Aus der Medizinischen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Prävalenz und Risikofaktorenanalyse von Magenschleimhautläsionen im Bereich des Pylorus des Pferdes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)

durch die Veterinärmedizinische Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von

Katharina Maria Ehlers

aus Hamburg

Leipzig, 2017

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Walter Brehm

Betreuer: Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser
Gutachter: Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser

Medizinische Tierklinik

Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Prof. Dr. Marianne M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan

Departement Gezondheidszorg Paard

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Tag der Verteidigung: 10. Oktober 2017



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	2
_	2.1 Anatomie des Pferdemagens	
	2.2 Histologie des Pferdemagens	
	2.2.1 Kutane Schleimhaut	
	2.2.2 Glanduläre Schleimhaut	
	2.3 Physiologie des Pferdemagens	
	2.3.1 Salzsäure	
	2.3.2 Pepsinogen	
	2.3.3 Schutzmechanismen der Schleimhaut	
	2.3.3.1 Magenschleim	
	2.3.3.2 Bicarbonat	
	2.3.3.3 Epithelregeneration	
	2.3.3.4 Durchblutung	
	2.3.4 Hormone	
	2.3.5 Magenmotilität und -entleerung	
	2.4 Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS)	
	2.4.1 Equine Squamous Gastric Disease (ESGD)	
	2.4.2 Equine Glandular Gastric Disease (EGGD)	
	2.4.3 Prävalenz	12
	2.4.4 Symptome	14
	2.4.5 Risikofaktoren	15
	2.4.5.1 Alter	15
	2.4.5.2 Geschlecht	16
	2.4.5.3 Rasse	16
	2.4.5.4 Fütterung	16
	2.4.5.5 Haltung	17
	2.4.5.6 Nicht-steroidale Antiphlogistika	17
	2.4.5.7 Helicobacter spp	18
	2.4.5.8 Leistung	19
	2.4.5.9 Andere Erkrankungen und Verhaltensauffälligkeiten	20
	2.4.6 Diagnostik	21
	2.4.7 Beurteilung von Magenschleimhautläsionen (Scoring)	23
	2.4.8 Therapie	24
	2.4.8.1 Hemmung der Magensäureproduktion	24
	2.4.8.2 Antazida und schleimhautprotektive Pharmaka	
	2.4.8.3 Antibiotika	25
	2.4.8.4 Diätetische Maßnahmen	26

3	Er	gebnisse	27
	3.1	Publikation: Schleimhautläsionen im Bereich des Pylorus – retrospektive Studie	
		an 315 Pferdepatienten (2004-2013)	27
4	Disku	ussion	35
	4.1	Prävalenz	35
	4.2	Risikofaktorenanalyse	36
	4.3	Diagnostik und Therapie – Gegenwart und Perspektiven	39
5	Zusa	mmenfassung	41
6	Sumi	mary	43
7	Litera	aturverzeichnis	45
8	Anha	ing	63
	8.1	Abbildungen	63
	8.2	Weitere Publikationen	65
Da	anksag	ung	66

Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

ca. circa

d.h. das heißt

ECL enterochromaffin-like
EGF Epidermal Growth Factor

EGGD Equine Glandular Gastric Disease
EGUS Equine Gastric Ulcer Syndrome
ESGD Equine Squamous Gastric Disease

g Gramm

GIP gastric inhibitory polypeptide GLP-1 Glucagon-ähnliches Peptid

H. HelicobacterH⁺ Wasserstoff-Ion

HCl Salzsäure HCO₃ Bicarbonat

HLO Helicobacter-like organisms

kg Kilogramm

KI Konfidenzintervall

KM KörpermasseM. Musculusmg Milligramm

N. Nervus

NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs = nicht-steroidale Antiphlogistika

PCR Polymerase Chain Reaction

pH potentia Hydrogenii

spp. species

USA United States of America

z.B. zum Beispiel

1 Einleitung

Seit etwa dreißig Jahren spielt die Diagnostik und Behandlung erosiver und ulzerativer Magenschleimhautläsionen in der Pferdepraxis und das Verständnis ihrer Ätiologie und Pathogenese sowie der Möglichkeiten pharmakologischer Beeinflussung in der veterinärmedizinischen Forschung eine große Rolle. Die Aktualität dieses Erkrankungskomplexes ist aufgrund der hohen Prävalenz in der Pferdepopulation und vieler trotz intensiver Forschung noch ungeklärter Aspekte unvermindert hoch (NADEAU und ANDREWS 2009).

Seit Ende der 1990er-Jahre wurde der Begriff des Equine Gastric Ulcer Syndrome, kurz EGUS, zur Beschreibung erosiver und ulzerativer Magenschleimhautläsionen des Pferdes etabliert (ANDREWS et al. 1999a), um unterschiedliche Veränderungen mit einem einfachen, einheitlichen Bewertungssystem beschreiben, vergleichbar machen und übergreifend diskutieren zu können. Im Jahr 2015 wurde eine Überarbeitung vom European College of Equine Internal Medicine vorgenommen und eine grundsätzliche Unterscheidung in Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) und Equine Glandular Gastric Disease (EGGD) gemäß der Lokalisation der Magenschleimhautläsionen vorgeschlagen (SYKES et al. 2015a).

Im tierärztlichen Alltag stellt das EGUS aufgrund seiner verschiedenartigen, wenig spezifischen klinischen Symptome eine diagnostische Herausforderung dar (SYKES et al. 2015a). Magenschleimhautläsionen können mit Inappetenz und Gewichtsverlust (MURRAY et al. 1989), schlechter Körperkondition (DIONNE et al. 2003) und reduzierter Leistung (VATISTAS et al. 1999a; FRANKLIN et al. 2008) verbunden sein ausnahmslos unspezifische Symptome, die bei einer Vielzahl von Erkrankungen völlig unterschiedlicher Organsysteme und Ätiologien auftreten können. Auch häufig bei am EGUS erkrankten Pferden auftretende rekurrierende Koliken (MURRAY et al. 1989) können diverse andere, nicht dem Magen zuzuordnende Ursachen wie Caecumobstipationen (HUSKAMP und SCHEIDEMANN 2000), Inflammatory Bowel Disease (KAIKKONEN et al. 2014), Obstipationen des Ileums oder Colons (HILLYER und MAIR 1997), Colonverlagerungen in den Milz-Nieren-Raum (HARDY et al. 2000), verminös bedingte thrombotischembolische Koliken (HILLYER und MAIR 1997), intestinale Neoplasien wie Adenokarzinome (HARVEY-MICAY 1999) oder Lymphosarkome (HILLYER und MAIR 1997), Invaginationen und Adhäsionen (HILLYER und MAIR 1997), Enterolithen (BLUE 1979) und Urolithiasis (LAVERTY et al. 1992) haben. Pferdepatienten mit selten vorkommenden Krankheiten wie myenterischer Ganglionitis (BLAKE et al. 2012), chronischer Pankreatitis (LEIPIG et al. 2015) oder Cholelithiasis (RYU et al. 2004) können ebenfalls mit wiederkehrenden Kolikepisoden auffallen.

Sollte die klinische Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen von Magenschleimhautläsionen liefern, ist zur Abklärung des EGUS-Verdachts weiterführende Diagnostik mittels Gastroskopie notwendig (SYKES et al. 2015a). Dabei lag der Fokus viele Jahre auch aus technischen Gründen auf der Untersuchung und Behandlung von Läsionen der kutanen Schleimhaut, die mit insgesamt großer, aber je nach untersuchter Pferdepopulation variabler Häufigkeit bei 50 bis 100% der untersuchten Pferde (MURRAY et al. 1996; LUTHERSSON et al. 2009a) festgestellt werden.

Erst mit der Verfügbarkeit längerer Endoskope wurde die komplette Untersuchung der Drüsenschleimhaut einschließlich der Pylorusregion adulter Pferde möglich, und bereits im Jahr 2001 veröffentlichten MURRAY et al. eine größere Studie, die mit einer gefundenen Prävalenz von 58% für Läsionen im Bereich des Pylorus die große Wichtigkeit der vollständigen endoskopischen Untersuchung des Magens untermauerte und die Relevanz von Pylorusschleimhautläsionen verdeutlichte.

Ziel der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchung war es, die Prävalenz der EGGD im Bereich des

Pylorus bei den in den Jahren 2004 bis 2013 gastroskopisch untersuchten Pferdepatienten der Medizinischen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig zu ermitteln.

Die Kriterien Alter, Geschlecht, Rasse und Leistungsniveau der Pferdepatienten wurden als potenziell für Magenschleimhautläsionen prädisponierende Risikofaktoren speziell im Hinblick auf die Pylorusregion analysiert.

Des Weiteren wurden Korrelationen von Läsionen der kutanen Schleimhaut und der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers mit Veränderungen der Pylorusschleimhaut untersucht und die Entwicklung von Pylorusschleimhautläsionen im zeitlichen Verlauf bei der Verfügbarkeit von Folgeuntersuchungen dokumentiert.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie des Pferdemagens

Der Magen als sackförmig zu einer stark gekrümmten Blase erweiterter Abschnitt des Darmrohrs (NICKEL et al. 2004) dient der vorübergehenden Speicherung des aufgenommenen Futters, dessen mechanischer und chemischer Aufbereitung und dem anschließenden schubweisen Weitertransport in den Dünndarm (SALOMON 2008). Der einhöhlige, zusammengesetzte Magen des Pferdes verfügt über eine drüsenlose, kutane Schleimhaut (Pars nonglandularis) und eine drüsenhaltige Schleimhaut (Pars glandularis), die an einer gezackten Grenzlinie, dem Margo plicatus, aufeinander treffen (KÖNIG et al. 2005). Er liegt mit seiner kranialen Facies parietalis dem Zwerchfell und der Leber und kaudal mit der Facies visceralis dem Darmkonvolut an (SALOMON 2008). Die konvexe große Kurvatur (Curvatura ventriculi major) weist nach links und kaudoventral und bildet den Ansatz des großen Netzes, während die gegenüberliegende kleine Kurvatur (Curvatura ventriculi minor) nach rechts und kraniodorsal weist und über das kleine Netz mit der Leber verbunden ist (SALOMON 2008). Das Magenknie als tiefster Punkt der großen Kurvatur liegt gegenüber der Incisura angularis der kleinen Kurvatur (NICKEL et al. 2004). Der Ösophagus mündet an der Kardia schräg in die Pars cardiaca des Magens (NICKEL et al. 2004), wobei die Kardia beim Pferd durch einen stark entwickelten M. sphincter cardiae verschlossen wird, was ein Erbrechen nahezu unmöglich macht (SALOMON 2008). Links der Kardia befindet sich der Fundus ventriculi mit dem die Kardia dorsal überragenden Blindsack (Saccus caecus ventriculi) (NICKEL et al. 2004). Der Magenkörper (Corpus ventriculi) bildet den Hauptteil des Magens, der nach rechts an der Incisura angularis in die Pars pylorica übergeht (KÖNIG et al. 2005). Die Pars pylorica gliedert sich in das weitlumige Antrum pyloricum, den engeren Canalis pyloricus und den Magenausgang (Pylorus), der durch den M. sphincter pylori verschlossen wird (SALOMON 2008). Beim Pferd befindet sich zusätzlich zwischen dem Antrum pyloricum und dem Canalis pyloricus der M. sphincter antri pylori (NICKEL et al. 2004).

Der kardiaseitige Teil des Magenkörpers sowie der Fundus inklusive des Blindsacks sind mit kutaner Schleimhaut ausgekleidet und bilden die *Pars nonglandularis* des Pferdemagens (SALOMON 2008). Zur *Pars glandularis* zählen der übrige Magenkörper, dessen Eigendrüsenzone an ihrer braunroten Farbe zu erkennen ist (NICKEL et al. 2004), und die gelblich-blassrote *Pars pylorica* (NICKEL et al. 2004; SALOMON 2008). Die *Pars glandularis* besitzt hohe Schleimhautfalten, die in Längsrichtung des Magens verlaufen und eine beetartige Felderung (*Areae gastricae*) mit Magengrübchen (*Foveolae gastricae*) aufweist, an deren Grund sich die Magendrüsen befinden (KÖNIG et al. 2005).

Der mit einem Fassungsvermögen von 8 bis 15 Litern beim adulten Pferd (FREEMAN 1982; NICKEL et al. 2004) im Verhältnis zur Körpermasse kleine Magen macht lediglich 4% des Volumens des gesamten Gastrointestinaltraktes aus (CAMPBELL-THOMPSON 1991). Er liegt überwiegend links im intrathorakalen Teil der Bauchhöhle, wobei die Medianebene nur vom Pylorus nach rechts überschritten wird (NICKEL et al. 2004). Der Saccus caecus ventriculi reicht kaudodorsal bis in den 15. Interkostalraum und der Magenkörper kranioventral bis ins distale Viertel der 9. Rippe (SALOMON 2008). Aufgrund seiner Lage ist der Pferdemagen der klinischen Untersuchung, abgesehen von der Sondierung mittels Nasenschlundsonde, fast unzugänglich (NICKEL et al. 2004; SALOMON 2008).

Der Magen ist sympathisch und parasympathisch innerviert (SALOMON 2008). Die Kerne der präganglionären sympathischen Efferenzen liegen im Seitenhorn der Brustsegmente des Rückenmarks,

von wo ihre Fasern über die *Nn. splanchnici* in den *Plexus celiacus* gelangen und im *Ganglion celiacum* umgeschaltet werden (SALOMON 2008). Die Perikaryen der für die Schmerzempfindung verantwortlichen sympathischen afferenten Neurone liegen in den Spinalganglien der Brustsegmente des Rückenmarks (SALOMON 2008). Die parasympathische Innervation des Magens erfolgt über Fasern des *N. vagus* (SALOMON 2008). Dabei versorgt der *Truncus vagalis ventralis* die Kranialfläche und der *Truncus vagalis dorsalis* die Kaudalfläche des Pferdemagens (KÖNIG und GERHARDS 2010). Die parasympathischen Efferenzen werden in den intramuralen Plexus des Magens umgeschaltet und versorgen die glatte Muskulatur und die Magendrüsen (SALOMON 2008). Die vagalen Afferenzen vermitteln allgemeine Empfindungen wie z.B. das Völlegefühl (SALOMON 2008).

2.2. Histologie des Pferdemagens

Die Magenwand gliedert sich von luminal beginnend in die Magenschleimhaut (*Tunica mucosa*), die sich in der *Pars nonglandularis* und *Pars glandularis* wesentlich unterscheidet, die als Verschiebeschicht dienende, mit Blut- und Lymphgefäßen sowie lymphretikulärem Gewebe und Nervenzellen des MEISSNER-Plexus ausgestattete *Tela submucosa*, eine dreischichtige *Tunica muscularis* sowie die *Tela subserosa* und die zur Bauchhöhle weisende, einschichtige *Tunica serosa* aus Mesothelzellen (LIEBICH 2010). Die Magenschleimhaut folgt grundsätzlich dem klassischen Schleimhautaufbau aus *Epithelium mucosae*, *Lamina propria mucosae* und *Lamina muscularis mucosae* (SALOMON 2008); die Unterschiede zwischen kutaner und glandulärer Schleimhaut werden im Folgenden erläutert. Die *Tunica muscularis* besteht aus einer außenliegenden Längsmuskelschicht, einer mittleren Ringmuskelschicht und innenliegenden schräg verlaufenden Muskelfasern im Bereich des Fundus und des Magenkörpers (SALOMON 2008). Im Bereich der Ansatzstellen des großen und kleinen Netzes an den Magenkurvaturen ist die *Tunica serosa* unterbrochen, weshalb diese Areale Prädelektionsstellen für Magenrupturen darstellen (SALOMON 2008).

2.2.1 Kutane Schleimhaut

Die für den zusammengesetzten Magen des Pferdes charakteristische kutane Schleimhaut hat eine weißliche Farbe (MURRAY 1991). Das *Epithelium mucosae* wird von einem mehrschichtigen Plattenepithel gebildet (MURRAY 1991), das zum Zeitpunkt der Geburt erst aus wenigen Zelllagen besteht und in den ersten zwei Lebenswochen durch Hyperplasie und eine verstärkte Keratinisierung an Dicke und Widerstandskraft zunimmt (MURRAY und MAHAFFEY 1993).

2.2.2 Glanduläre Schleimhaut

Die glanduläre Schleimhaut des Magens trägt luminal ein einschichtiges hochprismatisches Epithel, dessen Zellen über tight junctions und Nexus fest miteinander verbunden sind (LIEBICH 2010). Aus apikal gelegenen Granula geben die Epithelzellen Schleim auf die Oberfläche zum Schutz der Schleimhaut ab (LIEBICH 2010). Von den *Foveolae gastricae* ziehen die tubulären Magendrüsen in die *Lamina propria mucosae* hinein (SALOMON 2008). Es werden drei Drüsentypen unterschieden: Kardiadrüsen, Eigenoder Fundusdrüsen und Pylorusdrüsen (LIEBICH 2010). Beim Pferd findet man die puffernden Schleim bildenden Kardiadrüsen vermischt mit Pylorusdrüsen in einem Streifen zwischen der *Pars nonglandularis* und der Eigendrüsenzone des Magenkörpers (NICKEL et al. 2004; SALOMON 2008). Die Eigen- oder Fundusdrüsen zeichnen sich durch einen dreiteiligen Aufbau aus. Der Isthmus bildet den Übergang von

den *Foveolae gastricae* in den Drüsenschlauch (LIEBICH 2010). Die Isthmuszellen dienen der Regeneration und produzieren Schleim (SALOMON 2008). Auf den Isthmus folgt der Halsteil der Eigendrüse (*Cervix*), in dem Glucosaminoglykan-haltigen Schleim produzierende Nebenzellen und Beleg- oder Parietalzellen vorkommen (LIEBICH 2010). Der Hauptteil (*Pars principalis*) schließlich besteht aus Hauptzellen, die Pepsinogen bilden, und Belegzellen, die für die Synthese von Salzsäure und Intrinsic-Faktor verantwortlich sind (SALOMON 2008). Die stark verästelten Pylorusdrüsen ähneln in Form und Funktion den Kardiadrüsen und kommen beim Pferd ausschließlich in der *Pars pylorica* des Magens vor (SALOMON 2008).

Neben den exokrinen Zellen der Magendrüsen befinden sich in der glandulären Schleimhaut auch endokrine Zellen, die Teil des gastrointestinalen Hormonsystems sind und die in der Pylorusdrüsenzone besonders zahlreich sind (SALOMON 2008). Dazu zählen die Gastrin-bildenden G-Zellen, die Somatostatinsezernierenden D-Zellen und die Sekretin-produzierenden S-Zellen sowie die EC-Zellen, die Serotonin bilden (SALOMON 2008; LIEBICH 2010).

Die gut entwickelte *Lamina muscularis mucosae* sorgt für das deutliche Faltenrelief der glandulären Schleimhaut und trägt zur Entleerung der Magendrüsen bei (SALOMON 2008).

2.3 Physiologie des Pferdemagens

Um zur chemischen Aufbereitung des Futters beizutragen, werden im Pferdemagen täglich sechs bis acht Liter Magensaft sezerniert (VON ENGELHART und BREVES 2005), der sich aus in Bezug auf das Entstehen von Magenschleimhautläsionen als schleimhautaggressiv wirkender Salzsäure und Pepsinogen sowie diversen schleimhautprotektiven Inhaltsstoffen zusammensetzt (MURRAY 1991).

2.3.1 Salzsäure

Die Belegzellen der Eigendrüsen des Magens sind für die Sekretion der Salzsäure (HCl) verantwortlich, die für den niedrigen pH-Wert des Magens (pH 1-2) sorgt (MURRAY 1991; DAMKE et al. 2015) und so zur Denaturierung von Futterproteinen beiträgt, Pepsinogen zum Pepsin aktiviert und Mikroorganismen abtötet (SALOMON 2008; VON ENGELHART und BREVES 2005). Die Sekretion erfolgt in Form dissoziierter Salzsäure (VON ENGELHART und BREVES 2005) und beginnt beim Fohlen bereits in den ersten Lebenstagen (MURRAY und GRODINSKY 1989). Das Enzym Carboanhydrase sorgt für die Bereitstellung von Wasserstoff-Ionen (H⁺), die von einer H⁺/K⁺-ATPase aktiv ins Magenlumen transportiert werden und dort auf passiv über einen Kanal einströmende Chlorid-Ionen treffen (VON ENGELHART und BREVES 2005). Stimuliert wird die HCl-Sekretion nerval über postganglionäre parasympathische Neurone, die mittels Acetylcholin muskarinerge Rezeptoren ansprechen, sowie endokrin über die Wirkung von Gastrin und Histamin, wobei die Stimuli sich gegenseitig potenzieren (VON ENGELHART und BREVES 2005). Somatostatin wirkt indirekt hemmend auf die HCl-Produktion (VON ENGELHART und BREVES 2005).

2.3.2 Pepsinogen

Pepsinogen wird von Hauptzellen der Eigendrüsen als inaktive Vorstufe der Endopeptidase Pepsin produziert und in Sekretgranula apikal per Exozytose ins Magenlumen abgegeben (VON ENGELHART und BREVES 2005). Durch die Einwirkung der Salzsäure wird Pepsinogen zu Pepsin aktiviert und spaltet bei einem pH-Optimum von pH 1 bis 3 Peptidbindungen mit aromatischen Aminosäuren der Nahrungsproteine, greift jedoch die Glykoproteine des Magenschleims nicht an (VON ENGELHART und BREVES

2005). Die Enzymsekretion wird über nervale und endokrine Mechanismen reguliert (VON ENGELHART und BREVES 2005). Parasympathische cholinergene sowie sympathische noradrenerge Neuronen stimulieren die Sekretion von Pepsinogen ebenso wie die aus dem Dünndarm stammenden Peptidhormone Cholecystokinin (CCK) und Sekretin, die bei niedrigem pH-Wert und vermehrtem Anfall von Fett- und Aminosäuren im Duodenum gebildet werden (VON ENGELHART und BREVES 2005).

2.3.3 Schutzmechanismen der Schleimhaut

2.3.3.1 Magenschleim

Zum Schutz vor mechanischen Läsionen und der Einwirkung von H⁺-lonen bilden die Magendrüsen eine 0,5 bis 1 mm dicke Schleimschicht, die die Schleimhaut der *Pars glandularis* bedeckt (VON ENGELHART und BREVES 2005; KÖLLER et al. 2010). Apikal gelegene Sekretgranula, die großmolekulare Glykoproteine, die Muzine, enthalten, werden mittels Exozytose auf die Schleimhautoberfläche abgegeben (BULLIMORE et al. 2001; VON ENGELHART und BREVES 2005). Dabei sezernieren die Kardia- und Pylorusdrüsen einen alkalischen, puffernd wirkenden Schleim, während das schleimige Sekret der Nebenzellen der Eigendrüsen weniger viskös ist und aufgrund des Glukosaminoglykan-Gehaltes einen sauren pH-Wert hat (SALOMON 2008). Darüber hinaus tragen auch die Isthmuszellen der Eigendrüsen zur Magenschleimproduktion bei (SALOMON 2008). Bei sehr jungen oder prämaturen Fohlen ist noch keine nennenswerte Magenschleimproduktion nachweisbar (MURRAY 1991). Die Schleimbildung wird bei einem Abfall des intragastralen pH-Wertes über einen vago-vagalen Reflex des parasympathischen Nervensystems mittels der Transmitter Acetylcholin und Prostaglandin E stimuliert (VON ENGELHART und BREVES 2005).

2.3.3.2 Bicarbonat

Bei der Futteraufnahme gelangen mit dem Speichel große Mengen Bicarbonat (HCO₃⁻) in den Pferdemagen, das als Puffer der Magensäure dient (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Die Speichelmenge ist insbesondere von der Kauaktivität abhängig und somit bei Heufütterung mit 3-5 kg Speichel pro verzehrtem kg Heu am größten (MEYER 1992). Mit steigender Speichelsekretion steigt außerdem der HCO₃⁻-Gehalt des Speichels (ALEXANDER und HICKSON 1970).

Für den Schutz der glandulären Magenschleimhaut besonders wichtig ist das von den Kardia- und Pylorusdrüsen gebildete HCO₃-, das unterhalb der Schleimschicht für neutrale pH-Verhältnisse an der Epitheloberfläche sorgt (MURRAY 1991; VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Die HCO₃--Sekretion erfolgt mittels eines Bicarbonat-Chlorid-Austauschers (VON ENGELHARDT und BREVES 2005).

Analog zur Regulation der Schleimproduktion wird die HCO₃-Sekretion über einen vago-vagalen Reflex gesteuert und bei einem niedrigen intragastralen pH-Wert stimuliert (VON ENGELHARDT und BREVES 2005).

2.3.3.3 Epithelregeneration

Kleinere Defekte der glandulären Magenschleimhaut werden sehr schnell, innerhalb von einer Stunde, von sich amöboid über die Erosionsfläche ausbreitenden Epithelzellen aus den *Foveolae gastricae* repariert (GRONBECH et al. 1989; LIEBICH 2010). Dieser Vorgang wird durch Prostaglandin E2 unterstützt (GRONBECH et al. 1989).

Die kontinuierliche Regeneration der Magenschleimhaut wird von Stammzellen aus dem Isthmus-Bereich

der Eigendrüsen realisiert und dauert physiologischerweise drei bis sechs Tage (SALOMON 2008). Der Epidermal Growth Factor (EGF), der mit dem Speichel in den Magen gelangt (GYSIN et al. 1988), stimuliert die Epithelregeneration. In ulzerierten Arealen der Magenschleimhaut wird der EGF-Rezeptor vermehrt exprimiert (JEFFREY et al. 2001) und die Produktion von EGF gesteigert (GYSIN et al. 1988), sodass die Reparatur von Schleimhautdefekten maximal unterstützt wird.

2.3.3.4 Durchblutung

Ein adäquater mukosaler Blutfluss ist für die Integrität der Magenschleimhaut von großer Wichtigkeit, damit ausreichend Substrate und Sauerstoff für die Produktion protektiven Magenschleims und Bicarbonats bereitgestellt werden (VOLLANDT 2010). Darüber hinaus werden nur bei einem kontinuierlichen Blutfluss die schleimhautaggressiv wirkenden H⁺-Ionen (HØJGAARD et al. 1996) und die aus der mikrobiellen Fermentation entstehenden kurzkettigen Fettsäuren (NADEAU et al. 2003; ANDREWS et al. 2006) schnell abtransportiert, bevor sie ihre ulzerogene Wirkung auf das Epithel entfalten können.

Im Pferdemagen ist die Schleimhaut der *Pars nonglandularis* deutlich schwächer durchblutet als die Drüsenschleimhaut (REDDY et al. 1977), sodass die kutane Schleimhaut anfälliger für säurebedingte Läsionen ist.

Prostaglandin E2 wirkt stimulierend auf den mukosalen Blutfluss (KAUFFMAN 1981). Wird die Synthese von Prostaglandin E2 z.B. durch Acetylsalicylsäure gehemmt, sinkt die Magenschleimhautdurchblutung um bis zu 50% (KAUFFMAN 1981). Eine reduzierte Durchblutung der Schleimhaut führte in experimentellen Studien zu deutlichen Magenschleimhautläsionen bis hin zu Ulzerationen (LEUNG et al. 1985; GRONBECH et al. 1989).

Der mukosale Blutfluss des Magens wird nerval reguliert, wobei sympathische Efferenzen den Blutfluss über eine vasokonstriktorische Wirkung reduzieren und die Erregung parasympathischer vagaler Efferenzen durchblutungsfördernd wirkt (SALOMON 2008).

2.3.4 Hormone

Zur Regulation der Sekretion und Motilität des Magens sowie zur Interaktion mit anderen Organsystemen werden im Magen von endokrinen Zellen des gastrointestinalen Hormonsystems verschiedene Hormone gebildet (SALOMON 2008). Die endokrinen Zellen befinden sich vornehmlich in der Pylorusdrüsenzone (SALOMON 2008) und liegen zwischen den Drüsenzellen und der Basalmembran der Magenschleimhaut (BANKS 1986).

Die G-Zellen produzieren das Peptidhormon Gastrin, das endokrin auf die Belegzellen wirkt und die Salzsäuresekretion steigert (LIEBICH 2010). Zusätzlich wirkt Gastrin auf die ECL-Zellen (enterochromaffin-like-Zellen) und steigert deren Histamin-Produktion (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Die Gastrin-Freisetzung wird durch eine zunehmende Magenfüllung (SCHUSSER und OBERMAYER-PIETSCH 1992) sowie den Anfall von Aminosäuren und Peptiden und das Gastrin Releasing Peptide aus postganglionären parasympathischen Neuronen stimuliert (HIRSCHOWITZ und MOLINA 1983; VON ENGELHARDT und BREVES 2005).

Sinkt der pH-Wert des Mageninhalts, setzen die D-Zellen das Peptid Somatostatin frei, das parakrin hemmend auf die G-Zellen wirkt und so im Sinne einer negativen Rückkopplung die Salzsäuresekretion hemmt (SCHUBERT et al. 1988; VON ENGELHARDT und BREVES 2005).

Die in der Magenschleimhaut befindlichen S-Zellen produzieren bei Einsetzen der intestinalen Phase der

Verdauung und sinkendem pH-Wert im Duodenum ein weiteres Peptidhormon, das Sekretin, welches die Magenmotorik hemmt und damit die Magenentleerung verlangsamt (SALOMON 2008). Darüber hinaus wirkt Sekretin hemmend auf die Pepsinogen-Sekretion im Magen und wird außer von den gastralen S-Zellen auch von endokrinen Zellen des Dünndarms sezerniert (VON ENGELHARDT und BREVES 2005).

