

Placebokontrollierte Doppelblindstudie zeigt keinen Effekt einer einmaligen intravenösen Natrium-Iodid-Behandlung auf die Sekretansammlung und Entzündung der Atemwege bei hustenden Pferden

Stephanie von Ritgen and Vinzenz Gerber

Equine Hospital, Department of Clinical Veterinary Medicine, Vetsuisse-Faculty, University of Berne, Switzerland

Zusammenfassung

Anekdotische Berichte postulieren eine positive Wirkung von Natrium-Iodid auf die Sekretansammlung in der Trachea und auf die Atemwegsentszündung bei hustenden Pferden. Diesbezüglich existieren keine kontrollierten Studien, daher wollten wir die Hypothese testen, ob eine einmalige intravenöse Natrium-Iodid-Behandlung einen therapeutischen Effekt auf die Sekretansammlung und auf die Entzündung der Atemwege bei hustenden Pferden hat. Wir führten eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie an 17 Pferden mit Nasenausfluss, mittel- bis hochgradiger Sekretansammlung in der Trachea und einem persistierenden Husten (> 2 Woche) durch. Die Pferde wurden entweder mit einer Placebo- (n=8; 250ml; 0.9% NaCl) oder Natrium-Iodid-Infusion (n=9; 250ml; 20 %NaI) behandelt. Der Effekt der Behandlung wurde anhand klinischer Untersuchungen, Endoskopien und Zytologie des Trachealbronchialsekretes an Tag 1 und 4 beurteilt. Es wurde eine statistisch signifikante Verminderung der Sekretansammlung ($p=0.0056$) und der Neutrophilenzahlen im Tracheobronchialsekret ($p=0.034$) über die Zeit (von Tag 1 zu 4) beobachtet. Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der klinischen und endoskopischen Parameter zwischen beiden Infusionsgruppen.

Schlüsselwörter: Mukolyse, Pferd, entzündliche Atemwegserkrankung, Sekrete der Atemwege

No effect of a single intravenous sodium iodide treatment on airway mucus accumulation and inflammation in coughing horses in a double-blind placebo controlled study

There are anecdotal reports of a beneficial effect of intravenous sodium iodide on airway mucus accumulation and inflammation in coughing horses. To our knowledge no controlled studies exist, however. Therefore, we tested the hypothesis that a single treatment with intravenous sodium iodide decreases airway mucus accumulation and inflammation in coughing horses. Horses with nasal discharge, endoscopically visible excess mucus accumulation in the trachea and a persistent cough of more than 2 weeks duration received one intravenous treatment of either saline placebo or sodium iodide. Response to treatment was monitored by comparing clinical signs, endoscopic mucus scores and cytology of tracheo-bronchial aspirate (TBA) at baseline to day 4 from the start of the trial. In both treatment groups decreases of tracheal mucus amounts ($p=0.0056$) and of neutrophils in TBA ($p=0.034$) were observed, but sodium iodide compared to placebo had no significant short-term effect on airway mucus accumulation and inflammation.

Keywords: mucolytic, secretolytic, equine, inflammatory airway disease, airway secretions

Einleitung

Die Produktion des Tracheobronchialsekretes stellt einen wichtigen und wirksamen Abwehrmechanismus für die unteren Atemwege des Pferdes dar. Im Verlauf einer respiratorischen Erkrankung kann es allerdings zu einer vermehrten Ansammlung kommen, bedingt durch eine Störung der Clearance, erhöhte Produktion des Sekretes oder durch eine Veränderung der Viskoelastizität des Schleims. Wird eine bestimmte Mukusmenge in der Trachea überschritten, kann diese nicht allein durch die physiologische Clearance entfernt werden und in der Folge tritt Husten auf (King und Rubin 1994, Robinson et al. 2003, Gerber et al. 2004). Eine mittel- bis hochgradige Sekretansammlung in der Trachea und in den Atemwegen ist ein typisches Merkmal entzündlicher Atemwegserkrankungen, u.a. bei der rezidivierenden Atemwegsobstruktion (RAO) (Schatzmann et al. 1973, Dixon 1992, Robinson et al. 1996). Die heute gängigen Medikamente die zur Behandlung von Atemwegserkrankungen mit

übermäßiger Schleimansammlung beim Pferd herangezogen werden, führen in der Regel zu keiner oder nur zu einer geringen Reduktion der Sekretansammlung in den Atemwegen, sind also wenig effektiv. Zwei Untersuchungen berichten von einem positiven therapeutischen Effekt des Wirkstoffes Dembrexin (Sputolysin®) (Sasse et al. 1984, Matthews et al. 1988). Allerdings fehlte bei einer Studie die vergleichende Kontrollgruppe und beide Untersuchungen wurden nicht als randomisierte Doppelblindstudien durchgeführt. Zudem zeigten Machnik et al. (2004), dass Dembrexin per os zu einem kaum nachweisbaren Plasmaspiegel führt. Auch der Versuch, die Menge des Tracheobronchialsekretes durch eine Veränderung der Haltung des Pferdes, z.B. durch Fütterung von Haylage anstatt Heu, zu reduzieren, erwies sich als unzureichend (Boog 2004).

