

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde  
der Veterinärmedizinischen Universität Wien,  
Klinik für Pferde,  
Abteilung Interne Medizin und Seuchenlehre  
(Leiter: Univ. Prof. Dr. Rene van den Hoven, DVM, PhD, Dipl. ECEIM)

**DIE WIRKUNG VON CIROTEX LIQUID® AUF DIE  
ATEMWEGSIMPEDANZ BEIM PFERD GEMESSEN MIT  
DER OSZILLOMETRISCHEN METHODE**

**DIPLOMARBEIT**  
zur Erlangung der Würde einer  
Diplomtierärztin  
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Vorgelegt von

**Hözl Michaela**

Wien, im November 2010

**Betreuung:**

Univ. Prof. Dr. Rene van den Hoven, DVM, PhD, Dipl. ECEIM  
Klinik für Pferde, Abteilung Interne Medizin Pferde

DI Dr. J. Peter Schramel  
Klinik für Pferde, Abteilung Interne Medizin Pferde

**Gutachter:**

O. Univ. Prof. Dr. Yves Moens

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	1
1.1 Literaturübersicht	2
1.1.1 Recurrent Airway Obstruction	2
1.1.2 Lungenfunktionsmessungen und Atmungs(patho)physiologie	5
1.1.3 Oszillometrie	6
1.1.4 Beschreibung der phytopharmazeutischen Spezialitäten	7
<b>2 MATERIAL UND METHODE</b>	11
2.1 Studienpopulation und Studiendesign	11
2.2 Statistische Methoden	13
<b>3 ERGEBNISSE</b>	15
<b>4 DISKUSSION</b>	38
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	43
<b>6 SUMMARY</b>	45
<b>7 LITERATURLISTE</b>	47
<b>8 ANHANG</b>	54

## 1 Einleitung

RAO, die recurrent airway obstruction, früher als COPD bezeichnet, ist eine Erkrankung der unteren Atemwege die mit einer chronischen Entzündung einhergeht.

Die Bezeichnung RAO soll für adulte Pferde verwendet werden, die an einer Obstruktion der Atemwege leiden, welche durch Verbesserung der Haltungsbedingungen und durch die Verwendung von Bronchodilatoren aufgehoben werden kann (ROBINSON et al., 2001).

Die Symptome variieren mit dem Schweregrad der Erkrankung (ROBINSON et al., 1996; DAVIS et al., 2002) und die Veränderungen sind saisonal und mehr intensiv, wenn die Pferde unter schlechten Bedingungen gehalten werden (DAVIS et al., 2002).

Betroffen sind vor allem Pferde über sieben Jahre (ROBINSON et al., 1996) unabhängig von Geschlecht und Rasse (DAVIS et al., 2002). Pferde die einer Reihe von Antigenen ausgesetzt sind (Viren, Bakterien, Parasiten, Schimmelsporen, Staub, Schadgase), reagieren mit einer Hyperreagibilität der Atemwege, die zu einer Erhöhung der Resistance und einer Erniedrigung der Compliance führt (ROSSOW, 1995). Der Phänotyp eines RAO-Patienten wurde von einer Arbeitsgruppe in einem Consensus Dokument definiert (Robinson, 2001).

Neben der klassischen Lungenfunktionsmessung ist die forcierte oszillometrische Methode eine hilfreiche Alternative für die Diagnostik dieser obstruktiven Lungenerkrankung. Sie wurde erstmals von DUBOIS et al. (1956) am Menschen angewandt. Die ersten Studien an Pferden wurden von YOUNG et al., (1989, 1994, 1997) und LE NINIVIN et al., (1991) durchgeführt. Es handelt sich um eine nicht-invasive Methode der Lungenfunktionsmessung die keine Kooperation des Patienten erfordert.

Die dynamische Lungenfunktion wird durch die Antwort der Atemwege auf externe Kräfte gemessen. Bei diesen Kräften handelt es sich um Druckschwingungen, die über eine Atemmaske zugeführt werden. Wertbare Informationen über den Zustand der Bronchokonstriktion erhält man bei den niedrigeren Frequenzen (1-2 Hz) (HOFFMAN, 2002).

Die Therapiemaßnahmen bei RAO zielen auf die Verbesserung des Managements, Unterdrückung der Entzündungsantwort und Aufhebung der Bronchokonstriktion ab (DAVIS et al., 2002). Cirotex liquid® der Firma NutriLabs ist eine Zubereitung aus Pflanzenextrakten und als Ergänzungsfuttermittel für Pferde im Handel. Es besteht aus Extrakten von Artischocke, Gelbwurzel, Rosmarin, Süßholzwurzel, Oregano, Astragaluswurzel, Ginsengwurzel, Orangenschalen, Blaubeeren, Löwenzahn, Eukalyptusöl und Nelkenöl sowie Vitamin C. Es wird für den Einsatz bei Pferden mit Atemwegserkrankungen empfohlen. Dem Präparat wird anekdotisch eine Wirkung auf die Symptomatik einer beeinträchtigten Lungenfunktion und eine Reduktion der Schleimproduktion zugesprochen. Eine Überprüfung der Wirkung wurde jedoch bisher nicht durchgeführt.

Ziel dieser Studie ist zu untersuchen, ob die Anwendung von Cirotex liquid® bei Pferden mit RAO zu einer signifikanten Reduktion der Resistance führt.

Die Studie wurde von der Firma Greencoat Ltd., Monmouth NP25 5JA, United Kingdom, in Auftrag gegeben.

## 1.1 Literaturübersicht

### 1.1.1 Recurrent Airway Obstruction

Bei der Erkrankung recurrent airway obstruction (RAO) handelt es sich um eine chronische Entzündung der unteren Atemwege. Eine Hyperreagibilität der Atemwege, der Verlust der mukoziliären Clearance und eine Bronchokonstriktion sind die Folge. Im Endstadium sind ein alveoläres Emphysem und eine Fibrosierung der Lunge möglich (DEEGEN und MÜLLER, 1983; KAUP et al., 1990). Die Ursachen sind weitreichend und die Symptome variieren in verschiedenen Schweregraden (ROBINSON et al., 2001).

Dazu wurde von ROBINSON (2001) ein guter Übersichtsartikel erstellt.

RAO betrifft vor allem Pferde über sieben Jahre (ROBINSON et al., 1996), ohne Geschlechts- oder Rassendisposition (DAVIS et al., 2002). Zusätzlich wird eine genetische Komponente diskutiert, die für die Ursache der Erkrankung eine Rolle mitspielen kann (MARTI et al., 1991; NEUHAUS et al., 2010; ROBINSON et al. 2001).

Die recurrent airway obstruction beruht auf einer multifaktoriellen Ätiologie. Es können sowohl Staub, Heu von schlechter Qualität, Ammoniakdunst, Pilzsporen und andere nichtspezifische Stimuli als Auslöser verantwortlich sein (THOMSON and MC PHERSON, 1984; DIXON et al., 1995d; ROBINSON et al., 2001). Die Atemwege reagieren mit vermehrter Produktion eines unphysiologisch zusammengesetzten Schleims und die Schleimhaut hyperplasiert durch die ständige Reizung.

Eine Lumeneinengung, entstehend aus dem vermehrten Schleim, der Schleimhauthyperplasie und dem Bronchospasmus, führt zu einer Obstruktion der Bronchiolen und Bronchioli (ROSSOW, 1995).

Im Verlauf der Erkrankung ist der Bronchospasmus der wichtigste Grund für eine Obstruktion der Atemwege (ROBINSON et al., 2001).

Die morphologischen Veränderungen sind primär in den kleinen Atemwegen lokalisiert, die funktionellen Veränderungen zeigen sich jedoch im gesamten Tracheobronchialbaum (GILLESPIE and TYLER, 1967a,b.; KAUP et al., 1990; ROBINSON et al., 2001).

Die dominierenden inflammatorischen Zellen im Lumen der Atemwege sind neutrophile Granulozyten. Eosinophile Granulozyten sind nicht typisch für RAO (ROBINSON et al., 2001).

Ein weiteres Charakteristikum ist der oxidative Stress der bei der Infektion entsteht.

Oxidativer Stress entsteht aus der erhöhten Belastung durch die inhalierten Oxidantien und durch erhöhte Mengen an reaktiven-oxygen-species (ROS) die von Entzündungszellen freigesetzt werden (KIRKHAM et al., 2006).

In den betroffenen Pferden verursacht die Erkrankung eine reproduzierbare Serie an klinischen Symptomen, die mit dem Schweregrad der Erkrankung variieren (ROBINSON et al., 1996; DAVIS et al., 2002). Die Veränderungen sind saisonal und mehr intensiv, wenn die Pferde unter schlechten Bedingungen gehalten werden (DAVIS et al., 2002).

Die Besitzer der Tiere schildern Intoleranz in der Leistung, spontanes Husten - vor allem zu Beginn der Arbeit - eventuell einen geringgradigen seromukösen Nasenausfluss und eine Veränderung in der Atemmechanik seines Pferdes.

Bei einer milden Verlaufsform zeigen die Tiere einen chronischen Husten, vor allem zu Beginn des Trainings oder beim Fressen. Bei höhergradiger Erkrankung nimmt die Atemfrequenz inklusive Atemgeräusche zu, die Atmung wird doppelschlägig, die Nüstern beginnen mit der Atmung zu flattern (DAVIS et al., 2002), die Intensität und die Frequenz des Hustens nehmen zu und aufgrund der angestregten Atemmechanik kommt es nicht selten zu einer Hypertrophie der Abdominalmuskulatur, die in der typisch ausgeprägten Dampfgrinne sichtbar wird (ROSSOW, 1995; ROBINSON et al., 2001).

Weiters tritt auch eine Leistungsminderung und eventuell ein Gewichtsverlust hinzu (DAVIS et al., 2002; ROBINSON et al., 2001).

Durch die Bronchialobstruktion ergeben sich eine Veränderung der Resistance und eine Verringerung der Compliance. Eine Erhöhung der Resistance und eine Verringerung der Compliance führen zu einer Verlängerung der Expiration, zu Hypoventilation der Alveolen, folglich bei fortschreitender Verschlimmerung zu einer Hypoxämie und Hyperkapnie. Weitere Komplikationen können sich noch in einem Lungenemphysem (Ventilstenose; DEEGEN und MÜLLER, 1983) und in seltenen Fällen in einer Vergrößerung des rechten Herzens (Cor pulmonale), resultierend aus der Engstellung der Lungenarteriolen und der damit verbundenen Hypertension, bemerkbar machen (ROSSOW, 1995).

Über den Phänotyp eines RAO Patienten („heaves phenotype“) liegt heute ein Konsens vor, wenn folgenden Kriterien vorhanden sind (ROBINSON et al., 2000):

- Eine reversible Obstruktion der unteren Atemwege induziert durch eine Veränderung der Umgebungsbedingungen, festgestellt anhand der Lungenfunktion oder durch eine validierte klinische Bewertung (OHNESORGE et al., 1998a,b; ROBINSON et al., 2000).
- Die Atemwegsobstruktion ist durch Bronchodilatoren oder durch Wechsel in eine andere Umgebung reversibel.
- Ein Anstieg der neutrophilen Granulozyten in der Bronchoalveolarlavage während einer Umgebungsveränderung.
- Hinweise für die Atemwegsobstruktion während des Umgebungswechsels liefert  $\Delta P_{pl_{max}}$ , wenn der Wert größer als 15 cm H<sub>2</sub>O (2kP) ist, oder die Verwendung von validierten klinischen Bewertungen. Die Atemwegsobstruktion muss von mehr als 25% Neutrophilen in der BAL begleitet sein.
- Vor dem Umgebungswechsel müssen Pferde einen Wert größer als 10 cm H<sub>2</sub>O für  $\Delta P_{pl_{max}}$  aufweisen, oder eine äquivalente validierte klinische Bewertung. Weiters weniger als 10 % Neutrophile in der BAL. Nach dem Umgebungswechsel sollen die Pferde einen Wert weniger als 10 cm H<sub>2</sub>O für  $\Delta P_{pl_{max}}$  aufweisen.
- Die Analyse der BAL auf das Vorhandensein von neutrophilen Granulozyten in der Lunge wird vorgeschlagen.

Zur Diagnosestellung werden die Anamnese, die Adspektion, die Auskultation, die Perkussion, und weiterführend eine Blutgasanalyse, eine Bronchoalveolarlavage, die Endoskopie, die Lungenfunktionsmessung und eventuell ein Lungenröntgen herangezogen um die obengenannten Kriterien von ROBINSON et al. (2001) zu untersuchen. Bei der Anamnese beachtet man vor allem die Haltungs- und Managementbedingungen des Pferdes und die Angaben des Besitzers über die Dauer des veränderten Verhaltens.

Adspektorisch lassen sich Veränderungen in der Atemmechanik und vor allem im fortgeschrittenen Stadium, die Hypertrophie der Bauchmuskulatur und die expiratorische Dyspnoe feststellen. Bei der Auskultation findet man bei der milden Verlaufsform keine wesentlichen Unterschiede zu einem gesunden Pferd. Veränderungen bestehen in Rasselgeräuschen und in einem pfeifenden Atemgeräusch. Da ein Teil der Luft aus den Alveolen nicht mehr entweichen kann ist bei schweren Fällen bei der Perkussion eine Hyperresonanz des ventralen und kaudalen Lungenfeldes mit Vergrößerung des Lungenperkussionsfeldes festzustellen (DAVIS et al., 2002).

Bei der Blutgasanalyse findet man eine Hypoxämie und einen erniedrigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck, welche beide mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren (ROBINSON et al., 1996).

Die Bronchoalveolarlavage wird zur Bestimmung des Zellgehaltes herangezogen. Klassische zytologische Veränderungen betreffen die neutrophilen Granulozyten (15-85 % aller BAL-Zellen) und das Vorhandensein von Curschmann'schen Spiralen - dabei handelt es sich um die schleimigen Auskleidungsprodukte der terminalen Bronchien (DAVIS et al., 2002).

Wenn RAO-Pferde in Remission sind, setzt sich die Bronchoalveolarflüssigkeit aus Makrophagen und Lymphozyten zusammen und unterscheidet sich nicht von Kontrollpferden ohne RAO (DERKSEN et al., 1985; MC GORUM et al., 1993). Bei akuter Erkrankung unterscheidet sich die BAL jedoch in einer erhöhten Anzahl an neutrophilen Granulozyten (ROBINSON et al., 1996). Das Vorhandensein von mind. 25 % an neutrophilen Granulozyten bestätigt die Diagnose RAO (ROBINSON et al., 2001).

Die Endoskopie gibt Aufschluss über die typischen Entzündungssymptome wie Hyperämie der Schleimhaut der Trachea, vermehrt schleimiges Exsudat und eine erhöhte Hustenbereitschaft bei der Manipulation (DAVIS et al., 2002).

Die Behandlung der RAO zielt darauf ab die Entzündung zu bekämpfen, die Bronchokonstriktion zu minimieren und die Verflüssigung und den Abtransport des zähen Schleimes zu bewirken. Eine der effektivsten Strategien um eine Entzündungsantwort der Atemwege zu verhindern oder zu reduzieren, stellt die Verbesserung der Umgebungsbedingungen mit der dadurch herbeigeführten Reduzierung der Allergenlast dar (JACKSON et al., 1999). Diese wird durch Haltung im Freien, Aufstallung auf staubfreier Einstreu, Optimierung der Fütterung und guter Durchlüftung des Stalles, erreicht.

Die medikamentelle Therapie setzt sich aus drei Ansätzen zusammen.

Erstens die Verwendung von Kortikosteroiden. Sie zielen auf die Unterdrückung der Entzündungsantwort ab. Es werden die klinischen Symptome gemildert und die Lungenfunktion wird verbessert. Zweitens der Einsatz von Expektorantien. Zu diesen zählen Sekretolytika wie Bromhexin und Dembrexan; Mucolytika wie das Acetylcystein und Sekretomotorika. Die dritte Gruppe beinhaltet die Bronchodilatoren. Sie bekämpfen nicht die Entzündung sondern schwächen die Bronchokonstriktion. Dadurch sinkt die Resistance und die Compliance verbessert sich (DAVIS et al., 2002).

### 1.1.2 Lungenfunktionsmessungen und Atmungs(patho)physiologie

Das Pferd ist ein obligater Nasenatmer. Die gesamte Luft die für den Gasaustausch benötigt wird, muss die oberen Atemwege passieren. Diese stellen für den Luftfluss einen hohen Widerstand dar und können bei deren Erkrankung für die Leistungsfähigkeit des Pferdes ein limitierender Faktor sein. Etwa zwei Drittel des Widerstandes der Atemwege sind in den oberen Abschnitten zu finden. Die strömende Luft muss von den Nüstern zur Trachea einen Winkel von 90 ° passieren (DERKSEN et al., 2002). Deshalb hat die Kopf-Halshaltung auf die Messung der Lungenfunktion einen wesentlichen Einfluss.

Bei der Vergrößerung des Lungenvolumens, der Inspiration, aber auch bei seiner Verkleinerung, der Expiration, sind mechanische Widerstände zu überwinden, die pathologischerweise verändert sein können. Man unterscheidet elastische und visköse Atmungswiderstände (GROS, 2005).

Elastische Atmungswiderstände sind sowohl während der Atemtätigkeit als auch bei Atemruhe wirksam. Sie umfassen die elastische Strukturen von Lunge und Thorax und die Oberflächenspannung der Alveolen (GROS, 2005). Die sogenannte Ruhedehnungskurve gibt Auskunft über die Beziehung zwischen intrapulmonalem Volumen ( $V_{pul}$ ) und intrapulmonalem Druck ( $P_{pul}$ ). Die Steilheit dieser Kurve ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Lunge, die Compliance (SCHMIDT, 2005). Die Formel für die Compliance der Lunge ist  $\Delta V_{pul}/\Delta P_{pul}$ .

Der intrapulmonale Druck ist definiert als Differenz der Drücke innerhalb der Lunge und in der umgebenden Atmosphäre.

Jede pathologische Verminderung der Compliance wird restriktive Lungenfunktionsstörung genannt. Bei dieser Gruppe von Erkrankungen muss für die Vergrößerung des Thorax- und Lungenvolumens bei der Inspiration vermehrt Druck aufgewandt werden. Die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge bzw. des Thorax ist vermindert. Das maximal erreichbare Lungenvolumen ist verkleinert (GROS, 2005).

Visköse Atemwiderstände sind nur während des Ventilationsvorgangs wirksam und bestehen aus dem Strömungswiderstand der Atemwege = Resistance, und dem Gewebswiderstand (nur 10 % an den viskösen Atemwiderständen beteiligt).

Atemgasstrom  $V = (P_{intrapulmonal} - P_{atmosphärisch}) / R$

$R = \text{Atemwegswiderstand} = \text{Resistance}$

Die Resistance hängt von der Dehnung der Lunge und damit vom Lungenvolumen ab. Mit abnehmendem Lungenvolumen steigt die Resistance. Eine Erhöhung der Resistance ist typisch für die Gruppe der obstruktiven Lungenfunktionsstörungen. Nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz resultiert die Erhöhung der Resistance in einer Zunahme des Strömungswiderstandes, die dem Kehrwert der vierten Potenz des Radius proportional ist. Konsequenzen obstruktiver Lungenerkrankungen sind eine erhöhte Resistance, ein vergrößertes Residualvolumen in Verbindung mit einer verkleinerten Vitalkapazität bei normaler Totalkapazität (GROS, 2005).

