

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Makroskopische und histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut des
Pferdes und ihre Beurteilung nach dem Sydney-System

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Wibke Vollandt
aus Düsseldorf / D

Leipzig, 2010

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Arwid Dauschies
Betreuer: Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser

Gutachter: Prof. Dr. Gerald Fritz Schusser, Medizinische Tierklinik, Leipzig
Prof. Dr. Heinz-Adolf Schoon, Institut für Veterinär-Pathologie, Leipzig

Tag der Verteidigung: 07.09.2010

Meinen Eltern zum Dank

Meinem Bruder zur Freude

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung und Problemstellung	1
2 Literaturübersicht	2
2.1 Die makroskopische Anatomie des Pferdemagens	2
2.2 Histologie des Pferdemagens	4
2.2.1 Bau der Magenwand	4
2.2.2 Pars glandularis	4
2.2.2.1 Gemischte Kardial- und Pylorusdrüsenzzone	5
2.2.2.2 Fundus- oder Eigendrüsenzzone der großen Kurvatur	5
2.2.2.3 Pylorusdrüsenzzone	5
2.2.3 Pars nonglandularis	6
2.2.4 Magendrüsen	6
2.2.5 Zelltypen der Magendrüsen	6
2.2.5.1 Schleimproduzierende Zellen	6
2.2.5.2 Belegzellen (Parietalzellen)	7
2.2.5.3 Hauptzellen	8
2.2.5.4 Weitere Zellen der Drüsen Schleimhaut	9
2.3 Magenschleimhautbarriere und weitere Schutzmechanismen der Pars glandularis	10
2.3.1 Bicarbonat-Schleimsekret	10
2.3.2 Epitheliale Regeneration	10
2.3.3 Schleimhautdurchblutung	11
2.3.4 Prostaglandin E ₂ (PGE ₂)	11
2.3.5 Speichelproduktion und Duodenalreflux	11
2.3.6 Protein und Kalzium	12
2.3.7 Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor, EGF)	12
2.4 Schutzmechanismen der Pars nonglandularis	13
2.5 Pathologische Veränderungen in der Schleimhaut des Pferdemagens	13

2.5.1 Makroskopische und mikroskopische Schleimhautveränderungen in der Pars glandularis und Pars nonglandularis	13
2.5.1.1 Erosionen und Ulzera (EGUS: equine gastric ulcer syndrome)	13
2.5.1.2 Desquamation und Verhornungsstörungen	14
2.5.1.3 Gastritis (Mensch und Pferd)	15
2.5.1.4 <i>Helicobacter</i> -like-Gastritis	16
2.5.1.4.1 Geschichte der <i>Helicobacter</i> -Forschung	16
2.5.1.4.2 Gastrale <i>Helicobacter</i> spezies	17
2.5.1.4.2.1 <i>Helicobacter</i> spp. beim Tier	17
2.5.1.4.2.2 <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)	20
2.5.1.4.2.3 Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i>	21
2.6 Methoden zum Nachweis von <i>Helicobacter</i> spp.	22
2.6.1 Histologischer Nachweis von <i>Helicobacter pylori</i>	22
2.6.2 Immunhistochemische Techniken (IHC)	22
2.6.3 Molekularbiologische Testmethoden	23
2.6.4 Mikrobiologischer Nachweis (Bakterienkultur)	23
2.6.5 Urease-Schnelltest	24
2.6.6 ¹³ C-Atemtest	24
2.6.7 ¹⁵ N-Urintest und ¹³ C-Serumtest	24
2.6.8 Stuhl-Test	25
2.6.9 Serologie	25
2.7 Makroskopische veterinärmedizinische Klassifizierung der Magenschleimhautläsionen nach MURRAY et al. (1989) und MACALLISTER et al. (1995)	25
2.7.1 Bewertungssystem nach MURRAY et al. (1989): Grad 1-4	25
2.7.2 Bewertungssystem nach MACALLISTER et al. (1995), modifiziert nach LUNDBERG (1995): Werte I-IV	26
2.8 Histologische Gastritis-Klassifizierung nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin nach STOLTE et al. 1997	26

III

2.8.1 Entstehung des Sydney-Systems nach STOLTE et al. 1990 (STOLTE 1997)	26
2.8.2 Das aktualisierte Sydney-System nach STOLTE et al. 1997 (STOLTE 1997)	27
2.8.2.1 Klassifikation	27
2.8.2.2 Graduierung der morphologischen Variablen im histologischen Bild	28
2.8.2.3 Zu graduierende Variable	29
2.8.2.3.1 <i>Helicobacter pylori</i> – Dichte	29
2.8.2.3.2 Grad der chronischen Entzündung	29
2.8.2.3.3 Graduierung der Aktivität der Gastritis	30
2.8.2.3.4 Atrophie des Drüsenkörpers	31
2.8.2.3.5 Intestinale Metaplasie	31
2.8.2.4 Andere, nicht zu graduierende Variable	33
2.8.2.4.1 Oberflächenepithel, Schleimdepletion und Erosion	33
2.8.2.4.2 Lymphfollikel	33
2.8.2.4.3 Foveoläre Hyperplasie	34
2.8.2.5 Gastritiden	34
3 Eigene Untersuchungen	37
3.1 Material und Methodik	37
3.1.1 Patientenmaterial und Anamnese	37
3.1.2 Makroskopische Befundbeschreibung des eröffneten Magens	38
3.1.3 Gewebeproben	38
3.1.3.1 Probenentnahme und Bearbeitung	38
3.1.3.2 Histologische Bearbeitung der Proben	40
3.1.3.2.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung	41
3.1.3.2.2 Warthin-Starry-Färbung	41
3.1.3.2.3 Immunhistochemie (IHC)	41

3.1.4	Mikroskopische Befundbeschreibung nach dem aktualisierten Sydney-System nach STOLTE et al. 1997	42
3.1.5	Nachweis von <i>Helicobacter-like</i> -Organismen	43
3.1.5.1	Histologischer Nachweis	43
3.1.5.2	Molekularbiologische Testmethoden	43
3.1.6	Humanmedizinische Befundbeschreibung der ätiologischen Diagnosen nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997)	45
3.2	Ergebnisse	46
3.2.1	Makroskopische Befundbeschreibung nach MURRAY et al. 1989 und nach MACALLISTER et al. 1995	46
3.2.2	Makroskopische Befundbeschreibung nach STOLTE et al. 1993	48
3.2.3	Mikroskopische humanmedizinische Beurteilung nach STOLTE et al. 1997	51
3.2.3.1	Histologische Beurteilung nach dem humanmedizinischen aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997)	51
3.2.3.2	Histologische Beurteilung anhand der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin (STOLTE et al. 1997)	53
3.2.3.3	Histologische Beurteilung anhand der Warthin-Starry-Färbung und der immunhistochemische-Reaktion nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin (STOLTE et al. 1997)	65
3.2.4	Histologische Befunde in der Drüsen Schleimhaut bei Pferden mit Nachweis von <i>Helicobacter-like</i> -Organismen	66
3.2.5	Ätiologische Diagnosen nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin (STOLTE et al. 1997)	76
3.2.6	Zusammenhang der makroskopischen und mikroskopischen Befunde	77
3.3	Ergebnisse der PCR	78

4 Diskussion	79
4.1 Methodik und Durchführung	79
4.2 Makroskopische Befunde	82
4.3 Mikroskopische Befunde	85
4.4 <i>Helicobacter-like</i> -Organismen, Häufigkeit, Lokalisation und Kolonisationsdichte	88
4.5 Einfluss der Besiedlung mit <i>Helicobacter-like</i> -Organismen auf die Gastritis und deren Behandlung	92
4.6 Ätiologische und deskriptive Diagnosen nach humanmedizinischen Kriterien	92
4.7 Veterinärmedizinische makroskopische Bewertungssysteme	95
4.8 Das humanmedizinische aktualisierte Sydney-System nach STOLTE et al. 1997	96
5 Zusammenfassung	99
6 Summary	101
7 Literaturverzeichnis	103
8 Anhänge	121
8.1 Anamneseprotokoll	121
8.1.1 Lebensalter, Geschlecht und Rasse der 60 Pferde	123
8.1.2 Klinische Diagnosen der 60 Pferde	125
8.1.3 Anamnese der 60 Pferde	128
8.2 Makroskopische Befundbeschreibung des eröffneten Magens nach STOLTE et al. (1993)	134
8.3 Makroskopische Klassifikation nach MURRAY et al. (1989)	136
8.4 Makroskopische Klassifikation nach MACALLISTER et al. (1995) modifiziert nach LUNDBERG (1995)	137
8.5 Makroskopische Beurteilung (Grading)	139
8.6 Graduierung nach dem aktualisierten Sydney-System STOLTE et al. (1997), im Vergleich dazu die makroskopische Beurteilung der Pars glandularis nach MACALLISTER et al. (1995)	141
8.7 Ätiologische oder deskriptive Diagnosen der 60 Pferde in der Pars glandularis der großen Kurvatur und dem Pylorus	146
9 Danksagungen	147
10 Lebenslauf	148

Abkürzungen :

Abb.	Abbildung	Musculus (M.)	Muskel
ACH	Acetylcholin	Nervus (N.)	Nerv
ATP	Adenosintriphosphat	Nr.	Nummer
ATPase	Adenosintriphosphatase	NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
bzw.	beziehungsweise	NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat	pg	Pikogramm
CCK	Cholecystokinin	PGE ₂	Prostaglandin E ₂
Cl ⁻	Cloridion	PGI ₂	Prostazyklin
cm	Zentimeter	RNA	Ribonukleinsäure
d	Tag	s	Sekunden
DNA	Desoxyribonukleinsäure	Tab.	Tabelle
dNTP	Desoxynucleosid-Triphosphat	TGF α	Transforming growth factor alpha
D-Zellen	Somatostatin-sezernierende Zellen	u.a.	unter anderen
ECL	Enterochromaffin-like Zellen	μ g	Mikrogramm
EGF	Epidermal growth factor	μ l	Mikroliter
ggr.	geringgradig	μ m	Mikrometer
EGUS	Equine gastric ulcer syndrome	μ M	Mikromolar
et al.	et alii	vs.	versus
g	Gramm	z.B.	zum Beispiel
GMP	gastric mucosal protection	ZNS	Zentrales Nervensystem
GRP	Gastrin releasing peptide		
G-Zelle	Gastrin-sezernierende Zelle		
h	Stunden		
H ⁺	Wasserstoffion		
HCl	Salzsäure		
HE	Hämatoxylin-Eosin Färbung		
hgrd.	hochgradig		
H.	Helicobacter		
IP3	Inositoltriphosphat		
i.v.	intravenös		
i.m.	intramuskulär		
K ⁺	Kaliumion		
kg	Kilogramm		
KGW	Körpergewicht		
l	Liter		
mg	Milligramm		
Mg	Magnesium		
mgr.	mittelgradig		
min.	Minuten		
ml	Milliliter		
mm	Millimeter		
mM	Millimolar		

1 Einleitung und Problemstellung

Zahlreiche Studien belegen die hohe Inzidenz des Auftretens von Magenschleimhautläsionen bei Fohlen und adulten Pferden. Nach MURRAY et al. (1996) treten bei 93% der Vollblüter und nach WIDENHOUSE et al. (2002) bei 50% der Fohlen, 84% der Jährlinge und 81% der adulten Pferde Veränderungen in der kutanen oder der Drüsenschleimhaut auf. Damit hat die Erkrankung eine erhebliche Bedeutung und sollte möglichst präzise diagnostiziert werden können.

Die vorliegenden Studien dazu befassen sich überwiegend mit Veränderungen der Schleimhaut im Bereich der Pars nonglandularis, während solche im Bereich der Pars glandularis kaum erkannt oder beachtet wurden. Die beim Pferd verwendeten diagnostischen Bewertungssysteme von MURRAY et al. (1989) und MACALLISTER et al. (1995) erfassen nur die makroskopischen Veränderungen, während in der Humanmedizin dafür das weltweit gültige „aktualisierte Sydney Bewertungssystem“ (STOLTE 1997) etabliert wurde, das besonders die histologischen Befunde mit einschließt. Da der Aufbau der Pars glandularis des Pferdes makroskopisch und mikroskopisch dem des Menschen ähnlich ist, war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung zu prüfen, ob das für den Menschen gültige diagnostische Bewertungssystem auch für das Pferd verwendbar und die entsprechende Graduierung und histologische Diagnostik anwendbar ist. Weitere Ziele der vorliegenden Arbeit waren, die Häufigkeit und Lokalisation der Läsionen zu untersuchen und zu prüfen, inwieweit die festgestellten Befunde mit den Vorerkrankungen korrelieren. Die histologische, immunhistologische und molekularbiologische Untersuchung der entnommenen Schleimhautproben erfolgte, in Anlehnung an die jahrzehntelangen Erfahrungen der Humanmedizin, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. C. Wittekind) und dem Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. T. Kirchner).

2 Literaturübersicht

2.1 Die makroskopische Anatomie des Pferdemagens

Die Magenentwicklung beginnt in der dritten Woche der Embryonalentwicklung mit der Bildung einer spindelförmigen Erweiterung des Darmrohres (SCHNORR 1996). Der einhölig zusammengesetzte Pferdemagen ist eine sackförmige, in sich gekrümmte Erweiterung des Verdauungsschlauches (KÖNIG u. GERHARDS 1998). 4% des Volumens des Gastrointestinaltraktes nimmt der Magen ein (CAMPBELL-THOMPSON 1991). Er besitzt beim erwachsenen Pferdes unter physiologischen Bedingungen ein Fassungsvermögen von nur 8 bis 15 Liter (FREEMAN 1982; NICKEL et al. 1995). Beim Saugfohlen ist der Magen relativ größer (DYCE et al. 1997). Der Ventriculus liegt hinter dem Zwerchfell im intrathorakalen Teil des Abdomens. Seine Längsachse verläuft schräg von links – kaudodorsal nach rechts – kranioventral. Der Saccus caecus ventriculi liegt auf der linken Körperseite im Bereich des 14. und 15. Intercostalraumes. Der Corpus ventriculi und der Pylorus befinden sich rechts zwischen dem 9. und dem 12. Zwischenrippenraum (PFEIFFER u. MAC PHERSON 1990; NICKEL et al. 1995). Die versteckte Lage des Magens macht ihn der klinischen Untersuchung schwer zugänglich (DIECKMANN u. DEEGEN 1991). Durch die stark gekrümmte Form liegen der Pylorus und die Kardia an der kleinen Krümmung nahe beieinander. Die kleine Krümmung, Curvatura minor, zeigt nach dorsal und trägt eine deutliche Einziehung, die Incisura angularis. Die große Krümmung, Curvatura major, weist nach ventral. Dem Magenkörper, Corpus ventriculi, ist links der Magengrund, Fundus ventriculi, mit der dorsal gerichteten, gasgefüllten Magenblase, Saccus caecus ventriculi, blindsackartig vorgelagert. Der Saccus caecus überragt die Kardia dorsal und liegt am weitesten kaudal, in Höhe des 14.-15. Interkostalraumes (KÖNIG u. GERHARDS 1998). Zwischen Kardia und Pylorus verläuft an der kleinen Krümmung die Magenrinne, Sulcus ventriculi. Der nach rechts gerichtete Pförtner, Pylorus, öffnet sich in das Duodenum. Er besteht aus einem erweiterten, höhlenartigen Anteil, Antrum pyloricum, und einem engen, kanalartigen Abschnitt, Canalis pyloricus (KÖNIG u. GERHARDS 1998) (Abb.1, Seite 3). Der Pylorus selbst ist kreisförmig. Er öffnet sich zwei bis drei Mal pro Minute und schließt sich dann bei fast allen Pferden wieder vollständig (FÖRSTER 1990).

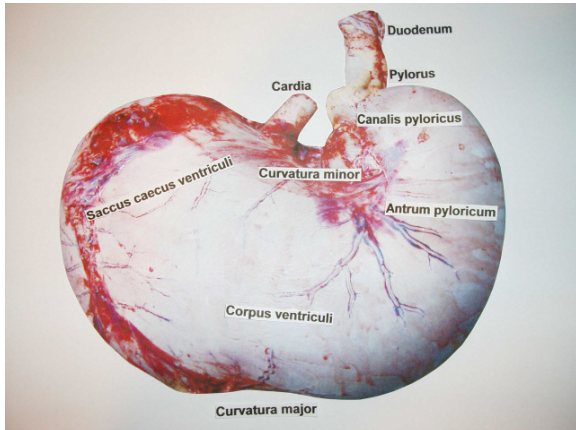


Abb. 1: Magen (Gaster), (Originalfoto, Magen gefüllt mit Nahrungsbrei)

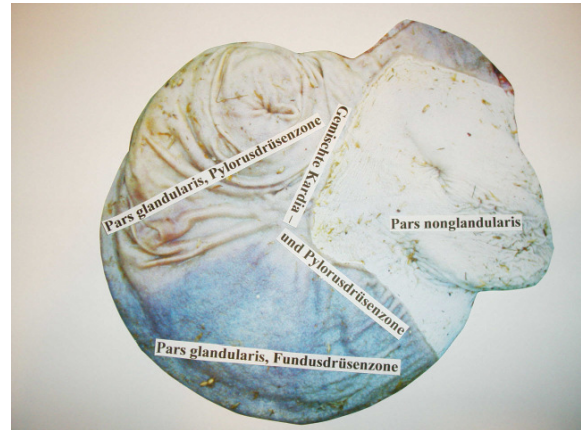


Abb. 2: Zonen der Magenschleimhaut (Originalfoto, Innenansicht eines Pferdemagens)

Die den zusammengesetzten Magen des Pferdes charakterisierende kutane, drüsenlose Schleimhaut der umfangreichen Pars nonglandularis ist von milchig weißer Farbe. Sie kleidet nicht nur den großen Saccus caecus ventriculi vollständig aus, sondern greift auch auf den Korpus des Magens über (NICKEL et al. 1995). Beim neugeborenen Fohlen ist die Pars nonglandularis sehr dünn und rosa bis transparent (MURRAY u. PIPERS 2001). Eine wulstige, gezackte Linie, der Margo plicatus, bildet die deutliche Grenze der Pars nonglandularis zur Pars glandularis. Am nicht stark gefüllten Magen erkennt man den Verlauf des Margo plicatus auch äußerlich an einer seichten Ringfurche. Die mit deutlichen Foveolae und Areae gastricae ausgestattete, braunrote Region der Glandulae gastricae propriae der Magenschleimhaut sowie ihre gelblich – blaßrote Region der Pylorusdrüsen sind von typischer Beschaffenheit (NICKEL et al. 1995). Makroskopisch ist oft eine feine Gitterstruktur zu sehen (MURRAY u. PIPERS 2001). Eine Kardiadrüsenzzone wird durch wenige, dem Margo plicatus entlang eingestreute Kardiadrüsen angedeutet (NICKEL et al. 1995) (Abb. 2).

2.2 Histologie des Pferdemagens

2.2.1 Bau der Magenwand

Die Magenwand besteht von innen nach außen aus einer Schleimhaut, Tunica mucosa, einer Muskelhaut, Tunica muscularis, und aus einem Bauchfellüberzug, der Tunica serosa. Die Tunica mucosa zeigt eine Schichtung in Lamina epithelialis, Lamina propria mucosae, Lamina muscularis mucosae und Tela submucosa (NICKEL et al. 1995). Die Tunica muscularis des Magens besteht aus einer äußeren Längs – und einer inneren Ringmuskelschicht. Hinzu kommt eine dritte, für den Magen charakteristische Muskellage, die sich aus den Fibrae obliquae internae zusammensetzt (NICKEL et al. 1995). Die Ringmuskelfasern sind besonders stark am Pyloruskanal (TWEDT u. MAGNE 1989). An diesem Magenabschnitt sind daher besonders ausgiebige peristaltische Wellen möglich (NICKEL et al. 1995).

2.2.2 Pars glandularis

Die Drüenschleimhaut zeigt auf ihrer höckrigen Oberfläche wulstige Felder, die Areae gastricae. Diese sind zusammengesetzt aus einer großen Zahl leistenförmiger Erhebungen, zwischen denen grübchenförmige Vertiefungen, die Foveolae gastricae, gelegen sind. Ein einfaches, hochprismatisches Epithel bedeckt die Oberfläche und kleidet auch die Grübchen aus. Es sind mukoide Zellen, die Schleim produzieren, der in dünner Schicht die Oberfläche der Schleimhaut überzieht (NICKEL et al. 1995). Im letzten Monat der Trächtigkeit ist beim Fetus noch keine Mukusproduktion nachzuweisen. Die Ausdifferenzierung der Pars glandularis findet in den ersten zwei Lebenswochen statt (MURRAY 1999a/b).

In die Propria eingelagert finden sich in der Pars glandularis des Magens drei Drüsenarten (Glandulae gastricae). Dies sind 1. die Fundus – oder Eigendrüsen (Glandulae gastricae propriae), 2. die Pylorusdrüsen (Glandulae pyloricae) und 3. die Kardiadrüsen (Glandulae cardiacaе). Sie nehmen bei den verschiedenen Tieren unterschiedlich große Flächen der Schleimhaut ein, die nur bei Mensch und Fleischfresser mit den Magenabschnitten übereinstimmen, und man spricht demnach, bei diesen Spezies, von der Zone der Kardiadrüsen, der Fundus – oder Eigendrüsen und der Pylorusdrüsen (NICKEL et al. 1995) (Abb. 2, Seite 3). Diese in der Lamina propria mucosae gelegenen Magendrüsen werden von einem feinfaserigen Bindegewebe umgeben. Kollagene (Typ I und III) und elastische Fasern bilden retikuläre Geflechte (LIEBICH 2004). Dieses subepitheliale Gewebe ist reich an

vegetativen Nervengeflechten, deren Ganglien in der Tela submucosa liegen. Kapillarnetze legen sich manschettenartig den Schlauchdrüsen außen an. Einzelne glatte Muskelzellen durchziehen bis nahe der Schleimhautoberfläche die Lamina propria mucosae. Es sind Abspaltungen der Lamina muscularis mucosae, die als durchgehende Muskelschicht die Schleimhaut zur Tela submucosa abgrenzt (LIEBICH 2004). Glatte Muskelzellen durchziehen bis nahe der Schleimhautoberfläche die Lamina propria mucosae. Sie unterstützen den Transport des Sekrets in den Schlauchdrüsen und dienen der Feinabstimmung der Kontraktionsfähigkeit der Tunica mucosa. Diese glatten Muskelzellen sind Abspaltungen der Lamina muscularis mucosae, die als durchgehende Muskelschicht die Schleimhaut zur Tela submucosa abgrenzt (LIEBICH 2004).

2.2.2.1 Gemischte Kardial- und Pylorusdrüsenzzone

Die Schleimhaut der Kardialdrüsenzzone enthält verästelte und aufgeknäuelte seröse Drüsen. Auffallend ist ferner an diesem Schleimhautabschnitt der Reichtum an Zellen aus dem mononukleären Phagozytensystem (MPS), teils in Form von Lymphknötchen (MALT= Mukosa assoziiertes lymphatisches Gewebe), teils in mehr diffuser Anordnung. Beim Pferd umfasst sie nur einen schmalen Streifen von Kardial- und Pylorusdrüsen, der sich zwischen den Margo plicatus der Pars nonglandularis und die Zone der Glandulae gastricae propriae einschleibt (NICKEL et al. 1995).

2.2.2.2 Fundus- oder Eigendrüsenzzone der großen Kurvatur

Die Schleimhaut der Fundus- oder Eigendrüsenzzone ist dick, braunrötlich und unregelmäßig gefleckt. Die Glandulae gastricae propriae sind dicht gelagerte Drüsenschläuche, die mit engerem Halsstück zu mehreren in die Magengrübchen einmünden. Die Wand der Drüsenschläuche wird von zwei Zellarten, den Haupt- und den Belegzellen, gebildet. Hinzu kommen die den Halsteil des Drüsenschlauches auskleidenden Nebenzellen (FREEMAN 1982; NICKEL et al. 1995).

2.2.2.3 Pylorusdrüsenzzone

Die Schleimhaut der Pylorusdrüsenzzone ist dünner als die vorher beschriebene, zeigt grau gelbe oder grauweiße Färbung und trägt meist hohe, grobe Falten. Ihre Drüsen, die mukösen Pylorusdrüsen, Glandulae pyloricae, sind oft stärker verästelt und geschlängelt als die Glandulae gastricae propriae und münden in tiefere Magengrübchen als jene. Beim Pferd

erstreckt sich diese Zone auf das Antrum pyloricum und den Canalis pyloricus (NICKEL et al. 1995).

2.2.3 Pars nonglandularis

Die kutane Magenschleimhaut der Pars nonglandularis kann leicht gefältelt sein. Sie ist glatt, derb und trägt auf einem deutlichen Papillarkörper ein verhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel. Gegen die Drüsenschleimhaut setzt sie sich scharf ab und bildet beim Pferd eine wulstige, gezackte Grenzlinie, den Margo plicatus (NICKEL et al. 1995). Zwischen dem 150. und 270. Trächtigkeitstag besteht die kutane Magenschleimhaut des Fetus aus 8 bis 10 Zellschichten, die von einer Schicht Basalzellen ausgeht. Bis zum letzten Monat der Trächtigkeit entstehen weitere Schichten an Basalzellen. In den ersten zwei Lebenswochen kommt es zu einer Epithelhyperplasie mit Vermehrung der Zellschichten und einer Dickenzunahme der keratinisierten Schicht (MURRAY 1992b; MURRAY u. MAHAFFEY 1993; MURRAY 1999a/b).

2.2.4 Magendrüsen

Für die Verdauung der Nahrung werden von Mukosazellen und exokrinen Drüsen Verdauungsenzyme und Sekrete in den Magen abgegeben. Die Mukosa besteht aus einem einschichtigem Zylinderepithel, das durch Exozytose und Zellexfoliation zytoprotektiven Schleim sezerniert. Die Regenerationszeit der Mukosa ist kurz und beträgt 3 Tage. (ARNOLD 2006).

2.2.5 Zelltypen der Magendrüsen

2.2.5.1 Schleimproduzierende Zellen

Das gesamte einschichtige Oberflächenepithel der Drüsenschleimhaut wird von einem schleimproduzierenden Zelltyp gebildet. Die gleichen Zellen bilden die Oberfläche der Magengrübchen (Foveolae gastricae) und kommen, zusammen mit Belegzellen, im Isthmus der Magendrüsen vor. Von diesen Zellen lässt sich histologisch ein weiterer schleimproduzierender Zelltyp unterscheiden. Dabei handelt es sich um die im Drüsenhals der Mageneigendrüsen vorkommenden Zellen (Mucous neck cells oder Nebenzellen), sowie um solche der Kardial- und Pylorusdrüsen (JUBB et al. 1993). Diese produzieren Schleim (Muzin), der die gesamte Pars glandularis in einer Schicht als visköses Gel überzieht. Er macht die Schleimhaut gleitfähig und schützt sie vor mechanischen und chemischen Schäden.

Die Schleimschicht muss ständig intakt gehalten bzw. erneuert werden, da sie dauernden mechanischen und enzymatischen Angriffen ausgesetzt ist. Hauptbestandteile des Schleims sind unterschiedliche Glykoproteine (Muzine) (SCHMIDT u. THEWS 1997). Neben Schleim wird vom Obeflächenepithel auch Bicarbonat aktiv sezerniert. Der Transport ist elektroneutral und verläuft wahrscheinlich im Austausch gegen Cl^- (HCO_3^- - Cl^- - Austauscher) (SCHMIDT u. THEWS 1997). Allen gemeinsam ist die positive PAS-Reaktion (Perjodsäure-Schiff-Reaktion), mit der sich besonders das apikale Plasma intensiv anfärben lässt. Das Zytoplasma dieser Zellen enthält unterschiedliche Mengen an Sekretgranula, Ribosomen und raues endoplasmatisches Retikulum. Unter physiologischen Bedingungen finden Mitosen nur in einer schmalen Zone im Bereich des Isthmus und des oberen Drüsenhalses statt. In diesem Bereich vorkommende Zellen (mucous neck cells) und undifferenzierte Stammzellen sind für die ständige Erneuerung des Epithels durch Proliferation und Differenzierung verantwortlich. Aus ihnen gehen sowohl die Schleimzellen des Drüsenhalses, der Magengrübchen und der Schleimhautoberfläche als auch die Belegzellen hervor (JUBB et. al. 1993).

2.2.5.2 Belegzellen (Parietalzellen)

Die Belegzellen der Glandulae gastricae propriae werden auch als oxyntic cells (parietal cells) bezeichnet, was auf deren einzigartige sekretorische Fähigkeiten hinweist, durch die es zur Bildung der Magensäure kommt (ITO 1987; SACHS u. WALLMARK 1989). Dieser Zelltyp kommt am häufigsten im Halsteil und Isthmus der Mageneigendrüsen vor. Des Weiteren findet man ihn regelmäßig im Fundusbereich der Eigendrüsen, teilweise auch ohne gleichzeitiges Vorkommen von Hauptzellen. Vereinzelt befinden sich Belegzellen auch in den Magengrübchen und an der Schleimhautoberfläche zwischen den mukoiden Zellen. Auch in den Übergangszonen zur Kardiadrüsenregion bzw. zur Pylorusdrüsenregion können sie vorkommen (ITO 1987). Die von den Belegzellen unter Mitwirkung der Carboanhydrase gebildeten H^+ -Ionen werden mit Hilfe einer H^+ / K^+ -Adenosintriphosphatase (ATPase) in intrazelluläre Canaliculi gepumpt. Die HCl-Sekretion ist somit energieabhängig und aktiv. Parietalzellen besitzen Tubulovesikel, deren Membran die H^+ / K^+ -ATPase enthält, und intrazelluläre Canaliculi, die an der apikalen Seite der Zellen in das Magenlumen einmünden. Nach Stimulation fusionieren die Tubulovesikel mit den Membranen der Canaliculi und die Protonenpumpe wird eingebaut (SCHMIDT u. THEWS 1997). Die Energiequelle für den aktiven Transport von Protonen aus Belegzellen in den Magensaft ist ATP. Durch die Aktivität der H^+ / K^+ -ATPase wird im gleichen Verhältnis H^+ gegen K^+ ausgetauscht (MERRITT et al. 1996). H^+ entstammt der Kohlensäure, wobei äquivalente HCO_3^- -Mengen

entstehen. HCO_3^- tritt im Austausch gegen Cl^- in das Blut über. Auf dem Höhepunkt dieses Vorganges kommt es zur Alkaliflut im venösen Blut des Magens. Mit den H^+ -Ionen werden auch Cl^- und K^+ -Ionen passiv über spezielle Kanäle in das Lumen abgegeben. Dem Transport der Ionen folgt ein osmotisch bedingter Wasserstrom in das Magenlumen, der zur Speiseverdünnung und Angleichung der Osmolarität dient. Die Salzsäure des Magensaftes aktiviert das Pepsinogen, tötet Mikroorganismen ab und denaturiert (vergällt) noch vorhandene Nahrungsproteine (SCHMIDT u. THEWS 1997). Neben der Salzsäure (HCl) – Produktion wird ein Intrinsic-Faktor in den Belegzellen sezerniert. Dabei handelt es sich um ein Glykoprotein, welches entscheidend für die Resorption von Vitamin B12 im Ileum ist (SCHMIDT u. THEWS 1997). Die Belegzellen besitzen Rezeptoren für Azetylcholin, Histamin und Gastrin (SACHS u. WALLMARK 1989), die eine funktionelle Einheit bilden und eine Feinregulation der HCl -Sekretion erlauben. Die intrazelluläre Wirkung dieser Mediatoren wird durch cAMP (Histamin) oder IP_3 (Azetylcholin, Gastrin) vermittelt. Bei maximaler Sekretion können die Protonensekretion und das Sekretvolumen bis um das Zehnfache gesteigert werden (SCHMIDT u. THEWS 1997). Belegzellen differenzieren sich aus den Mucous neck cells des Isthmus und sind relativ langlebig, d. h. Wochen bis Monate. Aufgrund ihrer hohen Mitochondrienzahl lassen sie sich gut mit Eosin anfärben (JUBB et al. 1993).

