365	2	20			1	3	Mix	1	1
328	1	22			6	2	Mix	1	1
328	2	22			2	2	Mix	1	1
345	1	25			2	4	Mix	1	1
356	2	18			5	3	Mix	1	1
388	2	21			11	3	PJR	1	1
357	1	19			3,5	2	Dalmat	1	1
342	1	19			9	2	Mix	1	1
326	2	20			2,5	3	JRT	1	1
342	1	19	355	19	0,5	1	JRT	1	1
359	1	18			1,5	1	JRT	1	1
361	1	20			3	4	Mix	1	1
390	2	21			8	4	LR	1	1
395	1	25			5	2	Mix	1	1
369	1	22			10	4	Mix	1	1
366	2	15			12	2	Mix	1	1
350	1	18	364	18	1,5	2	ASH	1	1
336	1	22			5	2	Mix	1	1
329	1	16			6	4	Mix	1	1
358	1	18			2	2	Mix	1	1

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>									
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	Rasse	H	B
348	2	18			2	2	Mix	1	1
356	2	22			7	4	Mix	1	1
366	1	22			10	2	Mix	1	1
360	2	18			9	3	Chih	1	1
332	2	18	347	18	7	3	FrzB	1	1
328	1	19			2	3	Mix	1	1
315	2	20	364	20	3	2	Box	1	1
369	2	23		20	9	2	Mix	1	1
373	2	20	356	20	3	3	GP	1	1
349	2	17			2	2	GP	1	1
351	2	23			2	3	ISCWR	1	1
357	1	19			4	3	ISCWR	1	1
313	1	18			3,5	2	Dobm	1	1
376	1	25			7	2	Mix	1	1
371	2	21			3	4	JRT	1	1
328	2	21			8	2	Mix	1	1
338	2	23			5	3	Briard	1	1
390	2	16			8	3	YST	1	1
352	1	20			4	2	Mix	1	1
369	1	19			1	1	PJR	1	1
319	2	15			13	2	Podc	1	1
357	2	17			3	2	Col	1	1
349	1	25	318	25	3	1	Bgl	2	1
337	1	22	335	19	3	1	Bgl	2	1
335	1	18	336	20	3	1	Bgl	2	1
1000		25			8	4	Mix	3	1
386		23			5	2	Staff-Mix	3	1
376	2	18			10	2	Staff-Mix	3	1
361	1	25			9	2	Staff-Mix	3	1
382	2	21			12	2	Staff-Mix	3	1
1000	1	18			2	2	Mix	3	1
1000	2	19			1,5	2	Mix	3	1
379	1	23			6,5	1	Mix	1	1
379	1	25			3	2	Mix	1	1
369	1	25			4	2	Mix	1	1
350	2	23			10	2	Rottw	3	1
339	2	19			1,5	2	Azawakh	1	1
361	2	19			11	3	GR	1	1
355	1	18			10	3	Bracke	3	1
1000	2	15			0,5	2	Mix	1	1
345	2	18			5	2	Mix	3	1
386	2	24			2	2	Staff-Mix	3	1
382	1	17			3	2	Staff-Mix	3	1
399		19			9	2	Staff-Mix	3	1
1000		24			11	2	Staff-Mix	3	1
397		24			9	2	Staff-Mix	3	1

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>									
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	Rasse	H	B
370		23			11	4	Staff-Mix	3	1
361	2	20	396	19	0,5	1	Bgl	2	1
342	2	24	342	25	0,5	1	Bgl	2	1
345	2	19	347	20	0,5	1	Bgl	2	1
1000	2	23			0,5	3	Bgl	2	1
367	2	22	357	23	0,5	3	Bgl	2	1
353	2	25	355	25	0,5	3	Bgl	2	1
327	2	19			0,5	3	Chih	1	1
348	1	16		16	6	3	YST	1	1
348	2	21		13	12	4	Chih	1	1
306	2	19		18	17	3	Mix	1	1
386	1	21			4	4	Chih	1	1
347	2	21			13	2	Mix	1	1
326	1	20		22	2	4	Mix	1	1
315	2	23		24	5	4	Mix	1	1
306	1	22		23	11	2	Mix	1	1
313	2	23		18	5	4	Mix	1	1
309	2	17		17	14	2	Mix	1	1
302	1	22		18	7	2	Mix	1	1
303	1	24		26	2	1	BeSen	1	1
313	1	18		18	2	2	WHWT	1	1
339	1	23		24	3	3	BC	1	1
304	2	30		29	13,5	4	Mix	1	1
302	1	19		22	1,5	3	Mix	1	1
331	1	22		21	4	4	Mix	1	1
302	2	23		22	1,5	3	DSH	1	1
358	1	19			4	1	MinAussie	1	1
348	1	25			7	2	Staff-Mix	1	1
322	2	25			5	2	Mix	1	1
362	2	24			1	1	Mix	1	1
366	1				9	4	Mix	1	1
319	2	23			7	2	Mix	1	1
330	1	19			9	4	LR	1	1
334	2	19			4,5	4	Span	1	1
327	1	24			13	4	DeuDraht	1	1
311	1	23			14	4	Mix	1	1
337	2	23			2	4	Mix	1	1
323	2	17			14	2	Mix	1	1
348	1	20			4	4	Span	1	2
342	1	23	364	20	3	1	Mix	1	2
303	1	18			14	4	Mix	1	2
342	1	18	363	19	14	2	Staff	1	2
338	2	17			13	2	TT	1	2
348	1	18			12	4	LR	1	2
350	2	22			0,5	3	LR	1	2
372	1	24			10	2	Dac	1	2

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>									
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	Rasse	H	B
344	1	22	332	22	5	3	Bgl	2	2
400		25			8	2	Mix	3	2
373	2	23			7	2	Mix	3	2
363	1	23			8	2	DSH	1	2
389	2	22			12	2	Husky	1	2
300	2	23		25	13	4	Mix	1	2
339	1	19		21	10	4	Chih	1	2
339	1	19		19	4	1	Chih	1	2
346	1	24		22	10	3	YST	1	2
1000	2	19			6	2	Mix	1	2
313	2	23			11	4	Schnauz	1	2
335	1	23			1	4	Bgl	1	2
360	2	24			12	4	Mix	1	2
346	2	26	353	21	9	3	Dalmat	1	3
339	1	26			4,5	4	FCR	1	3
330		18			1	1	LR	4	3
321	1	13			2	1	Dac	4	3
360	2	13			17	2	Mix	1	3
359	2	27			2	1	Box	4	3
346	2	25			7	3	Box	1	3
353		23			9	3	Mix	4	3
326	1	23	336	28	3	2	Staff	1	3
362		16				1	WT	4	3
371	2	7			14	2	Zschnau	1	3
		15			15	2	WHWT	4	3
357	1	23		28	8	2	KMS	1	3
342	2	19			1	3	Briard	1	3
347	1	14			2	2	Mix	1	3
336	1	11	332	14	3	3	Bgl	2	3
347	1	35	319	30	4	1	Bgl	2	3
	1	23			8	4	Staff-Mix	3	3
		30			6	2	Staff-Mix	3	3
385	1	35			10	2	Staff-Mix	3	3

Abkürzungsschlüssel

Legende ²⁴		
mOsm/L	gemessener Osmolaritätswert	
OS/OD	Oculus sinister/ Oculus dexter; zuerst gemessenes Auge	1 = OS 2 = OD
OS/OD2	Auge Zweitmessung	
STT	Schirmer Tränen Test (STT); erstgemessenes Auge	
STT2	STT-Zweitmessung	
A	Alter	
G	Geschlecht (intakt/kastriert)	w = 1 m = 2 wk = 3 mk = 4
Rasse	Rassekürzel	siehe Rasseschlüssel (folgt)
Haltung	Haltungsform	1 = privat
		2 = Labortier
		3 = Tierheim
		4 = Klinikpatient
Befund	Befundkategorie	1= o.B.
		2 = irrelevanter Befund
		3 = Studienausschluss

Rasseschlüssel

Rassekürzel	Rassebezeichnung (Volltext)
ASH	Altdeutscher Schäferhund
Azawakh	Azawakh
BC	Border Collie
BeSen	Berner Sennenhund
Bgl	Beagle
Box	Boxer
Bracke	Bracke
Briard	Briard
Chih	Chihuahua
Col	Collie
Dac	Dackel
Dalmat	Dalmatiner
DeuDraht	Deutsch Drahthaar
Dobm	Dobermann
DSH	Deutscher Schäferhund
FCR	Flat Coated Retriever
FrzB	Französische Bulldogge
GP	Großpudel
GR	Golden Retriever
Husky	Husky
ISCWR	Irish Soft Coated Wheaten Retriever
JRT	Jack Russell Terrier
<i>Fortsetzung auf der nächsten Seite</i>	

²⁴Anmerkung zu fehlenden Daten: Datensätze nicht bekannt (fehlende Besitzerinformation) oder nicht erhoben.

