

# Magenschleimkonzentration und intragastraler pH-Wert adulter Pferde während der Nahrungskarenz und nach oraler Applikation von Pronutrin®

Gabor Köller, Stefan Recknagel, Alice Spallek, Julia Breuer und Gerald F. Schusser

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

## Zusammenfassung

Bei der Entstehung von Magenulzera spielt der Magenschleim, der die Magenschleimhaut vor aggressiven Substanzen schützt, eine wichtige Rolle. Kommt es, aufgrund verschiedener Faktoren, zur Reduktion der Magenschleimproduktion können lokale Läsionen der Magenschleimhaut und der darunter liegenden Epithelschichten entstehen. Um den fehlenden Magenschleim auszugleichen, können pektinhaltige Diätfuttermittel verabreicht werden. Pektin bildet bei niedrigen pH-Werten im Magen ein Gel. In dieser Studie wurde die Wirkung von Pronutrin® (Pektin-Lecithin-Komplex) auf den intragastralen pH-Wert und die Magenschleimkonzentration untersucht. Um den Einfluss von Pronutrin® auf den intragastralen pH-Wert zu untersuchen, wurde Pronutrin® an fünf Pferden mit Magenulzera nach 12 h Nahrungskarenz einmalig verabreicht und der intragastrale pH-Wert im Magensaft mit einer pH-Sonde gemessen. In einer weiteren Untersuchung wurde bei sechs gesunden Pferden nach 12 h Nahrungskarenz Pronutrin® verabreicht. Eine halbe Stunde vor und jede Stunde nach der Gabe von Pronutrin® wurde über eine Magensonde Magensaft entnommen. Die Bestimmung der Magenschleimkonzentration im Magensaft erfolgte mit Alcian Blau. Der im Magensaft gemessene pH-Wert lag vor der Gabe von Pronutrin® bei 2,0 (median). Direkt nach Applikation von Pronutrin® stieg der pH-Wert signifikant auf 2,7 (median) an. Nach 15 min (median) lag der intragastrale pH-Wert wieder beim Ausgangsniveau. Nach der Applikation von Pronutrin® stieg die Magenschleimkonzentration innerhalb 60 min von 2,92 auf 17,7 g/l. Erst nach 6 Stunden erreichte die Konzentration wieder das Ausgangsniveau. Da die Wirkung nach 6 h nachlässt, sollte Pronutrin® viermal täglich gegeben werden. Für eine Prophylaxe schützt die einmalige Pronutrin®-Gabe die Magenschleimhaut während eines Transportes.

**Schlüsselwörter:** Magenschleimkonzentration, pH-Wert, Pferd, Pronutrin®

---

## Concentration of mucus in gastric juice in normal adult horses withhold feed and after oral application of Pronutrin®

Mucus in the gastric juice protects the glandular mucosa. Due to several risk factors the reduction of the mucus concentration leads to local lesions of the glandular mucosa. To compensate for a deficiency in mucus, pectin containing feed can be given. Pectin forms a gel at low pH-values. In this study the influence of Pronutrin® (a pectin-lecithin-complex) on the intra-gastric pH-value and on the concentration of mucus was investigated. After 12 h of withholding of feed, Pronutrin® was fed to five horses with gastric ulcers and the intra-gastric pH monitored continuously for 12 hours. After a similar period of withholding of feed, gastric juice was collected via a nasogastric tube before and after administration of Pronutrin®, from 6 healthy horses. The mucus was stained with alcian blue and the concentration determined photometrically. Prior to feeding Pronutrin®, the median gastric pH-value was 2.0. Immediately after feeding Pronutrin®, the pH-value increased significantly up to 2.7. Within 15 min the pH-value decreased to its former level. After feeding Pronutrin®, the concentration of mucus increased significantly from 2.92 to 17.7 g/l within 60 min. Thereafter over a period 6 hours the concentration decreased to its former level. Our findings show, that Pronutrin® should be given four times a day. A single dose of Pronutrin® can be administered as prophylaxis during transportation when there is a high risk of gastric ulceration.