2.2.5.3 Hauptzellen

Die Hauptzellen sind langlebige Zellen, die sich wahrscheinlich aus Stammzellen aus dem Bereich des Isthmus differenzieren. Möglich erscheint aber auch eine autonome Erneuerung dieser Zellen durch Teilung (JUBB et al. 1993). Entsprechend ihrer Funktion kommen Hauptzellen (peptic cells), vermischt mit Parietalzellen vor. Teilweise besteht durch sogenannte tight-junctions ein extrem enger Kontakt zwischen diesen zwei Zelltypen (HIRSCHOWITZ 1984). Das basale Zytoplasma dieser Zellen ist aufgrund des reichlich vorhandenen rauhen endoplasmatischen Retikulums und freier Ribosomen stark basophil. Die apikal gelegenen Sekretgranula enthalten das Pepsinogen (ITO 1987; MURRAY 1992d). Bei histologischen Routinepräparaten erscheinen die Granula nicht angefärbt, und der apikale Bereich erscheint schaumig (BANKS 1984). In Form von Exozytose wird das Pepsinogen in das Drüsenlumen sezerniert (HIRSCHOWITZ 1984). Das Pepsinogen wird im Lumen des Magens in acht verschiedene Pepsine umgewandelt. Die Wirkungsoptima für ihre enzymatische Aktivität liegt zwischen pH-Wert 1,5 – pH 2,5. Sie spalten Proteine des mageneigenen Schleims, der dann kurzketzig, wasserlöslich und besser lubrizierend wird, was

für das Gleiten der Nahrung wichtig ist. Hauptzellen sind außerdem für die Bildung und Transport von einem Intrinsic factor ins Lumen verantwortlich (JENSEN - JAROLIM et al. 2006).

2.2.5.4 Weitere Zellen der Drüsen Schleimhaut

Außer exokrinen Zellen befinden sich in der Drüsen Schleimhaut des Magens eine Reihe verschiedener Zellen mit endokriner oder parakriner Funktion. Aufgrund der Anfärbbarkeit werden diese Zellen häufig als enteroendokrine oder argentaffine Zellen bezeichnet. Es handelt sich um kleine, pyramidale oder ovale Zellen die sich zwischen den Drüsenzellen und der Basalmembran befinden (BANKS 1986; UDE 1994). Die vergleichsweise geringe Anzahl dieser Zellen, das Vorkommen gemischter Zellpopulationen und die Produktion mehrerer Hormone von einem Zelltyp erschweren ihre Identifikation durch histologische Techniken. Durch Radioimmuntest und immunozytochemische Techniken ist es möglich, die unterschiedlichen Zelltypen zu unterscheiden (ITO 1987). Zu den wichtigsten dieser endokrinen Zellen gehören die Gastrin (G)-Zellen des neuroendokrinen APUD Systems (amine precursor uptake and decarboxylation), die das Gewebshormon Gastrin produzieren, welches die Säureproduktion fördert (ARGENZIO 1990; MURRAY 1992d; JENSEN-JAROLIM et al. 2006). G-Zellen sind die am häufigsten auftretenden endokrinen Zellen im Bereich der equinen Pylorusdrüsenzzone und im Gebiet der kleinen Kurvatur. Im Fundusbereich sind sie nicht zu finden (KITAMURA et al. 1984; SCHWEIGHOFER 1993; KRAFT u. DÜRR 1995). Die Gastrinproduktion wird durch die Nahrung im Magen stimuliert. Besonders voluminöse Rationen (Rauhfutter) oder eine sekundäre Magendilatation bewirken einen Anstieg der Gastrinproduktion (SCHUSSER u. OBERMAYER-PIETSCH 1992; SANDIN et al. 1998). Ein Zusammenhang zwischen Stress und Gastrinproduktion konnte nicht gefunden werden (SANDIN et al. 1998). Die Somatostatin sezernierenden D (delta)-Zellen kommen in der Pylorusregion und auch im Fundusbereich vor (KITAMURA 1984; SCHWEIGHOFER 1993). Somatostatin wirkt inhibitorisch auf die Magensekretion. Die ausschließlich im Magen vorkommenden ECL-Zellen (enterochromaffin-like Zellen) sezernieren Histamin. Das Histamin greift an den H₂-Rezeptoren der Belegzellen an und fördert somit die HCl-Produktion (ITO 1987; MURRAY 1992b/d; JENSEN-JAROLIM et al. 2006). Immunhistochemische Untersuchungen beim Pferd haben gezeigt, dass sich Gastrin-immunoreaktive Zellen vorwiegend im Drüsenhalsbereich der Pylorusdrüsenregion befinden. Zahlreiche Somatostatin-immunreaktive Zellen wurden dagegen vorwiegend in der Kardial- und Fundusdrüsenregion gefunden. Gleichzeitig sind zahlreiche Zellen dieser Regionen

Glicentin und Glukagon positiv. Ihre Verteilung weist auf Unterschiede der hormonellen Regulation des Magens beim Pferd gegenüber anderen Monogastriern hin, bei denen in der Pylorusdrüsenregion Somatostatin sezernierende Zellen am häufigsten vorkommen (KITAMURA et al. 1984).

2.3 Magenschleimhautbarriere und weitere Schutzmechanismen der Pars glandularis

Im Bereich des Verdauungstraktes ist nur die Magenschleimhaut in der Lage, eine hohe H^+ -Konzentration über längere Zeit im Lumen aufrechtzuerhalten, während H^+ -Ionen in den anderen Abschnitten sofort resorbiert werden. Damit stellt die Magenschleimhaut eine Barriere gegen eine Rückdiffusion von sezernierten Wasserstoffionen dar. Morphologisch erkennbare Komponenten dieser Barriere sind die Schleimschicht (LICHTENBERGER 1993), die apikale und die basale Membran des Oberflächenepithels, sowie die besonderen Gefäßstrukturen der Mukosa (ARNOLD 2006).

2.3.1 Bicarbonat - Schleimsekret

Die Bicarbonatsekretion hängt von der Säurekonzentration im Lumen, der mechanischen Dehnung und der endogenen Prostaglandinkonzentration ab. Das hydrophobe Glykoproteingel, der Mukus, verhindert den Säure- und Pepsinkontakt mit der Schleimhaut und dient somit als mechanischer Kontaktschutz (HOJGAARD et al. 1996; ANDREWS et al. 1999c). Die bikarbonatreiche Muzinschicht ist beim Menschen 200 μm dick (RADEMAKER u. HUNT 1990). Die Schleimschicht kann von der Seite des Magenlumens zwar Wasserstoff-, von der Seite der Zelloberfläche aber auch Bicarbonationen aufnehmen, was zu einer protrahierten Neutralisation führt. So wird der physiologische pH-Wert der Schleimhautoberfläche aufrechterhalten (GEOR u. PAPICH 1990; HOJGAARD et al. 1996; ANDREWS et al. 1999c).

2.3.2 Epitheliale Regeneration

Eine schnelle Reparatur von kleinen Läsionen erfolgt durch die Migration von angrenzenden Zellen, welche innerhalb von Minuten stattfindet. Diese Epithelzellregeneration benötigt keine Zellproliferation (RADEMAKER u. HUNT 1990; GEOR u. PAPICH 1990; DE NOVO 1993; ANDREWS et al. 1999).

In der menschlichen Schleimhaut können sich Belegzellen innerhalb von 3 Tagen, Nebenzellen und endokrine Zellen innerhalb von 5 Tagen und Hauptzellen innerhalb von 15

Tagen nach Traumatisierung aus undifferenzierten Zellen des Oberflächenepithels entwickeln. Der Drüsenhals ist als eine Indifferenzzone anzusehen, von der aus sowohl Oberflächenepithelien, als auch Hauptzellen gebildet werden können (OEHLERT 1978).

2.3.3 Schleimhautdurchblutung

Durch erhöhten Blutfluss werden Sauerstoff und Nährsubstrate für die Zellen und somit für die Produktion der Schleim- und Bicarbonatschutzschicht befördert. Ebenso werden über das Blut die H^+ -Ionen abtransportiert (GEOR u. PAPICH 1990; BURROWS 1991; HOJGAARD et al. 1996; ANDREWS et al. 1999c). Nach REDDY et al. (1977) ist die Schleimhautdurchblutung in der Pars glandularis sehr viel höher als in der Pars nonglandularis. Je nach der Sekretions- und Absorptionsleistung variiert der Blutfluss. Der mukosalen Durchblutung kommt im Hinblick auf den Schleimhautschutz eine grundlegende Bedeutung zu. Sie spielt in der Stressulkuspathogenese beim Menschen (GARRICK et al. 1989) und hier besonders bei Intensivpatienten eine große Rolle (GLOTZER 1988).

2.3.4 Prostaglandin E_2 (PGE_2)

Prostaglandin E_2 wird in den Magenschleimhautzellen, glatten Muskelzellen und Mastzellen gebildet und freigesetzt. Prostaglandine sind Gewebshormone, welche aus ungesättigten Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure entstehen (LÖFFLER u. PETRIDES 1998).

Aufgabe des Prostaglandin E_2 ist die Suppression der HCl-Sekretion, die Förderung der Schleimproduktion und der Bicarbonatsekretion. Des Weiteren unterstützt das Prostaglandin E_2 die Epithelwiederherstellung (Zellregeneration) und die Schleimhautdurchblutung in Form einer Vasodilatation (GORDON u. KAUFFMAN 1981; COLLINS u. TYLER 1985; GEOR u. PAPICH 1990; BURROWS 1991; ANDREWS et al. 1999c).

2.3.5 Speichelproduktion und Duodenalreflux

Beim Pferd erfolgt die Säureproduktion unabhängig von der Futtermittelaufnahme kontinuierlich über 24 Stunden (h) (CAMPBELL-THOMPSON u. MERRITT 1987a/b; MERRITT 2003). Bei einem Futterentzug über 24 h sinkt der pH-Wert auf weniger als 2, da die Speichelproduktion reduziert erfolgt (MURRAY 1993; MURRAY u. SCHUSSER 2003). Nach MURRAY et al. (1996) entwickeln alle Pferde bei zunehmender Dauer des Futterentzuges innerhalb von 48 Stunden Erosionen und Ulzera in der kutanen Magenschleimhaut. Der pH-Wert des Speichels liegt über 8 (CAMPBELL-THOMPSON u.

MERRITT 1987b). Die Speichelproduktion ist stark abhängig von der Art des Futters. Pro 1 kg Heu wird 6 l Speichel produziert wohingegen bei 1 kg Pellets nur 1,7 l Speichel (VERVUERT u. COENEN 2004). Die kontinuierliche tägliche Futteraufnahme über 12–16 h gewährleistet einen regelmäßigen Speichel- und Chymusfluss und die gemessenen pH-Werte im Magen unterschreiten dabei selten Werte unter pH 4 (VERVUERT u. COENEN 2004).

Beim Fohlen führt die Milch im Magen zu einem pH-Wert Anstieg. Wenn die Saugfrequenz auf über 20 min. ansteigt, sinkt der pH-Wert, da die Säureproduktion kontinuierlich weitergeht. Zusätzlich geht die Speichelproduktion zurück und es kommt zu einem längeren Säurekontakt mit der Schleimhautoberfläche (BAKER 1992; BAKER u. GERRING 1993a/b).

Die Gastrinproduktion in den G-Zellen des Magens regt die Magensäuresekretion an und gleichzeitig wird im proximalen Duodenum Na^+ und Cl^- reiche Flüssigkeit produziert. Dieser Duodenalreflux verdünnt primär den sauren Mageninhalt und schützt so indirekt die Magenschleimhaut (KITCHEN et al. 2000; SANCHEZ et al. 2001).

2.3.6 Protein und Kalzium

Protein und Kalzium sind indirekt puffernde Substanzen. Bei Ratten führt eine erhöhte Kalziumfütterung zu einer erhöhten Kalziumresorption, wodurch das extrazelluläre und das intrazelluläre Kalzium in den Parietal- und Gastrin (G-) Zellen ansteigt. Das cAMP sinkt ab und damit die Produktion der Magensäure. Reichlich Protein und Kalzium befindet sich im Luzerneheu, das somit eine starke Pufferkapazität besitzt (NADEAU et al. 2000).

2.3.7 Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor, EGF)

Der epidermal growth factor befindet sich in größeren Konzentrationen im Speichel, in der Milch und im Urin. Der Wachstumsfaktor hat einen direkten Effekt an der Gastrointestinalmukosa (MURRAY et al. 1992). Der EGF unterstützt die DNA-Synthese, die Proliferation der Schleimhautzellen, fördert die Prostaglandinsynthese (ANDREWS et al. 1999c), hemmt die Säuresekretion der Belegzellen (HATT u. MANSON 1988) und bewirkt damit einen Schleimhautschutz.

Des Weiteren wird auch die gastroduodenale Motilität den protektiven Faktoren zugerechnet, da eine gestörte bzw. verminderte Magen-Darm-Tätigkeit zu einer Säureakkumulation im Magen führen kann (MCCALLUM et al. 1981).

2.4 Schutzmechanismen der Pars nonglandularis

Die protektiven Faktoren der kutanen Schleimhaut des Pferdes sind vergleichend zur menschlichen Oesophagusschleimhaut untersucht worden. Dabei hat sich ergeben, dass die Schutzmechanismen die gleichen zu sein scheinen (MURRAY 1992b/c/d). Zu den Mechanismen, die die menschliche Oesophagusschleimhaut vor der angreifenden Säure schützen, werden die interzellulären Tight-Junctions, die interzelluläre H⁺-Pufferung durch Bicarbonat und die intrazelluläre H⁺-Pufferung gezählt (TOBEY u. ORLANDO 1991). Beim erwachsenen Pferd reagiert die kutane Schleimhaut mit epidermaler Hyperplasie auf eine erhöhte Azidität im Magen (MURRAY 1992a; PÖCHLAUER 1999). Bei Menschen mit Refluxoesophagitis verdickt sich hauptsächlich die Basalzellschicht (ISMAIL-BEIGI et al. 1970). Bei neugeborenen Fohlen verdickt sich physiologisch die kutane Schleimhaut von Geburt an bis zu einem Lebensalter von 2 Wochen, während die Azidität im Magen langsam zunimmt (MURRAY 1992a). Nach MACALLISTER et al. (1994) heilen Läsionen in der Pars nonglandularis langsamer als solche in der glandulären Schleimhaut, da die Pars glandularis effektivere Schutz- und Reparaturmechanismen aufzuweisen hat.

2.5 Pathologische Veränderungen in der Schleimhaut des Pferdemagens

2.5.1 Makroskopische und mikroskopische Schleimhautveränderungen in der Pars glandularis und Pars nonglandularis

2.5.1.1 Erosionen und Ulzera (EGUS : equine gastric ulcer syndrome (MURRAY 1988; ANDREWS u. NADEAU 1999; ANDREWS et al. 1999b/c; MACALLISTER 1999; MURRAY 2003 u. 2005)

EGUS entsteht, wenn es zu einer Imbalance zwischen protektiven und aggressiven Faktoren an der Magenschleimhaut kommt. Überwiegen die aggressiven Faktoren, entwickeln sich Erosionen und Ulzera (ANDREWS u. NADEAU 1999; ANDREWS et al. 1999c).

Bei Erosionen und Ulzerationen in der Veterinärmedizin und der Humanmedizin handelt es sich um Defekte, die sich hinsichtlich ihrer Tiefenausdehnung unterscheiden. Die Grenze stellt dabei definitionsgemäß die Lamina muscularis mucosae dar. Defekte oberhalb dieser Grenze werden als Erosionen, solche, die unterhalb der Grenze sind, als Ulzera bezeichnet (KAWAI u. MISAKI 1991). Die histologische Unterscheidung zwischen Erosion und Ulzeration stellt keine akademische Frage dar, sondern ist für die prognostische Bewertung

einer möglichen „restitutio ad integrum“ von ausschlaggebender Bedeutung (KAWAI u. MISAKI 1991). Mittels Gastroskopie sind Ulzera von Erosionen zu unterscheiden, jedoch die Tiefe der Erosionen nicht, so ist die Bezeichnung Magenläsionen gerechtfertigt und diese kann durch Biopate präzisiert werden (DÖRGES 1994; DÖRGES et al. 1995). Bei einem deutlich von der Umgebung abgegrenzten Defekt mit unregelmäßig aufgewölbtem Randbereich und hämorrhagischem oder aktiv blutendem Grund ist die Bezeichnung eines Ulkus berechtigt (DÖRGES 1994). Das akute Magenulkus wird von Granulationsgewebe wallartig umbaut und wird so mit der Zeit zu einem chronischen Ulkus. Eine Heilung, mit Entstehung einer Ulkusnarbe, aber auch eine Perforation, und weitere Blutungen im Zusammenhang mit Gewebenekrosen im Zentrum des Ulkus, ist möglich (MUGGENBURG et al. 1964; BAKER u. ELLIS 1981). Bei Untersuchungen von Magenläsionen beim Fohlen stellten sich Geschwüre in der Pars nonglandularis kraterförmig mit nekrotischem Material in der Tiefe dar. Histopathologisch zeigte sich häufig, dass es sich korrekterweise nur um Erosionen der Mukosa ohne Einbeziehung der Submukosa handelt (SWEENEY 1992). Bei einer post mortem Untersuchung, bei der die Mägen von 169 Rennpferden zur Untersuchung kamen, wurde das makroskopische Erscheinungsbild mit den histologischen Befunden der Läsionen verglichen. Die Untersucher kamen zu dem Ergebnis, dass die Läsionen häufig tiefer reichten, als bei der makroskopischen Untersuchung angenommen wurde. Sie schlussfolgerten, dass vermutlich ein Ulkus vorliegt, wenn im Grund der Läsion Anzeichen geröteten Granulationsgewebes vorhanden sind (JOHNSON et al. 1994).

2.5.1.2 Desquamation und Verhornungsstörungen

Unter Desquamation wird ein Prozess verstanden, in dessen Verlauf sich epitheliale Anteile der kutanen Magenschleimhaut ablösen. Histologisch variiert das Bild und reicht von Anteilen der oberflächlichen Hornschicht über wenige Zellschichten des Stratum corneum bis zur Beteiligung auch tiefer liegender Epithelzellen (MURRAY et al. 1987). Die Desquamation stellt bei Fohlen, die jünger als 4 Wochen alt sind, einen häufigen Befund dar, welcher als physiologisch angesehen wird (MURRAY et al. 1987; ADAMSON u. MURRAY 1990; CAMPBELL-THOMPSEN u. MERRITT 1990). Dennoch scheint sie prädisponierend für das Entstehen von Läsionen in diesem Bereich zu sein. Durch unvollständige Ablösung verzögert sich die Epithelerneuerung und Keratinisierung, so dass sich der Kontakt der tiefer gelegenen Epithelschichten zu den aggressiven Faktoren des Magensaftes verlängert (MURRAY 1989a/b/c). In histologischen Präparaten aus solchen Arealen erscheinen die oberflächlichen Epithelschichten vermehrt keratinisiert. Derartige Hyperkeratosen werden als

Reaktion der Schleimhaut der Pars nonglandularis auf chronische Irritation und Entzündung gewertet (MURRAY 1989a/c; CAMPBELL-THOMPSON u. MERRITT 1990). Sie treten aber ebenso bei aktiven Ulzerationen und während der Heilungsphase von Ulzerationen auf (MURRAY 1992a/b/c/d).

2.5.1.3 Gastritis (Mensch und Pferd)

Die Diagnose Gastritis ist eine endoskopische und eine histologische Diagnose, die auf endoskopisch gewonnenem Biopsiematerial aus dem vitalen Magen beruht (STOLTE u. HEILMANN 1989; RÖSCH 1991; RUBIN 1992). Nachdem WARREN und MARSHALL im Jahre 1983 bereits bekannte Stäbchenbakterien im Magen des Menschen wiederentdeckten, und im weiteren Verlauf klar wurde, dass über 80 % der entzündlichen Schleimhautveränderungen beim Menschen durch diese Bakterien der Spezies *Helicobacter pylori* induziert werden (WARREN u. MARSHALL 1983; MARSHALL et al. 1984), erarbeitete die Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eine neue Gastritis-Klassifikation (STOLTE u. HEILMANN 1989). Ein Jahr später entstand mit dem „Sydney-System“ eine neue weltweite Gastritis-Klassifikation, die aus einem endoskopischen und einem histologischen Teil besteht. Damit ist erstmals in der Geschichte der Humanmedizin eine ätiopathogenetische Gastritis-Diagnose als Basis für eine kausale Therapie gegeben (SCHULTES 1991).

Die akute Gastritis ist makroskopisch beim Menschen und beim Pferd mit Hyperämie und Ödembildung der Schleimhaut, gelbroter Schleimhautfarbe und vermehrter Schleimbildung verbunden. Tiefer greifende Entzündungsvorgänge führen zu hämorrhagischen Veränderungen mit blutigen Absonderungen (z.B. Morbus maculosus, Gastroduodenojejunitis, tiefe Magenulzera) (PRICE 1991; HUSKAMP et al. 2006). Histologisch betrachtet ist die akute Gastritis bei beiden oben genannten Spezies ein seltenes Ereignis. Das entzündliche Infiltrat besteht ausschließlich aus neutrophilen Granulozyten. Abhängig von der Intensität der Infiltration kann die akute Gastritis in eine leichte, mäßige und ausgeprägte Form eingeteilt werden (HEILMANN et al. 1989; HEILMANN u. STOLTE 1990).

Die chronische Gastritis ist beim Pferd eine Folge langanhaltender Reizungen mit Geschwür- und Narbenbildung. Diese Veränderungen sind meist in der kutanen Schleimhaut entlang des Margo plicatus zu finden und gehen mit einer Hyperplasie der Schleimhaut einher (HUSKAMP et al. 2006). Die chronische Gastritis ist charakterisiert durch ein

Rundzellinfiltrat (Lymphozyten u. Plasmazellen), zum Teil mit einzelnen eosinophilen Granulozyten (HEILMANN et al. 1989; HEILMANN u. STOLTE 1990). Die chronisch aktive Gastritis geht mit einem lymphoplasmazellulärem Infiltrat mit polymorphkernigen, neutrophilen Granulozyten einher (HEILMANN et al. 1989).

2.5.1.4 *Helicobacter*-like-Gastritis

2.5.1.4.1 Geschichte der *Helicobacter*-Forschung

BIZZOZERO (1893) und SALOMON (1896) beschrieben spiralig gewundene Bakterien in der Magenschleimhaut von Tieren. KRIENITZ (1906) fand als erster spiralförmige Bakterien im Mageninhalt von Menschen mit Magenkarzinom.

Den Durchbruch in der Gastritisforschung schafften 1983 WARREN und MARSHALL. Schon 1979 hatte WARREN in einer Schleimhautprobe eines Patienten mit einem Magengeschwür große Mengen an Bakterien gefunden. MARSHALL trank 1983 eine Suppe, die eine große Menge der entdeckten Bakterien enthielt. Obwohl er zuvor keine Magenprobleme gehabt hatte, entwickelte er mehrere Magengeschwüre. Danach eliminierte er den Keim erfolgreich mit Antibiotika. Das war der Beweis der Magenkeim-Theorie als Ursache der Gastritis, die mehrere nachfolgende Studien untermauerten. Zunächst wurde das Bakterium dem Genus *Campylobacter* zugeordnet und *Campylobacter pyloridis* und später *Campylobacter pylori* genannt (WARREN u. MARSHALL 1983; MARSHALL et al. 1984). Die Analyse der Nukleotid Untersequenz 16S rRNA zeigte eine deutliche Diskrepanz zwischen den existierenden Bakterien des Genus *Campylobacter* und dem entdeckten Bakterium. Das Bakterium wurde dem neuen Genus *Helicobacter* zugeordnet und erhielt den Namen *Helicobacter pylori* (ROMANIUK et al. 1987; GOODWIN et al. 1989). „Helico“ steht in dem Namen für spiralförmig und „pylori“ für den bevorzugten Aufenthaltsort des Bakteriums. DENT et al. beschrieben 1987 ein neues spiralig gewundenes Bakterium im Magen des Menschen. Nach seiner Einordnung in das Genus *Helicobacter* wurde es *Helicobacter heilmannii* genannt (O'ROURKE et al. 1992; SOLNICK et al. 1993). Neueste Untersuchungen des Genoms von *Helicobacter heilmannii* ergaben, dass es sich nicht um eine einheitliche Spezies handelt, sondern dass man mindestens 5 Typen des Bakteriums unterscheiden kann (TREBESIUS et al. 2001). Die Pathogenität beider Bakterienspezies ist heute unumstritten.

Auch bei Tieren wurden sowohl gebogene und nur wenig gewundene (ähnlich *Helicobacter*

pylori) als auch größere, spiralförmig gewundene (ähnlich *Helicobacter heilmannii*) Bakterien im Magen nachgewiesen. Die fanden sich bei Frettchen (FOX et al. 1988), Hunden (HENRY et al. 1987; HÄNNINEN et al. 1995), Katzen (LEE et al. 1988; HANDT et al. 1994), Schweinen (QUEIROZ et al. 1990) und Rindern (BRAUN et al. 1997; DEGROOTE et al. 1999b), aber auch Geparden (EATON et al. 1993a), Löwen, Tigern, Wölfen (JAKOB et al. 1997) und Affen (BRONSDON et al. 1991) (Tab.1, Seite 20).

2004 konnte HEPBURN in der Magenschleimhaut von 15 Pferden mit Hilfe der PCR *Helicobacter*-Genmaterial nachweisen. Die Ureaseaktivität von *Helicobacter* like Organismen konnte in der Hälfte dieser Pferdemägen mit dem PyloritekTM Urease Schnelltest (RUT), in glandulären Schleimhautbiopsaten, und mit dem ¹³C-Urease Bluttest nachgewiesen werden. In Kotproben des Pferdes wurde ein ureasenegativer *Helicobacter* festgestellt. Es gibt keine Information über den Hauptsitz dieses Keimes, ebensowenig ist über die Pathogenität des Keimes bekannt (MOYAERT et al. 2007). MOYAERT et al. (2007) sprechen von *Helicobacter equorum*. Bei einer künstlichen Infektion der Pferde mit *Helicobacter equorum* konnten keine klinischen, makroskopischen oder histologischen Auffälligkeiten beobachtet werden (MOYAERT et al. 2007). Bis heute konnten die Koch'schen Postulate für diesem Keim nicht erfüllt werden.

2.5.1.4.2 Gastrale Helicobacterspezies

2.5.1.4.2.1 *Helicobacter* spp. beim Tier

In der Magenschleimhaut von Hunden und Katzen wurde *Helicobacter felis* identifiziert. Es konnten bei 45% einer untersuchten Hunde- sowie bei 39% einer untersuchten Katzenpopulation Antikörper gegen diese Bakterien nachgewiesen werden (SEIDEL et al. 1999). Das Bakterium wird in seltenen Fällen auch bei Menschen mit dyspeptischen Beschwerden gesehen (GERMANI et al. 1997). *Helicobacter felis* kann auch sehr häufig bei streunenden Katzen ohne Kontakt zum Menschen nachgewiesen werden, woraus geschlossen wird, dass Katzen das Reservoir für eine Infektion des Menschen darstellen (EL-ZAATARI et al. 1997). Die Übertragung von *Helicobacter felis* von Tier zu Tier erfolgt wahrscheinlich über Erbrochenes bzw. durch gegenseitiges Belecken der Tiere (LEE et al. 1991). Mäuse, die mit *Helicobacter felis* infiziert sind, entwickeln eine chronisch aktive Gastritis und MALT-Lymphome. *Helicobacter felis* besiedelt bei Hunden und Katzen sowohl die Schleimhaut von Antrum und Korpus als auch die Fundusschleimhaut. Es kann in der Schleimschicht, auf dem Epithel und innerhalb der Parietalzellen gefunden werden. Bei Katzen löst diese Besiedlung

eine lymphozytäre Infiltration in allen drei genannten Regionen aus, auch bei Hunden scheint das Bakterium eine lymphofollikuläre Gastritis zu verursachen (LEE et al. 1992; HAPPONEN et al. 1996; JALAVA et al. 1998). Da andere Autoren eine solche Gastritis auch bei nicht infizierten Kontrolltieren vorfanden, ist die Pathogenität von *Helicobacter felis* beim Hund noch immer umstritten. Dieselben Autoren fanden auch keinen Einfluss der Bakterien auf die Sekretion von Gastrin, Somatostatin und auf den Nüchtern-pH-Wert im Magen der Hunde (SIMPSON et al. 1999).

Helicobacter bizzozeroni und *Helicobacter salomonis* wurden Mitte der 90er Jahre während systematischer Untersuchungen zur *Helicobacter*-Besiedlung bei Hunden isoliert und beschrieben (HÄNNINEN et al. 1996; JALAVA et al. 1997). Welche pathogenetische Rolle diese beiden Bakterien spielen, ist auf Grund ihrer schwierigen Identifizierung noch immer unklar. HENRY et al. (1987) beschrieben bei Beaglen, deren Magenschleimhaut mit langen, spiralförmigen Bakterien besiedelt war, eine lymphoretikuläre Hyperplasie und eine Degeneration der Parietalzellen, fanden solche Bakterien aber auch bei gesunden Hunden und stufen sie deshalb als Teil der normalen Keimflora ein.

Beim Schwein variiert die Häufigkeit mit der *Candidatus Helicobacter suis* nachgewiesen werden konnte, in Abhängigkeit vom Herkunftsbetrieb der Tiere und der angewendeten Nachweismethode zwischen 8% und 87,5% (MELNICHOUK et al. 1999; PARK et al. 2000). *Candidatus Helicobacter suis* findet man lichtmikroskopisch in der den Epithelzellen aufliegenden Schleimschicht, auf dem Epithel, in den Magenrübchen sowie innerhalb der Drüsenlumina des Antrums, seltener in Korpus und Kardialpartie (QUEIROZ et al. 1990; BARBOSA et al. 1995; PARK et al. 2000). QUEIROZ brachte 1990 *Candidatus Helicobacter suis* beim Schwein mit einer chronischen Antrumgastritis in Verbindung. Andererseits beobachtete man in einer anderen Studie, dass die *Helicobacter*-positive Schleimhaut von Kardialpartie, Korpus und Antrum morphologisch weitgehend keine pathologischen Veränderungen aufwies. Damit wurde die Frage nach dem pathogenetischen Potential des Bakteriums erneut gestellt (BARBOSA et al. 1995). Ein signifikanter Zusammenhang der Infektion mit *Helicobacter suis* und entzündlichen Veränderungen in Korpus und Kardialpartie konnte auch von anderen Autoren nicht gefunden werden (PARK et al. 2000).