Anekdotische Erfahrungsberichte aus der Praxis (unpublizierte eigene und fremde Ergebnisse) postulieren eine positive Wir-

kung von Natrium-Iodid auf die Sekretansammlung in der Trachea und auf die Atemwegsentszündung bei hustenden Pferden.

In der Literatur werden verschiedene Mechanismen diskutiert (Pavia et al. 1985, Gerber 1994, King und Rubin 1994, Rubin et al. 1997): Es wird vermutet, dass intravenös verabreichtes Iodid direkt die Sekretion der Bronchialdrüsen stimuliert. Dies soll zu einer vermehrten Sekretproduktion, zu einer Verflüssigung des Schleims sowie einer Verringerung der Mukusviskosität führen. Eine orale Iodidaufnahme hingegen soll über eine Stimulation von Rezeptoren in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes vagus-reflexvermittelt die Sekretionsaktivität des respiratorischen Epithels steigern. Außerdem scheint Iodid *in vitro* einen direkten mukolytischen Effekt aufzuweisen, dabei beeinflusst es die Struktur des Mukus ähnlich wie Acetylcystein oder anorganische Salze.

In zwei humanmedizinischen Studien zeigte sich bei der oralen Anwendung von Iodopropylidenglycerol bei COPD-Patienten eine Verbesserung des Schleimauswurfs und des klinischen Scorings (Pavia et al. 1985, Petty 1990). Eine spätere Studie (Rubin et al. 1996) konnte allerdings keinen positiven Effekt einer Iodopropylidenglycerolanwendung auf die Lungenfunktion, auf das Symptomscoring und die Zusammensetzung des Tracheobronchialsekretes (TBS) bei Patienten mit stabiler chronischer Bronchitis nachweisen.

Beim Patient Pferd fanden sich keine kontrollierten Studien zur Anwendung von Iodiden zur Behandlung einer Schleimansammlung in den Luftwegen. Allein in einem Lehrbuch (Gerber 1994) wird diese therapeutische Option erwähnt, wobei der Autor die gängige Dosierung (5 bis 20 mg Kaliumjodid/kg KG/Tag per os als 10%igen Lösung) als wenig effektiv einschätzt. Neben der Anwendung von Iodid (Natriumjodid) im Rahmen von Atemwegserkrankungen, wird es beim Pferd auch zur Behandlung von kutanen Mykosen (Lloyd 2003) und Zahnfacherkrankungen (Mair et al. 2001) beschrieben.

Unser Interesse galt der therapeutischen Effektivität von Iodiden auf eine mittel- bis hochgradige Sekretansammlung in der Trachea. Wir wollten daher die Hypothese testen, ob eine einmalige intravenöse Natrium-Iodid Behandlung einen therapeutischen Effekt auf die Sekretansammlung und Entzündung der Atemwege bei hustenden Pferden hat.

Material und Methoden

Studienaufbau

Die von uns in der Studie verwendete Infusionsmenge basiert zum einen auf eigenen vorläufigen Erfahrungen und anekdotischen Berichten anderer Tierärzte, die Natrium-Iodid zur Therapie von Sekretansammlungen in den Luftwegen anwenden (persönliche Mitteilungen), zum anderen auf Dosierungen, die in der Literatur beschrieben werden (Gerber 1994, Mair et al. 2001, Lloyd 2003). Alle Pferde, die an dieser Studie teilnahmen, wurden auf ein Gewicht zwischen 400-600 kg geschätzt und erhielten daher alle dieselbe Infusionsmenge von 250 ml. Eine auf die Herstellung intravenöser Infusionen spezialisierte Firma¹ übernahm die Produktion, Qualitätskontrolle und neutrale Beschriftung der Flaschen mit Infu-

sion A und B. Infusion A war das Verum, eine 20%ige Natrium-Iodid-Infusion, die zusätzlich 0.1 g Natrium-Thiosulfat enthielt, um die Infusion transparent zu erhalten. Infusion B, das Placebo, bestand aus einer farblosen 0.9 % ige Natriumchlorid-Lösung. Untersucher und Pferdebesitzer wussten bis nach Abschluss der statistischen Auswertung der Resultate nicht, welche Infusion den Wirkstoff und welche das Placebo enthält.

Beide Infusionen wurden über Venenkatheter, wahlweise in der linken oder rechten V. jugularis liegend, appliziert. Nach Infusionsende wurde der Katheter sofort wieder entfernt. Eine Vorstudie an 5 klinikeigenen Pferden zeigte, dass die gewählte Infusionsmenge gut toleriert wird. Endoskopische Untersuchungen inklusive Mukus-Scoring wurden vor und 2, 4 und 6 Tagen nach Infusionsgabe durchgeführt. Wir beobachteten die stärkste Reduktion der Schleimansammlung in der Trachea am Tag 4 nach der Infusionsgabe. Basierend auf den Erkenntnissen aus dieser Vorstudie wurde der Effekt der Infusion anhand klinischer Untersuchungen, Endoskopien und Zytologie des TBS an Tag 1 und 4 beurteilt. Auch das Auftreten möglicher unerwünschter Nebenwirkungen wurde protokolliert. Die vorliegende Studie wurde mit Genehmigung der Tierschutzkommission des Kantons Bern durchgeführt.