**Keywords:** mucus concentration, horse, pH-value, Pronutrin®

## Einleitung

Magenschleim, auch Mukus genannt, besteht zu 95 % aus Wasser, enthält aber auch Elektrolyte, Lipide und Proteine. Für die viskoelastischen Eigenschaften, Kohäsivität und Adhäsivität des Mukus sind Muzine verantwortlich (Bansil et al. 2006, Bullimore et al. 2001). Muzine sind Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von mehreren 100.000 Dalton. Durch Aggregation können leicht Molekülkomplexe mit einem Molekulargewicht über 1.000.000 Dalton entstehen (Bansil et al. 1995). Ein Muzinmolekül besteht aus Oligosacchariden, die an ein Protein, dem Apomuzin, gebunden sind. Das Apomuzin wird durch die Proteinsynthese gebildet, und somit ist seine Struktur genetisch determiniert. Das Oligosaccharide dagegen, werden posttranslational an das Apomuzin gebunden (Silverman 2001). Der Oligosaccharidanteil am Gesamtmolekül ist somit variabel und kann bis zu 85 % des Molekulargewichtes betragen (LaBoisse 1986). Durch die

Kombination von Oligosacchariden und Proteinen entstehen Muzine mit sehr unterschiedlichen viskoelastischen Eigenschaften. Der gastrale Mukus schützt die Magenschleimhaut vor Rückdiffusion der Wasserstoffionen (Magensäure) und Pepsin und ist auch ein exzellenter Lösungsvermittler für Proteine, Kohlenhydrate und andere hydrophobe Substanzen (Bhat et al. 1996).

Der Magenschleim wird durch die Nebenzellen der glandulären Schleimhaut des Magens produziert (Bell et al. 2007), der sich über die Epithelzellen ausbreitet. Stimulation und Regulation der Mukusproduktion erfolgt durch neuronale, hormonelle und parakrine Systeme. Prostaglandine stimulieren die Mukus- und Bikarbonatsekretion, regulieren Schleimhautdurchblutung und hemmen die Säuresekretion. Der effizienteste Stimulus für die Mukusproduktion ist der Futterkontakt an der Magenschleimhautoberfläche (intestointestinaler Reflex). Aufgrund einer verminderten Futteraufnahme kommt es zu

einer Reduktion der Magenschleimsekretion (Bansil et al. 2006) bei gleichzeitiger Erniedrigung des intragastralen pH-Wertes (Murray 1994, 1997). Durch die Verminderung oder gar lokale Zerstörung der protektiv wirkenden Magenschleimschicht wird das darunter liegende Epithel durch Magensäure, Gallensäuren (Berschneider et al. 1999) und proteolytische Enzyme (Pepsin) angegriffen (Bell et al. 2007, Lichtenberger 1995). Der daraus entstehende Verlust oder die Reduktion der Mukusschicht führt zu Erosionen und Ulzerationen in der glandulären Schleimhaut (Bezdekova et al. 2007, Murray et al. 1996, Schusser et al. 2006). Durch den Einsatz von H<sub>2</sub>-Blockern und potenter Protonenpumpenhemmer wird die Sekretion der Salzsäure gehemmt, der intragastrale pH-Wert erhöht und die Läsionen der Schleimhaut können abheilen.

Seit einigen Jahren wird versucht, mit pektinhaltigen Diätfuttermitteln den Mukus im Magen zu erhöhen, um so die protektive Schleimschicht zu vermehren. Pektin ist ein Polysaccharid, das in der pflanzlichen Zellwand vorkommt. Besonders Schalen von Zitrusfrüchten aber auch Apfel- und Möhrentrester sind reich an Pektin. Pektin ist ein saures Polysaccharid und besteht aus  $\alpha$ 1-4-glykosidisch verknüpften D-Galacturonsäureeinheiten. Die freien Säuregruppen können teilweise mit Methanol verestert sein. Der Grad der Vesterung schwankt mit der Herkunft des Pektins und hat entscheidenden Einfluss auf die physiko-chemischen Eigenschaften. Pektine mit einem niedrigen Veresterungsgrad bilden bei einem pH-Wert < 3 ein Gel, das im Magen mit dem dort vorhandenen Mukus aggregiert und so den Magenschleim stabilisiert (Liu et al. 2005). Bei der Fütterung pektinhaltiger Futtermittel, wie Trockenschnitzel oder Möhrentrester, wird zusätzlich die Speichelbildung stimuliert (Coenen et al. 2004).

Ziel dieser Untersuchung war die quantitative Messung des Magenschleimes im Magensaft bei Pferden mit Nahrungskarenz und bei Pferden nach Verabreichung des pektinhaltigen Diätfuttermittels Pronutrin®.

## Material und Methoden

*Bestimmung der Magenschleimkonzentration im entnommenen Magensaft ohne und nach Pronutrinapplikation*

Sechs gesunde Warmblutpferde (Alter: 14,5 Jahre, median, Körpermasse (KM): 581 kg, median) (Kontrollgruppe) wurden mit Heu (ad libitum) und 400 g Kraffutter/100 kg pro Tag über ein Monat gefüttert. Vor der Magensaftgewinnung mittels einer permanenten Nasenschlundsonde wurde eine Nahrungskarenz während der Nacht eingerichtet, so dass jedes Pferd nur ad libitum Wasser erhielt. Über einen Zeitraum von sieben Stunden wurden stündlich 20-30 ml Magensaft über die Nasenschlundsonde gewonnen.