Die Resistance unterliegt physiologisch einer Steuerung durch das vegetative Nervensystem. Der Sympathikus bewirkt durch Aktivierung der  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur deren Erschlaffung, erweitert damit die Atemwege und vermindert die Resistance (GROS, 2005).



Die Messung der Resistance ist nur während des Atemflusses möglich, da sie das Verhältnis aus viskösem Druck und Fluss darstellt (HOFFMAN, 2002).

Möglichkeiten der Bestimmung der Resistance (GROS, 2005):

- Messung des Atemgasstromes und Ermittlung des intrapulmonalen Drucks.  
Der Gasstrom ist mit einem Pneumotachografen messbar. Der Druck im Alveolarraum der Lunge ist messbar mit einem Ganzkörperplethysmografen oder durch Messung des Druckes im Ösophagus.
- Resistance-Messung aus Atemflow und Pleuraldruck.  
Bei einem gegebenen Lungenvolumen werden bei zwei verschiedenen Atemflows  $V$ , die zugehörigen Pleuraldrucke  $P_{pl}$  gemessen. Die Resistance ergibt sich dann aus der Änderung des Pleuraldrucks pro Änderung des Atemgasflows:  $R = \Delta P_{pl} / \Delta V$
- mittels Druckoszillation.  
Mit einer externen Quelle werden Druckwellen erzeugt. Die an Mund bzw. Nase gemessenen Atemgasflowwerte und Drucke erlauben eine Berechnung der Atemwegsimpedanz.

### 1.1.3 Oszillometrie

Die forcierte Oszillometrie ist eine Methode um die Atemwegsimpedanz zu messen. Erstmals wurde die Technik 1956 von DUBOIS et al. als neue Möglichkeit der Lungenfunktionsmessung beim Menschen beschrieben.

Die ersten Studien an Pferden wurden von YOUNG et al. (1989, 1994, 1997) und LE NINIVIN et al. (1991) durchgeführt. Anschließend von VAN ERCK et al. (1998) und HOFFMAN et al. (1998, 1999) (HOFFMAN, 2002).

Es handelt sich hierbei um eine nicht-invasive Methode, die nur eine geringe Kooperation des Patienten erfordert.

Die Oszillometrie kann in erster Linie herangezogen werden um Lungenfunktionsstörungen, vor allem solche obstruktive Natur, und deren Verlauf, zu evaluieren.

Indikationen beinhalten Pferde mit undeutlichen und zweifelhaften respiratorischen Symptomen, wie z.B. Husten, Schleim in den Atemwegen, Leistungsminderung, die nicht durch Mangelhaftigkeit in anderen Organsystemen erklärt werden können (SCHMIDT, 2005). Zurzeit gibt es zwei Methoden der Oszillometrie für die Anwendung am Pferd.

1) Die FOT, „forced oscillation technique“, arbeitet mit diskreten monofrequenten oder multifrequenten Impulsen. Diese Impulse werden durch ein proportionales Druckluftventil, das mit einer Luftdruckquelle verbunden ist, dem Atemwegssystem des Pferdes zugeführt. Bei dieser Technik ist der entstehende Druck mehr wahrnehmbar als bei IOS (MARLIN et al., 2006).

2) Die IOS, „Impulsoszillometrie“, werden Impulse in Form von „clicks“ produziert. Jeder „click“ beinhaltet multiple Frequenzen im Bereich 0,1 bis 50 Hz (MARLIN et al., 2006). Dabei handelt es sich um Impulse die gleichzeitig der Lunge zugeführt werden. Der Vorteil besteht darin, dass die Energien die bei jeder Frequenz zugeführt werden äquivalent sind und dass die Messungen bei multiplen Frequenzen gleichzeitig gemacht werden. Somit zeichnet sich diese Technik durch ihre Schnelligkeit aus (VAN ERCK et al., 2004).

Die dynamische Lungenfunktion wird durch die Antwort der Atemwege auf externe Druckwellen gemessen (HOFFMAN, 2002). Bei den Druckwellen handelt es sich um multifrequente Signale, die über eine Atemmaske zugeführt werden (HOFFMAN, 2002). Wenn das Atemsystem forcierten Oszillationen ausgesetzt wird, lässt sich die Impedanz (Z) durch den Quotienten aus Druck- und Flussveränderungen bestimmen (GOLDMAN, 1970; zitiert aus SCHMIDT, 2005).

Das Prinzip der Methode beruht auf der Annahme, dass sich die frequenzabhängige Impedanz der Atemwege als Summe aus drei Widerständen, Resistance, Elastance und Inertance, darstellen lässt. Diese Werte sind abhängig von der Frequenz (HOFFMAN, 2002).

Die Impedanz ist im mathematischen Sinne ein komplexer Term, der aus einem realen Anteil, der Resistance, und einem imaginären Anteil, der Reactance, besteht (KLEIN et al., 2006).

Sie beinhaltet die in-phase und die out-of-phase Komponenten zwischen Druck und Fluss.

Die in-phase-Komponente wird als Resistance bezeichnet = der reale Teil von Z.

Die out-of-phase Komponente wird durch die Reactance dargestellt = der imaginärer Teil von Z.

Somit beschreibt die Resistance die geometrischen Eigenschaften des respiratorischen Systems, während sich die Reactance auf die Energiespeicherkapazität bezieht.

Die Kohärenz ist ein Ausdruck für die Qualität der Messungen. Dabei wird die Schwankung der Messwerte im Messintervall beurteilt. Beispielsweise führt ein Verschluss der Glottis durch einen Schluckakt zu einer Störung des Messvorganges. Messungen mit einer Kohärenz < 0,8 werden daher verworfen.

Die größte Genauigkeit der Messung erreicht man bei einem sedierten Pferd.

Wertbare Informationen über den Zustand der Bronchokonstriktion erhält man bei niedrigeren Frequenzen (1-2 Hz). Bei schwereren klinischen Symptomen sind bei allen Frequenzen eine größere Frequenzabhängigkeit und größere Baselinewerte der Resistance zu sehen (HOFFMAN, 2002).

Bei der Durchführung dieser Lungenfunktionsmessung ist die Position von Kopf und Hals des Patienten zu beachten. VAN ERCK et al. (2004) machten bereits darauf aufmerksam, dass eine Standardisierung der Kopfposition notwendig ist um die Veränderung der Resistance bedingt durch die veränderte Geometrie der Atemwege, die durch eine Absenkung von Kopf- und Hals entstehen kann, vorzubeugen.

#### **1.1.4 Beschreibung der phytopharmazeutischen Spezialitäten**

Das für diese Studie verwendete Präparat Cirotex liquid® (NutriLabs), ist ein pflanzliches Ergänzungsfuttermittel für Pferde, bestehend aus Mikronährstoffen, die speziell auf den Atmungstrakt wirken sollen.

Das flüssige Konzentrat besteht aus traditionellen Lungenkräutern, sekundären Pflanzeninhaltsstoffen und ätherischen Ölen. Es beinhaltet Extrakte von Artischocke, Gelbwurzel, Rosmarin, Süßholzwurzel, Oregano, Astragaluswurzel, Ginseng, Orangenschalen, Blaubeeren, Löwenzahn, Eukalyptusöl und Nelkenöl sowie Vitamin C. In

den Pflanzen die dieses Produkt verwendet, sind vor allem Flavonoide, ätherische Öle, Saponine, Bitterstoffe, Gerbstoffe und Kohlenhydrate vorhanden.

Zu den Flavonoiddrogen zählen die Orangenschalen, die Artischocke und die Süßholzwurzel. Flavonoide sind eine Gruppe von wasserlöslichen Pflanzenfarbstoffen und zählen zu den sekundären Pflanzeninhaltsstoffen. Da viele Krankheiten durch Oxidationsreaktionen zumindest initiiert werden, kommt der antioxidativen Aktivität der Flavonoide besondere ernährungsphysiologische Bedeutung im Hinblick auf die Krankheitsprävention zu. Heute weiß man, dass viele oxidierende Enzyme durch Flavonoide gehemmt werden. Dies betrifft vor allem die Cyclooxygenasen (COX) und damit den Prostaglandinstoffwechsel, Cytochrom-P450-abhängige Oxygenasen und tierische Lipoxygenasen. Durch die Hemmung dieser Enzyme kann zumindest teilweise die physiologische Wirkung von Flavonoiden auf Zell- und Gewebsebene erklärt werden. Durch Hemmung der COX haben Flavonoide eine entzündungshemmende Wirkung (EBERMANN et al., 2007)

In vitro und in vivo wurden für Flavonoide u. a. antiphlogistische, antimikrobielle, antivirale, antiproliferative, antihämorrhagische, antioxidative, spasmolytische, ödemprotektive und aquaretische (harntreibende) Wirkungen beobachtet (REICHLING et al., 2005).

Die Ätherisch-Öl-Drogen (Eukalyptusöl, Nelkenöl, Rosmarin, Gelbwurzel, Orangenschalen, Oregano) wirken antimikrobiell und reizen Haut und Schleimhaut, das ausgenutzt wird, um den Sekretfluss in den Atemwegen anzuregen. Nach Herkunft und Zusammensetzung zeigen ätherische Öle vielfältige Wirkungsqualitäten. Sie wirken antibakteriell, antimykotisch und viruzid. Inhalativ angewendet wirken viele ätherische Öle reizend auf die Schleimhäute der Atemwege. In geringer Konzentration wird die Bronchialsekretion vermehrt und die Flimmerepithelbewegung in den Bronchien verstärkt, womit sich die Wirksamkeit inhalierter Expektorantien erklärt. Es kommt zum erleichterten Abhusten des Bronchialsekretes. Weiters wirken sie antiphlogistisch, krampflösend und harntreibend (REICHLING et al., 2005).

Im Eukalyptusöl finden sich ätherische Öle, vor allem das 1,8 Cineol, und Flavonoide. Es wirkt antiseptisch, sekretolytisch, sekretomotorisch, expektorierend (WAGNER, 1999) antimikrobiell, antitussiv und schwach spasmolytisch (SCHNEIDER et al., 1999).

Anwendung findet es vor allem bei Asthma und Bronchitis (WAGNER, 1999).

Eukalyptusöl wird gerne auch per inhalationem angewandt. Es folgt eine nervale Erregungweiterleitung im Larynx über afferente Nerven und eine direkte Erregung der Thermorezeptoren in der Nasenschleimhaut. Dadurch steigt die mukoziliäre Aktivität durch die Aktivierung des Flimmerepithels (SCHILCHER et al., 2007).

Die Steigerung des Sekretflusses in Bronchien und im Rachen wurde tierexperimentell nachgewiesen (SCHNEIDER et al., 1999).

Das Nelkenöl besteht aus dem ätherischen Öl Eugenol, aus Beta-Sitosterol, Ellagsäure, Flavonoiden, Gerbstoffen, Kaempferol und Salicylate.

Seine Wirkung ist antibakteriell, antifungal, spasmolytisch, schmerzstillend und entzündungshemmend. Ferner findet die Gewürznelke Anwendung bei Bronchialerkrankungen wie Asthma und Husten.

Der Rosmarin ist reich an dem 1,8 Cineol, an Bitterstoffen, an der Rosmarinsäure und an Flavonen. Er wirkt antioxidativ, antiphlogistisch (WAGNER, 1999), antimikrobiell, antiviral und spasmolytisch (SCHNEIDER et al., 1999).

Rosmarinöl hemmt die Prostaglandinsynthese und hat durch die Inhibierung von Komplementfaktoren anti-inflammatorische Eigenschaften (LEYCK et al., 1983).

Im Oregano sind Thymol, Carvacrol, Cymol, Gerb- und Bitterstoffe enthalten.

Die Inhaltsstoffe sind ähnlich denen des Thymians. Beide setzt man wegen ihrer stark antiseptischen Wirkung auch bei Atemwegserkrankungen wie Husten, Bronchitis und Asthma ein (SCHILCHER et al., 2007). Weiter sind für Thymol und Carvacrol entzündungshemmende, desinfizierende, anthelmintische und expektorierende Eigenschaften nachgewiesen worden (STEIN, 2010).

Die Orangenschale beinhaltet als Hauptinhaltsstoffe ätherische Öle und Flavonoide. Sie wird hauptsächlich zur Appetitanregung und Geschmacksverbesserung eingesetzt (SCHILCHER et al., 2007). Flavone die enthalten sind, haben einen inhibitorischen Effekt auf die Expression von TNF- $\alpha$  (WILLIAMS et al., 2008).

Zu den Saponin-Drogen zählen die Gelbwurzel, die Süßholzwurzel und die Ginsengwurzel.

Die Saponine werden in der Humanmedizin vor allem als schleimlösende Mittel bei Husten, als Venenmittel, als harntreibendes Mittel und als Geriatrika genutzt.

Sie wirken sekretolytisch, sekretomotorisch, antiphlogistisch, bakteriostatisch, antimykotisch, senken die Oberflächenspannung des Sputums und steigern die Tätigkeit des Flimmerepithels. Becherzellen und Bronchialdrüsen werden veranlasst, ein dünnflüssiges Sekret zu sezernieren. Sie mindern physikalisch die Schleimviskosität durch Herabsetzung der Oberflächenspannung des Schleims (SCHILCHER et al., 2007). Die expektorierende Wirkung der Saponine kommt sehr wahrscheinlich in erster Linie durch eine Schleimhautreizung und eine dadurch lokal oder reflektorisch über den Parasympathikus ausgelöste Sekretolyse zustande.

Die Wirksamkeit der Gelbwurzel beruht auf ihren ätherischen Ölen, Curcuminoiden, vor allem das Curcumin, und Polysacchariden. Sie wirkt choloretisch, cholekinetisch, antiphlogistisch, spasmolytisch, antimikrobiell, anti-inflammatorisch und antioxidativ, da die Lipidperoxidbildung gehemmt wird (SCHNEIDER et al., 1999). Curcumin mildert die Entzündungsantwort indem es COX-2, die Lipooxygenase, NF $\kappa$ B, iNOS (inducible NO synthase) und die NO-Produktion in Lipopolysacchariden-, IFN- $\gamma$ , oder TNF $\alpha$ -aktivierten Makrophagen und NK Zellen, inhibiert (BHAUMIK et al., 2000; BROUET et al., 1995; SURH et al., 2001).

Die Süßholzwurzel beinhaltet neben dem Saponin Glycyrrhizin auch Flavonoide wie das Liquiritin, Isoflavone und Cumarine. Ihre Wirkung ist sekretolytisch, expektorierend, spasmolytisch, antiphlogistisch, schleimhautprotektiv (SCHILCHER et al., 2007) und sekretomotorisch (SCHNEIDER et al., 1999). Dem enthaltenen Glycyrrhizin wird eine kortikomimetische Wirkung nachgesagt. Es besitzt eine hustenreizvermindernde, entzündungshemmende und schleimlösende Wirkung, die durch eine auf das Wachstum von Bakterien, Pilzen und Viren hemmende Wirkung weiterer Inhaltsstoffe ergänzt wird.

Die zusätzliche spasmolytische Wirkung von Süßholzwurzelextrakten ist auf die im Extrakt vorhandenen Flavonverbindungen zurückzuführen.

Die Ginsengwurzel beinhaltet Ginsenoid, Polysaccharide, Polyacetylene, Peptidoglycane und ätherisches Öl. Der Ginseng gehört zu den Adaptogenen; d.h. durch die Anwendung soll die Anpassungsfähigkeit und die Abwehrkraft des Organismus verbessert werden. Es wird ihm eine vasodilatatorische, blutdruck- und cholesterinsenkende Wirkung nachgesagt.

Er beeinflusst die Lungenfunktion positiv, da er bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen diese verbesserte (WAGNER, 1999). Einsatz findet er in der Humanmedizin unter anderem in der Rekonvaleszenz und er führt rasch zur Erholung nach Noxen. Sie senkt die TNF- $\alpha$  Produktion durch Makrophagen, senkt die COX-2 Expression und unterdrückt die Histamin- und Leukotrienfreisetzung (RADAD et al., 2006). Weiters stimuliert sie die T-Helfer-Zellen und die B-Lymphozyten und vermehrt die körpereigene Interferon-Produktion (SCHILCHER et al., 2007).

Zu den Bitterstoffdrogen zählen die Artischocke, der Löwenzahn, die Orangenschalen und sind neben anderen Inhaltsstoffen noch in der Gelbwurzel und im Rosmarin enthalten. Bitterstoffe stimulieren reflektorisch die Sekretion von Verdauungssäften, insbesondere von Speichel- und Magensaft. Sie wirken tonisierend auf die glatte Muskulatur (SCHILCHER et al., 2007) und sind immunstimulierend. Es wird angenommen, dass die Bitterstoffe nicht nur die Magensaftsekretion fördern, sondern allgemein die Sekretionssteigerung in Körpersystemen bewirken. Daher auch die positive Wirkung auf die Verflüssigung und Verdünnung des zähflüssigen Schleimes der sich bei RAO in den Atemwegen angesammelt hat.

Die Artischocke ist neben Bitterstoffen reich an Caffeoylchinasäure und an Flavonoiden. Ihr wird eine antihepatotoxische, cholesterin- und triglyceridsenkende (WAGNER, 1999; SCHNEIDER et al., 1999), antiphlogistische, antioxidative und spasmolytische Wirkung zugeschrieben (SCHILCHER et al., 2007). Weiters beinhaltet die Artischocke Cynarin und Schwefel, welche wesentliche Faktoren für die physiologische Funktion der schleimabsondernden Zilien darstellen.

Löwenzahnblätter bestehen überwiegend aus dem Taraxacin und aus Flavonoiden. Ihre Wirkung ist choloretisch, diuretisch, appetitanregend, antiphlogistisch, spasmolytisch und stoffwechsellanregend (SCHILCHER et al., 2007).

Die Blaubeeren, das Nelkenöl und der Oregano zählen zu den Gerbstoffdrogen.

Die Blaubeeren enthalten Catechine, Anthocyane, Flavonglykoside und Chinolizidinalkaloide. Anthocyane wirken antioxidativ, entzündungshemmend und in Tierversuchen antiexsudativ (Carrageen-Ödemtest an der Rattenpfote) (SCHNEIDER et al., 1999).

Astragalus membranaceus, auch Tragantwurzel genannt, gehört in die Gruppe der Schleimstoffdrogen. Polysaccharide, Triterpene, Saponine, Flavonoide, Linolsäure, Isoflavonoide, Soysponin sind enthalten. Die Astragaluswurzel besitzt immunstimulierende, antioxidative, kardiotonische und leberschützende Eigenschaften. Die Wirkung auf das Immunsystem ist durch die Förderung der Proliferation von B-Zellen der Milz begründet. Zudem wird die Produktion von IL-6, polyklonalen Immunglobulinen und zytotoxischen T-Lymphozyten angeregt.