Patientengut

Das Patientengut bestand aus Pferden, die älter als 2 Jahre waren und regelmäßig gegen Equine Influenza geimpft wurden. Alle Pferde zeigten seit über 2 Wochen mindestens 1 x täglich husten. Außerdem musste die endoskopische Eingangsuntersuchung einen positiven Trachealbefund mit vermehrter Sekretansammlung (Schleimansammlungsscore >1; Gerber et al. 2004), sowie ein verändertes TBS mit >20% Neutrophilen zeigen. Den Pferden durften bis mindestens 5 Tage vor Studienbeginn keine anderen Medikamente verabreicht werden. Ausgeschlossen aus der Studie (vor Studienbeginn und auch während der Studie) wurden tragende Stuten, sowie jene Pferde, die Symptome einer viralen, bakteriellen oder parasitären (Lungenwürmer) Erkrankung, Fieber, deutliche Anzeichen einer Dyspnoe (erhöhte Atemfrequenz, Bauchpresse) oder Abnormalitäten im roten und weißen Blutbild zeigten. Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen oder die Verletzung des Studienprotokolls (z.B. zusätzliche Medikamente oder Veränderung in der Haltung der Pferde), führten ebenfalls zum Ausschluss.

Signalement, Vorgeschichte, klinische Untersuchung und Laboruntersuchung

Die Pferdebesitzer mussten vor Studienbeginn einen Fragebogen ausfüllen und Angaben bezüglich Alter, Geschlecht, Gebrauch und momentaner Leistungsfähigkeit des Pferdes, Impfstatus, Dauer und Schweregrad des bestehenden Hustens, Einstreu, Fütterung und möglicher Zugang zu Paddock oder Weide machen (Tabelle 1). Im Zuge der klinischen Untersuchung wurde die Körpertemperatur, Atem- und Herzfrequenz gemessen. Desweiteren wurde insbesondere auf die spezielle Untersuchung des Respirationsapparates Wert gelegt (Lungenauscultation bei normalem und vertieftem Inspirium). Die erhobenen Befunde wurden mittels Husten-,

Tab. 1 Aufstellung der Behandlungsgruppen A (oben) und B (unten) im Vergleich, inklusive Alter, Geschlecht, Gebrauch, erbrachte Leistung, Dauer des bestehenden Hustens, Art der Einstreu, Fütterung und möglicher Zugang zu Paddock und/oder Weide.
Overview of treatment group A (above) and B (below) including, age, sex, use, performance, duration of coughing, type of bedding, type of roughage fed and possible access to pasture or paddock.

Alter	Geschlecht	Gebrauch	Hustendauer	Leistung	Fütterung	Einstreu	Paddock/Weide
11	H	Zucht	1 Jahr	gut	Silage	Stroh	permanent
13	W	Freizeitpferd	5 Jahre	gut	Silage	Stroh	nicht regelmässig
17	W	Freizeitpferd	5 Jahre	ausgezeichnet	Silage	Stroh	nicht regelmässig
9	W	Freizeitpferd	5 Jahre	ausgezeichnet	Silage	Stroh	nicht regelmässig
10	W	Springpferd	2 Monate	gut	Heu	Stroh	nicht regelmässig
19	W	Freizeitpferd	2 Jahre	mässig	Silage	Späne	regelmässig
12	S	Springpferd	3 Monate	gut	nasses Heu	Stroh	permanent
11	S	Freizeitpferd	1 Monat	ausreichend	Silage	Stroh	permanent
16	W	Freizeitpferd	4 Monate	ausreichend	Silage	Stroh	permanent

Alter	Geschlecht	Gebrauch	Hustendauer	Leistung	Fütterung	Einstreu	Paddock/Weide
8	S	Dressur	2 Monate	gut	Heu	Stroh	permanent
16	W	Freizeitpferd	1.5 Monate	mässig	Heucops	kein	permanent
17	S	Freizeitpferd	3 Monate	gut	Heu	Stroh	nicht regelmässig
20	S	Freizeitpferd	5 Jahre	gut	Heu	Stroh	nicht regelmässig
14	W	Freizeitpferd	2 Wochen	gut	Heu	Stroh	nicht regelmässig
19	W	Freizeitpferd	3 Wochen	gut	Silage	Stroh	permanent
6	S	Springpferd	2 Wochen	mässig - schlecht	Heu	Stroh	permanent
22	W	Vollgierpferd	5 Monate	gut	Heu	Späne	regelmässig

W=Wallach / gelding; S=Stute / mare; H=Hengst / stallion

Nasenausfluss-, und Lungenauskultationsscore dokumentiert. Vor Studienbeginn wurde bei jedem Patienten ein rotes und weißes Blutbild erstellt.