Helicobacter suis wird beim Schwein mit der Entstehung von Ulzera der Pars nonglandularis der Kardialpartie in Verbindung gebracht. Das Bakterium wird häufiger bei Tieren mit ulzerativen

Läsionen am Mageneingang gesehen als bei Tieren ohne diese Veränderungen (BARBOSA et al. 1995; QUEIROZ et al. 1996; ROOSENDAAL et al. 2000; CHOI et al. 2001) doch konnte nicht immer ein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden (CANTET et al. 1999). Andere Autoren sehen in einer *Helicobacter*-Infektion keine Ursache für die Entstehung von Geschwüren, sie fanden in ihren Studien heraus, dass die Wahrscheinlichkeit gleich groß ist, *Helicobacter suis* in Mägen mit oder ohne Ulzera zu finden (MELNICHOUK et al. 1999).

Experimentell können Schweine mit *Helicobacter pylori* infiziert werden, was zu ulzerativen Veränderungen der Pars nonglandularis und einer lymphofollikulären Gastritis führt (EATON et al. 1990; KRAKOWKA et al. 1995). Neuere Untersuchungen konnten eine natürliche Infektion von Hausschweinen mit *Helicobacter pylori* nicht bestätigen (CANTET et al. 1999; DEGROOTE et al. 1999a).

In der Labmagenschleimhaut des Rindes kommt *Candidatus Helicobacter bovis* mit einer Häufigkeit von 90 – 100% vor (BRAUN et al. 1997; GEIBLER 2001). *Candidatus Helicobacter bovis* besiedelt die Magenschleimhaut sowohl im Bereich des Fundus als auch im Bereich des Antrum pyloricum, wobei das Antrum häufig stärker betroffen ist. Die Bakterien können in der Schleimschicht, in den Magengrübchen und in den Drüsenlumina gefunden werden (GEIBLER 2001). Ein Zusammenhang mit entzündlichen Veränderungen wird vermutet, insbesondere mit der Infiltration der Schleimhaut mit Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten sowie der erhöhten Anzahl von Lymphfollikeln (BRAUN et al. 1997). In einer weiteren Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von *Candidatus Helicobacter bovis* und dem Vorkommen von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten in Fundus und Pylorus gefunden werden, aber keine Korrelation zwischen deren Anzahl. Das heißt, auch eine hochgradige Kolonisation mit *Candidatus Helicobacter bovis* löst nur eine geringgradige chronisch aktive Entzündung aus (GEIBLER 2001).

Beim Frettchen wurde das Bakterium *Helicobacter mustelae* gefunden. Da dieses Bakterium beim Frettchen eine sehr ähnliche Magenschleimhautentzündung wie *Helicobacter pylori* beim Menschen hervorruft, ist die *Helicobacter mustelae*-Infektion des Frettchens ein wertvolles Tiermodell (FOX et al. 1990). Die Magenschleimhaut von bis zu 100% der untersuchten Frettchen ist mit *Helicobacter mustelae* besiedelt. Interessant ist die Tatsache, dass es bei dieser Spezies gelang, das Bakterium aus dem Kot zu isolieren. *Helicobacter mustelae* besiedelt hauptsächlich das Antrum und das proximale Duodenum sowie in

geringerem Maße den Korpus. Während im Korpus nur eine oberflächliche Gastritis ausgelöst wird, ist im Antrum die Schleimhaut in ihrer gesamten Dicke mit Entzündungszellen infiltriert (FOX et al. 1990). Das Bakterium verursacht beim Frettchen eine persistierende Entzündung der Magenschleimhaut, die bei längerem Bestehen eine Atrophie des Drüsenkörpers im Antrum pyloricum bewirkt. Es wurden auch Fälle von durch *Helicobacter mustelae* verursachten Magenkarzinomen bei diesen Tieren beschrieben (FOX et al. 1997). Ebenso werden die Bakterien in Verbindung mit Ulzera der Antrumschleimhaut gesehen (FOX et al. 1986).

Helicobacter acinonychis wurde von in zoologischen Gärten gehaltenen Geparden, die chronisches Erbrechen und Gewichtsverlust zeigten, isoliert. Allerdings konnten bei diesen Tieren neben dieser neuen Helicobacterspezies auch *Helicobacter felis* und *Helicobacter heilmannii* ähnliche Bakterien gefunden werden (EATON et al. 1993a/ b).

Taxon	natürlicher Wirt
<i>H. acinonychis</i>	Gepard
<i>H. bizzeroni</i>	Hund
<i>Candidatus H. bovis</i>	Rind
<i>H. felis</i>	Katze
<i>H. heilmannii</i>	Menschen, Affen und Schweine
<i>Candidatus H. suis</i>	Schwein
<i>H. mustelae</i>	Frettchen
<i>H. nemestrinae</i>	Makake
<i>H. pylori</i>	Mensch, Affe
<i>H. salomonis</i>	Hund
<i>H. suncus</i>	Spitzmaus

Tab.1: Helicobacterspezies und ihr natürlicher Wirt nach SOLNICK u. SCHAUER 2001.

2.5.1.4.2.2 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

H. pylori ist das beim Menschen häufigste und derzeit am besten untersuchte Magenbakterium. *H. pylori* ist ein gramnegatives mikroaerophiles gebogenes Stäbchenbakterium mit 1 bis 3 Windungen (2-6 µm lang und 0,5 µm breit) und ist mit 3-7 unipolar angeordneten Flagellen, die von einer Flagellenhülle umgeben sind, ausgestattet (GOODWIN u. ARMSTRONG 1990; FOX u. LEE 1997). *H. pylori* ist bei der Besiedlung

des Magens auch auf die Motilität durch die Flagellen angewiesen. Nur mit ihrer Hilfe kann er die Schleimschicht auf der Magenschleimhaut durchdringen und so den Bereich des niedrigen pH-Wertes verlassen (FOX u. LEE 1997). Die für *Helicobacter* spp. typischen Flagellenhüllen schützen dabei die säurelabilen Filamente vor der Einwirkung der Magensäure (SUERBAUM et al. 1994). Das Bakterium orientiert sich bei seiner Bewegung zum Magenepithel hin am pH-Gradienten und verschiedenen Rezeptoren im Mukus (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994a). Es konnte nachgewiesen werden, dass *H. pylori* in der Lage ist, unter bestimmten Kulturbedingungen die Morphologie von *Helicobacter heilmannii* anzunehmen (FAWCETT et al. 1999). Die kulturelle Anzucht von *H. pylori* gelingt auf Blutagarplatten unter Zusatz von Cefsulodin oder Trimethoprim unter mikroaerophilen Bedingungen (5 % Sauerstoff, 7 % Kohlendioxid, 8 % Wasserstoff und 80 % Stickstoff). Bei einer optimalen Temperatur von 35-37° C sieht man nach 2-5 Tagen 1-2 mm große, durchscheinende Kolonien ohne deutliche Hämolyse (GOODWIN u. ARMSTRONG 1990). Die biochemischen Charakteristika von *H. pylori* sind eine stark positive Urease-Reaktion und das Vorhandensein von Oxidase und Katalase. Es kann weder eine Nitratreduktion noch eine Hippurat-Hydrolyse nachgewiesen werden (SUERBAUM et al. 1994). Die Übertragung erfolgt oral-oral oder fäkal-oral (MOYAERT et al. 2007). Bestimmte Stämme des *H. pylori* werden heute für eine Reihe von Magenerkrankungen beim Menschen (beispielsweise für 75 % der Magengeschwüre, praktisch alle Zwölffingerdarmgeschwüre) verantwortlich gemacht, bei denen eine verstärkte Sekretion von Magensäure auftritt (MERTZ u. WALSH 1991; PRICE 1991; STOLTE 1991a/b/c; RUBIN 1992; STOLTE 1992a; MÖSSNER 2005). Auf Grund der schwerwiegenden Folgeleiden einer *H. pylori*-Infektion hat die WHO (World Health Organization) *H. pylori* 1994 in die Gruppe I der definierten Kanzerogene eingeordnet. *H. pylori* nistet sich beim Menschen bevorzugt in Pylorusnähe ein, kommt aber auch im übrigen Magen vor (STOLTE 1992a/b/c).

2.5.1.4.2.3 Infektion mit *Helicobacter pylori*

H. pylori besiedelt die Magenschleimhaut besonders im Bereich des Antrum pyloricum und weniger zahlreich im Bereich des Korpus. Die Bakterien werden in den Magengrübchen der Schleimschicht gefunden, mit engem Kontakt zu den interzellulären Verbindungen und selten auch intrazellulär innerhalb von Epithel-, Haupt- oder Belegzellen (HAZELL et al. 1986; WYLE et al. 1990). Die Dichte der *H. pylori*-Kolonisation korreliert mit dem Grad (Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen) und der Aktivität (Infiltration mit neutrophilen Granulozyten) der Entzündung. Ist die Dichte der *H. pylori*-Kolonisation hoch

ist auch die Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten hoch. Durch die induzierten Zellschäden wird das Oberflächenepithel degenerativ verändert, teilweise durch Regeneratepithel ersetzt und die Schleimproduktion eingeschränkt. Es entstehen außerdem Lymphfollikel und lymphozytäre Aggregate, die mit stärkerem Grad der *H. pylori*-Gastritis zunehmen. Im Rahmen der regenerativen Aktivität kann es auch zu einem Ersatz der Magenschleimhaut durch ein becherzellhaltiges Epithel, einer so genannten intestinalen Metaplasie, kommen. Chronische Erosionen der Antrumschleimhaut sind durch *H. pylori* induziert (STOLTE 1992c). Eine chronische Infektion mit *H. pylori* führt zu einer Atrophie des Drüsenkörpers, die die Induktion eines Magenkarzinoms bewirken soll (LEE et al. 1993).

2.6 Methoden zum Nachweis von *Helicobacter* spp.

2.6.1 Histologischer Nachweis von *Helicobacter pylori*

Der Vorteil der Histologie gegenüber den anderen Verfahren – Bakterienkultur, Ureasetest, Atemtest, Serologie – liegt in der Reproduzierbarkeit und darin, dass die Dichte der Bakterienbesiedlung abgeschätzt und gleichzeitig die Entzündung der Magenschleimhaut beurteilt werden kann (STEININGER 1989).

Bei der Versilberung nach Warthin und Starry erscheinen die Stäbchenbakterien dunkelbraun bis schwarz und erscheinen vergrößert durch den Silber Niederschlag an der Bakterienoberfläche. Das Zytoplasma der Zellen und der Schleim des Oberflächenepithels färbt sich gelb und die Zellkerne braun (STEININGER 1989; PRICE 1991).

Weitere Färbungen für den Nachweis von *H. pylori* sind: Färbung nach Gimenez, modifizierte Giemsa-Färbung, Methylenblau-Färbung, Bakterienfärbung nach Brown-Hopps, Halb-Gram-Färbung und die Hämatoxylin-Eosin- (HE) Färbung (STEININGER 1989).

2.6.2 Immunhistochemische Techniken (IHC)

Besteht auf Grund der Standardhistologie ein Verdacht auf einen infektiösen Erreger, können zur Suche und Identifikation immunhistochemische Reaktionen zur Darstellung von zell- und gewebespezifischen Antigenen, meist Protein, verwendet werden. Durch den spezifischen Nachweis von Protein ist die Darstellung von Zellen mit gleicher funktioneller Eigenschaft oder Zellen mit gleicher Histogenese möglich. IHC Techniken beruhen alle auf dem Prinzip der Bindung eines spezifischen Antikörpers an das darzustellende Antigen (Epitop) und der

anschließenden Sichtbarmachung des gebundenen Antikörpers. Der Antikörper sollte sich durch hohe Spezifität und Affinität auszeichnen und keine Kreuzreaktionen mit ähnlichen Epitopen zeigen. So können auch *H.-like*-Organismen durch die Markierung mit spezifischen farbmarkierten Antikörpern sichtbar gemacht werden. Die IHC Methoden sind mit in Paraffin eingebettetem Gewebe möglich (TAYLOR et al. 2001; TAYLOR u. COTE 2005).

2.6.3 Molekularbiologische Testmethoden

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) stellt eine hochsensitive Methode des Nachweises von Bakterien-DNA dar. Hierbei können auch nicht mehr lebensfähige *Helicobacter* oder Reste der Bakterien nachgewiesen werden. Dabei werden meist Fragmente der ribosomalen 16S Gene amplifiziert, doch auch andere Primer stehen zur Verfügung (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b). Diese Methode erlaubt in den meisten Fällen auch eine Diagnose der *Helicobacter* Spezies, allerdings sind die Gensequenzen der 16S rRNA (ribosomale RNA) einiger Arten sehr ähnlich, zum Beispiel bei *H. felis*, *H. bizzozeroni* und *H. salomonis*. Hier muß zur endgültigen Zuordnung zu einer Spezies das Proteilmuster oder eine Hybridisierung der DNA hinzugezogen werden (JALAVA et al. 1998). Eine PCR basiert auf der t-RNA (transfer RNA), durch welche diese Bakterien unterschieden werden können (BAELE et al. 2004). Von Nutzen ist die PCR auch bei der Erstellung phylogenetischer Stammbäume der *Helicobacter spp.*, das heißt, auf Grund der Homologie der 16S rRNA können verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den *Helicobacter spp.* nachgewiesen werden (DEGROOTE et al. 1999a/b).

2.6.4 Mikrobiologischer Nachweis (Bakterienkultur)

Die frischen Schleimhautproben müssen, um ein gutes Ergebnis erzielen zu können, schnellst möglich in ein geeignetes Transportmedium verbracht werden. Die Lagerung sollte bei 4 - 7° C erfolgen, wobei die Proben innerhalb weniger Stunden in das Kulturmedium überführt werden müssen (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b). Möchte man Proben länger lagern, empfiehlt sich eine Aufbewahrung bei -70° C in einem glycerolhaltigen Medium (DUNN et al. 1997). Für die Anzucht werden Kochblutagar mit Zusatz von Schaf- oder Pferdeblut sowie zur Hemmung der Begleitkeime von Skirrow-Supplement empfohlen. Auch Medien mit Zusatz von Gehirn, Herz und Pferdeserum sind zur Anzucht möglich (GOODWIN u. ARMSTRONG 1990; MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b). Unter mikroaerophilen Bedingungen, hoher Luftfeuchtigkeit und einer Temperatur von 35 - 37° C, einige auch 42° C, kann man nach einer Inkubationszeit von 3-12 Tagen kleine, durchscheinende Kolonien

sehen. Die Identifizierung von *Helicobacter* erfolgt durch die Beurteilung der Morphologie nach Gram- und Giemsa-Färbung sowie durch Überprüfung der biochemischen Eigenschaften wie der Bildung von Oxidase, Katalase und Urease (HÄNNINEN et al. 1996; DUNN et al. 1997).

2.6.5 Urease-Schnelltest

Dieser Test wird in der Humanmedizin für eine schnelle Diagnose an frisch entnommenen Magenbiopsien eingesetzt. Der Test weist die Ureaseaktivität der *Helicobacter*-Bakterien nach. Dabei wird im Testmedium enthaltener Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid gespalten. Ammoniak bewirkt eine pH-Verschiebung in den alkalischen Bereich und somit den Farbumschlag eines ebenfalls im Testmedium enthaltenen Indikators. Das Testergebnis kann nach 30 min. abgelesen werden. Beim Nachweis von *H. pylori* beim Menschen zeigt der Test mit 90 % Sensitivität und 95 % Spezifität gute Ergebnisse (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b). In der Tiermedizin sind die Sensitivität und die Spezifität deutlich geringer. Nur 7 von 15 Pferden, die in der PCR positiv auf *H.*-like-Bakterien getestet wurden, waren beim Rapid Urease Testing (RUT) positiv (HEPBURN 2004).

2.6.6 ¹³C-Atemtest

Hierbei handelt es sich um eine nichtinvasive Methode zum Nachweis von *Helicobacter spp.*. Dem Patienten wird mit ¹³C angereicherter Harnstoff oral verabreicht. Dieser Harnstoff wird durch die Urease eventuell vorhandener *Helicobacter*-Bakterien in Ammoniak und Kohlendioxid gespalten, wobei das Kohlendioxid ausgeatmet wird. Vor Verabreichung des markierten Harnstoffs und 30 min. später wird das mit ¹³C markierte Kohlendioxid in der Ausatemluft gemessen. Diese Menge an Kohlendioxid lässt einen Rückschluss auf die Ureaseaktivität zu. Dieser Test ist beim Menschen mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 90 - 98 % sehr zuverlässig und schonend für den Patienten (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b).

2.6.7 ¹⁵N-Urintest und ¹³C-Serumtest

Beide Tests beruhen auf dem gleichen Prinzip wie der ¹³C-Atemtest. Beim ¹⁵N-Urintest wird dem Patienten mit ¹⁵N markierter Harnstoff verabreicht und die Menge an ausgeschiedenem ¹⁵N-Ammonium im Urin gemessen.

Beim ¹³C-Serumtest wird dem Patienten mit ¹³C markierter Harnstoff verabreicht und der ¹³C-

Gehalt im Serum-Bicarbonat gemessen (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b).

2.6.8 Stuhl-Test

Eine weitere nichtinvasive Methode des *Helicobacter* bakteriennachweises ist der Stuhltest. Die kommerziell erhältlichen Testkits beruhen auf einem Enzymimmunoassay, bei dem mit polyklonalen Antikörpern *Helicobacter-pylori*-Antigenen im Stuhl der Patienten nachgewiesen werden kann (VAIRA et al. 2000; MAKRISTATHIS et al. 2000).

2.6.9 Serologie

Da *Helicobacter spp.* neben der starken lokalen auch eine systemische Immunantwort auslösen, ist ein indirekter Nachweis der Bakterien über die Serologie möglich. Dabei werden sowohl *Helicobacter* spezifisches Immunglobulin A (IgA) als auch IgG im Serum nachgewiesen. Die einfachste und praktikabelste Methode für diesen Antikörpernachweis ist der ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay) aber auch die Latex-Agglutination findet Verwendung. Für *H. pylori* befinden sich eine Reihe von ELISA-Kits auf dem Markt, die gereinigte und hochspezifische Antigene verwenden. Sensitivität und Spezifität liegen beim Menschen bei über 90 %, allerdings korreliert der Antikörpertiter nicht mit der Schwere der Gastritis. Deshalb kommen serologische Tests in der Humanmedizin hauptsächlich zur Überwachung des Therapieeffektes oder als Screening-Methode zum Einsatz (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b; FOX u. LEE 1997). Auch bei Tieren konnten *Helicobacter*infektionen durch den Nachweis von Antikörpern im Serum nachgewiesen werden. So fand man Antikörper gegen *H. pylori* in den Seren von Ferkeln und Kälbern (SEIDEL et al. 1996), Antikörper gegen *H. felis* bei experimentell infizierten Mäusen (FOX et al. 1993) und Antikörper gegen *H. mustelae* bei Frettchen (FOX et al. 1990).

2.7 Makroskopische veterinärmedizinische Klassifizierung der Magenschleimhautläsionen nach MURRAY et al. (1989) und MACALLISTER et al. (1995)

2.7.1 Bewertungssystem nach MURRAY et al. (1989): Grad 1 - 4

Bei dieser Klassifikation handelt es sich um ein rein auf der Endoskopie basierendes, makroskopisches Bewertungssystem. Die Läsionen werden aufgrund ihres makroskopischen Erscheinungsbildes 4 möglichen Schweregraden zugeordnet. Die Schweregrade werden dabei nach der Anzahl der Läsionen und dem Auftreten von Blutungen definiert. Der Grad 0 entspricht einer makroskopisch physiologischen Magenschleimhaut. Beim Grad 1 werden 1 -

2, beim Grad 2, 3 - 5 umschriebene Läsionen gesehen. 5 - 10 umschriebene Läsionen ohne Blutungen oder Läsionen mit Blutungen entsprechen dem Grad 3. 5 Läsionen mit Blutungen, 10 Läsionen ohne Blutungen oder ein großer diffuser Bereich mit Epithelverlust wird dem Grad 4 zugeordnet (MURRAY et al. 1989) (Anhang 8.3, Seite 136).

2.7.2 Bewertungssystem nach MACALLISTER et al. (1995), modifiziert nach LUNDBERG (1995): Werte I-IV

Dieses Bewertungssystem berücksichtigt, ebenso wie das von MURRAY (1989), nur die endoskopisch erfassbaren, makroskopischen Befunde in der Magenschleimhaut. Es unterscheidet zunächst zwischen Läsionen in der Pars nonglandularis und solchen in der Pars glandularis. Des Weiteren wird die Anzahl der Läsionen erfasst und deren Tiefenausdehnung aufgrund ihres gastroskopischen Erscheinungsbildes beurteilt. Dabei wird entsprechend der Anzahl der beobachteten Läsionen eine Skala von 0 bis 4 angewendet. Der Schweregrad der Läsionen wird nach einer von 0 bis 5 reichenden Skala beurteilt. Anschließend werden die Zahlen für die Pars nonglandularis und die Pars glandularis getrennt voneinander addiert. Die so errechnete Summe reicht von minimal 0 bis maximal 9 je Magenabschnitt. Abschließend erfolgt die Gewichtung der beobachteten Veränderungen, indem die errechnete Summe aus Anzahl und Schweregrad der Läsionen einem Wert je Magenabschnitt zugeordnet wird, wobei der erste Wert für die Pars nonglandularis und der zweite Wert für die Pars glandularis steht. Die Werte werden wie folgt definiert: Die Summe 2 und 3 bilden den Wert I, 4 und 5 den Wert II, 6 und 7 den Wert III, sowie 8 und 9 den Wert IV. Für die Bewertung bedeutet der Wert 0 keine makroskopisch sichtbaren Schleimhautveränderungen, der Wert I geringgradige, Wert II gering bis mittelgradige, Wert III mittelgradige und Wert IV hochgradige Schleimhautläsionen (Anhang 8.4, Seite 137).

2.8 Histologische Gastritis-Klassifizierung nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin nach STOLTE et al. 1997 (STOLTE 1997)

2.8.1 Entstehung des Sydney-Systems nach STOLTE et al. 1990 (STOLTE 1997)

Vor und auch noch in den ersten 5 Jahren nach der Entdeckung des Bakteriums *H. pylori* in der Magenschleimhaut des Menschen herrschte bezüglich der Klassifikation und Graduierung der Gastritiden in der Pathologie weltweit ein babylonisches Durcheinander (STOLTE 1997). Von Institut zu Institut, von Pathologe zu Pathologe, selbst innerhalb eines Instituts wurde die Entzündung der Magenschleimhaut unterschiedlich klassifiziert und graduiert. Dieses

Durcheinander war aber nicht weiter störend, denn die Gastritisdiagnostik hatte seinerzeit zumeist keine spezifischen therapeutische Konsequenzen. Gastritis galt als histologischer Befund, nicht als Krankheit (STOLTE 1997). Gastritis – so meinte man damals – bekommt jeder schicksalhaft mit zunehmendem Alter durch multiple exogene und endogene Noxen. Die Notwendigkeit einer bioptischen Gastritisdiagnostik wurde deshalb bis in die späten 80er Jahre vielfach in Frage gestellt (STOLTE 1997). Nachdem aber klar geworden war, dass der größte Teil (80 bis 90 %) der Gastritiden beim Menschen eine durch *H. pylori* induzierte Infektionskrankheit ist, mussten die alten deskriptiven Terminologien ersetzt werden. Die ersten Vorschläge zu neuen Gastritis – Klassifikationen kamen aus England und Deutschland und waren die Basis für das auf dem Weltkongress für Gastroenterologie 1990 in Sydney vorgeschlagene „Sydney-System“, mit dem histologische Parameter graduiert, ihre topographische Verteilung angegeben und schließlich eine Aussage zur Ätiopathogenese der Gastritis gemacht wurden (STOLTE 1997). Graduiert wurden der Grad („geringgradig“, „mittelgradig“, „hochgradig“) und als Qualitätsmerkmale die chronische Entzündung (Dichte der Infiltration der Tunica propria mit Lymphozyten und Plasmazellen), die Aktivität der Entzündung (Dichte der Infiltration mit neutrophilen Granulozyten), die Atrophie und die intestinale Metaplasie. Die Graduierung hatte getrennt für Antrum und Korpus zu erfolgen (STOLTE 1997). Die Pathologen, die das Sydney-System ausgearbeitet hatten, waren ausnahmslos Europäer (STOLTE 1997). Manche von ihnen ahnten schon, dass es ein Fehler war, keine Nicht-Europäer, insbesondere keine US-amerikanischen Pathologen an der Erarbeitung der neuen Gastritis-Klassifikation zu beteiligen und sagten den wissenschaftlichen Streit voraus (YOUNGBERG 1992; STOLTE 1997).

2.8.2 Das aktualisierte Sydney-System nach STOLTE et al. 1997 (STOLTE 1997)

2.8.2.1 Klassifikation

Dennoch blieben die Prinzipien der Gastritis-Klassifikation des Sydney-Systems – Topographie, Morphologie und Ätiologie – erhalten. Zu den „Typen“ der Gastritis wurde aber die „amerikanische“ multifokale atrophische Gastritis wieder aufgenommen.

Drei Hauptkategorien wurden nunmehr unterschieden:

nicht-atrophische Gastritis,

atrophische Gastritis und

spezielle Formen der Gastritis (Sonderformen).

Die atrophische Gastritis wurde in die multifokale atrophische Gastritis und die Autoimmungastritis unterteilt. Diese Differenzierung in „morphologische Typen“ war ein Schritt zurück. Die „nicht-atrophische Gastritis“ ist keine zeitlose Entität, sondern kann im Laufe der Zeit in eine „atrophische Gastritis“ übergehen. Außerdem können Mischformen der Gastritis, z.B. eine NSAR-induzierte Antrum-Gastritis bei gleichzeitiger *H.-pylori*-Gastritis oder eine Crohn-Gastritis zusammen mit einer anderen Gastritis auftreten (STOLTE 1997).

Das in Deutschland immer noch vielfach benutzte „ABC“ der Gastritis-Klassifikation war im Sydney-System nicht durchzusetzen und wird auch im aktualisierten Sydney-System nicht empfohlen. Da die Abkürzungen „A“ für die Autoimmungastritis, „B“ für die bakteriell induzierte *H.-pylori*-Gastritis und „C“ für die chemisch induzierten Gastritiden in Deutschland jedoch gut eingeführt sind und diese Abkürzungen in aller Regel auch in der histologischen Begutachtung erklärt und kommentiert werden, kann dieses „ABC“ der Gastritiden durchaus weiter verwendet werden (STOLTE 1997). Auch können Mischformen, wie eine AB-Gastritis diagnostiziert werden (PRICE 1991).

Wichtiger als die „Gastritis-Typen“ sind die Angaben zu den ätiologischen Faktoren. Die meisten Pathologen diagnostizieren deshalb heute nicht eine „nicht-atrophische“ oder „atrophische“ Gastritis, um dann noch in einer Randnotiz zu vermerken, dass *Helicobacter*-ähnliche-Organismen vorliegen könnten. Stattdessen wird heute meist klar eine „*Helicobacter-pylori*-induzierte-Gastritis“ diagnostiziert oder – noch einfacher – eine „*Helicobacter-pylori*-Gastritis“. Anzahl der Lymphozyten und Plasmazellen (Grad) und neutrophile Granulozyten (Aktivität) dieser Gastritis werden beurteilt ebenso wie die ansonsten vorhandenen morphologischen Parameter, wie zum Beispiel die intestinale Metaplasie und Atrophie (STOLTE 1997). Kann eine Gastritis nicht eingeteilt werden, wird die Formulierung: „zunächst nicht klassifizierbare Gastritis“ verwendet, und dann diese Formulierung begründet (STOLTE 1997).

2.8.2.2 Graduierung der morphologischen Variablen im histologischen Bild

Im Vergleich zum Sydney-System ist es im aktualisierten Sydney-System bei den Prinzipien der Graduierung geblieben:

Die zu graduierenden Variablen (Tab. 2, Seite 32 u. Abb.3, Seite 33) sind:

- Grad der Besiedlung mit *Helicobacter pylori*,

- Grad der chronischen entzündlichen Infiltration der Tunica mucosa (Dichte der Lymphozyten und Plasmazellen),
- Grad der Aktivität der Gastritis (Dichte der neutrophilen Granulozyten),
- Grad der Atrophie und
- Grad der intestinalen Metaplasie.

(STOLTE 1991a/b/c, 1997, 2004)

Auch die Graduierungen (Tab. 2, Seite 32) sind nicht geändert worden:

normal

geringgradig

mittelgradig

hochgradig

(STOLTE 1991a/b/c, 1997, 2004)

Neu eingeführt wurde im aktualisierten Sydney-System eine visuelle Analogskala zur Graduierung dieser Gastritisparameter (STOLTE 1997) (Abb. 3, Seite 33).

2.8.2.3 Zu graduierende Variable

2.8.2.3.1 *Helicobacter pylori*-Dichte (Tab.2, Seite 32 u. Abb.3, Seite 33)

Die klinisch wichtigste Information bei der Gastritis des Menschen ist die Information über den *H. pylori* (STOLTE 1992a/b/c, 1997). Im Grunde reicht hier auch eine ja/nein-Information. Eine darüber hinausgehende Graduierung – wie im aktualisierten Sydney-System vorgeschlagen – ist nur bei Anwendung einer *H.-pylori*-Spezialfärbung sinnvoll.