## 2 Material und Methode

### 2.1 Studienpopulation und Studiendesign

#### Patientengut

Sechs Warmblutpferde, davon drei Stuten und drei Wallache (Carmen, Sally, Sonja, Gustl, Ramses und Benno), im Alter zwischen 8,5 und 25 Jahren wurden für diese Studie herangezogen.

Bei allen Pferden wurde im Juni 2009 eine Bronchoalveolarlavage durchgeführt, das Zellbild analysiert und die Diagnose RAO abgesichert. Gustl wies einen 60 %igen Gehalt an neutrophilen Granulozyten auf. Bei Ramses und Sally fand man ca. 70 % und bei Sonja und Benno 80 % an Neutrophilen.

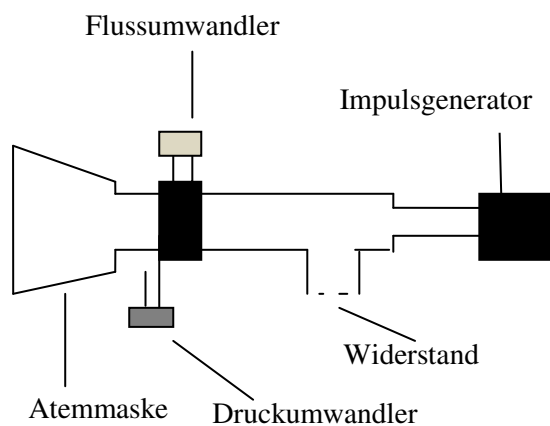
Die Pferde werden das ganze Jahr über in einem Offenstall mit Sandpaddock gehalten. Die Fütterung besteht ausschließlich aus Heu. Wasser ad libitum.

Keines der Pferde erhielt innerhalb der letzten drei Monate eine andere spezifische Therapie um die Lungenfunktion zu verbessern.

#### Messtechnik und Geräte

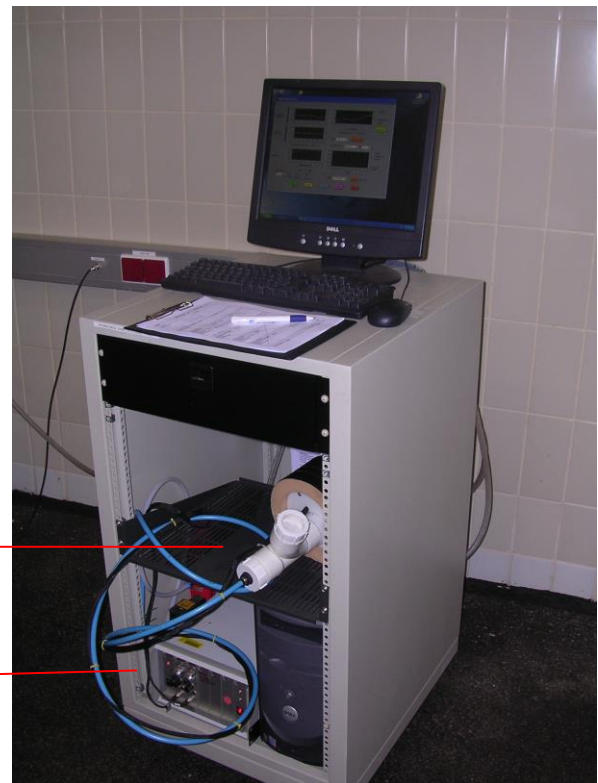
Gemessen wurde die Atemwegs impedanz mittels forcierter Oszillometrie (FOM).

Ein sinusförmiger Luftstrom der gewünschten Frequenz (1, 2, 3, 5 und 7 Hz) wurde durch die Verwendung eines proportionalen Druckluftventils, das mit einer Luftdruckquelle verbunden war, erzeugt. Dieser oszillierende Luftstrom wurde über ein T-Stück auf das Atemsystem des Pferdes mit einer Maske appliziert. Über den Seitenarm des T-Stücks können die Tiere über einen eingebauten Widerstand normal atmen. Der Druck in der Atemmaske relativ zum atmosphärischen Druck wird mit einem Differential-Druckumwandler gemessen. Der Luftstrom zur Maske wird mit einem Pneumotachograf nach Fleisch und einem Druckumwandler ermittelt (HOFFMAN, 2002).



Pneumotachograf

Impulsgenerator



#### Versuchsablauf:

Es wird der Verlauf der Atemwegsimpedanz (und Reactance) über vier Wochen untersucht, wobei in Woche zwei und drei das pflanzliche Ergänzungsfuttermittel Cirotex liquid® zugefüttert wurde.

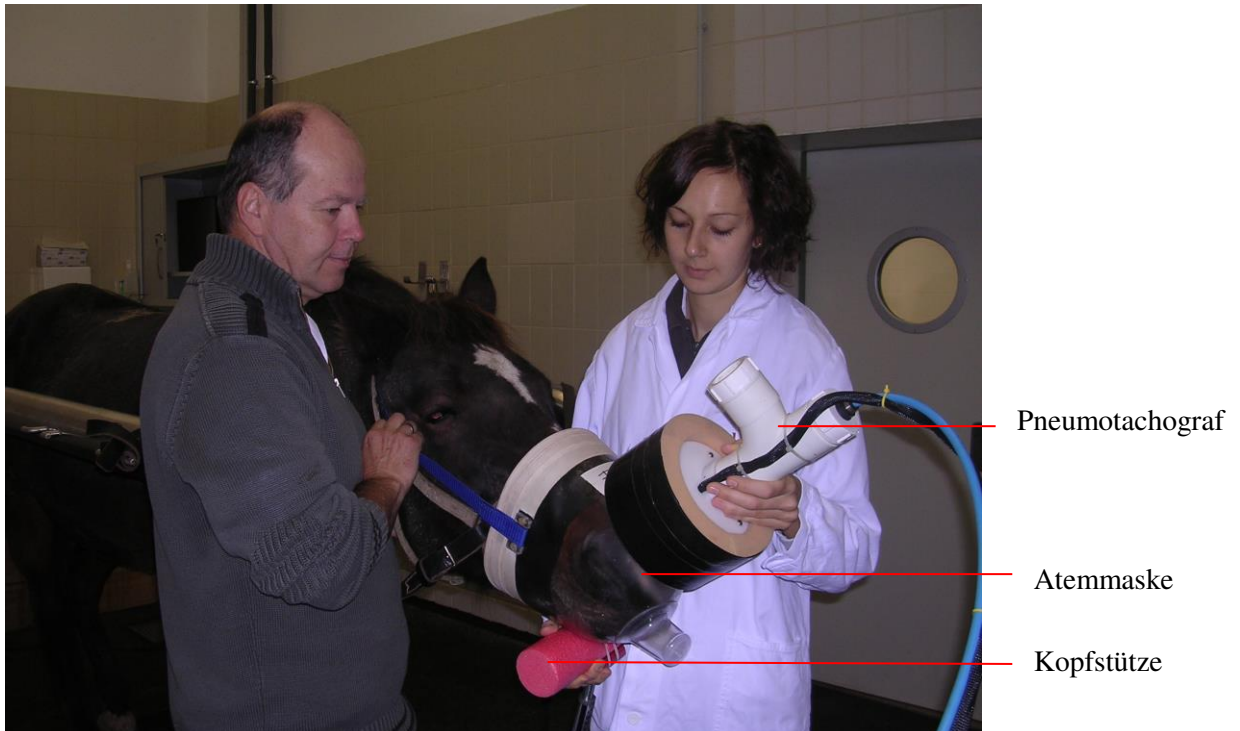
Für die statistische Auswertung wurden die Basiswerte aus den ersten drei Messungsdurchgängen am 7., 4. und 0. Tag vor Beginn der Behandlung (pre-treatment) berechnet. Der Behandlungseffekt selbst wurde anhand der 6. Messung am 10. Tag bestimmt. Der posttherapeutische Effekt wurde aus den Messungen am 2., 5. und 9. Tag nach der Beendigung der Therapie berechnet (post-treatment).

In Woche zwei wurden zweimal 50 ml und in Woche drei zweimal 25 ml des Präparates gemischt mit Müsli verfüttert.

Je drei Pferde wurden Montag und Donnerstag beziehungsweise Dienstag und Freitag während vier aufeinanderfolgenden Wochen zweimal pro Woche jeweils zur gleichen Tageszeit am Vormittag gemessen.

Die Kalibrierung des Lungenfunktionsmessgerätes wurde mit einem an beiden Seiten offenen Plastikrohr durchgeführt, das als Referenz-Impedanz diente. Danach folgte die klinische Allgemeinuntersuchung der Pferde mit Schwerpunkt auf die klinischen Symptome die mit einer recurrent airway obstruction-Erkrankung einhergehen können (Puls, Temperatur, Atemfrequenz, Dyspnoe, Doppelschlägigkeit, Auslösung eines Hustenreizes, Auskultation, Farbe von Augen-, Nasen- und Maulschleimhaut und Grad, Kontinuität und die Beschaffenheit des Nasenausflusses).

Die Pferde wurden mit 0,5 mg Xylazin/kg Körpergewicht (KG) sediert und nach zehn minütiger Wartezeit gemessen. Eine Kopfstütze diente der Erhaltung der jeweiligen physiologischen Kopf-Hals-Haltung der Pferde (HOFFMAN, 2002).



Es wurden insgesamt jeweils mindestens fünf Messungen bei den Frequenzen 1 Hz, 2 Hz, 3 Hz, 5 Hz und 7 Hz durchgeführt. Danach wurde der Mittelwert der Impedanzen berechnet. Messungen mit einer Kohärenz von weniger als 0,8 wurden verworfen. Zwischen jedem Zyklus wurde der Messkopf für circa 30 Sekunden abgesetzt um den Pferden ein kurzes Durchatmen zu ermöglichen.

## 2.2 Statistische Methoden

Aus den mindestens fünf Messungen jedes einzelnen Pferdes an neun Tagen wurden die Mittelwerte der Resistance und Reactance bei jeder Frequenz ermittelt. Es wurden nur Werte mit einer Kohärenz von  $> 0,8$  zur Auswertung herangezogen. Danach wurden die Daten einer statistischen Analyse unterzogen. Es wurde angenommen, dass die Daten normal verteilt waren.

Verwendet wurde ein lineares gemischtes Modell (ANOVA). Longitudinale Studien sind definiert durch wiederholte Messungen über die Zeit an derselben experimentellen Einheit, welche meist mit Subjekt oder Individuum bezeichnet wird. Das Hauptinteresse bei einer longitudinalen Studie liegt jedoch darin, wie sich die Zielvariable über die Zeit in Relation zu



den Kovariaten verändert. Individuen werden nicht nur über den Durchschnitt, sondern auch über den zeitlichen Verlauf charakterisiert.

Die Unterschiede in den Werten der Resistance und Reactance der Messtage wurden miteinander verglichen und auf ihre Signifikanz überprüft ( $p \leq 0,05$ ).

Die Basiswerte wurden aus den ersten drei Messungsdurchgängen am 7., 4. und 0. Tag vor Beginn der Behandlung (pre-treatment) berechnet. Der Behandlungseffekt selbst wurde anhand der 6. Messung am 10. Tag bestimmt. Der posttherapeutische Effekt wurde aus den Messungen am 2., 5. und 9. Tag nach der Beendigung der Therapie berechnet (post-treatment).

### 3 Ergebnisse

Die mittlere Resistance für jede Frequenz und für die drei experimentellen Abschnitte (pre-treatment, treatment, post-treatment) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Signifikante Unterschiede durch die Behandlung gab es bei den Frequenzen 1 bis 3 Hz.

Bei 1 Hz (Tabelle 2) fällt der Mittelwert der Resistance von 1,45 in der pre-treatment Phase auf 1,12 in der treatment Phase und steigt in der post-treatment Phase wieder auf 1,61 an.

Es zeigt sich eine signifikante Abnahme der Resistance in der treatment Phase.

Die Veränderung des Mittelwertes bei 2 Hz (Tabelle 3) zeigt eine Abnahme von 1,23 in der pre-treatment Phase auf 1,02 in der treatment Phase. In der post-treatment Phase erfolgt ein Anstieg auf 1,31.

Bei 3 Hz (Tabelle 4) zeigt der Mittelwert der Resistance einen signifikanten Abfall zwischen den Werten der pre-treatment Phase und der treatment Phase.

Bei den Frequenzen 5 und 7 Hz, wie in Tabelle 5 und 6 ersichtlich, sank die Resistance in der treatment Phase nicht signifikant ab. Mittelwert und die Standardabweichung der Resistance bei 5 Hz sind in Tabelle 5 gezeigt. In der treatment Phase ist ein Anstieg von 0,80 auf 0,81 ersichtlich. In der post-treatment Phase erfolgt ein weiterer Anstieg der Resistance.

Tabelle 6 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung der Resistance bei 7 Hz.

Wie auch schon bei der Frequenz von 5 Hz erfolgt in der treatment Phase ein Anstieg der Resistance auf 0,54 und in der post-treatment Phase ein Anstieg auf 0,75.

Die Ergebnisse der Studie sind visuell mittels Boxplots in den Abbildungen 1 bis 10 für die drei Beobachtungsperioden dargestellt. Die waagrechte Linie in den Boxen zeigt den Median der Werte, in den unteren Bereichen der Boxen sind die 25. Perzentile dargestellt, in den oberen Bereichen der Boxen die 75. Perzentile. Die T-Balken die von den Boxen ausgehen repräsentieren die untere und die obere Grenze - dazwischen liegen 95 % der Messdaten.

Abbildung 11 zeigt, dass die individuelle Resistance während der Behandlung mit Cirotex liquid® (treatment) gesenkt wurde und danach wieder anstieg. Bei den Pferden 1, 2, 3 und 5 wurden die tiefsten Werte am Ende der Behandlung gemessen.

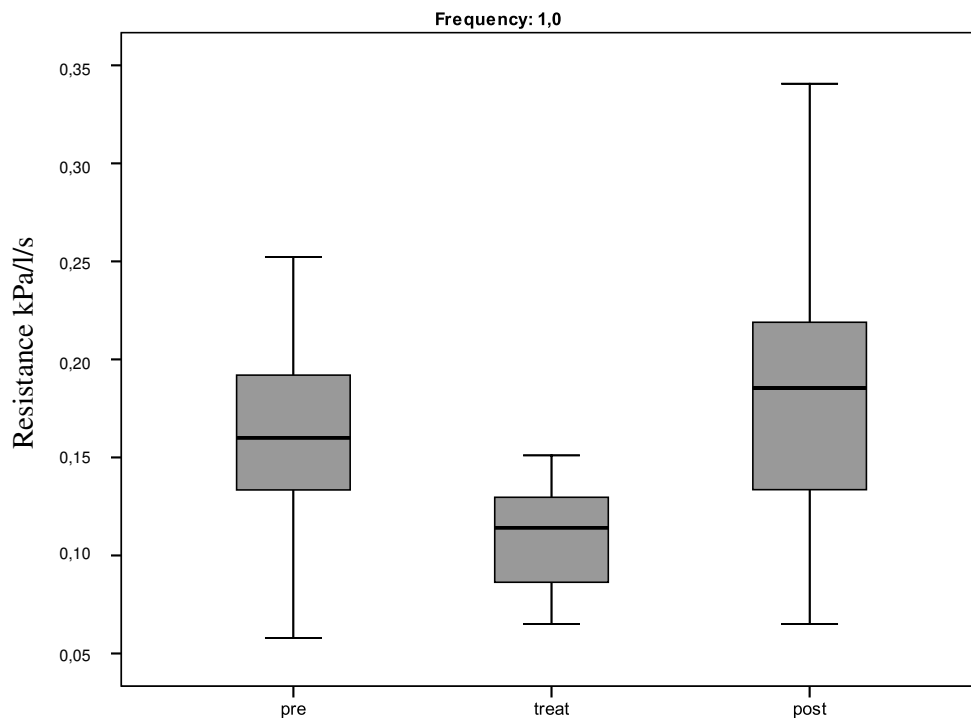
Die Frequenzabhängigkeit wurde pro Pferd mit x-y plots in den Abbildungen 12 - 17 dargestellt. Bis auf das Pferd Nr. 16 (Abbildung 11) ist bei allen übrigen 5 Pferden eine negative Frequenzabhängigkeit der Resistance zu sehen.

**Tabelle 1**

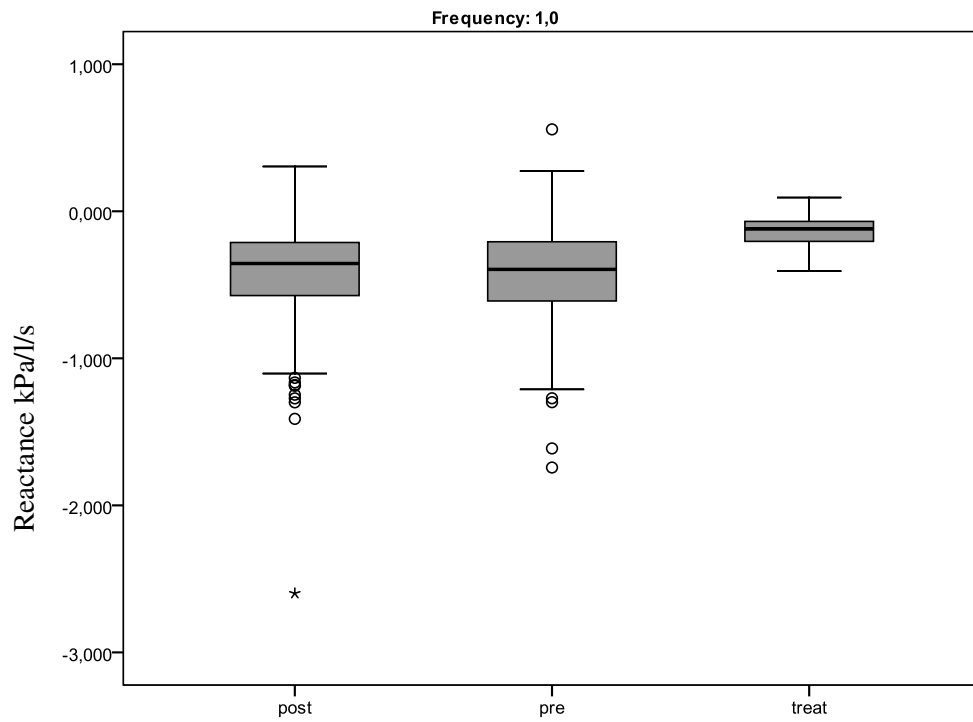
Mittelwert und Standardabweichung der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) aller 6 Pferde bei den Frequenzen 1, 2, 3, 5 und 7 Hz

Frequenz	pre-treatment	treatment	post-treatment
1 Hz	1,45±0,33	<b>1,12*±0,31*</b>	1,61±0,61
2 Hz	1,23±0,25	<b>1,02*±0,23*</b>	1,31±0,41
3 Hz	1,06±0,14	<b>0,95*±0,18*</b>	1,16±0,29
5 Hz	0,80±0,07	0,81±0,09	0,93±0,10
7 Hz	0,53±0,08	0,54±0,05	0,75±0,07

\*signifikante Differenz mit den anderen Werten ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 1**

Resistance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 1 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Abb. 2**

Reactance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 1 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

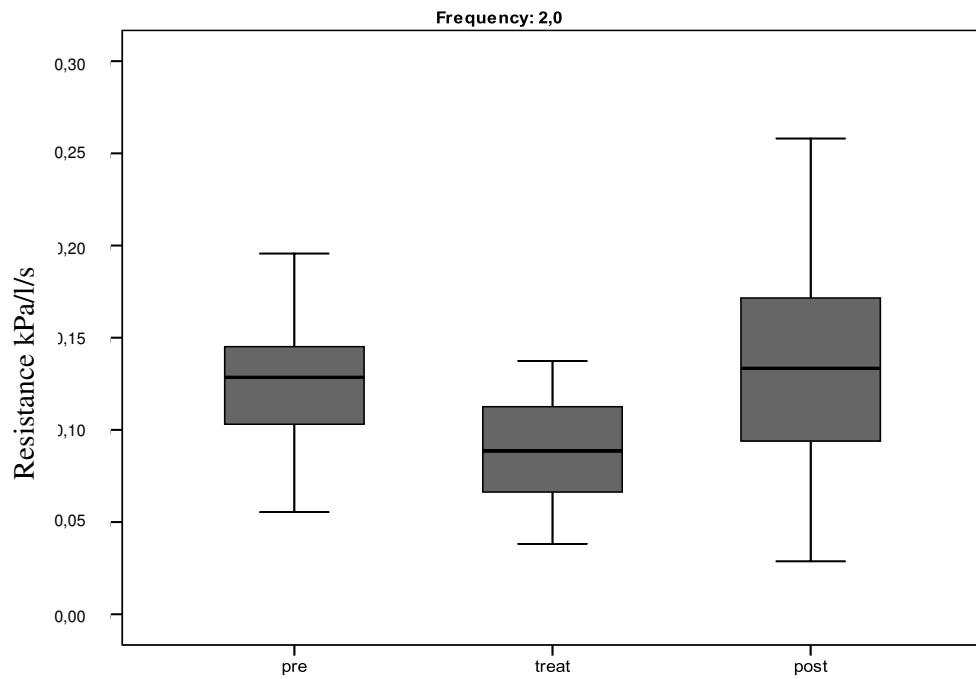
**Tabelle 2**

Individuelle Werte von Mittelwert und Standardabweichung für die Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei der Frequenz von 1 Hz.