Aus den ECL-Zellen der Pylorusdrüsenzone stammen die biogenen Amine Serotonin (CECCARELLI et al. 1995) und Histamin (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Serotonin steigert die Peristaltik des Magens und stimuliert die Durchblutung und Sekretion (FINK et al. 2006). Histamin wirkt auf die H₂-Rezeptoren der Belegzellen und stimuliert so die Salzsäureproduktion (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Die H₂-Rezeptoren stellten in früheren Jahren einen wichtigen Ansatzpunkt für die therapeutische Hemmung der Magensäure mittels Antagonisten bei Magenschleimhautläsionen dar (MURRAY 1991; MACALLISTER 1995). Die Histamin-Freisetzung wird endokrin von Gastrin und über parasympathische Neurone und deren Transmitter Acetylcholin gesteigert (VON ENGELHARDT und BREVES 2005).

Erst im Jahr 1999 wurde von KOJIMA et al. das Peptidhormon Ghrelin entdeckt und beschrieben, das in spezialisierten endokrinen Zellen des Magens gebildet wird (DATE et al. 2000; HAYASHIDA et al. 2001) und neben seiner namensgebenden stimulierenden Wirkung auf die Freisetzung von Wachstumshormon in der Hypophyse diverse Stoffwechselprozesse und Organsysteme beeinflusst.

Ghrelin greift regulatorisch in die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse ein (SPENCER et al. 2012; BARSNICK et al. 2014). Es steigert die Gedächtnisleistung (DIANO et al. 2006) und die Bewegungsaktivität sowie die Dopamin-Ausschüttung im Belohnungssystem (JERLHAG et al. 2006) und ist an der Regulation von Angstreaktionen insbesondere bei Stress (CHUANG und ZIGMAN 2010; SPENCER et al. 2012) und des Schlaf-Wach-Verhaltens beteiligt (WEIKEL et al. 2003; SZENTIRMAI et al. 2007). Bei koppenden Pferden ist der Ghrelin-Spiegel im Plasma im Vergleich zu nicht verhaltensauffälligen Pferden erhöht (HEMMANN et al. 2012).

Die Geschmacksempfindung von Salz und Fett wird ebenso von Ghrelin beeinflusst (CAI et al. 2013) wie die Geruchssensitivität (TONG et al. 2011). Bei einer negativen Energiebilanz wird vermehrt Ghrelin gebildet (SHIIYA et al. 2002), das die Fettverbrennung reduziert und Gewichtszunahme fördert (TSCHÖP et al. 2000), die Leptin-Ausschüttung hemmt und den Appetit steigert (NAKAZATO et al. 2001), wobei die Plasmaspiegel von Glucose, Insulin, Glucagon und Gastrin unbeeinflusst bleiben (LEVIN et al. 2005). Diese Effekte prädestinieren Ghrelin oder seine Agonisten für den therapeutischen Einsatz bei anorektischen Patienten, z.B. bedingt durch Krebserkrankungen (LEVIN et al. 2006; ADACHI et al. 2010).

Im Muskelstoffwechsel fördert das aus dem Magen stammende Ghrelin die Differenzierung von Skelettmuskelzellen (FILIGHEDDU et al. 2007) und wirkt sich bei Atrophien positiv aus (PORPORATO et al. 2013). Der Zelltod von Kardiomyozyten und Endothelzellen des Herzens wird durch Ghrelin reduziert (BALDANZI et al. 2002) und es wurden klinische Verbesserungen bei Patienten mit chronischem Herzversagen beobachtet (NAGAYA et al. 2001; NAGAYA et al. 2004).

Im Zuge septischer Entzündungsprozesse steigt der Ghrelin-Spiegel im Plasma (WU et al. 2003; BARSNICK et al. 2014) und führt zu einer Hemmung proinflammatorischer Cytokine (WU et al. 2007) und Stärkung der Darmbarriere (WU et al. 2009).

Selbst in der Reproduktionsmedizin wurden bereits regulatorische Effekte des Ghrelins auf die Reifung von bovinen Oozysten und Blastozysten (DOVOLOU et al. 2014a; DOVOLOU et al. 2014b) und die equine Gelbkörperphase nachgewiesen (GALVÃO et al. 2014).

Als Hormon des gastrointestinalen endokrinen Systems ist Ghrelin jedoch besonders bedeutsam für die

Magenphysiologie. Es stimuliert sehr potent die Motilität insbesondere des Antrums (ARIGA et al. 2007; TANIGUCHI et al. 2008) und spielt eine essentielle Rolle für die Magenentleerung (DEPOORTERE et al. 2005; YANG et al. 2013), ohne jedoch die Magensaftsekretion zu beeinflussen (DORNONVILLE DE LA COUR et al. 2004; LEVIN et al. 2005). Ghrelin-Agonisten werden in der humanmedizinischen klinischen Forschung deshalb bereits als Therapeutika bei diabetischer und neurogener Gastroparese (EJSKJAER et al. 2009; EJSKJAER et al. 2013; BINN et al. 2006; MURRAY et al. 2005; SHIN et al. 2013) sowie postoperativem Ileus (TRUDEL et al. 2002) mit Erfolg eingesetzt. Bei humanmedizinischen Patienten mit funktioneller Dyspepsie und nicht-erosiver Refluxerkrankung ist der Ghrelin-Spiegel im Plasma signifikant niedriger als bei gesunden Probanden (SHINDO et al. 2009). Die motilitätssteigernde Wirkung des Ghrelins wird peripher über intrinsische cholinerge Neurone (EDHOLM et al. 2004) und zentral über Kerne der *Medulla oblongata* und den *N. vagus* vermittelt (SWARTZ et al. 2014).

KONTUREK et al. (2004) postulierten eine magenschleimhautprotektive Wirkung des endogenen Ghrelins und SIBILIA et al. (2003) zeigten bei Ratten, dass Ghrelin die Magenschleimhaut vor alkoholinduzierten Ulzera schützt. Da der Ghrelin-Spiegel im Blut bei atrophischer Gastritis und Infektionen mit *Helicobacter pylori (H. pylori)* beim Menschen reversibel sinkt (ISOMOTO et al. 2005) und mit der Schwere der Entzündung und der Atrophie der Drüsenschleimhaut korreliert (KAWASHIMA et al. 2009), könnte Ghrelin sich als Marker für Magenschleimhautentzündungen und -tumore eignen (SADJADI et al. 2013). Ein hoher Ghrelin-Serumspiegel senkt beim Menschen das Risiko für Adenokarzinome (DE MARTEL et al. 2007) und Plattenepithelkarzinome (MURPHY et al. 2012) des Ösophagus.

Beim Pferd fehlen Untersuchungen zur Assoziation von Ghrelin mit Magenerkrankungen bisher.

Nicht im Magen gebildet werden die Hormone Cholecystokinin, Peptid YY, Glucagon-ähnliches Peptid (GLP-1) und Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) die aus endokrinen Zellen des Darmepithels stammen (SALOMON 2008; VON ENGELHARDT und BREVES 2005), sind aber im Magen wirksam zur Regulation seiner Entleerung.

2.3.5 Magenmotilität und -entleerung

Unter natürlichen Bedingungen ist der auf eine kontinuierliche Nahrungsaufnahme von 14 bis 16 Stunden täglich mit maximal zwei Stunden dauernden Pausen ausgelegte Pferdemagen nie ganz leer (PFEFFER 1987). Werden in menschlicher Obhut gehaltene Pferde mit Heu zur freien Verfügung gefüttert, wird ebenfalls eine relativ gleichmäßige Magenfüllung und -entleerung erreicht (DAMKE 2007). Die Fütterung mit Kraftfutter führt aufgrund der puffernden und quellenden Eigenschaften zu einer verzögerten Durchsaftung des Mageninhalts (DAMKE 2007) und damit zu einer verlangsamten Entleerung des trockenen Chymus in den Dünndarm (MEYER et al. 1980).

Die nervale Steuerung der Magenmotilität erfolgt über sympathische und parasympathische Efferenzen (SALOMON 2008). Die aus dem *Plexus celiacus* stammenden postganglionären sympathischen Fasern bewirken eine Reduktion der peristolischen und peristaltischen Motorik, während die vagalen parasympathischen Efferenzen die Magenmotilität steigern (SALOMON 2008).

Die Muskulatur der Wand des vom Corpus und Fundus gebildeten Magenspeichers zeichnet sich durch vornehmlich tonische Kontraktionen und eine reflektorische Relaxation im Zuge der Futteraufnahme aus (VON ENGELHARDT und BREVES 2005), wobei die Kontraktionen eher statisch sind und kaum eine Durchmischung der Ingesta bewirken (NICKEL et al. 2004). Das *Antrum pyloricum* als funktionelle Magenpumpe besitzt interstitiell gelegene Schrittmacherzellen nach Cajal, die phasische Kontraktionen

der *Tunica muscularis* bewirken (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Diese Kontraktionen bewirken Vorschub, Durchmischung und Entleerung der Ingesta ins Duodenum mit nachfolgender Rücktreibung und Zerkleinerung des übrigen Mageninhalts (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Der Pylorus ist für die kontrollierte Abgabe der Ingesta ins Duodenum verantwortlich (KÖNIG und GERHARDS 2010), wozu Antrum und Duodenum über verschiedene nervale und endokrine Mechanismen exakt koordiniert werden (VON ENGELHARDT und BREVES 2005). Der Pylorus öffnet sich zwei- bis dreimal pro Minute, verschließt sich danach wieder komplett (FÖRSTER 1990) und bleibt geschlossen, bis der Duodenuminhalt neutralisiert ist oder wenn das Duodenum prall gefüllt ist, wobei dieser Verschluss durch den *M. sphincter pylori* nicht so fest ist wie der der Kardia (SALOMON 2008).

Neben den gastralen Schrittmacherzellen und den parasympathischen Efferenzen stimulieren die gastralen Hormone Ghrelin (ARIGA et al. 2007; TANIGUCHI et al. 2008; DEPOORTERE et al. 2005; YANG et al. 2013) und Serotonin (FINK et al. 2006) die Magenentleerung, während die intestinal gebildeten Peptide Cholecystokinin, Peptid YY, GLP-1 und GIP (VON ENGELHARDT und BREVES 2005; SALOMON 2008) sowie das im Magen und Dünndarm gebildete Sekretin (SALOMON 2008) hemmend wirken. Ein stimulierender Effekt auf die Magenentleerung ist außerdem für das Antibiotikum Erythromycin beschrieben (RINGGER et al. 1996).

Störungen der Magenmotilität und -entleerung sind beim Pferd insbesondere bei Fohlen und Jungpferden im Zuge von Ulzerationen der Pylorusschleimhaut und damit assoziierter Pylorusstenose beschrieben (REBHUN et al. 1982; BECHT und BYARS 1986; CHURCH et al. 1986; LAING und HUTCHINS 1992; HEIDMANN et al. 2004; VENNER 2004; BEZDEKOVA und HANAK 2009).

2.4 Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS)

Nachdem Magenulzera beim Pferd von ROONEY (1964) erstmals beschrieben wurden und erosive und ulzerative Schleimhautläsionen des Pferdes in den 1980er-Jahren zum Thema der intensiveren Forschung wurden, war in Veröffentlichungen zum Thema auch in gastroskopischen Untersuchungen unabhängig vom histologischen Erscheinungsbild der Läsionen der wenig präzise Begriff des Magenulkus üblich (HAMMOND et al. 1986; MURRAY et al. 1989; MURRAY 1991; MURRAY 1992; COENEN 1992; MACALLISTER 1995; MACALLISTER et al. 1997; SCHUSSER et al. 2006).

Da ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Ungleichgewicht schleimhautaggressiver und schleimhautprotektiver Faktoren im Magen mit Überwiegen schleimhautaggressiver Einwirkungen zu sehr unterschiedlichen klinischen, endoskopischen und histologischen Befunden führen kann, etablierte eine Expertenkommission – das Equine Gastric Ulcer Council – im Jahr 1999 den Sammelbegriff des Equine Gastric Ulcer Syndrome, kurz EGUS (ANDREWS et al. 1999a). Darunter sollten in Zukunft alle Veränderungen der Magenschleimhaut des Pferdes, die mit Zellschäden einhergehen, gefasst werden, auch wenn sie sich in Ätiologie, Schweregrad, Verteilungsmuster und Therapie unterscheiden. So konnten beispielsweise Hyperkeratosen der kutanen Schleimhaut mit schwerer wiegenden tiefen Ulzerationen in Verbindung gebracht und als gemeinsamer Erkrankungskomplex diskutiert werden (PÖCHLAUER et al. 2001).

Der Begriff fand schnell Eingang in den wissenschaftlichen Sprachgebrauch (ANDREWS et al. 1999b; ANDREWS und NADEAU 1999; MACALLISTER 1999), doch mehrten sich in der jüngeren Vergangenheit die Stimmen, die den Begriff als zu unpräzise und häufig falsch verwendet kritisierten (MERRITT 2009; SYKES und JOKISALO 2014).

Um neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen Rechnung zu tragen, die ätiologische, pathophysiologische, klinische und therapeutische Unterschiede zwischen Läsionen der kutanen und der glandulären Magenschleimhaut des Pferdes nahelegen (HABERSHON-BUTCHER et al. 2012; SYKES et al. 2014a; SYKES et al. 2015b), empfiehlt das European College of Equine Internal Medicine eine neue Nomenklatur, in der zwischen der Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) und der Equine Glandular Gastric Disease (EGGD) unterschieden wird (SYKES et al. 2015a).

2.4.1 Equine Squamous Gastric Disease (ESGD)

Läsionen der kutanen Magenschleimhaut sollen nach SYKES et al. (2015a) als ESGD angesprochen werden. Dabei wird zwischen zwei Formen unterschieden. Die häufiger vorkommende primäre ESGD betrifft Pferde, deren übriger Verdauungstrakt keine Besonderheiten aufweist (SYKES et al. 2015a). Seltener treten Erosionen und Ulzerationen in der kutanen Schleimhaut sekundär zu Magenentleerungsstörungen auf (SYKES et al. 2015a), welche durch entzündlich bedingte Pylorusstenosen (LAING und HUTCHINS 1992; ARONOFF et al. 1997; BERSCHNEIDER et al. 1999; HEIDMANN et al. 2004; VENNER 2004; SCHUSSER et al. 2006; BEZDEKOVA et al. 2006; BEZDEKOVA und HANAK 2009) insbesondere bei Jungpferden, kongenitale Pylorusstenosen bei Fohlen (REBHUN et al. 1982) oder Magenobstipationen durch Phytobezoare (KELLAM et al. 2000) verursacht werden können.

Das Vorliegen einer ESGD ist nicht immer mit deutlichen klinischen Symptomen verbunden (LUTHERSSON et al. 2009a).

2.4.2 Equine Glandular Gastric Disease (EGGD)

Erosive und ulzerative Veränderungen der glandulären Schleimhaut wurden in der Vergangenheit in zahlreichen Untersuchungen beschrieben (MURRAY 1989; MURRAY 1992; MURRAY et al. 2001; SCHUSSER et al. 2006; HUSTED et al. 2010; HABERSHON-BUTCHER et al. 2012; HEPBURN 2014). Neuere Untersuchungen berichten jedoch von Läsionen sehr unterschiedlichen Charakters in der Drüsenschleimhaut des Pferdemagens, die mit dem bisherigen EGUS-Begriff nur unvollständig abgebildet werden konnten (SYKES und JOKISALO 2014). Die Pathophysiologie der EGGD ist noch weitestgehend unklar (SYKES et al. 2015a), es gibt jedoch Hinweise darauf auf Unterschiede in der Entstehung und therapeutischen Beeinflussung von Läsionen der Schleimhaut des glandulären Fundus und des Pylorus (SYKES und JOKISALO 2014). Aus diesen Gründen wird empfohlen, Läsionen der glandulären Magenschleimhaut bei Pferden detailliert zu beschreiben nach ihrer Lokalisation (Kardia, Fundus, Antrum, Pylorus), Verteilung, Schweregrad und Charakter (SYKES et al. 2015a). Es wird unterschieden zwischen flachen und erhabenen Läsionen, die hämorrhagisch oder fibrinosuppurativ sein können, sowie eingesunkenen Läsionen, die mit oder ohne Blutkoagel oder als fibrinosuppurative Veränderungen beobachtet werden (SYKES et al. 2015a).

Werden glanduläre Magenschleimhautläsionen festgestellt, sind diese tendenziell häufiger mit klinischen Symptomen verbunden als Läsionen der kutanen Schleimhaut (MURRAY 1989; LE JEUNE et al. 2009), weshalb die klinische Relevanz der EGGD vermutlich größer ist als die der ESGD.

2.4.3 Prävalenz

Viele Autoren haben die Häufigkeit des Vorkommens des EGUS untersucht, jedoch wird gerade in Veröffentlichungen älteren Datums nicht immer zwischen der Prävalenz von Läsionen in kutaner und glandulärer Schleimhaut unterschieden, oftmals liegen auch nur Daten zur kutanen Schleimhaut vor. Magenschleimhautläsionen werden bei Pferden aller Altersklassen, Nutzungsrichtungen und Leistungsniveaus festgestellt.

Am besten untersucht ist das EGUS bei Galopprennpferden, bei denen auch die höchsten Prävalenzen gefunden werden. Die gefundenen Prävalenzen unterscheiden sich dabei auch national. Bereits 1986 veröffentlichten HAMMOND et al. die Ergebnisse einer *post mortem*-Studie an Rennpferden aus Hongkong, in der sie bei 80% der aus dem aktiven Renn- und Trainingsbetrieb verstorbenen Vollblutpferde Magenulzera festgestellt hatten. MURRAY et al. (1996) fanden mittels Gastroskopie bei 100% der bereits in Rennen gestarteten Vollblutpferde Veränderungen der Magenschleimhaut. 82% aller untersuchten Pferde wiesen erosive oder ulzerative Läsionen der kutanen Schleimhaut auf und bei 51% der Pferde waren Veränderungen der glandulären Schleimhaut sichtbar. BEGG und O'SULLIVAN (2003) fanden bei der Untersuchung australischer Galopprennpferde in der kutanen Schleimhaut bei 86% und am Pylorus bei 47% der Pferde erosive oder ulzerative Läsionen. Ebenfalls australische Galopprennpferde untersuchten SYKES et al. (2015b) und fanden Prävalenzen von 80% für die ESGD und 65% für die EGGD. In einer neuseeländischen Untersuchung von Galopp- und Trabrennpferden betrug die Prävalenz 88,3% für die kutane Schleimhaut, wobei die Trabrennpferde häufiger betroffen waren (95%) als die Galopprennpferde (87%). Bei 55,7% der Pferde lagen zusätzlich Läsionen am Pylorus vor (BELL et al. 2007a).

Die Prävalenz von Magenschleimhautläsionen bei Trabrennpferden (Standardbreds) differiert deutlich zwischen den verschiedenen Autoren. In einer italienischen Studie (FERRUCCI et al. 2003a) waren 93,6% der untersuchten in Training stehenden Trabrennpferde von der ESGD betroffen, jedoch wurden hier nur Pferde untersucht, die mindestens ein für Magenschleimhautläsionen typisches klinisches Symptom aufwiesen. RABUFFO et al. (2002) untersuchten ausschließlich die kutane Schleimhaut und fanden bei aktiven Trabrennpferden in den USA eine Prävalenz der ESGD von 87%, während DIONNE et al. (2003) in Kanada lediglich bei 63,3% der aktiven Trab- und Passrennpferde Läsionen in der kutanen Schleimhaut fanden. Pferde, die sich nicht im aktiven Renntraining befanden, waren deutlich seltener betroffen (24,3%). Trabrennpferde waren in dieser Studie häufiger (56,2%) betroffen als Passrennpferde (38,1%). DIONNE et al. (2003) untersuchten auch die glanduläre Schleimhaut und stellten bei 13,2% der Pferde Läsionen im Sinne einer EGGD fest, wobei 31,3% der betroffenen Pferde keine Läsionen der kutanen Schleimhaut aufwiesen. Bei Standardbred-Rennpferden in Tschechien fanden BEZDEKOVA et al. (2005a) bei 62,9% der untersuchten Pferde Magenulzera vor. Auch in einer Studie an holländischen Trabrennpferden (DE BRUIJN et al. 2009) waren mit einer Prävalenz von 57% für die ESGD und 9% für die EGGD deutlich weniger Pferde erkrankt als in der amerikanischen Studie von RABUFFO et al. (2002).

Bei Distanzpferden, die in den USA auf Strecken von 50 bzw. 80 Kilometern Länge eingesetzt wurden, ermittelten NIETO et al. (2004) eine Prävalenz erosiver und ulzerativer Magenschleimhautläsionen von 67%, wobei bei 57% der Pferde die kutane und bei 27% der Pferde die glanduläre Schleimhaut betroffen war. In einer französischen Arbeit untersuchten TAMZALI et al. (2011) Distanzpferde, die auf längeren Distanzen von 90 bis 160 Kilometern Länge eingesetzt wurden, sowohl vor als auch in der Turniersaison und fanden dabei Magenschleimhautläsionen in der kutanen Schleimhaut bei 48% vor bzw. 93% der Pferde in der Turniersaison und in der glandulären Schleimhaut inklusive des Pylorus bei 17 bzw. 33% der Pferde.

Bei Turnierpferden, die in verschiedenen Show-Prüfungen eingesetzt wurden, fanden MCCLURE et al. (1999) Läsionen in der kutanen Schleimhaut bei 58% der Pferde. MITCHELL (2001) untersuchte Springund Dressurpferde, die mit Leistungsminderung, Kolik oder Gewichtsverlust aufgefallen waren, und fand eine Prävalenz von Magenschleimhautläsionen von 63%. In einer groß angelegten Studie an Sport- und Freizeitpferden in Großbritannien waren 61,9% der Pferde an der EGGD ab Grad 2 erkrankt, 49,7% der Pferde wiesen Läsionen ab Grad 2 in der kutanen Schleimhaut auf und bei 16,7% der Pferde wurden sowohl in der kutanen als auch in der glandulären Schleimhaut erosive und ulzerative Läsionen festgestellt (HEPBURN 2014a). Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Magenschleimhautläsionen zwischen Freizeit- und Sportpferden (HEPBURN 2014a). MAY (2013) gibt die Prävalenz der EGGD bei Warmblutpferden mit 93% an.

Insgesamt 40% der in verschiedenen Disziplinen des Westernreitsports (Cutting, Roping, Barrel Racing, Team Penning) auf hohem sportlichem Niveau mit entsprechendem Reise- und Trainingsaufwand eingesetzten Pferde wiesen in einer Untersuchung von BERTONE (2000) Magenulzera auf, wobei 88% der Pferde, bei denen die Besitzer aufgrund passender Symptome das Vorliegen eines EGUS vermuteten, erkrankt waren.

Verhältnismäßig selten fanden CHAMEROY et al. (2006) erosive und ulzerative Läsionen in der kutanen Magenschleimhaut bei der Untersuchung der Schulpferde eines universitären Reitsportprogramms (11%). Bei für die Besitzer klinisch gesund erscheinenden Freizeitpferden wurden Prävalenzen des EGUS von 40% in Polen (NIEDZWIEDZ et al. 2013) bis zu über 50% in Dänemark (LUTHERSSON et al. 2009a) festgestellt.

Die Prävalenz des EGUS bei Vollblutzuchtstuten in Weidehaltung lag in einer von LE JEUNE et al. (2009) untersuchten Gruppe bei 70,9%, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen tragenden und güsten Stuten gab.

Bei Fohlen differiert die gefundene Prävalenz von Magenschleimhautläsionen deutlich in Abhängigkeit davon, ob die Fohlen auf eine Magenerkrankung hinweisende klinische Symptome zeigen oder nicht. Sie liegt für die kutane Schleimhaut bei Fohlen ohne Symptome knapp über 50% (MURRAY 1989; MURRAY et al. 1990) und steigt in Verbindung mit dem Vorliegen hinweisender klinischer Symptome auf 85% (MURRAY 1989). Für die glanduläre Schleimhaut wird die Prävalenz mit 8% (MURRAY et al. 1990) bei klinisch unauffälligen Fohlen sowie 14,2% in einer gemischten Gruppe (MURRAY 1989) angegeben, wobei Fohlen mit anderen klinischen Erkrankungen überdurchschnittlich häufig Veränderungen der glandulären Schleimhaut aufwiesen (27%).

Eine pathologisch-anatomische Studie von ELFENBEIN und SANCHEZ (2012) an aus den verschiedensten Gründen verstorbenen Fohlen ergab eine durchschnittliche Prävalenz für Magenulzera von 22%. Fohlen mit den Gastrointestinaltrakt betreffenden Grunderkrankungen waren überdurchschnittlich häufig betroffen (50%) und bei Absetzfohlen lag die Prävalenz deutlich höher (30%) als bei Neonaten (15%).

Einige Autoren untersuchten die Häufigkeit von Magenschleimhautläsionen an Pferdepopulationen sehr gemischter Zusammensetzung. In der Schweiz ergab die gastroskopische Evaluation einer Pferdepopulation, in der keine Rennpferde vorkamen, eine Prävalenz des EGUS von 57,1% (FEIGE et al. 2002). MURRAY et al. (2001) widmeten sich an einer Population verschiedenster Rassen und Altersgruppen speziell der Untersuchung des Pylorus und fanden bei 58% der untersuchten Pferde erosive oder ulzerative Schleimhautläsionen sowie bei weiteren 16% Läsionen ohne Substanzverlust mit Rötung und Hyperämie der Schleimhaut.

Pathologisch-anatomisch ermittelten SANDIN et al. (2000) für eine schwedische Pferdepopulation eine Prävalenz von Magenulzera von 17%, wobei sich 52% der gefundenen Läsionen in der kutanen Schleimhaut nahe des *Margo plicatus* und 26% der Läsionen in der glandulären Schleimhaut befanden.

In einer Gruppe sowohl konservativ als auch zum Teil chirurgisch behandelter Kolikpferde stellten DUKTI et al. (2006) eine Prävalenz von Magenschleimhautläsionen im Bereich der kutanen Schleimhaut von 49% fest.

2.4.4 Symptome

Die klinischen Symptome, die mit dem EGUS in Verbindung gebracht werden, sind sehr variabel und vielfältig. Reduzierter Appetit bis hin zur Inappetenz sowie ein wählerisches Fressverhalten (MURRAY et al. 1989; VATISTAS et al. 1999a; ANDREWS und NADEAU 1999; BEZDEKOVA et al. 2008) können durch das EGUS verursacht sein.

Gewichtsverlust wurde von MURRAY et al. (1989) sowie ANDREWS und NADEAU (1999) als Symptom im Zusammenhang mit Magenschleimhautläsionen bei Pferden identifiziert. In manchen Fällen ist zwar kein deutlicher Gewichtsverlust auszumachen, die erkrankten Pferde fallen jedoch mit einer insgesamt schlechten Körperkondition (DIONNE et al. 2003) auf. In einer Studie von VATISTAS et al. (1999a) wurde ein stumpfes Haarkleid als unspezifisches klinisches Anzeichen bei Pferden mit EGUS festgestellt, andere Autoren konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht zeigen (DIONNE et al. 2003; LE JEUNE et al. 2009). Abdominale Schmerzen, die sich als akute oder rekurrierende Kolik äußern, konnten bereits 1989 von MURRAY et al. mit dem Vorliegen von Magenschleimhautläsionen bei Pferden in Verbindung gebracht werden. MURRAY (1992) identifizierte in einer weiteren Studie an Pferden mit abdominalen Schmerzen die gefundenen Magenschleimhautläsionen bei 63% der betroffenen 91 Pferde als sichere oder mögliche Ursache der Kolik durch das Fehlen anderer Abnormalitäten, aufgrund des Schweregrades der Läsionen oder des Ansprechens auf eine Therapie mit H2-Antagonisten. Auch VATISTAS et al. (1999a), ANDREWS und NADEAU (1999) sowie VIDELA und ANDREWS (2009) fanden eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Kolik und EGUS.

Zu den selteneren Symptomen im Zusammenhang mit dem EGUS zählen chronische Diarrhoe, die MURRAY et al. (1989) bei 10% der betroffenen Pferde feststellten und Bruxismus (BELL et al. 2007b).

In der Humanmedizin wurde bereits gezeigt, dass das Vorliegen von Magenschleimhautläsionen die Ausdauer von Läufern vermindert (RODRIGUEZ-STANLEY et al. 2006). Immer wieder wurde angenommen, dass Magenschleimhautläsionen auch die Leistungsfähigkeit von Sportpferden negativ beeinflussen, jedoch liegen in Anbetracht des hohen Anteils am EGUS erkrankter Renn- und Hochleistungspferde erstaunlich wenige wissenschaftliche Studien zu dieser Fragestellung vor. VATISTAS et al. (1999a) konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer ESGD und verminderter Leistung bei Galopprennpferden zeigen, jedoch spielten Zahl und Schweregrad der Magenschleimhautläsionen keine Rolle für den Grad der Leistungsminderung. Auch für Trabrennpferde konnte ein Zusammenhang zwischen EGUS und reduzierter Leistung im Sinne eines Zurückbleibens hinter den Erwartungen des Trainers gefunden werden (JONSSON und EGENVALL 2006).