Nach einer Erholungsphase von zwei Monaten wurden dieselben sechs Pferde zum zweiten Versuch herangezogen (Pronutringruppe). Dreißig Minuten vor der Applikation von Pronutrin® wurden mittels einer permanenten Nasenschlundsonde (Durchmesser 10 mm) 20 ml Magensaft entnommen (Präprobe). Danach wurden 50 g Pronutrin®/100 kg KM Pronutrin® (Boehringer, Ingelheim), suspendiert in einem Liter Wasser, verabreicht. Bis zur 7. Stunde wurden stündlich 20-30 ml Magensaft über die Nasenschlundsonde gewonnen. Die entnommenen Magensaftproben wurden bis zur weiteren Analy-

se bei -20 °C eingefroren. Die Magenschleimkonzentration der Magensäfte wurde nach einer abgewandelten Methode von Björnson bestimmt (Björnson 1993, 1998). Die Farbstofflösung wurde durch Lösen von 400 mg Alcian Blue GX (Fa. Sigma-Aldrich, Taufenkirchen) in 100 ml einer Lösung, bestehend aus 18 mM Schwefelsäure und 0,4 M Harnstoff, hergestellt. Zu 250  $\mu$ l nativem Magensaft wurden nacheinander 250  $\mu$ l 8 M Harnstofflösung und 750  $\mu$ l Farbstofflösung pipettiert und diese Mischung 18 h bei 4 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Danach wurde die Probe zentrifugiert (10 min bei 9500 x g) und der Überstand verworfen. Das verbleibende Präzipitat wurde mit einer Lösung, bestehend aus 0,5 M MgCl<sub>2</sub> in 40 % DMSO, gewaschen, erneut zentrifugiert (10 min bei 9500 x g) und die überstehende Waschlösung verworfen. Der Magenschleim-Farbstoff-Komplex wurde mit 600  $\mu$ l einer Lösung, bestehend aus 4 M Harnstoff/Propanol (2:1; v/v) aufgelöst. Die Intensität der entstandenen blauen Lösung wurde mit einem UV/VIS-Photometer (Beckman 640 DU, Fa. Beckman-Coulter, Krefeld) bei 620 nm gemessen. In Ermangelung eines equinen Muzins als Referenzmaterial wurde porcines Muzin Typ II (Fa. Sigma-Aldrich, Taufenkirchen) als Standard zur Kalibration und zur Kontrolle verwendet. Für die Negativkontrolle wurden 200  $\mu$ l Magensaft und 200  $\mu$ l 2 M Natriumhydroxidlösung 4 Stunden bei 95°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit 100  $\mu$ l Schwefelsäure (10 %) neutralisiert und anschließend die verbleibende Magenschleimkonzentration mit oben beschriebener Methode gemessen. Magenschleimproben, positive und negative Kontrollen sowie die nachfolgenden Proben wurden jeweils dreimal gemessen, der Mittelwert gebildet und für die statistischen Analysen verwendet.

*Variation der Magenschleimkonzentration im nativen Magensaft ohne und mit Pronutrin® in Abhängigkeit des pH-Wertes in vitro*

Die Herstellung von vier Lösungsproben nativer Magensäfte von unterschiedlichen Pferden erfolgte durch Zugabe der entsprechenden Menge einer 0,1 N Salzsäure bzw. einer 0,1 N Natronlauge zu 500  $\mu$ l Magensaft auf die entsprechenden pH-Werte (2; 2,5; 3; 4,5 und 7). Danach wurden die Magensaftlösungen mit destilliertem Wasser auf 1 ml aufgefüllt. Die Bestimmung der Magenschleimkonzentration erfolgte bei den vorhin angegebenen pH-Werten durch Dreifachbestimmung.

Zur Herstellung der Magensaftlösungen mit Pronutrin® wurden 20  $\mu$ l einer Suspension aus 120 mg/ml Pronutrin® in destilliertem Wasser zu 500  $\mu$ l Magensaft gegeben und danach die entsprechenden pH-Werte auf 2; 2,5; 3; 4,5 und 7 eingestellt. Danach wurde die Magenschleimkonzentration dreifach bestimmt.