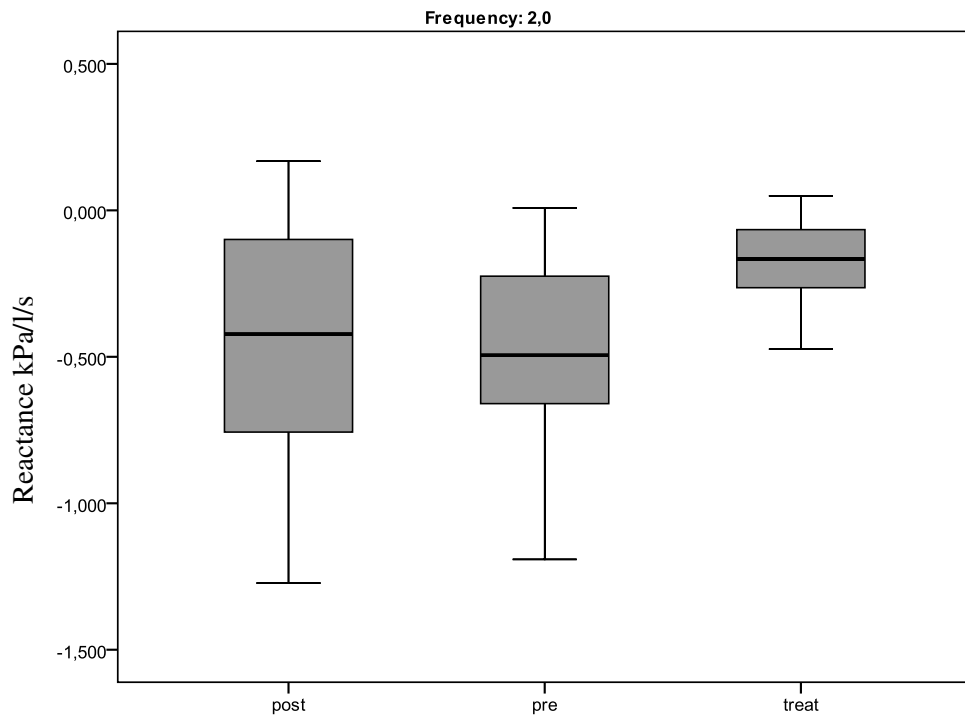
Mittelwert und Standardabweichung der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei 1 Hz

	<b>pre-treatment</b>		<b>treatment</b>		<b>post-treatment</b>	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
Carmen	1,79	0,21	1,05	0,24	1,33	0,18
Sally	1,23	0,24	0,90	0,20	1,16	0,41
Ramses	1,50	0,10	1,27	0,05	1,86	0,08
Sonja	1,45	0,35	1,46	0,03	2,29	0,47
Benno	1,89	0,14	1,40	0,09	2,24	0,13
Gustl	0,83	0,06	0,65	0,03	0,80	0,10
<b>mean</b>	<b>1,45</b>		<b>1,12*</b>		<b>1,61</b>	
<b>sd</b>	<b>0,39</b>		<b>0,31</b>		<b>0,61</b>	

\*signifikante Differenz mit den anderen Werten ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 3**

Resistance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 2 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Abb. 4**

Reactance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 2 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Tabelle 3**

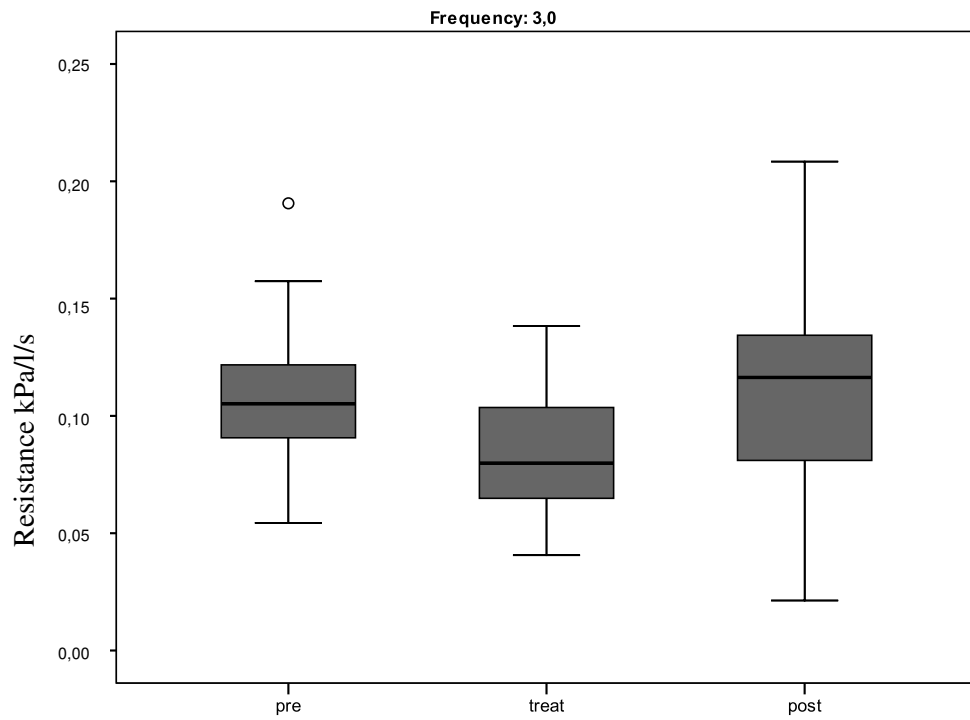
Individuelle Werte von Mittelwert und Standardabweichung für die Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei der Frequenz von 2 Hz.

Mittelwert und Standardabweichung der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei 2 Hz

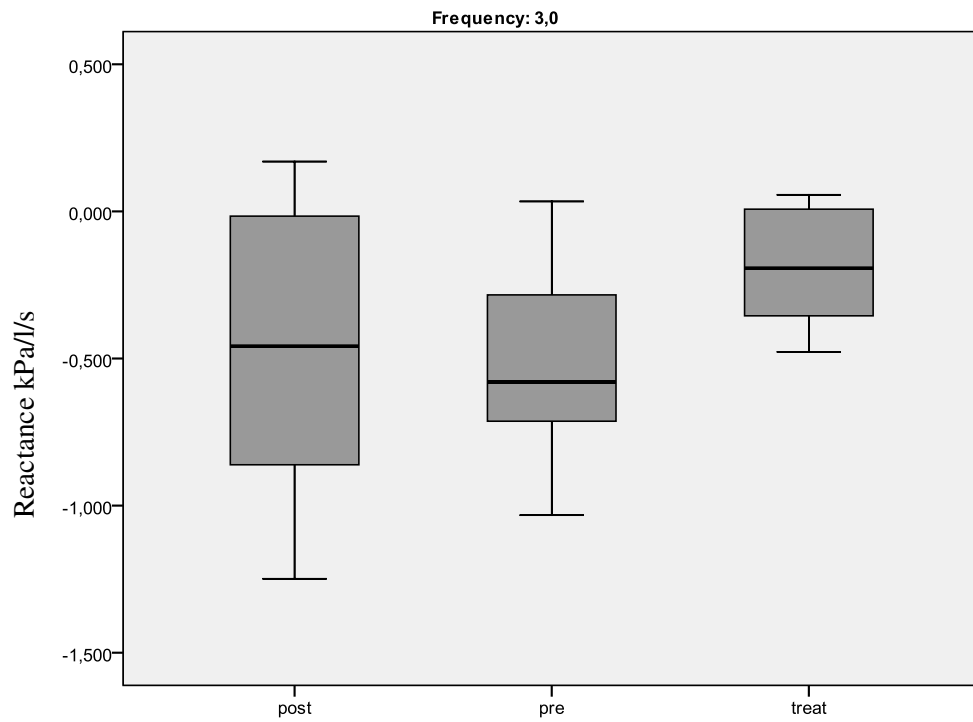
	<b>pre-treatment</b>		<b>treatment</b>		<b>post-treatment</b>	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
Carmen	1,31	0,13	1,03	0,31	1,31	0,27
Sally	1,11	0,19	0,85	0,19	0,78	0,43
Ramses	1,38	0,14	1,13	0,13	1,52	0,19
Sonja	1,27	0,24	1,24	0,13	1,78	0,17
Benno	1,52	0,08	1,23	0,07	1,63	0,39
Gustl	0,80	0,05	0,66	0,03	0,86	0,15
<b>mean</b>	<b>1,23</b>		<b>1,02*</b>		<b>1,31</b>	
<b>sd</b>	<b>0,25</b>		<b>0,23</b>		<b>0,41</b>	

\*signifikante Differenz mit den anderen Werten ( $p \leq 0,05$ )



**Abb. 5**

Resistance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 3 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Abb. 6**

Reactance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 3 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

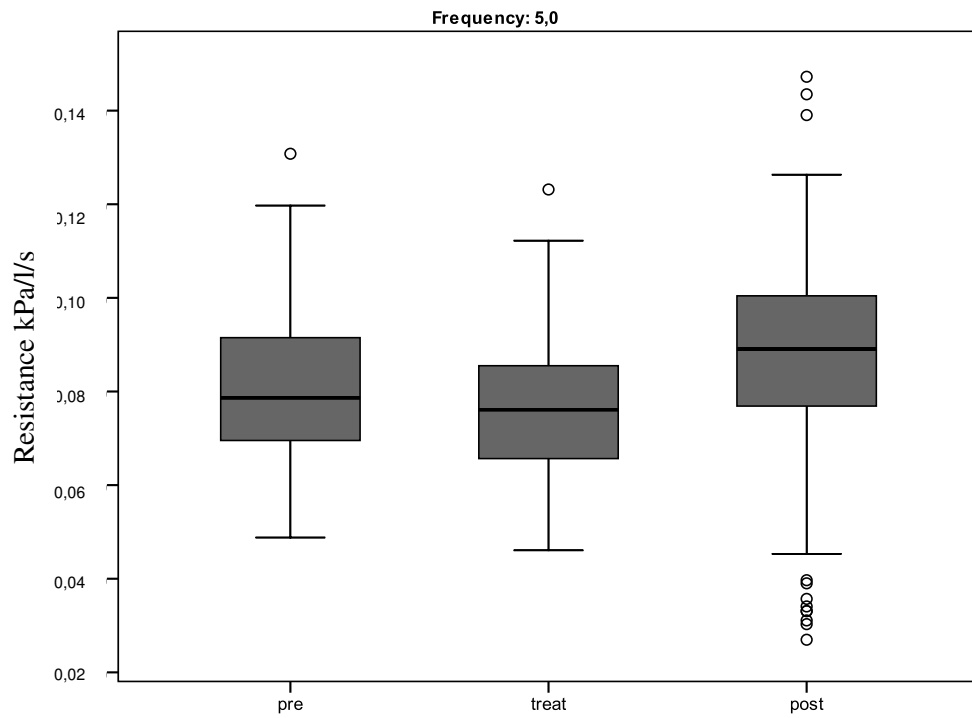
**Tabelle 4**

Individuelle Werte von Mittelwert und Standardabweichung für die Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei der Frequenz von 3 Hz.

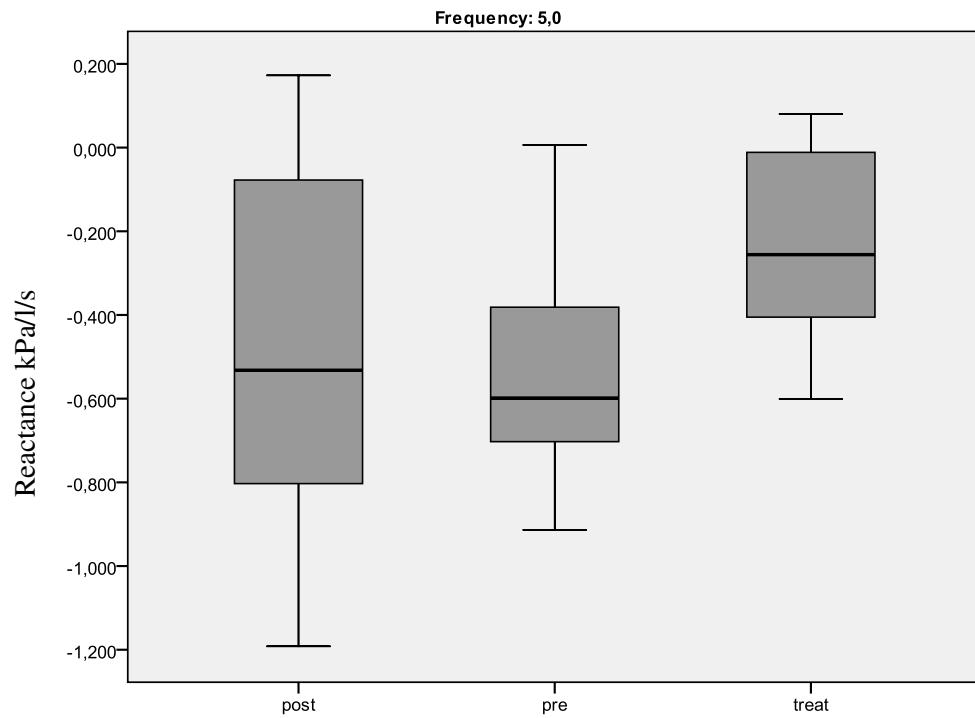
Mittelwert und Standardabweichung der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei 3 Hz

	<b>pre-treatment</b>		<b>treatment</b>		<b>post-treatment</b>	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
Carmen	1,11	0,07	0,92	0,22	1,15	0,12
Sally	1,06	0,16	0,82	0,17	0,74	0,37
Ramses	1,13	0,18	1,01	0,12	1,23	0,14
Sonja	1,06	0,20	1,15	0,13	1,44	0,28
Benno	1,19	0,13	1,12	0,07	1,49	0,08
Gustl	0,79	0,05	0,67	0,02	0,92	0,13
<b>mean</b>	<b>1,06</b>		<b>0,95*</b>		<b>1,16</b>	
<b>sd</b>	<b>0,14</b>		<b>0,18</b>		<b>0,29</b>	

\*signifikante Differenz mit den anderen Werten ( $p \leq 0,05$ )

**Abb. 7**

Resistance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 5 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Abb. 8**

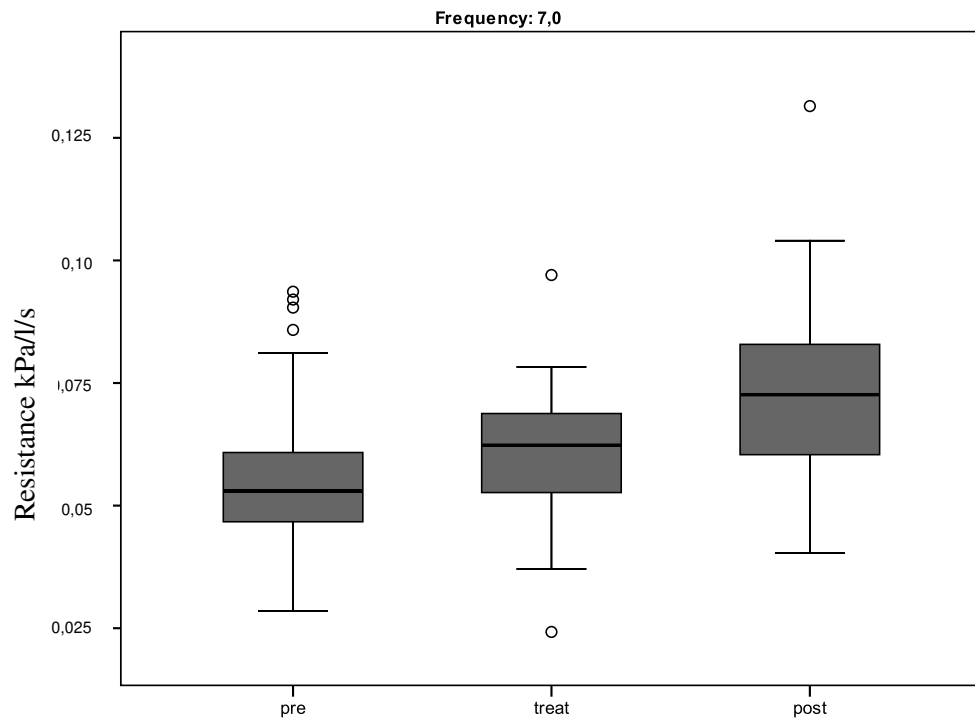
Reactance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 5 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Tabelle 5**

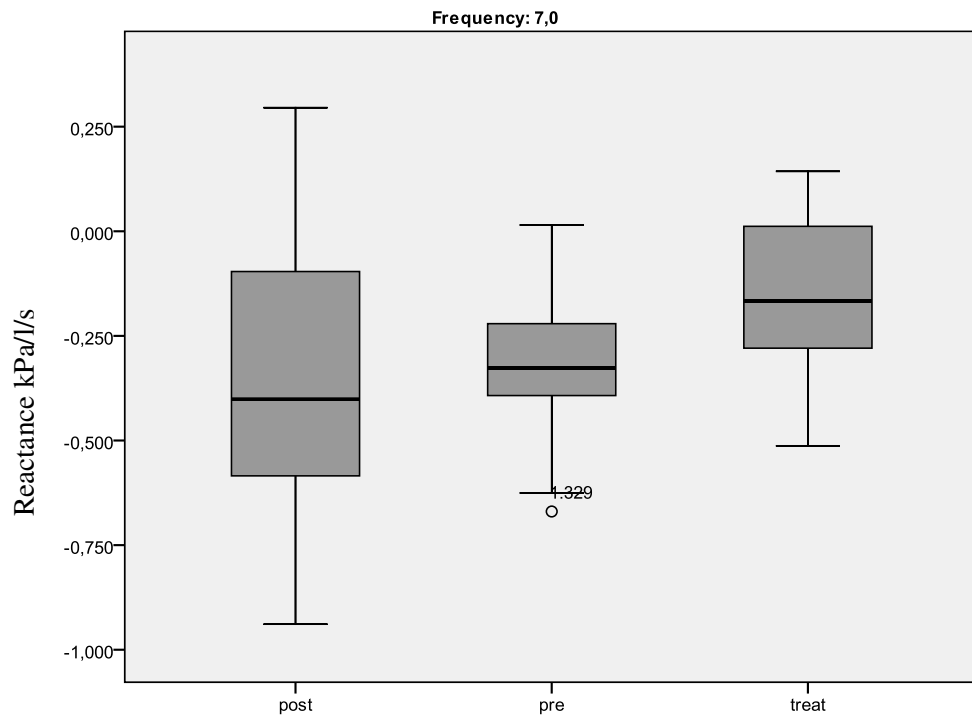
Individuelle Werte von Mittelwert und Standardabweichung für die Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei der Frequenz von 5 Hz.