Endoskopie und zytologische Untersuchung

Vor der endoskopischen Untersuchung wurden die Patienten mit Romifidin (0.04 mg/kg Körpergewicht) sediert. Die Untersuchung selbst wurde mit einem flexiblen Endoskop (Olympus CF-0140L) von 180 cm Länge und 6 mm Durchmesser durchgeführt. Im Zuge der Untersuchung wurde die Menge des in der Trachea befindlichen Sekretes mittels Schleimansammlungsscore (0-5, Gerber et al. 2004) dokumentiert. Über einen kleinen Schlauch im Instrumentenkanal des Endoskops wurde Mukus in der unteren Hälfte der Trachea aspiriert und anschliessend in 5 Portionen aufgeteilt. Ein Teil wurde direkt auf einem Objektträger ausgestrichen, die anderen 4 Teile wurden mit steriler Kochsalzlösung verdünnt (200 µl, 500 µl, 750 µl und 1000 µl), auf Eis gelegt und im Labor mittels Zytoprin präpariert. Alle Objektträger wurden mit Wrights Giemsa Färbung angefärbt und eine differenzierte Zellauszählung von 200 Zellen durchgeführt. Sowohl die endoskopische Untersuchung, als auch die Auswertung der zytologischen Proben wurden von einem Untersucher getätigt (SR), ohne zu wissen, welches Pferd welcher Behandlungsgruppe zugeordnet war.

Besitzerverlaufsprotokoll

Den Pferdebesitzern kam die Aufgabe zu, täglich in ein Besitzerverlaufsprotokoll (Studienbeginn bis Tag 8 nach Infusions-

gabe) Angaben bezüglich Veränderungen von Husten (Verschlechterung, gleichbleibend, Besserung) zu notieren. Diese Angaben wurden als Besserung, gleichbleibend oder Verschlechterung aufgeführt. Zudem waren die Besitzer angehalten, auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen, wie Augenausfluss, Alopezie, Parakeratose oder plötzlich auftretende Hauttrockenheit (Lloyd 2003) zu achten.

Statistische Analyse

Die Werte der klinischen und zytologischen Untersuchungen werden als Mittelwert und deren Standardabweichung präsentiert. Eine mehrdimensionale Varianzanalyse wurde benutzt, um die Haupteffekte der Behandlung auf die Sekretansammlung und auf die Zytologie des TBS von Tag 1 bis Tag 4 zu erheben. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet. Die gesamte statistische Analyse wurde mittels NCSS Software² durchgeführt. Das Besitzerverlaufsprotokoll konnte wegen der ungenügenden Anzahl an Beobachtungen nur deskriptiv ausgewertet werden.

Resultate

Patientengut

Siebzehn Pferde (1 Hengst, 10 Wallache und 6 Stuten; mittleres Alter 13,9 +/- 4.7 Jahren) konnten in die Studie aufgenommen werden. Acht Pferde wurden mit der Placebo-Infusion, 9 Pferde mit der Natrium-Iodid-Infusion behandelt. Das Patientengut bestand aus 3 Springpferden, einem Dressur-

pferd, einem Zuchthengst und 11 Freizeitpferden. Die Art der Fütterung, die Aufstallung und der Zugang zu Paddock und/oder Weide entsprachen den typischen in der Schweiz vorkommenden Haltungsbedingungen. Laut erhobenen Fragebogen husteten die Pferde im Mittel seit 16 ± 25 Monaten. Fünf der Pferde husteten 1-4 x pro Tag, 9 Pferde zwischen 5-9 x pro Tag und 3 Pferde mehr als 10 x pro Tag. Drei Pferde waren vorbehandelt, zwei mit Clenbuterol, eines mit Prednisolon.

Alle 17 Pferde absolvierten den ersten Studienteil (Vergleich Placebo mit Natrium-Iodid von Studienbeginn bis Tag 4). Zwölf Pferde (Natrium-Iodid-Infusion, $n=7$; Placebo-Infusion, $n=5$) beendeten den zweiten Studienteil (Überwachung des Verlaufs mittels Besitzerverlaufsprotokolls von Studienbeginn bis Tag 8). Das Ausscheiden der 5 anderen Pferde stand nicht im Zusammenhang mit der Natrium-Iodid-Infusion.

Endoskopische und zytologische Untersuchung

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns zeigten sich in der Menge der Sekretansammlung (score 2.8 ± 0.8) und der Zelldifferenzierung der TBS keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Mehrheit der in der TBS gefundenen Zellen waren Neutrophile ($78 \pm 16\%$), Makrophagen ($18 \pm 14\%$) und Lymphozyten ($3.5 \pm 3\%$). Mastzellen und Eosinophile machten weniger als 0.5 % aus, mit Ausnahme eines Pferdes das 3% Eosinophile zeigte.