ANDREWS (2008) stellte einen direkten Zusammenhang zwischen magenassoziierten Schmerzen und reduzierter Leistung her. In einer Studie mit standardisierter Belastung von Pferden mit induzierter ESGD auf einem Laufband fanden KOLLIAS-BAKER et al. (2001) und NIETO et al. (2009) eine im Vergleich zur mit Omeprazol behandelten Gruppe reduzierte Ausdauer und Schrittlänge sowie geringere maximale

Sauerstoffaufnahme. Sie vermuteten ebenfalls den durch die ESGD ausgelösten Abdominalschmerz als direkte Ursache für die reduzierte Schrittlänge und infolge verminderter Ventilation reduzierte aerobe Kapazität. Diese beiden Studien stellen damit nicht nur einen Zusammenhang zwischen Magenschleimhautläsionen und Leistungsminderung sondern auch mit einem schlechteren Ansprechen des Körpers auf Trainingsreize im Sinne einer Trainingsintoleranz her.

Dass diese in einer standardisierten Forschungsumgebung gewonnenen Erkenntnisse durchaus für den klinischen Alltag zu übertragen sind, zeigten FRANKLIN et al. (2008) in einer Untersuchung an Galopprennpferden, die aufgrund eines deutlichen Leistungsabfalls dem Tierarzt vorgestellt wurden. Nach Ausschluss anderer Ursachen mittels Lahmheitsuntersuchung, Atemwegs- und Labordiagnostik wurden die Pferde mit gastroskopisch festgestelltem EGUS mit Omeprazol behandelt. Im Anschluss zeigten alle Pferde nicht nur eine Verbesserung der gastroskopischen Befunde sondern auch eine in höheren Platzierungen und Gewinngeldern zu quantifizierende Leistungssteigerung.

2.4.5 Risikofaktoren

2.4.5.1 Alter

Ob das Alter adulter Pferde für die Häufigkeit des Auftretens und den Schweregrad von Magenschleimhautläsionen eine Rolle spielt, wird in der Literatur kontrovers gesehen.

In der Mehrzahl der Studien zum EGUS bei adulten Pferden konnten die Autoren keine Prädisposition bestimmter Altersgruppen feststellen. Dies gilt sowohl für Trabrennpferde (BEZDEKOVA et al. 2005a; BEZDEKOVA et al. 2008; DIONNE et al. 2003), Galopprennpferde (HAMMOND et al. 1986; BELL et al. 2007a), Distanzpferde (NIETO et al. 2004) und Sport- und Freizeitpferde (LUTHERSSON et al. 2009b; HEPBURN 2014a) als auch für Zuchtstuten (LE JEUNE et al. 2009).

In einer Untersuchung von MURRAY et al. (1996) waren jüngere Galopprennpferde zwar nicht häufiger vom EGUS betroffen, wiesen aber schwerere Läsionen der Magenschleimhaut auf als ältere Pferde. Dem widersprechen die Ergebnisse von RABUFFO et al. (2002), die bei der Untersuchung von Trabrennpferden bei älteren Pferden schwerere Läsionen fanden als bei jüngeren, wobei die Prävalenz ebenso wie bei MURRAY et al. (1996) vom Alter unabhängig war.

In einer groß angelegten schwedischen Pathologie-Studie (SANDIN et al. 2000) waren jüngere Pferde, insbesondere junge Trabrennpferde, häufiger vom EGUS betroffen als ältere. Dem stehen die Ergebnisse von NIEDZWIEDZ et al. (2013) entgegen, die bei der Untersuchung polnischer Freizeitreitpferde eine Prädisposition älterer Pferde ermittelten.

Eindeutiger sind die Erkenntnisse bezüglich einer Altersprädisposition für Magenschleimhautläsionen bei Fohlen. Jüngere Fohlen haben ein höheres Risiko zu erkranken (MURRAY 1989; MURRAY et al. 1990), während ältere betroffene Fohlen schwerere Läsionen aufweisen (MURRAY 1989). Die Prädisposition jüngerer Fohlen begründet MURRAY (1991) damit, dass die kutane Schleimhaut zunächst noch dünn und wenig verhornt ist und bei prämaturen Fohlen zusätzlich die glanduläre Schleimhaut noch keine schützende Schleimschicht aufweist, während die Magensäure-Produktion bereits früh einsetzt, sodass schleimhautaggressive Faktoren überwiegen.

2.4.5.2 Geschlecht

In gastroskopischen Untersuchungen konnte bisher weder bei Trab- und Galopprennpferden (BEZDEKOVA et al. 2005a; BEZDEKOVA et al. 2008; DIONNE et al. 2003; BELL et al. 2007a), Distanzpferden (TAMZALI et al. 2011) noch bei Sport- und Freizeitreitpferden (HEPBURN 2014a; NIEDZWIEDZ et al. 2013) eine Geschlechtsprädisposition für Magenschleimhautläsionen gefunden werden.

Lediglich SANDIN et al. (2000) ermittelten in einer pathologischen Studie ein höheres Risiko für Hengste und RABUFFO et al. (2002) fanden bei Trabrennpferden für Wallache ein mit dem Alter steigendes relatives Risiko, am EGUS zu erkranken.

2.4.5.3 Rasse

BELL et al. (2007a) verglichen in ihrer Studie an Rennpferden Standardbreds und englische Vollblutpferde und konnten keine Rasseprädisposition feststellen. SANDIN et al. (2000) fanden in einer breit angelegten retrospektiven Auswertung pathologisch untersuchter Pferde diverser Rassen bei Kaltblutpferden seltener Magenschleimhautläsionen als bei anderen Rassen. In einer finnischen Studie waren Warmblutpferde signifikant häufiger von der EGGD betroffen als Pferde anderer Rassen (MÖNKI et al. 2016).

2.4.5.4 Fütterung

Der Einfluss der Fütterung auf die Häufigkeit, den Schweregrad und die Lokalisation von Magenschleimhautläsionen wurde von vielen Autoren untersucht. Während die Fütterung in manchen Studien keinen Einfluss auf die Magengesundheit der Pferde zu haben schien (LE JEUNE et al. 2009; NIETO et al. 2004), konnten andere Studien einzelne Aspekte der Rationsgestaltung und des Fütterungsmanagements als Risikofaktoren identifizieren.

Es gilt als gesichert, dass alternierende Fastenperioden von 24 Stunden Länge Läsionen im Sinne einer ESGD auslösen können (MURRAY und EICHORN 1996). Diese Erkenntnisse lassen sich offenbar aber nur beschränkt auf tatsächlich praktizierte Fütterungsregimes übertragen. BEZDEKOVA et al. (2008) konnten in einer Untersuchung an Trabrennpferden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Fütterungsfrequenz und -regelmäßigkeit und dem Vorliegen von Magenschleimhautläsionen zeigen, wobei in der Gruppe der Pferde mit regelmäßiger Fütterung weniger Pferde am EGUS erkrankt waren. Auch DÖRGES et al. (1997) fanden keinen Zusammenhang zwischen Fütterungsfrequenz und EGUS bei Pferden unterschiedlicher Nutzungsrichtungen. In einer Studie an dänischen Freizeitpferden stieg das Risiko nur für Läsionen der kutanen Schleimhaut, nicht jedoch der glandulären Schleimhaut, wenn die Rauhfuttermahlzeiten mehr als sechs Stunden auseinander lagen (LUTHERSSON et al. 2009b).

Der negative Einfluss längerer Fastenperioden auf die Magenschleimhaut des Pferdes kommt insbesondere in Kombination mit einer kraftfutterreichen Fütterung zum Tragen, wenn fastenbedingt vermehrt duodenaler Reflux auftritt (BERSCHNEIDER et al. 1999). Die enthaltenen Gallensalze und die kraftfutterbedingt vermehrt vorhandene Magensäure wirken in Kombination besonders ulzerogen auf die kutane Schleimhaut.

Denkbar ist auch, dass die durch die im Vergleich zur Heufütterung verlängerte Magenentleerung und damit verlängerte Expositionszeit der Schleimhaut gegenüber dem sauren Magensaft bei kraftfutterbetonten Rationen (MEYER et al. 1980; DAMKE 2007; DAMKE et al. 2015) die Entstehung von Magenschleimhautläsionen begünstigt.

Ein erhöhtes EGUS-Risiko bei kraftfutterreicher Fütterung zeigten HAMMOND et al. (1986) im Vergleich aktiver und aus dem Trainingsbetrieb ausgeschiedener Galopprennpferde. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass weniger die Kraftfuttermenge als der Energiegehalt der Gesamtration (DÖRGES et al. 1997) bzw. die Stärkeaufnahme pro Tag (TAMZALI et al. 2011; LUTHERSSON et al. 2009b) ausschlaggebend zu sein scheint. LUTHERSSON et al. (2009b) ermittelten als Grenzwert für ein erhöhtes EGUS-Risiko die Aufnahme von 2 g Stärke pro kg KM pro Tag oder 1 g Stärke pro kg KM pro Mahlzeit.

Die Fütterung ausreichender Mengen Heu und Gewährleistung eines adäquaten Rohfasergehalts der Ration gilt als magenschleimhautprotektiv. So fand COENEN (1992) bei ausschließlich mit pelletiertem Mischfutter gefütterten Ponys eine höhere Inzidenz von Magenschleimhautläsionen als bei einer mit Heu gefütterten Versuchsgruppe. Es scheint jedoch auch die Art des Rauhfutters von Bedeutung zu sein. Erhalten Pferde Stroh als einziges Rauhfutter, steigt das Risiko für Magenschleimhautläsionen (LUTHERSSON et al. 2009b). Auch eine auf Heulage basierende rohfaserreiche Fütterung steigerte in einer holländischen Untersuchung (BOSWINKEL et al. 2007) das Risiko für Hyperkeratosen und Ulzerationen der kutanen Schleimhaut im Vergleich zu einer rohfaserärmeren Ration. Die Autoren vermuteten den in der Heulage enthaltenen höheren Anteil an kurzkettigen Fettsäuren, insbesondere Butyrat, als Auslöser. Wird Heu gefüttert, erkranken mit Trespenheu gefütterte Pferde häufiger und schwerer am EGUS als mit Alfalfaheu gefütterte Pferde (NADEAU et al. 2000), was möglicherweise mit dem höheren Gehalt an puffernd wirkendem Eiweiß und Calcium sowie geringerem Butyrat-Gehalt im Alfalfaheu zu begründen ist.

LUTHERSSON et al. (2009b) stellten fest, dass nicht nur die Fütterung sondern auch das Tränkregime das Risiko für Magenschleimhautläsionen beeinflussen kann. Pferde, die auf dem Paddock keinen Zugang zu Wasser hatten, waren signifikant häufiger vom EGUS betroffen.

2.4.5.5 Haltung

Mehrere Studien an sehr unterschiedlichen Populationen aus Rennpferden (BELL et al. 2007a), Distanzpferden (NIETO et al. 2004) und Pferden unterschiedlicher Nutzungsrichtungen (DÖRGES et al. 1997) konnten keinen Einfluss der Haltungsform auf die Magengesundheit nachweisen. Diese Erkenntnisse werden dadurch gestützt, dass der intragastrale pH-Wert sich in einer Studie von HUSTED et al. (2008) zwischen auf dem Paddock oder in der Box gehaltenen Pferden nicht signifikant unterschied.

Lediglich SANDIN et al. (2000) fanden bei pathologischen Untersuchungen im Sommer weniger Magenulzera als im Winter, weshalb sie vermuteten, dass Weidegang in der warmen Jahreszeit sich positiv auf die Magengesundheit auswirkt.

2.4.5.6 Nicht-steroidale Antiphlogistika

Prostaglandine spielen sowohl bei Entzündungsreaktionen als auch in der Steuerung der Magensäuresekretion eine wichtige Rolle (SANGIAH et al. 1989). Unter anderem aufgrund ihrer hemmenden Wirkung
auf die Cyclooxygenase 1, die das für die Regulation der Magensäureproduktion verantwortliche
Prostaglandin H2 bildet, wird nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) eine ulzerogene Wirkung zugeschrieben (WHITTLE 1981). Für Acetylsalicylsäure wurde eine hemmende Wirkung auf das die Schleimsekretion stimulierende Prostaglandin E gezeigt, sodass die potenziell ulzerogene Wirkung von NSAIDs
zum Teil auch über eine Reduzierung dieses schützenden Faktors bedingt sein kann (VON ENGELHARDT
und BREVES 2005).

Wie weit diese Effekte zu klinisch oder endoskopisch nachweisbaren Magenschleimhautläsionen führen, ist für verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlicher Dosierung beim Pferd untersucht worden.

MESCHTER et al. (1990) lösten mit der Gabe von Phenylbutazon in einer um 50% über der empfohlenen Tagesdosis liegenden Dosierung Ulzerationen der Pylorusschleimhaut aus. Dabei unterschieden sich die Prostaglandin-Konzentrationen im Blut nicht von unbehandelten Pferden, weshalb die Autoren für die ulzerogene Wirkung mikrovaskuläre Schäden durch direkt toxische Effekte des Phenylbutazons verantwortlich machten. MONREAL et al. (2004) verglichen hohe Dosierungen von oral verabreichtem Phenylbutazon mit äquivalenten Dosierungen von Suxibuzon und stellten bei den mit Phenylbutazon behandelten Pferden häufiger und schwerere Magenschleimhautläsionen fest als bei der mit Suxibuzon behandelten Gruppe.

Vergleicht man verschiedene NSAIDs unter Versuchsbedingungen in für den therapeutischen Einsatz empfohlenen Dosierungen, sind die ulzerogenen Effekte weniger deutlich ausgeprägt. ANDREWS et al. (2009) konnten bei einer Gabe über 15 Tage weder für Phenylbutazon noch für Suxibuzon einen ulzerogenen Effekt nachweisen. Dem widerspricht eine Untersuchung von MACALLISTER et al. (1993), in der therapeutische Dosierungen von Phenylbutazon, Flunixin und Ketoprofen über 12 Tage verglichen wurden und in der die mit Phenylbutazon oder Flunixin behandelten Pferde signifikant häufiger und schwerer von Magenschleimhautläsionen betroffen waren. Die Läsionen befanden sich ausschließlich in der glandulären Schleimhaut des Pferdemagens, wobei Phenylbutazon das größte toxische Potenzial besaß.

Klinische Studien konnten das durch die oben genannten Versuche nahegelegte erhöhte EGUS-Risiko für mit NSAIDs behandelte Pferde bisher nicht bestätigen (MURRAY et al. 1996; SANDIN et al. 2000)

2.4.5.7 Helicobacter spp.

In der Humanmedizin gilt das Vorkommen des spiralig gewundenen, Urease-positiven Bakteriums *Helicobacter pylori* in der Magenschleimhaut als Risikofaktor für die Entstehung von Gastritis und peptischen Ulzera (MARSHALL et al. 1984; BUCK et al. 1986). Die Bedeutung von *Helicobacter* spp. für das EGUS ist bisher noch unklar.

HEPBURN (2004) konnte das Vorkommen von *Helicobacter* spp. im Pferdemagen mittels PCR und Histologie nachweisen und 50% der gefundenen Bakterien als Urease-positiv identifizieren. In anderen Studien wurden spiralig gewundene Bakterien, die in der Magenschleimhaut gefunden wurden, unter dem Begriff *Helicobacter*-like organisms (HLO) zusammengefasst. HLO konnten bei Pferden mit und ohne EGUS in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen werden, wobei die pathophysiologische Bedeutung unklar bleibt (CONTRERAS et al. 2007; VOLLANDT 2010). Während BEZDEKOVA und FUTAS (2009) nur bei 14% der untersuchten vom EGUS betroffenen Pferde *H. pylori* mittels PCR in der Magenschleimhaut nachweisen konnten, fanden BRICENO und SANCHEZ (2013) in 73% der histologischen Proben am EGUS erkrankter Pferde HLO. Andere Autoren konnten weder in der Magenschleimhaut gesunder noch vom EGUS betroffener Pferde HLO nachweisen (MARTINEAU et al. 2009; HUSTED et al. 2010).

Der pferdespezifische, Urease-negative *Helicobacter equorum* scheint keinen negativen Einfluss auf die gastrointestinale Gesundheit zu haben (BEZDEKOVA und FUTAS 2009) und führte auch nach experimenteller Infektion weder zu klinischen, makroskopischen noch histologischen Veränderungen (MOYAERT et al. 2007).

2.4.5.8 Leistung

Da bereits früh in der wissenschaftlichen Betrachtung des EGUS auffiel, dass Rennpferde überdurchschnittlich häufig betroffen sind, rückte die Frage in den Fokus, inwieweit ein hohes Leistungsniveau mit entsprechender Trainingsbelastung das Risiko für Magenschleimhautläsionen bei Pferden erhöht. Bei Galopprennpferden zeigten MURRAY et al. (1996), dass bereits in Rennen gestartete und dementsprechend länger im Training befindliche Pferde häufiger betroffen waren als noch nicht in Rennen gelaufene Pferde. Um den Zusammenhang zwischen Renntraining und EGUS genauer zu beleuchten, setzten VATISTAS et al. (1999b) trainierte und untrainierte Vollblutpferde einem simulierten Renntraining aus. Bis spätestens 14 Tage nach Trainingsbeginn entwickelten in diesem Versuch alle Pferde Magenschleimhautläsionen, die sich bis Tag 28 nach Trainingsbeginn verschlechterten; und bei Trainingsbeginn bereits vorhandene Läsionen blieben bestehen.

ORSINI et al. (2009) untersuchten Trab- und Galopprennpferde vor Einstieg in den Trainingsbetrieb und nach längerer Trainingsdauer, wobei sich die Zahl der vom EGUS betroffenen Pferde im Laufe der Zeit von 28% auf 63% mehr als verdoppelte. Ein erhöhtes EGUS-Risiko für Trabrennpferde durch Training ermittelten auch DIONNE et al. (2003) und BEZDEKOVA et al. (2008). An tschechischen Trabrennpferden konnten BEZDEKOVA et al. (2005b) außerdem einen Zusammenhang der Trainingsintensität mit Häufigkeit und Schweregrad von Magenschleimhautläsionen nachweisen. Im Vergleich zu in leichtem Training befindlichen Pferden (16,7%) waren Pferde mit hoher Trainingsintensität mehr als viermal so oft vom EGUS betroffen (79,1%).

Bei Hochleistungsdistanzpferden fanden TAMZALI et al. (2011) einen signifikanten Zusammenhang der Trainingsintensität und Wettkampflänge mit dem Vorkommen von Magenschleimhautläsionen. Dazu untersuchten sie Pferde zunächst vor Saisonbeginn und fanden bei der Untersuchung nach einem Wettkampfstart bei doppelt so vielen Patienten Magenschleimhautläsionen sowohl in der kutanen Schleimhaut (93% zu 48%) als auch in der Drüsenschleimhaut inklusive des Pylorus (33,3% statt 16,6%). Für Distanzpferde, die lediglich auf kürzeren Strecken von 50 bis 80 Kilometern Länge eingesetzt wurden, konnten NIETO et al. (2004) keinen Einfluss der Trainingsintensität auf den Zustand der Magenschleimhaut feststellen.

DÖRGES et al. (1997) benannten eine höhere Nutzungsintensität als Risikofaktor für die Entstehung von Magenschleimhautläsionen, da in ihrer Untersuchung Renn- und Turnierpferde häufiger vom EGUS betroffen waren als Hobbyreitpferde. Im Unterschied dazu konnte HEPBURN (2014a) keine Unterschiede zwischen Sport- und Freizeitpferden finden, weder für Läsionen der kutanen noch der glandulären Schleimhaut.

Pathophysiologisch zu begründen ist der negative Einfluss des Trainings und Leistungsniveaus auf die Magenschleimhautgesundheit von Pferden mit dem erhöhten intraabdominalen und intragastralen Druck in Kombination mit einem Abfall des pH-Wertes, ausgelöst durch schnellere Bewegung als im Schritttempo (LORENZO-FIGUERAS und MERRITT 2002).

Jedoch erhöht nicht nur die höhere tägliche Trainingsbelastung das Risiko von Sportpferden, am EGUS zu erkranken. HARTMANN und FRANKENEY (2003) untersuchten Reitsportpferde verschiedener Disziplinen kurz vor und nach einem Turnierstart und stellten bei der zweiten Untersuchung mehr als dreimal so häufig Magenulzera fest, wobei bereits vor dem Start vorhandene Magenschleimhautläsionen sich bei 75% der Pferde verschlechterten. Das Risiko zuvor gesunder Pferde, durch den Turnierstart am EGUS zu erkranken, betrug 47%. Darüber hinaus löste der Turnierstart auch Magenschleimhautläsionen in

anderen Lokalisationen als der bei einigen Pferden schon zuvor betroffenen kutanen Schleimhaut des *Margo plicatus* der großen Kurvatur aus. Selbst im Breitensport übliche relativ geringe Trainingsintensitäten in Kombination mit Stallwechsel und Transport zum Turnier wirken nachweislich ulzerogen (MCCLURE et al. 2005).

Als Risikofaktor für das Auftreten der EGGD ermittelte eine finnische Studie häufige Reiterwechsel bzw. die Betreuung des Pferdes durch mehr als zwei Personen (MÖNKI et al. 2016).

2.4.5.9 Andere Erkrankungen und Verhaltensauffälligkeiten

Im klinischen Alltag wird immer wieder von Magenschleimhautläsionen als Komplikation anderer Grunderkrankungen berichtet, was den Verdacht nahelegt, dass der durch die Grunderkrankung ausgelöste Stress einen Risikofaktor für das Vorkommen des EGUS darstellt. DE BRUIJN et al. (2009) stellten bei Pferden mit Vorerkrankungen signifikant häufiger Magenschleimhautläsionen fest. Besonders ausgeprägt ist dieser Zusammenhang bei vorerkrankten Fohlen, deren Risiko, am EGUS, insbesondere jedoch an der EGGD, zu erkranken, erhöht ist (MURRAY 1989; MURRAY et al. 1990).

Betrifft die Grunderkrankung den Verdauungstrakt, ist das Risiko für Magenschleimhautläsionen besonders erhöht, das gilt sowohl für Fohlen mit Diarrhoe (MURRAY et al. 1990) als auch für Pferde mit Ösophagusläsionen (SANDIN et al. 2000).

Für an Kolik erkrankte Pferde wiesen verschiedene Autoren übereinstimmend ein erhöhtes EGUS-Risiko nach (SANDIN et al. 2000; DUKTI et al. 2006; GEHLEN et al. 2014). KLÄRING (2014) zeigte, dass hospitalisierte Kolikpferde innerhalb von drei Tagen signifikant häufiger und schwerere Magenschleimhautläsionen entwickelten als aufgrund anderer Erkrankungen in der Klinik behandelte Pferde. Dabei sind Pferde mit Erkrankungen des Dünndarms wie Duodenitis oder proximaler Jejunitis besonders prädisponiert und häufiger vom EGUS betroffen (86%) als Pferde mit Dickdarmerkrankungen wie *Obstipatio coli* (32%) oder *Torsio coli* (14%) (DUKTI et al. 2006). Möglicherweise erhöht auch die als therapeutische Maßnahme bei Pferden mit duodenalem Reflux infolge eines paralytischen Ileus oder einer proximalen Enteritis angewendete permanente Nasenschlundsonde das Risiko für Magenschleimhautläsionen, da die Magenentleerung dadurch nachweislich vermindert wird (CRUZ et al. 2006).

Ob das Risiko von Kolikpferden, am EGUS zu erkranken, davon abhängt, ob die Kolik konservativ oder chirurgisch behandelt wurde, lässt sich bisher nicht eindeutig beantworten. DUKTI et al. (2006) stellten bei 59% der konservativ behandelten Kolikpferde und bei 32% der chirurgisch versorgten Patienten Magenschleimhautläsionen fest. Dem widerspricht die Untersuchung von KLÄRING (2014), in der chirurgisch behandelte Kolikpatienten tendenziell häufiger vom EGUS betroffen waren als konservativ therapierte Pferde.

Nicht nur körperliche Erkrankungen sondern auch Verhaltensauffälligkeiten können Magenschleimhautläsionen begünstigen. Sportpferde, die von ihren Besitzern als besonders nervös beschrieben wurden, waren in einer Studie von MCCLURE et al. (1999) häufiger am EGUS erkrankt als Pferde, deren Charakter als ruhig und ausgeglichen beschrieben wurde. NICOL et al. (2002) fanden beim Vergleich von verhaltensunauffälligen und koppenden Jungpferden ein deutlich erhöhtes EGUS-Risiko für Kopper. Mit einer Prävalenz von 60% wiesen die Kopper fast dreimal so häufig Magenschleimhautläsionen auf wie die Vergleichspferde (22 %).

2.4.6 Diagnostik

Die bereits genannten klinischen Symptome können auf das Vorliegen von Magenschleimhautläsionen hindeuten, sind jedoch insgesamt unspezifisch und zu schwach assoziiert, als dass direkte Rückschlüsse gezogen werden könnten, weshalb zur Diagnose oder dem Ausschluss des EGUS eine gastroskopische Untersuchung das Mittel der Wahl ist (ANDREWS et al. 1999a; MAY et al. 2012; SYKES und JOKISALO 2014; SYKES et al. 2015a). Nur mittels Gastroskopie können neben dem Vorliegen von Magenschleimhautläsionen auch deren Lokalisation und Schweregrad akkurat erfasst (SYKES und JOKISALO 2014) und andere Magenerkrankungen wie z.B. primäre Magenobstipationen, die dem EGUS ähnliche Symptome verursachen können, ausgeschlossen werden (VAINIO et al. 2011).

Da zwischen dem Auftreten der ESGD und der EGGD im Individuum kein Zusammenhang zu bestehen scheint (MURRAY et al. 2001; BEGG und O'SULLIVAN 2003; LUTHERSSON et al. 2009a; HEPBURN 2014a) und deshalb vom Zustand der kutanen Schleimhaut nicht auf den der Drüsenschleimhaut geschlossen werden kann, ist die vollständige Untersuchung inklusive des Pylorus für die Aussagekraft der Gastroskopie sehr wichtig. Es wird empfohlen, ein mindestens 3 Meter langes Videoendoskop mit einem Außendurchmesser von ca. 12,8 Millimetern zu verwenden (MURRAY et al. 2001; SYKES und JOKISALO 2014), um den Pylorus auch bei größeren Pferden erreichen zu können. Dünnere Endoskope erleichtern zwar die Untersuchung kleinerer Patienten, erschweren jedoch aufgrund der höheren Flexibilität den Zugang zum Pylorus (SYKES und JOKISALO 2014).

Um eine vollständige Untersuchung durchführen zu können, ist es von großer Wichtigkeit, dass der Magen des Pferdes bis auf einen kleinen Magensaftsee weitgehend leer ist. Die Dauer der nötigen Fastenperiode hängt dabei auch von der üblicherweise gefütterten Ration ab (SYKES und JOKISALO 2014). Während es vor der Untersuchung von Rennpferden, die vor allem mit Kraftfutter gefüttert werden, genügt, für etwa sechs bis acht Stunden das Futter zu entziehen, können bei mit heubasierten Rationen gefütterten Reitpferden bis zu 16 Stunden Futterentzug nötig sein (SYKES und JOKISALO 2014). Aufgrund der schnellen Entleerung von Flüssigkeiten aus dem Pferdemagen (MERRITT 1999; LOHMANN et al. 2000; SPALLEK et al. 2007) ist ein Wasserentzug vor der Gastroskopie nicht zwingend erforderlich und eine Dauer des Wasserentzugs von länger als einer Stunde nicht sinnvoll (SYKES und JOKISALO 2014). Nachdem das Pferd adäquat sediert wurde, kann ein leichter Vinylschlauch (Außendurchmesser 19 mm, Länge 80 cm) durch den ventralen Nasengang bis in den Ösophagus vorgeschoben werden, um das Endoskop vor dem Umschlagen im Pharynx zu schützen und die Irritationen durch das Vorschieben des Endoskops und damit die Abwehrbewegungen des Patienten während der Untersuchungsdauer zu reduzieren (SYKES und JOKISALO 2014).

Das Gastroskop wird durch den Ösophagus vorgeschoben, bis nach ca. 2 Metern die Kardia erreicht wird. Der Magen wird mit Luft so lange insuffliert, bis die Schleimhautfalten verstrichen sind (MURRAY et al. 2001), sodass die Magenschleimhaut bis auf einen kleinen verbleibenden Magensaftsee im Bereich des glandulären Magenkörpers vollständig eingesehen werden kann. Da ulzerative Magenschleimhautläsionen im Bereich der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers sehr selten sind, beeinträchtigt die fehlende Einsicht dieses Bereichs die Aussagekraft der Gastroskopie nicht (MURRAY et al. 2001; SYKES und JOKISALO 2014).

Nach Beurteilung der links sichtbaren kutanen Schleimhaut der großen Kurvatur, des *Margo plicatus* und der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers wird mittels Flexion des Endoskops nach oben und links die kutane Schleimhaut des Blindsacks eingesehen (SYKES und JOKISALO 2014). Mit dem Blick auf den

Margo plicatus wird das Endoskop im Folgenden so weit vorgeschoben, dass die kleine Kurvatur des Magens beurteilt werden kann und von dort aus das Antrum pyloricum ventral sichtbar wird (SYKES und JOKISALO 2014). Das Endoskop wird leicht nach links in Richtung des Antrum pyloricum vorgeschoben, bis der Pylorus erreicht ist (SYKES und JOKISALO 2014). Sollte das Endoskop in den Magensaftsee eintauchen und ein weiteres Vorschieben nicht ausreichen, um die Sicht wiederzuerlangen, kann der Magen weiter insuffliert werden (SYKES und JOKISALO 2014) oder eine Biopsiezange genutzt werden, um das Endoskop an die Pylorusschleimhaut heranzuziehen (MURRAY et al. 2001).