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>	
Rassekürzel	Rassebezeichnung (Volltext)
KMS	Kleiner Münsterländer
LR	Labrador Retriever
Min Aussie	Mini Australian Shepard
Mix	Mischling diverser Rassen
PJR	Parson Jack Russell Terrier
Podc	Podenco
Rottw	Rottweiler
Schnauz	Schnauzer
Span	Cocker Spaniel
Staff	Staffordshire Bullterrier
Staff-Mix	Staffordshire-Mischling
TT	Tibet Terrier
WHWT	West Highland White Terrier
WT	Welsh Terrier
YST	Yorkshire Terrier
Zschnau	Zwergschnauzer

A.2 Daten Wiederholungsmessungen

Wiederholungsmessungen an 8 Hunden im Wochen- und Tagesverlauf

	mOsm/L 8h	STT 8h	8h2	8h2	12h2	12h2	16h2	16h2	8h3	8h3
1	353	22	374	19	356	21	344	23	346	19
2	347	21	364	17	355	22	338	20	354	19
3	358	22	369	24	351	25	364	25	342	26
4	377	20	367	20	364	25	338	27	387	23
5	356	21	368	24	310	21	325	25	376	20
6	361	21	351	23	349	22	337	25	348	18
7	353	21	369	22	362	20	364	24	349	20
8	344	18	392	27	367	22	355	30	374	25

Legende ²⁵	
Ziffern 1-8	Tier 1-8
mOsm/L	gemessener Osmolaritätswert (ungerade Spalten)
STT	Schirmer Tränen Test Wert in mm/min. (gerade Spalten)
Xh2	Messungen am zweiten Tag zur entsprechenden Stunde X
Xh3	Messungen am dritten Tag zur entsprechenden Stunde X

²⁵Anmerkung zu fehlenden Daten: Datensätze nicht bekannt (fehlende Besitzerinformation) oder nicht erhoben.

Anhang B

Daten Katze

B.1 Daten Einzelmessungen

Daten der Einzelmessungen von 121 Katzen

mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	RC	H	B
346	1	21	311	17	4	4	1	2	1
317	1	21	0	7	3	4	1	2	1
348	1	26	315	11	3	4	1	2	1
357	1	20	376	15	3	4	1	2	1
302	1	17	338	16	3	1	1	2	1
0	1	17	329	16	3	1	1	2	1
339	1	15	345	10	3	1	1	2	1
356	1	22	334	12	3	1	1	2	1
342	1	18			5	2	1	1	1
351	2	14			3	2	1	1	1
327	2	20		8	1	3	1	1	1
310	1	25		21	3	3	2	1	1
320	2	18		17	2	4	1	1	1
315	1	21		19	7	2	1	1	1
320	2	11		13	1	2	1	1	1
339	2	18			2	2	1	1	1
303	2	16		14	1	2	1	1	1
289	1	19		19	4	2	1	1	1
312	1				1	2	1	1	2
346	1	18			5	2	1	1	2
331	2				3	4	1	1	2
339	1	30			10	4	1	1	1
365	2	17			4	2	1	1	2
346	1	9			1	2	1	1	1
346	2	19			4	4	1	1	1
361	2	9			2	2	1	1	1
364	1	19			2	2	1	1	1

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>									
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	RC	H	B
355	2	22			2	2	1	1	1
370	1	15			2	4	1	1	1
331	2	11			1	2	5	1	1
362	1	9			3	4	1	1	1
346	2	14	331	22	5	4	6	1	1
333	1	23	324	20	5	2	6	1	1
322	1	26			6	4	1	1	1
327	2	17			6	2	1	1	1
334	2	30	324	30	6	4	7	1	1
319	1	34	326	28	6	2	5	1	1
288	1	25		13	1	3	1	1	1
323	2	12			1	3	1	1	1
338	2	18			1	3	1	1	1
332	1	15			1	4	1	1	1
327	2	17			4	2	1	1	1
322	1	13			6	4	1	1	1
335	1	14			3	2	1	1	1
326	1				2	1	1	1	1
335	2	24	326	34	6	4	1	1	1
332	1	20	338	26	3	3	5	1	1
327	2	27	322	19	2	2	1	1	2
357	1	18			12	4	5	1	1
350	2	27			12	4	5	1	1
362	2	20			9	2	1	1	1
350	1	11			10	4	2	1	1
339	2	10			1	3	3	1	1
351	1	19			4	1	2	1	1
321	2	18			3	1	2	1	1
335	2	18			2	1	2	1	1
307	1	13			2	1	2	1	1
373	2	17			1	1	2	1	2
287	2	22			3	1	2	1	2
317	1	19			1	1	2	1	1
309	1				1	1	2	1	1
366	2				1	3	2	1	1
316	1				1	1	2	1	2
291	2				1	1	2	1	2
319					1	3	1	1	2
337	2	11			6	4	1	1	1
337	1	19			7	2	8	1	1
359	2	18			2	1	8	1	1
331	1				8	4	8	1	1
371	2	14			3	2	8	1	1
337	2	25			1	3	8	1	2
319	2	14			5	1	8	1	1
334	1	16			2	2	1	1	2
321	2	16			11	2	1	1	1
347	1				1	3	8	1	1
332	2				1	1	8	1	1
351	1				1	1	8	1	1
333	1	18			1	3	8	1	1
348	2	17			1	3	8	1	1
328	1	15			1	3	8	1	2
338	2	14			1	3	8	1	1

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>									
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	RC	H	B
327	1	18			1	1	8	1	2
361	2	18			9	4	1	1	1
368	1	17			9	4	1	1	2
330	1	35			7	2	8	1	1
376	2	18			6	2	8	1	1
337	1	25			2	2	8	1	1
358	1	22			5	4	1	1	1
345	2	20			5	4	1	1	2
350	1	21			6	2	1	1	1
343	2	19			2	2	1	1	1
330	2	27	327		2	4	1	1	1
332	1	12	332		2	4	1	1	1
320	1	25	312	19	5	4	1	3	1
322	2	18	326	21	5	4	1	3	1
355	1	28	324	22	1	2	3	3	2
324	2	16	318	19	9	2	1	3	1
294	1	19			2	4	1	3	1
298	2	19			5	2	1	3	1
312	1	18	334	29	5	2	1	3	1
332	2	29			8	4	1	3	1
331	1	14			10	4	1	3	1
324	2	19			2	4	1	3	1
277	1	20			6	4	1	3	1
276	2	20			3	4	1	3	1
341	1	12			3	2	1	3	1
336	2	13			1	4	1	3	1
357	1	9			7	2	1	3	1
331	2	19			1	2	1	3	1
337	1	19			2	4	1	3	1
351	2	15			2	4	1	3	1
311	1	14			1	2	1	3	1
280	2	15			3	2	1	3	1
338	1	16			5	2	1	3	1
343	1	16			9	2	1	3	1
342	2	21			10	2	1	3	1
321	2	25			4	2	1	3	1
325	1	25			11	4	1	3	1
329	2	19			6	4	1	3	2
306	1	15			7	4	1	3	1
324	2	11			2	4	1	3	1

Legende²⁶		
mOsm/L	gemessener Osmolaritätswert	
OS/OD	Oculus sinister/ Oculus dexter	1 = OS 2 = OD
	zuerst gemessenes Auge	
OS/OD2	Auge Zweitmessung	
STT	Schirmer Tränen Test (STT)	
	erstgemessenes Auge	
STT2	STT-Zweitmessung	
A	Alter	
G	Geschlecht (intakt/kastriert)	w = 1 m = 2 wk = 3 mk = 4
RC	Rassecode	1= EKH
		2 = BKH
		3 = Perser
		4 = Siam
		5 = Rasse-Mix
		6 = Maine Coon
		7 = Heilige Birma
		8 = Thai
Haltung	Haltungsform	1 = privat
		2 = Labortier
		3 = Tierheim
		4 = Klinikpatient
Befund	Befundkategorie	1= o.B.
		2 = irrelevanter Befund
		3 = Studienausschluss

B.2 Daten Wiederholungsmessungen

Wiederholungsmessungen an 8 Katzen im Wochen- und Tagesverlauf

	mOsm/L 12h	STT 12h	12h2	12h2	8h3	8h3	12h3	12h3	16h3	16h3
1	311	17	299	24	330	17	301	35	319	35
2	317	21	299	18	320	16	327	18	317	18
3	315	11	314	18	343	25	327	18	297	21
4	357	20	346	20	377	20	368	19	314	19
5	338	16	344	15	355	15	199	9	341	18
6	199	17	354	17	382	17	347	19	353	17
7	345	10	396	12	353	13	341	15	321	17
8	356	22	327	18	299	14	317	14	299	19

Legende²⁷	
Ziffern 1-8	Tier 1-8
mOsm/L	gemessener Osmolaritätswert (ungerade Spalten)
STT	Schirmer Tränen Test Wert in mm/min. (gerade Spalten)
Xh2	Messungen am zweiten Tag zur entsprechenden Stunde X
Xh3	Messungen am dritten Tag zur entsprechenden Stunde X

²⁶Anmerkung zu fehlenden Daten: Datensätze nicht bekannt (fehlende Besitzerinformation) oder nicht erhoben.

²⁷Anmerkung zu fehlenden Daten: Datensätze nicht bekannt (fehlende Besitzerinformation) oder nicht erhoben.