Eine statistisch signifikante Verringerung ($p= 0.0056$) in der Menge des angesammelten Sekretes wurde über die Zeit (von Tag 1 zu Tag 4) beobachtet, allerdings konnte kein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Die Schleimansammlung sank von 2.57 ± 0.82 zu Studienbeginn auf 1.88 ± 1.19 an Tag 4 in der Gruppe der Natrium-Iodid-Infusion und von 3.1 ± 0.68 zu Studienbeginn auf 2.74 ± 0.97 an Tag 4 in der Placebogruppe (Diagramm 1). Außerdem zeigte sich ein Abfall der Neutrophilenzahlen im Studienverlauf ($p = 0.034$), es konnte aber auch hier statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden

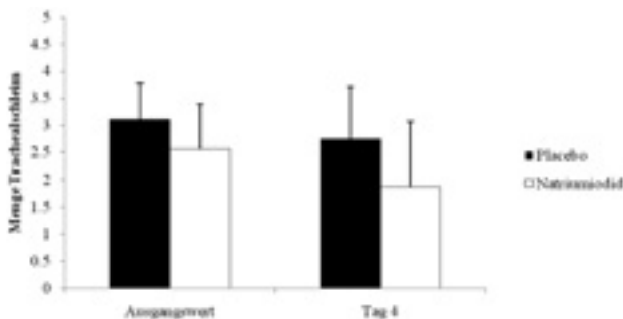


Abb 1 Menge des Trachealschleims (Skala 0-5; Angabe in Mittelwert \pm Standardabweichung) vor Studienbeginn (Ausgangswert) sowie Tag 4 nach einer einmaligen intravenösen Behandlung mit einer Natriumiodid- (20%) oder Placeboinfusion (NaCl 0.9%). Es zeigte sich statistisch signifikante Verringerung ($p= 0.0056$) der Menge des angesammelten Sekretes über die Zeit (von Tag 1 zu Tag 4) in beiden Behandlungsgruppen.

Mucus accumulation scores (scale 0-5; mean \pm SD) at baseline (day 1) and 4 days after treatment with intravenous sodium iodide (20% NaI intravenous infusion) or placebo (NaCl 0.9%). There was a statistically significant decrease ($p= 0.0056$) of mucus accumulation over time (from day 1 to day 4) in both treatment groups.

Behandlungsgruppen aufgezeigt werden. Die Neutrophilenzahlen sanken von $79 \pm 13\%$ zu Studienbeginn auf $72 \pm 25\%$ an Tag 4 in der Gruppe der Natrium-Iodid-Infusion und von $77 \pm 20\%$ zu Studienbeginn auf $66 \pm 27\%$ $20 \pm 18\%$ an Tag 4 in der Placebogruppe (Diagramm 2). Pferde, die mit Natrium-Iodid behandelt wurden, zeigten einen Anstieg der Makrophagen von $16 \pm 10\%$ zu Studienbeginn auf $23 \pm 20\%$ an Tag 4 und von $20 \pm 18\%$ zu Studienbeginn auf $30 \pm 26\%$ an Tag 4 in der mit Placebo infundierten Gruppe (Diagramm 2).

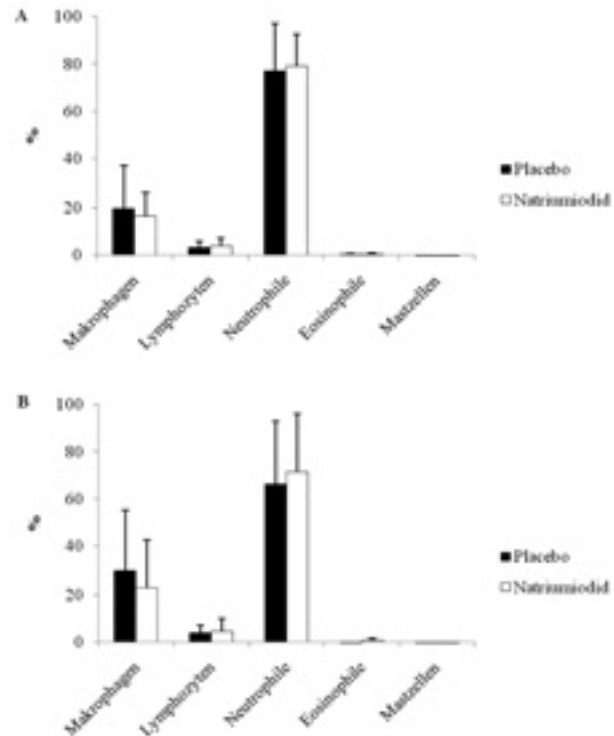


Abb. 2 Zytologie des Tracheobronchialsekretes am Tag 1 (oben) und Tag 4 (unten) beide Infusionen im Vergleich (Placebo = schwarze Balken, Natriumiodid = weiße Balken). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Neutrophilenanteile im Studienverlauf ($p = 0.034$).

TBA cytologic cell types on baseline (above) and day 4 (below) with sodium iodide (white bars) and with placebo (black bars) treatment, respectively. There was a statistically significant overall decrease of neutrophil percentages ($p = 0.034$).