Insbesondere bei Veränderungen der glandulären Schleimhaut kann die endoskopische Entnahme von Bioptaten für die histopathologische Untersuchung sinnvoll sein, um die Läsionen genauer zu charakterisieren (SCHUSSER et al. 2006; MARTINEAU et al. 2009; MAY et al. 2012; SYKES und JOKISALO 2014). Nach Abschluss der Beurteilung des gesamten Magens kann vor der Entfernung des Endoskops die insufflierte Luft über den Arbeitskanal wieder abgesaugt werden, was jedoch bei adulten Pferden nicht zwingend notwendig ist (SYKES und JOKISALO 2014).

Aufgrund des vergleichsweise hohen apparativen und finanziellen Aufwandes einer Gastroskopie wurden immer wieder Alternativen zur Diagnostik des EGUS gesucht. Dabei können labordiagnostische Untersuchungen unabhängig von Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Magenschleimhautläsionen nur als Screening dienen, da die detaillierte visuelle Beurteilung der verschiedenen Magenabschnitte inklusive der Motilität entfällt. Verschiedene Tests auf okkultes Blut im Kot zum Nachweis gastrointestinaler Blutungen (PELLEGRINI 2005; NISHITA et al. 2013) erwiesen sich jedoch als wenig sensitiv und werden deshalb nicht empfohlen (MURRAY 1991; ANDREWS et al. 1999a; SYKES et al. 2014b).

Möglicherweise mehr versprechen, weil sensitiver und spezifischer, labordiagnostische Verfahren, die eine erhöhte Permeabilität einer geschädigten Magenschleimhaut für Sucrose ausnutzen und zum Nachweis des EGUS mittels Blut (HEWETSON et al. 2006) oder Harn (O'CONNER et al. 2004) genutzt werden können, sofern die Läsionen einen gewissen Schweregrad aufweisen. Erste Screening-Untersuchungen auf Sucrose im Serum bei am EGUS erkrankten Pferden ergaben jedoch eine mangelhafte Sensitivität und Spezifität des Tests (HEWETSON et al. 2015).

Bei Fohlen wurde außerdem Antitrypsin im Serum als Marker mit gewissem Erfolg getestet (TAHARAGUCHI et al. 2007).

Im Praxisalltag wird immer wieder auch ein Therapieversuch mit Omeprazol als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen, wenn Besitzer die gastroskopische Untersuchung ihres Pferdes zunächst ablehnen. Schlägt der Therapieversuch an, sollte dies als zusätzliche Indikation für die Durchführung einer Gastroskopie angesehen werden, um eine definitive Diagnose zu stellen und Lokalisation und Schweregrad der Magenschleimhautläsionen zu bestimmen (SYKES und JOKISALO 2014). Ein Nichtanschlagen eines Therapieversuchs schließt das EGUS, insbesondere aber das Vorliegen einer EGGD, nicht sicher aus, da die Läsionen verzögert oder erst bei vollständiger Abheilung auf die Therapie ansprechen können (SYKES und JOKISALO 2014).

2.4.7 Beurteilung von Magenschleimhautläsionen (Scoring)

Um die endoskopisch festgestellten Befunde der Magenschleimhaut einzuordnen, zu objektivieren und vergleichbar zu machen, sowie um die statistische Auswertung zu erleichtern, wurde bereits 1989 von MURRAY ein Scoring-System eingeführt, in dem die Magenschleimhautläsionen von Grad 0 (gesund) bis Grad 4 (mehr als 5 lokale Läsionen oder multiple diffuse Läsionen mit erheblichem Verlust des Oberflächenepithels) kategorisiert wurden. MACALLISTER et al. (1997) schlugen ein alternatives System vor, in dem ein Score von 0 bis 4 für die Anzahl der Läsionen sowie ein Score von 0 bis 5 für den Schweregrad der Läsionen vergeben und zu einem Gesamt-Score summiert wurden. Die Autoren erhofften sich davon eine differenziertere Abbildung der gastroskopischen Befunde in einem Score.

Aufbauend auf dem von MURRAY (1989) propagierten Scoring-System wurde vom Equine Gastric Ulcer Council (ANDREWS et al. 1999a) ein einheitliches System empfohlen, um klinische Befunde und Forschungsergebnisse besser vergleichen zu können. In diesem Score, der von Grad 0 (intaktes Epithel ohne Besonderheiten) bis Grad 4 (erhebliche Läsionen mit offensichtlich tiefen Ulzerationen) reicht, wurden auch Magenschleimhautläsionen ohne Substanzverlust mit Hyperkeratosen der kutanen Schleimhaut oder Rötungen der glandulären Schleimhaut als Grad 1 erfasst, die Ausdruck einer Reizung der Schleimhaut sind und erosiven Veränderungen vorausgehen können. Das Scoring-System wurde so formuliert, dass es sowohl für die Beurteilung der kutanen als auch der glandulären Schleimhaut angewendet werden kann.

Als klinisch signifikant werden dabei zumeist Läsionen mit Verlust der Schleimhautintegrität (entsprechend ≥ Grad 2) angesehen (BELL et al. 2007a; VIDELA und ANDREWS 2009; LUTHERSSON et al. 2009a; SYKES und JOKISALO 2014).

Im Vergleich zu anderen Scoring-Systemen wie dem von MACALLISTER et al. (1997) erwies sich das vom Equine Gastric Ulcer Council empfohlene System (ANDREWS et al. 1999a) als schneller und einfacher anzuwendende Methode, deren Ergebnisse besser von verschiedenen Untersuchern zu reproduzieren waren (BELL et al. 2007c).

Obgleich sehr gut zur Beurteilung erosiver und ulzerativer Magenschleimhautläsionen geeignet, wurde mit der Zeit deutlich, dass das System von ANDREWS et al. (1999a) Schwächen in der Beschreibung typischer Läsionen der glandulären Schleimhaut, insbesondere im Bereich des Pylorus, aufweist. Im Rahmen der EGGD werden neben ulzerativen Läsionen z.B. auch fibrinosuppurative und erhabene Läsionen gefunden, die mit dem hierarchisch strukturierten Score des Equine Gastric Ulcer Councils nicht erfasst werden können. Deshalb empfiehlt das European College of Equine Internal Medicine in seinem Consensus Statement (SYKES et al. 2015a), das Scoring-System des Equine Gastric Ulcer Councils zwar für Läsionen der kutanen Schleimhaut (ESGD) beizubehalten, Veränderungen der glandulären Schleimhaut (EGGD) jedoch genau beschreibend zu erfassen und nicht mit einem numerischen Score zu versehen. So können EGGD-Läsionen im klinischen Alltag präziser dokumentiert und entsprechend interpretiert werden; jedoch ergeben sich große Probleme für die statistische Auswertung und Vergleichbarkeit von gastroskopischen Befunden für wissenschaftliche Studien.

2.4.8 Therapie

2.4.8.1 Hemmung der Magensäuresekretion

Gemäß dem altbekannten Grundsatz "Ohne Säure kein Ulkus" (SCHWARZ 1910) steht auch bei der Behandlung von Pferden mit EGUS die Reduzierung der Magensäuresekretion und die daraus folgende Anhebung des intraluminalen pH-Wertes im Vordergrund.

Anfänglich wurden zu diesem Zweck die Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten Famotidin, Cimetidin und Ranitidin verwendet, die die Magensäure- und Pepsinsekretion hemmen (MURRAY 1991; MACALLISTER 1995). Dabei hat Famotidin die potenteste Wirkung, aus Kostengründen wurde in der Pferdemedizin jedoch meist auf Ranitidin zurückgegriffen, das alle 8 Stunden oral verabreicht werden muss (MACALLISTER 1999). Trotz der wirksamen Anhebung des intragastralen pH-Wertes beim Pferd durch Ranitidin (MURRAY und SCHUSSER 1993) führte die Behandlung bei am EGUS erkrankten Pferden auch bei einer Therapiedauer von bis zu 40 Tagen zu keiner signifikant verbesserten Ulkusheilung im Vergleich zur Placebo-Gruppe (MACALLISTER 1995; MACALLISTER 1999).

Der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol erwies sich bei Pferden unter Versuchsbedingungen wirksam, den intragastralen pH-Wert über eine Reduktion der Magensäureproduktion deutlich anzuheben (SANGIAH et al. 1989; ANDREWS et al. 1999c; SANCHEZ et al. 2004), und war dabei fünfmal potenter als Ranitidin (ANDREWS et al. 1999b). Diese gute Wirksamkeit konnte auch in klinischen Studien an vom EGUS betroffenen Pferden bestätigt werden, in denen mit einer Dosierung von 4 mg Omeprazol/kg KM einmal täglich oral verabreicht die Magenschleimhautläsionen bei 77% der Patienten abheilten und 92% eine signifikante Verbesserung der endoskopischen Befunde zeigten, während in der Placebo-Gruppe 96% der Pferde unverändert erkrankt waren (ANDREWS et al. 1999b). DAURIO et al. (1999) konnten diese Ergebnisse bestätigen und die Heilungsrate auch mit einer Dosierung von 5 mg Omeprazol/kg KM nicht weiter steigern. Neben der potenten Hemmung der Magensäuresekretion und Anhebung des intraluminalen pH-Wertes spielen für den positiven Effekt von Omeprazol auf die Heilung vom Magenschleimhautläsionen möglicherweise auch noch andere, bisher nicht näher charakterisierte Effekte eine Rolle (DEMITRACK et al. 2012).

Omeprazol gilt deshalb seit vielen Jahren als Mittel der Wahl zur Behandlung am EGUS erkrankter Pferde mit einer empfohlenen Dosierung von 4 mg Omeprazol pro kg KM einmal täglich oral verabreicht für eine Therapiedauer von 28 Tagen (MACALLISTER 1995; ANDREWS et al. 1999b), wobei sich zur Vermeidung von Rezidiven nach Therapieende eine Dosis von 4 oder 2 mg/kg KM als wirksam erwies (ANDREWS et al. 1999b). Neuere Untersuchungen von SYKES et al. (2015b) erzielten mit niedrigeren Dosierungen von 1 und 2 mg/kg KM bei Rennpferden genauso gute Heilungsraten bei ESGD wie mit der bisher empfohlenen Dosierung von 4 mg/kg KM. Möglicherweise ist dafür eine durch das Management der Rennpferde bedingte relativ lange Fastenperiode vor der morgendlichen Verabreichung des Omeprazols und daraus resultierende höhere Bioverfügbarkeit verantwortlich, sodass in Einzelfällen auch niedrigere Dosierungen im Praxisalltag erfolgreich eingesetzt werden können (SYKES et al. 2015b). Ob die Omeprazol-Gabe vor oder nach dem Training erfolgte, spielte in Untersuchungen bei Galopprennpferden für den therapeutischen Erfolg keine Rolle (SYKES et al. 2014a).

Durch die Behandlung mit Omeprazol konnten Rennpferde mit EGUS-bedingter Leistungsminderung wieder zu gewohnter Leistungsstärke geführt werden (FRANKLIN et al. 2008), wobei für Omeprazol an sich keine leistungssteigernden Effekte nachgewiesen werden konnten, wenn keine Magenschleimhaut-

läsionen vorlagen (KOLLIAS-BAKER et al. 2001).

Es muss jedoch auch konstatiert werden, dass die Heilungsraten von Läsionen der glandulären Magenschleimhaut bei alleiniger Therapie mit Omeprazol unabhängig von der Dosierung nicht zufriedenstellend sind (SYKES et al. 2014a; SYKES et al. 2015b). So heilten in der Untersuchung von SYKES et al. (2015b) Läsionen der EGGD nur bei 14% der Pferde vollständig ab und bei weiteren 34% war eine Verbesserung festzustellen, während die Befunde sich bei 36% der Pferde trotz Behandlung verschlechterten.

2.4.8.2 Antazida und schleimhautprotektive Pharmaka

Die relativ kostengünstigen Antazida wie Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid wurden bei Pferden mit EGUS bereits früh getestet, erwiesen sich jedoch aufgrund der kurzen Wirkdauer und großen Applikationsmengen für den klinischen Einsatz als in der Regel nicht praktikabel (MACALLISTER 1995). Bei koppenden Jungpferden mit EGUS konnten NICOL et al. (2002) mit dem Futter zugesetzten Antazida (Aluminiumnatriumcarbonat und Aluminiumphosphat) signifikante Verbesserungen der Magenschleimhautbefunde erzielen.

Mit dem Hydroxyaluminiumsalz der Saccharose, Sucralfat, das bei einem pH-Wert <4 unlösliche Komplexe bildet, die sich auf das Magenschleimhautepithel und auf Ulkuskrater legen und somit einen Schutzfilm vor den aggressiven Effekten von Magensäure und Pepsin bildem und zusätzlich die Mukusund Bicarbonatproduktion anregen, konnten bei Monotherapie keine klinischen Verbesserungen bei am EGUS erkrankten Pferden erzielt werden (MACALLISTER 1995). Neuere Untersuchungen ergaben allerdings für die Ergänzung einer klassischen Therapie mit Omeprazol um Sucralfat in einer Dosierung von 12 mg/kg KM zweimal täglich *per os* deutlich verbesserte Heilungsraten der EGGD von bis zu 63,2% (HEPBURN 2013; HEPBURN 2014), sodass dieses Therapieschema für Läsionen der glandulären Magenschleimhaut, insbesondere im Bereich des Pylorus, in der Zukunft an Bedeutung gewinnen könnte.

2.4.8.3 Antibiotika

Da die Beteiligung von Mikroorganismen, insbesondere *Helicobacter* spp., in der Entstehung von erosiven und ulzerativen Läsionen der glandulären Schleimhaut immer wieder angenommen wird, steht der Einsatz von Antibiotika in Einzelfällen auch beim Pferd in der Behandlung des EGUS zur Diskussion (SYKES et al. 2015b). HEPBURN (2013) schlug eine Ergänzung der Therapie aus Omeprazol und Sucralfat bei schlecht heilender EGGD um Doxycyclin vor. Eine Ergänzung der Omeprazol-Behandlung von Pferden mit EGGD um Trimethoprim-Sulfadimidin brachte in einer Untersuchung von SYKES et al. (2014c) keine Verbesserung. Aufgrund dieser bisher nicht überzeugenden Ergebnisse des Einsatzes von antimikrobiellen Wirkstoffen bei Pferden mit EGUS und der ungeklärten ätiologischen Bedeutung von Mikroorganismen für die Entstehung von Magenschleimhautläsionen beim Pferd wird der Einsatz von Antibiotika derzeit nicht empfohlen (SYKES et al. 2015a).

2.4.8.4 Diätetische Maßnahmen

Alternativ oder ergänzend zur medikamentellen Therapie des EGUS wird mit diätetischen Maßnahmen versucht, die Magengesundheit von Pferden zu fördern, da diese Präparate kostengünstiger und nicht dopingrelevant sind (FERRUCCI et al. 2003b, WOODWARD et al. 2014). Die meisten Zusatzfuttermittel basieren dabei im Wesentlichen auf einer Kombination aus Pektin und Lecithin. Die potenziell schleimhautschützende Wirksamkeit dieser Präparate beruht weniger auf ihrem kurzzeitig puffernden Effekt auf den intragastralen pH-Wert als auf der für sechs Stunden anhaltenden Steigerung der Magenschleimkonzentration (KÖLLER et al. 2010). Die Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit von Zusatzfuttermitteln mit Pektin und Lecithin bei Pferden mit EGUS sind durchaus widersprüchlich. Während einige Autoren eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik und endoskopischen Magenschleimhautbefunde feststellten (VENNER et al. 1999; FERRUCCI et al. 2003b; BERGER et al. 2011), blieb die Wirksamkeit in anderen Untersuchungen fraglich (SANZ et al. 2014; WOODWARD et al. 2014). Aufgrund der von KÖLLER et al. (2010) gezeigten relativ kurzen Wirkung ist eine Fütterung der Ergänzungsfuttermittel bis zu viermal täglich notwendig. Es ist deshalb zu berücksichtigen, dass in einigen Studien, die eine mangelhafte Wirksamkeit der Pektin-Lecithin-haltigen Präparate ergaben, der Futterzusatz nur einmal (SANZ et al. 2014) oder zweimal täglich (WOODWARD et al. 2014) verabreicht wurde. Manche der auf dem Markt befindlichen Ergänzungsfuttermittel enthalten neben Pektin und Lecithin weitere säurebindende, puffernde, prä- und probiotische Inhaltsstoffe (BERGER et al. 2011; WOODWARD et al. 2014), wobei unklar bleibt, ob diese zu einer verbesserten Wirksamkeit führen.

3 Ergebnisse

3.1 Publikation:

Katharina Ehlers, Albrecht Uhlig, Stephan Recknagel, Alice Snyder, Julia Breuer, Corinna Arnold, Nicole Graneß, Gerald Fritz Schusser

Schleimhautläsionen im Bereich des Pylorus – retrospektive Studie an 315 Pferdepatienten (2004 – 2013)

Pferdeheilkunde 2016;32:96-102.

Eigenanteil:

Das Forschungsprojekt wurde von Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser und Katharina Ehlers gemeinsam geplant.

Die Tierärzte der Medizinischen Tierklinik (Dr. Albrecht Uhlig, Dr. Stephan Recknagel, Dr. Alice Snyder, Dr. Julia Breuer, Dr. Corinna Arnold, Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser) waren für die Durchführung der Gastroskopien und die Dokumentation des Signalements und der gastroskopischen Befunde der Pferde verantwortlich.

Die Erfassung und Aufbereitung der Patientendaten für die vorliegende Studie inklusive Einstufung der Pferde in Leistungsniveaus und Beurteilung (Scoring) der Gastroskopiebilder wurde von Katharina Ehlers eigen- und selbstständig durchgeführt. Die gesammelten Daten wurden von Katharina Ehlers statistisch ausgewertet und die Ergebnisse als Tabellen und Abbildungen für die Verwendung im Manuskript von ihr bearbeitet. Das Manuskript wurde von Katharina Ehlers verfasst, wobei Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser als Betreuer unterstützend mitwirkte. Der Eigenanteil von Katharina Ehlers an der Publikation beträgt 95%.

Pferdeheilkunde 32 (2016) 2 (März/April) 96-102

Schleimhautläsionen im Bereich des Pylorus – Retrospektive Studie an 315 Pferdepatienten (2004–2013)

Katharina Ehlers, Albrecht Uhlig, Stephan Recknagel, Alice Snyder, Julia Breuer, Corinna Arnold, Nicole Graneß und Gerald Fritz Schusser

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Zusammenfassung: In der Pferdemedizin spielt das Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS) als Ursache von Kolik, Inappetenz, Gewichtsverlust und Leistungsminderung eine wichtige Rolle. Während die Läsionen in der kutanen Schleimhaut (Equine Squamous Gastric Disease = ESGD) heute gut erforscht sind und erfolgreich behandelt werden, bestehen zur Equine Glandular Gastric Disease (EGGD) bisher noch viele Fragen. Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz der EGGD im Bereich des Pylorus bei Pferdepatienten der Medizinischen Tierklinik zu ermitteln, insbesondere auch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Rasse und Leistungsniveau, um Prädispositionen und Risikofaktoren zu erkennen. Es wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Läsionen in den unterschiedlichen Schleimhautlokalisationen überprüft und die Entwicklung von Pylorusschleimhautläsionen im Verlauf beurteilt. Für die Studie wurden die Gastroskopien von 315 Pferden und Ponys aus den Jahren 2004 bis 2013 retrospektiv ausgewertet. Die Beurteilung erfolgte mittels EGUS-Score von 0 bis 4 getrennt für kutane Schleimhaut, glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers und Pylorusschleimhaut. Es waren alle Altersgruppen, Geschlechter und Leistungsniveaus sowie verschiedenste Rassen vertreten. Von neun Pferden lagen die Daten einer erneuten Gastroskopie maximal 42 Tage nach der ersten Untersuchung für eine Verlaufsuntersuchung vor. Eine Beurteilung des Pylorus war bei 262 Pferden (83,2%) möglich. Die Prävalenz der EGGD Grad ≥2 am Pylorus lag bei 37,4%. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Leistungsniveau der Patienten und dem Auftreten von EGUS Grad ≥2 am Pylorus festgestellt. Am Pylorus waren 72,7% der Hochleistungspferde von EGUS Grad ≥2 betroffen. Pferde mit höherem Leistungsniveau wiesen tendenziell höhere Scores der Pylorusschleimhaut auf, dieser Trend war jedoch nicht statistisch signifikant. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Rasse der Patienten und Läsionen der Pylorusschleimhaut festgestellt werden. Zwischen dem Auftreten von Läsionen in der Pylorusschleimhaut und den beiden anderen Lokalisationen bestand eine schwache Korrelation. Bei den Verlaufsuntersuchungen konnten keine signifikanten Veränderungen der gastroskopischen Befunde festgestellt werden. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Pylorusschleimhautläsionen mit einer Prävalenz von 37,4% ein beachtenswertes Problem darstellen und der Pylorus deshalb im Zuge einer Gastroskopie zur vollständigen Beurteilung des Magens unbedingt eingesehen werden sollte. Als Risikofaktor für das Auftreten von Läsionen ab Grad 2 ist ein erhöhtes Leistungsniveau der Pferde anzusehen.

Schlüsselwörter: EGUS / EGGD / Pylorus / Pferd / Leistung / Magenulkus

Mucosal lesions in the pyloric area - retrospective study on 315 equine patients (2004-2013)

In equine medicine the equine gastric ulcer syndrome (EGUS) is known as an important cause of colic, anorexia, weight loss and poor performance. The equine squamous aastric disease (ESGD) is understood quite well and treated successfully whereas a lot of questions remain concerning gastric lesions located in the glandular mucosa, referred to as equine glandular gastric disease (EGGD). The aim of this study was to determine the prevalence of EGGD in the pyloric area in equine patients. Correlations between lesions in squamous and glandular mucosa were investigated and follow-up examinations were analysed to evaluate the development of mucosal lesions in the pyloric area over a certain period. Images and videos recorded during gastroscopy of 315 equine patients between 2004 and 2013 were studied retrospectively. The scoring system (grade 0-4) recommended by the Equine Gastric Ulcer Council was used to assess mucosal lesions separately for squamous mucosa, glandular mucosa of the gastric fundus and mucosa of the pyloric area. The study population included all age groups (median 9,6 years) and a large variety of breeds with most of the horses being warmbloods (214 horses). There were 135 geldings, 133 fillys and mares and 45 colts and stallions. For 263 horses data regarding their level of performance was available with 182 horses being on light work at most, 70 horses being used for medium work and 11 horses classified as high-performance horses. For nine horses data of a follow-up gastroscopy not later than 42 days after the first gastroscopy was available. The assessment of the pylorus was possible in 262 patients (83,2%). Lesions consistent with EGGD grade ≥2 in the pyloric area were found in 98/262 horses with a resulting prevalence of 37,4%. The prevalence of ESGD grade ≥2 was 66,1% and 15,8% of the horses had lesions grade ≥2 in the glandular mucosa of the gastric fundus. The scores found in the pyloric area were significantly higher than in the glandular mucosa of the gastric fundus. A significant correlation was found between the presence of mucosal lesions grade ≥2 at the pylorus and performance level with 72,7% of high-performance horses being affected compared to only 34,0% of horses just used for light work. A trend of increasing EGUSscore with increase in performance level was visible, but not significant. No significant correlations between pyloric mucosal lesions and age, sex or breed were found. Weak correlations were found between the occurrence of EGGD in the pyloric area and ESGD as well as between EGGD in the pyloric area and EGGD in the gastric fundus. The follow-up examinations revealed no significant changes in EGUSscore of lesions located in the pyloric area, but have to be interpreted carefully due to the retrospective character of this study including a period of ten years, different treatment and management and variable intervals between first and second gastroscopy. We conclude that mucosal lesions in the pyloric area, occurring with a prevalence of 37,4% for lesions grade ≥2, are a notable problem in equine patients which is why it is essential to examine the pylorus during gastroscopy for an appropriate assessment of the entire equine stomach. Highperformance horses should be considered at risk for EGGD in the pyloric area and even a moderately increased level of performance consistent with non-professional equine sport may result in an increased risk for pyloric mucosal lesions.

Keywords: equine gastric ulcer syndrome / equine gastric glandular disease / pylorus / performance

Zitation: Ehlers K., Albrecht Uhlig, Stephan Recknagel, Snyder A., Breuer J., Arnold C., Graneß N., Schusser G. F. (2016) Schleimhautläsionen im Bereich des Pylorus – Retrospektive Studie an 315 Pferdepatienten (2004–2013). Pferdeheilkunde 32, 96-102

Korrespondenz: Prof. Gerald Fritz Schusser, Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig, An den Tierkliniken 11, 04103 Leipzig; E-Mail: schusser@vetmed.uni-leipzig.de

96 Pferdeheilkunde 32 (2016)

Einleitung

Magenschleimhautläsionen beim Pferd, auch bezeichnet als Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS), sind in den letzten 30 Jahren zunehmend in den Fokus der tierärztlichen Praxis und der veterinärmedizinischen Forschung gerückt. Trotz der gewonnenen umfassenden Erkenntnisse zur Pathogenese und der Verfügbarkeit von für das Pferd zugelassenen Pharmakotherapeutika stellt das EGUS nach wie vor ein aktuelles Problem mit vielen offenen Fragen dar (Nadeau und Andrews 2009).

Aufgrund des unterschiedlichen Erscheinungsbildes und der Lokalisation der Magenschleimhautveränderungen werden die Equine Squamous Gastric Disease (ESGD), bei der die Läsionen in der kutanen Schleimhaut vorkommen, und die Equine Gastric Glandular Disease (EGGD) mit Veränderungen im Bereich der Drüsenschleimhaut unterschieden. Symptome im Zuge des EGUS können Kolik, Inappetenz und Gewichtsverlust (Murray et al. 1989, Andrews und Nadeau 1999) sowie Leistungsminderung (Franklin et al. 2008) und Trainingsintoleranz (Nieto et al. 2009) sein. Diese Bandbreite verschiedenartiger Symptome kann jedoch nur einen Hinweis geben und reicht nicht zur Diagnose von Magenschleimhautläsionen aus, da die Symptome im individuellen Fall sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können und teils nur schwach mit dem Vorliegen von Magenschleimhautläsionen assoziiert sind, weshalb eine Gastroskopie zur Sicherung der Diagnose erforderlich ist (Sykes et al. 2015a).

Die ESGD ist sehr gut untersucht. Die Prävalenz wird jedoch sehr unterschiedlich angegeben von etwa 11 Prozent bei Reitschulpferden (Chameroy et al. 2006), über 50 Prozent bei Freizeitpferden in Dänemark (Luthersson et al. 2009a) und 70,9 Prozent bei Vollblutzuchtstuten in Weidehaltung (Le Jeune et al. 2009) bis hin zu 100 Prozent bei Rennpferden (Murray et al. 1996). Als Risikofaktoren konnten hohe Leistung und Training (Bell et al. 2007, Dionne et al. 2003, Jonsson und Egenvall 2006, Tamzali et al. 2011), kraftfutterbetonte Fütterung (Nadeau et al. 2000, Luthersson et al. 2009b) und Stress in Form von Umstallung (McClure et al. 2005) bestätigt werden. Außerdem ist die ESGD sekundär zu Magenentleerungsstörungen, zum Beispiel infolge von Pylorusstenosen, beschrieben (Berschneider et. al 1999). Die Therapie der ESGD erfolgt standardmäßig und erfolgreich mit Omeprazol in einer Dosierung von 4 mg/kg KM 1×täglich über mind. 28 Tage p.o. (Andrews et al. 1999), wobei sich auch niedrigere Dosierungen von 1 und 2 mg/kg KM in einer neuen klinischen Studie als ebenso wirksam erwiesen haben (Sykes et al. 2015b).

Im Unterschied dazu existieren wenig Daten über die EGGD, bei der überwiegend die Pylorusregion betroffen ist (Luthersson et al. 2009a). Die Prävalenz der EGGD im Pylorusbereich wird in verschiedenen Studien übereinstimmend mit um die 50 Prozent angegeben (Bell et al. 2007, Begg und O'Sullivan 2003, Murray et al. 2001). Die genaue Ätiologie und Pathogenese ist unklar, wobei als Risikofaktoren andere schwere Grunderkrankungen (Murray 1989), insbesondere Koliken (Gehlen et al. 2014, Dukti et al. 2006), Durchblutungsstörungen der Schleimhaut, z.B. verursacht durch nichtsteroidale Antiphlogistika (Meschter et al. 1990, MacAllister et al. 1993) oder einen niedrigen Blutdruck während Operationen in Allgemeinanästhesie (Schusser et al. 2006) sowie

Motilitätsstörungen, die zu duodenalem Reflux führen (*May* 2013), vermutet werden. Diskutiert wird auch, ob beim Pferd bakteriell bedingte Gastritiden zur EGGD führen können. Als Erreger in Frage kommende Helicobacter-like-organisms wurden in Schleimhautproben aus Pferdemägen bereits nachgewiesen, die ätiologische und klinische Relevanz bleibt jedoch fraglich (*Vollandt* 2010, *Bezdekova* und *Futas* 2009).