Anhang C

Daten Pferd

C.1 Daten Einzelmessungen

Daten der Einzelmessungen von 138 Pferden

mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD2	STT2	A	G	Rasse	H	B	SC
312	1	15			2,5	4	Hann	2	1	3
313	1	21			2,5	1	Hann	2	1	3
336	1	24			2,5	1	Hann	2	1	3
361	2	16			21	4	Araber-M	2	1	3
324	2	26	389	30	7	4	Brandb	2	1	3
383	2	35			8	1	Brandb	2	1	3
388	1	25			15	4	WB	2	1	3
329	2	24			30	1	Polopony	2	1	3
295	2	30			12	4	WB	2	1	3
303	1				7	4	Traber	2	1	3
369	1	30			14	1	Lewitzer	2	1	3
386	2	35			2,5	4	Hann	2	1	3
329	1	21			3	4	DW	2	1	3
338	2	18			4	4	DW	2	1	3
347	1	30			6	4	Hann	2	1	3
380	2	20			5	1	DW	2	1	3
358	1	21			4	1	DW	2	1	3
352	2	27			6	1	DW	2	1	3
377	1	32		35	7	4	Holst	2	1	3
338	2	28			6	4	Holst	2	1	3
336	1	25			13	4	DR	2	1	3
338	2	12			3	1	WB	2	1	3
318	2	20			2,5	4	Hann	2	1	3
398	1	35			2,5	4	Hann	2	1	3
315	2	20			2,5	4	Hann	2	1	3
329	2	27			2,5	4	Hann	2	1	3
336	1	18			2,5	1	Hann	2	1	3
344	1	30			2,5	1	Hann	2	1	3
345	2	25			2,5	1	Hann	2	1	3
348	1	20	314		11	4	Westf	2	1	7
339	1	26			13	4	Westf	2	1	7
311	2	29			6	1	Westf	2	1	7
330	1	35	337		1	1	Westf	2	1	7
312	2	32			21	1	Westf	2	1	7
318	1	21			20	1	Westf	2	1	7
397	1	26			6	1	Westf	2	1	7
1000	2				10	4	Westf	3	1	9

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>										
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD 2	STT2	A	G	Rasse	H	B	SC
370	1				6	4	Westf	3	1	9
324	1				5	4	DR	3	1	9
319	1	22	377	20	16	1	Araber-M	2	1	10
335	2	18	318	17	8	4	Traber	2	1	10
312	1	30	324	30	17	3	Traber	2	1	10
357	2	24	321	24	8	3	Shetl	2	1	10
313	2	17			5	1	Quarter	3	1	2
284	1	21			3	4	Quarter	3	1	2
278	1	19			10	4	Quarter	3	1	2
284	1	17			5	3	Quarter	3	1	2
307	2	19			8	1	Quarter	3	1	2
276	1	27			2	4	Quarter	3	1	2
0	1	14			5	3	Quarter	3	1	2
277	1	15			2	3	Quarter	3	1	2
283	1	19			4	1	Quarter	3	1	2
298	2	20			7	1	Foxtrott	3	1	2
316	2	22			4	1	Quarter	3	1	2
291	2	15			15	1	Quarter	3	1	2
290	2	22			12	4	Shetl	3	1	2
284	2	19			4	4	WB	3	1	2
282	2	27			8	1	Quarter	3	1	2
316	1	20			7	1	Quarter	3	1	2
339	2	22			4	4	Westf	3	1	8
376	1	27			5	4	Westf	3	1	8
0	2	27			10	4	Trakh	3	1	8
349	2	19			6	1	Westf	3	1	8
1000	2	16			16	1	Westf	3	1	8
311	2	23			12	4	Westf	3	1	8
297	1	29			13	1	Pony	1	1	1
315	2	35	307	22	19	1	DR	1	1	1
0	2	27			10	4	Tarp	1	1	1
326	2	27			6	1	Tarp	1	1	1
328	1	22			6	1	Tarp	1	1	1
323	2			35	5	1	Tarp	1	1	1
290	1	35			14	4	Sonst	1	1	1
309	2	35			8	1	Maultier	1	1	1
341	1	21			13	1	Konik	1	1	1
304	1	28	341	27	13	1	Konik	1	1	1
341	1	25	299	30	7	1	Tarpan	1	1	1
312	2	25	299	23	11	3	Welsh	1	1	1
323	1	28	311	25	14	4	Brandb	1	1	1
321	2	32			19	1	DR	1	1	1
350	2	35	324	35	7	1	DR	1	1	1
344	1	19			17	4	SAnhalt	1	1	1
306	2	26	319	30	11	4	WB	1	1	1
317	2	26			11	4	WB	1	1	1
292	1	23			11	1	Pony	1	1	1
302	2	20			7	4	WB	1	1	1
341	1	23			19	1	Kaltblut	1	1	1
305	1				2	1	Welsh	1	1	1
307	2	35	295	35	1	1	Tarpan	1	1	1
0	1	24			30	4	HafI-Mix	1	1	1
293	2	24			19	4	Shetl	1	1	1
339	1	22			3	1	Tarpan	1	1	1
303	1	24			3	1	Tarpan	1	1	1
350	2	35	378	32	19	1	WB	2	1	6
335	2	35	310	23	21	4	DR	2	1	6
374	1	35	338	29	15	4	DW	2	1	6
303	2	25	313	35	14	1	DR	2	1	6
316	1	26	347	30	15	4	Shetl	2	1	6
328	1	23			11	1	Westf	1	1	4
335	2	29			6	4	Westf	1	1	4
333	1	19			11	1	Westf	1	1	4
336	1	15			14	1	Westf	1	1	4
358	2	30				1	Westf	1	1	4
1000	2	25			14	4	Westf	1	1	4
397	1	27			6	4	Westf	1	1	4
400	1	23			11	1	Westf	1	1	4
385	1	21			13	4	Westf	1	1	4
326	1	29			11	1	Hann	3	1	5

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>											
mOsm/L	OS/OD	STT	OS/OD 2	STT2	A	G	Rasse	H	B	SC	
390	1	24			14	4	Westf	3	1	5	
351	1	19			14	4	Westf	3	1	5	
384	2	22			16	1	Westf	3	1	5	
331	1	21			7	4	Hann	3	1	5	
332	2	29			12	1	Westf	3	1	5	
356	2	29			12	1	Westf	2	2	7	
339	2	35	320		21	4	Westf	2	2	7	
385	2				5	1	Trab-Mix	3	2	9	
365	1				4	4	Oldbg	3	2	9	
328	1	24	308	17	18	1	Trab	2	2	10	
354	2	25	334	27	12	4	Hann	2	2	10	
287	2	25			12	1	Quarter	3	2	2	
373	1	32	383		27	4	Holst	3	2	8	
355	1	24			25	1	Westf	3	2	8	
305	2	34	329	34	24	4	Fjord-Mix	2	2	6	
336	1	28	309	30	21	1	DR	2	2	6	
350	1	35	298	35	12	1	Westf	2	2	6	
338	2	28	394	29	25	4	Westf	2	2	6	
1000	2	20			13	1	Westf	1	2	4	
355	2	19			17	4	Westf	1	2	4	
341	1	35			8	4	West	3	2	5	
321	1	35			19	4	DR	3	2	5	
379	2	24				1	WB	3	2	5	
385	1	31			7	4	Oldbg	3	2	5	

Legende ²⁸		
mOsm/L	gemessener Osmolaritätswert	
OS/OD	Oculus sinister/ Oculus dexter	1 = OS 2 = OD
	zuerst gemessenes Auge	
OS/OD2	Auge Zweitmessung	
STT	Schirmer Tränen Test (STT)	
	erstgemessenes Auge	
STT2	STT-Zweitmessung	
A	Alter	
G	Geschlecht (intakt/kastriert)	w = 1 m = 2 wk = 3 mk = 4
Rasse	Rassekürzel gemäß Rasseschlüssel (folgt)	
Haltung	Haltungsform	1 = Offenstall 2 = Boxenhaltung 3 = Box mit Freilauf
		1 = o.B. 2 = irrelevanter Befund 3 = Studienausschluss
Befund	Befundkategorie	
SC	Stallcode (Reitställe anonymisiert)	1 - 10

Rassekürzel	Rassebezeichnung (Volltext)
Araber-M	Araber-Mix
Brandb	Brandenburger
DR	Deutsches Reitpony
DW	Deutsches Warmblut
Fjord-Mix	Fjordpferd-Mix
Foxtrott	Missouri Foxtrotter
Hafl-Mix	Haflinger-Mix
Hann	Hannoveraner
Holst	Holsteiner
Kaltblut	Kaltblut
Konik	Konik
Lewitzer	Lewitzer
Maultier	Maultier
Oldbg	Oldenburger
Polopony	Polopony
Pony	Sonstiges Pony
Quarter	Quarter Horse
Shetl	Shetland Pony
Tarp	Tarpanrückzüchtung
Trab-Mix	Traber-Mix
Traber	Traber
Trakh	Trakhener
WB	Sonstiges Warmblut
Welsh	Welsh Pony
Westf	Westfale

²⁸ Anmerkung zu fehlenden Daten: Datensätze nicht bekannt (fehlende Besitzerinformation) oder nicht erhoben.

C.2 Daten Wiederholungsmessungen

Wiederholungsmessungen an 6 Pferden im Wochen- und Tagesverlauf

	mOsm/L 8h	STT 8h	12h	12h	16h	16h	8h2	8h2	8h3	8h3
1	319	22	292	28	345	23	309	19	323	25
2	335	18	329	19	335	16	354	18	308	16
3	312	30	331	35	309	35	309	30	332	30
4	328	24	334	19	317	24	297	19	356	24
5	354	25	291	23	337	21	338	29	334	21
6	357	24	331	30	314	21	344	35	331	23

Legende ²⁹	
Ziffern 1-6	Tier 1-6
mOsm/L	gemessener Osmolaritätswert (ungerade Spalten)
STT	Schirmer-Tränen-Test-Wert in mm/min. (gerade Spalten)
Xh2	Messungen am zweiten Tag zur entsprechenden Stunde X
Xh3	Messungen am dritten Tag zur entsprechenden Stunde X

²⁹Anmerkung zu fehlenden Daten: Datensätze nicht bekannt (fehlende Besitzerinformation) oder nicht erhoben.

