

Einfluß von Pronutrin® auf Magenschleimhautläsionen beim erwachsenen Pferd

Monica Venner, S. Lauffs und E. Deegen

Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover

Zusammenfassung

Aus einer größeren Gruppe von Klinikpatienten wurden durch gastroscopische Untersuchung 24 Patienten ausgewählt, die an Magenläsionen unterschiedlicher Ausprägung litten. Es wurden sowohl Magenschleimhauterosionen als auch Magengeschwüre in beiden Schleimhautregionen (Pars nonglandularis und Pars glandularis) festgestellt. Es zeigte sich, daß die Magenschleimhautläsionen vorwiegend in der Pars nonglandularis in der Nähe des Margo plicatus auftraten. Die 24 Patienten mit Magenschleimhautläsionen wurden zu gleichen Teilen in eine Therapiegruppe (Gruppe A) und eine Kontrollgruppe (Gruppe B) aufgeteilt. Die 12 Pferde der Gruppe A wurden über einen Zeitraum von 10 Tagen täglich mit dem Diätfuttermittel Pronutrin®, in einer Dosis von 300 g/Großpferd/ Tag gefüttert, während die Pferde der Gruppe B kein Pronutrin® erhielten. Pronutrin® enthält Apolectol®, eine patentierte Kombination aus Pektin, Lecithin und Glycerol.

Bei den Pferden beider Gruppen erfolgte am Tag 0 und am Tag 11 eine gastroscopische Untersuchung. Der Schweregrad der Magenrosionen oder Magengeschwüre wurde mit Hilfe eines Scoring-Systems von Murray et al. (1996) für beide Schleimhautregionen separat bewertet.

Pronutrin® wurde von den Pferden der Gruppe A mit guter Akzeptanz aufgenommen. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Nach 10-tägiger Verabreichungsdauer konnte bei den Pferden der Gruppe A eine deutliche Verminderung der Magenschleimhautläsionen, bzw. ein Verschwinden der Läsionen festgestellt werden, während sich bei den unbehandelten Pferden bis Tag 11 keine Veränderung ergab, bzw. sogar eine Verschlechterung der Schleimhautläsionen eintrat.

Statistisch wurde bei den Pferden der Gruppe A mit diätetischer Zufütterung von Pronutrin® eine hochsignifikante Verminderung der Magenschleimhautläsionen in der Pars nonglandularis und eine signifikante Verminderung in der Pars glandularis ermittelt.

Offensichtlich war die Behandlungsdauer mit 10 Tagen aber zu gering gewählt, da es nicht bei allen Pferden zu einer vollständigen Ausheilung der Magenschleimhautläsionen kam.

Die Ergebnisse dieser Studie an 24 Pferden mit Magenläsionen geben Hinweise darauf, dass das Diätetikum Pronutrin® Magengeschwüre positiv beeinflussen kann.

Im Rahmen einer Feldstudie (Studie 2) wurden 9 Pferde mit klinischen und gastroscopischen Befunden einer ulzerativen Gastritis über 14 Tage mit Pronutrin® zugefüttert. Sie wurden am Tag 15 klinisch und gastroscopisch nachkontrolliert. Bei allen Pferden waren dabei die klinischen Symptome von Magenschmerzen verschwunden. Bei drei Pferden waren die Magenläsionen vollständig abgeheilt. Bei vier Pferden waren die gastroscopischen Befunde nahezu abgeheilt. Zwei Pferde wiesen eine Stenose des Pylorus durch großflächige Ulzera mit unterliegender Fibrose auf. Als Folge der Stenose war eine chronische ulzerative Gastritis entstanden. Weder diese noch die Pylorusulzera besserten sich während der Zufütterung von Pronutrin®. Auch weitere langwierige medikamentöse Behandlung konnte keine Heilung hervorrufen, so dass diese Pferde eingeschläfert werden mußten.

Schlüsselwörter: Magenläsionen, Pferd, Pektin-Lecithin-Komplex

Influence of feeding Pronutrin® to horses with ulcerative gastritis

Twenty-four patients suffering from gastric lesions of differing severity were selected from a larger group of clinical patients on the basis of gastroscopical examination. Both gastric mucosal erosions as well as gastric ulcers were found in the two mucosal regions (pars nonglandularis and pars glandularis). It was established that the gastric mucosal lesions occurred predominantly in the pars nonglandularis in the vicinity of the margo plicatus. The 24 patients with gastric mucosal lesions were equally divided into a group (group A) of horses that were fed Pronutrin® and a control group (group B). The 12 horses in group A received the product Pronutrin®, a lecithin-pectin mixture, in a dose of 300 g/large horse/day over a period of 10 days, whereas the horses in group B received no active substance.

A gastroscopical examination was performed in the horses of both groups on days 0 and 11. The degree of severity of the gastric erosions or gastric ulcers was evaluated independently in the two mucosal regions with the aid of a scoring system devised by Murray et al. (1996).

The horses of group A showed good acceptance of the product Pronutrin®. No adverse side effects were recorded.

After the 10-day treatment phase, the horses of group A showed a marked reduction in gastric mucosal lesions or disappearance of lesions, whilst the untreated horses showed no change, or even a deterioration of the mucosal lesions on day 11.

Statistical calculation of the efficacy of Pronutrin® revealed a highly significant reduction in gastric mucosal lesions in the pars glandularis in the horses.

However, it appeared, that the feeding period of 10 days which was chosen was too short, since the gastric mucosal lesions had often not completely disappeared in all horses.

These results show that Pronutrin seems to influence positively gastric lesions in the adult horse.

In a second study, we examined 9 Horses with clear clinical and gastroscopical symptoms of stomach lesions before and after 14 days of Pronutrin® feeding. In all horses the clinical symptoms disappeared. In three horses the gastric lesions were healed. In four horses the gastric lesions were almost healed. The two last horses had a chronic ulceration on the pylorus and as a consequence a stenosis of the pylorus. They also showed a large chronic ulcerative gastritis of the pars nonglandularis. In those horses the gastric lesions did not resolve. A long-term medical treatment could not heal these lesions and the horses had to be put down.