Klinisch ist die EGGD vermutlich von größerer Bedeutung als die ESGD, da einige Studien nahe legen, dass Läsionen der glandulären Schleimhaut häufiger zu klinisch manifesten Symptomen führen (*Murray* 1989, *Le Jeune* et al. 2009), während die ESGD öfter subklinisch verläuft (*Luthersson* et al. 2009a).

Die alleinige Therapie mit Omeprazol ist bei Pylorusschleimhautläsionen, unabhängig von der gewählten Dosis und Therapiedauer, mit Heilungsraten von nur 25 Prozent oft nicht zufriedenstellend (Sykes et al. 2015b). Etablierte andere Therapieschemata gibt es derzeit nicht, jedoch wurden mit einer Kombination aus Omeprazol und Sucralfat (12 mg/kg KM 2×täglich p.o.) Heilungsraten der EGGD am Pylorus von über 60 Prozent erzielt (Hepburn und Proudman 2014), sodass diese Behandlung im Falle einer EGGD empfohlen wird (Sykes et al. 2015a). Bei ausbleibendem Therapieerfolg wird die Kombinationsbehandlung aus Omeprazol und Sucralfat zum Teil auch um Doxycyclin (10 mg/kg KM 2×täglich p.o. über 1 Monat) zur Behandlung eventuell beteiligter Helicobacter spp. ergänzt (Hepburn 2013), von einem routinemäßigen Einsatz von Antibiotika in der Therapie der EGGD wird jedoch aufgrund der bisher unklaren Rolle von Bakterien in der Pathogenese abgeraten (Sykes et al. 2015a).

Die Ziele dieser Studie bestanden darin, zunächst die Prävalenz von Magenschleimhautläsionen im Sinne einer EGGD im Bereich des Pylorus im Patientengut der Medizinischen Tierklinik Leipzig zu ermitteln und im Folgenden mögliche Prädispositionen und Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Rasse und Leistungsniveau zu evaluieren. Außerdem sollte in dieser Untersuchung überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ESGD und der EGGD im Patientengut besteht, und zuletzt der Verlauf von Läsionen im Rahmen der EGGD am Pylorus untersucht werden.

Material und Methoden

Patienten

In die retrospektive Studie wurden 315 Pferde und Ponys aus dem Patientengut der Medizinischen Tierklinik aus den Jahren 2004–2013 einbezogen. Daten zum Alter der Tiere lagen von 312 Patienten vor. Es waren alle Altersgruppen vertreten bei einem Median von 9,6 Jahren (Interquartilbereich 5,5–14,0 Jahre). Der jüngste Patient war 4 Tage alt, der älteste 34 Jahre. Es wurde eine Einteilung in folgende Altersgruppen vorgenommen: <1 Jahr (n = 20), 1–6 Jahre (n = 80), 7–14 Jahre (n = 152) und ≥15 Jahre (n = 60). Das Geschlecht war von 313 Patienten erfasst worden. In der Studie vertreten waren 133 Stuten, 45 Hengste und 135 Wallache. Es waren Pferde und Ponys verschiedenster Rassen vertreten und zwar 214 Warmblutpferde, 25 Reitponys und Kleinpferde, 14 Friesen, zehn Haflinger, acht Araber, sieben

Quarter Horses und Paint Horses, sieben englische Vollblutpferde, sieben Rassen-Mix-Pferde, sechs Shetlandponys, fünf Shire Horses, vier Kaltblutpferde, drei Islandpferde, drei Schwere Warmblutpferde, ein Criollo und ein Pferd unbekannter Rasse. Die Pferde repräsentierten die unterschiedlichsten Nutzungsrichtungen (Reit-, Fahr- und Rennsport, Schulpferde, Zucht und Aufzucht, Freizeit- und Beistellpferde) und alle Leistungsniveaus.

Es erfolgte eine Einstufung des Leistungsniveaus der Pferde und Ponys in drei Kategorien (geringe, mittlere oder hohe Leistung) aufgrund der vorberichtlichen Angaben des Tierbesitzers und bei unvollständigen Angaben mittels der Turnierdatenbank Equira. Die Leistung von Freizeit- und Beistellpferden, Sportpferden bis zum Niveau der Klasse A, in der Aufzucht befindlichen Jungpferden sowie nicht-tragenden oder in der Frühträchtigkeit befindlichen Zuchtstuten wurde als gering eingestuft. Sportpferde von Klasse L bis M*, Kutsch- und Schulpferde mit mehrstündigem Arbeitspensum pro Tag, Deckhengste und hochträchtige sowie laktierende Stuten wurden dem mittleren Leistungsniveau zugeordnet. Als hohe Leistung erbringend eingruppiert wurden Rennpferde, Sportpferde ab Klasse M** sowie Zuchtpferde mit Doppelbelastung wie z.B. parallel zum Deckeinsatz im Sport eingesetzte Hengste. Daten zum Leistungsniveau lagen von 263 Patienten vor, wobei 182 Pferde und Ponys nur geringe Leistungen erbrachten, 70 Tiere wurden dem mittleren Leistungsniveau zugeordnet und bei elf Pferde wurde das Leistungsniveau als hoch beurteilt.

In einer Vorstudie am Patientengut der Medizinischen Tierklinik über drei Jahre zur Planung dieser größer angelegten Studie konnten keine Zusammenhänge zwischen Haltungssystem, Fütterung und Einstreu und Pylorusschleimhautläsionen gefunden werden, weshalb diese Parameter in dieser Studie nicht untersucht wurden.

Gastroskopie

Bei den 315 untersuchten Pferden handelt es sich um Patienten, bei denen aufgrund verschiedener Indikationen im Rahmen der Diagnostik an der Medizinischen Tierklinik eine Gastroskopie durchgeführt wurde. Zur Vorbereitung blieben die Pferde für 12 Stunden nüchtern. Saugfohlen wurden vor der Gastroskopie nicht nüchtern gehalten. Die Patienten wurden in einen Untersuchungsstand verbracht und mit Detomidin (10 µg/kg KM i.v.) und Butorphanol (0,02 mg/kg KM i.v.) sediert. Nach Anlegen einer Nasenbremse wurde eine Gastroskopie mit einem flexiblen, je nach Patientengröße 2

m- bis 3,5 m-langen Endoskop durchgeführt. Dabei wurden von in den Jahren 2004 bis 2008 Endoskope der Fa. Dr. Fritz, Tuttlingen, verwendet, seit 2009 kommen Videoendoskope der Fa. Karl Storz, Tuttlingen, zum Einsatz. Der Magen wurde mit Luft soweit insuffliert, dass die Schleimhautfalten weitgehend verstrichen waren und der Magensaftsee unter das Niveau des Margo plicatus abgesenkt war, sodass das Antrum pyloricum bereits sichtbar wurde. Durch weiteres Vorschieben des Endoskops entlang der großen Kurvatur und ggf. mit Durchtauchen des Magensaftsees wurde der Pylorus erreicht. Die im Zuge dieser Untersuchungen gewonnenen Bilder, Videos und Aufzeichnungen wurden für die vorliegende Studie retrospektiv ausgewertet und die Magenschleimhautläsionen getrennt für kutane Schleimhaut, glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers und Pylorusschleimhaut nach dem vom Equine Gastric Ulcer Council seit 1999 empfohlenen EGUS-Score von Grad 0 bis 4 beurteilt. Das Scoring-System ist in Tab. 1 dargestellt.

Von neun Pferden lagen zusätzlich vollständige Daten einer weiteren Gastroskopie nach maximal 42 Tagen für kutane Schleimhaut und Pylorusschleimhaut vor, die als Verlaufsuntersuchung in die Auswertung einbezogen wurden.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (SPSS 22.0, SPSS GmbH, München). Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft und eine deskriptive Statistik angefertigt. Mittelwerte werden mit einem 95-Prozent-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Abhängigkeit der Pylorus-Scores von Altersgruppe, Geschlecht, Rasse und Leistungsniveau wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Korrelationen zwischen Pylorusschleimhautläsionen mit Läsionen der kutanen Schleimhaut und der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman getestet. Die Analyse der Scores der Verlaufsuntersuchungen erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf p<0,05 festgelegt.

Ergebnisse

Für die retrospektive Auswertung der unterschiedlichen Magenschleimhautlokalisationen lagen Daten von 313 Patienten für die kutane Schleimhaut, von 284 Pferden für die glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers und von 262

Tab. 1 Vom Equine Gastric Ulcer Council seit 1999 empfohlenes Scoring-System zur endoskopischen Beurteilung von Magenschleimhautläsionen sowohl im Bereich der kutanen als auch der glandulären Schleimhaut inklusive der Pylorusregion. | Scoring system recommended by the Equine Gastric Ulcer Council since 1999 to assess gastric lesions in squamous and glandular mucosa including the pyloric area found during endoscopy.

EGUS-Score	Endoskopisches Erscheinungsbild der Magenschleimhaut
Grad 0	Intaktes Epithel ohne Anzeichen von Hyperämie (Rötung) oder Hyperkeratose (gelbliches Erscheinungsbild der kutanen Schleimhaut)
Grad 1	Intakte Schleimhaut mit geröteten Arealen oder Anzeichen von Hyperkeratose im Bereich der kutanen Schleimhaut
Grad 2	Kleine, einzelne oder multifokale Läsionen
Grad 3	Große, einzelne oder multifokale Läsionen oder ausgedehnte oberflächliche Läsionen
Grad 4	Ausgedehnte Läsionen mit Arealen offensichtlich tiefer Ulzeration

98 Pferdeheilkunde 32 (2016)

Patienten für die Beurteilung der Pylorusschleimhaut vor. Dabei ist auffällig, dass nur bei 7 der 20 (35,0%) untersuchten Tiere aus der Altersgruppe <1 Jahr Befunde vom Pylorus erhoben werden konnten, während die Beurteilbarkeit des Pylorus in der gesamten Studienpopulation bei 83,2% lag. Die Häufigkeiten der Scores der verschiedenen Lokalisationen sind in Tab. 2 dargestellt. Im Bereich des Pylorus wurden bei 98 von 262 Pferden (37,4%) Läsionen im Sinne eines EGUS ≥Grad 2 festgestellt, die Prävalenz in der kutanen Schleimhaut lag bei 66,1% und in der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers bei 15,8%. Insgesamt lagen am Pylorus signifikant höhere Scores (p<0,001) vor, als in der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers und signifikant niedrigere Scores als für die kutane Schleimhaut.

Der mittlere Score der vom EGUS Grad ≥2 betroffenen Patienten betrug 2,44 (KI 2,37–2,52) für die kutane Schleimhaut, 2,27 (KI 2,12–2,42) für die glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers und 2,27 (KI 2,16–2,37) für die Pylorusschleimhaut.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von EGUS Grad ≥2 im Bereich des Pylorus und dem Leistungsniveau der Patienten gezeigt werden (p < 0,05). So waren nur bei 34,0% der Pferde und Ponys, die nur geringe Leistungen erbrachten Pylorusschleimhautläsionen Grad ≥ 2 festzustellen, während bei Hochleistungspferden 72,7% der untersuchten Patienten betroffen waren. Von den dem mittle-

ren Leistungsniveau zugeordneten Patienten wiesen 44,4% Läsionen Grad ≥2 im Pylorusbereich auf. Des Weiteren wurden umso schwerere Läsionen und damit höhere Scores im Pylorusbereich festgestellt, je höher das Leistungsniveau der Pferde war. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Pylorusschleimhaut-Scores in Abhängigkeit vom Leistungsniveau sind in Tab. 3 angegeben.

Zwischen Pylorus-Score und Alter, Geschlecht oder Rasse der Patienten bestand kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang. Es bestand eine statistisch signifikante, schwache Korrelation (r=0,165) zwischen den in der kutanen Schleimhaut gefundenen Läsionen und den Pylorus-Scores und eine etwas deutlicher ausgeprägte, ebenfalls schwache Korrelation (r=0,274) zwischen den Scores der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers und den Pylorusschleimhautläsionen.

Die bei neun Pferden durchgeführten Kontrollgastroskopien fanden innerhalb von 5 bis 42 Tagen nach der Erstuntersuchung (Median 16 Tage) statt. In die Verlaufsuntersuchungen einbezogen waren sieben Pferde mit einem Pylorus-Score von 1 bis 3 bei der Erstuntersuchung sowie zwei Pferde mit physiologischen Pylorusbefunden bei der Erstuntersuchung. Die beiden letzteren Pferde wiesen auch bei der Kontrollgastroskopie einen EGUS-Score von 0 im Bereich des Pylorus auf. Bei drei der übrigen sieben Pferde war eine Verbesserung der Befunde bzw. ein niedrigerer Score bei der Folgeuntersuchung feststellbar. Bei weiteren drei Pferden war der Score gleich

Tab. 2 Darstellung der EGUS-Scores für die drei untersuchten Magenschleimhautregionen mit prozentualer Häufigkeit und Anzahl der betroffenen Patienten. | EGUS-scores found in squamous mucosa, glandular mucosa of the gastric fundus and the pyloric area as well as number and percentage of affected patients.

EGUS-Score	kutane Schleimhaut		glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers		Pylorusschleimhaut	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0	65	20,8 %	184	64,8 %	87	33,2 %
1	41	13,1 %	55	19,4 %	77	29,4 %
2	123	39,3 %	34	12,0 %	75	28,6 %
3	76	24,3 %	10	3,5 %	20	7,6 %
4	8	2,6 %	1	0,4 %	3	1,1 %
gesamt	313	100 %	284	100 %	262	100 %

Tab. 3 In Abhängigkeit vom Leistungsniveau der Patienten sind die in der Pylorusregion gefundenen EGUS-Scores dargestellt, wobei deutlich erkennbar ist, dass die Zahl der betroffenen Pferde und der Schweregrad der Läsionen mit zunehmendem Leistungsniveau steigen. | *The EGUS-Scores found in the pyloric area are shown depending on the patient's level of performance, indicating the rising number of affected horses and increasing severity of gastric lesions with increasing performance level.*

FOLIC C D.I			Leistungsniveau	
EGUS-Score Pylorus		gering	mittel	hoch
0	Anzahl	52	18	1
0	% in Leistungsniveau	36,1%	28,6%	9,1%
1	Anzahl	43	17	2
I,	% in Leistungsniveau	29,9%	27,0%	18,2%
0	Anzahl	40	17	6
2	% in Leistungsniveau	27,8%	27,0%	54,5%
2	Anzahl	7	10	2
3	% in Leistungsniveau	4,9%	15,9%	18,2%
4	Anzahl	2	1	0
4	% in Leistungsniveau	1,4%	1,6%	0,0%

geblieben und ein Pferd wies einen höheren Score auf. In Hinblick auf die kutane Schleimhaut ergab die Kontrollgastroskopie bei 7/9 Pferden eine Verbesserung und bei 2/9 Pferden eine Verschlechterung des Scores. Insgesamt waren keine statistisch signifikanten Veränderungen der Scores der kutanen und Pylorusschleimhaut im Rahmen der Verlaufsuntersuchung feststellbar. Auf eine statistische Analyse der Daten der Verlaufsuntersuchung in Hinblick auf die glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers wurde verzichtet, da zu den beiden Untersuchungszeitpunkten je nur zwei Pferde EGUS-Scores Grad ≥2 in diesem Bereich aufwiesen.

Diskussion

Von 83,2% der gastroskopierten Pferdepatienten lagen für die retrospektive Auswertung Daten zur Beurteilung des Pylorus vor, womit die Beurteilbarkeit trotz des retrospektiven Charakters der Studie oberhalb der in einer ähnlich groß angelegten Studie (*Murray* et al. 2001) erzielten Prozentsätze lag. Lediglich bei den Pferden und Ponys <1 Jahr konnte der Pylorus häufig nicht eingesehen werden, was möglicherweise in der aufgrund des Alters fehlenden oder verkürzten Fastenperiode vor der Gastroskopie begründet liegt.

Da in der Literatur von der Mehrheit der Autoren für eine klinische Relevanz von Schleimhautveränderungen ein Verlust der mukosalen Integrität als erforderlich angesehen wird (*Bell* et al. 2007, *Videla* und *Andrews* 2009, *Sykes* und *Jokisalo* 2014), wurden für die weitere statistische Analyse Läsionen mit einem Score Grad ≥2 herangezogen.

Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz der EGGD am Pylorus von 37,4% liegt deutlich unter den meisten in der Literatur publizierten Angaben von 58% bei Murray et al. (2001), 56% bei Bell et al. (2007) und 47% bei Begg und O'Sullivan (2003). Möglicherweise liegen diese Unterschiede darin begründet, dass die genannten Studien an Rennpferden (Begg und O'Sullivan 2003, Bell et al. 2007) bzw. an einer hauptsächlich aus englischen Vollblutpferden bestehenden Patientenpopulation (Murray et al. 2001) angefertigt wurden, während die in dieser Studie untersuchte Population vorrangig aus Warmblutpferden bestand, die auf einem niedrigeren Leistungsniveau gearbeitet wurden. Da in einer Vorstudie zur Planung dieser Studie keine Zusammenhänge zwischen Haltungssystem, Fütterung und Einstreu und Pylorusschleimhautläsionen gefunden wurden, blieben diese Parameter in dieser Studie unberücksichtigt. Klar ist jedoch, dass das Haltungsund Fütterungsmanagement amerikanischer, australischer und neuseeländischer Rennpferde sich in aller Regel gravierend von der in Deutschland üblichen Freizeit- und Sportpferdehaltung unterscheidet, sodass die Ergebnisse der Studien nur begrenzt vergleichbar sind. Andererseits fanden andere Autoren im Bereich der glandulären Schleimhaut und des Pylorus deutlich niedrigere Prävalenzen erosiver und ulzerativer Läsionen mit 27% bei Distanzrennpferden (Nieto et al. 2004) und 13,2% bei kanadischen Trabrennpferden (Dionne et al. 2003), als die in dieser Studie ermittelte Prävalenz.

Es ist zu berücksichtigen, dass diese Studie das Augenmerk auf erosive und ulzerative Schleimhautläsionen gelegt hat. Es gibt jedoch humanmedizinische Untersuchungen, die nahe legen, dass auch Läsionen ohne Verlust der mukosalen Integrität in bestimmten Fällen bereits zu Schmerzen führen können, da eine Hyperämie der glandulären Schleimhaut beim Menschen eine Azidifikation der Schleimhautoberfläche und damit Aktivierung sensorischer Nervenenden widerspiegelt (Raybould et al. 1992). Somit könnten auch hyperämische Veränderungen der Pylorusschleimhaut, nach dem hier verwendeten Score als Grad 1 klassifiziert, zum Teil bereits klinisch relevant sein. Außerdem werden in der Pylorusschleimhaut neben hyperämischen, erosiven und ulzerativen Veränderungen gelegentlich auch fibrinopurulente Läsionen und erhabene Zubildungen der Schleimhaut beobachtet, die mit dem EGUS-Score nicht erfasst werden können und deshalb in dieser Studie unberükksichtigt blieben. Für die gastroskopische Diagnostik im klinischen Alltag ist eine genaue Beschreibung aller gefundenen Läsionen anzuraten, um auch mit den herkömmlichen Scoring-Systemen nicht erfassbare Veränderungen in die Beurteilung einbeziehen zu können (Sykes et al. 2015a).

Nach Kenntnis der Autoren ist diese Studie die erste, die explizit Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht, Rasse und Leistungsniveau von Pferden mit der Häufigkeit und Schwere von Pylorusschleimhautläsionen untersucht. Übereinstimmend mit den Untersuchungen von Bell et al. (2007), Tamzali et al. (2011) und Luthersson et al. (2009b), die diese Zusammenhänge für das EGUS allgemein überprüften, konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Häufigkeit oder Schwere von Magenschleimhautläsionen gefunden werden. Die im Gegensatz dazu von anderen Autoren gefundenen höheren Prävalenzen (Murray et al. 1996) oder höheren Schweregrade der Läsionen (Rabuffo et al. 2002) mit zunehmendem Alter bei Galopp- und Trabrennpferden sind vermutlich durch die normalerweise höhere Trainings- und Rennleistung der älteren Pferde in diesen Nutzungsrichtungen zu erklären.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die EGGD im Bereich des Pylorus zwischen den Geschlechtern, was sich mit allgemein auf das EGUS ausgerichteten Untersuchungen deckt (*Nieto* et al. 2004, *Niedźwiedź* et al. 2013, *Tamzali* et al. 2011, *Rabuffo* et al. 2002).

Des Weiteren konnten keine Zusammenhänge zwischen der Rasse der Patienten und der Häufigkeit und Schwere von Pylorusschleimhautläsionen gefunden werden, was auch Luthersson et al. (2009b) an einer vergleichbar zusammengesetzten, von Warmblutpferden dominierten Studienpopulation für das EGUS im Allgemeinen gezeigt haben. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass einige Rassen nur mit wenigen Tieren in der Studie vertreten waren, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass gewisse Rasseprädispositionen deshalb nicht statistisch erkannt werden konnten.

Für Trab-, Galopp- und Distanzrennpferde wurde das durch Training (*Dionne* et al. 2003) und Wettkämpfe (*Tamzali* et al. 2011, *Jonsson* und *Egenvall* 2006, *Murray* et al. 1996) erhöhte Risiko insbesondere im Bereich der kutanen Schleimhaut an Magenschleimhautläsionen zu erkranken, bereits gezeigt. Diese Studie zeigt, dass dies auch für die Pylorusschleimhaut und für eine von in verschiedensten Nutzungsrichtungen eingesetzten Warmblutpferden dominierte Studienpopulation gilt, da die untersuchten Pferde mit zunehmendem Leistungsniveau signifikant häufiger Pylorusschleimhautläsionen Grad ≥ 2 aufwiesen. Außerdem konnte ein deut-

licher, statistisch jedoch nicht signifikanter Trend zu schwereren Läsionen des Pylorus mit zunehmendem Leistungsniveau festgestellt werden. Dabei ist auffällig, dass schon ein dem Amateur- und Breitensport entsprechendes mittleres Leistungsniveau mit erkennbar häufigeren und schwereren gastroskopischen Befunden einhergeht und nahe legt, dass selbst die im Breitensport üblichen, relativ moderaten Belastungen durch Training, Transport und Umstallung nicht nur Läsionen einer ESGD (*McClure* et al. 2005) sondern auch einer EGGD im Bereich des Pylorus auslösen können.

In der oben bereits erwähnten Planungsstudie wurde erfasst, dass nur sehr wenige der untersuchten Pferde nicht-steroidale Antiphlogistika, zumeist in üblichen, in Bezug auf die Magengesundheit als unbedenklich geltenden Dosierungen (Andrews et al. 2009), erhalten hatten. Da in der Vorstudie kein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Antiphlogistika und EGGD gefunden wurde, wurde dieses als Risikofaktor für glanduläre Magenschleimhautläsionen geltende Kriterium (MacAllister et al. 1993) in der hier veröffentlichten Studie nicht erfasst.

Anders als in der Literatur beschrieben (Dionne et al. 2003, Begg und O'Sullivan 2003, Murray et al. 2001, Bezdekova et al. 2007) bestand in dieser Untersuchung eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Läsionen in kutaner Schleimhaut und Pylorusschleimhaut sowie zwischen Läsionen in der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers und der Pylorusschleimhaut. Die Korrelationen waren jedoch insgesamt schwach ausgeprägt und bei einzelnen Pferden mit schweren Läsionen im Bereich des Pylorus (Grad 3 und 4) lagen keine oder nur sehr geringgradige erosive Veränderungen der kutanen Schleimhaut vor (Abb. 1), sodass für eine korrekte Einschätzung der Magengesundheit eines Patienten unbedingt eine vollständige endoskopische Untersuchung mit Beurteilung des Pylorus vorzunehmen ist. Rückschlüsse vom Zustand einer Schleimhautlokalisation auf den einer anderen sind nicht sicher möglich.



Abb. 1 Gastroskopisches Bild des Pylorus eines 12-jährigen Warmblutwallachs mit ausgedehnten erosiven und ulzerativen Schleimhautläsionen (EGGD Grad 4). In der kutanen Schleimhaut dieses Pferdes wurden nur einzelne sehr kleine Erosionen (ESGD Grad 2) gefunden. | Gastroscopic image of the pylorus of a 12-year-old warmblood gelding with extensive erosive and ulcerative mucosal lesions (EGGD grade 4). Only single minimal erosions (ESGD grade 2) were found in the squamous mucosa of this horse.

Die Folgeuntersuchungen von neun Pferden zeigten keine signifikanten Änderungen des Scores im zeitlichen Verlauf, weder für die kutane Schleimhaut noch für die Pylorusregion. Limitierend sind die geringe Zahl der Nachuntersuchungen, die sehr unterschiedlichen Zeitpunkte der erneuten Gastroskopie nach der Erstuntersuchung und die stark variierende Therapie aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie über einen Zeitraum von zehn Jahren mit Ranitidin, Omeprazol und pektinhaltigen Ergänzungsfuttermitteln in unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsfrequenzen sowie variable Therapiedauer zu berücksichtigen. Um die Entwicklung von Pylorusschleimhautläsionen im zeitlichen Verlauf und die Effizienz von bisher üblichen Therapieprotokollen im Bereich des Pylorus zu überprüfen, sind weitere prospektive Studien nötig, da nicht veröffentlichte Untersuchungsergebnisse der Autoren und von Sykes et al. (2015b) nahelegen, dass die standardmäßige Omeprazol-Behandlung Pylorusschleimhautläsionen nicht so gut zur Abheilung bringt, wie Läsionen der kutanen Schleimhaut.

Ausschluss des Interessenkonflikts

Die Autoren versichern, dass keine geschützten, beruflichen oder anderweitigen Interessen an einem Produkt oder einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen können.

Literatur

Andrews F. M., Nadeau J. A. (1999) Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. Equine Vet. J. 31 (S29), 30-33

Andrews F. M., Sifferman R. L., Bernard W., Hughes F. E., Holste J. E., Daurio C. P., Alva R., Cox J. L. (1999) Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. Equine Vet. J. 31 (529), 81-86

Andrews F. M., Reinemeyer C. R., Longhofer S. L. (2009) Effects of top-dress formulations of suxibuzone and phenylbutazone on development of gastric ulcers in horses. Vet. Ther. 10, 113-120

Begg L. M., O'Sullivan C. B. (2003) The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. Aust. Vet. J. 81, 199-201.