Anhang D

Technische Gerätekontrolle

Dokumentation der technischen Qualitätskontrolle

Tag	Stift 1	Stift 2	Untersuchungsort	Testlösung normal
1	334	334	FU Berlin	281 mOsm/L
2	334	334	FU Berlin	
3	334	334	FU Berlin	
4	334	334	FU Berlin	
5	334	334	FU Berlin	
6	334	335	Tierheim	292 mOsm/L
7	333	334	ebenda, mittags	
8	334	334	ebenda, 14.30h	
9	334	334	FU Berlin	
10	334	334	FU Berlin	
11	334	334	FU Berlin	
12	334	334	FU Berlin	
13	334	334	FU Berlin	
14	333	334	FU Berlin	
15	334	334	FU Berlin	
16	334	334	Pferde	281 mOsm/L
17	334	335	Tierheim	
18	334	335	Pferde	
19	334	335	Pferde	
20	334	334	FU Berlin	
21	334	334	FU Berlin	
22	334	334	FU Berlin	296 mOsm/L
23	334	334	FU Berlin	
24	334	334	FU Berlin	
25	334	334	FU Berlin	
26	334	334	FU Berlin	
27	334	334	FU Berlin	
28	334	334	Pferde privat	
29	334	335	Pferde privat	
30	334	334	Pferde privat	
31	334	334	Pferde privat	
32	334	334	Pferde privat	
33	334	334	Pferde privat	280 mOsm/L
34	334	334	Katzen privat	
35	334	334	Katzen privat	
36	334	334	Katzen privat	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

<i>Fortsetzung der vorherigen Seite</i>				
Tag	Stift 1	Stift 2	Untersuchungsort	Testlösung normal
37	334	334	Katzen privat	
38	334	335	Katzen privat	
39	334	334	Katzen privat	283 mOsm/L
40	334	334	FU Berlin	
41	334	334	FU Berlin	
42	334	334	Katzen privat	
43	334	334	FU Berlin	
44	334	334	Katzen privat	
45	334	334	Katzen privat	
46	334	334	Katzen privat	
47	334	334	Katzen privat	
48	334	334	Katzen privat	
49	334	334	Katzen privat	
50	334	334	Katzen privat	
51	334	334	Katzen privat	
52	334	335	FU Berlin	289 mOsm/L
53	334	334	Tierheim Berlin	
54	334	334	FU Berlin	
55	334	334	FU Berlin	

Legende		
Tag	Untersuchungstag (fortlaufend nummeriert)	
Stift 1	Ergebnis elektr. Prüfkarte Stift 1 in mOsm/L	Richtwert 334 +/- 3,0
Stift 2	Ergebnis elektr. Prüfkarte Stift 2 in mOsm/L	Richtwert 334 +/- 3,0
Untersuchungsort	Untersuchungsort	
Testlösung normal	Messergebnis in mOsm/L	Richtwert 292 +/- 12

Anhang E

Klimadaten

Klimadaten zu Kap. 4.3.3

Frei zugängliche Daten (Tageswerte) des Deutschen Wetterdienstes Offenbach (via www.dwd.de).

Station	JJJJMMDD	TG	TN	TM	TX	RFM	FM	FX	SO
10384	20090712	7,9	10,7	17,5	23,4	69	2	8,1	7,6
10384	20090825	13,3	5,5	22,8	30,8	61,8	2	8,9	10,5
10384	20091217	-8,8	-8	-3,2	-1,5	83,3	2	9,4	
10315	20100423	-4,8	-2,1	7,4	14,7	57,9	1	6,5	13,3
10315	20100422	-2,1	1,7	6,5	12,1	60,3	2	6,9	9,5
10315	20100421	1	3,2	6,5	9,8	60,7	3	14,7	8,8
10384	20100524	8,5	10,6	15,6	20	79,6	3	15,8	5,1

Anmerkung: SO-Wert vom 17.12.2009 nicht angegeben.

Legende	
Station	Kennnummer Wetterstation
JJJJMMDD	inverses Datum (Jahr/ Monat/ Tag)
TG	Minimum der Temperatur in 5 cm über dem Erdboden in C°
TN	Minimum der Temperatur in 2 m über dem Erdboden in C°
TM	Mittel der Temperatur in 2 m über dem Erdboden in C°
TX	Maximum der Temperatur in 2m über dem Erdboden in C°
RFM	Mittel der relativen Feuchte in %
FM	Mittel der Windstärke in Bft
FX	Maximum der Windgeschwindigkeit (Spitzenböe) in m/sec
SO	Summe der Sonnenscheindauer in Stunden

Anhang F

Statistische Auswertung über SPSS

Abkürzungen in diesem Kapitel gemäß Anhang A bis C

F.1 Ergebnisse Hund Häufigkeiten Hund

Statistiken	
Osmolarität	
N	129
	Gültig
	Fehlend
Mittelwert	388,02
Median	349,00
Minimum	300
Maximum	1000
Perzentile	5
	303,50

Wiederholungsmessungen Tagesverlauf

Deskriptive Statistiken		
	Mittelwert	Standardabweichung
		n
OS_8h	369,25	11,386
OS_12h	351,75	17,998
OS_16h	345,63	14,050
		8

Multivariate Tests					
Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.
Zeit	Pillai-Spur	0,760	9,488	2,000	6,000
	Wilks-Lambda	0,240	9,488	2,000	6,000
	Hotelling-Spur	3,163	9,488	2,000	6,000
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	3,163	9,488	2,000	6,000
					0,014
					0,014

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Maß: Tagesverlauf		Epsilon			
Innersubjektffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	
Zeit	0,888	0,713	2	0,700	0,500
				Greenhouse-Geisser	1,000
				Huynh-Feldt	1,000
				Untergrenze	0,500

Tests der Innersubjektffekte						
Maß: Tagesverlauf		Mittel der Quadrate				
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	F	Sig.		
Zeit	Sphärizität angenommen	2405,083	2	1202,542	9,637	0,002
	Greenhouse-Geisser	2405,083	1,798	1337,334	9,637	0,003
	Huynh-Feldt	2405,083	2,000	1202,542	9,637	0,002
	Untergrenze	2405,083	1,000	2405,083	9,637	0,017
Fehler(Zeit)	Sphärizität angenommen	1746,917	14	124,780		
	Greenhouse-Geisser	1746,917	12,589	138,766		
	Huynh-Feldt	1746,917	14,000	124,780		
	Untergrenze	1746,917	7,000	249,560		

Tests der Innersubjektkontraste						
Maß: Tagesverlauf		Mittel der Quadrate				
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	F	Sig.		
Zeit	Linear	2232,563	1	2232,563	22,075	0,002
	Quadratisch	172,521	1	172,521	1,162	0,317
Fehler(Zeit)	Linear	707,938	7	101,134		
	Quadratisch	1038,979	7	148,426		

Tests der Zwischensubjektffekte					
Maß: Tagesverlauf Transformierte Variable: Mittel					
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Konstanter Term	3033837,042	1	3033837,042	7557,713	0,000
Fehler	2809,958	7	401,423		

Zeit			
Maß: Tagesverlauf			
Zeit	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
			Untergrenze
1	369,250	4,026	359,731 378,769
2	351,750	6,363	336,703 366,797
3	345,625	4,968	333,879 357,371

Wiederholungsmessungen Wochenverlauf

Deskriptive Statistiken			
	Mittelwert	Standardabweichung	n
OS_Tag 1, 8h	356,13	10,092	8
OS_Tag 2, 8h	369,25	11,386	8
OS_Tag 3, 8h	359,5000	16,90309	8

Multivariate Tests					
Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.
Zeit	Pillai-Spur	0,383	1,862	2,000	6,000 0,235
	Wilks-Lambda	0,617	1,862	2,000	6,000 0,235
	Hotelling-Spur	0,621	1,862	2,000	6,000 0,235
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,621	1,862	2,000	6,000 0,235

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Maß: Wochenverlauf					
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon
					Greenhouse-Geisser
Zeit	0,978	0,132	2	0,936	Greenhouse-Geisser 0,979 Huynh-Feldt 1,000 Untergrenze 0,500

Tests der Innersubjektffekte						
Maß: Wochenverlauf						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Zeit	Sphärizität angenommen	743,250	2	371,625	2,488	0,119
	Greenhouse-Geisser	743,250	1,957	379,700	2,488	0,121
	Huynh-Feldt	743,250	2,000	371,625	2,488	0,119
Fehler(Zeit)	Untergrenze	743,250	1,000	743,250	2,488	0,159
	Sphärizität angenommen	2091,417	14	149,387		
	Greenhouse-Geisser	2091,417	13,702	152,633		
	Huynh-Feldt	2091,417	14,000	149,387		
Untergrenze	2091,417	7,000	298,774			

Tests der Innersubjektkontraste						
Maß: Wochenverlauf						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Zeit	Linear	45,563	1	45,563	0,345	0,575
	Quadratisch	697,688	1	697,688	4,183	0,080
Fehler(Zeit)	Linear	923,938	7	131,991		
	Quadratisch	1167,479	7	166,783		

Tests der Zwischensubjektffekte						
Maß: Wochenverlauf Transformierte Variable: Mittel						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Konstanter Term	3138543,375	1	3138543,375	14369,132	0,000	
	1528,958	7	218,423			

Zeit				
Maß: Wochenverlauf				
Zeit	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	356,125	3,568	347,688	364,562
2	369,250	4,026	359,731	378,769
3	359,500	5,976	345,369	373,631

Korrelation STT

Korrelationen			
		Osmolarität	STT
Osmolarität	Korrelation nach Pearson	1	,073
	Signifikanz (2-seitig)		0,426
	n	121	120
STT	Korrelation nach Pearson	0,073	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,426	
	n	120	128

Korrelation Alter

Korrelationen			
		Osmolarität	Alter
Osmolarität	Korrelation nach Pearson	1	-0,048
	Signifikanz (2-seitig)		0,600
	n	121	121
Alter	Korrelation nach Pearson	-0,048	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,600	
	n	121	129

Varianzanalyse Geschlecht

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen		
Abhängige Variable: Osmolarität		
F	df1	df2
1,760	3	117
		Sig.
		0,159