Keywords: gastric lesions, horse, pectin-lecithin-complex

Einleitung

Ätiologie und Vorkommen von Magenschleimhautläsionen beim erwachsenen Pferd sind bereits an dieser Stelle in früheren Veröffentlichungen dargestellt worden (Dieckmann *et al.*, 1991; Coenen, 1992; Deegen *et al.* 1992; Döriges *et al.* 1995; Lundberg, 1995). Beim Pferd wird der ulzerogene Einfluss des duodenalen Reflux diskutiert. An Versuchspferden konnten Berschneider *et al.* (1999) nach einer Hungerphase von über 14 Stunden, eine Beeinträchtigung der Physiologie der Schleimhaut der Pars nonglandularis durch erhöhte Gallensäuren- und Magensäuren-Konzentrationen demonstrieren. Hier wird über einen neuen Ansatz zur diätetischen Beeinflussung von Magenläsionen mit Pronutrin®, einen Pektin-Lezithin-Glycerol-Komplex berichtet.

Es ist eine allgemein akzeptierte Tatsache, daß Schleimhautläsionen auch spontan abheilen können (Döriges *et al.*, 1995; Murray, 1995). In vielen Fällen (chronische Ulzera oder starke Schmerzäußerungen) ist jedoch eine Therapie notwendig. Die medikamentöse Therapie der Magenläsionen soll über eine Neutralisation oder Reduktion der Magensekretion zur Regeneration der Magenschleimhaut beitragen. Es handelt sich dabei um eine symptomatische Behandlung. Zur Neutralisierung der bereits sezernierten Magensäure werden Antazida (z.B. Magnesiumoxid oder Aluminiumhydroxid; Mutschler, 1991) alleine oder in Kombination eingesetzt. Allerdings müssen, um den pH im Magen eines erwachsenen Pferdes bedeutend zu senken, mehrmals täglich über 200 ml der erhältlichen Lösungen verabreicht werden (Murray und Grodinsky, 1992). Zum Schutz der Schleimhaut kann man Protektiva wie Sucralfat, welches Proteine auf dem Ulkustrand bindet (Mutschler, 1991) einsetzen, wobei weitere Studien zur Demonstration der Wirkung von Sucralfat bei Magenulzera des Fohlens nötig sind (MacAllister, 1999). Zum Schutz der Schleimhaut dienen ebenfalls Prostaglandine, welche die Produktion der Magensäure durch die Parietalzellen reduzieren über eine Unterdrückung der Antwort dieser Zellen auf die Histaminstimulation (Soll, 1987; Schubert und Shamburek, 1990). Auch Wismut-Verbindungen werden genutzt. Sie besitzen die Eigenschaft, mit den Glykoproteinen und Mykopolysacchariden der ulzerativ veränderten Schleimhaut unlösliche Komplexe zu bilden, die als schützende Schicht wirken (Becht und Byars, 1986; Campbell-Thomson und Merrit, 1987).

Bewährt haben sich beim Pferd die H₂-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin), die systemisch eingesetzt werden. Sie wirken durch kompetitive Blockade der H₂-Rezeptoren auf den Parietalzellen der Drüsen Schleimhaut, welche die Magensäure produzieren (Mutschler, 1991). Dadurch bewirken diese Stoffe eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen (Sangiah *et al.*, 1988). Die modernsten Ulkustherapeutika sind die Protonenpumpenblocker (z.B. Omeprazol). Sie reduzieren die Magensäureproduktion, indem sie den letzten Schritt der Säurebildung in der Parietalzelle hemmen. Die Wirkung erfolgt direkt auf die H⁺-K⁺-ATPase, die an der lumenseitigen Membran der Parietalzelle lokalisiert ist (Andrews *et al.*, 1995). Deren Wirkung ist beim Pferd bereits belegt worden (Andrews *et al.* 1992, 1995; Campbell-Thomson *et al.*, 1988; Jensen, 1996; MacAllister *et al.*, 1995; MacAllister *et al.* 1999).

Ein neuer Ansatz zur positiven Beeinflussung der ulzerativen Gastritis ist die Anwendung des Pektin-Lezithin-Glycerol-Kom-

plexes (Pronutrin®, Fa. Boehringer Ingelheim) als diätetisches Schleimhautprotektivum. Sowohl die Idee zur Herstellung des Präparates als auch die Idee zur Anwendung von Pronutrin® bei Pferden mit Magenläsionen stammen von Herrn P. Bachmann (DMV, Dänemark).

Lezithin ist ein Phospholipid. Es hat die Eigenschaft, die Oberflächenspannung an der Berührungsfläche von Luft und Wasser herabzusetzen (Klug und Clement, 1972; Hills, 1982). Zusätzlich sind Phospholipide vermutlich daran beteiligt, die Schutzbarriere der Muzinschicht auf der Magenschleimhaut zu stabilisieren (Wassef *et al.*, 1978). Lichtenberger *et al.* (1983) zeigten an Versuchen mit Ratten, daß bei einer vorherigen Gabe einer Phospholipidlösung eine ulzerogene Salzsäure-Dosis bei einem weitaus geringeren Anteil der Tiere säurebedingte Ulzera hervorruft als bei der Kontrollgruppe. Da Lezithin schnell zu Lysolezithin hydrolysiert wird, welches einen schädlichen Effekt auf die Mukosazellen ausübt, ist eine reine Lezithinapplikation bei Magenulzera kontraindiziert (Kragh, 1993; Roche, 1987).

Pektine kommen besonders in Früchten, Knollen und Stengeln von Pflanzen vor. Lösungen und Dispersionen aus Pektinen sind hochviskös, in Anwesenheit von dehydrierenden Substanzen kommt es bei einem pH-Wert von etwa 3 zu einer Umformung in thermoreversible Gele. Pektin reagiert mit Mukus und führt zu dessen Stabilisierung (Keiser-Nielsen, 1947). Darüber hinaus können Gallensäuren im Magen- und Duodenalsaft von Pektinen gebunden werden (Rydning und Berstad, 1984).