Bell R. J. W., Kingston J. K., Mogg T. D., Perkins N. R. (2007) The prevalence of gastric ulceration in racehorses in New Zealand. N. Z. Vet. J. 55, 13-18

Berschneider H. M., Blikslager A. T., Roberts M. C. (1999) Role of duodenal reflux in nonglandular gastric ulcer disease of the mature horse. Equine Vet. J. 31 (S29), 24-29

Bezdekova B., Futas J. (2009) Helicobacter species and gastric ulceration in horses: a clinical study. Vet. Med. Czech. 54, 577-582

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

Chameroy K. A., Nadeau J. A., Bushmich S. L., Dinger J. E., Hoagland T. A., Saxton A. M. (2006) Prevalence of non-glandular gastric ulcers in horses involved in a university riding program. J. Equine Vet. Sci. 26, 207-211

Dionne R. M., Vrins A., Doucet M. Y., Paré J. (2003) Gastric ulcers in standardbred racehorses: prevalence, lesion description, and risk factors. J. Vet. Intern. Med. 17, 218-222

Dukti S. A., Perkins S., Murphy J., Barr B., Boston R., Southwood L. L., Bernard W. (2006) Prevalence of gastric squamous ulceration in horses with abdominal pain. Equine Vet. J. 38, 347-349

Andrews F. M., Bernard W., Byars D., Cohen N., Divers T., MacAllister C. G., McGladdery A., Merritt A. M., Murray M. J., Orsini J., Snyder J., Vatistas N. J. (1999) Equine Gastric Ulcer Council, Recommendations for the diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). Equine Vet. Educ. 11, 262-272

- Franklin S. H., Brazil T. J., Allen K. J. (2008) Poor performance associated with equine gastric ulceration syndrome in four Thoroughbred racehorses. Equine. Vet. Educ. 20, 119-124
- Gehlen H., Schmitz R., Kläring A. (2014) Auswirkungen von Kolik auf die Entstehung von Magenulzera (EGUS) beim Pferd. Pferdeheilkunde 30, 368-380
- Hepburn R. J., Proudman C. J. (2014) Treatment of ulceration of the gastric glandular mucosa: Retrospective evaluation of omeprazole and sucralfate combination therapy in 204 sport and leisure horses [abstract]. Proc 11th International Equine Colic Research Symposium, 108-109
- Hepburn R. (2013) EGUS: Does anything other than omeprazole make a difference? In: Proceedings of the British Equine Veterinary Association Congress, 89-90
- Jonsson H., Egenvall A. (2006) Prevalence of gastric ulceration in Swedish Standardbreds in race training. Equine Vet. J. 38, 209-213
- Le Jeune S. S., Nieto J. E., Dechant J. E., Snyder J. R. (2009) Prevalence of gastric ulcers in Thoroughbred broodmares in pasture: A preliminary report. Vet. J. 181, 251-255
- Luthersson N., Nielsen K. H., Harris P., Parkin T. D. H. (2009a) The prevalence and anatomical distribution of equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. Equine Vet. J. 41, 619-624
- Luthersson N., Nielsen K. H., Harris P., Parkin T. D. H. (2009b) Risk factors associated with equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. Equine Vet. J. 41, 625-630
- MacAllister C. G., Morgan S. J., Borne A. T., Pollet R. A. (1993) Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 202, 71-77
- May M. (2013) Veränderungen der Magenschleimhaut beim Pferd: endoskopische und histologische Befunde. Diss. Med. Vet. Leipzig McClure S. R., Carithers D. S., Gross S. J., Murray M. J. (2005)
- Gastric ulcer development in horses in a simulated show or training environment. J. Am. Vet. Med. Assoc. 227, 775-777
- Meschter C. L., Gilbert M., Krook L., Maylin G., Corradino R. (1990)
 The effects of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentrations of the pyloric mucosa of the equine stomach.
 Vet. Pathol. 27, 244-253
- Murray M. J., Grodinsky C., Anderson C. W., Radue P. F., Schmidt G. R. (1989) Gastric ulcers in horses: a comparison of endoscopic findings in horses with and without clinical signs. Equine Vet. J. 21 (S7), 68-72
- Murray M. J., Schusser G. F., Pipers F. S., Gross S. J. (1996) Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses. Equine Vet. J. 28, 368-374

- Murray M. J., Nout Y. S., Ward D. L. (2001) Endoscopic findings of the gastric antrum and pylorus in horses: 162 cases (1996-2000). J. Vet. Intern. Med. 15, 401-406
- Murray M. J. (1989) Endoscopic appearance of gastric lesions in foals: 94 cases (1987-1988). J. Am. Vet. Med. Assoc. 195, 1135-1141
- Nadeau J. A., Andrews F. M. (2009) Equine gastric ulcer syndrome: The continuing conundrum. Equine Vet. J. 41, 611-615
- Nadeau J. A., Andrews F. M., Mathew A. G., Argenzio R. A., Blakkford J. T., Sohtell M., Saxton A. M. (2000) Evaluation of diet as a cause of gastric ulcers in horses. Am. J. Vet. Res. 61, 784-790
- Niedźwiedź A., Kubiak K., Nicpo J. (2013) Endoscopic findings of the stomach in pleasure horses in Poland. Acta Vet. Scand. 55, 45 Nieto J. E., Snyder J. R., Vatistas N. J., Jones J. H. (2009) Effect of gastric ulceration on physiologic responses to exercise in horses.
- Am. J. Vet. Res. 70, 787-795

 Nieto J. E., Snyder J. R., Beldomenico P., Aleman M., Kerr J. W., Spier S. J. (2004) Prevalence of gastric ulcers in endurance horses a preliminary report. Vet. J. 167, 33-37
- Rabuffo T. S., Orsini J. A., Sullivan E., Engiles J., Norman T., Boston R. (2002) Associations between age or sex and prevalence of gastric ulceration in Standardbred racehorses in training. J. Am. Vet. Med. Assoc. 221, 1156-1159
- Raybould H. E., Li D. S., Guth P. H. (1992) Calcitonin gene-related peptide mediates the gastric hyperemic response to acid back-diffusion. Ann. N. Y. Acad. Sci. 658, 536-537
- Schusser G. F., May M., Damke C. (2006) Entzündliche und ulzerative Magenkrankheiten. Pferdeheilkunde 22, 275-280
- Sykes B. W., Hewetson M., Hepburn R. J., Luthersson N., Tamzali Y. (2015a) European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement-Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. J. Vet. Intern. Med. 29, 1288-1299
- Sykes B. W., Sykes K. M., Hallowell G. D. (2015b) A comparison of three doses of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome: A blinded, randomised, dose-response clinical trial. Equine Vet. J. 47, 285-290
- Sykes B. W., Jokisalo J. M. (2014) Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 1 Terminology, clinical signs and diagnosis. Equine Vet. Educ. 26, 543-547
- Tamzali Y., Marguet C., Priymenko N., Lyazrhi F. (2011) Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses. Equine-Vet. J. 43, 141-144
- Videla R., Andrews F. M. (2009) New perspectives in equine gastric ulcer syndrome. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 25, 283-301
- Vollandt W. (2010) Makroskopische und histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut des Pferdes und ihre Beurteilung nach dem Sydney-System. Diss. Med. Vet. Leipzig

4 Diskussion

Erosive und ulzerative Magenschleimhautläsionen bei Pferden, zusammengefasst unter dem Begriff des EGUS, beschäftigen die veterinärmedizinische Forschung und den tierärztlichen Alltag in der Pferdepraxis seit über dreißig Jahren, jedoch stand dabei meist die kutane Schleimhaut im Fokus, während der Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Läsionen der glandulären Schleimhaut, insbesondere des Pylorus, weniger Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

In einer groß angelegten Studie wurden für diese Arbeit die Patientendaten und Gastroskopiebefunde von 315 Pferden ausgewertet, die in den Jahren 2004 bis 2013 an der Medizinischen Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig untersucht wurden, um nähere Erkenntnisse zur Häufigkeit und zu prädisponierenden Risikofaktoren von Pylorusschleimhautläsionen zu gewinnen.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass für diese Retrospektive die Daten von Klinikpatienten und nicht von für die Besitzer klinisch gesund erscheinenden Pferden herangezogen wurden, sodass eine gewisse Vorselektion besteht. Die Pferde wurden aufgrund des Vorliegens einer medizinischen Indikation gastroskopisch untersucht, z.B. weil klinische Symptome wie rezidivierende Kolik, Gewichtsverlust oder Inappetenz das Vorliegen von Magenschleimhautläsionen vermuten ließen.

Im Unterschied zu den in anderen Untersuchungen analysierten Pferdegruppen ist die untersuchte Klinikpopulation jedoch sehr divers zusammengesetzt und spiegelt so mit der Vielfalt vertretener Rassen, Nutzungsrichtungen, Leistungsniveaus und Altersstufen vom wenige Tage alten Fohlen bis zum geriatrischen Pferdepatienten einen Querschnitt durch die in Deutschland typische Pferdepopulation wider.

4.1 Prävalenz

Da in der Literatur zumeist der Verlust der Integrität der Magenschleimhaut für die klinische Relevanz von Schleimhautläsionen vorausgesetzt wird (BELL et al. 2007a; VIDELA und ANDREWS et al. 2009; SYKES und JOKISALO 2014), was einem EGUS-Score von ≥ 2 entspricht, wurden für die statistische Analyse nur entsprechend stark betroffene Pferde herangezogen. Die in dieser Untersuchung ermittelte Prävalenz von Pylorusschleimhautläsionen ≥ Grad 2 von 37,4% bewegt sich zwischen den Ergebnissen anderer Autoren. Sie ist geringer als die in Studien an Rennpferden oder von englischen Vollblütern dominierten Populationen ermittelten Prävalenzen von 47 bis 59% (MURRAY et al. 2001; BEGG und O'SULLIVAN 2003; BELL et al. 2007a) und auch niedriger als die von HEPBURN (2014a) in Großbritannien bei der Untersuchung von Sport- und Freizeitreitpferden ermittelten 61,9%. Bei Distanz- und Trabrennpferden stellten andere Forschungsgruppen mit Prävalenzen von 13 bis 33% jedoch seltener Pylorusschleimhautläsionen fest (DIONNE et al. 2003; NIETO et al. 2004; TAMZALI et al. 2011) als in der vorliegenden Studie.

Da das in dieser Untersuchung wie auch von den meisten zitierten anderen Autoren verwendete hierarchische und für erosive und ulzerative Läsionen gut geeignete Scoring-System des Equine Gastric Ulcer Councils (ANDREWS et al. 1999a) erhabene und fibrinosuppurative Veränderungen der glandulären Schleimhaut nicht erfasst, ist es durchaus möglich, dass die Prävalenz klinisch relevanter Veränderungen der Pylorusschleimhaut höher liegt als die ermittelten 37,4%.

Darüber hinaus ist aus der Humanmedizin bekannt, dass eine Hyperämie der glandulären Magenschleimhaut infolge einer Azidifikation der Schleimhautoberfläche in Verbindung mit der Erregung sensorischer, Capsaicin-sensitiver Neuronen steht (RAYBOULD et al. 1992) und somit davon auszugehen ist, dass bereits hyperämische Magenschleimhautläsionen ohne Substanzverlust zu Schmerzen führen kön-

nen. Bei 29,4% der Pferdepatienten dieser Studie wurden Rötungen der Pylorusschleimhaut ohne Substanzverlust, entsprechend eines EGUS-Score von 1, festgestellt. In Verbindung mit den Erkenntnissen von RAYBOULD et al. (1992) ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil dieser Pferde Schmerzen hatte und die auf den ersten Blick geringgradig erscheinenden Pylorusschleimhautveränderungen durchaus klinische Relevanz haben können.

4.2 Risikofaktorenanalyse

Zwar wurden in vielen Studien Risikofaktoren für das EGUS untersucht, jedoch lag dabei das Augenmerk der Autoren fast immer auf Läsionen der kutanen Schleimhaut, während prädisponierende Faktoren für das Auftreten der EGGD, insbesondere im Bereich des Pylorus, bisher kaum bekannt sind. Ziel dieser Studie war es deshalb, Risikofaktoren in Hinblick auf Pylorusschleimhautläsionen zu analysieren.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen diverser Autoren für das EGUS im Allgemeinen bestand kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten oder Schweregrad von Pylorusschleimhautläsionen (HAMMOND et al. 1986; DIONNE et al. 2003; NIETO et al. 2004; BEZDEKOVA et al. 2005a; BELL et al. 2007a; BEZDEKOVA et al. 2008; LE JEUNE et al. 2009; LUTHERSSON et al. 2009b; HEPBURN 2014a). Zwar fanden einzelne Autoren Prädispositionen einzelner Altersgruppen, die Ergebnisse sind jedoch durchaus widersprüchlich. Während MURRAY et al. (1996) bei jüngeren Galopprennpferden schwerere Magenschleimhautläsionen feststellten, waren in der Untersuchung von RABUFFO et al. (2002) ältere Trabrennpferde schwerer betroffen als jüngere. NIEDZWIEDZ et al. (2013) ermittelten eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter bei der Untersuchung polnischer Freizeitpferde.

Das Geschlecht der Pferde stand im analysierten Patientengut nicht im Zusammenhang mit der EGGD im Bereich des Pylorus, was sich mit Untersuchungen an Renn- und Reitpferden zum EGUS allgemein und der ESGD deckt (DIONNE et al. 2003; BEZDEKOVA et al. 2005a; BELL et al. 2007a; BEZDEKOVA et al. 2008; TAMZALI et al. 2011; NIEDZWIEDZ et al. 2013; HEPBURN 2014a). Lediglich in einer pathologischen Studie von SANDIN et al. (2000) bestand eine Prädisposition für Magenschleimhautläsionen von Hengsten.

Wie in der Untersuchung einer dem an der Medizinischen Tierklinik untersuchten Patientengut vergleichbaren gemischten Pferdepopulation in Dänemark von LUTHERSSON et al. (2009b) und in der Analyse einer Rennpferdepopulation aus Standardbreds und englischen Vollblutpferden (BELL et al. 2007a) konnten keine Rasseprädispositionen für Magenschleimhautläsionen festgestellt werden. Das von einer finnischen Arbeitsgruppe um MÖNKI et al. (2016) ermittelte erhöhte EGGD-Risiko für Warmblutpferde konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Ob das von SANDIN et al. (2000) gefundene geringere Risiko für Kaltblutpferde, an Läsionen im Sinne des EGUS zu erkranken, sich auch auf die Pylorusschleimhaut und auf die hier untersuchte Pferdepopulation übertragen lässt, ist angesichts der geringen Zahl untersuchter Kaltblutpferde nicht zu sagen. Es ist auch für andere Rassen zu berücksichtigen, dass trotz der vergleichsweise großen Zahl untersuchter Pferde manche Rassen nur mit wenigen Individuen vertreten waren, sodass nicht auszuschließen ist, dass bestehende Rasseprädispositionen statistisch nicht erkannt wurden.

Zur Planung dieser großangelegten Retrospektive wurden im Vorfeld die Daten von Pferdepatienten der Medizinischen Tierklinik über einen Zeitraum von drei Jahren ausgewertet und dort auch die möglichen Risikofaktoren Haltung inklusive Haltungsform und verwendeter Einstreu, Fütterung und Behandlung mit NSAIDs betrachtet. Da sich in der Planungsstudie keinerlei Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Hal-

tung und Fütterung und der Prävalenz oder dem Schweregrad von Pylorusschleimhautläsionen ergaben, wurden diese Parameter in der hier diskutierten Retrospektive nicht untersucht.

Die Auswertung der vorberichtlichen Angaben zu den Patienten der Planungsstudie ergab, dass nur sehr wenige Pferde im Vorfeld der gastroskopischen Untersuchung an der Medizinischen Tierklinik mit NSAIDs behandelt worden waren, sodass dieses Kriterium im weiteren Verlauf ebenfalls nicht näher beleuchtet wurde, auch wenn NSAIDs aufgrund ihrer Pharmakologie grundsätzlich das Potenzial besitzen, die Gesundheit insbesondere der glandulären Magenschleimhaut des Pferdes negativ zu beeinflussen (WHITTLE 1981; MESCHTER et al. 1990; MACALLISTER et al. 1993; MONREAL et al. 2004).

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie war eine histologische Untersuchung der Magenschleimhaut der Pferdepatienten zum Nachweis von *Helicobacter* spp. und deren Analyse als möglicher Risikofaktor in der Entstehung von Pylorusschleimhautläsionen nicht durchführbar, wobei bisher vorliegende Ergebnisse anderer Autoren auch keine Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen HLO und Magenschleimhautläsionen bei Pferden liefern konnten (MOYAERT et al. 2007; BEZDEKOVA und FUTAS 2009; VOLLANDT 2010).

Zur Analyse des potenziellen Risikofaktors "Leistung" wurden die Pferde der unterschiedlichen Nutzungsrichtungen einem der drei übergeordneten Leistungsniveaus (geringe, mittlere oder hohe Leistung) zugeordnet, um die sehr verschiedenen, aber ebenso fordernden Belastungen beispielsweise einer laktierenden Stute mit einem mehrere Stunden täglich genutzten Kutschpferd oder einem Springsportpferd vergleichbar zu machen.

In Übereinstimmung mit Untersuchungen, die sich vorwiegend mit Läsionen der kutanen Magenschleimhaut beschäftigen, aus denen bekannt ist, dass eine höhere Nutzungsintensität von Reitpferden (DÖRGES et al. 1997) und sportliches Training bei Trab- und Galopprennpferden (DIONNE et al. 2003; BEZDEKOVA et al. 2008; VATISTAS et al. 1999b) das Risiko für Magenschleimhautläsionen erhöhen, bestand in der in dieser Studie untersuchten Population ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Leistungsniveau der Pferde und der Häufigkeit von Pylorusschleimhautläsionen ≥ Grad 2. Die Abb. 1, die in der Publikation in Form einer Tabelle dargestellt und im Anhang zu finden ist, veranschaulicht drastisch das Vorkommen von Pylorusschleimhautläsionen bei Pferden mit hoher Leistung.

Der deutliche Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Leistungsniveau und damit ein für Hochleistungspferde gegenüber Pferden, die nur geringe Leistungen erbringen, doppelt so hohes Risiko, an Pylorusschleimhautläsionen zu erkranken, bestätigt, dass von anderen Autoren bereits für die kutane Schleimhaut gemachte ähnliche Beobachtungen auch für die glanduläre Pylorusschleimhaut gelten. So zeigten BEZDEKOVA et al. (2005b) bei Trabrennpferden einen Zusammenhang zwischen Trainingsintensität und Häufigkeit von Magenschleimhautläsionen, und TAMZALI et al. (2011) fanden bei Hochleistungsdistanzpferden ein erhöhtes EGUS-Risiko mit steigender Trainingsintensität und Wettkampflänge.

Pathophysiologisch erklärt wird dieser negative Effekt des Trainings auf die kutane Magenschleimhaut insbesondere durch den steigenden intraabdominalen und intragastralen Druck sowie sinkenden intragastralen pH-Wert bei schnelleren Gangarten (LORENZO-FIGUERAS und MERRITT 2002). In der humanmedizinischen Forschung ist vielfach belegt, dass sportliche Aktivitäten wie Laufen, Radfahren, Surfen oder Gewichtheben über den unter Belastung erhöhten intraabdominalen Druck zu Reflux und dadurch bedingtem Sodbrennen führen (COLLINGS et al. 2003; NORISUE et al. 2009; HERREGODS et al. 2016). Je höher der intraabdominale Druck durch die gewählte Sportart war, desto häufiger trat Reflux auf

(COLLINGS et al. 2003; NORISUE et al. 2009). Während körperlicher Aktivität wurde bei Humanathleten eine Verlängerung der orocaecalen Transitzeit festgestellt (VAN NIEUWENHOVEN et al. 2004), die möglicherweise durch eine verzögerte Magenentleerung und vermehrten duodenalen Reflux bedingt sein kann. Es ist also durchaus denkbar, dass auch beim Pferd durch den wenig festen Verschluss des Pylorus (SALOMON 2008) unter Belastung bei intensivem Training Magenentleerungsstörungen und duodenaler Reflux auftreten können und die im Duodenalsaft enthaltenen Gallensäuren (BERSCHNEIDER et al. 1999) in Kombination mit dem leistungsbedingt erniedrigten intragastralen pH-Wert (LORENZO-FIGUERAS und MERRITT 2002) die glanduläre Schleimhaut schädigen. Diese Effekte kämen mit höherem Leistungsniveau der Pferde und damit zunehmender Trainingsintensität und -dauer umso mehr zum Tragen, da sie ausschließlich während der Dauer der körperlichen Belastung auftreten (LORENZO-FIGUERAS und MERRITT 2002; HERREGODS et al. 2016).

Inwiefern die für die Integrität der glandulären Schleimhaut besonders bedeutsame Schutzwirkung des Magenschleims und die Gewährleistung einer adäquaten mukosalen Durchblutung (VOLLANDT 2010) durch intensive Bewegung beeinflusst werden, ist beim Pferd bisher nicht untersucht worden. OTTE et al. (2001) konnten jedoch bei menschlichen Probanden durch hohe körperliche Belastung eine verminderte Durchblutung der Magenschleimhaut auslösen, sodass von einem erhöhten Risiko von Magenschleimhautläsionen durch eine belastungsinduzierte mukosale Ischämie auszugehen ist.

Neben dem intensiveren Training von Leistungspferden konnte für die ESGD der Start bei Wettkämpfen als Risikofaktor bei Trabrennpferden (JONSSON und EGENVALL 2006), Galopprennpferden (MURRAY et al. 1996) und Reitpferden (HARTMANN und FRANKENEY 2003) ausgemacht werden. Möglicherweise ist damit auch der überproportionale Anstieg des Risikos für Pylorusschleimhautläsionen in dieser Studie im Vergleich von Pferden des mittleren und hohen Leistungsniveaus zu erklären, da Hochleistungspferde in der Regel häufiger an Turnieren teilnehmen, weitere Strecken reisen und öfter den Stall wechseln. Umstallung und Transport stellen neben der sportlichen Belastung von Turnierpferden einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von Läsionen der kutanen Magenschleimhaut dar (MCCLURE et al. 2005), weshalb ein negativer Effekt dieses leistungsbezogenen Teilaspekts auch auf die Pylorusschleimhaut wahrscheinlich scheint.

Für den Alltag in der tierärztlichen Praxis ist hervorzuheben, dass die Magengesundheit der in dieser Studie untersuchten Pferde nicht erst bei Erreichen eines hohen Leistungsniveaus negativ beeinflusst wurde, sondern bereits moderate Belastungen, die dem Amateur- und Breitensport entsprechen und in dieser Studie dem mittleren Leistungsniveau zugeordnet wurden, zu einem signifikant erhöhten Risiko für Magenschleimhautläsionen, auch der Pylorusschleimhaut, führten.

Die in Abb. 2 (siehe Anhang) dargestellten EGUS-Scores für die Pylorusschleimhaut in Abhängigkeit vom Leistungsniveau der untersuchten Pferde zeigen nicht nur, dass Pferde des mittleren und hohen Leistungsniveaus häufiger Läsionen der Pylorusschleimhaut aufwiesen; sie verdeutlichen auch, dass die Pferde mit zunehmender Leistung tendenziell schwerere Magenschleimhautläsionen im Sinne eines höheren EGUS-Scores aufwiesen. Zwar war dieser Trend nicht statistisch signifikant, sollte aber in Anbetracht ähnlicher Ergebnisse für die kutane Schleimhaut von ORSINI et al. (2009) bei der Untersuchung von Trab- und Galopprennpferden nicht unberücksichtigt bleiben und in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Andere Erkrankungen (MURRAY et al. 1990; DUKTI et al. 2006; DE BRUIJN et al. 2009; GEHLEN et al. 2014) und Verhaltensauffälligkeiten (MCCLURE et al. 1999; NICOL et al. 2006), die möglicherweise das

Risiko für Magenschleimhautläsionen bei Pferden erhöhen, wurden aufgrund der schwierigen Standardisierung, uneinheitlicher vorberichtlicher Angaben und der daraus resultierenden problematischen statistischen Auswertbarkeit nicht in die Risikofaktorenanalyse dieser Studie einbezogen.

4.3 Diagnostik und Therapie – Gegenwart und Perspektiven

In der Vergangenheit fanden andere Autoren keine Assoziationen zwischen dem Vorliegen von Läsionen der kutanen und glandulären Magenschleimhaut inklusive der Pylorusschleimhaut (MURRAY et al. 2001; BEGG und O'SULLIVAN 2003; DIONNE et al. 2003; BEZDEKOVA et al. 2007; LUTHERSSON et al. 2009a). Dem stehen die in der vorliegenden Studie festgestellten, statistisch signifikanten Korrelationen zwischen Läsionen der kutanen Schleimhaut und der Pylorusschleimhaut sowie zwischen Läsionen der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers und der Pylorusschleimhaut entgegen. Da das Leistungsniveau als Risikofaktor für das Auftreten von Magenschleimhautläsionen sowohl der kutanen Schleimhaut (DIONNE et al. 2003; BEZDEKOVA et al. 2005b; TAMZALI et al. 2011) als auch der Pylorusschleimhaut identifiziert wurde, ist es nicht überraschend, dass bei manchen Patienten eine gewisse Korrelation besteht.

Diese Korrelationen waren jedoch nur schwach ausgeprägt, weshalb Rückschlüsse vom Zustand einer Schleimhautlokalisation auf den einer anderen Region des Pferdemagens im Zuge der Diagnostik fehlerbehaftet und nicht zu empfehlen sind und zur Beurteilung der Magengesundheit von Pferdepatienten weiterhin eine vollständige Gastroskopie durchgeführt werden sollte (SYKES et al. 2015a).

Bisher erweist sich die Therapie von Pylorusschleimhautläsionen im klinischen Alltag oft als frustrierend. Mit der für die ESGD etablierten und effizienten Behandlung mit Omeprazol werden bei Pylorusschleimhautläsionen unabhängig von der Dosierung nur Heilungsraten von etwa 25% erzielt (SYKES et al. 2015b). Auch die Analyse der in dieser Studie zur Kontrolle des Therapieerfolgs erneut gastroskopierten Pferde ergab keine signifikanten Änderungen des EGUS-Scores im zeitlichen Verlauf, wobei diese Ergebnisse aufgrund der Unterschiede in der Behandlung und Zeitdauer bis zur Kontrolluntersuchung der Patienten sowie der geringen Zahl der nachuntersuchten Pferde nur als erster Anhaltspunkt und Grundlage für weitere prospektive Untersuchungen dienen können.

Das bisherige Therapiekonzept unter alleiniger Verwendung von Omeprazol mit seinen geringen Erfolgsaussichten ist angesichts der Häufigkeit von Pylorusschleimhautläsionen in der Pferdepopulation, insbesondere jedoch bei wertvollen Hochleistungspferden, bei denen durch magenassoziierte Schmerzen bedingte Leistungseinbußen zu erwarten sind (VATISTAS et al. 1999a; KOLLIAS-BAKER et al. 2001; ANDREWS 2008; NIETO et al. 2009), die für Besitzer, Trainer und Reiter von großer Relevanz sein können (JONSSON und EGENVALL 2006; FRANKLIN et al. 2008), nicht zufriedenstellend und überarbeitungsbedürftig.

Da die glanduläre Schleimhaut unter physiologischen Bedingungen durch den Magenschleim gut gegen schleimhautaggressive Einflüsse geschützt ist, rückt die Stärkung schleimhautprotektiver Faktoren in der Entwicklung neuer Therapiekonzepte zur erfolgreicheren Behandlung der EGGD im Bereich des Pylorus in den Fokus. HEPBURN (2014b) erzielte mit einer Kombinationstherapie aus Omeprazol und Sucralfat Heilungsraten von bis zu 67,5%, wobei über 80% der behandelten Pferde eine Verbesserung des EGUS-Scores der Pylorusschleimhaut um mindestens einen Grad zeigten. Dieses Therapiekonzept wird deshalb auch vom European College of Equine Internal Medicine für die Behandlung von Pylorusschleimhautläsionen empfohlen (SYKES et al. 2015a). Aufgrund ihrer die Magenschleimkonzentration steigernden

Wirkung sollte auch das Potenzial pektinhaltiger Ergänzungsfuttermittel für die Behandlung von Pylorusschleimhautläsionen weiter untersucht werden, da sie in diesen Fällen möglicherweise effizienter sind als im Falle von Läsionen der kutanen Schleimhaut, zu deren Heilung die nur kurzzeitige puffernde Wirkung dieser Diätetika meist nicht ausreicht (KÖLLER et al. 2010).

Das Verständnis von Störungen der Magenmotilität in Verbindung mit Läsionen der glandulären Schleimhaut im Bereich des Pylorus stellt einen weiteren Ansatzpunkt für Verbesserungen der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten dar. Es ist bekannt, dass einerseits Störungen der Pylorusmotilität, die zu duodenalem Reflux führen, Pylorusschleimhautläsionen auslösen können (MAY 2013) und das Vorliegen von Pylorusschleimhautläsionen andererseits die Magenentleerung beeinträchtigen und zur Entstehung von Pylorusstenosen beitragen kann (REBHUN et al. 1982; BECHT und BYARS 1986; CHURCH et al. 1986; LAING und HUTCHINS 1992; HEIDMANN et al. 2004; VENNER 2004; BEZDEKOVA und HANAK 2009). Die Beurteilung der Magenmotilität während der Gastroskopie ist aufgrund der erforderlichen Sedation und deren Einfluss auf die gastrointestinale Motilität wenig verlässlich (MERRITT et al. 1998). Andere bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel (BAKER und GERRING 1994) oder die Szintigraphie (LOHMANN et al. 2000) sind für die Routinediagnostik von Magenentleerungsstörungen aufgrund des hohen technischen und finanziellen Aufwandes nicht geeignet.

Das von endokrinen Zellen in der Magenschleimhaut gebildete Peptidhormon Ghrelin, welches potent die Magenentleerung stimuliert (DEPOORTERE et al. 2005; ARIGA et al. 2007; TANIGUCHI et al. 2008; YANG et al. 2013) und sich beim Pferd im Serum nachweisen lässt (GORDON und MCKEEVER 2005), hat in der humanmedizinischen Forschung bereits sein Potenzial in der Diagnostik von Magenschleimhautveränderungen (SADJADI et al. 2013) und in der Therapie von Magenentleerungsstörungen (MURRAY et al. 2005; BINN et al. 2006; EJSKJAER et al. 2009; EJSKJAER et al. 2013; SHIN et al. 2013) unter Beweis gestellt. Veröffentlichungen zum Zusammenhang von Ghrelin und Magenerkrankungen beim Pferd gibt es bisher nicht. Noch unveröffentlichte Ergebnisse eigener Untersuchungen zum Vergleich der Serum-Ghrelin-Spiegel von magengesunden Pferden mit dem an Pylorusschleimhautläsionen erkrankter Pferde deuten jedoch einen Zusammenhang zwischen EGGD im Bereich des Pylorus und Ghrelin im Serum an, sodass Ghrelin möglicherweise in Zukunft eine Rolle als Marker spielen und seine länger wirksamen Agonisten neue Therapieoptionen darstellen könnten.

5 Zusammenfassung

Katharina Ehlers

Prävalenz und Risikofaktorenanalyse von Magenschleimhautläsionen im Bereich des Pylorus des Pferdes

Medizinische Tierklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität der Leipzig

Eingereicht im April 2017

44 Seiten, 1 Publikation, 2 Abbildungen, 232 Literaturangaben, 1 Anhang Schlüsselwörter: Pferd, EGUS, EGGD, Pylorus, Risikofaktoren, Leistung, Ghrelin

Einleitung: Erosive und ulzerative Magenschleimhautläsionen beim Pferd, zusammengefasst unter dem Begriff des Equine Gastric Ulcer Syndromes (EGUS), spielen beim Pferd aufgrund ihres häufigen Vorkommens und der mit ihnen verbundenen klinischen Symptome wie Inappetenz, Gewichtsverlust, rezidivierender Kolik und Leistungsminderung eine wichtige Rolle. Es wird zwischen Läsionen der kutanen Schleimhaut (Equine Squamous Gastric Disease, ESGD) und der glandulären Schleimhaut (Equine Glandular Gastric Disease, EGGD) unterschieden, wobei viel über die Prävalenz, Risikofaktoren und Therapie der ESGD bekannt ist, während im Hinblick auf die EGGD, insbesondere für die entscheidend an der Magenentleerung beteiligte Pylorusregion, noch viele Fragen offen sind.