Mittelwert und Standardabweichung der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei 5 Hz

	<b>pre-treatment</b>		<b>treatment</b>		<b>post-treatment</b>	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
Carmen	0,78	0,04	0,75	0,10	0,97	0,05
Sally	0,93	0,16	0,75	0,09	0,74	0,30
Ramses	0,80	0,14	0,84	0,05	0,95	0,06
Sonja	0,79	0,06	0,91	0,09	0,98	0,10
Benno	0,80	0,17	0,92	0,13	1,00	0,08
Gustl	0,72	0,06	0,71	0,02	0,92	0,09
<b>mean</b>	<b>0,80</b>		<b>0,81</b>		<b>0,93</b>	
<b>sd</b>	<b>0,07</b>		<b>0,09</b>		<b>0,10</b>	

**Abb. 9**

Resistance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 7 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

**Abb. 10**

Reactance (kPa/l/s) bei der Frequenz von 7 Hz, vor, am 10. Tag der Therapie und in der posttherapeutischen Zeit zwischen 2. bis 9. Tag nach der Behandlung mit Cirotex liquid®.

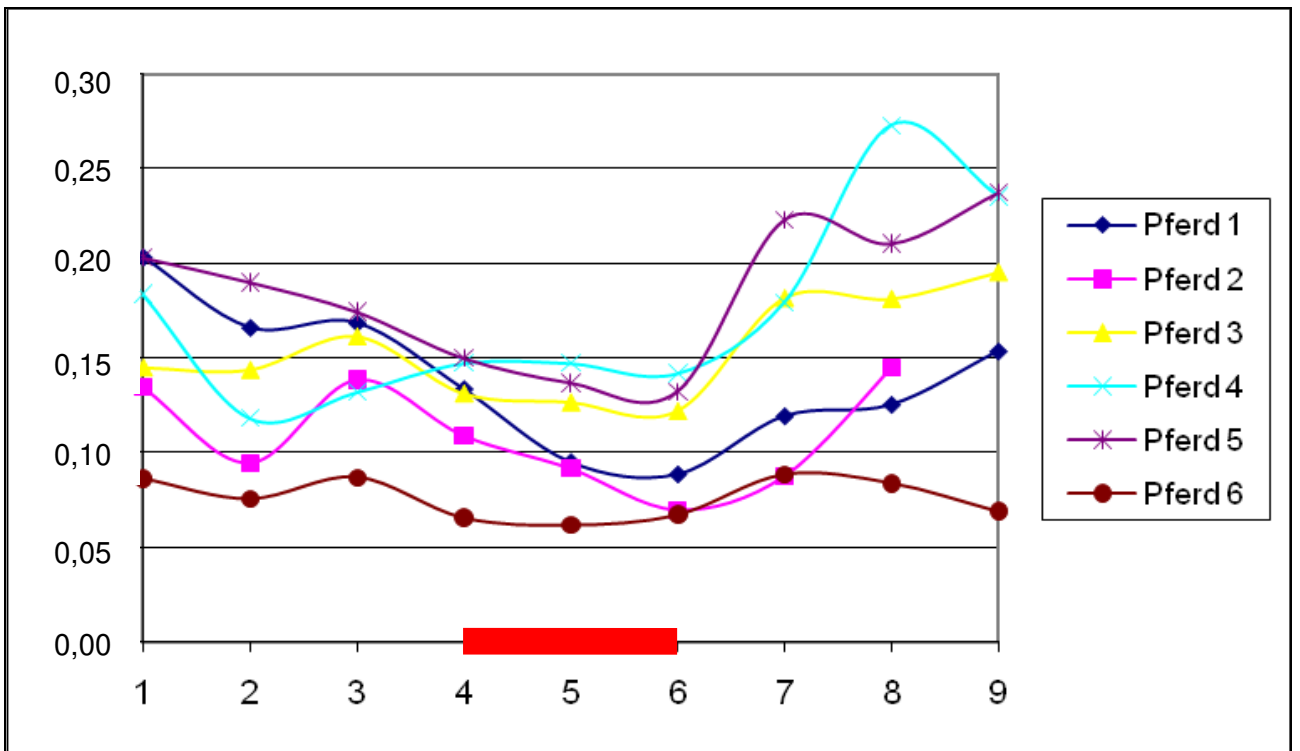


**Tabelle 6**

Individuelle Werte von Mittelwert und Standardabweichung für die Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei der Frequenz von 7 Hz.

Mittelwert und Standardabweichung der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s) bei 7 Hz

	<b>pre-treatment</b>		<b>treatment</b>		<b>post-treatment</b>	
	mean	sd	mean	sd	mean	sd
Carmen	0,49	0,05	0,47	0,05	0,72	0,16
Sally	0,67	0,18	0,59	0,09	0,65	0,19
Ramses	0,58	0,09	0,58	0,06	0,75	0,07
Sonja	0,47	0,03	0,53	0,04	0,78	0,04
Benno	0,48	0,08	0,58	0,11	0,77	0,07
Gustl	0,51	0,03	0,51	0,03	0,87	0,20
<b>mean</b>	<b>0,53</b>		<b>0,54</b>		<b>0,75</b>	
<b>sd</b>	<b>0,08</b>		<b>0,05</b>		<b>0,07</b>	



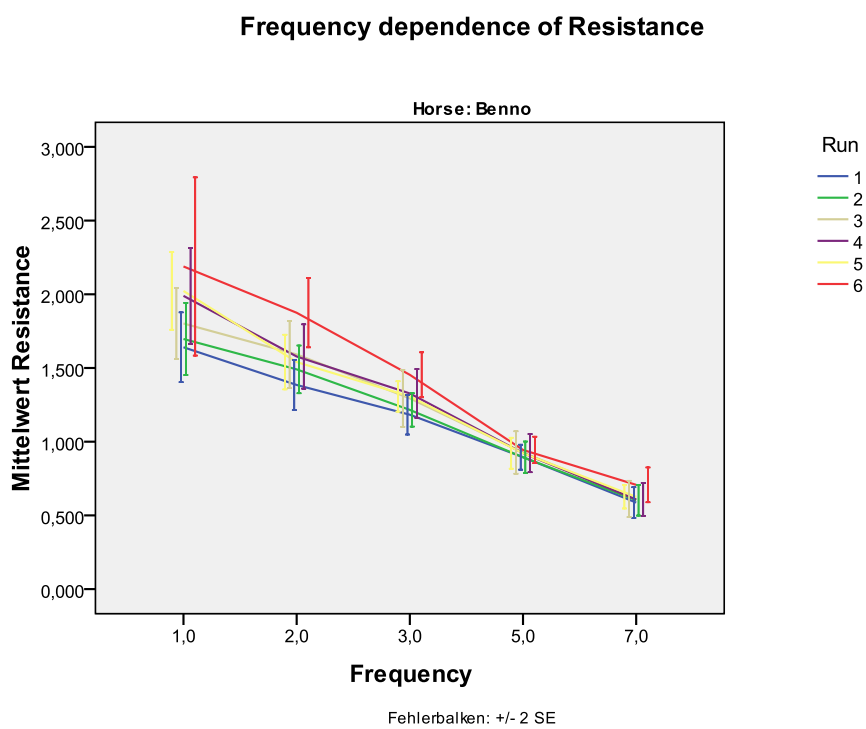
**Abb. 11**

Abbildung 11 zeigt den Verlauf der individuellen Resistance der Mittelwerte bei 1 Hz bei den sechs Pferden.

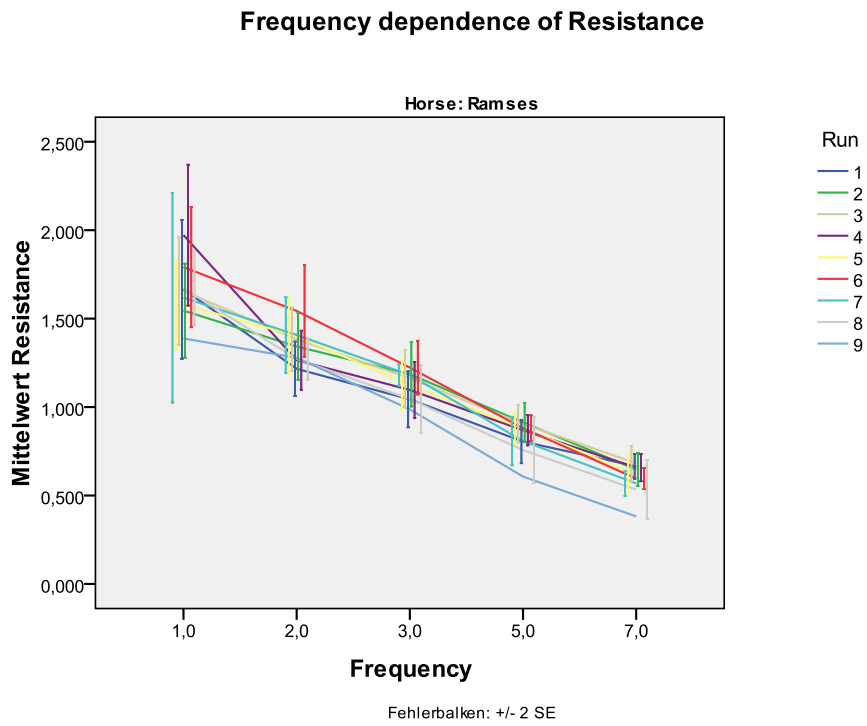
Auf der x-Achse sind die 9 unterschiedlichen Messungen aufgetragen, auf der y-Achse die Resistance in kPa/l/s.

Der rote Balken unten markiert die Messungen während des Einsatzes (treatment) von Cirotex liquid®.

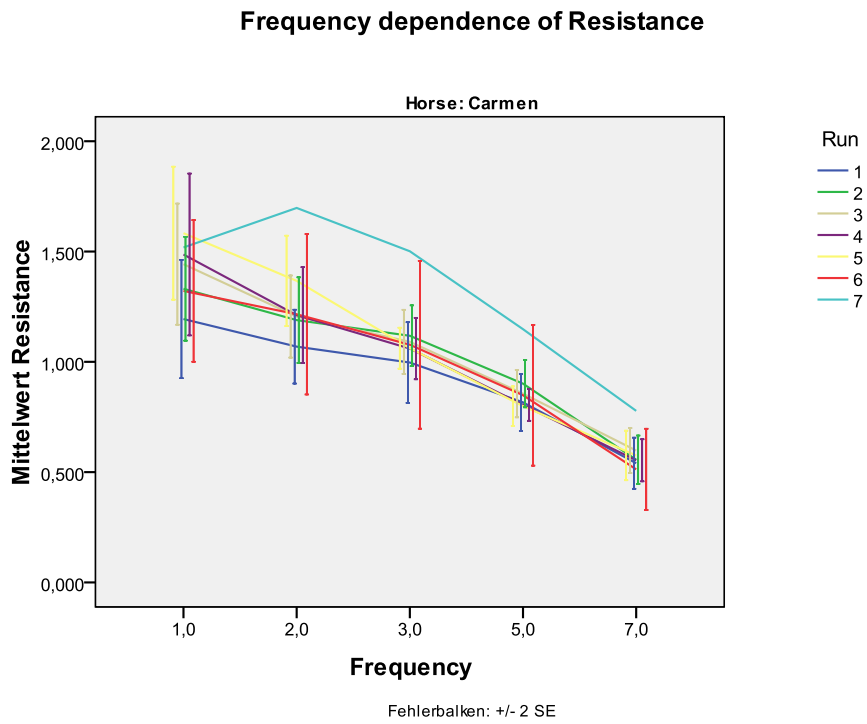
In den folgenden Abbildungen (12-17) ist grafisch bei jedem einzelnen Pferd die Frequenzabhängigkeit der Resistance dargestellt.



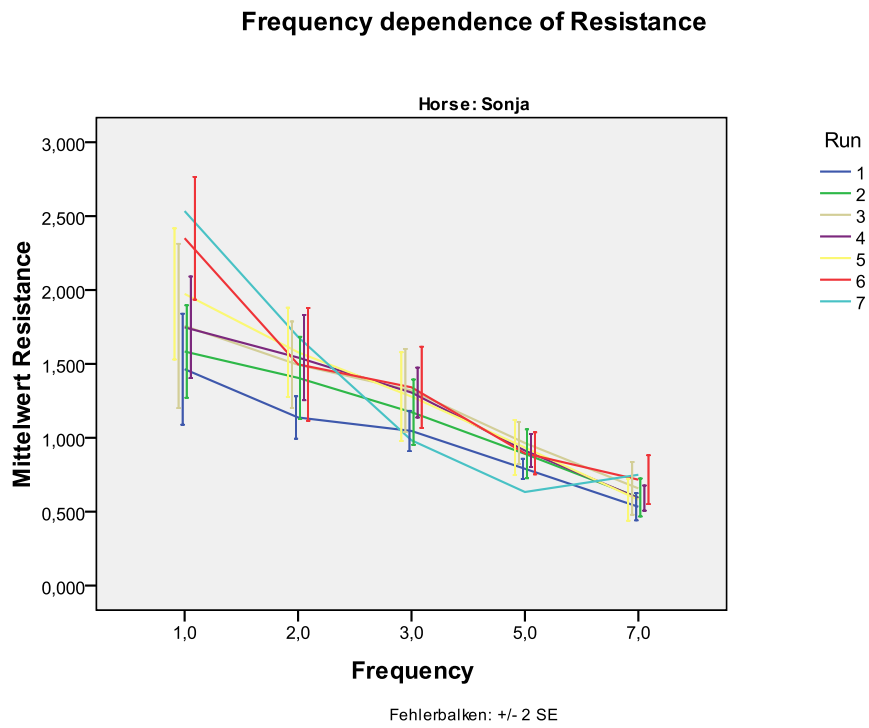
**Abb. 12**  
Frequenzabhängigkeit der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s)



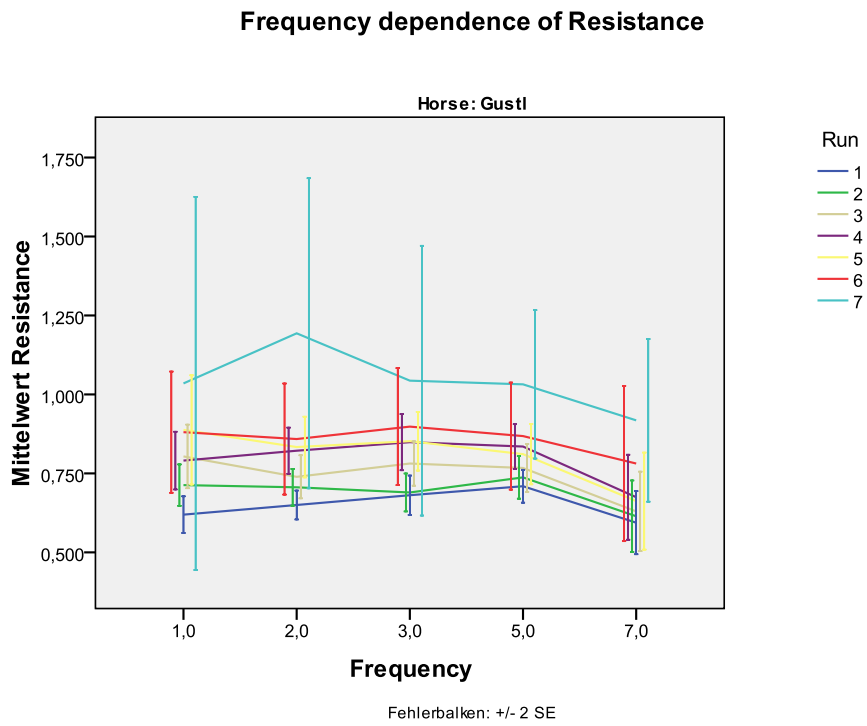
**Abb. 13**  
Frequenzabhängigkeit der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s)



**Abb. 14**  
Frequenzabhängigkeit der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s)

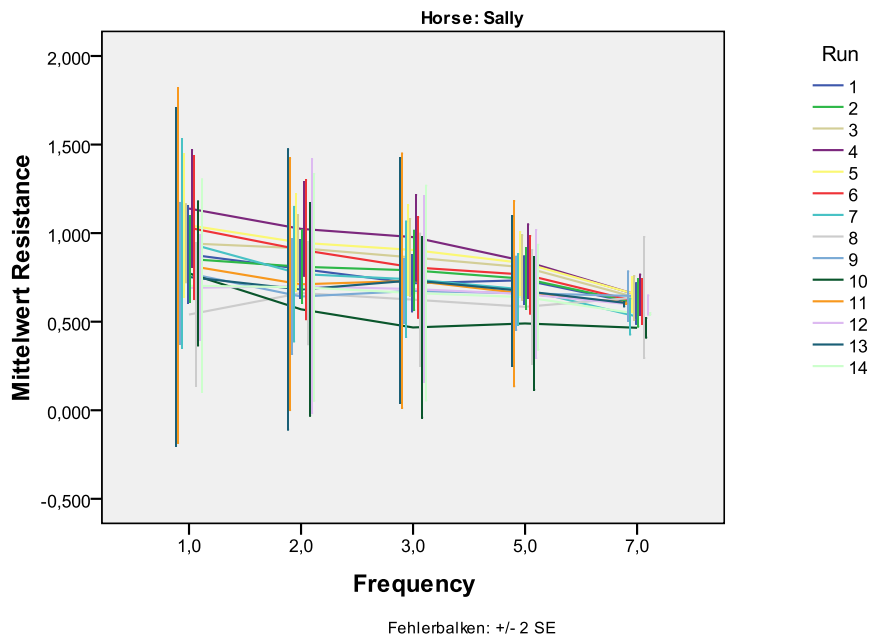


**Abb. 15**  
Frequenzabhängigkeit der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s)



**Abb. 16**  
Frequenzabhängigkeit der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s)

## Frequency dependence of Resistance



**Abb. 17**  
Frequenzabhängigkeit der Resistance (cmH<sub>2</sub>O/l/s)



## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war den therapeutischen Effekt eines flüssigen Ergänzungsfuttermittels (Cirotex liquid®) bei Pferden mit RAO festzustellen. Als Messmethode wurde die FOM gewählt und als der zu verbessernde Parameter die Resistance.