2.8.2.3.2 Grad der chronischen Entzündung (Tab. 2, Seite 32 u. Abb.3, Seite 33)

Die normale entzündungsfreie Magenschleimhaut des Menschen enthält nur ganz vereinzelt Lymphozyten und Plasmazellen (PRICE 1991; STOLTE 1997). Sobald vermehrt fokal oder diffus chronisch entzündliche Infiltrate (Lymphozyten und Plasmazellen) vorliegen, sollte man von einer chronischen Gastritis sprechen und graduieren. Ein unscharfes „Grenzgebiet“ wird aber sicherlich nie ganz zu vermeiden sein. Die Grenze zwischen „noch normal“ und „geringgradig“ wird sich im Einzelfall wohl nie ganz beseitigen lassen. In Europa wurde für diese Grauzone die Bewertung „minimal“ übernommen (STOLTE 1997). Im aktualisierten Sydney-System wird vorgeschlagen, die Zahl von maximal 2 bis 5 Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen pro „high power field“ (40x Objektiv), oder 2 bis 3

Lymphozyten oder Plasmazellen zwischen zwei benachbarten Foveolae noch als normal anzusehen. Plasmazellen sind beim Menschen aber im gesunden Magen kaum zu finden, ihr Nachweis ist ein wichtiger Indikator für eine chronisch-entzündliche Reaktion (STOLTE 1997). Das Vorkommen von Lymphfollikeln in der Magenschleimhaut des Menschen ist pathologisch (PRICE 1991). Nach der *Helicobacter*-Eradikation gibt es eine weitere „Grauzone“ der Graduierung. Es kann davon ausgegangen werden, dass sich auch viele Jahre nach der *H. pylori*-Eradikation die Lymphfollikel nie ganz zurückbilden und immer auch noch wenige Lymphozyten und Plasmazellen in der oberen subepithelialen Lamina propria mucosae zurückbleiben. Die Magenschleimhaut also nach der durchgemachten Infektion noch eine immunologische Reaktion zeigt. Teilweise werden solche minimalen Infiltrationen auch als „normal“ eingestuft (STOLTE 1997). Das sich aus CD 4- und CD 8-positiven T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Plasmazellen, Monozyten, Mastzellen und manchmal auch einzelnen eosinophilen Granulozyten zusammensetzende chronische Entzündungsinfiltrat muß natürlich immer ohne Berücksichtigung der Lymphfollikel und der sie umgebenden Marginalzone graduiert werden (DIXON 1996; STOLTE 1997).

2.8.2.3.3 Graduierung der Aktivität der Gastritis (Tab. 2, Seite 32 u. Abb.3, Seite 33)

Der Begriff „Aktivität“ ist auch im aktualisierten Sydney-System beibehalten worden. Es bleibt bei der Definition, dass die Aktivität für den Nachweis von neutrophilen Granulozyten in einer Gastritis steht (STOLTE 1997). Der Nachweis dieser neutrophilen Granulozyten ist beim Menschen geradezu pathognomonisch für die *Helicobacter*-Infektion (CRAIG et al. 1992; STOLTE 1997). Nach CRAIG et al. (1992) sezerniert *H. pylori* einen chemotaktischen Faktor welcher neutrophile Granulozyten anlockt. Die neutrophilen Granulozyten sind nicht nur in der Lamina propria mucosae, sondern vor allem auch intraepithelial – speziell im Drüsenhalsbereich – nachzuweisen, durchwandern das Epithel und bilden kleine Leukozytenpfropfe in den Grübchenlichtungen aus. Der Grad der Aktivität der Gastritis korreliert mit dem Grad der *H. pylori*-Dichte und dem Grad des Ersatzes der normalen schleimproduzierenden foveolären Epithelien durch Regeneratepithel (STOLTE 1997). Die neutrophilen Granulozyten sind ein sehr sensibler Indikator für die *H. pylori*-Gastritis. Wenn nach einer *Helicobacter*-Eradikationstherapie noch neutrophile Granulozyten nachzuweisen sind, so ist diese Therapie als erfolglos zu bewerten. Die sorgfältige Suche nach restlichen Bakterien mit Spezialfärbungen sollte in den Fällen durchgeführt werden, in denen in der Routinefärbung keine Bakterien zu finden sind (DIXON 1996; STOLTE 1997). Beim Pferd werden auch ohne das Vorhandensein von *H. pylori*, in großer Zahl neutrophile Granulozyten

histologisch in Magenschleimhautveränderungen nachgewiesen (TENNANT et al. 1982; MURRAY 1999b).

2.8.2.3.4 Atrophie des Drüsenkörpers (Tab. 2, Seite 32 u. Abb.3, Seite 33)

Auch im aktualisierten Sydney-System wird auf die Schwierigkeit der Atrophiegraduierung der Antrumschleimhaut hingewiesen. Als Hilfe zur Graduierung wird neben dem Gebrauch der visuellen Analogskala (Abb. 3, Seite 33) der Ratschlag zum Zählen der quergeschnittenen Drüsen gegeben. Normalerweise sind 3 bis 4 Drüsenquerschnitte unter den Foveolae nachzuweisen. Bei der Atrophie sind nur noch ein oder zwei Drüsenquerschnitte zu finden (DIXON 1996; STOLTE 1997).

2.8.2.3.5 Intestinale Metaplasie (Tab.2, Seite 32 u. Abb.3, Seite 33)

Die intestinalen Metaplasien entstehen im Rahmen einer Heilung eines Defekts, also auch im Rahmen der Heilung von makroskopisch nicht sichtbaren Mini-Erosionen (STOLTE 1992a/b). Neu im aktualisierten Sydney-System ist die Graduierung der intestinalen Metaplasie mit der visuellen Analogskala (Abb. 3, Seite 33). Die Typisierung der intestinalen Metaplasie hat sich nicht geändert. Wie im „alten“ Sydney-System wird auch im aktualisierten System keine routinemäßige Spezialfärbung zur Definition der Subtypen (inkomplett, komplett und enterokolisch) empfohlen (STOLTE 1997). Bei der inkompletten Metaplasie liegen Becherzellen zwischen den Zylinderepithelien der Magenoberfläche. Die inkomplette Metaplasie vom enterokolischen Typ zeichnet sich durch Colonähnliche Krypten, die von sulfomuzinproduzierenden Becherzellen ausgekleidet werden, aus. Die komplette intestinale Metaplasie ist der im Dünndarm identisch (HEILMANN et al. 1988). Die weiteren Forschungen zur Beurteilung des Karzinomrisikos der Gastritis mit unterschiedlichen Typen und Graduierungen der intestinalen Metaplasie bleibt künftigen wissenschaftlichen Studien vorbehalten (DIXON 1996; STOLTE 1997).

Gastritisgrad	Entzündung (chronische Gastritis)	Aktivität (akute Gastritis)	<i>H.- like</i> -Organismen	Atrophie des Drüsenkörpers	Intestinale Metaplasie
- normal	keine Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae oder bis zu maximal 2-5 Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen pro „high power field“ (40x Objektiv), oder 2-3 Lymphozyten oder Plasmazellen zwischen zwei benachbarten Foveolae	keine neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria mucosae	keine <i>H.- like</i> nachweisbar	Beurteilung nach der visuellen Analogskala oder 3-4 Drüsenquerschnitte unter jedem Magengrübchen	keine intestinale Metaplasie vorhanden
+ ggr.	vereinzelte Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	einzelne neutrophile Granulozyten in der Lamina propria mucosae ohne Diapedese, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	wenige, gleichmäßig verteilte <i>H.- like</i> -Organismen, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	Beurteilung nach der visuellen Analogskala oder nur 2 Drüsenquerschnitte unter jedem Magengrübchen	Beurteilung nach der visuellen Analogskala
++ mgr.	mäßig dichte Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae, Follikelanbildung, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	mäßig neutrophile Granulozyten in der Lamina propria mucosae mit mäßiger Diapedese, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	mäßig dichte <i>H.- like</i> -Kolonisation, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	Beurteilung nach der visuellen Analogskala oder nur ein Drüsenquerschnitt unter jedem Magengrübchen	Beurteilung nach der visuellen Analogskala
+++ hgr.	sehr dichte Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae, Follikelanbildung, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	massenhaft neutrophile Granulozyten in der Lamina propria mucosae mit ausgeprägter Diapedese, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	sehr dichte <i>H.- like</i> -Kolonisation, Beurteilung nach der visuellen Analogskala	Beurteilung nach der visuellen Analogskala oder nur noch sporadisch Drüsenquerschnitte unter den Foveolae nachzuweisen	Beurteilung nach der visuellen Analogskala

Tab. 2: Die zu graduierenden Variablen und ihr Gastritisgrad nach dem aktualisierten Sydney-System nach STOLTE et al. 1997 (STOLTE 1991a/b/c, 1997, 2004)

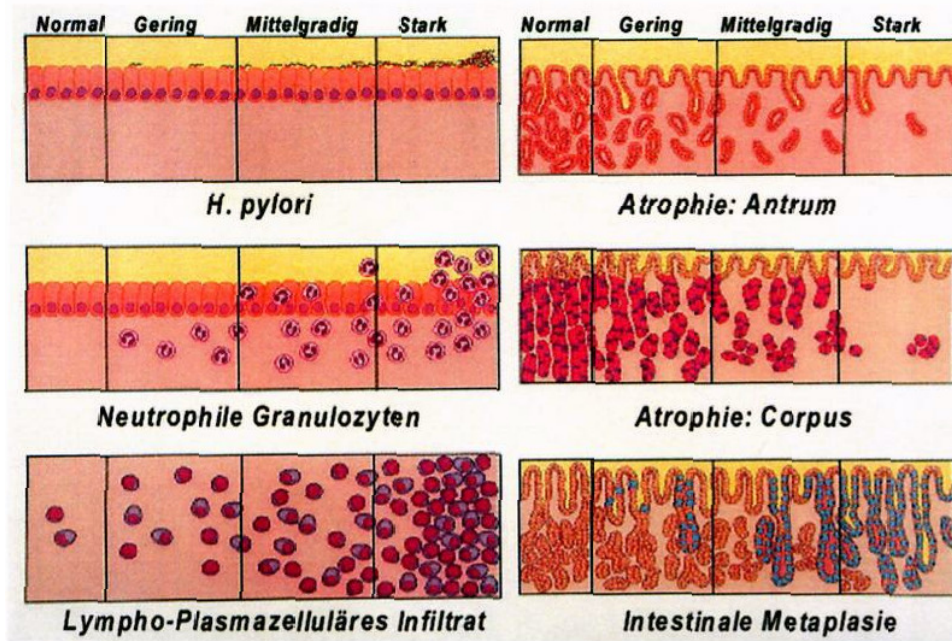


Abb. 3: visuelle Analogskala, Gastritisgraduierung nach dem aktualisierten Sydney-System, modifiziert nach DIXON et al. (1996)

2.8.2.4 Andere, nicht zu graduierende Variable

2.8.2.4.1 Oberflächenepithel, Schleimdepletion und Erosion

Die Graduierung dieser Gastritisparameter ist auch im aktualisierten Sydney-System nicht aufgenommen worden. Da aber gerade der Ersatz des normalen foveolären Epithels durch regenerativ aktiviertes Epithel mit verstärkter Proliferation und verminderter Schleimproduktion ein wichtiger Marker für die Gefahr einer vermehrten Mutation der Schleimhaut sein könnte, sollte in wissenschaftlichen Studien diese Möglichkeit auch angegeben und graduiert werden (DIXON 1996; STOLTE 1997).

2.8.2.4.2 Lymphfollikel

Im aktualisierten Sydney-System wird angemerkt, dass der Nachweis von Lymphfollikeln von der Zahl der Biopate abhängig ist, hier also ein „sampling error“ (Probenfehler) bestehen kann und deshalb keine Graduierung möglich ist (DIXON 1996; STOLTE 1997). Die Existenz von Lymphfollikeln und basalen lymphatischen Aggregaten ist aber geradezu pathognomonisch für die *Helicobacter*-Gastritis beim Menschen, sollte also bei Nachweis angegeben werden. Ohne gleichzeitigen Nachweis von *H. pylori* zeigt das Vorhandensein der

Lymphfollikel an, dass früher einmal eine *Helicobacter*-Gastritis vorgelegen hat (STOLTE 1992a/b/c; DIXON 1996; STOLTE 1997).

2.8.2.4.3 Foveoläre Hyperplasie

Auch bei der foveolären Hyperplasie gibt es gegenüber dem „alten“ Sydney-System keine Änderung (DIXON 1996; STOLTE 1997). Unter einer foveolären Hyperplasie versteht man jede Verbreiterung des Oberflächenepithels. Jeder foveolären Hyperplasie liegt eine echte Vermehrung der Zellen des Oberflächenepithels mit einer entsprechenden Vertiefung der Magengrübchen und Verlängerung der Leisten spitzen zugrunde. Die überwiegende Ursache für eine foveoläre Hyperplasie ist eine Entzündung (OEHLERT 1978). Es wird nicht unterschieden zwischen der fokalen foveolären Hyperplasie mit verlängerten, hyperplastischen Grübchen, die mit normalen ausgereiften schleimproduzierenden foveolären Epithelien ausgekleidet sind und der herdförmigen polypoiden Regeneratschleimhaut, die durch verlängerte Grübchen mit regenerativ aktiven Epithelien charakterisiert ist (DIXON 1996; STOLTE 1997).

2.8.2.5 Gastritiden

Bei der A-Gastritis ist im Endstadium des Autoimmunprozesses der Drüsenkörper atrophisch und die Tunica mucosa geringgradig chronisch entzündlich infiltriert. Häufig findet sich auch eine intestinale Metaplasie. Im total atrophischen Stadium der Autoimmun-Gastritis sind gehäuft basale neuroendokrine Zellkomplexe und eine Vermehrung der glandulären endokrinen Zellen nachzuweisen. Diese Hyperplasie kann, über eine Dysplasie, zu einer Neoplasie führen. Im akuten Stadium sind innerhalb des Drüsenkörpers fokale und diffuse lymphozytäre Infiltrate mit Einbruch in die Korpusdrüsen und partieller Destruktion dieser Drüsen nachzuweisen (STOLTE u. HEILMANN 1989; STOLTE 1991a/b/c). Es gibt Hinweise darauf, dass zumindest ein Teil der A-Gastritiden eine Folge der *Helicobacter pylori*-Infektion beim Menschen sind (MIEHLKE et al. 1999).

Die Charakteristika der B-Gastritis sind das Vorkommen von *Helicobacter-spp.*-Bakterien, massenhaft neutrophile Granulozyten mit ausgeprägter Leukopedese in den Grübchen, dichte bandartige Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen mit Follikelanbildung und chronischen Erosionen. Mit dem Grad und der Dauer der Infektion nimmt die intestinale Metaplasie zu (STOLTE u. HEILMANN 1989).

Finden sich Charakteristika einer A- und einer B-Gastritis wird die Diagnose AB-Gastritis gestellt (STOLTE 1997).

Die C-Gastritis ist charakterisiert durch ein Ödem, eine Dilatation und Hyperämie der Kapillaren und nur einem geringen Entzündungsinfiltrat (STOLTE u. HEILMANN 1989). MURRAY (1997) stellte histologisch fest, dass die meisten Läsionen in der Pars glandularis bei Fohlen und adulten Pferden nicht, wie beim Menschen bei der *Helicobacter-pylori*-Gastritis, mit einer hochgradigen Infiltration von Entzündungszellen einhergehen. Chemische Ursachen, wie NSAIDs, stellen somit beim Pferd, im Gegensatz zum Menschen, die Hauptursache für eine Gastritis dar (MURRAY 1997).

Die erosive und ulzerative Gastritis ist durch Erosionen und Ulzera, die im histologischen Bild durch ihre Größe, Form und Tiefe definiert werden können, gekennzeichnet. Berücksichtigt werden müssen bei dieser Form der Gastritis Blutungen, Fibrinauflagerungen, Nekroseschorf, Randwallbildung und narbige Einziehungen (OEHLERT 1978). Der Randbereich ist durch die Infiltration von neutrophilen Granulozyten gekennzeichnet (SMITH et al. 1987).

Die parasitäre Gastritis ist durch den Nachweis von Parasiten oder deren Larven gekennzeichnet.

Die eosinophile Gastritis hat eine unklare Ätiopathogenese. Die dichte Infiltration aus eosinophilen Granulozyten bewirkt Motilitätsstörungen und Wandverdickungen. Daraus resultiert eine Mangeldurchblutung der Mukosa mit ischämisch bedingten Ulzerationen (STOLTE 1991b). Nach STOLTE (1991b) ist die eosinophile Gastritis beim Menschen eine Ursache für ischämische Ulzera. Die histopathologischen Befunde, entzündliches Infiltrat, großflächige Erosionen mit Blutungen und Nekrosen führten zusammenfassend zu der ätiologischen Diagnose. Eine eosinophile Gastritis wurde beim Pferd bisher nicht beschrieben. Die Ursache der eosinophilen Enteritis des Pferdes ist idiopathisch. Sie ist durch Zottenatrophie, Infiltration der Darmwand mit eosinophilen Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten und einzelnen Plasmazellen gekennzeichnet (DAHME u. WEISS 1999). Die betroffenen Magen- Darmabschnitte der eosinophilen Gastroenteritis des Hundes sind verdickt und zeigen Falten, Knoten, Erosionen oder Ulzera. Histologisch dominieren eosinophile Infiltrate in allen Wandschichten. Die Ursache ist nicht geklärt, jedoch dürften allergische Prozesse und Parasiten eine Rolle spielen (DAHME u. WEISS 1999).

Die zystische Gastritis ist durch erweiterte Drüsenkörper und große zystische Becherzellen gekennzeichnet. Becherzellen sind ein Zeichen für unreife Zellen in den Drüsenschläuchen. Durch die fehlenden reifen schleimsezernierenden Drüsenzellen ist die Schleimhautoberfläche ungenügend geschützt, was zu einem Überwiegen der schleimhautaggressiven Faktoren führt. Entzündungszellen sind nicht oder nur in einer geringen Anzahl vorhanden (OEHLERT 1978).

Werden Veränderungen gefunden, die die Zuteilung zu einer bestimmten Gastritis nicht zulassen, wird die Diagnose „zunächst nicht klassifizierbare Gastritis“ gestellt und diese Befunde dann beschrieben (STOLTE et al. 1997). Zu diesen Veränderungen gehören die nicht zu graduierenden Variablen, Schleimdepletion, Verlust von Oberflächenepithel, Lymphfollikel, Foveoläre Hyperplasie, Hyperämie, Ödembildung, Ischämie, Gefäßdilatation, Kapillarektasie, Mikrothromben, spitzzipflige Becherzellen, Hyperplasie der Muskulatur und Pigmentablagerungen. Ist die Anzahl an Entzündungszellen grenzwertig (zwischen normal und ggr.) und können keine weiteren pathologischen Befunde ausgemacht werden wird auch die Diagnose „zunächst nicht klassifizierbare Gastritis“ gestellt (STOLTE et al. 1997).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methodik

3.1.1 Patientenmaterial und Anamnese

In der Zeit vom Januar 2005 bis August 2006 wurden in der Klinik für Pferde Dr. Hell / Dr. Zeeuw in Seester, Schleswig-Holstein, von 60 Pferden postmortal Schleimhautproben aus den Drüsen Schleimhautregionen des Magens entnommen.

Von den 60 Pferden war das jüngste Fohlen 30 Minuten und das älteste Pferd 33 Jahre alt. 27 Wallache, 20 Stuten und 13 Hengste wurden untersucht. Unter den 60 Pferden waren 36 Warmblutpferde, 11 Ponys, 5 Araber, 3 Quarterhorses, 2 Friesen, 1 Knabstrupper, 1 Vollblutpferd, 1 Traber und 1 Kaltblut. Die Rasse, das Geschlecht und das Alter der Tiere sind in dem Anhang 1, Seite 123 – 124 gesondert aufgelistet. Bei 24 Pferden handelte es sich um Freizeitpferde, bei 7 Pferden um Sportpferde und bei 5 Stuten um Zuchtstuten. 15 Pferde wurden reiterlich noch nicht und 9 Pferde nicht mehr genutzt.

Die Patienten wurden alle mit Detomidin (Domosedan®) 20-40 µg/kg sediert und mit 100 ml Pentobarbital (Eutha®77) euthanasiert. Die Gründe für die Euthanasie sind in der Tab. 3 zusammengefasst.

Grund der Euthanasie:	Magenzulzera	Magenruptur	mechanischer Ileus Dickdarm (Intestinum crassum)	mechanischer Ileus Dünndarm (Intestinum tenue)
Anzahl der Pferde:	6 Pferde	4 Pferde	14 Pferde	15 Pferde

Grund der Euthanasie:	fibrinöse Peritonitis	Darmnekrosen	Lebensschwäche	Uterusperforation, Umfangsvermehrung im Abdomen, Peritonitis, Pleuritis, Magenüberladung, Torsio uteri, Toxinschock, Pneumonie, Meningoencephalitis, Pododermatitis diffusa aseptica, Ikterus neonatorum, Fraktur, Kachexie
Anzahl der Pferde:	2 Pferde	3 Pferde	3 Fohlen	je 1 Pferd (insgesamt 13 Pferde)

Tab. 3: Gründe für die Euthanasie der 60 Pferde

Die Patienten wurden in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab. 4).

	Gruppe 1: operierte (Kolik)pferde (Euthanasie 1-18 Tage post operationem)	Gruppe 2: Pferde ohne eine Operationserlaubnis, oder mit einer infausten Prognose prae oder intra operationem	Gruppe 3: Pferde, die auf Grund von therapieresistenten Magenulzera euthanasiert wurden	Gruppe 4: Pferde, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden
Anzahl der Pferde	10 Pferde	36 Pferde	6 Pferde	8 Pferde

Tab. 4: Gruppeneinteilung der Patienten

3.1.2 Makroskopische Befundbeschreibung des eröffneten Magens

Die makroskopische Beurteilung der Magenschleimhaut erfolgte dann mit der Klassifikation nach MURRAY et al. (1989) und nach MACALLISTER et al. (1995), modifiziert nach LUNDBERG (1995) (Anhang 8.3, Seite 136, 8.4, Seite 137 u. 8.5, Seite 139). Die deskriptive Beschreibung der Läsionen wurde nach STOLTE et al. (1993) vorgenommen (Anhang 8.2, Seite 134).

3.1.3 Gewebeproben

3.1.3.1 Probenentnahme und Bearbeitung

In Vorversuchen wurden bei einigen Pferden gastroskopisch Magenschleimhautbiopate entnommen. Aus den Vorversuchen heraus wurde dann, um Probenmaterial von guter und gleich bleibender Qualität und Quantität zu erhalten, eine Probenentnahme post mortem standardisiert. Die Probenentnahme erfolgte nach NADEAU et al. (2003a/b) direkt post mortem, mit einer Toleranz von einer Stunde nach Eintritt des Todes. Bei der Sektion, nach der Entnahme des Magens wurde dieser entlang der großen Kurvatur eröffnet, der Mageninhalt nach Art und Menge beurteilt und entleert. Im Anschluss wurde die Schleimhaut vorsichtig mit Wasser abgespült, um die Oberfläche beurteilen zu können. Die Probenentnahme aus der Drüsenschleimhaut wurde wie folgt vorgenommen: je ein 3 cm breites und 6 cm langes Schleimhautstück wurde in der Pars glandularis der großen Kurvatur und des Pylorusbereiches, durch alle Schichten hindurch, mit dem Skalpell herausgeschnitten. Artifizielle Einwirkungen, wie Quetschungen, wurden sorgfältig vermieden. Befanden sich makroskopisch Veränderungen in der Schleimhaut wurden diese einbezogen und durch Fotos dokumentiert (Abb. 4, Seite 39).

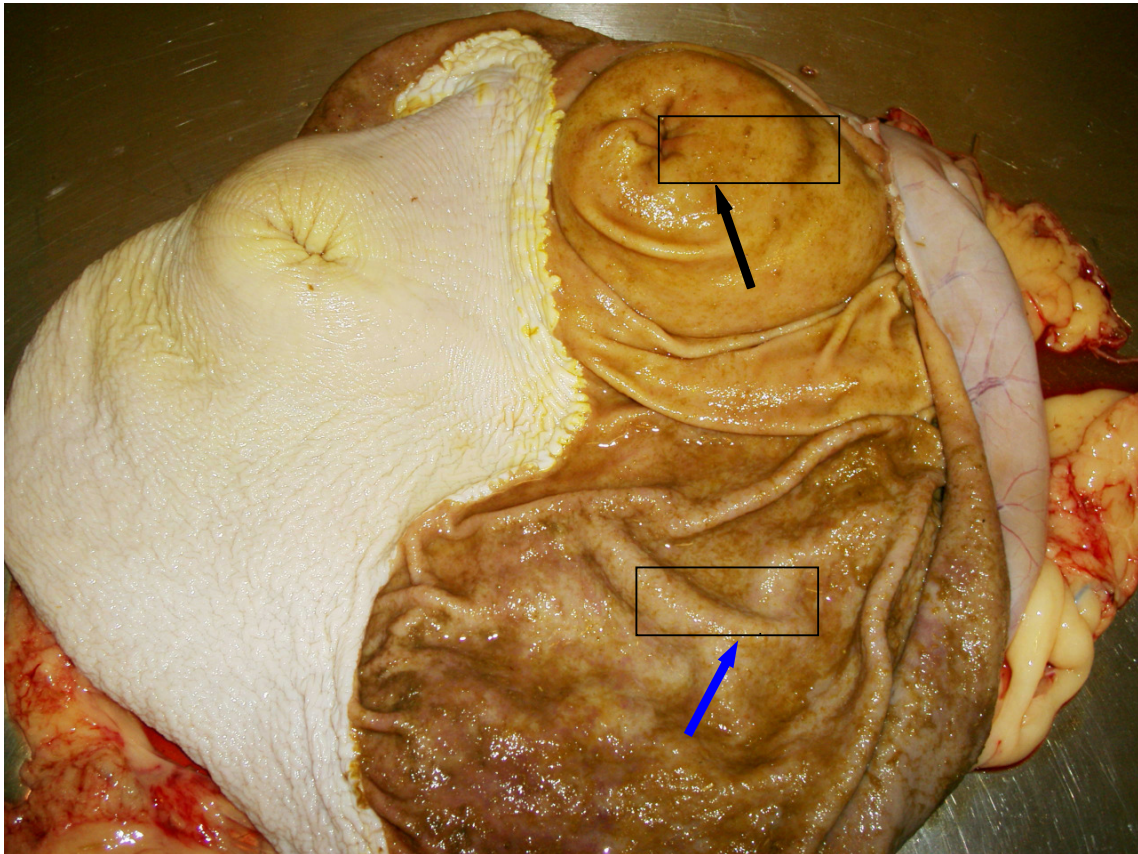


Abb. 4: Makroskopisch gesunde Magenschleimhaut, Probenentnahmeorte (schwarzer Pfeil: Pylorus, blauer Pfeil: große Kurvatur), Patient Nr. 28, 26jährige Haflingerstute, Euthanasiegrund: mechanischer Ileus Dünndarm, (Originalfoto)

Die Schleimhautteilstücke wurden für 24 Stunden in 4 %igem Formalin eingelegt. Am darauf folgenden Tag wurden die Proben wieder aus der Formalinlösung entnommen und in jeweils 5 Proben, aus unterschiedlichen Bezirken, von 1 mm Breite und 4-5 mm Länge geschnitten. Befanden sich Läsionen in den Schleimhautstücken wurde eine der 5 Proben aus dem Zentrum und eine Probe aus dem Rand der Veränderung für die histologische Beurteilung entnommen. Jeweils 5 Proben aus der großen Kurvatur und aus dem Pylorus wurden getrennt in Kapseln zwischen zwei Schaumstoffplatten wieder in 4 %iges Formalin eingelegt (Abb. 5, Seite 40).

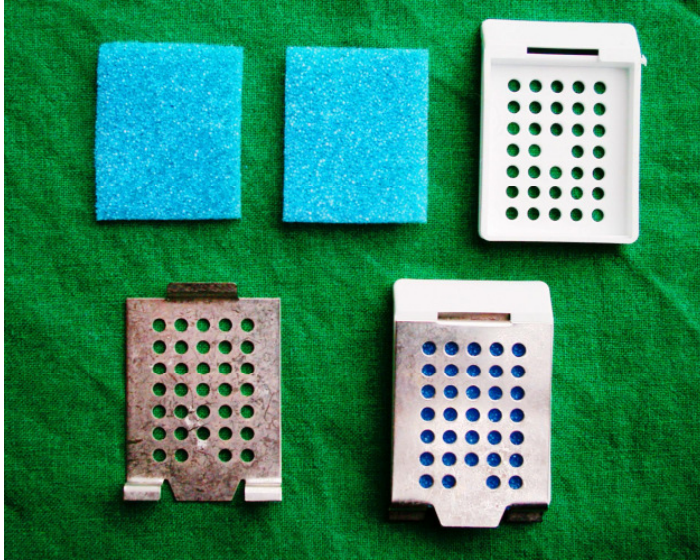


Abb. 5: Probenversandkapseln mit Schaumstoffeinlagen, (Originalfoto)

Die Proben wurden mit der Post in das Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig (Direktor Prof. Dr. med. Ch. Wittekind) zur Bearbeitung versandt.

3.1.3.2 Histologische Bearbeitung der Proben

Im Institut für Pathologie wurden die Proben aus dem 4 % Formalin entnommen, entwässert und in Paraffin eingebettet. Der Wasserentzug erfolgte in einer aufsteigenden Ethanolreihe von 70, 96 und 100 %. Die Proben wurden mit Xylol versetzt und in flüssiges Paraffin eingebettet. Xylol dient als Intermediärmedium, da es sich sowohl mit dem Alkohol als auch mit dem Paraffin mischt. Die Aushärtung und Abkühlung der Paraffinblöcke erfolgte im Wasserbad mit einer anschließenden Schichtung auf Eis, bis zum Erreichen der optimalen Schneidetemperatur. Die mit einem Rotationsmikrotom angefertigten Schnitte von 4 μm Dicke wurden in ein Wasserbad von 37° C gegeben und auf entfettete Objektträger aufgezogen. Die anschließende Inkubation im Wärmeschrank bei 60° C dient dem Schmelzen des Paraffins und einer Fixierung des Gewebes am Objektträger. Durch Zugabe von Xylol wurde das Paraffin vollständig entfernt. Durch eine aufsteigende Alkoholreihe wurde das Gewebe rehydriert und so für die Hämatoxylin-Eosin-Färbung und die Versilberung nach Warthin und Starry vorbereitet (GREEN et al. 1991).

3.1.3.2.1 Hämatoxilin-Eosin-Färbung

Für die Färbung mit Hämatoxilin und Eosin wurden die Schnitte zunächst mit destilliertem Wasser gespült. Es folgte ein etwa fünfminütiger Färbevorgang in Hämalaun nach Mayer. Die Schnitte wurden dann 5 Minuten unter fließendem warmen Wasser gebläut und anschließend kurz in 0,5 %igem HCl-Alkohol differenziert. Es folgte eine fünfminütige Färbung in Eosin-Gebrauchslösung. Es schloss sich eine aufsteigende Alkoholreihe mit 70 %igem, 90 %igem und absolutem Alkohol an. Abschließend wurden die Schnitte noch einmal in Xylol getaucht. Die Eindeckung erfolgte mit „Eukitt“, einem Einschlußharz.

3.1.3.2.2 Warthin-Starry-Färbung

Auch bei der Warthin-Starry-Färbung wurden die entparaffinierten Schnitte zuerst mit destilliertem Wasser gespült. Es folgte eine Imprägnierung der Präparate in einer auf etwa 45° C angewärmten 1 %igen Silbernitratlösung (1 g AgNO₃ in 100 ml Aqua bidest.) für 60 Minuten. Danach wurden die Schnitte bei 45° C in die Entwicklerlösung (Mischung aus 2 %iger Silbernitratlösung (2 g AgNO₃ in 100 ml Aqua bidest.), 5 %iger Gelatine (5 g pulverisierte Gelatine in 100 ml Aqua bidest.) und 0.15 %iger Hydrochinonlösung (0,15 g Hydrochinon in 100 ml Aqua bidest.) bis zu einer hellbraunen oder gelben Färbung eingestellt. Das Abbrechen erfolgte nach 1 bis 2 Minuten bei der richtigen Farbintensität mit einer anschließenden Waschung mit warmem Leitungswasser und einer Spülung mit destilliertem Wasser. Die Fixierung der Schnitte erfolgte 5 Minuten lang in 1 %igem Natriumthiosulfat. Nach erneutem Spülen mit Leitungswasser und destilliertem Wasser folgte eine aufsteigende Alkoholreihe (2 x 1 bis 2 Minuten in 96 %igem Alkohol, 2 x 3 bis 5 Minuten in absolutem Alkohol). Anschließend wurden die Schnitte 2 x 3 bis 5 Minuten in Xylol getaucht. Die Eindeckung erfolgte auch hier mit „Eukitt“.