Tests der Zwischensubjekteffekte						
Abhängige Variable: Osmolarität						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Korrigiertes Modell	2995,487	3	998,496	1,659	0,180	
Konstanter Term	12145667,832	1	12145667,832	20184,040	0,000	
Geschlecht	2995,487	3	998,496	1,659	0,180	
Fehler	70404,298	117	601,746			
Gesamt	14690119,000	121				
Korrigierte Gesamtvariation	73399,785	120				

Varianzanalyse OS/OD

Tests der Zwischensubjekteffekte						
Abhängige Variable: Osmolarität						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Korrigiertes Modell	189,225	1	189,225	0,746	0,393	
Konstanter Term	4799025,625	1	4799025,625	18917,027	0,000	
Reihenfolge	189,225	1	189,225	0,746	0,393	
Fehler	9640,150	38	253,688			
Gesamt	4808855,000	40				
Korrigierte Gesamtvariation	9829,375	39				

F.2 Ergebnisse Katze

Häufigkeiten Katze

Statistiken	
Osmolarität	
n	121
	Gültig
	Fehlend
Mittelwert	330,10
Median	333,00
Minimum	0
Maximum	376
Perzentile	5
	95
	288,10
	365,90

Wiederholungsmessungen Tagesverlauf

Deskriptive Statistiken		
	Mittelwert	Standardabweichung
OS_8h	369,25	11,386
OS_12h	351,75	17,998
OS_16h	345,63	14,050
		N
		8
		8
		8

Multivariate Tests						
Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.
Tageszeit	Pillai-Spur	0,760	9,488	2,000	6,000	0,014
	Wilks-Lambda	0,240	9,488	2,000	6,000	0,014
	Hotelling-Spur	3,163	9,488	2,000	6,000	0,014
	Größe charakteristische Wurzel nach Roy	3,163	9,488	2,000	6,000	0,014

Mauchly-Test auf Sphärizität						
Maß: MASS_1						
Innersubjektteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon	
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt
Tageszeit	0,888	0,713	2	0,700	0,899	1,000
						0,500

Tests der Innersubjektteffekte						
Maß: MASS_1						
Quelle		Quadratsumme vom Typ III		df	Mittel der Quadrate	
Tageszeit	Sphärizität angenommen	2405,083	2	1202,542	9,637	0,002
	Greenhouse-Geisser	2405,083	1,798	1337,334	9,637	0,003
	Huynh-Feldt	2405,083	2,000	1202,542	9,637	0,002
	Untergrenze	2405,083	1,000	2405,083	9,637	0,017
Fehler(Tageszeit)	Sphärizität angenommen	1746,917	14	124,780		
	Greenhouse-Geisser	1746,917	12,589	138,766		
	Huynh-Feldt	1746,917	14,000	124,780		
	Untergrenze	1746,917	7,000	249,560		

Tests der Innersubjektkontraste						
Maß: MASS_1						
Tageszeit	Tageszeit	Quadratsumme vom Typ III		df	Mittel der Quadrate	
		Linear	2232,563		1	2232,563
Fehler(Tageszeit)	Quadratisch	172,521	1	172,521	1,162	0,317
	Linear	707,938	7	101,134		
	Quadratisch	1038,979	7	148,426		

Tests der Zwischensubjektteffekte						
Maß: MASS_1 Transformierte Variable: Mittel						
Quelle		Quadratsumme vom Typ III		df	Mittel der Quadrate	
Konstanter Term		3033837,042	1	3033837,042	7557,713	0,000
	Fehler	2809,958	7	401,423		

Tageszeit			
Maß: MASS_1			
Tageszeit	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
			Untergrenze
1	369,250	4,026	359,731 378,769
2	351,750	6,363	336,703 366,797
3	345,625	4,968	333,879 357,371

Wiederholungsmessung Wochenverlauf

Deskriptive Statistiken			
	Mittelwert	Standardabweichung	n
OS_Tag 1	356,13	10,092	8
OS_Tag 2	369,25	11,386	8
OS_Tag 3	359,5000	16,90309	8

Multivariate Tests						
Effekt		Wert	F	Hypothese	df	Sig.
Wochentag	Pillai-Spur	0,383	1,862	2,000	6,000	0,235
	Wilks-Lambda	0,617	1,862	2,000	6,000	0,235
	Hotelling-Spur	0,621	1,862	2,000	6,000	0,235
	Größe charakteristische Wurzel nach Roy	0,621	1,862	2,000	6,000	0,235

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Maß: MASS_1					
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon
					Greenhouse-Geisser
Wochentag	0,978	0,132	2	0,936	Greenhouse-Geisser 0,979 Huynh-Feldt 1,000 Untergrenze 0,500

Tests der Innersubjektteffekte						
Maß: MASS_1						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III		df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Wochentag	Sphärizität angenommen	743,250	2	371,625	2,488	0,119
	Greenhouse-Geisser	743,250	1,957	379,700	2,488	0,121
	Huynh-Feldt	743,250	2,000	371,625	2,488	0,119
Fehler(Wochentag)	Untergrenze	743,250	1,000	743,250	2,488	0,159
	Sphärizität angenommen	2091,417	14	149,387		
	Greenhouse-Geisser	2091,417	13,702	152,633		
	Huynh-Feldt	2091,417	14,000	149,387		
Untergrenze	2091,417	7,000	298,774			

Tests der Innersubjektkontraste						
Maß: MASS_1						
Quelle	Wochentag	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Wochentag	Linear	45,563	1	45,563	0,345	0,575
	Quadratisch	697,688	1	697,688	4,183	0,080
Fehler(Wochentag)	Linear	923,938	7	131,991		
	Quadratisch	1167,479	7	166,783		

Tests der Zwischensubjektteffekte						
Maß: MASS_1 Transformierte Variable:Mittel						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Konstanter Term	3138543,375	1	3138543,375	14369,132	,000	
Fehler	1528,958	7	218,423			

Wochentag						
Maß: MASS_1						
Wochentag	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		F	Sig.
			Untergrenze	Obergrenze		
1	356,125	3,568	347,688	364,562		
2	369,250	4,026	359,731	378,769		
3	359,500	5,976	345,369	373,631		

Korrelation STT

Korrelationen			
Osmolarität	Korrelation nach Pearson	Osmolarität	STT
	Signifikanz (2-seitig)	1	-0,116
	n	120	0,231
STT	Korrelation nach Pearson	-0,116	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,231	
	n	108	109

Korrelation Alter

Korrelationen			
Osmolarität	Korrelation nach Pearson	Osmolarität	Alter
	Signifikanz (2-seitig)	1	0,118
	n	120	0,199
Alter	Korrelation nach Pearson	0,118	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,199	
	n	120	121

Varianzanalyse Geschlecht, Rasse, Altersgruppe

Deskriptive Statistiken							
Abhängige Variable: Osmolarität							
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	Altersgruppe	1 = EKH 2 = BKH 3 = Perser 4 = Siam 5 = Rasse-Mix 6 = Maine Coon 7 = Heilige Birma 8 = Thai	Mittelwert	Standardabweichung	n		
1	1	1	330,75	22,765	4		
		2	317,33	25,534	9		
		8	342,25	15,218	4		
		Gesamt	326,35	24,091	17		
		2	351,00	.	1		
	Gesamt	8	319,00	.	1		
		Gesamt	335,00	22,627	2		
		1	330,75	22,765	4		
		2	320,70	26,323	10		
		8	337,60	16,787	5		
2	1	Gesamt	327,26	23,490	19		
		1	332,53	22,032	17		
		3	355,00	.	1		
		5	331,00	.	1		
		8	354,00	24,042	2		
	Gesamt	Gesamt	335,57	21,885	21		
		1	328,64	22,796	11		
		5	319,00	.	1		
							Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung der vorherigen Seite		Fortsetzung auf der nächsten Seite			
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	Altersgruppe	1 = EKH 2 = BKH 3 = Perser 4 = Siam 5 = Rasse-Mix 6 = Maine Coon 7 = Heilige Bir- ma 8 = Thai	Mittelwert	Standardabweichung	n
		6	333,00	.	1
		8	376,00	.	1
		Gesamt	331,64	23,899	14
	3	1	337,71	18,218	7
		8	333,50	4,950	2
		Gesamt	336,78	15,983	9
		1	332,34	21,219	35
		3	355,00	.	1
		5	325,00	8,485	2
		6	333,00	.	1
		8	350,20	21,534	5
		Gesamt	334,57	21,149	44
3		1	319,00	18,722	5
		2	338,00	39,598	2
		3	339,00	.	1
		5	332,00	.	1
		8	338,80	8,701	5
		Gesamt	331,14	18,522	14
		1	319,00	18,722	5
		2	338,00	39,598	2
		3	339,00	.	1
		5	332,00	.	1
		8	338,80	8,701	5
		Gesamt	331,14	18,522	14
		1	319,00	18,722	5
		2	338,00	39,598	2
		3	339,00	.	1
		5	332,00	.	1
		8	338,80	8,701	5
		Gesamt	331,14	18,522	14
4		1	331,82	23,330	17

Fortsetzung der vorherigen Seite					
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	Altersgruppe	1 = EKH 2 = BKH 3 = Perser 4 = Siam 5 = Rasse-Mix 6 = Maine Coon 7 = Heilige Bir- ma 8 = Thai	Mittelwert	Standardabweichung	n
		Gesamt	331,82	23,330	17
	2	1	329,92	20,664	12
		6	346,00	.	1
		7	334,00	.	1
		Gesamt	331,36	19,500	14
	3	1	337,43	21,236	7
		2	350,00	.	1
		5	353,50	4,950	2
		8	331,00	.	1
		Gesamt	340,91	18,201	11
	Gesamt	1	332,28	21,625	36
		2	350,00	.	1
		5	353,50	4,950	2
		6	346,00	.	1
		7	334,00	.	1
		8	331,00	.	1
		Gesamt	334,05	20,759	42
	1	1	330,51	21,927	43
		2	321,09	27,355	11
		3	347,00	11,314	2
		5	331,50	,707	2
		8	342,82	13,812	11
		Gesamt	331,48	21,974	69
	2	1	329,30	21,216	23
		2	351,00	.	1
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