In Pronutrin® liegen das amphiphile, oberflächenaktive Phospholipid (Lezithin) und das hydrophile, gelbildende Carbohydrat-Polymer (Pektin) als Komplex (Apolectol®) gebunden vor. Der Hersteller stellt folgende Hypothese zur Wirkung auf: Pektine verhindern die schädliche Wirkung von Gallensäurereflux, stabilisieren Mukus, erhöhen die Pufferkapazität des Mageninhaltes und verlängern die Zeit der postprandialen pH-Wert Erhöhung. Lezithin bildet in Abhängigkeit von definierten physikalischen Eigenschaften eine hoch hydrophobe Schicht und verstärkt dadurch die säureabweisende Schutzschicht der Mukosazellen.

Da das Lezithin in Pronutrin® mit einem hydrophilen Polymer stabilisiert ist, kann es nicht zu dem unerwünschten Abbau zu Lysolezithin kommen.

Pronutrin® kann oral, in Verbindung mit dem Futter, über einen längeren Zeitraum verabreicht werden.

Material und Methode

In der Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover wurden zwei Studien durchgeführt.

Studie 1

Von den 79, in dem Zeitraum von Januar 1997 bis Januar 1998, gastrokopierte Pferde wurden 24 Patienten ausgewählt, bei denen gastrokopiisch Erosionen oder Ulzera an unterschiedlichen Lokalisationen der Magenschleimhaut nachgewiesen werden konnten. Bei diesen Pferden handelte es sich entweder um Pferde, die wegen gastrointestinaler Symptomatik in die Klinik eingewiesen wurden oder bei denen die Anamnese oder die klinischen Symptome auf eine Erkrankung der Magenschleimhaut

hinweisen konnten. Die 24 Pferde mit Magenläsionen wurden auf zwei Gruppen mit je 12 Pferden verteilt. Gruppe A umfasste 12 Pferde, die mit Pronutrin® gefüttert wurden. Gruppe B war die Kontrollgruppe oder Null-Gruppe. Eine Gruppeneinteilung nach dem Zufallsprinzip war nicht möglich, da Pferde, die sowohl klinische Symptome als auch gastroscopische Befunde von Magenläsionen aufwiesen, im Interesse einer baldigen Heilung dieser Läsionen der Therapiegruppe (A) zugeordnet wurden. In der Gruppe B (Kontrollgruppe) befanden sich nur Pferde, die keine klinischen Symptome von Magenläsionen aufwiesen, und bei denen lediglich gastroscopisch Magenläsionen nachgewiesen wurden. Diese Pferde wurden aufgrund gastroscopischer Routineuntersuchungen ausgewählt.

Alle Pferde dieser Studie waren Reitpferde, die täglich etwa eine Stunde geritten wurden.

In der Gruppe A wurden bei sechs Pferden klinische Symptome ermittelt, die auf eine Magenerkrankung hinwiesen: Bruxismus, Inappetenz, Abmagerung und rezidivierende milde Kolik (Tabelle 1 und 2). Die Pferde der Gruppe A wurden über 10 Tage mit Pronutrin® zugefüttert. Die Pferde beider Gruppen wurden am Tag 11 gastroscopisch nachkontrolliert.

Gastroscopische Untersuchung

Die Gastroscopien erfolgten nach einer Futterkarenz von 10 bis 12 Stunden bei Wasser ad libitum. Lediglich ein Patient (Pferd 9) mit hochgradigen Symptomen von Magenschmerzen mußte

Tab. 1: Gruppe A (mit Pronutrin®)

Group A (Horses fed with Pronutrin®)

Pferde	Rasse	Alter	Geschl.	Gewicht	Managm.	P. ngl 1	P. ngl 2		P. gl 1	P. gl 2
Pferd 1	Hannov.	6 J.	Stute	580 kg	Klinik	6	4		9	0
Pferd 2	Warmblut	16 J.	Stute	580 kg	zu Hause	6	3		2	0
Pferd 3	Traber	4 J.	Wall.	500 kg	zu Hause	0	0		3	0
Pferd 4	Warmblut	3 J.	Wall.	500kg	zu Hause	6	3		7	4
Pferd 5	Traber	5 J.	Stute	520 kg	zu Hause	8	4		4	0
Pferd 6	Westfale	14 J.	Stute	500 kg	zu Hause	6	4		5	3
Pferd 7	Traber	3 J.	Stute	510 kg	zu Hause	4	0		4	3
Pferd 8	Pinto	5 J.	Stute	500 kg	Klinik	5	4		0	0
Pferd 9	Hannov.	20 J.	Wall.	580 kg	zu Hause	9	4		0	0
Pfd 10	Trakener	19 J.	Stute	540 kg	zu Hause	6	4		7	0
Pfd 11	Holsteiner	5 J.	Wall.	550 kg	Klinik	7	3		0	0
Pfd 12	Paint.	10 J.	Wall.	520 kg	Klinik	7	4		0	0

Hannov.: Hannoveraner; Paint: Painthorse; Geschl.: Geschlecht; Wall.: Wallach; Manag.: Management;

P. ngl. 1: Läsionen der Pars non glandularis vor Verabreichung von Pronutrin®

P. ngl. 2: Läsionen der Pars non glandularis nach Verabreichung von Pronutrin®

P. gl. 1: Läsionen der Pars glandularis vor Verabreichung von Pronutrin®

P. gl. 2: Läsionen der Pars glandularis nach Verabreichung von Pronutrin®

nach einer ersten Gastroscopie, wegen unzureichender Magenentleerung 24 Stunden hungern. Bei der ersten endoskopischen Untersuchung wurde das Ausmaß der Läsionen in der Pars nonglandularis evaluiert, während die Beurteilung des Pylorus aufgrund der unvollständigen Magenentleerung nicht möglich war. Um eine mechanische Behinderung der Magenentleerung abzuklären wurde nur bei diesem Patienten eine weitere Hungerphase (12 Stunden) verordnet.