3.1.3.2.3 Immunhistochemische-Reaktion (IHC)

Die IHC-Färbungen aus dem Gewebe der eingebetteten Paraffinblöcke wurden im Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. med. T. Kirchner) durchgeführt. Diese Technik wurde nur bei den Präparaten angewendet, bei denen in der Warthin-Starry-Färbung *H.-like*-Organismen nachgewiesen wurden. Die Schnittpräparate wurden mit Hilfe einer Demaskierung vorbehandelt, um maskierte Epitope wieder freizulegen. Die Demaskierung erfolgte mit Citratpuffer und einer Bestrahlung mit 3x 600 Watt über je 5 min. Ein Primär- und ein

Sekundärantikörper wurden für die immunhistochemische Reaktion genutzt. Der Primärantikörper, der polyklonale anti-Hp (AK 175) aus dem Kaninchen, wurde im Max-von-Pettenkofer Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der LMU München (Direktor des Lehrstuhls für Bakteriologie Prof. Dr. Dr. J. Heesemann) selbst hergestellt. Beim Sekundärantikörper handelt es sich um den biotinylierten anti-Kaninchen Antikörper der Firma Vector. Die Gegenfärbung erfolgte mit Hämatoxylin QS der Firma Vector.

3.1.4 Mikroskopische Befundbeschreibung nach dem aktualisierten Sydney-System nach STOLTE et al. 1997

Die Gewebeschnitte wurden mit einem Lichtmikroskop bei 25, 50, 100, 200, 400 und 630facher Vergrößerung beurteilt. Dabei wurden die mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitte von der großen Kurvatur und vom Pylorus auf die obligaten und fakultativen Parameter des aktualisierten Sydney-Systems untersucht. Für eine objektivere Auswertung wurde die visuelle Analogskala zur Hilfe genommen (DIXON et al. 1996) (Abb. 3, Seite 33). Obligate Parameter waren der Grad der Entzündung (Dichte der Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen), die Aktivität der Entzündung (Dichte der Infiltration mit neutrophilen Granulozyten) sowie Vorkommen und Ausprägung von Atrophie des Drüsenkörpers und intestinaler Metaplasie. Fakultative Variablen waren Veränderungen des Oberflächenepithels, Schleimdepletion, Erosionen, das Vorkommen von Lymphfollikeln und -aggregaten und foveoläre Hyperplasie.

Von einigen ausgewählten Präparaten, welche nach humanmedizinischer Beurteilung einen Verdacht auf eine Besiedlung mit helicobacterähnlichen Organismen zuließen, wurde zusätzlich eine Warthin-Starry-Färbung angefertigt. Bei 4 Pferden wurden in Proben der großen Kurvatur und bei 12 Pferden in Proben des Pylorus nach humanmedizinischen Kriterien ein mögliches Vorkommen von *H.-like*-Organismen geäußert (Patienten-Nr.: 22P (Pylorus), 26K (große Kurvatur), 26P, 29P, 30K, 30P, 33P, 37P, 38K, 39P, 43P, 49P, 50K, 50P, 57P u. 60P). Die nach Warthin-Starry gefärbten Schnitte dienten der Beurteilung der Kolonisationsdichte bzw. einer ja/nein Aussage über das Vorkommen von *H.-like*-Organismen. Die Dichte der *H.-like*-Organismen ist ebenfalls ein obligater Parameter des aktualisierten Sydney-Systems. Sowohl in der HE- als auch in der Warthin-Starry-Färbung wurden auf jedem Objektträger alle 5 Gewebeschnitte zusammenfassend beurteilt.

3.1.5 Nachweis von *Helicobacter-like*-Organismen

3.1.5.1 Histologischer Nachweis

In der Humanmedizin gelingt der histologische Nachweis von *H. pylori*-Bakterien in vielen Fällen mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) (STOLTE et al. 1990). In dieser Studie wurden in der HE-Färbung keine *H.-like*-Organismen gefunden. Wenn Hinweise, wie eine bandartige Anordnung der Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae, Follikelanbildung, Erosionen oder Ulzerationen und eine mgr. - hgr. Anzahl an neutrophilen Granulozyten, vorlagen, welche beim Menschen Kriterien für eine *H. pylori*-Infektion sind, wurde zusätzlich eine Warthin-Starry-Färbung angefertigt. Die Versilberung nach Warthin-Starry liefert einen guten Kontrast der Bakterien zum umliegenden Gewebe. Um eine hohe Sicherheit in der Diagnose zu erlangen, wurden jeweils 5 bioplatähnliche Proben aus den zu untersuchenden Bereichen entnommen. Diese wurden nach dem Verfahren, welches unter 3.1.3.1 und 3.1.3.2 beschrieben ist, entnommen und für die histologischen Präparate weiter bearbeitet. Bei einem positiven *H.-like*-Organismenbefund in der Warthin-Starry-Färbung wurde durch die immunhistochemische Technik (IHC) der Befund weiter untermauert.

3.1.5.2 Molekularbiologische Testmethoden

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) wurde im Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor des Lehrstuhls für Bakteriologie Prof. Dr. Dr. med. J. Heesemann) durchgeführt und ausgewertet. Zur Anwendung kam bei den drei Pferden mit histologisch positivem Befund auf *H.-like*-Organismen die Semi-nested-PCR, ein hochsensitives PCR-Verfahren, bei der zwei PCR-Reaktionen nacheinander geschaltet werden. Eine Semi-nested-PCR ist die weitere Amplifikation eines durch eine PCR amplifizierten DNA-Abschnittes. Bei der Semi-nested-PCR wird der Primer aus der vorhergehenden PCR weiter verwendet.

Nach der Entparaffinierung der Gewebeproben und der DNA-Extraktion wurde die DNA direkt im Anschluss für die PCR verwendet. In der vorliegenden Versuchsreihe wurde das PCR-TaKaRa-System verwendet. Im ersten Schritt kamen die Primer 95 und 96 und im zweiten Schritt die Primer 95 und 97 zum Einsatz. Der Primer ist eine Spiegelbildkopie eines charakteristischen Abschnittes aus der nachzuweisenden DNA-Sequenz. Er besteht meist aus 18-24 Basenpaaren. Bei einem PCR-Nachweis heftet sich der Primer an die nachzuweisende DNA-Sequenz an und startet einen Kopiervorgang. Die zu suchende DNA-Sequenz wird

anschließend so oft vervielfältigt, bis eine analytisch messbare Menge vorhanden ist. Pro PCR-Ansatz wurde im vorliegenden Versuch ein Reaktionsansatz von 25 µl für die PCR verwendet.

Folgende Reagenzien wurden eingesetzt:

Schritt 1

TaKaRa-System

Aqua dest.	14,35 µl
10x Puffer (ohne Mg) (Kit)	2,5 µl
Mg ²⁺ (25 mM) (Kit)	2 µl
dNTP-Mix (2,5 mM each) (Kit)	2 µl
Primer 95 (20 µM)	0,5 µl
Primer 96 (20 µM)	0,5 µl
Taq-Polymerase TaKaRa (Kit)	0,15 µl
DNA-Extrakt	3 µl
gesamt	25 µl

Schritt 2

TaKaRa-System

Aqua dest.	14,35 µl
10x Puffer (ohne Mg) (Kit)	2,5 µl
Mg ²⁺ (25 mM) (Kit)	2 µl
dNTP-Mix (2,5 mM each) (Kit)	2 µl
Primer 95 (20 µM)	0,5 µl
Primer 97 (20 µM)	0,5 µl
Taq-Polymerase TaKaRa (Kit)	0,15 µl
DNA-Extrakt	3 µl
gesamt	25 µl

Die PCR fand in einem Thermocycler statt, an dem folgendes Programm eingestellt wurde:

1. Prädenaturierung über 5 min. bei 95° C, (Aktivierung der Enzyme des PCR-Kits),
2. Denaturierung über 30 Sekunden bei 95° C, (Die DNA-Doppelstränge werden in Einzelstränge aufgeschmolzen),

3. Annealing für 30 s bei 55° C, (die Oligonukleotidprimer hybridisieren mit den DNA-Einzelsträngen, dabei ist die Reaktionstemperatur abhängig von den verwendeten Primern),
4. Extension für 45 s bei 72° C, (Die Primer dienen der Polymerase als Startmoleküle und es werden die Matrizenstränge amplifiziert) und
5. Abkühlung bei 4° C

Die drei Schritte Denaturierung, Annealing und Extension, laufen in dem vorliegenden Versuch 30 mal hintereinander ab, dabei dient die Kopie der vorherigen Reaktion als Matritze für die nächste Reaktion.

Das erwartete Zielgen war die 16s rDNA mit der Fragmentlänge von 782 bp (Basenpaaren) nach dem ersten Schritt und einer Fragmentlänge von 433 bp nach dem zweiten Schritt.

Als Positivkontrollen dienten in Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Magenabschnitte von *Helicobacter-pylori*-infizierten Gerbilmäusen.

3.1.6 Humanmedizinische Befundbeschreibung der ätiologischen Diagnosen nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997)

Durch die Auswertung der histologischen Beurteilung der Präparate nach dem humanmedizinischen aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997) konnten die Charakteristika zusammengetragen werden und so nach humanmedizinischen Erfahrungen, eine auf Humankriterien beruhende ätiologische oder deskriptive Diagnose für die einzelnen Pferde gefunden werden. In dieser Studie wurden die humanmedizinischen Beurteilungskriterien auf die Veterinärmedizin und somit auf das Pferd übertragen. Die Richtigkeit der Übertragung der Beurteilungskriterien vom Menschen auf das Pferd wurde nicht überprüft. Entsprechend nach humanmedizinischen Kriterien das histopathologische Bild dem einer B-Gastritis und wurden *H.-like*-Organismen gefunden, wurde die Diagnose B-Gastritis gestellt. Wurden keine *H.-like*-Organismen nachgewiesen, wurde die Diagnose like-B-Gastritis gestellt.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Makroskopische Befundbeschreibung nach MURRAY et al. 1989 und nach MACALLISTER et al. 1995

Entsprechend dem Bewertungssystem nach MURRAY et al. (1989) wurden die 60 Pferde den makroskopischen Befunden nach den Graden 0–4 zugeordnet (Tab. 5, Seite 47). Demnach wurden 29 (48,33 %) der 60 Pferde dem Grad 0, 7 (11,67 %) Pferde dem Grad 1, 2 (3,33 %) Pferde dem Grad 2, 4 (6,67 %) Pferde dem Grad 3 und 18 (30 %) Pferde dem Grad 4 zugeordnet (Abb. 6, Seite 47 u. Abb.7, Seite 48) (Anhang 8.5, Seite 139).

Die Läsionen wurden entsprechend dem Bewertungssystem nach MACALLISTER et al. (1995) getrennt für die beiden Magenabschnitte bewertet und die Summe aus Anzahl und Schweregrad der Läsionen den Werten I–IV zugeordnet (Tab. 5, Seite 47). Auf diese Weise wurde für jedes der 60 untersuchten Pferde ein Wertepaar ermittelt. 29 Pferde wurden mit dem Wertepaar 0 / 0 graduiert. Von den 31 untersuchten Pferden mit Läsionen, hatten 11 (35,48 %) Pferde nur in der Pars nonglandularis Läsionen. 5 (45,45 %) Pferde wurden dem Wertepaar I / 0 zugeordnet. 2 (18,18 %) Pferde wurden mit dem Wertepaar II / 0, 2 (18,18 %) Pferde mit dem Wertepaar III / 0 und 2 (18,18 %) Pferde mit dem Wertepaar IV / 0 bewertet. 8 (25,81 %) Pferde hatten nur in der Pars glandularis Läsionen. Es wurden 3 (37,5 %) Pferde mit dem Wertepaar 0 / I, 4 (50 %) Pferde mit dem Wertepaar 0 / II, kein (0 %) Pferd mit dem Wertepaar 0 / III und 1 (12,5 %) Pferd mit dem Wertepaar 0 / IV bewertet. 12 (38,71 %) Pferde hatten in beiden Magenschleimhautabschnitten Läsionen. Die Pferde wurden mit folgenden Wertepaaren beurteilt. 1 (8,33 %) Pferd wurde mit dem Wertepaar II / I, 1 (8,33 %) Pferd mit II / II, 2 (16,67 %) Pferde mit II / IV, 1 (8,33 %) Pferd mit III / I, 1 (8,33 %) Pferd mit III / II, 1 (8,33 %) Pferd mit IV / I, 1 (8,33 %) Pferd mit IV / II und 4 (33,33 %) Pferde mit IV / IV beurteilt (Abb. 6, Seite 47 u. Abb.7, Seite 48) (Anhang 8.5, Seite 139).

47 (78,33 %) Pferde hatten in der makroskopischen Auswertung nach MURRAY et al. 1989 und MACALLISTER et al. 1995 eine gleichwertige Beurteilung. Bei 13 (21,67 %) Pferden war die Beurteilung nach den beiden makroskopischen Bewertungssystemen verschieden. 8 Pferde wurden in der Beurteilung nach MURRAY et al. 1989 jeweils um einen Grad und 4 Pferde um jeweils zwei Grade schwerer eingestuft als nach der Klassifizierung von MACALLISTER et al. 1995. Nur in einem Fall war die Beurteilung nach MACALLISTER et al. 1995 um einen Grad schwerer als die von MURRAY et al. 1989.

	Klassifikation nach MURRAY et al. 1989	Klassifikation nach MACALLISTER et al. 1995 Pars nonglandularis / Pars glandularis
Gruppe 1 (10 Pferde) operierte (Kolik)pferde	6 Pferde: Grad 0 4 Pferde: Grad 4	7 Pferde: Wert 0 / 7 Pferde: Wert 0 1 Pferd: Wert I 1 Pferd: Wert III 2 Pferde: Wert IV/ 2 Pferde: Wert IV
Gruppe 2 (36 Pferde) Pferde ohne Operationserlaubnis oder mit einer infausten Prognose prae oder intra operationem	19 Pferde: Grad 0 5 Pferde: Grad 1 2 Pferde: Grad 2 3 Pferde: Grad 3 7 Pferde: Grad 4	24 Pferde: Wert 0/ 28 Pferde: Wert 0 5 Pferde: Wert I / 2 Pferde: Wert I 4 Pferde: Wert II / 4 Pferde: Wert II 1 Pferd: Wert III 2 Pferde: Wert IV/ 2 Pferde: Wert IV
Gruppe 3 (6 Pferde) Pferde, die auf Grund von Magenulzera euthanasiert wurden	1 Pferd: Grad 3 5 Pferde: Grad 4	1 Pferd: Wert 0 1 Pferd: Wert I 1 Pferd: Wert II / 1 Pferd: Wert II 1 Pferd: Wert III 4 Pferde: Wert IV/ 3 Pferde: Wert IV
Gruppe 4 (8 Pferde) Pferde, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden	4 Pferde: Grad 0 2 Pferde: Grad 1 2 Pferde: Grad 4 (Abb. 6, Seite 47 u. Abb.7, Seite 48)	6 Pferde: Wert 0 / 4 Pferde: Wert 0 2 Pferde: Wert I 1 Pferd: Wert II / 2 Pferde: Wert II 1 Pferd: Wert III

Tab. 5: Klassifikation der 4 Gruppen nach MURRAY et al. 1989 und nach MACALLISTER et al. 1995

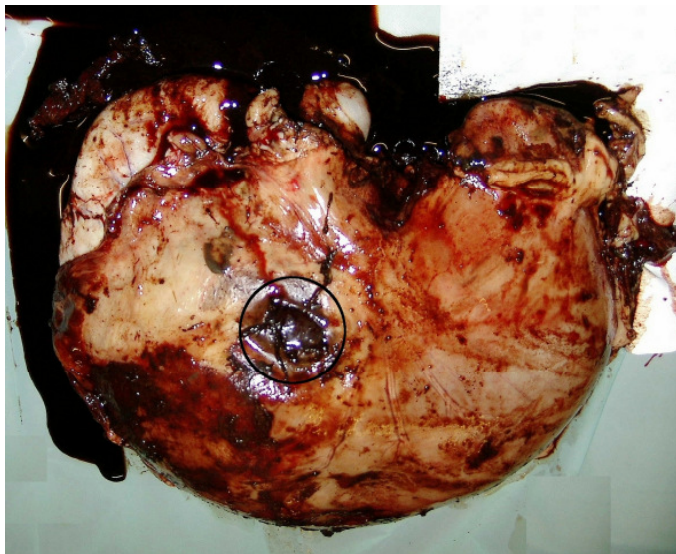


Abb. 6: Perforierendes Magenulkus (Kreis) mit hochgradiger Blutung in die Bauchhöhle, Patient Nr. 22, 6 Wochen altes Holsteinerstutfohlen aus der Gruppe 3, (Originalfoto)



Abb. 7: Eröffneter Magen der Abb. 6, Seite 47, hochgradige Blutung und Umfangsvermehrungen (kleine Kreise) in der Pars nonglandularis, multiple punktförmige Erosionen (großer Kreis) in der Pars glandularis, Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/II nach MACALLISTER et al. (1995), in der großen Kurvatur der Drüsen-schleimhaut hgr. chronisch erosive Gastritis und in der Pylorusschleimhaut hgr. chronisch aktive like-B-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), (Originalfoto)

3.2.2 Makroskopische Befundbeschreibung nach STOLTE et al. 1993

Von den 60 Pferden wiesen, nach der humanmedizinischen makroskopischen Befundbeschreibung, 31 (51,67 %) Pferde makroskopisch sichtbare Läsionen in der Magenschleimhaut auf. Bei 29 (48,34 %) Pferden erschien die Magenschleimhaut normal. Von den 31 Pferden hatten makroskopisch 8 (25,81 %) Pferde in der Pars glandularis, 11 (35,48 %) Pferde in der Pars nonglandularis und 12 (38,71 %) Pferde in der Pars glandularis und in der Pars nonglandularis Läsionen unterschiedlichen Ausmaßes (Tab. 6, Seite 49, Abb. 8, Seite 49 u. Abb. 9 u. 10, Seite 50).

	Läsionen nur in der Pars glandularis	Läsionen nur in der Pars nonglandularis	Läsionen in der Pars glandularis und Pars nonglandularis	Magenschleimhaut makroskopisch ohne Befund
Gruppe 1 (10 Pferde) operierte (Kolik)pferde	1 Pferd	1 Pferd	2 Pferde	6 Pferde
Gruppe 2 (36 Pferde) Pferde ohne Operationserlaubnis oder mit einer infausten Prognose prae oder intra operationem	5 Pferde	9 Pferde	3 Pferde	19 Pferde
Gruppe 3 (6 Pferde) Pferde, die auf Grund von Magenulzera euthanasiert wurden	0 Pferde	1 Pferd	5 Pferde	0 Pferde
Gruppe 4 (8 Pferde) Pferde, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden	2 Pferde	0 Pferde	2 Pferde	4 Pferde

Tab. 6: Häufigkeit und Lokalisation der Läsionen in den 4 Gruppen nach STOLTE et al. 1993



Abb. 8: Großflächige Magenschleimhautläsionen mit Hämorrhagien in der Pars glandularis, Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/IV nach MACALLISTER et al. (1995), hgr. chronisch aktive erosive Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Patient Nr. 59, 3jähriger Araberhengst aus der Gruppe 1 (operierte (Kolik)pferde), Euthanasie auf Grund eines Schockes in Folge eines Dünndarmvorfalles nach Kastration, (Originalfoto)



Abb. 9: Tiefreichende Magenschleimhautulzera mit Blutungen in der Pars nonglandularis (Kreis) und der Pars glandularis (Kreis), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995), in der Pylorusschleimhaut hgr. chronisch aktive like B-Gastritis, zusätzlich in der Drüsenschleimhaut der großen Kurvatur hgr. chronisch aktive eosinophile und ulzerative Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Patient Nr. 30, 8jährige Islandstute aus der Gruppe 3, (Originalfoto)

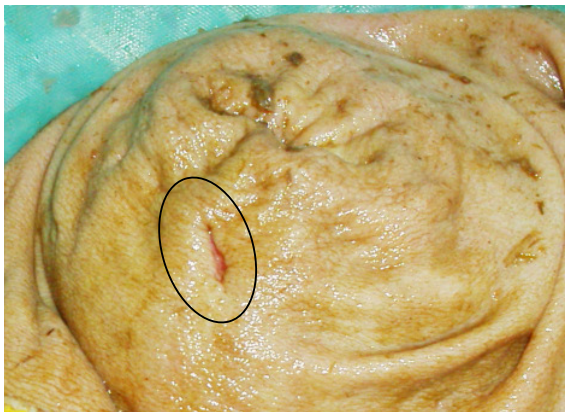


Abb. 10: Magenschleimhautläsion in der Pylorusschleimhaut (Kreis), Grad 3 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar II/I nach MACALLISTER et al. (1995), ggr. chronische C-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Patient Nr. 41, 24jähriger Welshponywallach aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Flexio coli, (Originalfoto)

3.2.3 Mikroskopische humanmedizinische Beurteilung nach STOLTE et al. 1997

3.2.3.1 Histologische Beurteilung nach dem humanmedizinischen aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997)

Die Beurteilung der 60 Pferde (60 Proben aus der Pars glandularis der großen Kurvatur und der 60 Proben aus dem Gebiet des Pylorus) erfolgte anhand der 5 zu graduierenden Parameter aus dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997). Die Graduierung erfolgte innerhalb der zugeteilten Gruppen (Tab. 7, Seite 52). Die Graduierung der einzelnen Pferde ist dem Anhang 8.6 (Seite 141) zu entnehmen.

Die unspezifischen nicht zu graduierende Variablen (PRICE 1991), wie Hyperämie, Gefäßdilatation, Mikrothromben, Blutungen, Ischämie, Ödeme, Erosionen, Ulzera, Nekrosen, foveoläre Hyperplasie, eosinophile Granulozyten, Parasitenlarven und Fremdkörpergranulome wurden gesondert vermerkt, Anhang 8.6 (Seite 141), und für die ätiologische oder deskriptive Diagnostik mit herangezogen.

	Makroskopische Beurteilung der Pars glandularis nach MACALLISTER et al. 1995	Anzahl der <i>Helicobacter-like</i> -Organismen nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1993), <i>Helicobacter-like</i> -Gastritis	Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1993), akute Gastritis	Anzahl der Lymphozyten und Plasmazellen nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1993), chronische Gastritis	Häufigkeit einer Atrophie des Drüsenkörpers nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1993)	Häufigkeit einer intestinalen Metaplasie nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1993)	Häufigkeit der nicht zu beurteilenden weiteren Befunde nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1993)
Gruppe 1 (10 Pferde) operierte (Kolik)pferde	7 Pferde: Wert 0 1 Pferd: Wert I 2 Pferde: Wert IV	keine: 10 Pferde	keine: 4 Pferde ggr.: 2 Pferde mgr.: 3 Pferde hgr.: 1 Pferd	keine: 4 Pferde ggr.: 2 Pferde mgr.: 2 Pferde hgr.: 2 Pferde	keine: 9 Pferde ggr.: 1 Pferd	keine: 10 Pferde	6 Pferde mit weiteren Befunden
Gruppe 2 (36 Pferde) Pferde ohne Operationserlaubnis oder mit einer in fausten Prognose prae oder intra operationem	28 Pferde: Wert 0 2 Pferde: Wert I 4 Pferde: Wert II 2 Pferde: Wert IV	keine: 34 Pferde ggr.: 1 Pferd mgr.: 1 Pferd	keine: 26 Pferde ggr.: 6 Pferde mgr.: 3 Pferde hgr.: 1 Pferd	keine: 23 Pferde ggr.: 6 Pferde mgr.: 3 Pferde hgr.: 4 Pferde	keine: 34 Pferde ggr.: 2 Pferde	keine: 35 Pferde ggr.: 1 Pferd	keine: 19 Pferde ggr.: 10 Pferde mgr.: 4 Pferde hgr.: 3 Pferde
Gruppe 3 (6 Pferde) Pferde die auf Grund von Magenulzera euthanasiert wurden	1 Pferd: Wert 0 1 Pferd: Wert I 1 Pferd: Wert II 3 Pferde: Wert IV	keine: 5 Pferde mgr.: 1 Pferd	keine: 3 Pferde mgr.: 1 Pferd hgr.: 2 Pferde	keine: 2 Pferde mgr.: 2 Pferde hgr.: 2 Pferde	keine: 4 Pferde ggr.: 1 Pferd mgr.: 1 Pferd	keine: 4 Pferde ggr.: 1 Pferd mgr.: 1 Pferd	keine: 2 Pferde ggr.: 1 Pferd mgr.: 1 Pferd hgr.: 2 Pferde
Gruppe 4 (8 Pferde) Pferde, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden	4 Pferde: Wert 0 2 Pferde: Wert I 2 Pferde: Wert II	keine: 8 Pferde	keine: 7 Pferde mgr.: 1 Pferd	keine: 5 Pferde ggr.: 1 Pferd hgr.: 2 Pferde	keine: 8 Pferde	keine: 5 Pferde mgr.: 2 Pferde hgr.: 1 Pferd	keine: 2 Pferde ggr.: 4 Pferde mgr.: 1 Pferd hgr.: 1 Pferd

Tab.: 7: Histologische Beurteilung nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), im Vergleich dazu die makroskopische

Beurteilung der Pars glandularis nach MACALLISTER et al. (1995)

3.2.3.2 Histologische Beurteilung anhand der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin (STOLTE et al. 1997)

Beispiele für die zu graduierenden Variablen, den Gastritisgrad und die humanmedizinischen ätiologischen oder deskriptiven Diagnosen sind in Abb. 11 – 23, Seiten 53 - 64 dargestellt.

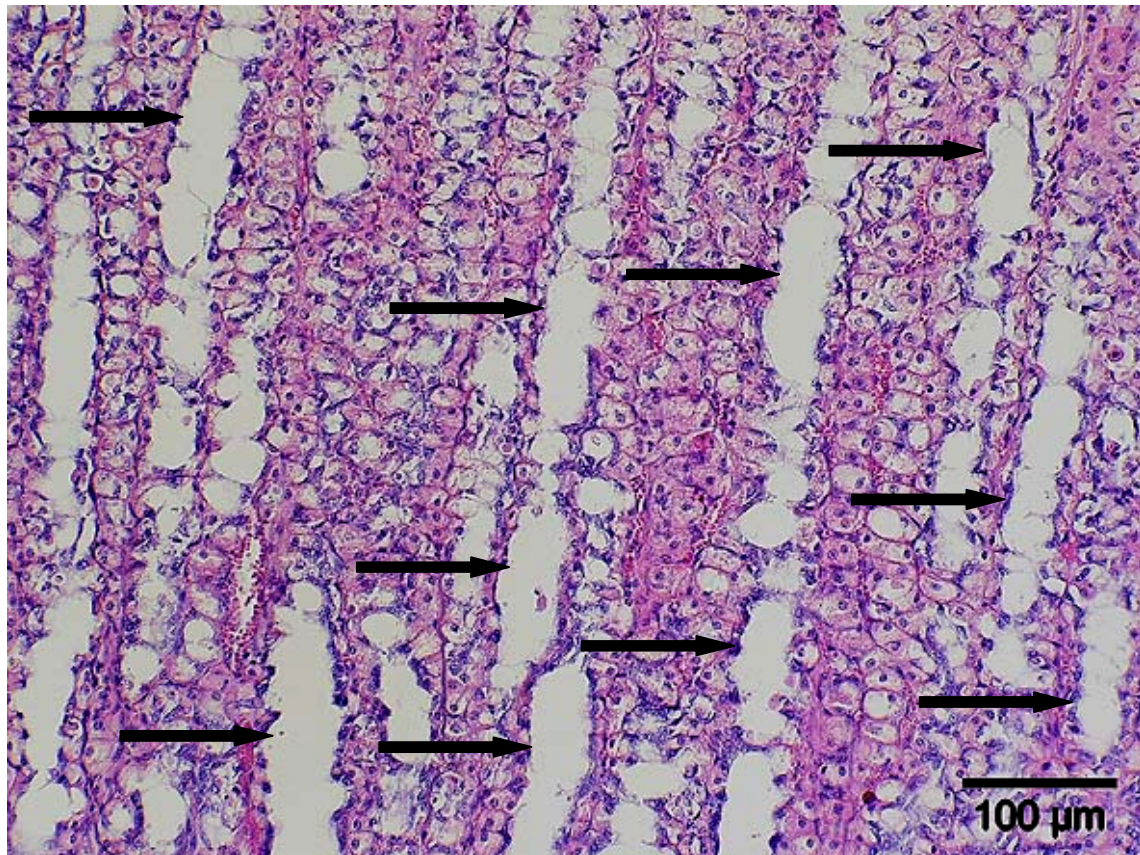


Abb. 11: Mgr. chronisch zystische Gastritis in der Drüsen Schleimhaut der großen Kurvatur, Drüsen zystisch erweitert (Pfeile) nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar III/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 49, 29jähriger New Forest Hengst aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: mechanischer Ileus Dickdarm, (Originalfoto), HE-Färbung