Fortsetzung der vorherigen Seite						
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	Altersgruppe	1 = EKH 2 = BKH 3 = Perser 4 = Siam 5 = Rasse-Mix 6 = Maine Coon 7 = Heilige Bir- ma 8 = Thai	Mittelwert	Standardabweichung	n	
		5	319,00	.	1	
		6	339,50	9,192	2	
		7	334,00	.	1	
		8	347,50	40,305	2	
		Gesamt	331,73	21,094	30	
	3	1	337,57	19,009	14	
		2	350,00	.	1	
		5	353,50	4,950	2	
		8	332,67	3,786	3	
		Gesamt	339,05	16,922	20	
	Gesamt	1	331,40	21,187	80	
		2	325,62	27,305	13	
		3	347,00	11,314	2	
		5	337,80	15,418	5	
		6	339,50	9,192	2	
		7	334,00	.	1	
		8	341,50	16,096	16	
		Gesamt	332,82	21,016	119	

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen		
Abhängige Variable: Osmolarität		
F	df1	df2
0,884	27	91
		Sig.
		0,632

Tests der Zwischensubjektffekte						
Abhängige Variable: Osmolarität						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Korrigiertes Modell	9685,322	27	358,716	0,769	0,778	
Konstanter Term	3252388,926	1	3252388,926	6975,327	0,000	
Geschlecht	2025,352	3	675,117	1,448	0,234	
Altersgruppe	449,497	2	224,749	0,482	0,619	
Rassecode	2091,772	6	348,629	0,748	0,613	
Geschlecht * Altersgruppe	758,490	3	252,830	0,542	0,655	
Geschlecht * Rassecode	1210,439	7	172,920	0,371	0,917	
Altersgruppe * Rassecode	2999,627	4	749,907	1,608	0,179	
Geschlecht * Altersgruppe * Rassecode	0,000	0	.	.	.	
Fehler	42430,611	91	466,270			
Gesamt	13233259,000	119				
Korrigierte Gesamtvariation	52115,933	118				

1. Gesamtmittelwert

Abhängige Variable: Osmolarität		
Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze
337,185	330,946	343,424

2. w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4

Abhängige Variable: Osmolarität			
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
			Untergrenze
			Obergrenze
1	332,067	6,978	318,205
2	340,038	5,417	329,278
3	333,360	7,354	318,751
4	339,209	5,904	327,480
			350,937

3. Altersgruppe				
Abhängige Variable: Osmolarität Altersgruppe	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	335,499	4,112	327,331	343,667
2	337,395	6,426	324,630	350,160
3	340,524	6,524	327,566	353,482

4. 1 = EKH 2 = BKH 3 = Perser 4 = Siam 5 = Rasse-Mix 6 = Main Coon 7 = Heilige Birma 8 = Thai				
Abhängige Variable: Osmolarität	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	330,975	2,736	325,540	336,410
2	339,083	8,723	321,756	356,411
3	347,000	15,269	316,670	377,330
5	333,875	10,099	313,814	353,936
6	339,500	15,269	309,170	369,830
7	334,000	21,593	291,108	376,892
8	342,079	6,507	329,153	355,005

Multiple Comparisons						
Osmolarität Scheffé						
(I)w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	(J)w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-7,31	5,928	0,679	-24,19	9,58
	3	-3,88	7,606	0,967	-25,54	17,79
	4	-6,78	5,970	0,732	-23,79	10,22
2	1	7,31	5,928	0,679	-9,58	24,19
	3	3,43	6,626	0,966	-15,45	22,30
	4	0,52	4,658	1,000	-12,75	13,79
3	1	3,88	7,606	,967	-17,79	25,54
	2	-3,43	6,626	,966	-22,30	15,45
	4	-2,90	6,664	,979	-21,89	16,08
4	1	6,78	5,970	,732	-10,22	23,79
	2	-0,52	4,658	1,000	-13,79	12,75
	3	2,90	6,664	,979	-16,08	21,89

Osmolarität			
Scheffé			
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	n	Untergruppe	
1	19	I	
3	14	327,26	
4	42	331,14	
2	44	334,05	
Sig.		334,57	
		0,720	

Multiple Comparisons						
Osmolarität Scheffé						
(I) Altersgruppe	(J) Altersgruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Sig.	95%-Konfidenzintervall	Obergrenze
1	2	-0,26	4,722	,999	-12,01	11,50
	3	-7,57	5,484	,389	-21,22	6,07
2	1	0,26	4,722	,999	-11,50	12,01
	3	-7,32	6,233	0,505	-22,83	8,20
3	1	7,57	5,484	,389	-6,07	21,22
	2	7,32	6,233	,505	-8,20	22,83

Osmolarität		
Scheffé		
Altersgruppe	n	Untersgruppe
1	69	331,48
2	30	331,73
3	20	339,05
Sig.		0,393

Varianzanalyse Brachicephale

Deskriptive Statistiken		
Abhängige Variable: Osmolarität		
Brachicephale	Mittelwert	Standardabweichung
1	328,47	26,549
2	333,48	20,081
Gesamt	332,85	20,931
		120

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen		
Abhängige Variable: Osmolarität		
F	df1	df2
4,375	1	118
		Sig.
		0,039

Tests der Zwischensubjekteffekte					
Abhängige Variable: Osmolarität					
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Korrigiertes Modell	329,376	1	329,376	0,750	0,388
Konstanter Term	5750959,543	1	5750959,543	13099,649	0,000
Brachicephale	329,376	1	329,376	0,750	0,388
Fehler	51803,924	118	439,016		
Gesamt	13346828,000	120			
Korrigierte Gesamtvariation	52133,300	119			

Gesamtmittelwert		
Abhängige Variable: Osmolarität		
Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze
330,971	2,892	325,245
		336,698

Varianzanalyse OS/OD

Deskriptive Statistiken		
	Mittelwert	Standardabweichung
Osmolarität	332,67	14,938
Osmolarität2	313,48	73,128

Multivariate Tests					
Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.
Reihenfolge	Pillai-Spur	0,072	1,556	1,000	20,000
	Wilks-Lambda	0,928	1,556	1,000	20,000
	Hotelling-Spur	0,078	1,556	1,000	20,000
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,078	1,556	1,000	20,000

Mauchly-Test auf Sphärizität					
Maß: MASS_1					
Innersubjektffekt	Mauchly-W	Approximiertesf Chi-Quadrat	Sig.	Epsilon	
				Greenhouse-Geisser	Untergrenze
Reihenfolge	1,000	0,000	0	1,000	1,000

Tests der Innersubjektffekte

Maß: MASS_1							
Quelle	Quadratsumme vom Typ III			df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Reihenfolge	Sphärizität angenommen		3866,881	1	3866,881	1,556	0,227
	Greenhouse-Geisser		3866,881	1,000	3866,881	1,556	0,227
	Huynh-Feldt		3866,881	1,000	3866,881	1,556	0,227
Fehler(Reihenfolge)	Untergrenze		3866,881	1,000	3866,881	1,556	0,227
	Sphärizität angenommen		49706,619	20	2485,331		
	Greenhouse-Geisser		49706,619	20,000	2485,331		
	Huynh-Feldt		49706,619	20,000	2485,331		
	Untergrenze		49706,619	20,000	2485,331		

Tests der Innersubjektkontraste

Maß: MASS_1								
Quelle	Reihenfolge	Quadratsumme vom Typ III			df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Reihenfolge	Linear		3866,881	1	3866,881	1,556	,227	
Fehler(Reihenfolge)	Linear		49706,619	20	2485,331			

Tests der Zwischensubjektffekte

Maß: MASS_1 Transformierte Variable: Mittel							
Quelle	Quadratsumme vom Typ III			df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Konstanter Term		4383756,214	1	4383756,214	1420,731	0,000	
Fehler		61771,286	20	3085,564			

Reihenfolge				
Maß: MASS_1				
Reihenfolge	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	332,667	3,260	325,867	339,466
2	313,476	15,958	280,189	346,764

F.3 Ergebnisse Pferd

Häufigkeiten Pferd

Statistiken		
Osmolarität		
n	Gültig	131
	Fehlend	0
Mittelwert		343,11
Median		332,00
Minimum		0
Maximum		1000
Perzentile	5	277,60
	95	397,40

Wiederholungsmessungen Tagesverlauf

Deskriptive Statistiken		
	Mittelwert	Standardabweichung
OS_8h	334,17	18,302
OS_12h	318,00	20,591
OS_16h	326,17	14,675

Multivariate Tests						
Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.	
Tageszeit	Pillai-Spur	0,310	0,900	2,000	4,000	0,475
	Wilks-Lambda	0,690	0,900	2,000	4,000	0,475
	Hotelling-Spur	0,450	0,900	2,000	4,000	0,475
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,450	0,900	2,000	4,000	0,475

Mauchly-Test auf Sphärizität						
Maß: MASS_1						
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon	
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt
Tageszeit	0,817	0,808	2	0,668	0,845	1,000
						0,500

Tests der Innersubjekteffekte						
Maß: MASS_1						
Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
	Greenhouse-Geisser	784,111	1,691	463,785	0,947	0,410
	Huynh-Feldt	784,111	2,000	392,056	,947	0,420
	Untergrenze	784,111	1,000	784,111	,947	0,375
Fehler(Tageszeit)	Sphärizität angenommen	4140,556	10	414,056		
	Greenhouse-Geisser	4140,556	8,453	489,810		
	Huynh-Feldt	4140,556	10,000	414,056		
	Untergrenze	4140,556	5,000	828,111		