Die Resistance wurde dazu ausgewählt, weil sie von verschiedenen Untersuchern (HOFFMAN et al., 1999, 2002; KLEIN et al., 2005, 2006; VAN ERCK et al., 1998, 2004, 2006; YOUNG et al., 1997) als brauchbarer Parameter benützt wurde, um therapeutische Effekte von unterschiedlichsten Therapieformen bei RAO Patienten zu messen.

KLEIN et al. (2006) sind der Meinung, dass die Oszillometrie, im Vergleich zu der klassischen Messmethode, sensitiver ist, um die Resistance zu messen. Bei der klassischen Methode wird der Atemwegwiderstand aus dem intrapleuralem Druck, gemessen mit einem ösophagealen Ballonkatheter, und dem Luftstrom, berechnet. MARLIN et al. (2006) beschreiben das potentielle Problem des Ballonkatheters, dass darin besteht, dass der Schluckakt eine vorübergehende aber merkliche Veränderung im ösophagealen Tonus bewirkt, dass es dadurch zu einer Veränderung des Druckes und dadurch es oft zu Messschwankungen kommt. Die Oszillometrie ist im Hinblick auf Veränderungen der Lungenfunktion, nicht-invasiv und mehr sensitiv, als Messungen der Compliance und der Resistance.

Die Hypothese dieser Studie war, dass die Verabreichung dieses Mittels eine Reduzierung der Resistance in RAO-erkrankten Pferden bewirkt.

Um die Resistance zu messen, entschieden wir uns für das Verfahren der Oszillometrie nach YOUNG et al. (1989). Diese hat sich in den letzten Jahren neben den konventionellen Lungenfunktionsmessmethoden als experimentelle Methode etabliert.

YOUNG et al. (1997) befürworten für die Beurteilung von bronchialen Obstruktionen vor allem die Messergebnisse aus niedrigen Frequenzen im Bereich von 1 und 3 Hz. VAN ERCK et al. (2004a) fanden bei der Frequenz von 5 Hz signifikante Unterschiede zwischen an RAO erkrankten Pferden und gesunden Pferden. Basierend auf diesen Studien wählten wir für unsere Untersuchungen die Frequenzen 1 Hz, 2 Hz, 3 Hz, 5 Hz und 7 Hz. Unsere Ergebnisse decken sich mit den oben genannten Untersuchungen, da sich die signifikanten Abnahmen der Resistance (Tabelle 1, 2, 3 und 4) bei den niedrigsten Frequenzen (1, 2 und 3 Hz) ergaben.

Bei den Frequenzen 5 und 7 Hz (Tabelle 1, 5 und 6) war ein Anstieg des Mittelwertes der Resistance von der pre-treatment Phase in die treatment Phase ersichtlich.

VAN ERCK et al. (2006) fanden bei den Frequenzen 5 und 7 Hz auch keinen Abfall des Mittelwertes der Resistance. Dieses typische Frequenzabhängigkeitsverhalten von Resistance und Reactance kann mit einer erhöhten Resistance in den unteren Atemwegen, der Heterogenität der Zeitkonstanten und der Veränderungen in den elastischen Anteilen der Lunge erklärt werden (VAN ERCK et al., 2006).

Das Verhalten von Resistance und Reactance gemäß den Frequenzen unterscheidet sich signifikant gemäß dem Ausmaß der Bronchokonstriktion und ermöglicht dadurch eine

Differenzierung zwischen oberen und unteren Grad der Obstruktion durch die Oszillometrie. Die Eindringtiefe des Signals ist indirekt proportional zu seiner Frequenz, je tiefer die Frequenzen, desto tiefer ist das Eindringen des Signals in die Atemwege. D.h. tiefe (niedrige) Frequenzen repräsentieren die Resistance vom gesamten respiratorischen System, wobei hohe Frequenzen die extrathorakalen Atemwege, die Atemmaske und eventuell das Verbindungsstück abgrenzen.

In RAO erkrankten Pferden ist die Resistance vor allem bei den niedrigen Frequenzen erhöht und fällt bei den höheren Frequenzen ab. Bei Menschen ergab sich eine charakteristische negative Frequenzabhängigkeit (OOSTVEEN et al., 2003). Da sich die mechanischen Eigenschaften des respiratorischen Systems mit der Frequenz verändern, spricht man von einer Frequenzabhängigkeit. Auffällig war diese Frequenzabhängigkeit v.a. bei obstruktiven Lungenerkrankungen beim Pferd (YOUNG et al., 1997). YOUNG et al. (1997) bestätigen in ihrer Studie die Frequenzabhängigkeit der Resistance in RAO erkrankten Pferden. Die Frequenzabhängigkeit war nach der Verabreichung von Fenoterol reversibel und auch in Remission war sie nicht nachzuweisen.

YOUNG et al. (1997) weisen jedoch darauf hin, dass die Messung von  $\Delta P_{pl}$  – Änderungen ein sensitiverer Indikator für RAO ist, als die Bestimmung der Frequenzabhängigkeit der respiratorischen Mechanismen. In den Abbildungen 12 - 17 ist die Frequenzabhängigkeit jedes einzelnen Pferdes dargestellt. Bis auf das Pferd in Abbildung 16, ist eine negative Frequenzabhängigkeit zu sehen. Gerade die Pferde mit einer Frequenzabhängigkeit waren auch klare RAO-Fälle.

Neben Effekten der Frequenz haben auch die Körperposition und eventuell die Sedierung einen Einfluss auf die Messergebnisse. Eine Tiefhaltung des Kopfes, welche durch die Sedierung zustande kommt, durch die Veränderung des Winkels zwischen Kopf und Hals, beeinflusst die Resistance der oberen Atemwege stark (HOFFMAN, 2002).

DERKSEN et al. (2002) zeigten, dass die Streckung von Kopf und Hals die Strömung des Luftflusses durch die oberen Atemwege nur minimal beeinflusst, jedoch eine Beugung von Kopf und Hals eine Obstruktion der oberen Atemwege bewirkt und damit zu einem signifikanten Anstieg der Resistance führt. VAN ERCK et al. (2004) machten darauf aufmerksam, dass eine Standardisierung der Kopfposition notwendig sei, um eine Veränderung der Resistance, bedingt durch die veränderte Geometrie der Atemwege, vorzubeugen. Deshalb wurde in unserer Studie der Kopf der Pferde mittels einer individuell angepassten Kopfstütze unterstützt, um damit die Kopf-Hals-Position weitgehend konstant zu erhalten.

Um die Lungenfunktionsmessung durchzuführen, bringt die Sedierung des zu untersuchenden Patienten einige Vorteile mit sich. Sie erleichtert die Akzeptanz der Atemmaske, die Atmung wird regelmäßiger und niederfrequenter, sie reduziert die Reaktion der Pferde auf externe Geräusche und erlaubt, wie schon oben angeführt, eine Standardisierung der Kopf- und Halsposition (LAVOIE et al., 1992). Ein Nachteil einer Sedierung könnte der Anstieg der Resistance der oberen Atemwege sein. (HOFFMAN, 2002). So konnten KLEIN et al. (2006) mit der Impulsozillometrie Veränderungen auf die Atemwegsimpedanz an elf Pferden durch 0,6 mg Xylazin/kg KG feststellen. Eine signifikante Abnahme der Respirationsrate von 20,1 auf 15,1 pro Minute nach der Sedierung wurde festgestellt. Das Atemzugvolumen stieg

signifikant von 2,9 auf 4 Liter. Signifikante Veränderungen zeigten sich weiters bei der inspiratorischen Impedanz - die inspiratorische Resistance wurde mehr frequenzabhängig. Die expiratorischen Parameter blieben unverändert. Die Erklärung dafür ist, dass es im Weichteilgewebe der oberen Atemwege durch die Sedierung zu veränderten Bewegungen kommt. TOMASIC et al. (1997) haben die respiratorischen Mechanismen nach Sedierung, Anästhesie und endotrachealer Intubation an fünf gesunden Pferden untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Sedierung mit Xylazin zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Atemarbeit, der Resistance der Lunge und der oberen Atemwege führt.

HOFFMAN (2002) beschreibt, dass diurnale Einflüsse, welche sich auf die Resistance, Compliance und auf die ventilatorischen Parameter auswirken, berücksichtigt werden sollen. Abweichungen in der Lungenfunktion sind bei an RAO erkrankten Pferden am deutlichsten. HOFFMAN bezieht sich auf die aufgetretenen täglichen Veränderungen im Atemzugvolumen und auf die circadianen und monatlichen Veränderungen der Compliance, die bei an RAO erkrankten Pferden am größten waren. SCHMIDT (2005) fand, dass morgens die größten Werte der Resistance mittels FOM gemessen wurden. Deshalb wurden unsere Messungen immer zur selben Tageszeit durchgeführt.

Da nach ROBINSON et al. (2000) gewisse Punkte erfüllt sein müssen um von einer RAO sprechen zu können, rekrutierten wir für unsere Studie Pferde mit einem veränderten Zellbild der Bronchoalveolarlavage. Das Vorhandensein von mind. 25 % an neutrophilen Granulozyten bestätigt die Diagnose RAO (ROBINSON et al., 2001). Die BAL eines Pferdes (Carmen) unserer Studie zeigte nur einen 6 %igen Anteil an neutrophilen Granulozyten. HOFFMAN (2001) schreibt, dass die Verwendung der BAL alleine als Goldstandard problematisch ist, da Pferde auch ohne nachgewiesene Entzündungsmediatoren in der BAL Symptome einer Atemwegsdysfunktion zeigen können. Er schließt daraus, dass eine Kombination der Ergebnisse der BAL mit einer Atemwegshyperreagibilität und den Daten der Lungenmechanik die Einteilung eines Pferdes zu dieser Erkrankung (RAO) verbessern würde. Bei deutlich erhöhten neutrophilen Granulozyten in der BAL, in Verbindung mit den klinischen Symptomen kann jedoch auch ohne weitere Klassifizierungen von einer RAO gesprochen werden (ROBINSON et al., 2001).

Unsere Therapieergebnisse decken sich weitgehend mit vorausgegangenen Studien, sowohl mit pflanzlichen Präparaten, als auch mit den konventionellen Therapiemedikamenten wie Glukokortikoide und Bronchodilatoren.

Nur einige Studien haben bis jetzt die positive Wirkung von Glukokortikoiden und Bronchodilatoren auf die Lungenfunktion, gemessen mit der oszillometrischen Methode, gezeigt. PICANDET et al. (2003) untersuchten die Effizienz von Isoflupredon und Dexamethason an RAO erkrankten Pferden. Baseline-Daten wurden am Tag 0, 7 und 14 vor der treatment Phase (Tag 17, 21, 28) erhoben. Eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion war am Tag drei (Tag 17) nach Beginn der Therapie ersichtlich und hielt in der wash-out Phase (Tag 31, 35) an. Wie auch in unserer Studie ersichtlich, sinkt die Resistance und steigt die Compliance in der treatment Phase. In der wash-out Phase war wieder ein leichter Anstieg der Resistance zu sehen. CORNELISSE et al. (2004) untersuchten den Unterschied der Wirkung zwischen Dexamethason p.o. und Dexamethason i.v. Beide Verabreichungsformen ergaben einen signifikanten Abfall der Resistance und einen

signifikanten Anstieg der Compliance. Studien von LAPOINTE et al. (1993); AMMANN et al. (1998); RUSH et al. (1998) und ROBINSON et al. (2002) zeigten, dass Dexamethason die Compliance der Lunge signifikant verbessert und die Resistance signifikant gesenkt wird.

Wir wollten mit unserer Studie mit Cirotex liquid® eine Alternative zu den konventionellen Therapeutika aufzeigen, die manchmal mit Nebenwirkungen einhergehen können (DAVIS et al., 2002).

Alle in Cirotex liquid® verwendeten Pflanzenextrakte bekamen ihre positive Wirkung auf chronische Atemwegserkrankungen bereits in vorherigen Studien bestätigt. Interessant wäre, ob eine geringere Anzahl der verwendeten Inhaltsstoffe auch eine gleich gute Wirkung erzielen würde. Dafür wären Untersuchungen der Einzelkomponenten nötig. Weiters könnte auch die Plasmakonzentration der Komponenten (orale Verfügbarkeit) im Blut bestimmt werden.

Es wurde ein signifikanter Abfall der Resistance durch die Behandlung mit Cirotex liquid® festgestellt. Der Effekt blieb aber nicht lange erhalten, weil sich in der post-treatment Phase die Resistance schon nach einigen Tagen auf das gleiche Niveau wie vor der Behandlung steigerte (Tabelle 1). Der günstige Effekt ist zwar kurz aber unverkennbar präsent, da relativ rasch nach dem Ende der Behandlung die Resistance aller Pferde wieder angestiegen war (Tabelle 2-6).

Bei Versuchen von anderen Autoren mit unterschiedlichen pharmazeutischen Spezialitäten wurden unterschiedliche Dauereffekte wahrgenommen. VAN DEN HOVEN et al. (2003) zeigten, dass eine einmonatige Behandlung mit einem pflanzlichen Präparat die klinischen Symptome, die Compliance, den Lungendruck und die Resistance signifikant verbesserte. ANOUR et al. (2005) fanden eine Verbesserung der Lungenfunktion nach zweiwöchiger Fütterung eines pflanzlichen Präparates. Für die Wirksamkeit dieses Präparates war auch hier der erneute Anstieg der Resistance in der post-treatment Phase aussagekräftig. Für Cirotex liquid® konnte in diesem Versuch statistisch signifikant nachgewiesen werden, dass es zur Unterstützung in der Behandlung und in der Prävention von chronischen Lungenerkrankungen herangezogen werden kann.

Dieses Ergänzungsfuttermittel beinhaltet Flavonoiddrogen, Saponindrogen, Ätherisch-Öl-Drogen, Bitterstoffdrogen, Gerbstoffdrogen und Schleimstoffdrogen.

GERAETS et al. (2009) untersuchten die Wirkung der Flavonoide Quercetin, Tricetin, Fisetin und Flavone. Diese mindern die LPS-induzierte IL-8 Freisetzung in Lungenepithelzellen. Basierend auf der nachgewiesenen anti-inflammatorischen Aktivität der Flavonoide wird angenommen, dass diese sekundären Pflanzenstoffe in der Behandlung von entzündlichen Atemwegserkrankungen, etwa wie COPD, angewandt werden können. TABAK et al. (2001) untersuchten die Wirkung von Catechinen, Flavonolen und Flavonen auf die Lungenfunktion und auf die COPD-Symptome an 13.615 Erwachsenen. Das Ergebnis bestätigt den positiven Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Catechinen, Flavonolen und Flavonen mit der Lungenfunktion bzw. mit chronischem Husten und Atemlosigkeit.

Curcumin, das in der Gelbwurzel enthalten ist, reduziert die Symptome der Atemwegsentzündung wie Atemwegshyperreagibilität, Infiltration von Entzündungszellen und Expression von entzündlichen Zytokinen (MOON DONG-OH et al., 2008). In einer Studie an Ratten wurde experimentell ein Pfotenödem erzeugt und so die anti-inflammatorische Eigenschaft von Curcumin nachgewiesen. Die Gabe von Curcumin per os hat das Ödem in gleichem Ausmaß wie die Bezugssubstanz Phenylbutazon gehemmt. Die antioxidative Eigenschaft wurde an einer Untersuchung an Mäusen gezeigt. Die durch einen absichtlich herbeigeführten Entzündungsprozess angestiegene Lipidperoxidation wurde gehemmt (SCHNEIDER et al., 1999). Eine Studie an Meerschweinchen ergab, dass Curcumin eine Bronchodilatation bewirkte (AGGARWAL et al., 2009).

Für das Cineol, den Hauptwirkstoff des Eukalyptusöls, wurde am Kaninchen eine sekretionsfördernde Wirkung nachgewiesen (BOYD et al., 1971). Eukalyptusöl erwies sich im Tierversuch ebenfalls als bronchospasmolytisch (SCHÄFER u. SCHÄFER, 1982). Die gleiche Wirkung wurde für Eugenol, wie es im Nelkenöl vorkommt, festgestellt. An der Trachea des Meerschweinchens zeigte das Nelkenöl die stärkste spasmolytische Wirkung (WAGNER et al., 1986).

In einer Studie von GILLIS (1997) relaxierte Ginseng kontrahierte Gefäße in Hasenlungen und Mesenterialvenen von Hunden. GROSS et al. (2002) untersuchten den Effekt von Ginseng auf die Lungenfunktion, gemessen mittels Spirometrie, auf das maximale Spontanatmungsvolumen, auf den maximalen inspiratorischen Druck und auf die maximale Sauerstoffaufnahme in Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenfunktionserkrankung. Die Verbesserung der Vitalkapazität, des maximalen inspiratorischen Drucks und der Lungenfunktion zeigte, dass Ginseng die Belastbarkeit der Atemmuskulatur verbesserte, eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit erzielte und den Fluss der Atemluft, sowohl in den großen als auch in den kleinen Atemwegen, verbesserte.

SHEN et al. (2008) zeigten, dass bei Mäusen mit chronischem Asthma eine 28 tägige Behandlung mit Astragalus membranaceus signifikant die entzündliche Infiltration und die Mukussekretion im Lungengewebe reduzierte.

Welche dieser Inhaltsstoffe für die Verbesserung der Resistance verantwortlich sind, ist ungewiss. Man nimmt an, dass die Komponenten synergistisch wirken.

Obwohl die Hypothese unserer Studie bestätigt wurde, indem die Resistance signifikant reduziert wurde, sind mehr Versuche erforderlich, um unsere Ergebnisse weiter abzusichern und eine Wiederholbarkeit zu zeigen. Auch der Einsatz einer Kontrollgruppe, welche uns aus Mangel an RAO-erkrankten Pferden, verwehrt blieb, wäre empfehlenswert. Von Interesse wäre auch die Wirkung von Cirotex liquid® auf die Beschaffenheit des Schleimes in der Trachea und in den Bronchien zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

RAO, die recurrent airway obstruction, ist heutzutage ein zunehmendes Problem unserer Pferde. Sie resultiert aus der Unvereinbarkeit der Bedürfnisse zwischen Mensch und Pferd. Die Haltung mit ungenügender Frischluftzufuhr, auf staubiger Einstreu und mit schlechtem Management ist oft prädisponierend für die Entwicklung einer Lungenfunktionsstörung. Bei RAO handelt es sich um eine chronische Entzündung der unteren Atemwege, die aus der permanenten Reizung durch die Antigene zu einer Hyperreagibilität der Schleimhaut, dem Verlust der mukoziliären Clearance und mit einer Bronchokonstriktion einhergeht. Durch die Bronchialobstruktion ergibt sich eine Erhöhung der Resistance und eine Verringerung der Compliance. Dies führt zu einer Verlängerung der Expiration, zu Hypoventilation der Alveolen, folglich zu einer Hypoxämie und Hyperkapnie. Bei den betroffenen Pferden verursacht die Erkrankung eine reproduzierbare Serie an klinischen Symptomen, die je nach Schweregrad der Erkrankung variieren.