Besitzerverlaufsprotokoll

Der mittels Besitzerverlaufsprotokoll ermittelte Verlauf des Hustens ist in Diagramm 3 dargestellt. In der Placebogruppe zeigten 6 der 7 Pferde eine Verbesserung des Hustens am Tag 3, am Tag 4 besserten sich 6 von 8 Pferden. In der Gruppe, die eine Natrium-Iodid-Infusion erhielten, besserte sich der Husten erst ab Tag 5. Vier von 8 Pferden zeigten am Tag 5 und 4 von 7 Pferden am Tag 6 eine deutliche Besserung. Wenn auch statistisch nicht auswertbar, schien sich bei beiden Infusionen eine Besserung einzustellen.

Diskussion

Vier Tage nach Behandlungsbeginn konnten wir zwar eine Verringerung der Sekretansammlung und eine Verminderung

der Neutrophilenzahlen feststellen, dies allerdings sowohl in der Placebo-, als auch in der Natrium-Iodid-Gruppe. Die Abnahme der Sekretmenge schien dabei in der Verumgruppe deutlicher zu sein als in der Placebogruppe, statistisch ließ sich aber, wie auch für die zytologischen Resultate, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Der Husten schien sich ebenfalls in beiden Gruppen (wenn auch wegen der ungenügenden Anzahl an Beobachtungen nicht statistisch auswertbar) aufgrund der Besitzerverlaufprotokolle zu verbessern, also weniger häufig aufzutreten.

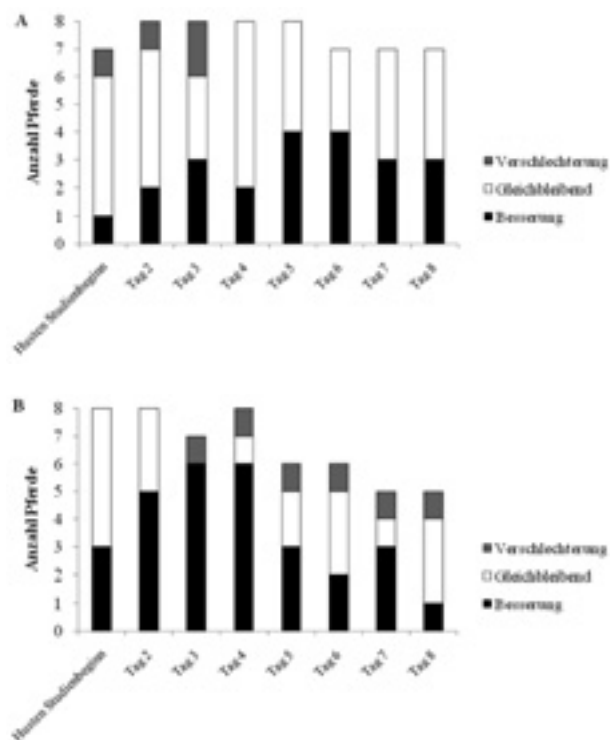


Abb. 3 Effekt einer Natriumiodidinfusion (A, n = 8 Pferde, oben) und einer Placeboinfusion (B, n = 8 Pferde, unten) auf den Husten ausgewertet anhand des Besitzerverlaufprotokolls. Effects of sodium iodide (A, n = 8 horses, above) or placebo (B, n = 8 horses, below) on cough observed by owner assessment.

Iodpräparate sollen über eine Verbesserung der Sekret rheologie die Schleimmenge in den Luftwegen vermindern helfen, wobei die Wirkungsmechanismen nicht genau geklärt sind (Pavia et al. 1985, Gerber 1994, King und Rubin 1994, Rubin et al. 1997). Die Schleimrheologie konnte in dieser Studie aus methodischen Gründen nicht beurteilt werden. Rheologische Messungen, die sich am Pferd praxisnah umsetzen lassen, sind sehr aufwändig (Gerber et al. 2000). Dagegen ist die endoskopische Beurteilung der Schleimviskosität viel einfacher, aber hat sich im Vergleich mit den rheologischen Messungen als unzuverlässig erwiesen (Gerber et al. 2004). Wenn die gewünschte Wirkung der Natrium-Iodid-Infusion über eine Stimulation der Bronchialdrüsen mit Verflüssigung des Schleims erreicht würde, wäre es aber denkbar, dass die Schleimmenge zuerst vorübergehend ansteigt und eine endoskopisch sichtbare Verminderung erst später eintritt, nachdem eine Verbesserung der Clearance erreicht ist. Damit stellt sich die Frage, ob der einmalige Untersuchungszeitpunkt am Tag 4 adäquat war. Die Wahl des Untersuchungszeitpunktes stützte sich auf anekdotische Berichte und auf die Ergebnisse einer Vorstudie an 5 klinikeigenen

Pferden. Auch die Menge der Natrium-Iodid-Infusion wurde aufgrund eigener Erfahrungen, anekdotischer Berichte von Tierärzten, die Natriumiodid zur Behandlung der Inflammatory Airway Disease (IAD)-erkrankter Rennpferde anwenden, und anhand von Dosierungen, deren Anwendung in anderer pferdespezifischer Literatur beschrieben wurde (Lloyd 2003, Mair et al. 2001), gewählt.