Die Untersuchung erfolgte in Sedierung (Xylazin: 0,5 mg/kg, intravenös). Zur Gastroscopie wurden die Pferde üblicherweise in einen Untersuchungsstand verbracht. Die Untersuchung erfolgte entweder mit einem Videoendoskop der Firma Olympus mit einer Arbeitslänge von 3 m und einem Außendurchmesser von 9,8 mm oder mit einem Videoendoskop der Firma EndoDOC mit einer Arbeitslänge von 2,80 m und mit einem Außendurchmesser von 13,5 mm. Zusätzlich standen eine Saug-Spühl-Kombinationspumpe der Firma Pauldrach (Garbsen, Deutschland) sowie ein Videorecorder und ein Videoprinter zur Archivierung der endoskopischen Befunde zur Verfügung. Nach Einführung der Endoskopspitze in die Magenregion erfolgte eine Luftinsufflation mit Hilfe der angeschlossenen Pumpe bis die Falten der Magenschleimhaut verstrichen waren. Daran schloß sich die Beurteilung der Schleimhaut der Pars nonglandularis und der Pars glandularis an. Der ventrale Anteil der Pars glandularis konnte üblicherweise wegen der Ansammlung von Magensekret nur unvollständig untersucht werden. Bevor das Endoskop aus dem Magen zurückgezogen wurde, wurde die zuvor insufflierte Luft wieder abgesaugt.

Die Bewertung der gastroscopischen Befunde erfolgte nach der Gradeinteilung der Magenläsionen nach Murray et al. (1996), wobei die Läsionen in der Pars glandularis und in der Pars nonglandularis unabhängig von einander bewertet wurden:

Pars nonglandularis: Beurteilungsschlüssel (Scoring-System)

Grad:

- 0 Normal
- 1 Milde Hyperkeratose, Hyperämie
- 2 Mäßige Hyperkeratose, Hyperämie. 1–2 kleine Erosionen
- 3 Multifokal kleine Erosionen mit Hyperämie ± Hyperkeratose
- 4 1 bis 4 kleine Ulzera, minimale Verdickung am Rand, ± kleine Erosionen
- 5 Tiefer erscheinende Ulzerationen, mit milder Verdickung am Rand, ± Blutung
- 6 Multifokale Ulzeration, milde bis mäßige Verdickung des Randes, ± Blutung
- 7 Ausgedehntere, tief erscheinende Ulzerationen, ± Blutung
- 8 Fokal große, tief erscheinende Ulzerationen, ± multifokale Erosionen/Ulzerationen, Blutung. Ausgedehnter und mit mehr Veränderungen (Hyperämie, Erosion, Hyperkeratose) im umliegenden Gewebe als bei Grad 7
- 9 Ausgedehnte, tiefe Ulzerationen mit Blutungen, die eine größere Fläche bedecken als bei Grad 8
- 10 Äußerst schwere, höchst ausgedehnte, sehr tief erscheinende Ulzerationen. Aktive Blutung oder Zeichen für frische Blutungen. Der größte Teil der Mukosa zeigt Ulzerationen

Pars glandularis: Beurteilungsschlüssel (Scoring-System)

Grad:

- 0 Normal
- 1 Fokal hyperämische Flächen
- 2 Multifokal Hyperämie oder 1 kleine Läsion
- 3 Multifokal Hyperämie, bis zu 3 kleine Läsionen
- 4 > 3 kleine Läsionen, multifokal Hyperämie
- 5 1 bis 2 Läsionen von mäßiger Größe, Hyperämie
- 6 1 bis 2 große Läsionen, Hyperämie
- 7 1 bis 2 große Läsionen, und kleinere Läsionen, Hyperämie
- 8 1 bis 2 große, tief erscheinende Läsionen, ± kleinere Läsionen, Hyperämie
- 9 3 bis 4 große, tief erscheinende Läsionen, ± kleinere Läsionen, Hyperämie
- 10 5 oder mehr große, tief erscheinende Läsionen, ± kleine Läsionen, Hyperämie

Das Untersuchungsprozedere ergibt sich aus Tabelle 3.

Alle Pferde der Gruppe A erhielten Pronutrin® in einem einmal täglich gefütterten Masch. Die Pferde der Gruppe B erhielten ebenfalls täglich einmal Masch, aber kein Pronutrin®. Nach der gastroscopischen Untersuchung verbrachten alle Pferde der Gruppe B und acht Pferde der Gruppe A zwei Tage zur Beobachtung in der Klinik und wurden dann nach Hause entlassen bis zur ambulanten gastroscopischen Nachkontrolle. Es wurde den Besitzern geraten den bisherigen sportlichen Einsatz des Pferdes beizubehalten. Vier Pferde der Gruppe A, die hochgra-

Tab. 2: Gruppe B (ohne Pronutrin®)

Group B (Horses without Pronutrin®)

Pferde	Rasse	Alter	Geschl	Gewicht	Managm.	P. ngl 1	P. ngl 2		P. gl 1	P. gl 2
Pferd 13	Vollblut	17 J.	Stute	560 kg	zu Hause	2	5		0	0
Pferd 14	Warmblut	16 J.	Stute	580 kg	zu Hause	5	2		0	0
Pferd 15	Hannover	8 J.	Stute	500 kg	zu Hause	4	4		0	0
Pferd 16	Warmblut	13 J.	Stute	500 kg	zu Hause	4	5		0	0
Pferd 17	Warmblut	15 J.	Wall.	550 kg	zu Hause	6	4		0	0
Pferd 18	Warmblut	4 J.	Wall.	560 kg	zu Hause	6	6		0	0
Pferd 19	Warmblut	12 J.	Stute	500 kg	zu Hause	5	5		0	7
Pferd 20	Hannover	7 J.	Stute	560 kg	zu Hause	3	5		5	4
Pferd 21	Westfale	14 J.	Stute	500 kg	zu Hause	4	4		5	5
Pferd 22	Warmblut	17 J.	Stute	500 kg	zu Hause	2	5		5	7
Pferd 23	Warmblut	11 J.	Stute	500 kg	zu Hause	4	0		4	9
Pferd 24	Warmblut	20 J.	Stute	590 kg	zu Hause	6	6		0	0

Wall.: Wallach; Managm: Management, P. ngl. 1: Läsionen der Pars non glandularis am Tag 1; P. ngl. 2: Läsionen der Pars non glandularis am Tag 11; P. gl. 1: Läsionen der Pars glandularis am Tag 1, P. gl. 2: Läsionen der Pars glandularis am Tag 11;

dige Koliksymptome aufgrund der Magenläsionen gezeigt hatten blieben auf Wunsch der Besitzer während des Behandlungszeitraumes in der Klinik.