Tests der Innersubjektkontraste						
Maß: MASS_1						
Quelle	Tageszeit	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
	Quadratisch	592,111	1	592,111	1,035	0,356
Fehler(Tageszeit)	Linear	1280,000	5	256,000		
	Quadratisch	2860,556	5	572,111		

Tests der Zwischensubjekteffekte					
Maß: MASS_1 Transformierte Variable: Mittel					
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Konstanter Term	1914272,222	1	1914272,222	13091,527	0,000
Fehler	731,111	5	146,222		

Tageszeit				
Maß: MASS_1				
Tageszeit	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	334,167	7,472	314,960	353,374
2	318,000	8,406	296,391	339,609
3	326,167	5,991	310,766	341,568

Ergebnisse Wochenverlauf

Deskriptive Statistiken		
	Mittelwert	Standardabweichung
OS_Tag 1 8h	334,17	18,302
OS_Tag 2 8h	325,17	23,095
OS_Tag 3 8h	330,67	15,667

Multivariate Tests						
Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.
Wochentage	Pillai-Spur	0,389	1,275	2,000	4,000	0,373
	Wilks-Lambda	0,611	1,275	2,000	4,000	0,373
	Hotelling-Spur	0,638	1,275	2,000	4,000	0,373
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,638	1,275	2,000	4,000	0,373

Mauchly-Test auf Sphärizität						
Maß: MASS_1						
Innersubjektffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon	
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt
Wochentage	0,318	4,584	2	0,101	0,595	0,674
						0,500

Tests der Innersubjektffekte							
Maß: MASS_1							
Quelle	Sphärizität angenommen	Quadratsumme vom Typ III		df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
		Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt				
Wochentage	Sphärizität angenommen	247,000	2	123,500	,349	0,714	
	Greenhouse-Geisser	247,000	1,189	207,736	0,349	0,613	
	Huynh-Feldt	247,000	1,347	183,348	0,349	0,637	
Fehler(Wochentage)	Untergrenze	247,000	1,000	247,000	0,349	0,581	
	Sphärizität angenommen	3542,333	10	354,233			
	Greenhouse-Geisser	3542,333	5,945	595,847			
	Huynh-Feldt	3542,333	6,736	525,894			
	Untergrenze	3542,333	5,000	708,467			

Tests der Zwischensubjektffekte					
Maß: MASS_1 Transformierte Variable: Mittel					
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
	1960200,000	1	1960200,000	4836,020	0,000
	2026,667	5	405,333		

Wochentage				
Wochentage	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	334,167	7,472	314,960	353,374
2	325,167	9,428	300,930	349,403
3	330,667	6,396	314,225	347,109

Korrelation STT und Alter

Korrelationen				
	Osmolarität	STT	Alter	
Osmolarität	Korrelation nach Pearson	1	0,039	
	Signifikanz (2-seitig)	0,741	0,662	
STT	n	131	123	127
	Korrelation nach Pearson	-0,030	1	0,222
Alter	Signifikanz (2-seitig)	0,741	0,015	
	n	123	123	119
Alter	Korrelation nach Pearson	0,039	0,222	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,662	0,015	
	n	127	119	127

Varianzanalyse Geschlecht, Haltungsform, Rasse

Deskriptive Statistiken			
Abhängige Variable: Osmolarität			
Geschlecht	1 = Offenstall	2 = Warmblut	Standardabweichung
w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	2 = Boxenhaltung	3 = Welsh Pony	Mittelwert
	3 = Box mit Freilauf	4 = Kork/Tarpanrückkreuzung	N
		5 = Sonstige	
		6 = Maultier	
		7 = Quarter	
			<i>Fortsetzung auf der nächsten Seite</i>

Fortsetzung der vorherigen Seite		Mittelwert	Standardabweichung	N	
1 Geschlecht w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4	1 = Offen- stall 2 = Boxenhal- tung 3 = Box mit Freilauf	1 = Warmblut			
		2 = Dt. Reitpo- ny 3 = Welsh Pony 4 = Ko- mik/Tarpanrückkreuzung			
		5 = Sonstige 6 = Maultier 7 = Quarter			
		1	351,00	29,698	5
		2	328,67	18,717	3
		3	305,00	.	1
		4	323,56	15,621	9
		5	310,00	26,963	3
		6	309,00	.	1
		Gesamt	327,14	24,206	22
2		1	344,94	24,491	18
		2	319,50	23,335	2
		5	336,25	22,292	4
		Gesamt	341,38	24,248	24
		3	354,17	23,744	6
3		5	385,00	.	1
		6	298,00	.	1
		7	299,38	15,071	8
		Gesamt	325,19	35,679	16
		1	347,90	24,629	29
		2	325,00	18,344	5
		3	305,00	.	1
Gesamt		4	323,56	15,621	9
		5	332,50	32,240	8
		6	303,50	7,778	2
		<i>Fortsetzung auf der nächsten Seite</i>			

Fortsetzung der vorherigen Seite		Fortsetzung der vorherigen Seite		Fortsetzung der vorherigen Seite		Fortsetzung der vorherigen Seite	
Geschlecht	1 = Offenstall 2 = Boxhaltung 3 = Box mit Freilauf	1 = Warmblut 2 = Dt. Reitpony 3 = Welsh Pony 4 = Kork/Tarpainrückkreuzung 5 = Sonstige 6 = Maultier 7 = Quarter	Mittelwert	Standardabweichung	N		
		7	299,38	15,071	8		
		Gesamt	332,15	28,137	62		
3	1	3	312,00	.	1		
		Gesamt	312,00	.	1		
	2	5	334,50	31,820	2		
		Gesamt	334,50	31,820	2		
	3	7	280,50	4,950	2		
		Gesamt	280,50	4,950	2		
	Gesamt	3	312,00	.	1		
		5	334,50	31,820	2		
		7	280,50	4,950	2		
		Gesamt	308,40	31,501	5		
4	1	1	340,44	33,459	9		
		5	291,50	2,121	2		
		Gesamt	331,55	35,890	11		
	2	1	344,30	27,795	20		
		2	335,50	,707	2		
		5	326,00	27,544	4		
		Gesamt	340,81	26,931	26		
	3	1	351,33	31,730	12		
		2	322,50	2,121	2		
		5	290,00	.	1		

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung der vorherigen Seite					
Geschlecht	1 = Offen- stall 2 = Boxenhal- tung 3 = Box mit Freilauf	1 = Warmblut 2 = Dt. Reitpo- ny 3 = Welsh Pony 4 = Ko- nik/Tarpanrückkreuzung 5 = Sonstige 6 = Maultier 7 = Quarter	Mittelwert	Standardabweichung	N
		7	279,33	4,163	3
		Gesamt	332,72	38,999	18
	5	5	316,00	.	1
		Gesamt	316,00	.	1
	Gesamt	1	345,51	29,739	41
		2	329,00	7,616	4
		5	311,63	25,082	8
		7	279,33	4,163	3
		Gesamt	335,95	32,552	56
	1	1	344,21	31,430	14
		2	328,67	18,717	3
		3	308,50	4,950	2
		4	323,56	15,621	9
		5	302,60	21,617	5
		6	309,00	.	1
		Gesamt	328,12	27,850	34
	2	1	344,61	25,931	38
		2	327,50	16,340	4
		5	331,80	23,588	10
		Gesamt	340,83	25,343	52
	3	1	352,28	28,621	18
		2	322,50	2,121	2

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Fortsetzung der vorherigen Seite				Mittelwert	Standardabweichung	N
Geschlecht w = 1 m = 2 mk = 3 4	1 = Offen- stall 2 = Boxenhal- tung 3 = Box mit Freilauf	1 = Warmblut 2 = Dt. Reitpo- ny 3 = Welsh Pony 4 = Ko- mik/Tarparückkreuzung 5 = Sonstige 6 = Maultier 7 = Quarter				
		5		337,50	67,175	2
		6		298,00	.	1
		7		291,85	15,356	13
		Gesamt		326,47	37,770	36
	5	5		316,00	.	1
		Gesamt		316,00	.	1
	Gesamt	1		346,50	27,573	70
		2		326,78	13,944	9
		3		308,50	4,950	2
		4		323,56	15,621	9
		5		323,44	29,416	18
		6		303,50	7,778	2
		7		291,85	15,356	13
		Gesamt		332,91	30,582	123

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen		
Abhängige Variable: Osmolarität		
F	df1	df2
		Sig.
1,491	25	97
		0,086

Tests der Zwischensubjekteffekte						
Abhängige Variable: Osmolarität						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	
Korrigiertes Modell	51757,969	25	2070,319	3,221	0,000	
Konstanter Term	2566357,506	1	2566357,506	3993,078	0,000	
Geschlecht	1682,169	2	841,085	1,309	0,275	
Haltung	547,755	3	182,585	,284	,837	
Rassencode	29289,682	6	4881,614	7,595	0,000	
Geschlecht * Haltung	2646,947	2	1323,473	2,059	0,133	
Geschlecht * Rassencode	3271,010	3	1090,337	1,696	0,173	
Haltung * Rassencode	3360,132	5	672,026	1,046	0,395	
Geschlecht * Haltung * Rassencode	2613,649	2	1306,824	2,033	0,136	
Fehler	62342,047	97	642,702			
Gesamt	13746122,000	123				
Korrigierte Gesamtvariation	114100,016	122				