Aufgrund unserer Studie lässt sich auch nicht ausschließen, dass mehrmalige Gaben von Iodid die gewünschte Wirkung erzielt hätten. Die Infusion wurde in dieser Studie nur einmalig verabreicht; dies nicht nur, weil die Behandlung praxisnah sein sollte, sondern auch, um einer möglichen Venenentzündung durch eine wiederholte intravenöse Natrium-Iodid-Behandlung zu vermeiden. Für mehrmalige Anwendungen hätte der Katheter längere Zeit in der Vene verbleiben, oder die Vene hätte mehrfach punktiert werden müssen.

Nach Abwägung der Vor- und Nachteile verschiedener Methoden zur Entnahme zytologischer Proben, haben wir uns entschlossen, dies in Form einer TBS-Entnahme durchzuführen. Robinson et al. (2003) und Gerber et al. (2004) zeigten in ihren Studien eine gute Korrelation zwischen Mukus-Scoring und Zytologie der TBS bei Pferden mit Erkrankungen der tieferen Atemwege auf. Die bronchoalveolären Lavage (BAL) liefert zwar spezifischere zytologische Ergebnisse bezüglich der Erkrankung der kleinen Atemwege, ist aber ein wesentlich invasiveres Verfahren als die TBS Entnahme, und erfordert darum eine stärkere Sedation und bessere Kontrolle des zu untersuchenden Patienten. Außerdem wollten die Besitzer ihre Pferde nach der Endoskopie noch am selben Tag arbeiten. Aus diesen Gründen wurde die TBS Zytologie der BAL Zytologie vorgezogen.

Unsere Patientenpopulation war - den klinischen Gegebenheiten entsprechend - sehr heterogen und umfasste das gesamte Spektrum von IAD und RAO. Fast 1/3 aller Probanden hustete seit einem oder mehreren Jahren. Auch zeigten vier dieser Pferde eine deutlich höhere Atmungsarbeit, was sie als RAO-Patienten identifiziert (Robinson et al. 1996) und damit natürlich wesentlich unterscheidet von den Patienten, die als typische IAD-erkrankte Rennpferde klassifiziert werden (Anon 2002). Die Gemeinsamkeit aller Pferde bestand in einer Vorgeschichte von mindestens 2 Wochen Husten und Nasenausfluss.

Im Verlauf der Studie konnte aber in beiden Behandlungsgruppen eine Verringerung der neutrophilen Entzündung und der Mukusakkumulation gezeigt werden. Diese Beobachtung ist an sich interessant: beim Tier als Patienten liegt es natürlich näher, dies mit einer spontanen Besserung einer transienten Atemwegserkrankung zu erklären, denn als einen echten Placeboeffekt anzusehen. In der Humanmedizin dagegen hat eine Review verschiedener Studien bezüglich des Effektes antitussiver Medikamente gezeigt, dass 85% des reduzierten Hustens durch den sogenannten Placeboeffekt bedingt waren (Eccles 2002). Vor allem die von den Besitzern in beiden Gruppen berichtete subjektive Verbesserung in Bezug auf den Husten (Diagramm 3) könnte durch einen Placeboeffekt (Erwartungshaltung) verursacht sein. In der Literatur finden sich aber sogar Hinweise auf die Placebo-bedingte Beeinflussung gemessener Parameter bei Pferden. In einer Studie von Wilson et al (2004) kam es zu einer deutlichen

Verbesserung der Lungenfunktion bei Pferden die einer Placebogruppe zugeordnet waren. Allein der vermehrte tägliche Umgang und das Putzen durch die Betreuer des Pferdes scheinen diese Verbesserung herbeigeführt zu haben. Allerdings hätte ein Placebo-bedingter Effekt nur dann in dieser Studie klar ermittelt und von einer spontanen Verbesserung unterschieden werden können, wenn eine dritte, unbehandelte Gruppe untersucht worden wäre.

Eine weitere Fragestellung dieser Studie waren mögliche Nebenwirkungen einer einmaligen intravenösen Natrium-Iodid-Infusion. Nebenwirkungen einer zu hohen und/oder zu häufigen Iod/Iodidapplikation werden in der Literatur mit folgenden Symptomen beschrieben: Kropfbildung, gestörter Energieumsatz, verminderte Fruchtbarkeit, Alopezie, trockene Haut, Augen- und Nasenausfluss (Meyer 1995, Lloyd 2003). Die Resultate unserer Studie zeigten aber keine klinisch relevanten Nebenwirkungen, einzig ein milder seröser Augenausfluss konnte bei den Pferden der Natriumiodid-Infusions-Gruppe beobachtet werden.