Tab. 3: Untersuchungs- und Zufütterungsplan der Studie 1

Timetable of gastroscopic examination and feeding of study 1

Tag	Gruppe A	Gruppe B
0	Gastroskopie	Gastroskopie
1	Verabreichung von Pronutrin [®] per os 3 x 300 g / Pferd in 24 Stunden	
2-10	Verabreichung von Pronutrin [®] per os 1 x 300 g / Pferd / Tag	
11	Gastroskopie	Gastroskopie

Waren die Magenläsionen bei der Nachuntersuchung noch nicht vollständig abgeheilt waren, so wurden die Pferde der Gruppe A weitere 10 Tage behandelt und am Tage 22 erneut gastroscopisch untersucht. Diese Ergebnisse sind wegen zu geringer Gruppengröße in der vorliegenden Studie nicht enthalten. Um einen Vergleich des Heilungsverlaufes zwischen den Pferden der Gruppe A (mit Pronutrin[®]) und der Gruppe B (ohne Pronutrin[®]) zu ziehen, wurde die Differenz der Bewertungspunkte zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung gebildet und eine statistische Untersuchung nach dem t-Test für abhängige Stichproben ausgeführt.

Studie 2:

Im Rahmen einer Feldstudie erhielten 9 Pferde mit typischen klinischen Zeichen von Magenschmerzen und mit gastroscopischen Befunden einmal täglich 300 g/Pferd Pronutrin[®] per Zufütterung über einen Zeitraum von 14 Tagen ohne weitere Veränderung von Haltung, Training oder Fütterung. Bei den Patienten handelte es sich hier bis auf eine Zuchtstute, ebenfalls um Reitpferde. Die Pferde wurden am Tag 15 klinisch und gastroscopisch nachuntersucht.

Ergebnisse

Die Akzeptanz des mit einem Masch vermischten Präparates war bei allen Pferden gut. Unerwünschte Wirkungen wurden nach der Verabreichung von Pronutrin[®] bei keinem Pferd beider Studien festgestellt.

Studie 1

Sechs der 12 mit Pronutrin[®] zugefütterten Pferde wiesen vor der Fütterungsphase klinisch typische Symptome auf (Bruxismus, Inappetenz, chronische Abmagerung, Kolik). Bei vier dieser Pferde waren nach drei Tagen die Symptome verschwunden. Drei

Pferde zeigten eine Besserung der Symptome drei Tage nach Beginn der Zufütterung, aber erst später ein vollständiges Verschwinden der klinischen Befunde.

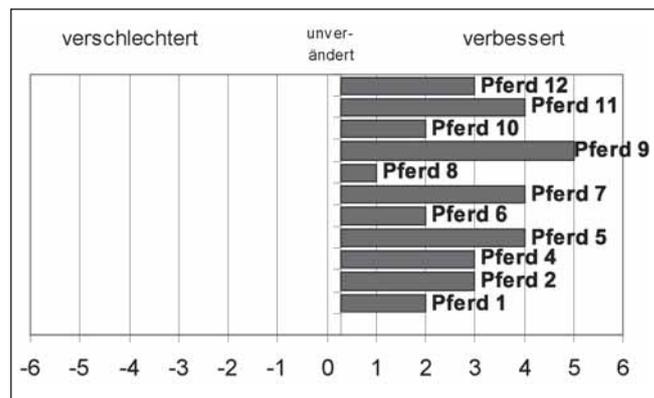


Abb. 1: Veränderung der Läsionen um Grad Murray in der Pars nonglandularis, nach Verabreichung von Pronutrin[®] (Gruppe A)

Evolution of gastric lesions of the squamous mucosa (Grade of Murray), after feeding with Pronutrin[®] (Group A)

In den Tabellen 1 und 2 ist für Gruppe A und Gruppe B der Grad der Magenläsionen im Bereich der Pars nonglandularis und der Pars glandularis an den Tagen 0 und 11 in Scoring-Punkten niedergelegt.

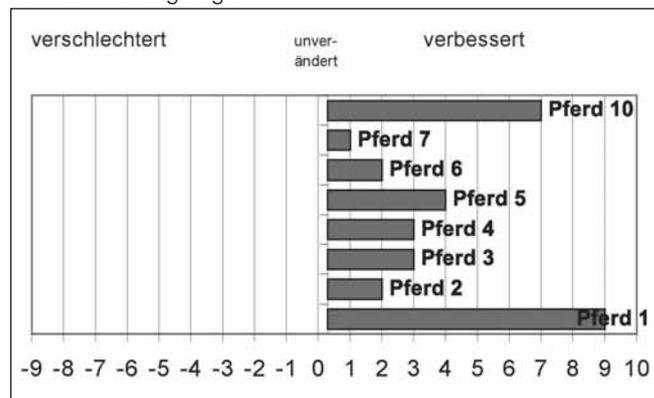


Abb. 2: Veränderung der Läsionen um Grad Murray in der Pars glandularis, nach Verabreichung von Pronutrin[®] (Gruppe A)

Evolution of gastric lesions of the glandular mucosa (Grade of Murray), after feeding with Pronutrin[®] (Group A)

Aus den Tabellen geht hervor, daß bei Pferden beider Gruppen die Magenläsionen gehäuft in der Pars nonglandularis auftreten. Allerdings war die Ausprägung der Magenläsionen vor Beginn der Zufütterung in Gruppe A mit insgesamt 70 Scoring-Punkten für die Pars nonglandularis und 41 Punkten für die Pars glandularis deutlich höher als in Gruppe B (51 Scoring-Punkte für die Pars nonglandularis und 19 Punkte für die Pars glandularis). Weiter ist ersichtlich, daß sich in Gruppe A bei 5 von 8 Pferden die Läsionen in der Pars glandularis vollständig zurückgebildet haben, während es in der Pars non-glandularis bei allen Pferden vorwiegend zu einem deutlichen Rückgang des Schweregrades der Läsionen und nur in einem Fall zu deren völligem Verschwinden kam. Bei den nicht therapierten Pferden konnte dagegen in beiden Schleimhautregionen keine deutliche Veränderung der Magenläsionen festgestellt werden.