*Intragastrale pH-Messung mit und ohne Pronutrin®*

Für die intragastrale pH-Studie wurden Messungen bei fünf Pferden mit Magenulzera (Grad 3) nach einer Nahrungskarenz von 12 h durchgeführt. Die intragastrale pH-Messung erfolgte mit einem 4 Meter langen flexiblen Katheter mit einer Glaselektrode und interner Referenzelektrode (K14088-pH-0544, Fa. Medtronic, Düsseldorf) und einem Aufzeichnungsgerät (Digitrapper 100, Fa. Medtronic, Düsseldorf). Die Abtastrate des Aufzeichnungsgerätes betrug 15 Messungen/min. Mit Hilfe eines Gastroskopes (Fa. Dr. Fritz, Tuttlingen) wurde

**Tab. 1** Magenschleimkonzentrationen in Magensaftproben von 6 nüchternen Pferden ohne und mit Pronutrin®-Applikation (50 g/100 kg KM, verabreicht per Nasenschlundsonde). Konzentrationen mit einem \* sind gegenüber den Werten der Kontrollgruppe signifikant erhöht. *Mucus concentrations of gastric juice from horses withhold feed and treated with Pronutrin® (50 g/100 kg b.w.) applied by nasogastric tube. Values in same row with a star (\*) are significant different.*

Zeit min	Kontrollgruppe			Pronutringruppe		
	Median (g/l)	1. Perzentil	3. Perzentil	Median (g/l)	1. Perzentil	3. Perzentil
prae	2,1	1,76	4,44	2,92	2,31	4,36
60	1,03	0,24	1,44	17,71*	10,43	25,43
120	0,97	0,05	1,92	14,26*	6,01	17,11
180	0,45	0,16	1,83	7,67*	4,93	10,79
240	0,57	0,11	5,28	8,63*	4,87	12,47
300	0,89	0,16	5,00	3,65	1,77	6,02
360	1,25	1,09	1,56	1,78	1,40	2,03

die pH-Elektrode im Magen sedierter Pferde platziert. Die Sedation erfolgte i.v. mit Detomidinhydrochlorid (20 µg/kg KM Domosedan®, Fa. Pfizer GmbH, Karlsruhe). Die pH-Messung begann nach dem Abklingen der Sedation. Nach 30 min erhielten alle Pferde einmalig 50 g Pronutrin®/100 kg KM (Fa. Boehringer Ingelheim, Ingelheim) per os. Die Zeitdauer der pH-Messung wurde eingeteilt in eine Präphase, eine Wirkungsphase von Pronutrin® und in eine Postphase. Die Dauer der Wirkungsphase ist die Zeit, vom Anstieg des pH-Wertes bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus.

#### Statistik

Für die statistische Auswertung der gemessenen Daten wurde das Statistikprogramm SPSS (SPSS 17.0, SPSS GmbH, München) verwendet. Die Normalverteilung aller Daten wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Um die gemessenen Daten der intragastralen pH-Messung zu glätten und die Datenmenge zu reduzieren, wurde jeweils aus 4 aufeinander folgenden pH-Werten der Median errechnet. Somit wurde die Abtastrate von 15 Messungen/min auf 3,75 pH-Werte/min reduziert. Für die Überprüfung, ob die Erhöhung des pH-Wertes signifikant ist, wurde der Friedman-Test angewendet.

Um den zeitlichen Verlauf der Magenschleimkonzentration innerhalb eines Teilversuches zu vergleichen, wurde ebenfalls der Friedman-Test verwendet. Der Vergleich zwischen den beiden Teilversuchen erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests lag bei  $p < 0,05$ . Die deskriptive Statistik umfasste den Minimalwert, Maximalwert, Median, Variationskoeffizient, das erste und dritte Perzentil.

#### Ergebnisse

##### Bestimmung der Magenschleimkonzentration im entnommenen Magensaft ohne und nach Pronutrinapplikation

In Tabelle 1 ist die Magenschleimkonzentration bei den nüchternen Pferden (Kontrollgruppe) dargestellt. In dem Zeitraum von 6 Stunden lagen die Medianwerte zwischen 2,1 bis 0,45 g/l und waren untereinander nicht signifikant unterschiedlich. Die Magensaftproben der Pronutringruppe, entnommen vor der Pronutrinapplikation, hatten eine Magenschleimkonzentration von 2,92 g/l und waren nicht signifikant unterschiedlich zu den Proben der Kontrollgruppe. Bis zur 4. Stunde waren die Magenschleimkonzentrationen nach Pronutrinapplikation signifikant höher als zum gleichen Zeitpunkt der Kontrollgruppe. In den folgenden zwei Stunden lagen die Konzentrationen höher, jedoch nicht signifikant, als die der Kontrollgruppe.