Ziele der Untersuchung: Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prävalenz von Läsionen im Sinne der EGGD im Bereich des Pylorus des Pferdes im gastroskopisch untersuchten Patientengut der Medizinischen Tierklinik zu ermitteln. Die Patientendaten wurden hinsichtlich auf prädisponierender Risikofaktoren analysiert und außerdem Korrelationen zwischen den verschiedenen Magenschleimhautlokalisationen untersucht und bei mehrfach untersuchten Patienten die Entwicklung der Pylorusschleimhaut im zeitlichen Verlauf untersucht.

Material und Methoden: Die Daten von 315 gastroskopierten Pferdepatienten der Medizinischen Tierklinik aus den Jahren 2004 bis 2013 wurden für die vorliegende Studie retrospektiv ausgewertet. Es erfolgte eine Einteilung in Altersgruppen (<1 Jahr: n=20; 1-6 Jahre: n=80; 7-14 Jahre: n=152; ≥15 Jahre: n=60) mit einem Altersmedian von 9,6 Jahren. Die Studie umfasste 133 Stuten, 45 Hengste und 135 Wallache; bei zwei Pferden war das Geschlecht unbekannt. Im Patientengut waren diverse Rassen vertreten, wobei Warmblutpferde (n=214) dominierten. 263 Pferde konnten mit Hilfe der vorberichtlichen Angaben des Besitzers und ergänzender Informationen aus der Turnierdatenbank Equira einem von drei Leistungsniveaus zugeordnet werden (geringe Leistung: n=182; mittlere Leistung: n=70; hohe Leistung: n=11). Die während der Gastroskopie gewonnenen Aufzeichnungen wurden für diese Studie retrospektiv mithilfe des EGUS-Scores von Grad 0-4 getrennt für die kutane Schleimhaut, die glanduläre Schleimhaut des Magenkörpers und die Pylorus-schleimhaut bewertet. Von neun Pferden lagen vollständige Daten einer erneuten Gastroskopie innerhalb von 42 Tagen nach der Erstuntersuchung vor. Die statistische Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik, Chi-Quadrat-Test zur Analyse möglicher Risikofaktoren, Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die Korrelationen der Scores der verschiedenen Lokalisationen und Wilcoxon-Test für die Verlaufsuntersuchungen, wobei das Signifikanzniveau auf p<0,05 festgelegt wurde.

Ergebnisse: Von 262 der 315 gastroskopierten Pferde (83,2%) lagen auswertbare Befunde der Pylorusregion vor. 98 Pferde wiesen Magenschleimhautläsionen ≥ Grad 2 im Bereich des Pylorus auf, was einer Prävalenz von 37,4% entspricht. Der mittlere Score für die Pylorusschleimhaut betrug 2,27. Die Risikofaktorenanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Pylorusschleimhautläsionen und steigender Leistung und einen tendenziell, jedoch nicht signifikant höheren Schweregrad der Läsionen bei höherem Leistungsniveau. 34,0% der Pferde, die geringe Leistungen erbrachten, und 44,4% der Pferde, die dem mittleren Leistungsniveau zugeordnet wurden, waren von Pylorusschleimhautläsionen betroffen. Die Prävalenz für Hochleistungspferde betrug 72,7%. Alter, Geschlecht und Rasse der Patienten standen nicht im Zusammenhang mit Pylorusschleimhautläsionen. Zwischen Läsionen der kutanen Schleimhaut und Pylorusschleimhaut sowie der glandulären Schleimhaut des Magenkörpers und der Pylorusschleimhaut bestand eine schwache Korrelation. Die Kontrolluntersuchungen ergaben keine signifikanten Veränderungen der Scores im Bereich des Pylorus im zeitlichen Verlauf.

Schlussfolgerungen: Läsionen der Pylorusschleimhaut im Sinne einer EGGD stellen mit einer Prävalenz von 37,4% im untersuchten Patientengut ein relevantes Problem dar. Aufgrund der nur schwachen Korrelationen zwischen den Scores der verschiedenen Magenregionen ist eine vollständige gastroskopische Untersuchung zur sicheren Diagnosestellung unerlässlich. Steigende Leistung stellt einen Risikofaktor für das Vorkommen von Pylorusschleimhautläsionen dar, wobei bereits bei Pferden des mittleren, dem Breitensport entsprechenden Leistungsniveaus signifikant häufiger erkranken. Hochleistungspferde sind mehr als doppelt so häufig betroffen wie Pferde, die nur geringe Leistungen erbringen. Die Verlaufsuntersuchungen ergaben keine signifikanten Verbesserungen im Bereich des Pylorus, weshalb übereinstimmend mit Ergebnissen anderer Autoren empfohlen wird, die aktuell verfügbaren Therapiekonzepte zu überarbeiten. Außerdem sollten pathophysiologische Mechanismen, die Zusammenhänge von Pylorusschleimhautläsionen mit Magenentleerungsstörungen und Veränderungen des dafür wichtigen Hormons Ghrelin erklären, zukünftig weiter untersucht werden.

6 Summary

Katharina Ehlers

Prevalence and analysis of risk factors for gastric mucosal lesions in the pyloric area of the horse

Large Animal Clinic for Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in April 2017

44 pages, 1 publication, 2 figures, 232 references, 1 appendix

Keywords: Horse, EGUS, EGGD, pylorus, risk factors, performance, ghrelin

Introduction: Gastric mucosal lesions in horses, known as the Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS), are a common equine health problem with a high prevalence associated with clinical symptoms such as anorexia, weight loss, recurrent colic and poor performance. Lesions occurring in the non-glandular portion of the stomach are referred to as Equine Squamous Gastric Disease (ESGD) to distinguish them from lesions located in the glandular gastric fundus and pyloric antrum (Equine Glandular Gastric Disease, EGGD). While many studies have been carried out on prevalence, risk factors and therapy of ESGD, the pathophysiology of EGGD, especially concerning the pyloric area important for gastric emptying, is less well understood.

Objectives: The present work aimed at determining the prevalence of glandular mucosal lesions in the pyloric region in a population of equine patients that underwent gastroscopy at the Large Animal Clinic for Internal Medicine. Patient information was analysed regarding potentially predisposing risk factors, and correlations between the different anatomical regions of the stomach were investigated. Follow-up examinations were assessed to evaluate the development of pyloric mucosal lesions.

Material and Methods: Data of 315 equine patients of the Large Animal Clinic for Internal Medicine, that underwent gastroscopy between 2004 and 2013 were studied retrospectively. The horses were assigned to age groups (<1 year: n=20; 1-6 years: n=80; 7-14 years: n=152; ≥15 years: n=60) with a median age of 9.6 years. 133 mares and fillys, 45 stallions and colts and 135 geldings were included, of 2 horses the sex not recorded. The study population consisted of various breeds, with warmbloods being the predominant breed (n=214). Anamnestic data and additional information collected using the competition data base Equira allowed the assignment of 263 horses to one of the three following levels of performance (light work: n=182; medium work: n=70; high performance: n=11). The images and videos collected during gastroscopy were assessed retrospectively using the scoring system recommended for EGUS ranging from grade 0 to 4 and scored separately for squamous mucosa, glandular mucosa of the gastric fundus and pyloric mucosa. Results of complete follow-up examinations conducted not later than 42 days after the first gastroscopy were available for nine horses. Statistical analysis was carried out using descriptive statistics, Chi-squared-test, Spearman's rank correlation coefficient and Wilcoxon-test, with significance set at p<0,05.

Results: Evaluable data of the pyloric area were available of 262/315 horses. 98 horses had lesions ≥ grade 2 of the pyloric mucosa leading to a prevalence of 37.4% with a medium score of 2.27. The analysis of potential risk factors revealed a significant association between the presence of pyloric mucosal lesions and increasing performance with horses used for light work only (34.0%) being less often affected

compared to horses worked on a medium level (44.4%) or high-performance horses (72.7%). The severity of mucosal lesions slightly increased with increasing performance level, but this trend was not statistically significant. No associations of age, sex or breed of horses with EGUS-scores were found. Weak correlations were found between the occurrence of ESGD and pyloric lesions as well as between EGGD of the gastric fundus and pyloric lesions. The follow-up examinations revealed no significant changes in EGUS-scores of the pyloric area.

Conclusions: Lesions of the pyloric mucosa consistent with EGGD occurred with a prevalence of 37.4% in the studied population of equine patients and should therefore be considered as a problem of high relevance. Due to the only weak correlations of scores awarded to the different regions of the gastric mucosa, a complete endoscopic examination of the stomach is essential for a reliable diagnosis regarding the pyloric area. Increasing performance represents a predisposing risk factor for the occurrence of pyloric mucosal lesions. Equine practitioners should be aware, that even a moderately increased level of performance consistent with non-professional equine sport may result in a significantly increased risk for pyloric mucosal lesions. High-performance horses should be considered at risk for EGGD in the pyloric region with them being affected twice as often as horses used for light work only. Follow-up examinations showed no significant improvements of the pyloric mucosa, which is why, concurrent with the results of other authors, current treatment used in cases of EGGD should be revisited, and pathophysiological mechanisms regarding pyloric lesions, especially associations with altered gastric emptying and the prokinetic peptide ghrelin, should be investigated in the future.

7 Literaturverzeichnis

Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. Gastroenterology. 2010;138:1312-20.

Alexander F, Hickson JC. The salivary and pancreatic secretions of the horse. In: Phillipson AT, Hrsg. Physiology of digestion and metabolism in the ruminant. Newcastle-upon-Tyne: Oriel Press; 1970. p. 375-89.

Andrews FM. Poor performance - Can heartburn slow a horse? Equine Vet Educ. 2008;20:125-6.

Andrews FM, Nadeau JA. Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. Equine Vet J. 1999;31(S29):30-3.

Andrews FM, Bernard W, Byars D, Cohen N, Divers T, MacAllister CG, McGladdery A, Merritt AM, Murray MJ, Orsini J, Snyder J, Vatistas NJ (Equine Gastric Ulcer Council). Recommendations for the diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). Equine Vet Educ. 1999a;11:262-72.

Andrews FM, Sifferman RL, Bernard W, Hughes FE, Holste JE, Daurio CP, Alva R, Cox JL. Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. Equine Vet J. 1999b;31(S29):81-6.

Andrews FM, Doherty TJ, Blackford JT, Nadeau JA, Saxton AM. Effects of orally administered enteric-coated omeprazole on gastric acid secretion in horses. Am J Vet Res. 1999c;60:929-31.

Andrews FM, Buchanan BR, Smith SH, Elliott SB, Saxton AM. In vitro effects of hydrochloric acid and various concentrations of acetic, propionic, butyric, or valeric acids on bioelectric properties of equine gastric squamous mucosa. Am J Vet Res. 2006;67:1873-82.

Andrews FM, Reinemeyer CR, Longhofer SL. Effects of top-dress formulations of suxibuzone and phenylbutazone on development of gastric ulcers in horses. Vet Ther. 2009;10:113-20.

Ariga H, Tsukamoto K, Chen C, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Endogenous acyl ghrelin is involved in mediating spontaneous phase III-like contractions of the rat stomach. Neurogastroenterol Motil. 2007;19:675-80.

Aronoff N, Keegan KG, Johnson PJ, Wilson DA, Reed AL. Management of pyloric obstruction in a foal. J Am Vet Med Assoc. 1997;210:902-5.

Baker SJ, Gerring EL. Gastric emptying of solid, non-digestible, radiopaque markers in ponies. Res Vet Sci. 1994;56:386-8.

Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonissoni S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK 1/2 and PI 3-kinase/AKT. J Cell Biol. 2002;159:1029-37.

Banks WJ. Applied Veterinary Histology. 2. Aufl. London, Los Angeles: Williams and Wilkins; 1986.

Barsnick RJIM, Hurcombe SDA, Dembek K, Frazer ML, Slovis NM, Saville WJA, Toribio RE. Somatotropic axis resistance and ghrelin in critically ill foals. Equine Vet J. 2014;46:45-9.

Becht JL, Byars TD. Gastroduodenal ulceration in foals. Equine Vet J. 1986;18:307-12.

Begg LM, O'Sullivan CB. The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. Aust Vet J. 2003;81:199-201.

Bell RJW, Kingston JK, Mogg TD, Perkins NR. The prevalence of gastric ulceration in racehorses in New Zealand. N Z Vet J. 2007a;55:13-8.

Bell RJW, Mogg TD, Kingston JK. Equine gastric ulcer syndrome in adult horses: a review. N Z Vet J. 2007b;55:1-12.

Bell RJW, Kingston JK, Mogg TD. A comparison of two scoring systems for endoscopic grading of gastric ulceration in horses. N Z Vet J. 2007c;55:19-22.

Berger S, Schmidt C, van den Hoven R. Die Wirkung von Acid protect® in der Therapie von Magengeschwüren bei Trabrennpferden in aktivem Training. Pferdeheilkunde. 2011;27:26-30.

Berschneider HM, Blikslager AT, Roberts MC. Role of duodenal reflux in nonglandular gastric ulcer disease of the mature horse. Equine Vet J. 1999;31(S29):24-9.

Bertone JJ. Prevalence of Gastric Ulcers in Elite, Heavy Use Western Performance Horses. In: Proceedings of the 46th AAEP Annual Convention; 2000 Nov 26-29; San Antonio, Texas, USA. American Association of Equine Practitioners. p. 256-9.

Bezděková B, Jahn P, Vyskočil M, Plachý J. Prevalence of Equine Gastric Ulceration in Standardbred Racehorses in Czech Republic. Acta Vet Brno. 2005a;74:59-65.

Bezděková B, Jahn P, Vyskočil M, Plachý J. Gastric Ulceration and Exercise Intensity in Standardbred Racehorses in Czech Republic. Acta Vet Brno. 2005b;74:67-71.

Bezděková B, Jahn P, Mezerova J. Pyloric ulceration and stenosis in a two-year-old thoroughbred filly: a case report. Vet Med-Czech. 2006;51:75-80.

Bezděková B, Jahn P, Vyskočil M. Pathomorphological study on gastroduodenal ulceration in horses: localization of lesions. Acta Vet Hung. 2007;55:241-9.

Bezděková B, Jahn P, Vyskočil M. Gastric Ulceration, Appetite and Feeding Practices in Standardbred Racehorses in the Czech Republic. Acta Vet Brno. 2008;77:603-7.

Bezděková B, Futas J. Helicobacter species and gastric ulceration in horses: a clinical study. Vet Med-Czech. 2009;54:577-82.

Bezděková B, Hanak J. Pyloric stenoses in horses: seven case reports. Vet Med-Czech. 2009;54:244-8.

Binn M, Albert C, Gougeon A, Maerki H, Coulie B, Lemoyne M, Rabasa Lhoret R, Tomasetto C, Poitras P. Ghrelin gastrokinetic action in patients with neurogenic gastroparesis. Peptides. 2006;27:1603-6.

Blake KR, Affolter VK, Lowenstine LJ, Vilches-Moure JG, Le Jeune SS. Myenteric ganglionitis as a cause of recurrent colic in an adult horse. J Am Vet Med Assoc. 2012;240:1494-1500.

Blue MG. Enteroliths in horses--a retrospective study of 30 cases. Equine Vet J. 1979;11:76-84.

Boswinkel M, Ellis AD, Sloet van Oldruitehnborgh-Oosterbaan MM. Zum Einfluss einer rohfaserreichen im Vergleich zu einer rohfaserarmen Fütterung in Kombination mit Training oder Weidegang auf das Magenulkussyndrom des Pferdes (EGUS). Pferdeheilkunde. 2007;23:123-30.

Briceño AM, Sánchez AM. Histopathological Detection of Helicobacter Like Organisms in Gastric Mucosa of Spanish Horses. Intern J Appl Res Vet Med. 2013;11:174-9.

Buck GE, Gourley WK, Lee WK, Subramanyam K, Latimer JM, DiNuzzo AR. Relation of *Campylobacter pyloridis* to gastritis and peptic ulcer. J Infect Dis. 1986;153:664-9.

Bullimore SR, Corfield AP, Hicks SJ, Goodall C, Carrington SD. Surface mucus in the non-glandular region of the equine stomach. Res Vet Sci. 2001;70:149-55.

Cai H, Cong WN, Daimon CM, Wang R, Tschöp MH, Sévigny J, Martin B, Maudsley S. Altered lipid and salt taste responsivity in ghrelin and GOAT null mice. PloS one. 2013;8:e76553.

Campbell-Thompson ML. Diseases of the stomach. In: Colahan PT, Mayhew IG, Merritt AM, Moore JN, Hrsg. Equine Medicine and Surgery. 4. Aufl. Goleta, Kalifornien: Am Vet Pubs; 1991. p. 593-606.

Ceccarelli P, Pedini V, Gargiulo AM. Serotonin-containing cells in the horse gastrointestinal tract. Anat Histol Embryol. 1995;24:97-9.

Chameroy KA, Nadeau JA, Bushmich SL, Dinger JE, Hoagland TA, Saxton AM. Prevalence of non-glandular gastric ulcers in horses involved in a university riding program. J Equine Vet Sci. 2006;26:207-11.

Chuang JC, Zigman JM. Ghrelin's Role in Stress, Mood, and Anxiety Regulation. Int J Pept. 2010:460549.

Church S, Baker JR, May SA. Gastric retention associated with acquired pyloric stenosis in a gelding. Equine Vet J. 1986;18:332-4.

Coenen M. Beobachtungen zum Vorkommen von Magenulzera beim Pferd. Pferdeheilkunde. 1992;8:188-91.

Collings KL, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S, Bemben M, Miner PB. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. Med Sci Sports Exerc. 2003;35:730-5.

Contreras M, Morales A, García-Amado MA, Vera M de, Bermúdez V, Gueneau P. Detection of Helicobacter-like DNA in the gastric mucosa of Thoroughbred horses. Lett Appl Microbiol. 2007;45:553-7.

Cruz AM, Li R, Kennedy DG, Monteith G. Effects of indwelling nasogastric intubation on gastric emptying of a liquid marker in horses. Am J Vet Res. 2006;67:1100-4.

Damke C. 24-stündige intragastrale pH-Metrie beim Pferd während der Fütterung verschiedener Rationen. [Dissertation med. vet.] Leipzig: Univ. Leipzig; 2007.

Damke C, Snyder A, Uhlig A, Coenen M, Schusser GF. Impact of diet on 24-hour intragastric pH profile in healty horses. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. 2015;128:345-9.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology. 2000;141:4255-61.

Daurio CP, Holste JE, Andrews FM, Merritt AM, Blackford JT, Dolz FT. Effect of omeprazole paste on gastric acid secretion in horses. Equine Vet J. 1999;31(S29):59-62.

de Bruijn CM, Schutrups AH, Seesing EHAL. Prevalence of equine gastric ulceration syndrome in standardbreds. Vet Rec. 2009;164:814-5.

de Martel C, Haggerty TD, Corley DA, Vogelman JH, Orentreich N, Parsonnet J. Serum ghrelin levels and risk of subsequent adenocarcinoma of the esophagus. Am J Gastroenterol. 2007;102:1166-72.

Demitrack ES, Aihara E, Kenny S, Varro A, Montrose MH. Inhibitors of acid secretion can benefit gastric wound repair independent of luminal pH effects on the site of damage. Gut. 2012;61:804-11.

Depoortere I, De Winter B, Thijs T, De Man J, Pelckmans P, Peeters T. Comparison of the gastroprokinetic effects of ghrelin, GHRP-6 and motilin in rats in vivo and in vitro. Eur J Pharmacol. 2005;515:160-8.

Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. Nat Neurosci. 2006;9:381-8.

Dionne RM, Vrins A, Doucet MY, Paré J. Gastric ulcers in standardbred racehorses: prevalence, lesion description, and risk factors. J Vet Intern Med. 2003;17:218-22.

Dörges F, Deegen E, Lundberg J. Zum Einfluss von Haltung, Nutzung und Fütterung auf die Häufigkeit von Magenschleimhautläsionen beim Pferd. Pferdeheilkunde. 1997;13:3-10.

Dornonville de la Cour C, Lindström E, Norlén P, Håkanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. Regul Pept. 2004;120:23-32.

Dovolou E, Messinis IE, Periquesta E, Dafopoulos K, Gutierrez-Adan A, Amiridis GS. Ghrelin accelerates in vitro maturation of bovine oocytes. Reprod Domest Anim. 2014a;40:665-72.

Dovolou E, Periquesta E, Messinis IE, Tsiligianni T, Dafopoulos K, Gutierrez-Adan A, Amiridis GS. Daily supplementation with ghrelin improves in vitro bovine blastocysts formation rate and alters gene expression related to embryo quality. Theriogenology. 2014b;81:565-71.

Dukti SA, Perkins S, Murphy J, Barr B, Boston R, Southwood LL, Bernard W. Prevalence of gastric squamous ulceration in horses with abdominal pain. Equine Vet J. 2006;38:347-9.

Edholm T, Levin F, Hellström PM, Schmidt PT. Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. Regul Pept. 2004;121:25-30.

Ejskjaer N, Vestergaard ET, Hellström PM, Gormsen LC, Madsbad S, Madsen JL, Jensen TA, Pezzullo JC, Christiansen JS, Shaugnessy L, Kosutic G. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:1179-87.

Ejskjaer N, Wo JM, Esfandyari T, Mazen Jamal M, Dimcevski G, Tarnow L, Malik RA, Hellström PM, Mondou E, Quinn J, Rousseau F, McCallum RW. A phase 2a, randomized, double-blind 28-day study of TZP-102 a ghrelin agonist for diabetic gastroparesis. Neurogastroenterol Motil. 2013;25:e140-50.

Elfenbein JR, Sanchez LC. Prevalence of gastric and duodenal ulceration in 691 nonsurviving foals (1995-2006). Equine Vet J. 2012;44:76-9.

Feige K, Fürst A, Wehrli Eser M. Auswirkungen von Haltung Fütterung und Nutzung auf die Pferdegesundheit unter besonderer Berücksichtigung respiratorischer und gastrointestinaler Krankheiten. Schweiz Arch Tierh. 2002;144:348-55.

Ferrucci F, Zucca E, Di Fabio V, Croci C, Tradati F. Gastroscopic Findings in 63 Standardbred Racehorses in Training. Vet Res Commun. 2003a;27:759-62.

Ferrucci F, Zucca E, Croci C, Di Fabio V, Ferro E. Treatment of gastric ulceration in 10 standardbred race-horses with a pectin-lecithin complex. Vet Rec. 2003b;152:679-81.

Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, Traini S, Baldanzi G, Chianale F, Cutrupi S, Arnoletti E, Ghè C, Fubini A, Surico N, Sinigagia F, Ponzetto C, Muccioli G, Crepaldi T, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. Mol Biol Cell. 2007;18:986-94.

Fink C, Tatar M, Failing K, Hospes R, Kressin M, Klisch K. Serotonin-containing cells in the gastrointestinal tract of newborn foals and adult horses. Anat Histol Embryol. 2006;35:23-7.

Förster D. Ein Beitrag zur Endoskopie von Magen und Duodenum beim Pferd. [Dissertation med. vet.] Hannover: Tierärztl. Hochschule Hannover; 1990.

Franklin SH, Brazil TJ, Allen KJ. Poor performance associated with equine gastric ulceration syndrome in four Thoroughbred racehorses. Equine Vet Educ. 2008;20:119-24.

Freeman DE. The stomach. In: Mansmann RA, MacAllister ES, Pratt PW, Hrsg. Equine Medicine and Surgery. 3. Aufl. Santa Barbara, Kalifornien: Am Vet Pubs; 1982. p. 497-516.

Galvão A, Tramontano A, Rebordão MR, Amaral A, Bravo PP, Szóstek A, Skarzynski D, Mollo A, Ferreira-Dias G. Opposing roles of leptin and ghrelin in the equine corpus luteum regulation: an in vitro study. Mediators Inflamm. 2014:682193.

Gehlen H, Schmitz R, Kläring A. Auswirkungen von Kolik auf die Entstehung von Magenulzera (EGUS) beim Pferd. Pferdeheilkunde. 2014;30:368-80.

Gordon ME, McKeever KH. Diurnal variation of ghrelin, leptin, and adiponectin in Standardbred mares. J Anim Sci. 2005;83:2365-71.

Gronbech JE, Varhaug JE, Svanes K. Restituted gastric mucosa: tolerance against low luminal pH and restricted mucosal blood flow in the cat. Gastroenterology. 1989;96:50-61.

Gysin B, Muller RK, Otten U, Fischli AE. Epidermal growth factor content of submandibular glands is increased in rats with experimentally induced gastric lesions. Scand J Gastroenterol. 1988;23:665-71.

Habershon-Butcher JL, Hallowell GD, Bowen IM, Sykes BW. Prevalence and risk factors for ulceration of the gastric glandular mucosa in Thoroughbred racehorses in training in the UK and Australia. J Vet Intern Med [Abstract]. 2012;26:731.

Hammond CJ, Mason DK, Watkins KL. Gastric ulceration in mature thoroughbred horses. Equine Vet J. 1986;18:284-7.

Hardy J, Minton M, Robertson JT, Beard WL, Beard LA. Nephrosplenic entrapment in the horse: a retrospective study of 174 cases. Equine Vet J Suppl. 2000;32:95-7.

Hartman AM, Frankeney RL. A preliminary investigation into the association between competition and gastric ulcer formation in non-racing performance horses. J Equine Vet Sci. 2003;23:560-1.

Harvey-Micay J. Intestinal adenocarcinoma causing recurrent colic in the horse. Can Vet J. 1999;40:729-30.

Hayashida T, Murakami K, Mogi K, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Horii Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami N. Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. Domest Anim Endocrinol. 2001;21:17-24.

Heidmann P, Saulez MN, Cebra CK. Pyloric stenosis with reflux oesophagitis in aThoroughbred filly. Equine Vet Educ. 2004;16:172-6.

Hemmann K, Raekallio M, Kanerva K, Hänninen L, Pastell M, Palviainen M, Vainio O. Circadian variation in ghrelin and certain stress hormones in crib-biting horses. Vet J. 2012;193:97-102.

Hepburn RJ. Investigation into the Presence of Helicobacter in the Equine Stomach by Urease Testing and Polymerase Chain Reaction and Further Investigation into the Application of the 13C-Urea Blood Test to the Horse. [MS Vet Med Sci] Leesburg, Virginia, USA: Virgina Tech; 2004.

Hepburn R. EGUS: Does anything other than omeprazole make a difference? In: Proceedings of the British Equine Veterinary Association Congress; 2013 Sep 11-14; Manchester, United Kingdom. p. 89-90.

Hepburn R. Endoscopic examination of the squamous and glandular gastric mucosa in sport and leisure horses: 684 horses (2005-2011).In: Abstract Programme of The Eleventh International Equine Colic Research Symposium; 2014a Jul 7-10; Dublin, Ireland. p.5-6.

Hepburn R. Treatment of Ulceration of the Gastric Glandular Mucosa: Retrospective evaluation of omeprazole and sucralfate combination therapy in 204 sport and leisure horses.In: Abstract Programme of The Eleventh International Equine Colic Research Symposium; 2014b Jul 7-10; Dublin, Ireland. p.108-9.

Herregods TV, van Hoeij FB, Oors JM, Bredenoord AJ, Smout AJ. Effect of Running on Gastroesophageal Reflux and Reflux Mechanisms. Am J Gastroenterol. 2016;111:940-6.

Hewetson M, Cohen ND, Love S, Buddington RK, Holmes W, Innocent GT, Roussel AJ. Sucrose Concentration in Blood: A New Method for Assessment of Gastric Permeability in Horses with Gastric Ulceration. J Vet Intern Med. 2006;20:388-94.

Hewetson M, Sykes BW, Hallowell G, Tulamo RM. Diagnostic Accuracy of Blood Sucrose as a Screening Test for Diagnosis of Gastric Ulceration in Adult Horses. Equine Vet J. 2015;47(S48):8.

Hillyer MH, Mair TS. Recurrent colic in the mature horse: a retrospective review of 58 cases. Equine Vet J. 1997;29:421-4.

Hirschowitz BI, Molina E. Relation of gastric acid and pepsin secretion to serum gastrin levels in dogs given bombesin and gastrin-17. Am J Physiol. 1983;244:G546-51.

Højgaard L, Mertz NA, Rune SJ. Peptic ulcer pathophysiology: acid, bicarbonate, and mucosal function. Scand J Gastroenterol. 1996;216(Suppl):10-5.

Huskamp B, Scheidemann W. Diagnosis and treatment of chronic recurrent caecal impaction. Equine Vet J Suppl. 2000;32:65-8.

Husted L, Sanchez LC, Olsen SN, Baptiste KE, Merritt AM. Effect of paddock vs. stall housing on 24 hour gastric pH within the proximal and ventral equine stomach. Equine Vet J. 2008;40:337-41.

Husted L, Jensen TK, Olsen SN, Molbak L. Examination of equine glandular stomach lesions for bacteria, including Helicobacter spp by fluorescence in situ hybridization. BMC Microbiol. 2010;10:84.

Isomoto H, Ueno H, Saenko VA; Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S. Impact of Helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. Am J Gastroenterol. 2005;100:1711-20.

Jeffrey SC, Murray MJ, Eichorn ES. Distribution of epidermal growth factor receptor (EGFr) in normal and acute peptic-injured equine gastric squamous epithelium. Equine Vet J. 2001;33:562-9.

Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Andersson M, Svensson L, Engel JA. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward. Addict Biol. 2006;11:45-54.

Jonsson H, Egenvall A. Prevalence of gastric ulceration in Swedish Standardbreds in race training. Equine Vet J. 2006;38:209-13.