Betrachtet man ausschließlich die Differenz der Schweregrade der Magenläsionen, so wird für die Gruppe A (Abb. 1 und 2) die Verringerung der Ausprägung von Magenläsionen deutlicher.

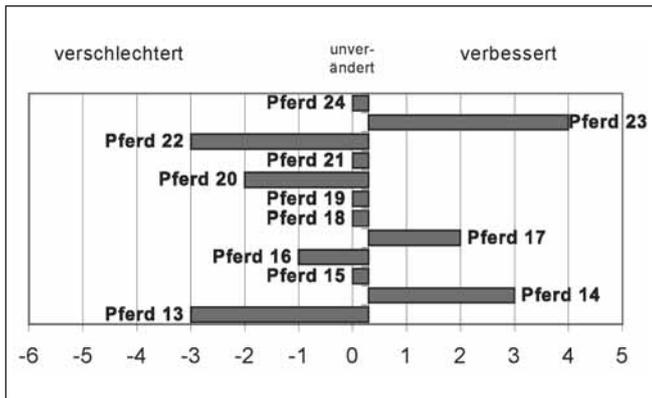


Abb. 3: Veränderung der Läsionen um Grad Murray (1996) in der Pars nonglandularis, ohne Pronutrin® (Gruppe B)

Evolution of gastric lesions of the squamous mucosa (Grade of Murray), without Pronutrin® (Group B)

Im Mittel zeigt sich bei den Pferden der Gruppe A im Bereich der Pars nonglandularis eine Verbesserung um 3 Scoring-Punkte und in der Pars glandularis eine Verbesserung um 3,87 Punkte.

Im Gegensatz dazu läßt sich bei den nicht mit Pronutrin® versorgten Pferden (Abb. 3 und 4) in den meisten Fällen eine Verschlechterung der Magenschleimhautbefunde erkennen. Mittels zweifaktorieller Varianzanalyse wurde für die Therapiegruppe (Gruppe A) ermittelt, daß für beide Schleimhautregionen ein Unterschied der gastroscopischen Scoring-Punkte vor und nach Zufütterung existiert.

Mit Hilfe des gepaarten t-Tests wurde dieser Unterschied auf Signifikanz geprüft. Es zeigte sich, daß die Verminderung der Scoring-

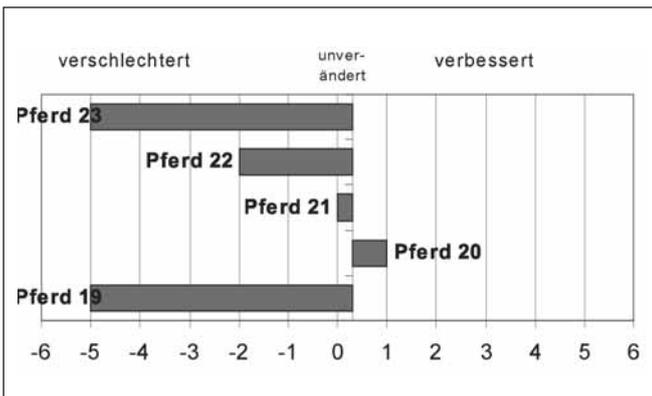


Abb. 4: Veränderung der Läsionen um Grad Murray (1996) in der Pars glandularis, ohne Pronutrin® (Gruppe B)

Evolution of gastric lesions of the glandular mucosa (Grade of Murray), without Pronutrin® (Group B)

Punkte nach Zufütterung mit Pronutrin für die Pars nonglandularis mit einem p-Wert von <0,001 hochsignifikant war. Für die Pars glandularis wurde mit einem p-Wert von <0,01 ein signifikanter Unterschied nachgewiesen. Dagegen wurde für die Gruppe B (Null-Gruppe) kein Unterschied gemessen.

Studie 2

Alle 9 Pferde, die über 14 Tage Pronutrin® erhielten, zeigten typische klinische Symptome einer Magenerkrankung oder Kolik sowie ausgeprägte Schleimhautläsionen (Score von 6 bis 9 von Murray, 1996) bei der Gastroskopie. Zwei Pferde zeigten eine hochgradige chronisch ulcerative Gastritis der Pars nonglandularis, die auf eine Einengung des ebenfalls ulzerierten Pylorus zurückzuführen war.

Nach 14 tägiger Pronutrin® Zufütterung wurden die klinischen Symptome ermittelt und der Magen endoskopiert. Die beiden Pferde mit einem Ulkus am Pylorus waren klinisch zufriedenstellend, allerdings lag weiterhin eine chronische ulcerative Gastritis vor und der Pylorus hatte sich makroskopisch nicht verändert. Vier Pferde waren klinisch unauffällig und zeigten endoskopisch eine nahezu abgeheilte Magenschleimhaut. Drei weitere Pferde zeigten sich klinisch und gastroscopisch völlig symptomfrei. Die Besitzer dieser Pferde berichteten über den Zeitraum von vier Wochen nach Abschluß der Fütterungsphase mit Pronutrin® von keinen Auffälligkeiten mehr.

Diskussion der Ergebnisse

In diesen Studien wurden (bis auf 4 Pferde der Gruppe A der Studie 1) weder Fütterung noch Training geändert, um den bekannten Einfluss dieser Faktoren auf die Magenläsionen auszuschalten und ausschließlich die Effekte der Fütterung von Pronutrin® beobachten zu können.

Die mit Pronutrin® zugefütterten Pferde zeigten hinsichtlich der oralen Aufnahme der Substanz eine gute Akzeptanz. Dies wird sicherlich dadurch begünstigt, dass das während Studie 1 pulverförmige Wirkstoffgemisch mit einem Masch auf Leinsamen Grundlage vermischt angeboten wurde.

In den Ergebnissen beider Studien konnte gezeigt werden, daß bei allen mit Pronutrin® zugefütterten Pferden eine Besserung der Befunde, sowohl in der Pars glandularis als auch in der Pars nonglandularis festzustellen war. Allerdings wurde eine komplette Abheilung der Magenläsionen in der Pars nonglandularis in Studie 1 nur in einem Fall, in der Pars glandularis in 5 von 8 Fällen erreicht. Dies spricht dafür, daß eine 10-tägige Behandlung offensichtlich nicht ausreicht, um zu einer vollständigen Abheilung der Magenläsionen insbesondere in der Pars nonglandularis zu gelangen. Üblicherweise wird auch davon ausgegangen, daß eine erfolgreiche Behandlung von Magenulzera zwei bis vier Wochen dauern kann. Dies wurde auch in anderen Studien, bei denen die Pferde mit H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenblockern behandelt wurden, bestätigt (Andrews, 1994; Jensen, 1996; MacAllister et al., 1994).