##### Variation der Magenschleimkonzentration im nativen Magensaft ohne und mit Pronutrin® in Abhängigkeit des pH-Wertes in vitro

Die absoluten Magenschleimkonzentrationen der vier nativen Magensaftlösungen lagen bei pH 2 von 3,81 bis 6,19 g/l und bei pH 4,5 von 2,09 bis 6,88 g/l. Der Variationskoeffizient war zwischen 3,9 und 9,7 %. Die Magenschleimkonzentrationen inklusive Pronutrin® waren bei pH 2 4,99 bis 10,98 g/l und bei pH 4,5 5,05 bis 9,83 g/l mit einem Variationskoeffizienten von 3,1 bis 12,9 %, die sich nicht signifikant unterschieden.

##### Intragastrale pH-Messung mit und ohne Pronutrin®

Vor der Applikation von Pronutrin® lag der intragastrale pH-Wert bei fünf nüchternen Pferden mit Magenulzera (Grad 3) bei 2 (median). Nach der Aufnahme von Pronutrin® stieg der Median des intragastralen pH-Wertes signifikant auf 2,7 (median) an. Der maximale pH-Wert lag bei 5,7. Der Median der Wirkungsphase aller 5 Pferde lag bei 15,2 min, wobei ein Maximum von 88,2 min erfasst wurde. Nach Abklingen der Wirkungsphase fiel der pH-Wert auf 1,9 (median) ab (Tab 2). In Abbildung 1 ist exemplarisch der intragastrale pH-Verlauf eines Pferdes nach Applikation von Pronutrin® dargestellt.

#### Diskussion

Muzine und Pektine können mit der Alcian-Blau-Methode nicht unterschieden werden, da sowohl Magenschleim (Mucus) als auch Pektin saure Kohlenhydratanteile aufweisen, die mit Alcian Blau einen Farbstoffkomplex bilden. Dies zeigte sich deutlich in den erhöhten Magenschleimkonzentrationen nach Verabreichung von Pronutrin®. Das Diätfuttermittel Pronutrin® enthält einen patentierten artifiziellen Komplex aus Pektin und Lecithin (Dahmke 2008). Die Pektinkomponente, aus Kohlenhydraten bestehend, soll den Magenschleim stabilisieren und den intragastralen pH-Wert erhöhen. Lecithin ist ein Phospholipid, das für die Ausbildung der hydrophoben Schicht und der Adhärenz auf der Magenschleimhaut verantwortlich ist. Die so entstandene, hydrophobe Zelloberfläche bildet mit den sezernierten Muzinen eine Barriere, die die Rückdiffusion der Magensäure verhindert (Allen et al. 2005, Ethell et al. 2000). Die Wirksamkeit von Pronutrin® bei der Behandlung von Pferden mit Magenulzera wurde in 2 Studien untersucht. In einer Studie von Venner et al. (1999) wurde Pronutrin® an 12 Pferden mit Magenulzera verabreicht. Nach der täglichen Applikation von Pronutrin® über 10 Tage war ein deutlicher Rückgang der Magenschleimhautläsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu

**Tab. 2** Ergebnisse der intragastralen pH-Messungen bei fünf Pferden mit Magenzulzera (Grad 3) vor und nach Applikation von Pronutrin® (50 g/100 kg KM, p.o.), wobei die Dauer der Wirkungsphase des Pronutrin® mit signifikanter Erhöhung des intragastralen pH-Wertes (\*) angegeben wird  
*Results of gastric pH-values from five horses with severe gastric ulceration before and after administration of Pronutrin® (50 g/100 kg b.w., orally), significant increased gastric pH and duration of Pronutrin® action*

	Präphase	Wirkungsphase von Pronutrin®		Postphase
	pH	pH	Dauer min	pH
Median	2,0	2,7*	15,2	1,9
Minimum	1,6	1,8	4,7	1,4
Maximum	2,6	5,7	88,2	2,1

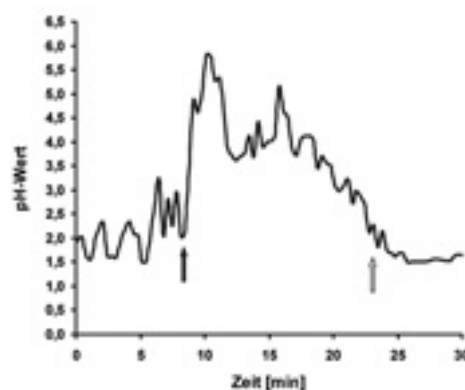
verzeichnen. Auch Ferrucci et al. (2003) berichten, dass sich nach der Applikation von Pronutrin® an 10 Rennpferden die Magenschleimhaut viel besser regenerierte. Die Dosierung von Pronutrin® (1 x täglich 50 g/100 kg KM) in beiden Studien entsprach den Empfehlungen des Herstellers. Beide Studien zeigen aber auch, dass mit dem applizierten Pektin-Lezithin-Komplex nicht alle Pferde im Rahmen der Studien geheilt werden konnten.