Schlussfolgerung

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war, die Wirkung einer einmaligen intravenösen Natrium-Iodid Anwendung auf die Sekretansammlung und auf die Entzündung der Atemwege bei hustenden Pferden zu untersuchen. In einer heterogenen Gruppe hustender Pferde ließ sich vier Tage nach einer einmaligen Behandlung mit 250 ml einer 20 % igen Natrium-Iodid-Infusion kein Effekt auf die Schleimmenge oder die Entzündung in den Luftwegen nachweisen. Die Behandlung wurde von allen Patienten gut toleriert.

Herstelleradressen

¹ Laboratorium Dr. G. Bichsel AG, Interlaken, Switzerland

² NCSS Statistical Software, Utah, USA

Literatur

- Anon A. (2002) International Workshop on Inflammatory Airway Disease: Defining a Syndrome. Proceedings of Workshop in Boston, October 2002. *Equine Vet. J.* 15, 61-63
- Boog C. (2004) Benefits of feeding haylage instead of hay for upper and lower airway health in horses affected with inflammatory airway disease. *Diss. Med. Vet. Bern*
- Eccles R. (2002) The Powerful Placebo in Cough Studies? *Pulmon. Pharmacol. Therap.* 15, 303-308
- Gerber H. (1994) *Pferdekrankheiten Band 1, Innere Medizin einschliesslich Dermatologie.* UTB Ulmer Verlag, 31, 128
- Gerber V., King M., Schneider D. A. und Robinson N. E. (2000) Tracheobronchial mucus viscoelasticity during environmental challenge in horses with recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.* 32, 411-417

- Gerber V., Straub R., Marti E., Hauptman J., Herholz C., King M., Imhof A., Tahon L. und Robinson N. E. (2004) Endoscopic scoring of mucus quantity and quality: observer and horse variance and relationship to inflammation, mucus viscoelasticity and volume. *Equine Vet. J.* 36, 576-582
- King M. und Rubin B. K. (1994) Rheology of airway mucus: relationship with clearance function. *Airway Secretion: Physiological Base for the Control of Mucous Hypersecretion.* T. Takishima and S. Shimura, New York, Marcel Dekker, Inc. 72, 283-314
- Lloyd L. (2003) *Practical Equine Dermatology.* Blackwell Sciences (UK), 77-80
- Machnik M., Massmann S., Kietzmann M., Schenk I., Düe M., Weinberger T. und Schänzer W. (2004) Controlling therapeutic substances - A European harmonised approach: 2. A pharmacokinetic study of dembexine in horses. *Proceedings of the 15th Int. Conference of Racing Analysts and Veterinarians, R&W Communications, Newmarket,* 457-461
- Mair T., Drivers T. J. und Ducharme N. G. (2001) *Manual of Equine Gastroenterology.* W.B. Saunders Company, 69-78
- Matthews A. G., Hackett I. J. und Lawton W. A. (1988) The mucolytic effect of Sputolysin in horses with respiratory disease. *Vet. Rec.* 122, 106-1088
- Pavia D., Agnew J. E., Glassman J. M., Sutton P. P., Lopez-Vidriero M. T., Soyka J. P. und Clarke S. W. (1985) Effects of iodopropylidene glycerol on tracheobronchial clearance in stable, chronic bronchitic patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 67, 177-184
- Petty T. L. (1990) The national mucolytic study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest.* 97, 75-83
- Robinson N. E., Derksen F. J., Olszewski M. A. und Buechner-Maxwell V. A. (1996) The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease of horses. *Br. Vet. J.* 152, 283-306
- Robinson N. E., Berney C., Eberhart S., deFeijter-Rupp H. L., Jefcoat A. M., Cornelisse C. J., Gerber V. und Derksen F. J. (2003) Coughing, mucus accumulation, airway obstruction, and airway inflammation in control horses and horses affected with recurrent airway obstruction. *Am. J. Vet. Res.* 64, 550-557
- Rubin B. K., Ramirez O. und Ohar J. A. (1996) Iodinated glycerol has no effect on pulmonary function, symptom score, or sputum properties in patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 109, 348-352
- Rubin B. K., Tomkiewicz R. P. und King M. (1997) Mucoactive agents: old and new. *The pediatric lung ed. by R. W. Willmott,* 155-179
- Schatzmann U., Bürgi H. und Straub R. (1973) Effect of Bisolvon on tracheobronchial secretion of the horse suffering from chronic lung disease. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 80, 97-100
- Sasse W. und Deegen E. (1984) Zur Wirksamkeit von Sputolysin bei Pferden mit chronischen Bronchialerkrankungen. *Tierärztl. Umschau* 39, 941-949
- Wilson D. V., Lankenau C., Berney C. E., Peroni D. L., Mullineaux D. R. und Robinson N. E. (2004) The effects of a single acupuncture treatment in horses with severe recurrent airway obstruction. *Equine Vet. J.* 36, 489-494

Dr. Vincent Gerber, PhD
Equine Clinic, Department of Clinical Veterinary Medicine
Vetsuisse Faculty, University of Berne
Länggassstr. 124
3012 Berne
Switzerland
vinzenz.gerber@knp.unibe.ch