Das klinische Krankheitsbild reicht von geringgradigen Symptomen wie Husten - vor allem zu Beginn der Arbeit - und ggr. Leistungsintoleranz bis hin zu höhergradigen Beschwerden, die mit einer Erhöhung der Atemfrequenz in Ruhe, Atmung mit Hilfe der Abdominalmuskulatur und auskultatorischen Veränderungen einhergehen.

Als Therapiemaßnahme steht die Verbesserung des Managements an erster Stelle.

Die Studie von THOMSON u. MC PHERSON (1984); DERKSEN et al. (1985); ARMSTRONG et al. (1986); BROADSTONE et al. (1988), weist darauf hin, dass Pferde, die an RAO erkrankt waren und aus ihrer Umgebung genommen wurden, die klinischen Symptome sich einstellten. Sobald sie jedoch wieder in ihr altes Umfeld zurückgebracht wurden, verschlimmerte sich ihr Zustand zusehends.

Aus medikamenteller Sicht hat sich der Einsatz von Expektorantien und Bronchodilatoren als zielführend erwiesen.

Ergänzungsfuttermittel auf pflanzlicher Basis für die Unterstützung der Lungenfunktion finden heutzutage immer häufiger Anklang bei den Pferdebesitzern.

Ein solches Präparat namens Cirotex liquid® vertreibt die Firma NutriLabs (Nutritional Laboratories, Monmouth, UK). Dieses Ergänzungsfuttermittel für Pferde, welches für diese Studie verwendet wurde, besteht aus Mikronährstoffen die speziell auf den Atmungstrakt wirken sollen. Das flüssige Konzentrat beinhaltet traditionelle Lungenkräuter, sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe und ätherische Öle. Dem Präparat wird anekdotisch eine Wirkung auf die Symptomatik einer beeinträchtigten Lungenfunktion und eine Reduktion der Schleimproduktion zugesprochen.

Die Hypothese dieser Studie war die Frage, ob die Anwendung von Cirotex liquid® bei Pferden mit RAO zu einer signifikanten Reduktion der Resistance führt.

Für diese Studie wurden sechs an RAO erkrankte Pferde zweimal in der Woche über den Zeitraum von vier Wochen unter standardisierten Bedingungen mittels der forcierten oszillometrischen Methode gemessen. Es wurden insgesamt fünf Zyklen durchgeführt - jeweils bei den Frequenzen 1 Hz, 2 Hz, 3 Hz, 5 Hz und 7 Hz.

Anschließend wurde der Mittelwert der Impedanzen berechnet. Messungen mit einer Kohärenz von weniger als 80 % wurden verworfen.

Die Unterschiede zwischen den Werten der Resistance der Messtage wurden miteinander verglichen und auf ihre Signifikanz überprüft ( $p \leq 0,05$ ).

In der Woche zwei und drei erhielten die Pferde die vom Hersteller empfohlener Dosis an Cirotex liquid®.

Für die statistische Auswertung wurden die Basiswerte aus den ersten drei Messungsdurchgängen am 7., 4. und 0. Tag vor Beginn der Behandlung (pre-treatment) berechnet. Der Behandlungseffekt selbst wurde anhand der 6. Messung am 10. Tag bestimmt. Der posttherapeutische Effekt wurde aus den Messungen am 2., 5. und 9. Tag nach der Beendigung der Therapie berechnet (post-treatment).

Die Hypothese dieser Studie, welche die Reduzierung der Resistance in RAO-erkrankten Pferden durch Fütterung eines flüssigen Ergänzungsfuttermittels auf pflanzlicher Basis untersuchte, wurde bestätigt.

Es wurde ein signifikanter Abfall der Resistance während der Behandlung mit Cirotex liquid® erreicht.

Diese statistisch signifikanten Veränderungen sind in dem für die Bronchiolen zuständigen Frequenzbereich gemessen worden.

## 6 Summary

RAO, recurrent airway obstruction, has nowadays become an increasing problem for our horses, resulting from incompatible needs of man and horse. Keeping horses under bad management within adequate supply of fresh air and dusty bedding poses a frequent predisposition for the development of pulmonary dysfunction.

RAO is a chronic small airway inflammation caused by constant antigenic irritation and leading to mucosal hyperreactivity, loss of mucociliary clearance and bronchoconstriction resulting in increased airway resistance and a reduction in lung elasticity (compliance). This leads to prolonged expiration and alveolar hypoventilation, expressed in hypoxemia and hyperkapnia.

Affected horses show a reproducible number of clinical symptoms which vary depending on the severity of the condition. The clinical picture ranges from minor signs like coughing – especially when starting to work – and minor exercise intolerance to more pronounced symptoms such as increased respiratory rate at rest, respiration facilitated by the abdominal muscles and changes observed by auscultation.

Therapy should primarily be aimed at improving management. A paper by THOMSON u. MC PHERSON (1984); DERKSEN et al. (1985); ARMSTRONG et al. (1986); BROADSTONE et al. (1988) points out that horses suffering from RAO ceased to show clinical symptoms when removed from their environment and resumed to show significant symptoms again when being brought back to the same.

For medication the use of expectorants and bronchodilators has proved useful.

Feed supplements based on plants to support lung function are in increasing demand from horse owners. One such product named Cirotex liquid® is marketed by NutriLabs (Nutritional Laboratories, Monmouth, UK) and was used for this trial. It is a plant based feed supplement for horses providing micronutrients meant to act specifically on the lung. The liquid concentrate consists of traditional pulmonary herbs, secondary plant ingredients and essential oils. Anecdotal reports suggest a positive influence on impaired lung function and a reduction of mucous production.

The hypothesis of our study was the question whether the application of Cirotex liquid® can result in a significant reduction of airway resistance.

For this trial 6 horses suffering from RAO were measured twice a week for 4 weeks under standardised conditions by forced oscillometry, in total measuring 5 cycles, each at frequencies of 1 Hz, 2 Hz, 3 Hz, 5 Hz and 7 Hz and followed by calculation of mean impedance values (excluding measurements with a coherence of less than 80 %). The differences between resistance values measured on the various days were compared and checked for significance ( $p \leq 0,05$ ).

In week 2 and 3 the horses received Cirotex liquid® at the manufacturer's recommended dose. Measurements 1, 2 and 3 were summarised as pre-treatment. Measurements 4 and 5 were summarised as treatment. Measurement 6 was performed at the end of the treatment period with Cirotex liquid® and measurements 7, 8 and 9 were summarised as post-treatment. The mean values were significant in relation to supplementation with Cirotex liquid® measured on 1 Hz, 2 and 3 Hz.



The hypothesis for this trial suggesting a reduction of airway resistance in horses suffering from RAO was confirmed: a significant reduction in airway resistance was achieved. The changes of statistical significance were measured at frequencies relevant for the bronchioles.

## 7 Literaturliste

AGGARWAL, B. B., HARIKUMAR, K. B. (2009): Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases.

The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Volume 41, Issue 1, Pages 40-59

AMMANN, V. J., VRINS, A. A., LAVOIE, J. P. (1998): Effects of inhaled beclomethasone dipropionate on respiratory function in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Equine vet. J. 30(2) 152-157

ANOUR, R., LEINKER, S., VAN DEN HOVEN, R. (2005): Improvement of the lung function of horses with heaves by treatment with a botanical preparation for 14 days.

The Veterinary Record 157, 733-736

BHAUMIK, S., JYOTHI, M. D., KHAR, A. (2000): Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells.

FEBS Lett. 483, 78-82

BISHT, K., WAGNER, K-H., BULMER, A. C. (2009): Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA-protective dietary compounds.

Toxicology, Article in Press

BOYD, E. M., SHEPPARD, E. P. (1971): An Autumn-Enhanced Mucotropic Action of Inhaled Terpenes and Related Volatile Agents.

Pharmacology 1971; 6:65-80

BROUET, I., OHSHIMA, H. (1995): Curcumin, an anti-tumor promoter and antiinflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 206, 533-540

CORNELISSE, C. J., ROBINSON, N. E., BERNEY, C. E. A., KOBE, C. A., BORUTA, D. T., DERKSEN, F. J. (2004): Efficacy of oral and intravenous dexamethasone in horses with recurrent airway obstruction.

Equine vet. J. 36(5) 426-430

DAVIS, E., RUSH, B. (2002): Equine recurrent airway obstruction: pathogenesis, diagnosis, and patient management.

Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, Volume 18, Issue 3, Pages 453-467

DEATON, C. M., MARLIN, D. J., SMITH, N. C., ROBERTS, C. A., HARRIS, P. A., KELLY, F. J. & SCHROTER, R. C. (2002): Antioxidant supplementation and pulmonary function at rest and exercise.

Equine Vet. J. Suppl. 34: 58-65.

- DEATON, C. M., MARLIN, D. J., SMITH, N. C., HARRIS, P. A., SCHROTER, R. C., KELLY, F. J. (2004): Antioxidant Supplementation in Horses Affected by Recurrent Airway Obstruction.  
The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr. 134:2065S-2067S
- DERKSEN, F. J., SCOTT, J. S., MILLER, D. C., SLOCOMB, R. F. & ROBINSON, N. E. (1985): Bronchoalveolarlavage in ponies with recurrent airway obstruction (heaves).  
Review of Respiratory Disease, 132, 1066-70
- DERKSEN, F. J. (1993): Chronic obstructive pulmonary disease (heaves) as an inflammatory condition.  
Equine Veterinary Journal, 25, 257-8
- DERKSEN, F. J., ROBINSON, N. E., (2002): Overview of the Equine Respiratory System. In: LEKEUX, P. (Ed.): Equine Respiratory Diseases. Wiley-Blackwell
- DIXON, P. M., RAILTON, D. I., MCGORUM, B. C. (1995d): Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases. Part 4: Treatments and reexamination findings.  
Equine vet. J. 27, 436-439
- DUBOIS, A., BRODY, A., LEWIS, D., FRANKLIN, B. B. (1956): Oscillation mechanics of lungs and chest in man.  
J Appl Physiol 1956; 8:587-594
- EBERMANN, R., ELMADFA, E. (2007): Physiologische Wirkung der Flavonoide. In: Lehrbuch Lebensmittelchemie und Ernährung. Springerverlag Wien. 206-207
- GERAETS, L., HAEGENS, A., BRAUERS, K., HAYDOCK, J. A., VEMOOY, J. H. J., WOUTERS, E. F. M., BAST, A., HAGEMAN, G. J. (2009): Inhibition of LPS-induced pulmonary inflammation by specific flavonoids.  
Biochemical and Biophysical Research Communications 382; 598–603
- GILLESPIE, J. R., TYLER, W. S. (1967a,b): Quantitative electron microscopy of the interalveolar septa of the horse lungs.  
Am Rev. Resp. Dis. 95:477-484, 4854-490
- GILLIS, C. N. (1997): Panax ginseng Pharmacology: A Nitric Oxide Link?  
Biochemical Pharmacology, Volume 54, Issue 1, Pages 1-8
- GROS, G., (2005): Atmung. In: Von Engelhardt Wolfgang, Breves Gerhard, (Ed.): Physiologie der Haustiere. Enke, Stuttgart. 230-261
- GROSS, D., SHENKMAN, Z., BLEIBERG, B., DAYAN, M., GITTELSON, M., EFRAT, R. (2002): Ginseng improves pulmonary functions and exercise capacity in patients with COPD.  
Monaldi Arch Chest Dis, 2002; 57: 5–6, 242–246

HOFFMAN, A. M. (1999): Programme of lung function testing horses with suspected small airway disease.

Equine Vet Educ, 11:322-328

HOFFMAN, A. M. (2002): Clinical Application of Pulmonary Function Testing in Horses. In: Lekeux P. (Ed.): Equine Respiratory Diseases. Wiley-Blackwell.

International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

HOFFMAN, A. M., MAZAN, M. (1998a): Xylazine effects on oscillatory mechanics in horses. In: Proceedings of the World Equine Airways Symposium, University of Guelph

HOFFMAN, A. M., MAZAN, M. u. ELLENBERG, B. S. (1998b): Association between bronchoalveolar lavage cytologic features and airway reactivity in horses with a history of exercise intolerance.

American Journal of Veterinary Research 59, 176-181

JACKSON, C. A., ROBINSON, N. E., BERNEY, C. E. A., JEFCOAT, A. M., DERKSEN, F. J. (1999): Prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves).

Proc. Am. Ass. equine Practnrs. 45, 304-305

KAUP, F. J., DROMMER, W., DEEGEN, E. (1990): Ultrastructural findings in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). I: Alterations of the larger conducting airways.

Equine Vet J. 22(5), 343-8

KIRKHAM, P., RAHMAN, I. (2006): Oxidative stress in asthma and COPD: Antioxidants as a therapeutic strategy.

Pharmacology & Therapeutics, Volume 111, Issue 2, Pages 476-494

KIRSCHVINK, N., FIEVEZ, L., BOUGNET, V., ART, T., DEGAND, G., SMITH, N., MARLIN, D., ROBERTS, C., HARRIS, P., LEKEUX, P. (2002): Effect of nutritional antioxidant supplementation on systemic and pulmonary antioxidant status, airway inflammation and lung function in heaves-affected horses.

Equine Veterinary Journal, Volume 34 Issue 7, Pages 705 – 712

KLEIN, C., SMITH, H.-J., REINHOLD, P. (2006): The use of impulse oscillometry for separate analysis of inspiratory and expiratory impedance parameters in horses: Effects of sedation with xylazine.

Research in Veterinary Science, Volume 80, Issue 2, Pages 201-208

KOLM, G., ZAPPE, H., RIEDELBERGER, K., VAN DEN HOVEN, R., SCHMID, R. (2003): Efficacy of montelukast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in five horses.

The Veterinary Record, Vol 152, Issue 26, 804-806

- LAPOINTE, J. M., LAVOIE, J. P., VRINS, A. A. (1993): Effects of triamcinolone acetonide on pulmonary function and bronchoalveolar lavage cytologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease.  
Am. J. vet. Res. 54. 1310-1316
- LAVOIE, J. P., PASCOE, J. R., KUPERSHOEK, C. J. (1992): Effect of head and neck position on respiratory mechanics in horses sedated with xylazine.  
American Journal of Veterinary Research 53, 1652-1657
- LE NINIVIN, A., CLOSE, R., ART, T., et al. (1991): Pulmonary function testing in horses by the monofrequency forced oscillation method: a preliminary study. In: Proceedings of the 10th Comp Resp Soc Meet 1991.
- LEYCK, E., ETSCHENBERG, E., HADDING, U., WINKELMANN, J. (1983): A new model of acute inflammation: Cobra venom factor induced paw oedema.  
Inflammation Research, Birkhäuser Basel, Volume 13, Numbers 5-6
- LI, H., VAN BERLO, D., SHI, T., SPEIT, G., KNAAPEN, A. M., BORM, P. J. A., ALBRECHT, C., SCHINS, R. P. F. (2008): Curcumin protects against cytotoxic and inflammatory effects of quartz particles but causes oxidative DNA damage in a rat lung epithelial cell line.  
Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 227, Issue 1, Pages 115-124
- MARLIN, D. J., DEATON, C. M. (2006): Pulmonary Function Testing. In: MC GORUM, B. C., ROBINSON, N. E., DIXON, P. M., SCHUMACHER, J. (Ed): Equine respiratory medicine and surgery. Saunders, Elsevier, München. 211-234
- MARTI, E., GERBER, H., ESSICH, G., OULEHIA, J. & LAZARY, S. (1991): The genetic basis of equine allergic diseases 1. Chronic hypersensitivity bronchitis.  
Equine Veterinary Journal, 23, 457-60
- MC GORUM, B. C., DIXON, P. M. & HALLIWELL, R. E. W. (1993): Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens.  
Equine Veterinary Journal, 25, 261-7
- MOON, D., KIM, M., LEE, H., CHOI, Y., PARK, Y., HEO, M., KIM, G. (2008): Curcumin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by regulating nitric oxide.  
Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 375, Issue 2, Pages 275-279
- MÜLLER, P., DEEGEN, E., FISTER, D. (1983): Über den Einfluß der Belastung auf die Atemmechanik bei lungengesunden und lungenkranken Pferden.  
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.

NEUHAUS, S., BRUENDLER, P., FREY, C. F., GOTTSTEIN, B., DOHERR, M. G., GERBER, V. (2010): Increased Parasite Resistance and Recurrent Airway Obstruction in Horses of a High-Prevalence Family.

*J vet Int Med*, 24, 407-413

OHNESORGE, B., TRÖTSCHHEL, C. H., DEEGEN, E. (1998a): Bestimmung von Totraum und expiratorischem Mischluftvolumen zur Diagnostik chronischer Lungenerkrankungen beim Pferd.

*Pferdeheilkunde* 14, 450-455

OHNESORGE, B., TRÖTSCHHEL, C. H., DEEGEN, E. (1998b): Diagnostic value of capnography in horses with COPD.

Proceedings of the 5th WEVA Congress, 1 part. *Rivista SIDI* 4, 65-69

OOSTVEEN, E., MacLEOD, D., LORINO, H., FARRE, R., HANTOS, Z., DESAGER, K., MARCHAL, F. (2003): The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments.

*Eur Respir J*; 22: 1026–1041

PICANDET, V., LEGUILLETTE, R., LAVOIE, J. P. (2003): Comparison of efficacy and tolerability of isoflupredone and dexamethasone in the treatment of horses affected with recurrent airway obstruction ('heaves').

*Equine vet. J.* 35(4) 419-424

RADAD, K., GILLE, G., LINLIN, L., RAUSCH, W. D. (2006): Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders.

*Journal of Pharmacological Sciences* 100, 175–186

REICHLING, J., GACHNIAN-MIRTSHEVA, R., FRATER-SCHRÖDER, M. (2005): Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe-phytochemische und phytopharmakologische Grundlagen. In: *Heilpflanzenkunde für Tierärzte*. Springer Berlin Heidelberg. 30-31

ROBINSON, N. E., DERKSEN, F. J., OLSZEWSKI, M. A., BUECHNER-MAXMWELL, V. A. (1996): The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses.

*British Veterinary Journal*, Volume 152, Issue 3, Pages 283-306

ROBINSON, N. E., et al. (2001): International Workshop on Equine Chronic Airway Disease.

*Equine vet. J.* 33 (1), 5-19

ROBINSON, N. E., JACKSON, C., JEFCOAT, A., BERNEY, C., PERONI, D., DERKSEN, F. J. (2002): Efficacy of three corticosteroids for the treatment of heaves.