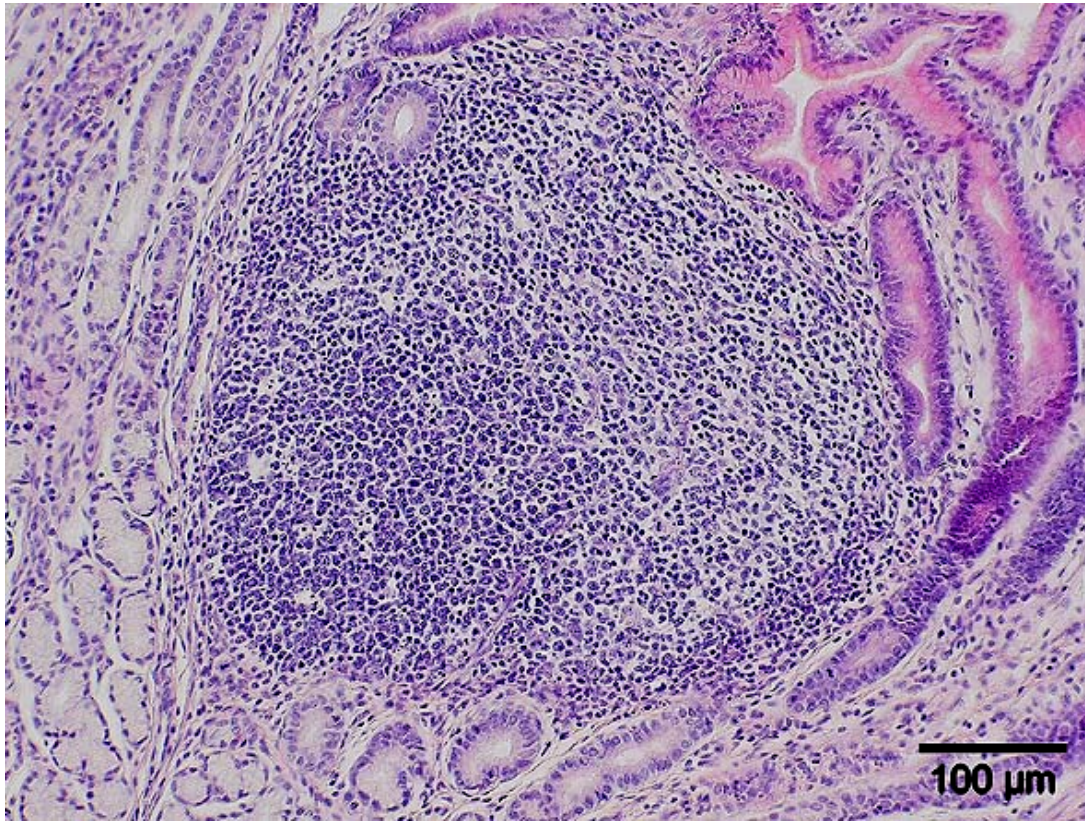


Abb. 12: Pylorusschleimhaut mit einem Lymphfollikel, mgr. chronisch aktive parasitäre Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), vgl. auch Abb. 15 u. 16 (Seite 57), Grad 0 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 32, 5 Wochen altes Trakehnerhengstfohlen aus der Gruppe 1, Euthanasiegrund: Lebensschwäche, (Originalfoto), HE-Färbung



Abb. 13: Chronische like-B-Gastritis mit einem Lymphfollikel und ggr.-mgr. bandartiger Anordnung der Lymphozyten in der Lamina propria mucosae des Pylorus (Pfeile) nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/II nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 37, 6 Monate altes Warmblutstutfohlen aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: primäre Magenüberladung, (Originalfoto), HE-Färbung

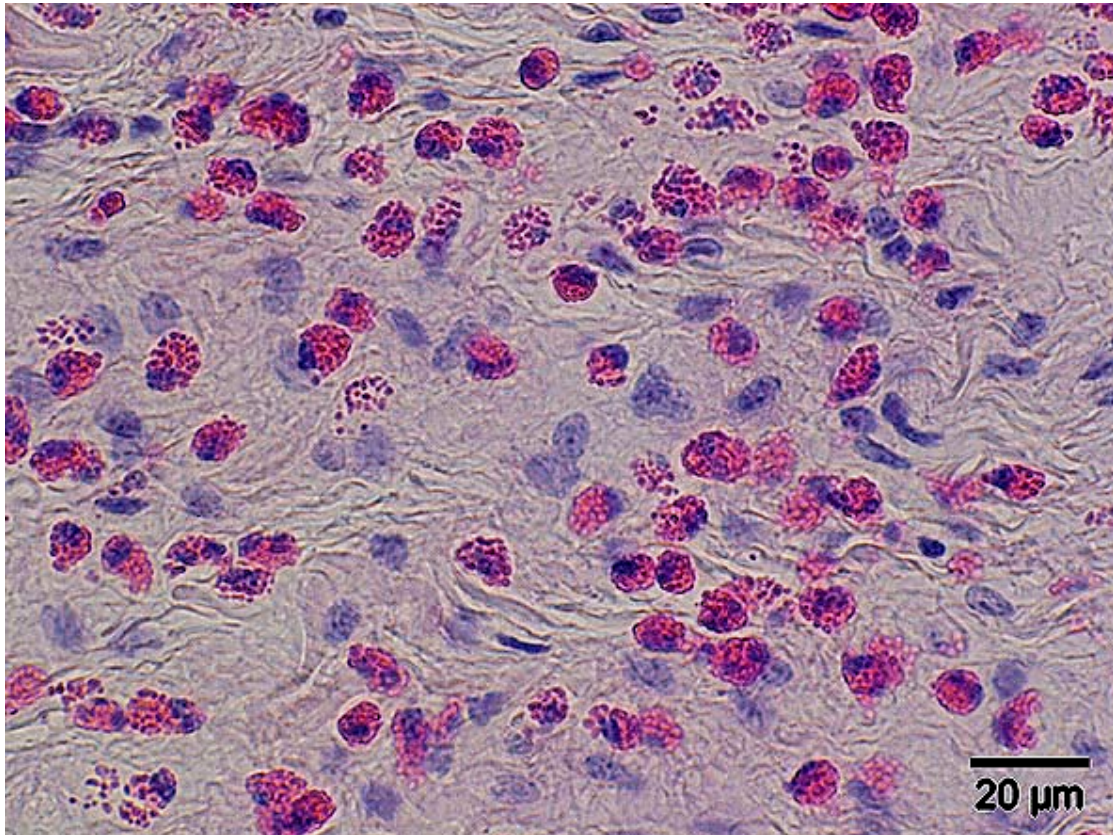


Abb. 14: Eosinophile Granulozyten in der Lamina muscularis mucosae einer hgr. chronisch aktiven eosinophilen Gastritis in der Drüsen Schleimhaut der großen Kurvatur nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad IV nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 30, 8jährige Islandstute aus der Gruppe 3, Euthanasiegrund: seit der Geburt rezidivierende Koliken auf Grund von Magenulzera, (Originalfoto), HE-Färbung

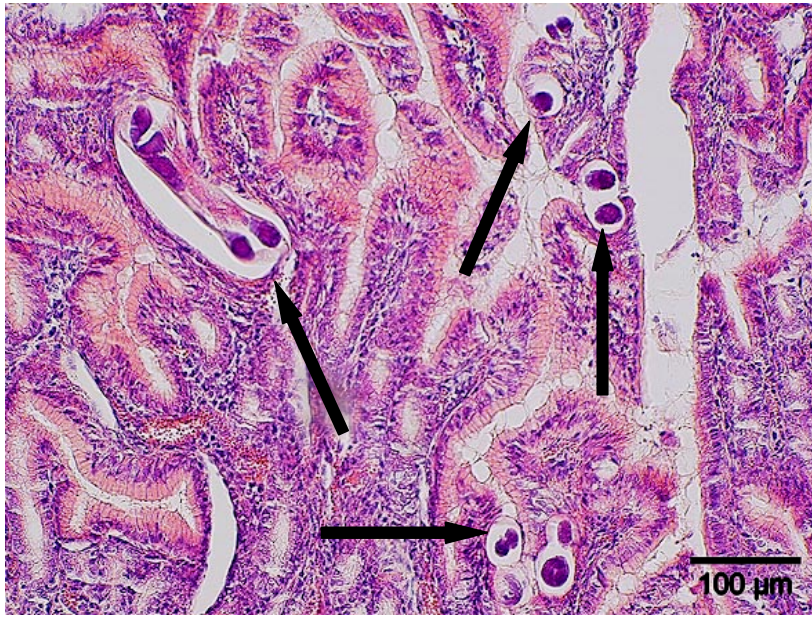


Abb. 15: Habronematidose (Pfeile), chronisch aktive parasitäre Gastritis aufgrund von Larvenstadien, und hgr. Lymphozyten in der Lamina propria mucosae der Pylorusschleimhaut nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 0 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 32, 5 Wochen alter Trakehnerhengst aus der Gruppe 1, Euthanasiegrund: Lebensschwäche, (Originalfoto), HE-Färbung



Abb. 16: Habronematidose, Larvenstadium in der Lamina propria mucosae, Detailvergrößerung der Abb. 15, (Originalfoto), HE-Färbung

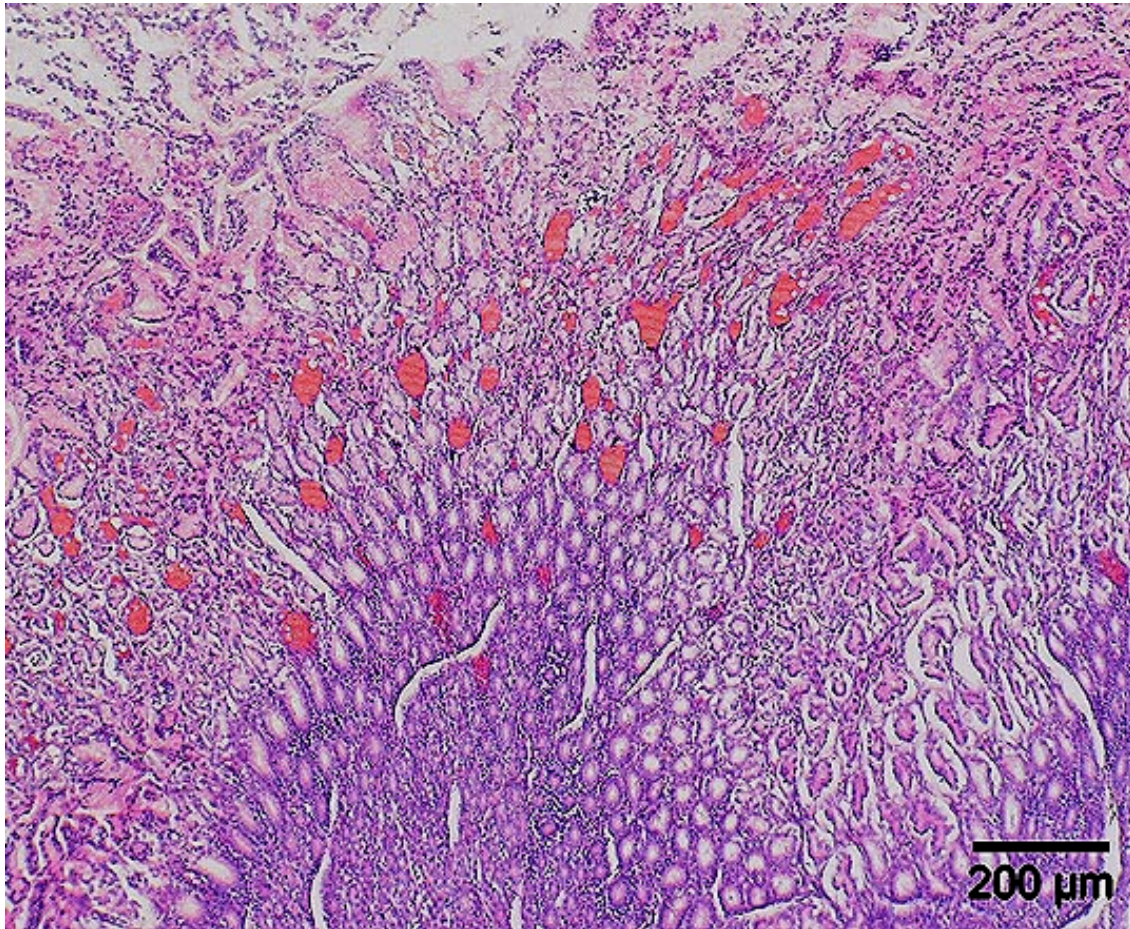


Abb. 17: Übersichtsaufnahme einer chronisch aktiven Gastritis mit Lymphozyten und hgr. Hyperämie in der Lamina propria mucosae der Pylorusschleimhaut nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 59, 3jähriger Araberhengst aus der Gruppe 1, Euthanasiegrund: Toxinschock nach Jejunumvorfall infolge der Kastration, (Originalfoto), HE-Färbung

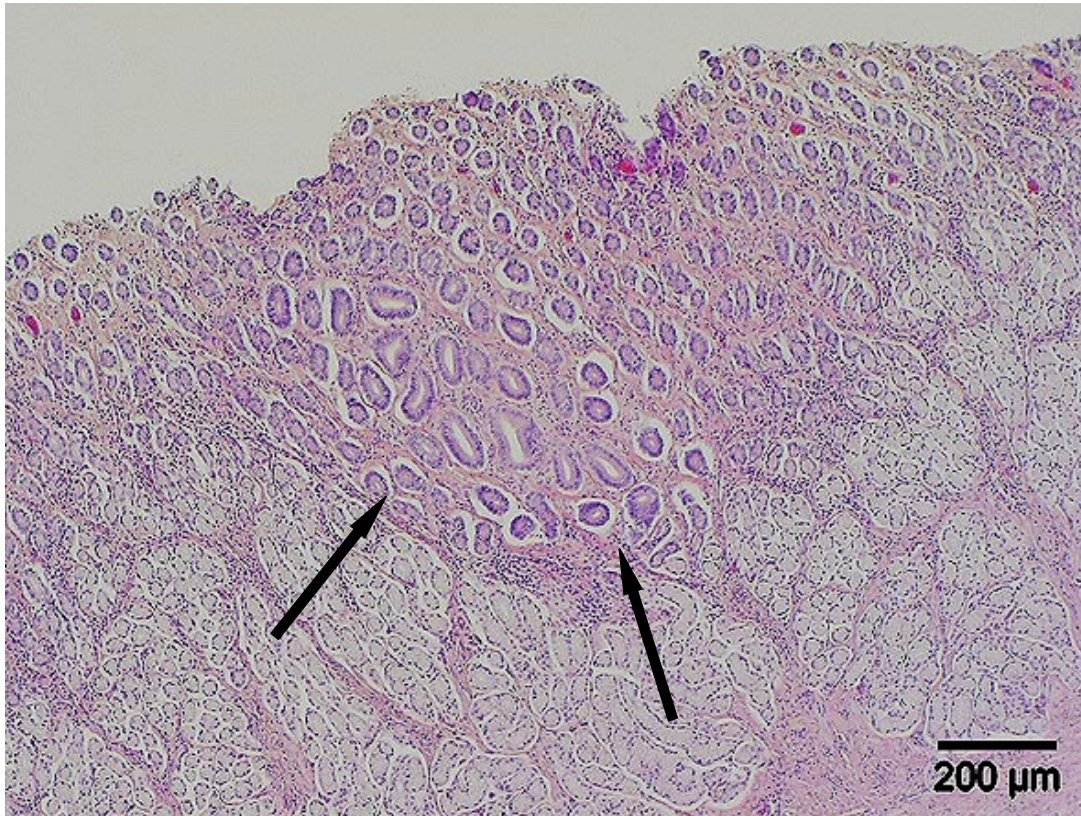


Abb. 18: Fibrose (Peile) in der Lamina propria mucosae mit Drüsenkörperatrophie und Epithelverlust, mgr. chronische like-B-Gastritis und ggr. chronische C-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 50, 6jähriger Hannoveranerwallach aus der Gruppe 1, Euthanasiegrund: Magenruptur nach sekundärer Magenüberladung, (Originalfoto), HE-Färbung

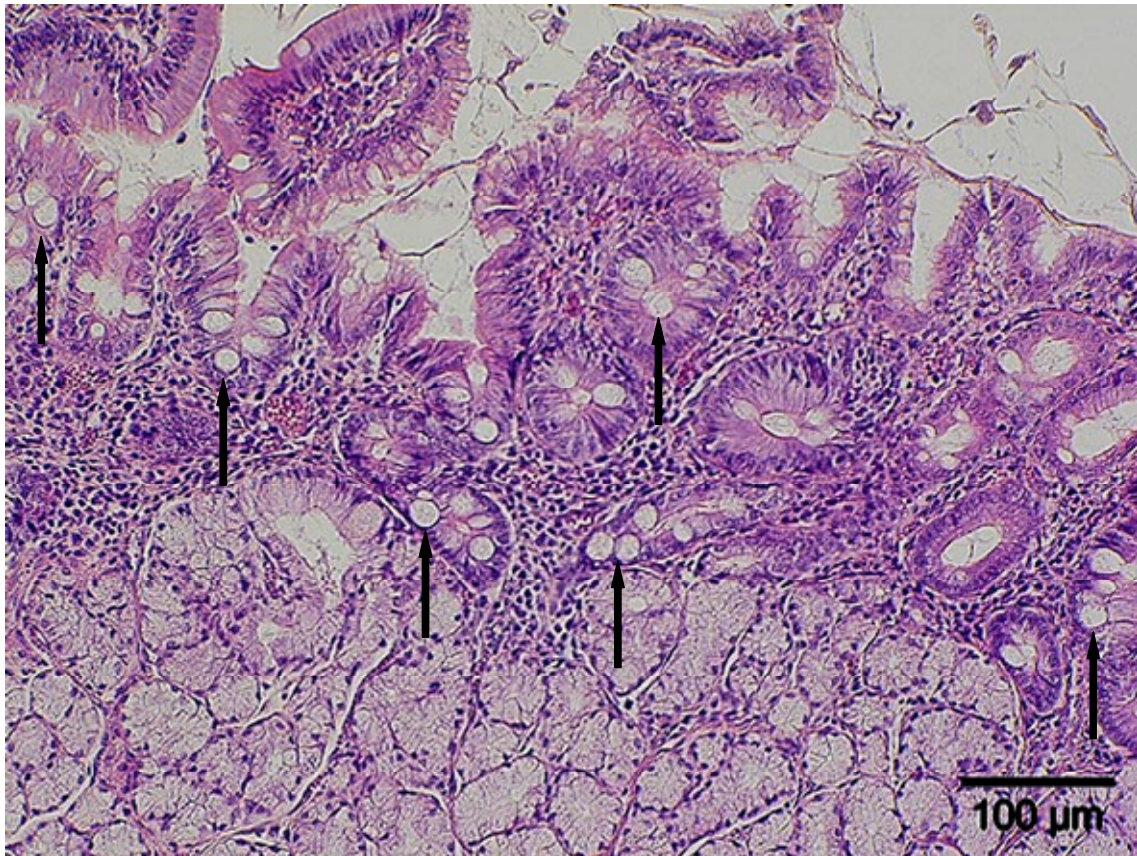


Abb. 19: Intestinale Metaplasie, Ersatz des glandulären Epithels durch Becherzellen (Pfeile) in der Pylorusschleimhaut, hgr. chronische C-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar III/II nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 38, 6 Monate altes Traberhengstfohlen aus der Gruppe 4, Euthanasiegrund: Meningoencephalitis, (Originalfoto), HE-Färbung

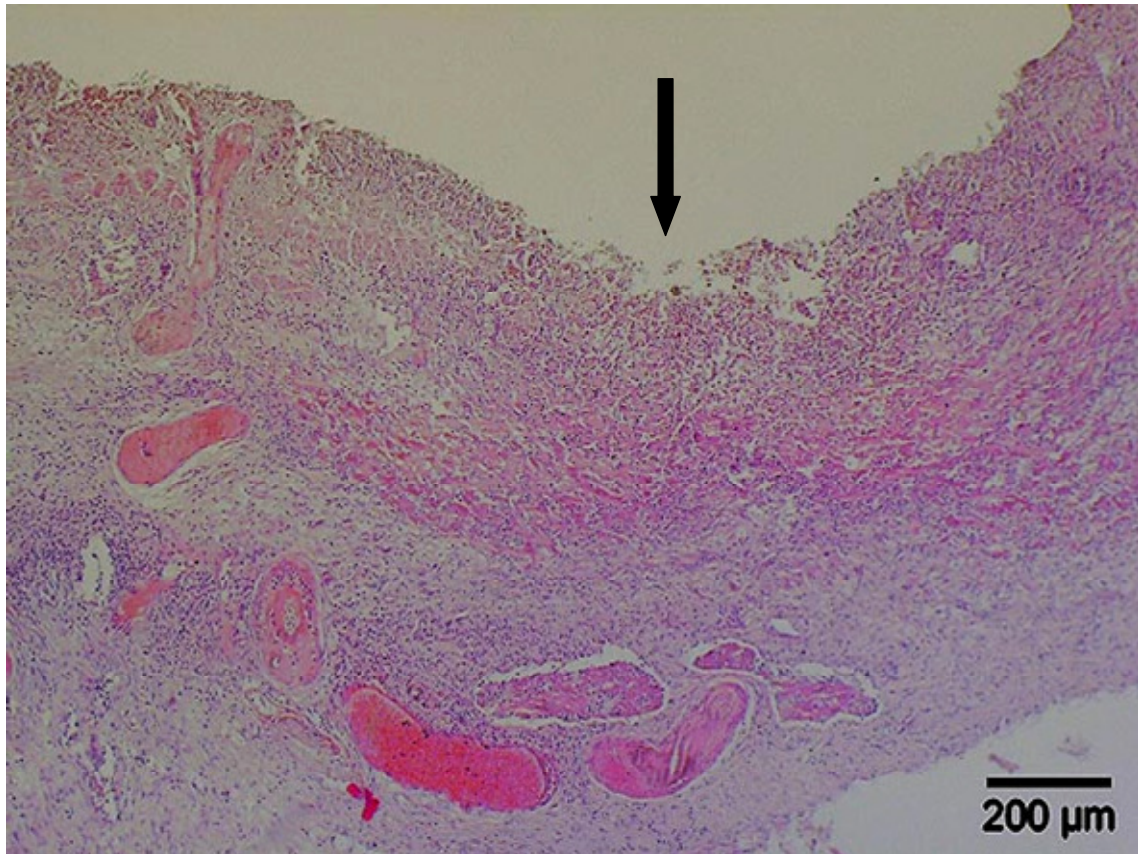


Abb. 20: Ulkusgrund im Bereich der großen Kurvatur (Pfeil), hgr. chronisch ulzerative Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/II nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 22, 6 Wochen altes Holsteinerstutfohlen aus der Gruppe 3, Euthanasiegrund: perforiertes Magenulkus, (Originalfoto), HE-Färbung

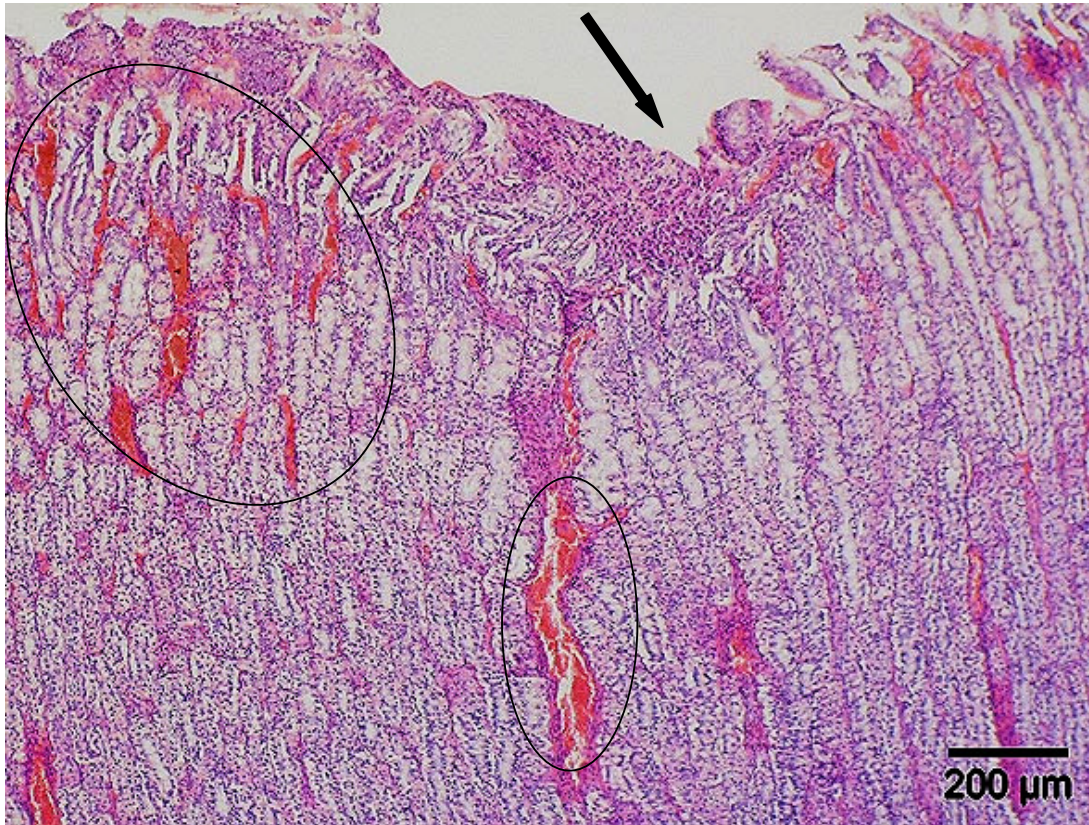


Abb. 21: Erosive (Pfeil) Gastritis mit Hämorrhagien (Kreise) in der Drüsen Schleimhaut der großen Kurvatur nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 59, 3-jähriger Araberhengst aus der Gruppe 1, Euthanasiegrund: Jejunumvorfall nach Kastration, makroskopisches Foto siehe Abb.8, Seite 49, (Originalfoto), HE-Färbung

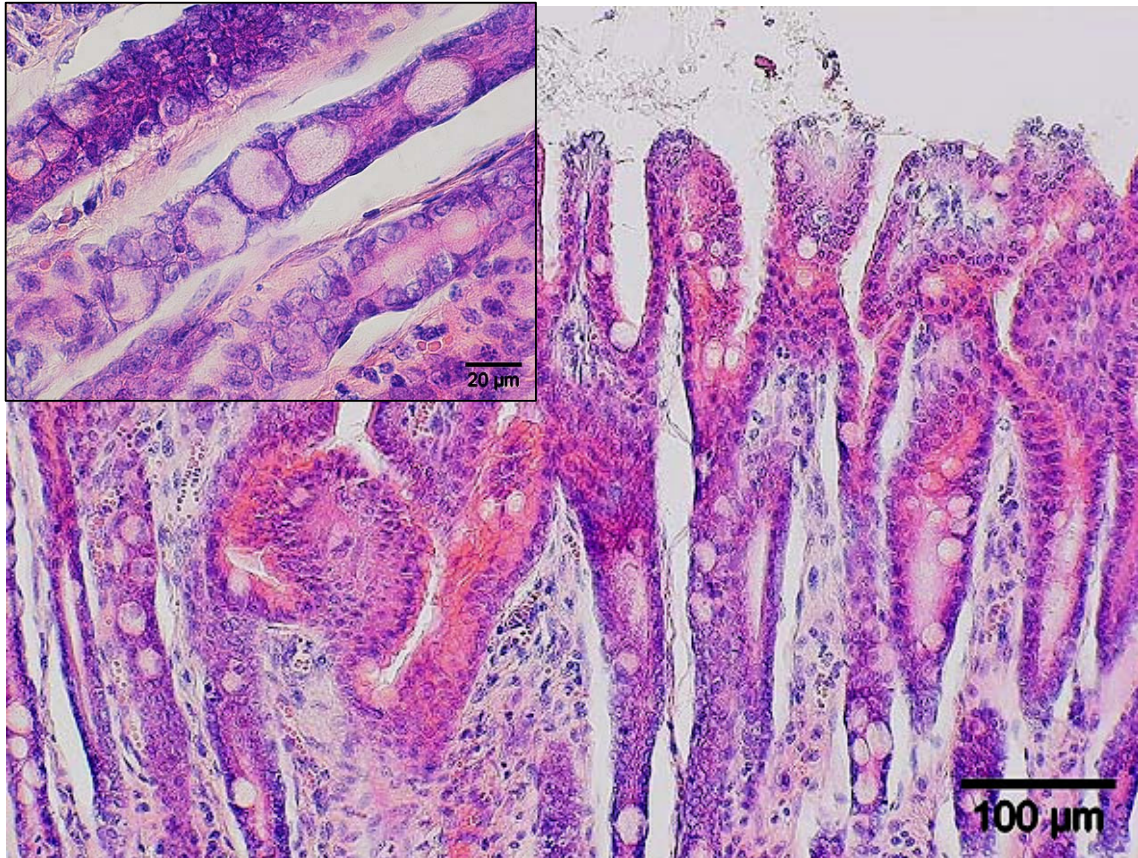


Abb. 22: Ggr. C-Gastritis mit großen Becherzellen in der Drüsen Schleimhaut des Pylorus nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 0 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 60, 33jähriger Warmblutwallach aus der Gruppe 4, Euthanasiegrund: Kachexie, (Originalfoto), HE-Färbung, Detailvergrößerung: HE-Färbung

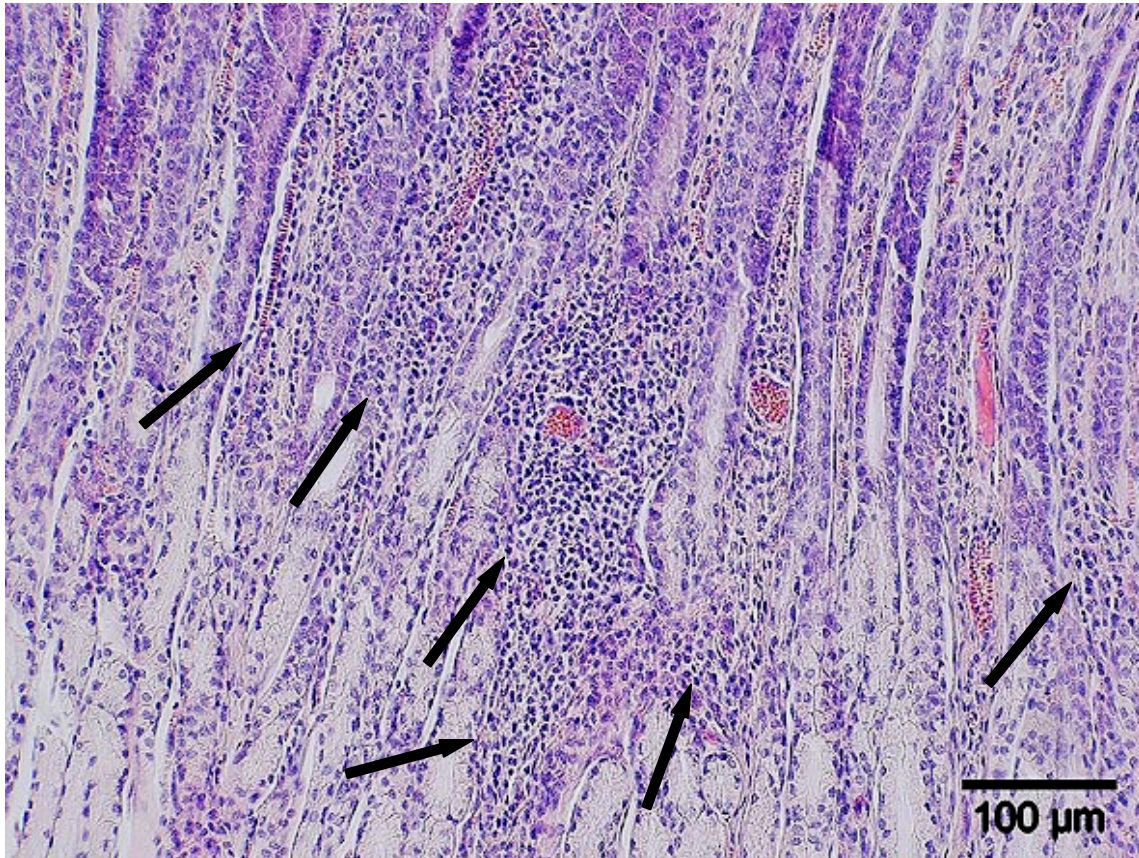


Abb. 23: Übersichtsaufnahme einer chronischen B-Gastritis (*Helicobacter*-like-Gastritis) mit hgr. bandartig angeordnetem plasmalymphozytärem Infiltrat (Pfeile) in der Lamina propria mucosae der großen Kurvatur nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 0 nach MURRAY et al.(1989) und Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 43, 7 Monate alter Holsteinerhengst aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Strangulationsileus Dickdarm, (Originalfoto), HE-Färbung

3.2.3.3 Histologische Beurteilung anhand der Warthin-Starry-Färbung und der Immunhistochemischen-Reaktion nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin (STOLTE et al. 1997)

Abb. 24 ist ein Beispiel für den Nachweis der *Helicobacter-like*-Organismen.