1. Geschlecht w = 1 wk = 2 m = 3 mk = 4					
Abhängige Variable: Osmolarität					
Geschlecht w = 1 wk = 2 M = 3 mk = 4	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untergrenze	Obergrenze	
1	328,035	4,807	318,496	337,575	
3	309,000	11,951	285,281	332,719	
4	319,691	5,274	309,224	330,158	

2. 1 = Offenstall 2 = Boxenhaltung 3 = Box mit Freilauf					
Abhängige Variable : Osmolarität					
1 = Offenstall 2 = Boxenhaltung 3 = Box mit Freilauf	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untergrenze	Obergrenze	
1	319,019	6,034	307,042	330,995	
2	334,428	5,255	323,998	344,858	
3	317,801	6,112	305,670	329,932	
5	316,000	25,352	265,684	366,316	

3. 1 = Warmblut 2 = Dt. Reitpony 3 = Welsh Pony 4 = Konik/Tarpanrückkreuzung 5 = Sonstige 6 = Maultier 7 = Quarter				
Abhängige Variable: Osmolarität				
	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	347,698	3,450	340,851	354,545
2	326,542	8,582	309,510	343,574
3	308,300	17,926	272,921	344,079
4	323,556	8,451	306,784	340,327
5	323,656	6,967	309,829	337,484
6	303,500	17,926	267,921	339,079
7	286,403	8,273	269,984	302,822

Varianzanalyse OS/OD

Deskriptive Statistiken		
	Mittelwert	Standardabweichung
Osmolarität	331,57	20,468
Osmolarität2	329,86	29,115

Multivariate Tests						
Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Sig.	
Reihenfolge	Pillai-Spur	0,003	0,082	1,000	27,000	0,777
	Wilks-Lambda	0,997	0,082	1,000	27,000	0,777
	Hotelling-Spur	0,003	0,082	1,000	27,000	,777
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,003	0,082	1,000	27,000	0,777

Mauchly-Test auf Sphärizität						
Maß: MASS_1						
Innersubjekteffekt	Mauchly-W	Approximiertes Chi-Quadrat	df	Sig.	Epsilon	
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt
Reihenfolge	1,000	0,000	0	.	1,000	1,000

Tests der Innersubjekteffekte							
Maß: MASS_1							
Quelle	Quadratsumme vom Typ III			df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
Reihenfolge	Sphärizität angenommen	41,143	1		41,143	0,082	0,777
	Greenhouse-Geisser	41,143	1,000		41,143	0,082	0,777
	Huynh-Feldt	41,143	1,000		41,143	0,082	0,777
Fehler(Reihenfolge)	Untergrenze	41,143	1,000		41,143	0,082	0,777
	Sphärizität angenommen	13555,857	27		502,069		
	Greenhouse-Geisser	13555,857	27,000		502,069		
	Huynh-Feldt	13555,857	27,000		502,069		
Untergrenze	13555,857	27,000		502,069			

Tests der Innersubjektkontraste							
Maß: MASS_1							
Quelle	Reihenfolge	Quadratsumme vom Typ III			Mittel der Quadrate	F	Sig.
Reihenfolge	Linear	41,143	1		41,143	0,082	0,777
	Linear	13555,857	27		502,069		

Tests der Zwischensubjekteffekte					
Maß: MASS_1 Transformierte Variable: Mittel					
Quelle	Quadratsumme vom Typ III			F	Sig.
Konstanter Term	6124828,571	1	6124828,571	8011,188	0,000
	20642,429	27	764,534		

Reihenfolge				
Maß: MASS_1				
Reihenfolge	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1	331,571	3,868	323,635	339,508
2	329,857	5,502	318,568	341,147

Korrelation Temperatur und Osmolarität

Korrelationen				
Osmolarität	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	n	Osmolarität	Max. Temp. in Grad C
			1	-0,537
Max. Temp. in Grad C	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig)	n	-0,537	0,000
			123	138

Varianzanalyse Rasse (temperaturkorrigiert)

Deskriptive Statistiken										
Abhängige Variable: Osmolarität										
	1 = Warmblut	2 = Dt. Reitpony	3 = Welsh Pony	4 = Kominik/Tarpanrückkreuzung	5 = Sonstige	6 = Maultier	7 = Quarter	Mittelwert	Standardabweichung	n
1								346,50	27,573	70
2								326,78	13,944	9
3								308,50	4,950	2
4								323,56	15,621	9
5								323,44	29,416	18
6								303,50	7,778	2
7								291,85	15,356	13
Gesamt								332,91	30,582	123

Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen		
Abhängige Variable: Osmolarität		
F	df1	df2
3,559	6	116
		Sig.
		0,003

Tests der Zwischensubjekteffekte						
Abhängige Variable: Osmolarität						
Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Sig.
Korrigiertes Modell	44210,254	7	6315,751	10,392	0,000	0,000
Konstanter Term	1265330,616	1	1265330,616	2082,036	0,000	0,000
TX	3700,652	1	3700,652	6,089	0,015	0,015
Rassencode	11286,211	6	1881,035	3,095	0,008	0,008
Fehler	69889,762	115	607,737			
Gesamt	13746122,000	123				
Korrigierte Gesamtvariation	114100,016	122				

Anhang G

Besitzerinformation

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Tierbesitzer!

Neben der alltäglichen praktischen Arbeit in den Tierkliniken der Freien Universität Berlin ist der Fachbereich Veterinärmedizin stets bestrebt, die Diagnose und Therapie verschiedener Krankheitsbilder bei unseren Haustieren zu verbessern. In einem aktuellen Projekt widmen wir uns der Früherkennung bestimmter Augenkrankheiten, die bei unseren Haustieren auftreten können. Hierzu möchten wir eine bestimmte Anzahl gesunder Tiere untersuchen, um diese Daten später mit denen unserer bereits erkrankten Patienten zu vergleichen. Wir wollen hierdurch u.a. Rückschlüsse auf die Ursache der Krankheiten ziehen.

Die Untersuchung umfasst die Beurteilung der Augengesundheit ihres Tieres mittels Spaltlampe, eines Schirmer-Tränen-Tests und einer so genannten Osmolaritätsmessung. Alle drei Verfahren werden auch in der Humanmedizin (selbst bei Kleinkindern) eingesetzt und sind nicht invasiv. Die Dauer der Untersuchung beträgt ca. 5 Minuten pro Patient und wird von diesen nach unserer Erfahrung gut toleriert. Bei Tieren, die sich sehr ängstigen und/oder aufregen, wird die Untersuchung abgebrochen. Die Untersuchungen sind für Sie natürlich kostenfrei. Ebenso erhalten Sie selbstverständlich Rückmeldung bei eventuellen Auffälligkeiten.

Wir freuen uns sehr, wenn Sie uns und die Wissenschaft im Dienste des Tieres unterstützen!

Die Klinik und Poliklinik für Kleine Haustiere, FU Berlin

Einverständniserklärung des Besitzers/der Besitzerin:

Hiermit willige ich in oben beschriebene Augenuntersuchung meines Tieres ein.

Unterschrift:

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich jegliche Fragen zu den Untersuchungen stellen konnte und umfassend informiert bin.

Danksagung

Von ganzem Herzen danke ich

- Frau Prof. Dr. Eule für den interessanten Themenvorschlag, Herrn Prof. Dr. Robert Klopffleisch und Herrn Prof. Dr. Helmut Hartmann für die Bereitschaft, die Zweit- und Drittkorrektur zu übernehmen
- meinen Eltern für die großzügige Förderung meiner Studienzeit
- Herrn Dipl.-Phys. Holger Schmale für die Unterstützung bei statistischen Fragen und den technischen Support
- Herrn Prof. Dr. Jürgen Zentek und dem Team des Instituts für Tierernährung
- Frau Dr. Franziska Conrad (Firma ROYAL CANIN) für die Spende für meine vierbeinigen Probanden
- den Tierärztinnen Gwendolyna Romkes, Anna Borowiak, Verena Nerschenbach, Angelika Stau, Petra Kruse, Stefanie Klausmann, Silke Stephan, Tierarzt Florian Reichert und Frau Nicola Lameck für die tatkräftige Unterstützung der praktischen Untersuchungen
- der Tierarztpraxis Dr. Katharina Dralle in Berlin-Friedenau und dem Tierheim Berlin für die freundliche Kooperation
- Frau Raphaelae Wiesmann, Anke Füchtenhans, Lena Richter, Lena Busche und Herrn Hermann-Josef Hackenesch für die Organisation rund um´s Pferd
- meinen Kollegen Jennifer Ahrholdt, Stefanie Klausmann, Petra Kruse, Angelika Stau, Bastian Spallek, Silke Stephan, Florian Reichert, Elisabeth Scheffer, Frau Dipl. Kffr. Christine Lenz und Frau Renate Reichert für das Korrekturlesen der Arbeit
- allen Studierenden, Kollegen, Freunden und Bekannten für die Vermittlung von Probanden
- einem wunderbaren Freundeskreis

Publikationsverzeichnis

- Korth RME, Borowiak AM, Arndt G, Eule C (2009): *Tear film osmolarity in healthy dogs* Abstracts: Meeting of the ECVO/ESVO, Copenhagen, Denmark, Veterinary Ophthalmology 2009 12(6) 379-85
- Korth RME, Eule C (2010): *Einfluss potentiell osmoprotektiv wirksamer Tränenersatzpräparate auf die Osmolarität des Tränenfilms beim Hund*. Vortrag zum 4. Weltkongress der Augenheilkunde, Berlin
- Korth RME, Romkes G, Eule C (2010): *Tear film osmolarity as a diagnostic tool in small animal and equine medicine?* Abstracts: Meeting of the ESVO, Dublin, Ireland, Veterinary Ophthalmology 2010, 13(5) 348-351

Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen zu haben.

Berlin, den 18. August 2010