Da es bekannt ist, dass manche Magenläsionen auch spontan abheilen, war es wichtig, in der Studie 1 auch eine Kontrollgruppe von Pferden mit Magenläsionen ohne diätetische Zusatzfütterung zu untersuchen. Es zeigte sich, dass bei der Nullgruppe nach 10 Tagen im Mittel keine Veränderung oder eher eine Verschlechterung der Magenläsionen festzustellen war. Bei dem statistischen Vergleich beider Gruppen der Studie 1 wurde in der Pronutringruppe eine hochsignifikant bessere Heilung ermittelt. Somit ist sehr wahrscheinlich, daß die Heilungsten-

denz durch die Pronutringabe erzielt wurde. Andererseits kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, daß durch eine unterschiedliche Haltung (Management siehe Tabellen 1 und 2) Heilungseffekte erzielt wurden. In Gruppe A wurden vier Pferde in der Klinik und acht Pferde zu Hause zugefüttert und in Gruppe B alle 12 Pferde zu Hause zugefüttert. Das positive



Abb. 5: Antrum Pyloricum mit streifigen Erosionen (Grad Murray: 5). Patient 1 von Studie 2 bei der ersten Gastroskopie

Antrum pyloricum with lesions of grad 5 (Murray 1996)

Ergebnis wird dadurch noch verstärkt, daß die Ausgangslage vor der Zufütterung von Pronutrin® hinsichtlich des Schweregrades der Befunde nicht gleich war. Die Pferde der Gruppe A wiesen in der Pars nonglandularis vor der Zufütterung in der Summation 70 Scoring-Punkte auf, während die nicht zugefütterte Gruppe nur auf 51 Punkte kam. Das heißt, die Magenläsionen waren bei der zugefütterten Gruppe bei der ersten Gastroskopie deutlich schwerwiegender. Dennoch kam es nur bei der zugefütterten Gruppe zu einer hochsignifikanten Verbesserung der Erosionen und Ulzera. Eine gleichartige Entwicklung ergab sich auch für die Läsionen in der Pars glandularis.

Diese Untersuchungen sind nicht als Doppelblindstudie angelegt worden, da es sich um Klinikpatienten handelte und nicht in allen Fällen auf eine Behandlung (wie es eine Kontrollgruppe voraus-



Abb. 6: Antrum Pyloricum (Patient 1) bei der gastro-skopischen Nachkontrolle, nach 2 wöchiger Pronutringabe

Antrum pyloricum of the same patient after two weeks of feeding with Pronutrin



Abb. 7: Angulusfalte mit Läsionen der Pars nonglandularis (Grad Murray: 8) vor Pronutrin Studie 2 (Patient 2)

Lesions of the squamous mucosa (grad 8 of Murray, 1996) before Pronutrin

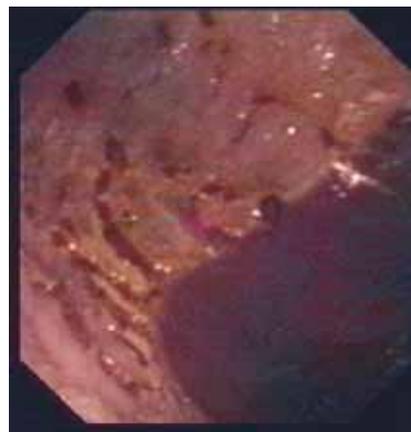


Abb. 8: Große Kurvatur (Patient 2, Grad Murray: 8) vor Pronutrin-Fütterung

Lesions of the squamous mucosa of the same patient (grade 8 of Murray, 1996) before Pronutrin

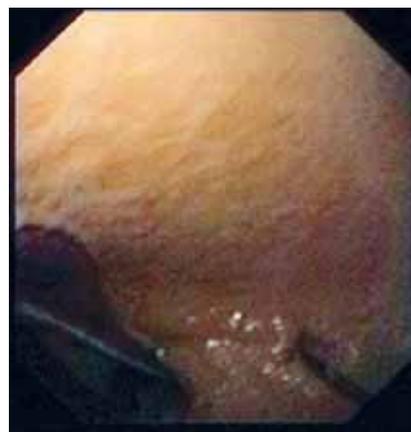


Abb. 9: Pars nonglandularis (Patient 2) nach Pronutrin-Fütterung (Studie 2)

Squamous mucosa of the same patient after feeding with pronutrin (study 2)

setzt) verzichtet werden konnte. Dies mag die Validität der Ergebnisse etwas mindern. Dessen ungeachtet steht aber fest, dass bei allen mit Pronutrin® zugefütterten Pferden ein positiver Effekt ermit-

telt werden konnte.

Durch Studie 2 wurde deutlich, dass die Zufütterung in vielen Fällen nach 14 Tagen nicht zum vollständigen Verschwinden der Läsionen führte. Bei 30% der Pferde waren schwerwiegende Magenläsionen nach 14 Tage Pronutrin®-Zufütterung abgeheilt. 44% der Pferde zeigen nahezu abgeheilte Magenschleimhautläsionen. Zwei von 9 Pferden zeigten einen hochgradig durch Ulzera stenosierte Pylorus und waren zwar nach 14 tägiger Pronutrin®-Gabe klinisch unauffällig, wiesen jedoch weiterhin einen veränderten Pylorus und eine chronische Gastritis auf. Es ist allerdings ergänzend zu bemerken, daß chronische Ulzera am Pylorus beim Pferd wie beim Menschen medikamentös nicht erfolgreich zu behandeln sind.

Weitere Untersuchungen in einer groß angelegten Feldstudie sind bereits durchgeführt worden, die zusätzliche wichtige Erkenntnisse zur diätetischen Beeinflussung von Magenläsionen beim Pferd durch Pronutrin® liefern werden.