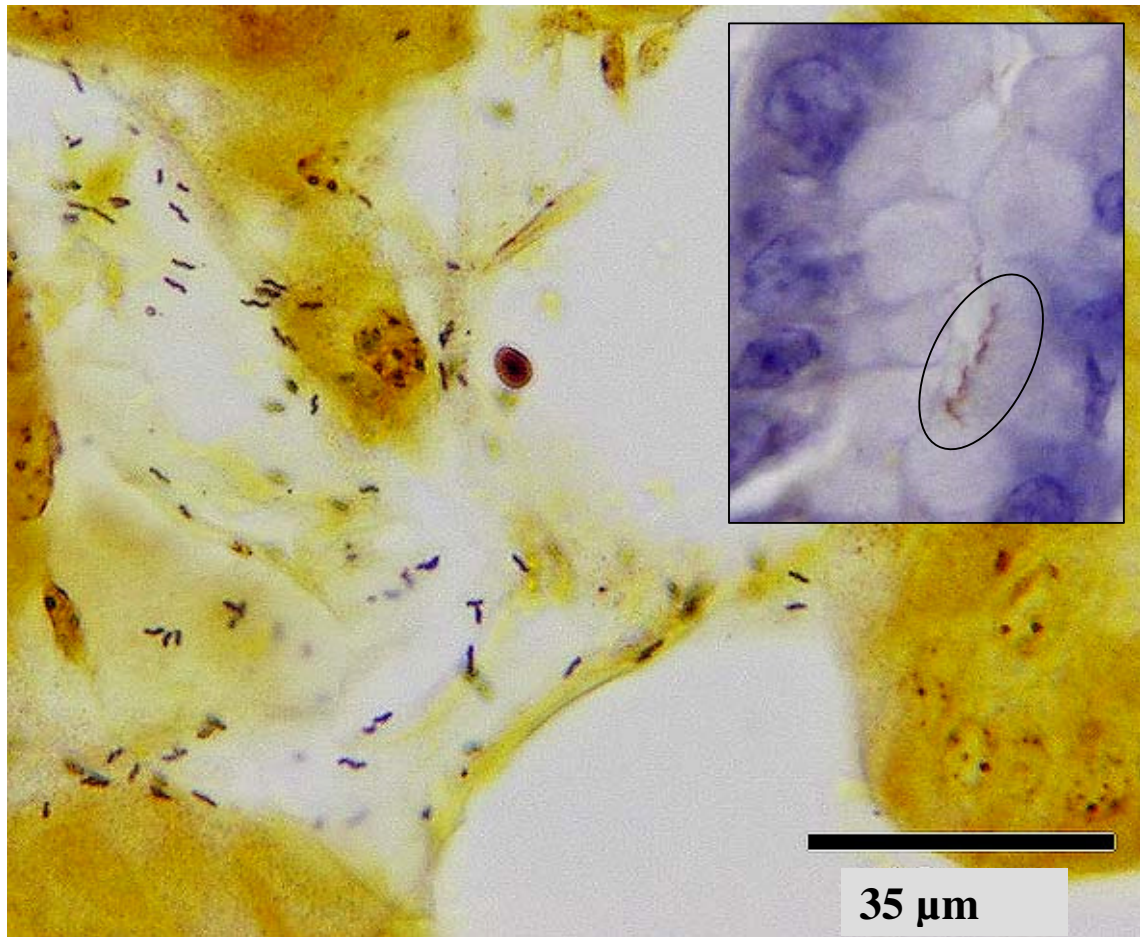


Abb. 24: Ggr.-mgr. *Helicobacter-like*-Organismen in der Drüsenschleimhaut des Pylorus, B-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 0 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 43, 7 Monate altes Holsteinerhengstfohlen aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Torsio coli, (Originalfoto), Warthin-Starry-Färbung, Detailvergrößerung: ggr. *Helicobacter-like*-Organismen (Kreis), in den Foveolae gastricae der Pylorusschleimhaut, Immunhistochemische-Reaktion

3.2.4 Histologische Befunde in der Drüsen-schleimhaut bei Pferden mit Nachweis von *Helicobacter-like*-Organismen

Pferd Nr.	Anamnese	Klinische Diagnose	Therapie	Makroskopischer Befund nach MURRAY et al. (1989) und nach MACALLISTER et al. (1995)	Therapie	Verlauf
26	6 Jahre alt, seit 2 Jahren rezidivierende Koliken, Hengst	Rezidivierende Koliken	Kastration	Grad 4, Wertepaar IV/IV, Pylorus und proximales Duodenum hgr. verdickt	Protonen-pumpen-blocker	rezidivierende Koliken, gleich bleibender gastroskopischer Befund, Euthanasie
29	27 Jahre alt, Hochleistungstunierpferd, seit 5 Jahren in Rente, schlechter Allgemeinzustand	Kolik, Volvulus jejuni	Laparoskopie	Grad 4, Wertepaar II/IV, große Ulkusnarbe in der Pars glandularis	keine	Euthanasie intra operationem
43	7 Monate alt, vor 4 Wochen abgesetzt, Laufstallhaltung	Kolik, Torsio coli totalis	Konservative Koliktherapie	Grad 0, Wertepaar 0/0	keine	Euthanasie (keine Operations-erlaubnis)

Tab. 8: Anamnese, Klinik und makroskopische Befunde der Pferde mit *H.-like*-Organismen

Pferd Nr.	Histologische Befunde	Mikroskopischer Befund (Ätiologische Diagnose nach humanmedizinischen Kriterien)	Abbildungen
26	<p><u>Große Kurvatur</u>: mgr. <i>Helicobacter-like</i>-Organismen, <u>Große Kurvatur und Pylorus</u>: mgr. Lymphozyten und Plasmazellen , teils folliculär, teils bandartig angeordnet in der Lamina propria mucosae, mgr. neutrophile Granulozyten in der Lamina propria mucosae, mgr. Atrophie des Drüsenkörpers mit Fibrose, ggr. intestinale Metaplasie, Erosionen, Nekrosen, Verlust des Oberflächenepithels, spitzzipflige Becherzellen</p>	<p>mgr.-hgr. chronisch aktive B-Gastritis (<i>Helicobacter-like</i>-Gastritis), mgr. chronisch aktiv erosive Gastritis</p>	25, 26, 27
29	<p><u>Pylorus</u>: ggr. <i>Helicobacter-like</i>-Organismen, hgr. Lymphozyten und Plasmazellen mit Follikelanbildung in der Lamina propria mucosae, hgr. neutrophile Granulozyten in der Lamina propria mucosae, ggr. Atrophie des Drüsenkörpers, Oberflächenepithel hgr. abgeflacht und teilweise geschädigt, Erosionen, <u>Große Kurvatur</u>: ohne besonderen Befund</p>	<p>hgr. chronisch aktive B-Gastritis (<i>Helicobacter-like</i>-Gastritis), hgr. chronisch aktive C-Gastritis (Oberflächengastritis)</p>	28, 29, 30
43	<p><u>Pylorus</u>: ggr. – mgr. <i>Helicobacter-like</i>-Organismen, hgr. bandartige Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen mit Follikelanbildung in der Lamina propria mucosae, mgr. neutrophile Granulozyten in der Lamina propria mucosae, <u>Große Kurvatur</u>: ohne besonderen Befund</p>	<p>mgr. – hgr. chronisch aktive B-Gastritis (<i>Helicobacter-like</i>-Gastritis)</p>	31, 32

Tab. 9: Histologische Befunde der Pferde mit *H.-like*-Organismen



Abb. 25: Hgr. verdickter Pylorus mit Rötungen und einer blutenden Erosion, Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995), mgr.-hgr. chronisch aktive B-Gastritis und erosive Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Patient Nr. 26, 6jähriger Warmblutwallach aus der Gruppe 3, Euthanasiegrund: rezidivierende Koliken verursacht durch Magenzulzera, (Originalfoto)



Abb. 26: Übersichtsaufnahme einer mgr.-hgr. chronisch aktiven B-Gastritis (*Helicobacter*-like-Gastritis) mit mgr. teils folliculär, teils bandartig angeordneten Lymphozyten in der Lamina propria mucosae (Pfeile), in der Drüsen Schleimhaut der großen Kurvatur nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 26, 6jähriger Warmblutwallach aus der Gruppe 3, Euthanasiegrund: rezidivierende Koliken verursacht durch Magenschleimhautläsionen, (Originalfoto), HE-Färbung

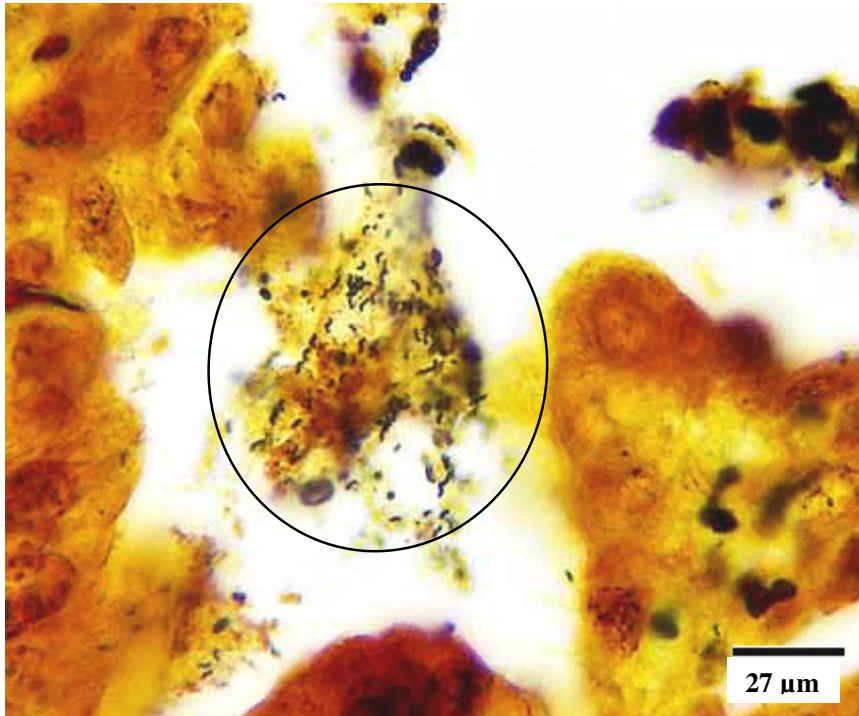


Abb. 27: Ggr. *Helicobacter-like*-Organismen in der Drüsen Schleimhaut der großen Kurvatur (Kreis), mgr.-hgr. chronisch aktive B-Gastritis mit erosiver und ulzerativer Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 26, 6jähriger Warmblutwallach aus der Gruppe 3, Euthanasiegrund: rezidivierende Koliken infolge von Magenschleimhautläsionen, (Originalfoto), Warthin-Starry-Färbung



Abb. 28: Großflächiges Schleimhautulkus in der Pars glandularis (roter Pfeil) und kleinere Läsionen in der Pars nonglandularis entlang des Margo plicatus, große Ulkusnarbe (schwarzer Pfeil) in der glandulären Magenschleimhaut, Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar II/IV nach MACALLISTER (1995), hgr. chronisch aktive B-Gastritis mit einer hgr. chronisch aktiven C-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Patient Nr. 29, 27jähriger Trakehnerwallach aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Volvulus jejuni, ohne eine OP-Erlaubnis, (Originalfoto)

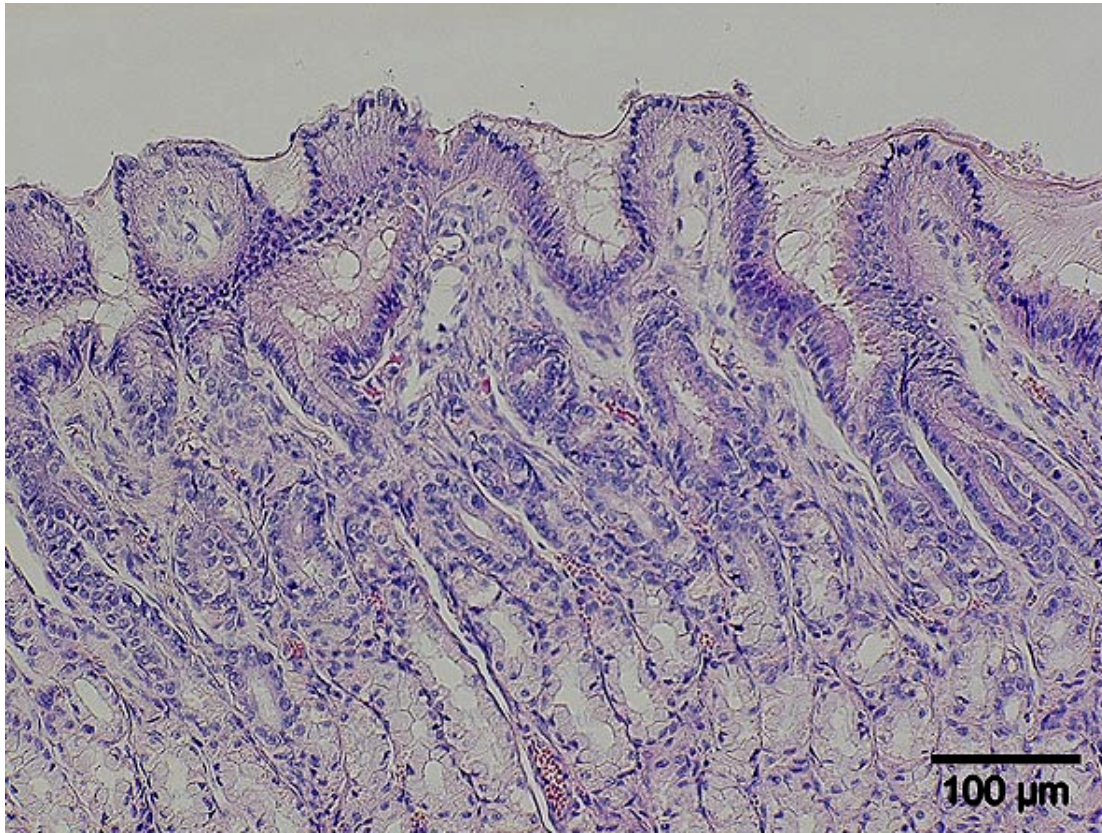


Abb. 29: Übersichtsaufnahme einer physiologische Drüsen Schleimhaut (normale Lamina epithelialis und Lamina propria mucosae) im gesunden Bereich der großen Kurvatur nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar II/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 29, 27-jähriger Trakehnerwallach aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Dünndarmstrangulation, (Originalfoto), HE-Färbung

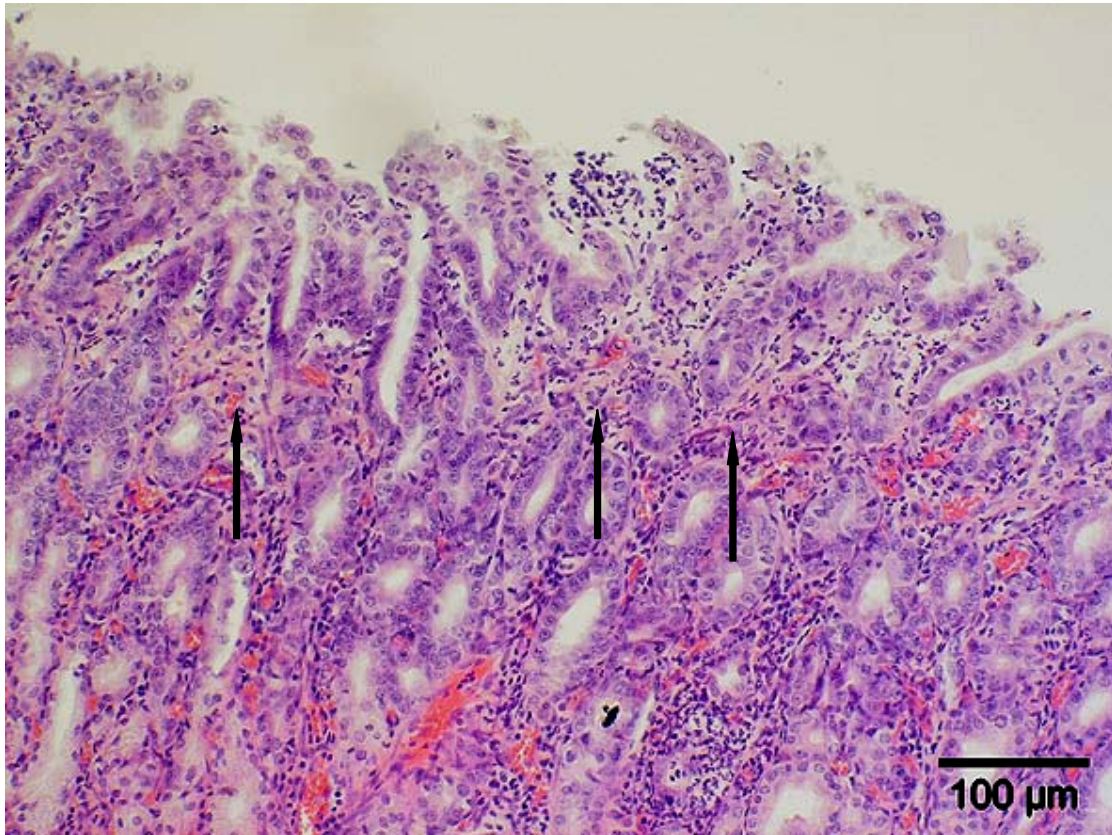


Abb. 30: Hgr. chronisch aktive B-Gastritis (*Helicobacter-like-Gastritis*) aufgrund der hgr. Infiltration mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae und einer ggr. Atrophie des Drüsenkörpers mit Fibrose (Pfeile) mit einer chronisch aktiven C-Gastritis (Oberflächengastritis) mit dem teilweisen Verlust von Oberflächenepithel (Erosionen) am Pylorus nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 4 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar II/IV nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 29, 27jähriger Trakehnerwallach aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Strangulationsileus Dünndarm, (Originalfoto), HE-Färbung



Abb. 31: Makroskopisch physiologische Magenschleimhaut, Grad 0 nach MURRAY et al. (1989) und Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), chronisch aktive B-Gastritis nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Patient Nr. 43, 7 Monate altes Holsteinerhengstfohlen aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Strangulationsileus Dickdarm, (Originalfoto)

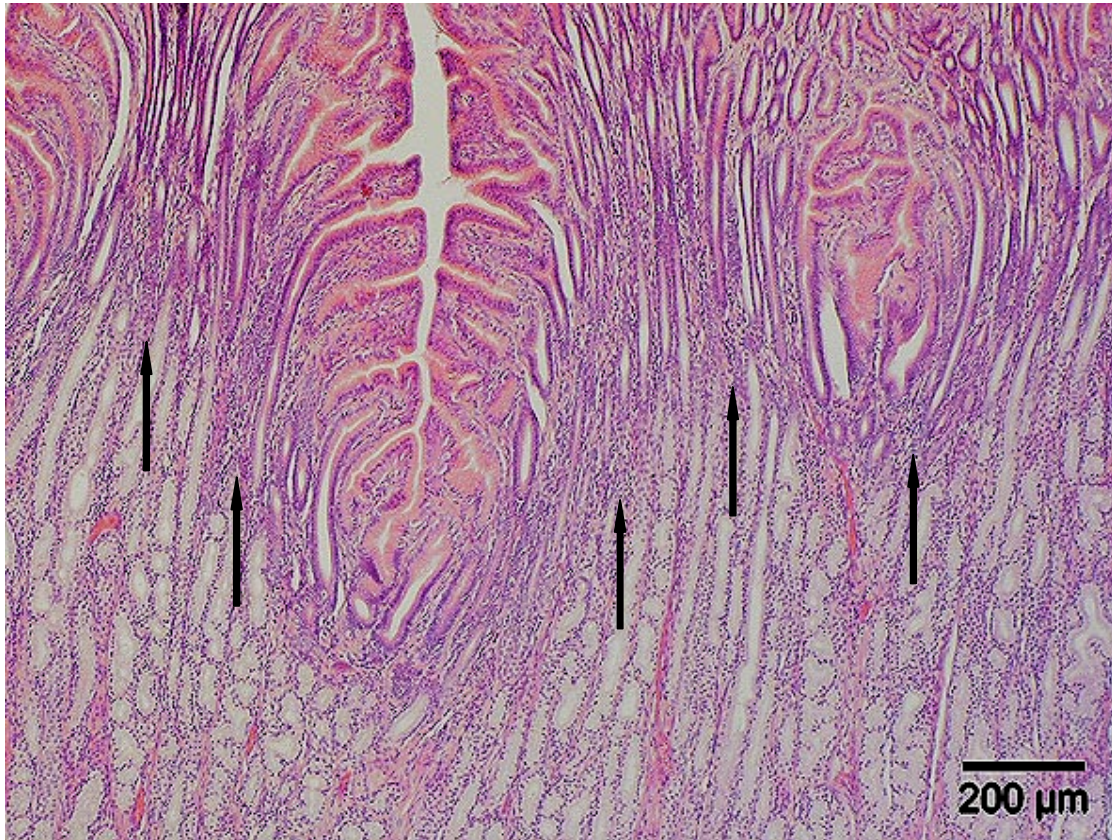


Abb. 32: Übersichtsaufnahme einer mgr.-hgr. chronisch aktive B-Gastritis (*Helicobacter-like*-Gastritis) am Pylorus, bandartige Anordnung der lymphozytären Infiltrate und granulozytäre Infiltrate in der Lamina propria mucosae (Pfeile), Lamina epithelialis normal nach dem aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997), Grad 0 nach MURRAY et al. (1989) und dem Wertepaar 0/0 nach MACALLISTER et al. (1995), Patient Nr. 43, 7 Monate altes Holsteinerhengstfohlen aus der Gruppe 2, Euthanasiegrund: Strangulationsileus Dickdarm, (Originalfoto), HE-Färbung

3.2.5 Ätiologische Diagnosen nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin (STOLTE et al.1997)

Die Befunde aus dem aktualisierten Sydney-System wurden zusammengetragen und nach den humanmedizinischen Erfahrungen zu ätiologischen oder deskriptiven Diagnosen zusammengefasst (Tab. 10).

Ätiologische oder deskriptive Diagnosen für die große Kurvatur und den Pylorus nach dem humanmedizinischen aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997)	Gruppe 1 (10 Pferde) operierte (Kolik)pferde	Gruppe 2 (36 Pferde) Pferde ohne eine Operationserlaubnis oder mit einer in fausten Prognose prae oder intra operationem	Gruppe 3 (6 Pferde) Pferde, die auf Grund von Magenzulzera euthanasiert wurden	Gruppe 4 (8 Pferde) Pferde, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden
kein pathologischer Befund an der großen Kurvatur	4	27	2	5
kein pathologischer Befund am Pylorus	4	20	3	2
A-Gastritis an der großen Kurvatur	0	0	0	0
A-Gastritis am Pylorus	0	0	0	0
like-B-Gastritis an der großen Kurvatur	0	0	1	1
like-B-Gastritis am Pylorus	1	5	3	0
B-Gastritis an der großen Kurvatur	0	0	1	0
B-Gastritis am Pylorus	0	2	0	0
AB-Gastritis an der großen Kurvatur	0	0	0	0
AB-Gastritis am Pylorus	0	0	0	0
C-Gastritis an der großen Kurvatur	2	0	1	2
C-Gastritis am Pylorus	3	8	0	5
eosinophile Gastritis an der großen Kurvatur	0	0	1	0
eosinophile Gastritis am Pylorus	0	0	0	0
erosive oder ulzerative Gastritis an der großen Kurvatur	1	1	3	1
erosive oder ulzerative Gastritis am Pylorus	1	1	1	0
parasitäre Gastritis an der großen Kurvatur	0	0	0	0
parasitäre Gastritis am Pylorus	1	0	0	0
zystische Gastritis an der großen Kurvatur	0	2	1	0
zystische Gastritis am Pylorus	0	1	0	0
Fremdkörpergranulom an der großen Kurvatur	0	0	0	0
Fremdkörpergranulom am Pylorus	0	1	0	0

Magenruptur an der großen Kurvatur	1	1	0	0
Magenruptur am Pylorus	0	1	0	0
zur Zeit nicht klassifizierbar (Gastritis ?) an der großen Kurvatur	2	5	0	1
zur Zeit nicht klassifizierbar (Gastritis ?) am Pylorus	1	2	0	1

Tab. 10: Die 60 Pferde und ihre ätiologischen Magenschleimhautdiagnosen innerhalb der zugeteilten Gruppen nach dem humanmedizinischen aktualisierten Sydney-System (STOLTE et al. 1997)

3.2.6 Zusammenhang der makroskopischen und mikroskopischen Befunde

Bei 44 (73,33 %) von den 60 Pferden bestätigt der histologische Befund den makroskopischen Befund. Bei 16 (26,67 %) Pferden stimmte der mikroskopische Befund nicht mit der makroskopischen Beurteilung überein. Von den 16 Pferden, deren makroskopisches und mikroskopisches Beurteilung nicht übereinstimmte, waren 10 Pferde makroskopisch ohne besonderen Befund, hatten aber mikroskopisch einen pathologischen Befund. 5 Pferde hatten einen ggr., zwei Pferde einen ggr.-mgr., ein Pferd einen mgr. und ein Pferd einen mgr.-hgr. histopathologischen Befund. Bei einem Pferd wurde mikroskopisch ein eingekapselter Fremdkörper, wobei es sich um Futterbestandteile handelte, ohne eine entzündliche Reaktion festgestellt. Die Schleimhaut erschien bei diesem Pferd makroskopisch normal. Weitere drei Pferde, von den 16, hatten nur einen makroskopischen Befund in der Pars nonglandularis, aber einen histopathologischen Befund in der glandulären Schleimhaut, obwohl makroskopisch dieser Abschnitt normal aussah. Nur drei weitere Pferde, die makroskopisch einen pathologischen Befund in der Pars glandularis aufwiesen, Pferd Nr. 6 Wert IV, Pferd Nr. 36 Wert II und Pferd Nr. 44 Wert IV in der Pars glandularis nach MACALLISTER et al. (1995), waren histologisch dort ohne einen besonderen Befund.

3.3 Ergebnisse der PCR

Das Ergebnis der Semi-nested-PCR der drei Pferde mit *H.-like*-Organismen in den histologischen Untersuchungen war negativ. Es konnte, in der vorliegenden Studie, keine *Helicobacter spp.*-DNA nachgewiesen werden (Tab. 11, Abb. 33).

	Semi-nested-PCR	
	negativ	positiv
Gruppe 2, Pferde ohne Operationserlaubnis oder mit einer infausten Prognose prae oder intra operationem: 2 Pferde		
Pferd Nr. 29	X	
Pferd Nr. 43	X	
Gruppe 3, Pferde die auf Grund von Magenulzera euthanasiert wurden: 1 Pferd		
Pferd Nr. 26	X	
Gerbil		X

Tab. 11: Semi-nested-PCR Ergebnisse

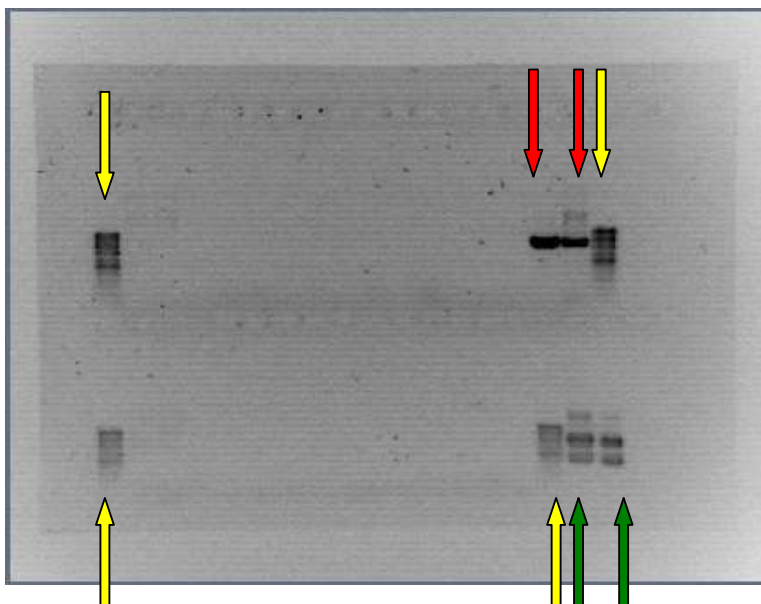


Abb. 33: Abbildung eines

PCR-Gels, die Banden (rote Pfeile) entsprechen einem positiven Ergebnis für *Helicobacter pylori* beim Gerbil, die Banden (grüne Pfeile) der Pferde erbrachten ein negatives Ergebnis für *Helicobacter spp.*, Längenmarker (gelbe Pfeile)

4 Diskussion

4.1 Methodik und Durchführung

Ziel der Studie war es, die glanduläre Schleimhaut des Pferdes makroskopisch und histologisch zu untersuchen. Eine weiterführende molekularbiologische Testmethode (PCR) wurde durchgeführt, da in dieser Studie in der histologischen Untersuchung in der Warthin-Starry-Färbung *H.-like*-Organismen gefunden wurden. Die histologische Untersuchungsmethode sollte im Zusammenhang mit der makroskopischen und bakterioskopischen Untersuchung dargestellt werden. Um eine optimale Probenentnahme und damit gut auswertbare histologische Präparate zu erhalten, wurden die Proben post mortem entnommen. Es wurden nur Tiere, die aus medizinischer Sicht euthanasiert werden mussten, für die Untersuchungen herangezogen. Besonders wichtig war hierbei, dass die Proben von „frisch“ (Toleranz bis zu einer Stunde post mortem) euthanasierten Pferden entnommen wurden um autolytische Prozesse zu vermeiden (NADEAU et al. 2003). Nach MURRAY et al. (1996) ist bei einer Gastroskopie am stehenden Pferd nur 30 – 40 % der glandulären Schleimhaut, wegen der bestehenden Magenfüllung, einsehbar. Bei intra vitam Untersuchungen an der Pars glandularis, die in Voruntersuchungen zur Studie durchgeführt wurden, tauchten verschiedene Probleme auf, so dass von einer Biopotentnahme intra vitam abgesehen werden musste. Für eine optimale Bewertung der Magenabschnitte sollten je 5 Biopotate im Bereich der großen Kurvatur der Drüsen Schleimhaut und des Pylorus entnommen werden. Da es sich um eine invasive Methode handelt, war das Einverständnis der Pferdebesitzer häufig nicht gegeben. Alle Pferde waren erkrankt, so dass eine zeitaufwendige Biopotentnahme mit tieferer Sedierung und Gasinsufflation in den Magen, als zu belastend für den Patienten angesehen wurde. Auch eine Hungerphase von mindestens 12 Stunden, um eine Probenentnahme an der großen Kurvatur und am Pylorus zu gewährleisten, wurde für die Klinikpatienten als zu belastend angesehen. Post mortem konnten aus allen Bereichen der Schleimhaut in beliebiger Anzahl und Größe Proben herausgeschnitten und der Magen in allen Abschnitten beurteilt werden.