Eine Voraussetzung der Heilung von Magenzulzera ist die Erhöhung des intragastralen pH-Wertes. Die kontinuierliche Sekretion von Magensäure führt insbesondere bei Pferden mit Nahrungskarenz zu einem Absinken des intragastralen pH-Wertes unter 2,0. Dies wird durch verschiedene Studien belegt, bei denen pH-Werte zwischen 1,55 und 1,97 gemessen wurden (Murray et al. 1992, 1993, Sangiah et al. 1989). Nach unseren Studien steigt der pH-Wert nach Applikation von Pronutrin® nur in einem Zeitraum von 15 bis 88 Minuten an, wobei der Medianwert, gemessen bei fünf Pferden mit Magenzulzera, zwar signifikant auf pH 2,7 ansteigt, jedoch nicht einen pH-Wert über 4 erreicht. Die kurzzeitige Erhöhung des intragastralen pH-Wertes nach Pronutrinapplikation wäre durch die ständige Magenentleerung und durch die begrenzte Pufferkapazität des Pronutrin® erklärbar (Dahmke 2008). Da in dieser Studie Pronutrin® per os verabreicht wurde, könnte angenommen werden, dass auch abgeschluckter Speichel zu einer kurzzeitigen Erhöhung des pH-Wertes beiträgt (Murray et al. 1993). Der gemessene pH-Wert des Speichels im Ösophagus betrug 7,4 (unveröffentlichte Ergebnisse). Der pH-Wert des Magensaftes der nüchternen Pferde in unserer Studie lag jedoch bei 2 (median, Tab 2), so dass die geringe Speichelproduktion während der Nüchternphase und der alkalische pH des Speichels nicht in der Lage sind, den intragastralen pH-Wert der nüchternen Pferde anzuheben. Allerdings zeigte die Messung des intragastralen pH-Wertes über einen Zeitraum von 24 h, dass bei einer Heu-Krafftutter-Fütterung (3 x täglich), nach zweimaliger Applikation von Pronutrin® innerhalb von 6 h, der intragastrale pH-Wert sich 3 h lang oberhalb von pH 4,0 bewegt. Der Einfluss von Pronutrin® auf den intragastralen pH-Wert kann somit durch wiederholte Gabe erhöht werden (Dahmke 2008).

Im Gegensatz zum kurzzeitigen Einfluss auf den intragastralen pH-Wert des Magensaftes, erhöht die einmalige Gabe von Pronutrin® die Magenschleimkonzentration signifikant für die Dauer von 4 Stunden. Die Erhöhung der Magenschleimkonzentration kann einerseits durch das Pektin des Pronutrin® und andererseits durch den stimulatorischen Effekt des verabreichten Pronutrin® auf die Drüsen Schleimhaut des Magens hervorgerufen werden (Schmidt-Wilcke 2001). Auch hier reduziert die ständige Magenentleerung die Magenschleimkonzentration.

Besonders bei pH-Werten <3,0 erhöht sich die Viskosität von Pektin, da die Säuregruppen mit den basischen funktionellen

Gruppen der Schleimhaut und anderer Muzinmoleküle interagieren (Thirawong et al. 2007). Aufgrund der erhöhten Viskosität des Pektin-Magenschleim-Gemisches im Magen dauert es auch bei ungestörter Motilität des Magens mehrere Stunden, bis die Magenschleimkonzentration wieder auf den Ausgangswert fällt. Im Gegensatz dazu beträgt die Halbwertszeit der Magenentleerung für Flüssigkeiten  $41 \pm 20$  min (Neuwirth 1994). Ein nennenswerter mikrobieller oder enzymatischer Abbau von Pektin im Magen von Pferden ist nicht zu erwarten. Da Pektin kein Protein ist, wird es auch nicht durch Proteasen aus dem Magensaft, wie dem Pepsin, enzymatisch gespalten. Der fermentative Verdauung der Pektine erfolgt erst im Kolon und im Zäkum (Zeyner et al. 2005). Bei der Spaltung der Pektine spielen die bakteriellen Enzyme Polygalacturonase (EC 3.2.1.15), Pektinesterase (EC 3.2.1.11) und Pektinlyase (EC 4.2.2.10) eine wichtige Rolle (Bonhomme-Florentin et al. 1988). Muzine des Magenschleimes sind gegen die Magen-