Die Überprüfung einer Pronutrin®-Diät an experimentell induzierten Magenläsionen erscheint ebenfalls sinnvoll.

Literatur

- Andrews, F.M., Jenkins, C.C., Blackford, J., Frazier, D. and Mattsson, H. (1992): Effect of oral omeprazole on omeprazole on basal and pentagastrin-stimulated gastric secretion in young female horses. *Eq. Vet. J., Suppl.*, 13, 80–83
- Andrews, F.M., Macallister, C., Jenkins, C.C., Blackford, J.T. and Olovson, S.G. (1995): Omeprazole: A promising drug for antiulcer treatment in horses. *General Eq. Med.: AAEP Proc.* 41 th, 184–186
- Becht J.L. und Byars, T.D. (1986): Gastroduodenal ulceration in foals. *Equine Vet. J.* 18, 307–312
- Berschneider, H.M., Blikslager, A.T. and Roberts, M.C. (1999): Role of duodenal reflux in nonglandular gastric ulcer disease of the mature horse. *Equine vet. J., Suppl.* 19, 24–29
- Campbell-Thompson, M.L. and Meritt, A.M. (1987): Gastroduodenal ulceration in foals. *Proc. 33th Ann. Conv. Am. Assoc. Eq. Pract.*, 29–40
- Campbell-Thompson, M.L. and Meritt, A.M. (1988): Efficacy of omeprazole vs ranitidine in exhibiting equine gastric acid secretion. *Proc. 3rd Eq. Colic Res. Symp.*, 16
- Coenen, M. (1992): Beobachtung zum Vorkommen von Magenulzera beim Pferd. 1. Europ. Konf. Er. Pferdes, Pferdeheilkunde. (Sonderbd.) 188–190
- Deegen E., Ohnesorge, B., Dieckmann, M. und Stadler, P. (1992): Ulzerative Gastritis beim Pferd. 1. Europ. Konf. Ern. Pferdes, Pferdeheilk. (Sonderbd.) 183–187
- Dieckmann, M. und Deegen, E. (1991): Magenulzera beim Pferd – klinische und gastroscopische Befunde bei 12 Pferden (1989–1990). *Tierärztl. Praxis* 19, 386–394
- Dörjes, F., Deegen, E. und Lundberg, J. (1995): Magenläsionen beim Pferd – Hohe Inzidenz bei gastroscopischen Untersuchungen. *Pferdeheilk.* 11, 173–184
- Hills, B.A. (1982): Water repellency induced by pulmonary surfactants. *J. Physiol.*, London, 325, 175–186
- Jenkins, C.C. and Denovo, R.C. (1991): Omeprazole: apotent antiulcer drug. *Comp. Cont. Educ.* 13, 1579–1582
- Jensen, A. (1996): Klinische und gastroscopische Befunde von Magenschleimhautläsionen beim Pferd vor und nach Omeprazol-Behandlung. Hannover, Tierärztliche Hochschule, Diss.
- Keiser-Nielsen, H. (1947): *Mucin.Med. Disp.*, Copenhagen
- King, R.J. and Clement, J.A. (1972): Surface active materials from dog lungs, I: Method of Isolation. *Am.J. Physiology*, 223, 707–714
- Kragh, E. (1993): Personal communication.
- Lichtenberger, L.M. et al. (1983): Role of surface-active phospholipids in gastric cytoprotection. *Science*, 219, 1327–1329
- Lundberg J. (1995): Magenschleimhautläsionen beim Pferd- klinische, endoskopische und biopsisch-histologische Befunde-. Thesis, Hannover, 1995
- MacAllister, C.G., Guglick and S.O. Olovson (1995): Omeprazole on phenylbutazone-induced gastric ulcers in young horses. *Texas Vet.*, 57, 17
- MacAllister, C.G., Siffermann, R.L., Bernard, W., Hugues, F.E., Holste, J.E., Daurio, C.P., Alva, R. and Cox, J.L. (1999): Effects of omeprazole paste on healing of spontaneous gastric ulcers in horses. *Equine Vet. J., Suppl.* 29, 77–80
- Murray M.J. and Grodinsky, C. (1992): The effect of famotidine, ranitidine and magnesium hydroxide / aluminium hydroxide on gastric fluid pH in adult horses. *Equine Vet. J., Suppl.* 11, 52–55
- Murray, M.J. (1995): Healing of equine gastric ulcers. *J. Equine Vet. Sci.* 8, 343
- Murray, M.J., Schusser, G.F., Pipers, F.S. and Gross, S.J. (1996): Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses. *Eq. Vet. J.* 28 (5) 368–374
- Mutschler, E. (1991): Ulkustherapeutika. In: *Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 6. Aufl., Wissenschaftsverlagsgesellschaft mgh Stuttgart.
- Roche (1987): *Roche Lexicon Medizin.* 2. Aufl., Verlag für Medizin. Urban u. Schwarzenberg, München.
- Rydning, A. and Berstad, A. (1984): Influence of fibre on acidity, pepsin and bile acids in human gastric juice in vitro. *Scand. J. Gastroenterol.*, 19, 953–959
- Sangiah, S., Mac Allister, C.G. and Amouzadeh, H.R. (1988): Effects of cimetidine and ranitidine on basal gastric pH, free and total acid content in horses. *Res. Vet. Sci.*, 47, 291–295
- Schubert, M.L. and Shamburek, R.D. (1990): Control of acid secretion. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 19, 1–25
- Soll, A. H. (1987): Review: Antisecretory drugs: cellular mechanisms of action. *Alim. Pharm. Therap.*, 1, 1–13
- Wassef, M.K., Lyn, Y.N. and Horowitz, M.J. (1978): Phospholipid-deacylating enzymes of rat stomach mucosa. *Biochem. Biophys. Acta*, 573, 222–226

Dr. Monica Venner

Dr. Sonja Plischke, geb. Lauffs

Prof. Dr. E. Deegen

Klinik für Pferde der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Bischofsholer Damm 15, Nr. 118

D-30173 Hannover

Tel: (0511) 856-7233

Fax: (0511) 856-7688

e-mail: monica.venner@tiho-hannover.de