*Equine vet. J.* 34(1) 17-22

ROSSOW, N. (1995): *Innere Medizin für Tierärzte*. UTB, Stuttgart. 110-113

- RUSH, B. R., RAUB, E. S., RHOADS, W. S., FLAMINIO, M. J., MATSON, C. J., HAKALA, J. E., GILLESPIE, J. R. (1998): Pulmonary function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively.  
Am. J. vet. Res. 59. 1039-1043
- SCHÄFER, R. u. SCHÄFER, W. (1982): Die perkutane Resorption verschiedener Terpene - Menthol, Campher, Limonen, Isobornylacetat,  $\alpha$ -Pinen – aus Badezusätzen.  
Arzneimittelforschung 32(1): 56-58
- SCHILCHER, H., KAMMERER, S., VOLKMANN, D. (2007): Leitfaden Phytotherapie.  
Elsevier, München.
- SCHMIDT, C. (2005): Tageszeitliche Einflüsse auf die Lungenfunktion von Pferden gemessen mittels forcierter Oszillometrie (FOM).  
Diss., Vet. med. Univ. Wien.
- SCHNEIDER, G., HILLER, K. (1999): Arzneidrogen. Spektrum, Heidelberg, Berlin, Oxford.
- SHEN, H., WANG, K., LI, W., YING, Y., GAO, G., LI, X., HUANG, H. (2008): Astragalus membranaceus prevents airway hyperreactivity in mice related to Th2 response inhibition.  
Journal of Ethnopharmacology, Volume 116, Issue 2, Pages 363-369
- STEIN Dr., M. (2010)  
[WWW Dokument]  
<http://www.animal-health-online.de/drms/rinder/oregano.htm>  
[Datum des letzten Zugriffs: 2010-06-22]
- SURH, Y. J., CHUN, K. S., CHA, H. H., HAN, S. S., KEUM, Y. S., PARK, K. K., LEE, S. S. (2001): Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- $\kappa$ B activation.  
Mutat. Res. 480–481, 243–268.
- TABAK, C., ARTS, I. C. W., SMIT, H. A., HEEDERIK, D., KROMHOUT, D. (2001): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Intake of Catechins, Flavonols, and Flavones  
Am J Respir Crit Care Med Vol 164. pp 61–64
- THOMSON, J. R., McPHERSON, E. A. (1984): Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease.  
Equine vet. J. 16, 35-38
- TOMASIC, M., MANN, L. S., SOMA, L. R. (1997): Effects of sedation, anesthesia and endotracheal intubation on respiratory mechanics in adult horses.  
Am J Vet Res; 58(6):641-6

VAN DEN HOVEN, R., ZAPPE, H., ZITTERL-EGLESEER, K., JUGL, M., FRANZ, C. (2003): Study of the effect of Bronchipret on the lung function of five Austrian saddle horses suffering recurrent airway obstruction.

The Veterinary Record, Vol 152, Issue 18, 555-557

VAN ERCK, E., KIRSCHVINK, N., BUREAU, F., et al. (1998): Determination of normal values of respiratory resistance with impulse oscillometry in healthy horses. In: Proceedings of the World Equine Airway Symp 1998; 33

VAN ERCK, E., VOTION, D., ART, T., LEKEUX, P. (2004): Measurement of respiratory function by impulse oscillometry in horses.

Equine Veterinary Journal 36, 21-28

VAN ERCK, E., VOTION, D., KIRSCHVINK, N., GENICOT, B., LINDSEY, J., ART, T., LEKEUX, P. (2004): Influence of breathing pattern and lung inflation on impulse oscillometry measurements in horses.

The Veterinary Journal, Volume 168, Issue 3, Pages 259-269

VAN ERCK, E., VOTION, D., ART, T., LEKEUX, P. (2006): Qualitative and quantitative evaluation of equine respiratory mechanics by impulse oscillometry.

Equine vet. J. 38(1) 52-58

WAGNER, H., WIERER, M., BAUER, R. (1986): In vitro Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by Essential Oils and Phenolic Compounds.

Planta Med. 52(3):184-7

WAGNER, H. (1999): Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

WILLIAMS, C. A., LAMPRECHT, E. D. (2008): Some commonly fed herbs and other functional foods in equine nutrition: A review.

The Veterinary Journal, Volume 178, Issue 1, Pages 21-31

YOUNG, S. S., HALL, L. W. (1989): A rapid, non-invasive method for measuring total respiratory impedance in the horse.

Equine Vet J 1989; 21:99-105

YOUNG, S. S., TESAROWSKI, D. (1994): Respiratory mechanics of horses measured by conventional and forced oscillation techniques.

J Appl Physiol; 76:2467-2472

YOUNG, S. S., TESAROWSKI, D., VIEL, L. (1997): Frequency dependence of forced oscillatory respiratory mechanics in horses with heaves.

Journal of Applied Physiology, Vol. 82, No. 3, pp. 983-987



## 8 Anhang

Tabelle 1 zeigt die Werte der Resistance über die Frequenz 1 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 1: Resistance in kPa/l/s bei 1 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
Pre	post	-,098	,144	28,923	,503	-,393	,197
	treat	,469*	,156	89,094	,003	,158	,779
Treat	post	-,567*	,153	104,515	,000	-,870	-,264
	pre	-,469*	,156	89,094	,003	-,779	-,158

\* Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

Tabelle 1 zeigt, dass der Vergleich von der Differenz der Mittelwerte „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,469), „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,567) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,469), sich signifikant verändert haben.

Tabelle 1a

**Schätzungen**

Resistance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	1,756	,106	23,322	1,536	1,975
pre	1,658	,103	23,655	1,444	1,871
treat	1,189	,140	68,871	,909	1,468

Tabelle 1a zeigt eine signifikante Veränderung des geschätzten Mittelwertes bei der Frequenz von 1 Hz. Vor dem Einsatz von Cirotex liquid® beträgt der Mittelwert der Resistance 1,658, während des Einsatzes kommt es zu einer Abnahme auf den Wert 1,189 und nach dem Einsatz folgt wieder ein Anstieg auf 1,756.

Tabelle 1b zeigt die Werte der Reactance über die Frequenz 1 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 1b: Reactance in kPa/l/s bei 1 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
post	pre	-5,230E-5	,028	50,468	,999	-,057	,057
	treat	-,263*	,026	43,772	,000	-,316	-,211
treat	post	,263*	,026	43,772	,000	,211	,316
	pre	,263*	,030	43,914	,000	,203	,324

\* Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant

Tabelle 1b zeigt, dass der Vergleich von der Differenz der Mittelwerte „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,263), „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,263) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,263), sich signifikant verändert haben.

Tabelle 1c

**Schätzungen**

Reactance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	-,388	,017	38,977	-,422	-,353
pre	-,388	,023	24,871	-,434	-,341
treat	-,124	,020	19,051	-,165	-,083

Tabelle 1c zeigt eine signifikante Veränderung des geschätzten Mittelwertes bei der Frequenz von 1 Hz. Vor dem Einsatz von Cirotex liquid® beträgt der Mittelwert der Reactance 0,388, während des Einsatzes kommt es zu einer Abnahme auf den Wert 0,124 und nach dem Einsatz folgt wieder ein Anstieg auf 0,388.

Tabelle 1d

1 Hz: Mittelwert und Standardabweichung bei Durchgang 1 - 9

event	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1,0	,906	,024	89,069	,859	,953
2,0	,912	,022	99,431	,867	,956
3,0	,917	,022	98,948	,873	,961
4,0	,933	,023	109,651	,887	,979
5,0	,948	,023	104,296	,903	,994
6,0	,938	,022	103,177	,893	,982
7,0	,961	,022	102,256	,917	1,006
7,1	,938	,053	137,691	,833	1,044
8,0	,919	,023	110,247	,874	,964
9,0	,837	,021	75,372	,795	,878

Tabelle 2 zeigt die Werte der Resistance über die Frequenz 2 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 2: Resistance in kPa/l/s bei 2 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
pre	post	,397*	,124	72,788	,002	,151	,643
	treat	,525*	,097	196,776	,000	,333	,717
treat	post	-,128	,097	194,994	,190	-,320	,064
	pre	-,525*	,097	196,776	,000	-,717	-,333

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

Der Vergleich aus Tabelle 2 zwischen „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“, (0,397) „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,525) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,525) zeigt signifikante Veränderungen in der Differenz der Mittelwerte.

Tabelle 2a

**Schätzungen**

Resistance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	1,084	,114	13,019	,837	1,331
pre	1,481	,116	13,381	1,232	1,731
treat	,956	,118	17,616	,709	1,204

Tabelle 2a zeigt signifikante Unterschiede an den Mittelwerten bei 2 Hz. Vor dem Einsatz von Cirotex liquid® betrug der Mittelwert der Resistance 1,481, während des Einsatzes ist ein Abfall auf 0,956 zu verzeichnen und nach dem Einsatz folgt wieder ein Anstieg auf 1,084. Tabelle 2b zeigt die Werte der Reactance über die Frequenz 2 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

**Paarweise Vergleiche**

Tabelle 2b: Reactance in kPa/l/s bei 2 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
post	pre	,029	,029	102,822	,309	-,027	,086
	treat	-,302 <sup>*</sup>	,034	91,481	,000	-,369	-,235
treat	post	,302 <sup>*</sup>	,034	91,481	,000	,235	,369
	pre	,331 <sup>*</sup>	,018	14,899	,000	,293	,369

\*Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant

Der Vergleich aus Tabelle 2b zwischen „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“, (0,302) „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,302) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,331) zeigt signifikante Veränderungen in der Differenz der Mittelwerte.

Tabelle 2c

**Schätzungen**

Reactance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	-,449	,029	102,822	-,505	-,392
pre	-,478	,000	2,E15	-,478	-,478
treat	-,147	,018	14,899	-,185	-,109

Tabelle 2c zeigt signifikante Unterschiede an den Mittelwerten bei 2 Hz. Vor dem Einsatz von Cirotex liquid® betrug der Mittelwert der Reactance 0,478, während des Einsatzes ist ein Abfall auf 0,147 zu verzeichnen und nach dem Einsatz folgt wieder ein Anstieg auf 0,449.



Tabelle 2d

2 Hz: Mittelwert und Standardabweichung bei Durchgang 1 - 9

**Schätzungen**

event	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1,0	,961	,015	68,604	,932	,990
2,0	,978	,013	70,970	,951	1,005
3,0	,975	,013	76,534	,949	1,002
4,0	,984	,014	87,397	,957	1,011
5,0	,966	,013	84,624	,939	,992
6,0	,962	,013	83,220	,936	,989
7,0	,973	,013	80,740	,947	,999
7,1	,997	,028	209,419	,942	1,053
8,0	,981	,013	79,471	,954	1,008
9,0	,924	,014	57,370	,896	,951

Tabelle 3 zeigt die Werte der Resistance über die Frequenz 3 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 3: Resistance in kPa/l/s bei 3 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
Pre	post	,345 <sup>*</sup>	,098	56,072	,001	,149	,542
	treat	,497 <sup>*</sup>	,080	182,139	,000	,339	,655
Treat	post	-,152	,080	179,146	,059	-,310	,006
	pre	-,497 <sup>*</sup>	,080	182,139	,000	-,655	-,339

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

Signifikante Unterschiede in Tabelle 3 ergeben sich beim Vergleich zwischen „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,345), „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,497) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,497).

Tabelle 3a

**Schätzungen**

Resistance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	,918	,084	15,348	,740	1,097
pre	1,263	,085	16,030	1,083	1,444
treat	,766	,089	25,307	,584	,949

In Tabelle 3a verändert sich der Mittelwert der Resistance von 1,263 „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ auf 0,766 „Einsatz von Cirotex liquid®“ und auf 0,918 „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“.

Tabelle 3b zeigt die Werte der Reactance über die Frequenz 3 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 3b: Reactance in kPa/l/s bei 3 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
post	pre	,026	,036	96,916	,462	-,045	,098
	treat	-,288*	,034	91,867	,000	-,355	-,220
treat	post	,288*	,034	91,867	,000	,220	,355
	pre	,314*	,017	6,891	,000	,275	,353

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

Signifikante Unterschiede in Tabelle 3b ergeben sich beim Vergleich zwischen „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,288), „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,288) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,314).

Tabelle 3c

**Schätzungen**

Reactance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	-,485	,033	112,843	-,550	-,420
pre	-,512	,014	6,048	-,546	-,477
treat	-,198	,009	1,269	-,264	-,131

In Tabelle 3c verändert sich der Mittelwert der Reactance von 0,512 „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ auf 0,198 „Einsatz von Cirotex liquid®“ und auf 0,485 „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“.

Tabelle 3d

3 Hz: Mittelwert und Standardabweichung bei Durchgang 1 - 9

**Schätzungen**

event	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1,0	,977	,005	108,052	,967	,986
2,0	,978	,005	111,972	,969	,988
3,0	,978	,005	110,636	,968	,987
4,0	,977	,005	118,066	,967	,987
5,0	,976	,005	114,565	,966	,985
6,0	,971	,005	113,395	,962	,981
7,0	,971	,005	112,326	,962	,980
7,1	,978	,012	119,165	,955	1,000
8,0	,979	,005	117,546	,969	,988
9,0	,966	,004	96,591	,957	,974

Tabelle 4 zeigt die Werte der Resistance über die Frequenz 5 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 4: Resistance in kPa/l/s bei 5 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
pre	post	,031	,052	40,120	,557	-,074	,136
	treat	,124*	,054	141,372	,023	,018	,230
treat	post	-,093	,053	138,972	,084	-,199	,013
	pre	-,124*	,054	141,372	,023	-,230	-,018

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

In Tabelle 4 sind folgende Veränderungen signifikant: “vor dem Einsatz von Cirotex liquid®” mit “Einsatz von Cirotex liquid®” (0,124) und “Einsatz von Cirotex liquid®” mit “vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,124).

Tabelle 4a

**Schätzungen**

Resistance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	,835	,038	30,140	,758	,911
pre	,865	,039	30,947	,786	,944
treat	,741	,049	89,967	,644	,839

Die Veränderung der Mittelwerte bei 5 Hz wie in Tabelle 4a gezeigt, ist nicht mehr durch große Abstände getrennt. Vor dem Einsatz von Cirotex liquid® ergab sich der Wert 0,865, während des Einsatzes 0,741 und nach dem Einsatz 0,835. Jedoch ist immer noch eine signifikante Abnahme des Mittelwertes der Resistance zu sehen.



Tabelle 4b zeigt die Werte der Reactance über die Frequenz 5 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 4b: Reactance in kPa/l/s bei 5 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
post	pre	,094*	,032	126,898	,004	,031	,157
	treat	-,245*	,037	13,675	,000	-,324	-,166
treat	post	,245*	,037	13,675	,000	,166	,324
	pre	,339*	,026	3,526	,000	,262	,415

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

In Tabelle 4b sind folgende Veränderungen signifikant: „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,094), „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,245), „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,245) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,339).

Tabelle 4c

### Schätzungen

Reactance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	-,503	,029	113,556	-,561	-,446
pre	-,597	,013	16,042	-,625	-,569
treat	-,258	,023	1,979	-,356	-,161

Vor dem Einsatz von Cirotex liquid® ergab sich der Wert 0,597, während des Einsatzes 0,258 und nach dem Einsatz 0,503.

Tabelle 4d

5 Hz: Mittelwert und Standardabweichung bei Durchgang 1 - 9

**Schätzungen**

event	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1,0	,976	,004	80,511	,969	,983
2,0	,981	,003	90,168	,974	,988
3,0	,990	,003	89,631	,983	,996
4,0	,986	,003	99,695	,979	,993
5,0	,980	,003	94,646	,974	,987
6,0	,976	,003	93,584	,969	,983
7,0	,979	,003	92,707	,972	,985
7,1	,990	,008	125,353	,974	1,006
8,0	,983	,003	100,280	,976	,990
9,0	,983	,003	67,823	,977	,989

Tabelle 5 zeigt die Werte der Resistance über die Frequenz 7 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 5: Resistance in kPa/l/s bei 7 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
Pre	post	-,146 <sup>*</sup>	,034	42,458	,000	-,213	-,078
	treat	,005	,038	128,623	,891	-,069	,080
Treat	post	-,151 <sup>*</sup>	,037	126,841	,000	-,225	-,077
	pre	-,005	,038	128,623	,891	-,080	,069

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

Die Werte in Tabelle 5 zeigen signifikante Veränderungen für den Vergleich zwischen “vor dem Einsatz von Cirotex liquid®” mit “nach dem Einsatz von Cirotex liquid®” (0,146) und “Einsatz von Cirotex liquid®” mit “nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,151).

Tabelle 5a

**Schätzungen**

Resistance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	,714	,024	35,890	,665	,762
pre	,568	,025	36,664	,518	,618
treat	,563	,034	98,981	,496	,630

In Tabelle 5a veränderte sich der Mittelwert von 0,568 “vor dem Einsatz von Cirotex liquid®” auf 0,563 “Einsatz von Cirotex liquid®” und auf 0,714 “nach dem Einsatz von Cirotex liquid®”.

Tabelle 5b zeigt die Werte der Reactance über die Frequenz 7 Hz in Form von Mittelwert, Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall.

### Paarweise Vergleiche

Tabelle 5b: Reactance in kPa/l/s bei 7 Hz

(I) modevent	(J) modevent	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz <sup>a</sup>	95% Konfidenzintervall für Differenz <sup>a</sup>	
						Untergrenze	Obergrenze
post	pre	-,092*	,020	69,163	,000	-,132	-,052
	treat	-,212*	,020	67,954	,000	-,252	-,171
treat	post	,212*	,020	67,954	,000	,171	,252
	pre	,120*	,004	1,510	,005	,095	,144

\*. Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe ,05 signifikant.

Die Werte in Tabelle 5b zeigen signifikante Veränderungen für den Vergleich zwischen „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,092), „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,212), „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „nach dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,212) und „Einsatz von Cirotex liquid®“ mit „vor dem Einsatz von Cirotex liquid®“ (0,120).

Tabelle 5c

**Schätzungen**

Reactance

modevent	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
post	-,389	,020	68,310	-,429	-,349
pre	-,297	,002	1,417	-,308	-,286
treat	-,177	,004	1,043	-,220	-,135

In Tabelle 5c veränderte sich der Mittelwert von 0,297 “vor dem Einsatz von Cirotex liquid®” auf 0,177 “Einsatz von Cirotex liquid®” und auf 0,389 “nach dem Einsatz von Cirotex liquid®”.

Tabelle 5d

7 Hz: Mittelwert und Standardabweichung bei Durchgang 1 - 9

**Schätzungen**

event	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
1,0	,974	,005	87,652	,964	,983
2,0	,975	,005	98,151	,966	,984
3,0	,981	,004	97,989	,972	,990
4,0	,978	,005	108,870	,969	,987
5,0	,972	,005	103,441	,963	,981
6,0	,964	,005	102,338	,955	,973
7,0	,974	,005	101,437	,965	,983
7,1	,988	,011	141,604	,966	1,009
8,0	,977	,005	109,354	,968	,986
9,0	,971	,004	73,888	,963	,980