**Abb. 1** Verlaufskurve der intragastralen pH-Messwerte eines Pferdes nach Applikation (schwarzer Pfeil) von Pronutrin® (50 g/100 kg KM, p.o.) mit einer signifikanten pH-Erhöhung auf 5,9 und einer Wirkungsphase von 15 min (weißer Pfeil) sowie Rückkehr des pH-Wertes auf das Ausgangsniveau

*Gastric pH profile after (black arrow) application of Pronutrin® (50 g/100 kg b.w., orally) with significant increase to pH 5,9, 15 min duration of Pronutrin® action and decrease to prephase level (white arrow)*

säure durch ihren glykosidischen Anteil weitestgehend geschützt, deswegen wird in vitro keine Reduzierung der Magenschleimkonzentration erreicht. Allerdings ist Pepsin in der Lage geringe Mengen Muzin soweit zu verändern, dass die Viskosität des Muzins erniedrigt wird. In Versuchen mit humanem Magensaft von Patienten mit Magenzulzera konnten Pearson et al. (1986) zeigen, dass im Magensaft enthaltenes, humanes Pepsin-1 mukolytische Aktivität in einem pH-Bereich von 2,0-5,0 besitzt.

Nicht nur Pektine sondern auch andere amphiphile gelbildende Substanzen können zur Unterstützung des Magenschleimes eingesetzt werden. So wird neben Pronutrin® auch

Sucralfat® zur Erhöhung der Konzentration des Magenschleimes eingesetzt. Sucralfat® ist das Aluminiumsalz von Sucrosectasulfat, das bei einem pH-Wert <4,0 zu einem klebrigen Gel polymerisiert, so dass es an den Epithelzellen haften bleibt und sogar Ulzerationen bis zu 6 Stunden abdeckt. Weiterhin hemmt es Pepsin und somit den Abbau des protektiven Magenschleimes und verringert die Absorption von Gallensäuren (Bell et al. 2007, MacAllister et al. 1999). Der Nachteil dieses Präparates ist, dass andere Wirkstoffe, wie Fluoroquinolone und H<sub>2</sub>-Antagonisten von diesem Gel absorbiert werden und somit in ihrer Wirkung eingeschränkt werden (Bell et al. 2007). Das von Pronutrin® gebildete Gel hat zwar eine andere chemische Zusammensetzung, besitzt aber ebenfalls über geeignete funktionelle Gruppen, an denen polare und unpolare Wirkstoffe gebunden werden können. Dieses Absorptionsverhalten ist noch nicht untersucht worden. Allerdings wird in der Literatur das Absorptionsverhalten von Arzneimitteln an Pektingelen intensiv untersucht (Thirawong et al. 2007). Ähnlich wie bei Sucralfat® zeigte Pronutrin® eine Wirkungsdauer von mehreren Stunden. Somit scheint das aus Pronutrin® gebildete Gel ähnlich gute Haft Eigenschaften zu besitzen wie Sucralfat®.

### Fazit für die Praxis

Es konnte gezeigt werden, dass sich durch Applikation von Pronutrin® nur eine kurzzeitige Erhöhung des intragastralen pH-Wertes erzielen lässt. Im Gegensatz dazu kann die Konzentration des Magenschleimes über einen längeren Zeitraum signifikant erhöht werden. Um den Schutz der Magenschleimhaut durch das gebildete Gel nahezu vollständig aufrecht zu erhalten, sollte Pronutrin® viermal täglich verabreicht werden. Der Schutz der Magenschleimhaut, z.B. durch Stress bei längeren Transporten, kann durch Pronutrin® erfolgen.

### Literatur

Allen A. und Flemstrom G. (2005) Gastroduodenal Mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 288, C1-C19

Bansil R., Stanley E. und LaMont J. T. (1995) Mucin biophysics. *Annu. Rev. Physiol.* 57, 635-657

Bansil R. und Turner B. S. (2008) Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 11, 164-170

Bell R. J. W., Mogg T. D. und Kingston J. K. (2007) Equine gastric ulcer syndrome in adult horses: a review. *N. Z. Vet. J.* 55, 1-12

Berschneider H. M., Blikslager A. T. und Roberts M. C. (1999) Role of duodenal reflux in nonglandular gastric ulcer disease of the mature horse. *Equine Vet. J. Suppl.* 29, 24-29

Bezdekova B., Jahn P. und Vyskocil M. (2007) Pathomorphological study on gastroduodenal ulceration in horses: localisation of lesions. *Acta Vet. Hung.* 55, 241-249

Bhat P. G., Flanagan D. R. und Donovan M. D. (1996) Drug binding to gastric mucus glycoproteins. *Int. J. Pharm.* 134, 15-25

Björnsson S. (1993) Simultaneous Preparation and Quantitation of Proteoglycans by Precipitation with Alcian Blue. *Anal. Biochem.* 210, 282-291