Kaikkonen R, Niinisto K, Sykes B, Anttila M, Sankari S, Raekallio M. Diagnostic evaluation and short-term outcome as indicator of long-term prognosis in horses with findings suggestive of inflammatory bowel disease treated with corticosteroids and anthelmintics. Acta Vet Scand. 2014;56:35.

Kauffman GL Jr. The role of prostaglandins in the regulation of gastric mucosal blood flow. Prostaglandins. 1981;21(Suppl):33-8.

Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, Takabayashi H, Kudo M, Ro S, Kato S, Yakabi K. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. J Gastroenterol. 2009;44:1046-54.

Kellam LL, Johnson PJ, Kramer J, Keegan KG. Gastric impaction and obstruction of the small intestine associated with persimmon phytobezoar in a horse. J Am Vet Med Assoc. 2000;216:1279-81.

Kläring AM. Auswirkungen von Kolikerkrankungen auf die Entstehung von Magenschleimhautläsionen beim Pferd. [Dissertation med. vet.] Berlin: Freie Univ. Berlin; 2014.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999;402:656-60.

Köller G, Recknagel S, Spallek A, Breuer J, Schusser GF. Magenschleimkonzentration und intragastraler pH-Wert adulter Pferde während der Nahrungskarenz und nach oraler Applikation von Pronutrin[®]. Pferdeheilkunde. 2010;26:186-90.

Kollias-Baker C, Cox K, Jones J. Evaluation of the effects of omeprazole on physiological indices of performance of horses during incremental treadmill exercise. Vet Ther. 2001;2:361-9.

König HE, Sautet J, Liebich HG. Verdauungsapparat. In: König HE, Liebich HG, Hrsg. Anatomie der Haussäugetiere. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2005. p. 326-33.

König HE, Gerhards H. Verdauungsorgane und Milz. In: Wissdorf H, Gerhards H, Huskamp B, Deegen E, Hrsg. Praxisorientierte Anatomie und Propädeutik des Pferdes. 3. Aufl. Hannover: M.&H.Schaper; 2010. p. 681-9.

Konturek PC, Brzozowski T, Pajdo R, Nikiforuk A, Kwiecien S, Harsch I, Drozdowicz D, Hahn EG, Konturek SJ. Ghrelin-a new gastroprotective factor in gastric mucosa. J Physiol Pharmacol. 2004;55:325-36.

Laing JA, Hutchins DR. Acquired pyloric stenosis and gastric retention in a mare. Aust Vet J. 1992;69:68-9.

Laverty S, Pascoe JR, Ling GV, Lavoie JP, Ruby AL. Urolithiasis in 68 horses. Vet Surg. 1992;21:56-62.

Leipig M, Abenthum K, Wollanke B, Czupalla I, Esposito I, Steiger K, Hermanns W, Herbach N. Chronic Pancreatitis with Acinar-Ductal Metaplasia and Ductal Dysplasia in a Horse. J Comp Pathol. 2015;153:131-4.

Le Jeune SS, Nieto JE, Dechant JE, Snyder JR. Prevalence of gastric ulcers in Thoroughbred broodmares in pasture: A preliminary report. Vet J. 2009;181:251-5.

Leung FW, Itoh M, Hirabayashi K, Guth PH. Role of blood flow in gastric and duodenal mucosal injury in the rat. Gastroenterology. 1985;88:281-9.

Levin F, Edholm T, Ehrström M, Wallin B, Schmidt PT, Kirchgessner AM, Hilsted LM, Hellström PM, Näslund E. Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat. Regul Pept. 2005;131:59-65.

Levin F, Edholm T, Schmidt PT, Grybäck P, Jacobsson H, Degerblad M, Höybye C, Holst JJ; Rehfeld JF, Hellström PM, Näslund E. Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3296-3302.

Liebich HG. Verdauungsapparat. In: Liebich HG, Hrsg. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel. 5. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2010. p. 210-21.

Lohmann KL, Roussel AJ, Cohen ND, Boothe DM, Rakestraw PC, Walker MA. Comparison of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption as a means of studying gastric emptying in horses. Am J Vet Res. 2000;61:310-5.

Lorenzo-Figueras M, Merritt AM. Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses. Am J Vet Res. 2002;63:1481-7.

Luthersson N, Nielsen KH, Harris P, Parkin TDH. The prevalence and anatomical distribution of equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. Equine Vet J. 2009a;41:619-24.

Luthersson N, Nielsen KH, Harris P, Parkin TDH. Risk factors associated with equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. Equine Vet J. 2009b;41:625-30.

MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. J Am Vet Med Assoc. 1993;202:71-7.

MacAllister CG. Medical therapy for equine gastric ulcers. Vet Med-US. 1995;90:1070-6.

MacAllister CG, Andrews FM, Deegan E, Ruoff W, Olovson SG. A scoring system for gastric ulcers in the horse. Equine Vet J. 1997;29:430-3.

MacAllister CG. A review of medical treatment for peptic ulcer disease. Equine Vet J. 1999;31(S29):45-9.

Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. Microbio Lett. 1984;25:83-8.

Martineau H, Thompson H, Taylor D. Pathology of gastritis and gastric ulceration in the horse. Part 1: range of lesions present in 21 mature individuals. Equine Vet J. 2009;41:638-44.

May A, Venner M, Cavicchioli E, Gehlen H. Magenerkrankungen des Pferdes – Diagnostik und Therapie. Pferdeheilkunde. 2012;28:388-405.

May M. Veränderungen der Magenschleimhaut beim Pferd: endoskopische und histologische Befunde. [Dissertation med. vet.] Leipzig: Univ. Leipzig; 2013.

McClure SR, Glickman LT, Glickman NW. Prevalence of gastric ulcers in show horses. J Am Vet Med Assoc. 1999;215:1130-3.

McClure SR, Carithers DS, Gross SJ, Murray MJ. Gastric ulcer development in horses in a simulated show or training environment. J Am Vet Med Assoc. 2005;227:775-7.

Merritt AM, Burrow JA, Hartless CS. Effect of xylazine, detomidine, and combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. Am J Vet Res. 1998;59:619-23.

Merritt AM. Normale equine gastroduodenal secretion and motility. Equine Vet J. 1999;31(S29):7-13.

Merritt AM. Appeal for proper usage of the term 'EGUS': equine gastric ulcer syndrome. Equine Vet J. 2009;41:616.

Meschter CL, Gilbert M, Krook L, Maylin G, Corradino R. The effects of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentrations of the pyloric mucosa of the equine stomach. Vet Pathol. 1990;27:244-53.

Meyer H, Ahlswede L, Pferdekamp M. Untersuchungen über Magenentleerung und Zusammensetzung des Mageninhaltes beim Pferd. Deut Tierärztl Woch. 1980;87:43-7.

Meyer H. Intestinaler Wasser- und Elektrolystoffwechsel beim Pferd. Übersichten Tierernährung. 1992;20:135-66.

Mitchell RD. Prevalence of Gastric Ulcers in Hunter/Jumper and Dressage Horses Evaluated for Poor Performance. In: Association for Equine Sports Medicine 21st Annual AESM Meeting Conference Proceedings; 2001 Sep 20-22; Sacramento, California, USA. p. 74-7.

Mönki J, Hewetson M, Virtala AMK. Risk Factors for Equine Gastric Glandular Disease: A Case-Control Study in a Finnish Referral Hospital Population. J Vet Intern Med. 2016;30:1270-5.

Monreal L, Sabaté D, Segura D, Mayós I, Homedes J. Lower gastric ulcerogenic effect of suxibuzone compared to phenylbutazone when administered orally to horses. Res Vet Sci. 2004;76:145-9.

Moyaert H, Decostere A, Pasmans F, Baele M, Ceelen L, Smits K, Ducatelle R, Haesebrouck F. Acute in vivo interactions of *Helicobacter equorum* with its equine host. Equine Vet J. 2007;39:370-2.

Murphy G, Kamangar F, Albanes D, Stanczyk FZ, Weinstein SJ, Taylor PR, Virtamo J, Abnet CC, Dawsey SM, Freedman ND. Serum ghrelin is inversely associated with risk of subsequent oesophageal squamous cell carcinoma. Gut. 2012;61:1533-7.

Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. Gut. 2005;54:1693-8.

Murray MJ. Endoscopic appearance of gastric lesions in foals: 94 cases (1987-1988). J Am Vet Med Assoc. 1989;195:1135-41.

Murray MJ. The pathogenesis and prevalence of gastric ulceration in foals and horses. Vet Med-US. 1991;86:815-9.

Murray MJ. Gastric ulceration in horses: 91 cases (1987-1990). J Am Vet Med Assoc. 1992;201:117-20.

Murray MJ, Grodinsky C, Anderson CW, Radue PF, Schmidt GR. Gastric ulcers in horses: a comparison of endoscopic findings in horses with and without clinical signs. Equine Vet J. 1989;21(S7):68-72.

Murray MJ, Grodinsky C. Regional gastric pH measurement in horses and foals. Equine Vet J. 1989;21(S7):73-6.

Murray MJ, Murray CM, Sweeney HJ, Wingfield Digby NJ, Stoneham SJ. Prevalence of gastric lesions in foals without signs of gastric disease: an endoscopic survey. Equine Vet J. 1990;22:6-8.

Murray MJ, Mahaffey EA. Age-related characteristics of gastric squamous epithelial mucosa in foals. Equine Vet J. 1993;25:514-7.

Murray MJ, Schusser GF. Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. Equine Vet J. 1993;25:417-21.

Murray MJ, Eichorn ES. Effects of intermittent feed deprivation, intermittent feed deprivation with ranitidine administration, and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in horses. Am J Vet Res. 1996;57:1500-1603.

Murray MJ, Schusser GF, Pipers FS, Gross SJ. Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses. Equine Vet J. 1996;28:368-74.

Murray MJ, Nout YS, Ward DL. Endoscopic findings of the gastric antrum and pylorus in horses: 162 cases (1996-2000). J Vet Intern Med. 2001;15:401-6.

Nadeau JA, Andrews FM, Mathew AG, Argenzio RA, Blackford JT, Sohtell M, Saxton AM. Evaluation of diet as a cause of gastric ulcers in horses. Am J Vet Res. 2000;61:784-90.

Nadeau JA, Andrews FM, Patton CS, Argenzio RA, Mathew AG, Saxton AM. Effects of hydrochloric, valeric, and other volatile fatty acids on pathogenesis of ulcers in the nonglandular portion of the stomach of horses. Am J Vet Res. 2003;64:413-7.

Nadeau JA, Andrews FM. Equine gastric ulcer syndrome: The continuing conundrum. Equine Vet J. 2009;41:611-5.

Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota Y, Ishida H, Mori H, Kangawa K. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. Circulation. 2001;104:1430-5.

Nagaya N, Moriya J, Yamasura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. Circulation. 2004;110:3674-9.

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature. 2001;409:194-8.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II Eingeweide. 9. Aufl. Berlin: Parey; 2004. p. 107-11, p. 195-8.

Nicol CJ, Davidson HPD, Harris PA, Waters AJ, Wilson AD. Study of crib-biting and gastric inflammation and ulceration in young horses. Vet Rec. 2002;151:658-62.

Niedźwiedź A, Kubiak K, Nicpo J. Endoscopic findings of the stomach in pleasure horses in Poland. Acta Vet Scand. 2013:55:45.

Nieto JE, Snyder JR, Beldomenico P, Aleman M, Kerr JW, Spier SJ. Prevalence of gastric ulcers in endurance horses – a preliminary report. Vet J. 2004;167:33-7.

Nieto JE, Snyder JR, Vatistas NJ, Jones JH. Effect of gastric ulceration on physiologic responses to exercise in horses. Am J Vet Res. 2009;70:787-95.

Nishita T, Anezaki R, Matsunaga K, Orito K, Kasuya T, Sakanoue H, Matsunaga A, Arishima K. Measurement of Carbonic Anhydrase I and II Isoenzymes in Feces as a Marker of Occult Blood in Horses wih Intestinal Tract Bleeding. J Equine Sci. 2013;24:57-62.

Norisue Y, Onopa J, Kaneshiro M, Tokuda Y. Surfing as a risk factor for gastroesophageal reflux disease. Clin J Sport Med. 2009;19:388-93.

O'Conner MS, Steiner JM, Roussel AJ, Williams DA, Meddings JB, Pipers F, Cohen ND. Evaluation of urine sucrose concentration for detection of gastric ulcers in horses. Am J Vet Res. 2004;65:31-9.

Orsini JA, Hackett ES, Grenager N. The Effect of Exercise on Equine Gastric Ulcer Syndrome in the Thoroughbred and Standardbred Athlete. J Equine Vet Sci. 2009;29:167-71.

Otte JA, Oostveen E, Geelkerken RH, Groeneveld AB, Kolkman JJ. Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study. J Appl Physiol. 2001;91:866-71.

Pellegrini FL. Results of a large-scale necroscopic study of equine colonic ulcers. J Equine Vet Sci. 2005;25:113-7.

Pfeffer E. In: Scheunert A, Trautmann A, Hrsg. Lehrbuch der Veterinärphysiologie. 7. Aufl. Berlin, Hamburg: Paul Parey; 1987. p. 25-56.

Pöchlauer E, Uhlig A, Kopf N, Schusser GF. Histologische Veränderungen und Schichtdicke der kutanen Magenschleimhaut des Pferdes mit Magenläsionen. Tierärztl Prax. 2001;29(G):260-5.

Porporato PE, Filigheddu N, Reano S, Ferrara M, Angelino E, Gnocchi VF, Prodam F, Ronchi G, Fagoonee S, Fornaro M, Chianale F, Baldanzi G, Surico N, Sinigaglia F, Perroteau I, Smith RG, Sun Y, Geuna S, Graziani A. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. J Clin Invest. 2013:123:611-22.

Rabuffo TS, Orsini JA, Sullivan E, Engiles J, Norman T, Boston R. Associations between age or sex and prevalence of gastric ulceration in Standardbred racehorses in training. J Am Vet Med Assoc. 2002;221:1156-9.

Raybould HE, Li DS, Guth PH. Calcitonin gene-related peptide mediates the gastric hyperemic response to acid back diffusion. Ann N Y Acad Sci. 1992:658:536-7.

Rebhun WC, Dill SG, Power HT. Gastric ulcers in foals. J Am Vet Med Assoc. 1982;180:404-7.

Reddy VK, Kammula RG, Randolph A, Graham TC, Srungaram SK. Regional blood flow to the stomach and small intestine in ponies. Am J Vet Res. 1977;38:2047-8.

Ringger NC, Lester GD, Neuwirth L, Merritt AM, Vetro T, Harrison J. Effect of bethanecol or erythromycin on gastric emptying in horses. Am J Vet Res. 1996;57:1771-5.

Rodriguez-Stanley S, Bemben D, Zubaidi S, Redinger N, Miner PB Jr. Effect of esophageal acid and prophylactic rabeprazole on performance in runners. Med Sci Sports Exerc. 2006;38:1659-65.

Rooney JR. Gastric Ulceration in Foals. Vet Pathol. 1964;1:497-503.

Ryu SH, Bak UB, Lee CW, Lee YL. Cholelithiasis associated with recurrent colic in a Thoroughbred mare. J Vet Sci. 2004;5:79-82.

Sadjadi A, Yazdanbod A, Lee YY, Boreiri M, Samadi F, Alizadeh BZ, Islami F, Fyfe V, Babaei M, Namazi MJ, Going JJ, Sotoudeh M, de Bock GH, Malekzadeh R, Derakhshan MH. Serum ghrelin; a new surrogate marker of gastric mucosal alterations in upper gastrointestinal carcinogenesis. PloS one. 2013;8:e74440.

Salomon FV. Verdauungsapparat. In: Salomon FV, Geyer H, Gille U, Hrsg. Anatomie für die Tiermedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Enke; 2008. p. 272-83.

Sanchez LC, Murray MJ, Merritt AM. Effect of omeprazole paste on intragastric pH in clinically normal neonatal foals. Am J Vet Res. 2004;65:1039-41.

Sandin A, Skidell J, Häggström J, Nilsson G. Postmortem findings of gastric ulcers in Swedish horses older than age one year: a retrospective study of 3715 horses (1924-1996). Equine Vet J. 2000;32:36-42.

Sangiah S, MacAllister CG, Amouzadeh HR. Effects of misoprostol and omeprazole on basal gastric pH and free acid content in horses. Res Vet Sci. 1989;47:350-4.

Sanz MG, Viljoen A, Saulez MN, Olorunju S, Andrews FM. Efficacy of a pectin-lecithin complex for treatment and prevention of gastric ulcers in horses. Vet Rec. 2014;175:147.

Schubert ML, Edwards NF, Makhlouf GM. Regulation of gastric somatostatin secretion in the mouse by luminal acidity: a local feedback mechanism. Gastroenterology. 1988;94:317-22.

Schusser GF, May M, Damke C. Entzündliche und ulzerative Magenkrankheiten. Pferdeheilkunde. 2006;22:275-80.

Schusser GF, Obermayer-Pietsch B. Plasma gastrin levels in horses with colic. Tierarztl Prax. 1992;20: 395-8.

Schwarz K. Ueber penetrierende Magen- und Jejunalgeschüre. Bruns Beitr Klin Chir. 1910;67:96-128.

Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:240-4.

Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Smith SA, Vella A, Ryks M, Rhoten D, Zinsmeister AR. The ghrelin agonist RM-131 accelerates gastric emptying of solids and reduces symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:1453-9.

Shindo T, Futagami S, Hiratsuka T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Iwakiri K, Sakamoto C. Comparison of gastric emptying and plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia and non-erosive reflux disease. Digestion. 2009;79:65-72.

Sibilia V, Rindi G, Pagani F, Rapetti D, Locatelli V, Torsello A, Campanini N, Deghenghi R, Netti C. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action. Endocrinology. 2003;144:353-9.

Spallek A, Meister A, Schusser GF. Einfluss von Laxantien auf die Magenentleerung bei gesunden Pferden. Pferdeheilkunde. 2007;23:366-8.

Spencer SJ, Xu L, Clarke MA, Lemus M, Reichenbach A, Geenen B, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress. Biol Psychatry. 2012;72:457-65.

Swartz EM, Browning KN, Travagli RA, Holmes GM. Ghrelin increases vagally mediated gastric activity by central sites of action. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:272-82.

Sykes BW, Jokisalo JM. Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 1 – Terminology, clinical signs and diagnosis. Equine Vet Educ. 2014;26:543-7.

Sykes BW, Sykes KM, Hallowell GD. A comparison between pre- and post exercise administration of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome: A blinded, randomized, clinical trial. Equine Vet J. 2014a;46:422-6.

Sykes BW, Jokisalo JM, Hallowell GD. Evaluation of a commercial faecal blood test for the diagnosis of gastric ulceration in Thoroughbred racehorses: A preliminary report.In: Abstract Programme of The Eleventh International Equine Colic Research Symposium; 2014b Jul 7-10; Dublin, Ireland. p.4.

Sykes BW, Sykes KM, Hallowell GD. Administration of trimethoprim-sulphadimidine does not improve healing of glandular gastric ulceration in horses receiving omeprazole: a randomized, blinded, clinical study. BMC Vet Res. 2014c;10:180.

Sykes BW, Hewetson M, Hepburn RJ, Luthersson N, Tamzali Y. European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement-Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. J Vet Intern Med. 2015a;29:1288-99.

Sykes BW, Sykes KM, Hallowell GD. A comparison of three doses of omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome: A blinded, randomised, dose-response clinical trial. Equine Vet J. 2015b;47:285-90.

Szentirmai E, Kapás L, Krueger JM. Ghrelin microinjection into forebrain sites induces wakefulness and feeding in rats. Am J Physiol Integr Comp Physiol. 2007;292:R575-85.

Taharaguchi S, Nagano A, Okai K, Miyasho T, Kuwano M, Taniyama H, Yokota H. Detection of an isoform of alpha(1)-antitrypsin in serum samples from foals with gastric ulcers. Vet Rec. 2007;10:338-42.

Tamzali Y, Marguet C, Priymenko N, Lyazrhi F. Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses. Equine Vet J. 2011;43:141-4.

Taniguchi H, Ariga H, Zheng J, Ludwig K, Mantyh C, Pappas TN, Takahashi T. Endougenous ghrelin and 5-HT regulate interdigestive gastrointestinal contractions in conscious rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295:G403-11.

Tong J, Mannea E, Aimé P, Pfluger PT, Yi CX, Castaneda TR, Davis HW, Ren X, Pixley S, Benoit S, Julliard K, Woods SC, Horvath TL, Sleeman MM; D'Allesio D, Obici S, Frank R, Tschöp MH. Ghrelin enhances olfactory sensitivity and exploratory sniffing in rodents and humans. J Neurosci. 2011;31:5841-6.

Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V, Eberling P, Poitras P. Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002;282:G948-52.

Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature. 2000;407:908-13.

Vainio K, Sykes BW, Blikslager AT. Primary gastric impaction in horses: A retrospective study of 20 cases (2005-2008). Equine Vet Educ. 2011;23:186-90.

van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. Eur J Appl Physiol. 2004;91:429-34.

Vatistas NJ, Snyder JR, Carlson G, Johnson B, Arthur RM, Thurmond M, Zhou H, Lloyd KL. Cross-sectional study of gastric ulcers of the squamous mucosa in thoroughbred racehorses. Equine Vet J. 1999a;31(S29):34-9.

Vatistas NJ, Sifferman RL, Holste JE, Cox JL, Pinalto G, Schultz KT. Induction and maintenance of gastric ulceration in horses in simulated race training. Equine Vet J. 1999b;31(S29):40-4.

Venner M, Lauffs S, Deegen E. Treatment of gastric lesions in horses with pectin-lecithin complex. Equine Vet J. 1999;31(S29):91-6.

Venner M. Pyloric stenosis: a rare disease with a typical anamnesis. Equine Vet Educ. 2004;16:176-7.

Videla R, Andrews FM. New perspectives in equine gastric ulcer syndrome. Vet Clin North Am Equine Pract. 2009;25:283-301.

Vollandt W. Makroskopische und histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut des Pferdes und ihre Beurteilung nach dem Sydney-System. [Dissertation med. vet.] Leipzig: Univ. Leipzig; 2010.

von Engelhardt W, Breves G. Physiologie der Haustiere. 2. Aufl. Stuttgart: Enke; 2005. p. 313-80.

Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;284:E407-15.

Whittle BJ. Temporal relationship between cyclooxygenase inhibition, as measured by prostacyclin biosynthesis, and the gastrointestinal damage induced by indomethacin in the rat. Gastroenterology. 1981;80:94-8.

Woodward MC, Huff NK, Garza F, Keowen ML, Kearney MT, Andrews FM. Effect of pectin, lecithin, and antacid feed supplements (Egusin®) on gastric ulcer scores, gastric fluid pH and blood gas values in horses. BMC Vet Res. 2014;10(S1):S4.

Wu R, Zhou M, Cui X, Simms HH, Wang P. Ghrelin clearance is reduced at the late stage of polymicrobial sepsis. Int J Mol Med. 2003;12:777-81.

Wu R, Dong W, Cui X, Zhou M, Simms HH, Ravikumar TS, Wang P. Ghrelin down-regulates pro-inflammatory cytokines in sepsis through activation of the vagus nerve. Ann Surg. 2007;245:480-6.

Wu R, Dong W, Qiang X, Wang H, Blau SA, Ravikumar TS, Wang P. Orexigenic hormone ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats. Crit Care Med. 2009;37:2421-6.

Yang CG, Wang WG, Yan J, Fei J, Wang ZG, Zheng Q. Gastric motility in ghrelin receptor knockout mice. Mol Med Rep. 2013;7:83-8.

8 Anhang

8.1 Abbildungen



Abb. 1: Grafische Darstellung der Häufigkeit erosiver und ulzerativer Pylorusschleimhautläsionen in Abhängigkeit vom Leistungsniveau der Pferde.

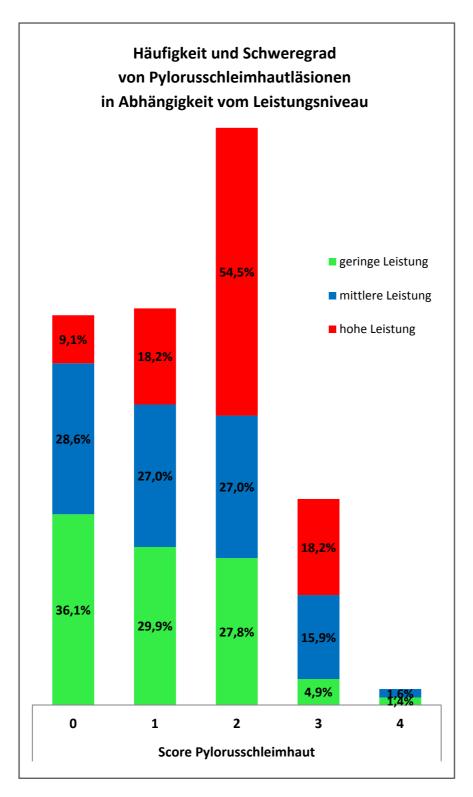


Abb. 2: Darstellung der EGUS-Scores für die Pylorusschleimhaut der Pferdepatienten der verschiedenen Leistungsniveaus.

8.2 Weitere Publikationen:

Zeitschriftenaufsätze und Fallberichte

Ehlers K, Schusser GF, Uhlig A, Arnold C, Graneß N, Recknagel S, Köller G, Walraph J, Simon H, Hörügel U. Ausbruch der Equinen Infektiösen Anämie in Sachsen – Fallbericht, Epidemiologie und mögliche neue Bekämpfungsstrategien. Pferdeheilkunde. 2015;31:378-85.

Adam M, Arnold C, **Ehlers K**, Graneß N, Uhlig A, Recknagel S, Gerlach K, Schusser GF. Zervikale Rückenmarkskompression in Verbindung mit Osteoarthritis des Gelenkfortsatzes bei 3 Pferden. Pferdeheilkunde. 2016;32:249-53.

Kongressbeiträge

Ehlers K, Uhlig A, Recknagel S, Snyder A, Breuer J, Arnold C, Graneß N, Schusser GF. Schleimhautläsionen im Bereich des Pylorus – Retrospektive Studie an 315 Pferdepatienten (2004-2013). In: 23. Jahrestagung der FG "Innere Medizin und Labordiagnostik" der DVG (Innlab), 23./24. Januar 2015 in Leipzig. Tierärztl Prax K H. 2015;43:A3.

Ehlers K, Arnold C, Graneß N, Recknagel S, Snyder A, Uhlig A, Schusser GF. Endoskopische Befunde im Bereich des Pylorus und des proximalen Duodenums. In: Rackwitz R, Pees M, Aschenbach JR, Gäbel G, Hrsg. 8. Leipziger Tierärztekongress. Tagungsband 2. Leipzig, Berlin: LBH; 2016. p. 155-7.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. F. Schusser danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten und praxisrelevanten Themas, den intensiven Gedankenaustausch und die zugleich große Freiheit bei der Bearbeitung der Fragestellung. Darüber hinaus danke ich Ihnen sehr für die Möglichkeit, die wissenschaftliche Arbeit an der Dissertation mit dem praktischen Berufseinstieg an der Medizinischen Tierklinik zu verbinden, und die Chance, die Dissertation als externe Doktorandin fertigzustellen, sowie für Ihre Geduld in dieser Zeit.

Den ehemaligen und aktuellen Tierärzten und Mitarbeitern der Medizinischen Tierklinik, die mit ihrer Arbeit die Grundlage für diese Dissertation gelegt haben und ohne die es keine retrospektiv auswertbaren Patientendaten und Gastroskopien gegeben hätte, gilt mein ausdrücklicher Dank.

Insbesondere danke ich Dr. Corinna Arnold und Nicole Graneß von Herzen für ihr stets offenes Ohr, den kollegialen, fachlichen Austausch und die moralische Unterstützung während unserer gemeinsamen Zeit an der Medizinischen Tierklinik.

Bei Dr. Tatjana Sattler bedanke ich mich für die Beratung und Unterstützung bei statistischen Fragen.

Herrn Dr. Klaus Weigand aus der Pferdepraxis Hamburg danke ich herzlich dafür, dass er mir ermöglicht hat, diese Dissertation neben meiner Arbeit in seiner Praxis fertigzustellen, und Frau Dr. Julia Lübke, dass sie mir in der Endphase dieses Projektes in der Praxis den Rücken frei gehalten hat.

Den hochgeschätzten Kollegen Anke Rüsbüldt, Gerhard Assmann und Julie Pokar, die in verschiedenen Phasen meines beruflichen Weges in mein Leben getreten sind, gilt mein Dank dafür, dass sie ihr Wissen großzügig mit mir geteilt, mich von ihrer Arbeit haben lernen lassen und alle auf ihre Weise große menschliche und fachliche Vorbilder sind, ohne die ich nicht die Tierärztin wäre, die ich heute bin.

Meinen Großeltern Hanni und Uwe Ehlers danke ich für ihren unerschütterlichen Glauben an meine Fähigkeiten, die stets bestärkenden Worte und die Erfüllung so mancher Wünsche, ohne diese überhaupt aussprechen zu müssen.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Karen Ehlers und Hans-Werner Schulz-Ehlers für ihre jahrelange bedingungslose und umfassende Unterstützung auf meinem Lebensweg, ausdauerndes Korrekturlesen des Manuskripts und kritische Fragen zum richtigen Zeitpunkt.