Björnsson S. (1998) Quantitation of Proteoglycans as Glycosaminoglycans in Biological Fluids Using an Alcian Blue Dot Blot Analysis. *Anal. Biochem.* 256, 229-237

Bonhomme-Florentin A. (1988) Degradation of hemicellulose and pectin by horse caecum contents. *Br. J. Nutr.* 60, 185-192

Bullimore S. R., Corfield A. P., Hicks S. J., Goodall C. und Carrington S. D. (2001) Surface Mucus in the non-glandular region of the equine stomach. *Res. Vet. Sci.* 70, 149-155

Coenen M. und Vervuert I. (2004) Futter und Fütterung als Auslöser ulzerativer Gastropathie. *Vortragsband bpt-Kongress*, 76-78

Damke C. (2008) 24-stündige intragastrale pH- Metrie beim Pferd während der Fütterung verschiedener Rationen. *Vet. Med. Diss.* Leipzig.

Ethell M. T., Hodgson D. R. und Hills B. A. (2000) Evidence for surfactant contributing to the gastric mucosal barrier of the horse. *Equine Vet. J.* 32, 458-459

Ferrucci F., Zucca E., Croci C., Di Fabio V. und Ferro E. (2003) Treatment of gastric ulceration in 10 standardbred racehorses with a pectin-lecithin complex. *Vet. Rec.* 152, 679-681

LaBoisse C. (1986) Structure of gastrointestinal mucins: searching for the Rosetta stone. *Biochimie* 68, 611-617

Lichtenberger L. M. (1995) The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal Mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 57, 565-583

Liu L., Fishman M. L., Hicks K. B. und Kende M. (2005) Interaction of various pectin formulations with porcine colonic tissues. *Biomaterials* 26, 5907-5916

MacAllister C. G., Sifferman R. L., McClure S. R., White G. W., Vattistas N. J. und Holste J. E. (1999) Effects of omeprazole paste on healing of spontaneous gastric ulcers in horses and foals: a field trial. *Equine Vet. J. Suppl.* 29, 77-80

Murray M. J. und Grodinsky C. (1992) The effects 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. und Schusser G. F. (1993) Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Vet. J.* 25, 417-421

Murray M. J. (1994) Equine model of inducing ulceration an alimentary squamous epithelial mucosa. *Dig. Dis. Sci.* 39, 2530-2535

Murray M. J., Schusser G. F., Pipers F. S. und Gross S. J. (1996) Factors associated with gastric lesions in thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.* 28, 368-374

Murray M. J. (1997) Suppression of gastric acidity in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211, 37-40

Neuwirth L (1994) Dual phase gastric emptying in horses. 5th Colic research symposium, Athens, Georgia, 11

Pearson J. P., Ward R., Allen A., Roberts N. B. und Taylor W. H. (1986) Mucus degradation by pepsin: comparison of mocoytic activity of human pepsin 1 and papsin 3: implications in peptic uleration. *Gut* 27, 243-248

Sangiah S., MacAllister C. C. und Amouzadeh H. R. (1989) Effects of misoprostol and omeprazole on basal gastric pH and free acid content in horses. *Res. Vet. Sci.* 47, 350-354

Schmidt-Wilcke H. A. (2001) Magen. In: W. Siegenthaler, Hrsg, 2001, *Klinische Pathophysiologie*, Georg Thieme Verlag 795-810

Schusser G. F., May M. und Damke C. (2006) Entzündliche und ulzerative Magenkrankheiten. *Pferdeheilkunde* 22, 275-280

Silverman H. S., Parry S., Sutton-Smith M., Burdick M. D., McDermott K., Reid C. J., Batra S. ., Morris H. R., Hollingsworth M. A., Dell A. und Harris A. (2001) In vivo glycosylation of mucin tandem repeats. *Glycobiology* 11, 459-471

Thirawong N., Nunthanid J., Puttipipatkachorn S. und Sriamornsak P. (2007) Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using texture analyzer. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 132-140

Venner M., Lauffs S. und Deegen E. (1999) Treatment of gastric lesions in horses with pectin-lecithin complex. *Equine Vet. J. Suppl.* 29, 91-96

Zeyner A., Bosch B., Markuske K. D., Füll M. und Krüger M. (2005) Fermentation of selected substrates in vitro using a batch culture with equine faeces as inoculum. *Pferdeheilkunde* 21, 67-68

Dr. G. Köller,  
Medizinische Tierklinik  
Veterinärmedizinische Fakultät  
Universität Leipzig,  
An den Tierkliniken 11  
04103 Leipzig  
koeller@vetmed.uni-leipzig.de