Die Bereitschaft zur Mitarbeit von Seiten der Pferdebesitzer zur Anamneseerhebung bei den Pferde war sehr groß, und sofern bekannt sehr ausführlich (Anhang 8.1.1, Seite 123 u. Anhang 8.1.3, Seite 128). Es stellte sich eine große Vielfalt an unterschiedlichen Vorgeschichten dar. Die Krankengeschichte, Haltung, Fütterung und Nutzung war bei allen 60 Pferden sehr unterschiedlich, so dass für die Gruppeneinteilung die Anamnese nicht

berücksichtigt wurde. Alle Begleitumstände, Krankheiten und Besonderheiten wurden notiert, um sie im Einzelfall nutzen zu können (Anhänge 8.1, 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3 Seite 121 - 133). Dieser Einzelfall trat bei den Pferden mit histologisch positivem *Helicobacter-like*-Befund in der Drüsenschleimhaut auf. Aus der Vielfalt der Anamnesen konnte herausgelesen werden, dass es sich bei Magenschleimhauterkrankungen des Pferdes um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Die 4 Gruppen wurden nach der Klinik der 60 Pferde gebildet, um eine Systematik für die makroskopische und mikroskopische Beurteilung zu schaffen.

Bei der Biopsieentnahme, den Biopsieentnahmeorten und der Anzahl der Biopate können „sampling errors“ entstehen (PRICE 1991). Bei den eigenen Untersuchungen lag der „sampling error“ bei 5 %. Bei nur drei Pferden (Nr. 6, 36, 44) konnte kein Zusammenhang zwischen den histologischen und den makroskopischen Diagnosen gefunden werden.

Durch die Aufbewahrung der Proben in Schaumstoffkapseln, die in 4 % Formalin eingelegt wurden, konnten die Proben unabhängig vom Entnahmeort versandt, bearbeitet und untersucht werden. Für eine weiterführende Molekularbiologische Testmethode, die PCR, ist in Formalin fixiertes und in Paraffin eingebettetes Probenmaterial nicht optimal, da durch die Bearbeitung eine Maskierung der Antigene möglich ist.

Die histologische Untersuchung von Magenbiopaten erlaubt nicht nur eine Beurteilung der Magenschleimhaut und somit eine Graduierung der Gastritis, sondern auch den Nachweis von *H.-like*-Organismen.

Die histologische Beurteilung der Proben wurde ausgewählt, da sie mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90 % eine relativ einfache und sichere Nachweismethode für *H.-like*-Organismen darstellt (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b) und zudem den Vorteil bietet, die Magenschleimhaut im Hinblick auf entzündliche Veränderungen beurteilen zu können. Zusätzlich ist der Dichte-Nachweis von *H.-like*-Organismen mit der histologischen Untersuchung möglich. Aus diesen Gründen lag der Schwerpunkt der Untersuchung auf der Histologie. Wie in der Humanmedizin stellt beim Tier die Histologie die am weitesten verbreitete Methode zur Diagnostik der Besiedlung mit *H.-like*-Organismen dar (DEGROOTE 2000). Da eine Speziesdiagnose histologisch nicht möglich ist, wird in der Studie von *H.-like*-Organismen gesprochen. Die Hämatoxylin-Eosin Standardfärbung machte eine gute histopathologische Beurteilung der Schleimhaut möglich. Einige ausgewählte Proben bei denen ein Verdacht auf *H.-like*-Organismen vorlag, wurden nach Warthin-Starry versilbert. Diese Färbung bietet den bestmöglichen Kontrast zwischen Bakterien und Gewebe

(MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b) und erleichtert so die Diagnostik. Aus wissenschaftlicher Sicht hätten für die *H.-like*-Organismen Diagnostik alle 120 Proben nach Warthin-Starry versilbert werden müssen, aber auf Grund der institutsinternen Arbeitsabläufe war dies für diese Studie nicht möglich.

Von großem Nachteil ist bei der lichtmikroskopischen Untersuchung, dass einige *Helicobacter* spp. nicht voneinander unterschieden werden können. Insbesondere *H. felis*, *H. bizzozeroni*, *H. salomonis* und *H. heilmannii* können nur mit diffizileren Nachweismethoden eindeutig identifiziert werden (JALAVA et al. 1998). Mit einer Sensitivität von 92-100 % und einer Spezifität von 91-100 % ist die histologische Untersuchung dennoch eine sichere und relativ einfache Nachweismethode für *Helicobacter* spp. (MALFERTHEINER u. NILIUS 1994b).

Von den Proben der Pferde, die in der Warthin-Starry-Färbung einen *Helicobacter*-like-Befund hatten, wurde mit farbmarkierten Antikörpern zusätzlich eine immunhistochemische (IHC)-Reaktion durchgeführt. Trotz der Gewebefixation in Formalin war die IHC-Reaktion erfolgreich. Das Formalin ist ein vernetzendes Fixativ und verändert damit Proteine. So ist es möglich, dass das Epitop maskiert ist und eine Bindung von Primärantikörpern nicht möglich ist (TAYLOR et al. 2001), was in diesem Fall nicht geschehen ist.

Da das primäre Ziel am Anfang der Studie nicht zwingend der Bakteriennachweis in der glandulären Schleimhaut war und ein positiver Befund nicht erwartet wurde, stand für die weiterführenden Untersuchungen nur das in Formalin fixierte Probenmaterial in den Paraffinblöcken zur Verfügung.

Die PCR-Ergebnisse aus der Standard-PCR und aus der nested-PCR waren negativ. Als Ursachen dafür kommen methodische und arbeitstechnische Fehler in Frage. In Proben, die in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wurden, können vorhandene Antigene maskiert sein. Empfohlen wird der Transport von frischem, unbehandeltem Material auf Trockeneis und eine Lagerung bis zur Untersuchung bei -20° C (KÜBLBÖCK 2005). Ein falscher Primer könnte ebenso Ursache für ein (falsch) negatives Ergebnis sein. Möglicherweise war auch tatsächlich kein Genmaterial in den untersuchten Proben vorhanden. Die Technik der Semi-nested-PCR kann dann benutzt werden, wenn es erwünscht ist, die Menge eines DNA-Amplifikates weiter zu potenzieren, zum Beispiel wenn die Ausgangsmenge des Templates sehr gering ist. Der Nachteil der Semi-nested-PCR liegt in ihrer hohen Empfindlichkeit für Kontaminanten.

Der Urease-Schnelltest kann nur mit frischen Proben und somit lebenden Bakterien, die eine Ureaseaktivität haben, durchgeführt werden. Nach HEPBURN (2004) lag bei Pferden, die einen positiven PCR-Befund auf *Helicobacter*-like-Genmaterial aufwiesen, der RUT (Rapid Urease Testing) nur bei einer Sensitivität von 46,67 %. Es ist möglich, dass bei histologisch ggr. positiven Proben die Sensitivität des Tests nicht ausreicht, da nur eine geringe Menge an Ammoniak gebildet wird, welche keinen Farbumschlag auslöst (MELNICHOUCK et al. 1999). Auch ist eine Neutralisation des durch die Urease der Bakterien gebildeten Ammoniaks durch die von den Belegzellen abgegebene Magensäure denkbar (KÜBLBÖCK 2005).

Die Anfertigung von transmissionselektronenmikroskopischen Bildern von Probenmaterial aus Paraffinblöcken stellt keine optimale Methode dar. Durch diese mikroskopische Methode wäre es möglich gewesen festzustellen, ob es sich bei den im Mikroskop gesehenen Bakterien tatsächlich um *Helicobacter* spp. handelt und diese einer bestimmten Spezies zuzuordnen. Ein mikrobiologischer Nachweis (kulturelle Anzucht der Bakterien), ein ¹³C-Atemtest, ¹⁵N-Urintest, ¹³C-Serumtest, ein Stuhltest oder serologische Untersuchungen konnten nicht mehr durchgeführt werden, da kein frisches Material vorhanden war und die Pferde nicht mehr lebten.

4.2 Makroskopische Befunde

Von den 60 untersuchten Pferdemägen wiesen die Hälfte, 51,67 %, der Pferde makroskopisch nach STOLTE et al. 1993 Läsionen in der Magenschleimhaut auf. Die erhobenen Befunde zeigen, dass die Inzidenz der Magenschleimhautveränderungen im Einzugsgebiet der Klinik in Norddeutschland bei Pferden mit breiter Verwendung (Sport- Freizeit- und Zuchtpferde, Fohlen, Jungpferde und geriatrische Pferde) ähnlich häufig wie in der Literatur beschrieben anzutreffen ist. Ein Drittel der Pferde (33,33 %) mit Veränderungen hatten diese in der Pars glandularis. Bei 59 % von 162 Pferden fanden MURRAY et al. (2001) Läsionen in der Drüsenschleimhaut. BEEG u. O`SULLIVAN (2003) sahen, bei 47 % von 175 Pferden, Erosionen und Ulzera im Antrum und im Pylorus mit häufig sehr schwerer Ausprägung. Die große Anzahl an makroskopischen Befunden auch in der Pars glandularis sollte, nach den vorliegenden Ergebnissen, bei klinischen Untersuchungen in der Praxis berücksichtigt werden. Vor der gastrokopischen Untersuchung am stehenden Pferd, sollten adulte Pferde 10-12 Stunden hungern. Bisweilen sind 24 Stunden Nahrungskarenz nötig, um eine ausreichende Magenentleerung für eine umfassende Untersuchung, einschließlich des Fundus

und dem Magenausgang, sicherzustellen (ADAMSON u. MURRAY 1990).

40 % der Pferde, die nach einer Laparotomie, Gruppe 1 (operierte (Kolik)pferde), aus unterschiedlichen Gründen (erneuter Volvulus, Schock, Darmnekrose, paralytischer Ileus, Peritonitis) euthanasiert wurden, hatten makroskopisch pathologische Befunde in der Magenschleimhaut. Bei 30 % war die Pars glandularis betroffen.

Die Ursachen für die hohe Anzahl von Pferden mit Läsionen in der Magenschleimhaut nach einer Operation können verschieden sein. Die erhöhte Stressbelastung durch die Operation selbst, die damit verbundenen Schmerzen und Behandlungen und die ungewohnte Umgebung führen über eine Ausschüttung von Hormonen, wie Glukokortikoiden (LLOYD 1993), zu einer Senkung der Prostaglandin E₂-Synthese (FURR et al. 1992; ANDREWS et al. 1999c; ORSINI 2000; BOSTEDT 2004). Es kommt lokal zur Vasokonstriktion und damit zu einer verminderten Schleimhautdurchblutung und zur Ischämie (FURR et al. 1992; ANDREWS et al. 1999c). „Stress ist eine gewaltsame oder zwangsweise Anwendung von Druck, in jeder Art (physisch oder psychisch), auf einen Organismus, der eine entsprechende Reaktion in Form von Widerstand oder Verteidigung verlangt (LLOYD 1993)“. Das Stresssyndrom löst eine Serie von neuronalen (zentral und peripher), endokrinen und immunologischen Effekten aus (LLOYD 1993). Das Resultat ist die Entwicklung von Magenulzera (LLOYD 1993). Auch in der Humanmedizin wird Stress als wichtige Ursache genannt (STOLTE 1992c). Nach NAVAB u. STEINGRUB (1995) haben verletzte adulte Menschen, Menschen nach Organtransplantationen, Menschen mit ZNS- Erkrankungen und nach CRILL u. HAKE (1999) neugeborene Kinder mit Geburtsverletzungen, Kinder die nach der Geburt operiert wurden und, oder Medikamente einnahmen, durch die Entwicklung einer Imbalance zwischen schleimhautschützenden und -zerstörenden Faktoren, ein erhöhtes Risiko an akuten Blutungen und Stressulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt zu erkranken. Bei COOK et al. (1994) hatten dagegen nur 1,5 % der adulten Menschen mit den Risikofaktoren Lungeninsuffizienz und Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathie) gastrointestinale Blutungen.

Schlechte und unregelmäßige Futteraufnahme in den ersten Tagen nach der Operation führt zu einem Absinken des pH-Wertes im Magen und kann damit die Entstehung von Magenulzera begünstigen (MURRAY 1993, MURRAY u. GRADY 2002).

Die Behandlung der Tiere mit Flunixin - Meglumin (1,1 mg/kg KGW), einem NSAID, über im Durchschnitt 5 bis 8 Tage birgt durch die Störung der Prostaglandinsynthese (BURROWS 1981), ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Erosionen und Ulzera in der

Magenschleimhaut (MACALLISTER u. SANGIAB 1993; BORROW 1993; WALLACE 1993). Die Gabe von Antagonisten der Prostaglandinsynthese, in Form von NSAIDs, führt nach Untersuchungen von TRAUB et al. (1993) und MURRAY (1985) bei Fohlen und adulten Pferden zu Ulzerationen in der glandulären und auch in der nonglandulären Magenschleimhaut. Auch bei Untersuchungen von REBHUN et al. (1982), GROSS u. MAYHEW (1983), MERRITT (1985), PALMER (1985), BECHT u. BYARS (1986), HAMMOND et al. (1986), WILSON (1986), MURRAY (1988), COENEN (1992), MAC ALLISTER et al. (1993), ORSINI u. PIPERS (1997), VATISTAS et al. (1999) und ORSINI (2000) wurden immer wieder Stress, NSAIDs, aber auch Haltungsbedingungen und die Fütterung der Pferde, als ursächliche Faktoren für das Entstehen von Magenulzera, diskutiert. Die NSAIDs hemmen die Cyclooxygenase und senken damit die Prostaglandinsynthese (TRAUB et al. 1983; PALMER 1985; GEOR u. PAPICH 1990; MATZ 1992; BORROW 1993; MADIGAN 1994; MERRITT 2003). Die durch nichtsteroidale Antiphlogistika verursachten Schleimhautveränderungen kommen beim Pferd hauptsächlich in der Pars glandularis vor (TRAUB et al. 1983; CAMPBELL-THOMPSON u. MERRITT 1987a; TRAUB-DARGATZ et al. 1988; MURRAY 1991a/b).

47,22% aus der Gruppe 2, der Pferde ohne OP-Erlaubnis oder mit einer in fausten Prognose prae oder intra operationem, hatten makroskopisch Veränderungen. Von diesen Pferden hatten 22,22% die Veränderungen in der Drüenschleimhaut. DÖRGES (1994) untersuchte 139 kranke Pferde, von denen 54 % Läsionen in der Magenschleimhaut hatten. Hier war in der Mehrzahl der Fälle die Pars nonglandularis betroffen. Bei nur 13 Pferden fand er zusätzlich oder ausschließlich Läsionen in der Pars glandularis. Von 111 Pferden mit Koliksymptomatik wiesen sogar 82 % gastrokopisch Magenläsionen auf (MURRAY 1992b/c). Auch diese Ergebnisse zeigen, dass die Pars glandularis von Magenschleimhautläsionen betroffen ist und somit eine klinische Relevanz besteht.

Aus der Gruppe 3 wurden bei 5 von 6 Pferden, die primär aufgrund von Magenschleimhautläsionen behandelt und euthanasiert wurden, Läsionen in der Pars non- und in der Pars glandularis beobachtet. Andere primäre Erkrankungen konnten nicht diagnostiziert werden. So wurde davon ausgegangen, dass bei diesen Pferden das EGUS, welches in allen Bereichen des Magens vorkommen kann, die Grunderkrankung war. Bei Pferden, die rezidivierende Kolik unmittelbar nach jeder Futteraufnahme zeigen, sollte als wichtige Differentialdiagnose an Veränderungen in der Magenschleimhaut gedacht werden.

Von den 8 Pferden, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden, waren 4 von 8 Pferden von Magenschleimhautveränderungen betroffen. Das zeigt, dass nicht nur Pferde, die auf Grund von Kolik auffallen, Magenschleimhautläsionen aufweisen. Die Krankenvorgeschichte oder eine Medikamentenapplikation kann in diesen Fällen Ursache für die Magenschleimhautläsionen sein. Diese Gruppe der Pferde zeigt, dass Pferde mit pathologischen Veränderungen im Magen nicht zwingend eine Symptomatik in Form von Kolikanzeichen zeigen müssen.

4.3 Mikroskopische Befunde

Die histologischen Präparate wurden in der 31,25, 62,5, 125, 312,5 und 625fachen Gerätevergrößerung beurteilt. Schon in den kleineren Vergrößerungen konnte entzündliches Zellinfiltrat in der Lamina propria mucosae gesehen werden, wodurch eine histopathologische Beurteilung mit großer Aussagekraft möglich war. Eine hgr. Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae war schon in einer 31,25 oder 62,5fachen Gerätevergrößerung gut zu sehen. Eine dichte bandartige Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen ist typisch für eine *Helicobacter-pylori*-Gastritis beim Menschen (STOLTE u. HEILMANN 1989). Häufig konnten zusätzlich große Lymphfollikel gefunden werden. In den eigenen Untersuchungen hatten 13 Pferde eine derartig beschriebene Infiltration und Anordnung von Lymphozyten und Plasmazellen, so dass im Zusammenhang mit den anderen histologischen Befunden, nach den Bewertungskriterien der Humanmedizin, die Diagnose like-B-Gastritis (*H.-like*-Gastritis) gestellt wurde. Aus veterinärmedizinischer Sicht bleibt die ätiologische Diagnose offen.

Nach den jahrzehntelangen Erfahrungen mit der histologischen Beurteilung der menschlichen Magenschleimhaut, konnten für den Menschen Definitionen und Beurteilungskriterien aufgestellt werden, die eine allgemeine Gültigkeit, Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit erlangt haben. In der Veterinärmedizin sind für das Pferd erst sehr wenige histologische Untersuchungen der Pars glandularis bekannt, so dass zur Zeit noch keine Aussage darüber gemacht werden kann, was in der Drüsen Schleimhaut des Pferdema-gens normal ist und was nicht. Was normale, grenzwertige, geringgradige, mittelgradige und hochgradige Befunde sind, kann erst nach umfangreichen Studien über eine lange Zeit festgelegt werden. In dieser Studie wurden die Pferde nach den histopathologischen Kriterien der Humanmedizin interpretiert.

Magenschleimhautpräparate, in denen ganz vereinzelt Lymphozyten und Plasmazellen

gesehen wurden, wurden als entzündungsfrei und damit als normal graduiert (PRICE 1991; STOLTE 1997). War die Anzahl an Entzündungszellen grenzwertig und konnten keine weiteren pathologischen Befunde ausgemacht werden, konnte keine Klassifikation vorgenommen werden. Es konnte nicht geklärt werden, ob es sich um das Anfangsstadium einer Gastritis handelt. Auch nach der erfolgreichen Eradikation können beim Menschen wenige Lymphozyten und Plasmazellen in der Lamina propria mucosae zurückbleiben. Die Magenschleimhaut zeigt also nach durchgemachter Infektion noch eine immunologische Reaktion. Teilweise werden solche minimalen Infiltrationen als „normal“ eingestuft (STOLTE 1997). Proben, die nur Befunde wie Ödeme, Hyperämie, Gefäßdilatation, foveoläre Hyperplasie oder Fibrinauflagerungen hatten, konnten nach dem humanmedizinischen aktualisierten Sydney-System nicht graduiert werden, da diese Befunde nach dem aktualisierten Sydney-System nicht zu graduieren sind. Es wurde der Befund: „zur Zeit nicht klassifizierbar“ gestellt. Die Entscheidung normal, geringgradig, mittelgradig oder hochgradig war in der Studie eine subjektive Graduierung. Die Graduierung fällt umso leichter, je mehr Präparate zum Vergleich zur Verfügung stehen. Nach dem aktualisierten Sydney-System sind beim Menschen zwei bis drei Lymphozyten oder Plasmazellen zwischen zwei benachbarten Foveolae noch als normal anzusehen (STOLTE 1997). Eine entscheidende Rolle hat bei der histologischen Beurteilung der Präparate die visuelle Analogskala aus der Humanmedizin gespielt. Mit ihrer bildlichen Darstellung ist eine Beurteilung viel leichter, anschaulicher und objektiver. Die Grenze zwischen „noch normal“ und „geringgradig“ wird sich im Einzelfall wohl nie ganz beseitigen lassen (STOLTE 1997). Das Vorkommen von Lymphfollikeln wurde nach den Kriterien der Humanmedizin als pathologisch angesehen. Waren Lymphfollikel in der Schleimhaut konnten zusätzlich immer weitere pathologische Befunde erhoben werden. Ohne gleichzeitigen Nachweis von *Helicobacter pylori* zeigt das Vorhandensein der Lymphfollikel beim Menschen an, dass früher einmal eine *Helicobacter*-Gastritis vorgelegen hat (STOLTE 1992a/b/c; DIXON 1996; STOLTE 1997). Dagegen kommen Lymphfollikel oder, und Lymphozytenaggregate in der glandulären Schleimhaut beim Schwein physiologischerweise vor (KÜBLBÖCK 2005). Wenn nach den humanmedizinischen Kriterien das physiologische Maß an plasmalymphozytären Infiltraten überstiegen war, wurde eine chronische Gastritis diagnostiziert. Auffällig war, dass 24 Pferde im Pylorus aber nur 14 Pferde in der großen Kurvatur nach dem aktualisierten Sydney-System von einer chronischen Gastritis betroffen waren. Auch die Schwere der chronischen Entzündung war am Pylorus deutlich höher. Nur zwei Pferde hatten in der Schleimhaut der großen Kurvatur, dafür aber 8 Pferde im Pylorus

eine dichte Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen. *Helicobacter pylori* nistet sich beim Menschen bevorzugt in Pylorusnähe ein, kommt aber auch in anderen Teilen des Magens vor (STOLTE 1992a/b/c). So könnte eine Infektion mit *H.-like*-Organismen eine Ursache für den oben genannten Unterschied sein, doch fehlt bis jetzt der Beweis dafür, dass *H.-like*-Organismen beim Pferd pathogen sind.

Ähnlich zeigte sich das Bild bei der Bewertung der Aktivität der Gastritis. 17 Pferde hatten in der Pylorusschleimhaut und nur 9 Pferde in der Schleimhaut der großen Kurvatur neutrophile Granulozyten. Nur ein Pferd hatte massenhaft neutrophile Granulozyten in der großen Kurvatur der Drüsen Schleimhaut dafür aber 7 Pferde in der Pylorusschleimhaut eine massenhafte Infiltration mit neutrophilen Granulozyten. Bei 17 Pferden traten neutrophile Granulozyten im Zusammenhang mit einer dichten oder mäßig dichten Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen auf. Dieser Zusammenhang fand sich 12mal im Pylorus und nur 5mal in der großen Kurvatur. Beim Menschen ist der Nachweis von neutrophilen Granulozyten pathognomonisch für die *Helicobacter*-Infektion (CRAIG et al. 1992; STOLTE 1997). Zusätzlich treten beim Menschen Lymphozyten und Plasmazellen teils folliculär, teils bandartig in der Lamina propria mucosae, im Zusammenhang mit einer *Helicobacter pylori*-Infektion auf. Wohingegen beim Pferd, auch ohne das Vorhandensein von *H.-like*-Organismen, in großer Zahl Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophile Granulozyten histologisch in Magenschleimhautveränderungen nachgewiesen werden (TENNANT et al. 1982; MURRAY 1999b). Auch nach der vorliegenden Studie gibt es beim Pferd keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Entzündungszellen in der Lamina propria mucosae und *H.-like*-Organismen. Beim Menschen korreliert der Grad der Aktivität (neutrophile Granulozyten) mit dem Grad der *Helicobacter-pylori*-Dichte (STOLTE 1997).

Auch die Atrophie des Drüsenkörpers und die damit häufig einhergehende Fibrose, und die intestinale Metaplasie scheinen beim Pferd eine Rolle zu spielen. Beim Menschen handelt es sich bei der Beurteilung um obligate Parameter. Es treten diese Erscheinungen im Zusammenhang mit einer *Helicobacter*-Infektion häufiger in fortgeschrittenem Alter auf und sind Ausdruck einer chronischen Schädigung der Magenschleimhaut. Sie können gehäuft bei Patienten mit Magenkarzinom gesehen werden (STOLTE 1992 u. 1997). Bei Schlachtschweinen konnte dagegen weder eine Atrophie des Drüsenkörpers noch eine intestinale Metaplasie gefunden werden. Die Ursache dafür könnte das geringe Alter von Schlachtschweinen sein (KÜBLBÖCK 2005). Die Atrophie des Drüsenkörpers könnte beim Pferd die Folge einer chronischen Entzündung darstellen. Eine Atrophie des Drüsenkörpers

konnte in der eigenen Studie nur selten, 4mal in der Pylorusschleimhaut und drei mal in der Schleimhaut der großen Kurvatur, beobachtet werden. Die drei Pferde mit einem positiven *Helicobacter-like*-Organismenbefund wiesen alle eine Atrophie des Drüsenkörpers auf, was beim Menschen ein Hinweis auf eine chronische *H. pylori*-Infektion ist.

Die intestinale Metaplasie zeichnet sich durch einen Umbau der Magenschleimhaut, mit dem Auftreten von Zellelementen, die unter normalen Bedingungen in der Schleimhaut nicht vorkommen, aus. Besonders Becherzellen sind in das einschichtige Zylinderepithel der Foveolae gastricae eingestreut (OEHLERT 1978). 6 Pferde hatten eine intestinale Metaplasie in der Pylorusschleimhaut und nur zwei Pferde eine intestinale Metaplasie in der Schleimhaut der großen Kurvatur. Es bleibt offen, ob beim Pferd eine intestinale Metaplasie, wie beim Menschen, ein Karzinomrisiko darstellt.

Nicht zu graduierende Variable, die im aktualisierten Sydney-System nicht aufgeführt sind, wie foveoläre Hyperplasie, Erosionen (Epithelverluste), Ulzera, Nekrosen, Hyperämie, Gefäßdilataion, Mikrothromben, Blutungen, Ischämie, Ödeme, eosinophile Granulozyten, Larvenstadien von Parasiten und Fremdkörper wurden mit aufgenommen, da sie für das Gesamtbild und auch für eine ätiologische oder deskriptive Diagnose sehr wichtig sein können. Sie können ein Bindeglied zwischen den zu graduierenden Parametern und einer ätiologischen oder deskriptiven Diagnose darstellen. Eine auffällige Mukusdepletion konnte nicht beobachtet werden. Bei der Beurteilung der Gastritis beim Menschen scheint die Mukusdepletion nicht obligat notwendig zu sein (DIXON et al. 1996). Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen wäre es sinnvoll, weitere Parameter, wie die foveoläre Hyperplasie, Erosionen und Ulzera, in die Gruppe der zu graduierenden Variablen aufzunehmen, da diese Parameter das histopathologische Gesamtbild vervollständigen. Gruppenspezifische Häufigkeiten für einen der 5 zu graduierenden Variable oder einen nicht zu graduierenden Parameter konnten nicht gefunden werden.

4.4 *Helicobacter-like*-Organismen, Häufigkeit, Lokalisation und

Kolonisationsdichte

In einer Probe aus der großen Kurvatur und in zwei Proben aus dem Bereich des Pylorus konnten in der Warthin-Starry-Färbung schwarze Stäbchenbakterien mit ein bis drei Windungen nachgewiesen werden. Die *H.-like*-Organismen wurden in der Schleimhaut, in den Magengrübchen und auf dem Oberflächenepithel in der Schleimschicht gefunden. Dabei handelt es sich auch um den bevorzugten Aufenthaltsort von *H. pylori* Bakterien beim

Menschen (HAZELL et al. 1986; WYLE et al. 1990). Auch mit der immunhistochemischen-Reaktion, dem Antigennachweis, konnten die Bakterien als *Helicobacter spp.* angefärbt und nachgewiesen werden. Bakterien der Gattung *Helicobacter* spielen bei anderen Spezies (Hund, Schwein, Katze, Affe, Frettchen und Gepard) eine wichtige Rolle für die Magenulkuspathogenese (FOX u. LEE 1997). Die Bedeutung von *Helicobacter spp.* für die Entstehung von Magenschleimhautläsionen beim Pferd ist bis jetzt nicht bekannt (BUCHANAN u. ANDREWS 2003). Helicobacterspezifische DNA konnte bei 7 Pferden in der glandulären und in der nonglandulären Schleimhaut isoliert werden (SCOTT et al. 2001). Auch HEPBURN konnte 2004 *Helicobacter*-like-Genmaterial in 15 Pferdemägen durch die PCR nachweisen. Bei 7 von diesen 15 Pferden konnte eine Ureaseaktivität nachgewiesen werden. Bei allen 15 Pferden war der ¹³C-Serumtest positiv. 2007 konnte MOYAERT et al. in Kotproben des Pferdes einen Urease negativen *Helicobacter* feststellen. Der *Helicobacter* wurde mit Hilfe der PCR identifiziert. Eine experimentelle Infektion von 4 Pferden über die Nasenschlundsonde sollte Informationen über den Hauptsitz und die Pathogenität erbringen. Weder am Tag 10 noch am Tag 30 nach der Infektion konnten klinische Auffälligkeiten oder makroskopische oder mikroskopische Veränderungen auf Grund der Übertragung von *H.-like*-Organismen beobachtet werden. Eine Kultivierung des Bakteriums gelang aus den Kotproben von zwei Tieren und aus der Kolonprobe eines Pferdes. Der nachgewiesene *Helicobacter equorum*, wie ihn MOYAERT et al. (2007) nannte, ist also in der Lage, sich im Gastrointestinaltrakt zu vermehren. Offen bleibt weiterhin, ob *H.-like*-Organismen für das Pferd pathogen sind. Andere pathogene Erreger konnten dagegen häufiger nachgewiesen werden. Im Magen von adulten Pferden und von Fohlen wurde *Clostridium botulinum* Typ B (SWERCZEK 1980), *Clostridium perfringens* (WELDON et al. 1990), Rotaviren, *Campylobacter jejuni*, Salmonellen (MERRITT 1985; ETTLINGER et al. 1990), Candida-Spezies (ROONEY 1964; GROSS u. MAYHEW 1983; ETTLINGER et al. 1990) und *E. coli* nachgewiesen bzw. isoliert und zwar aus der Umgebung und direkt aus den vorhandenen Magenulzera (WILSON 1985; COLLOBERT-LAUGIER et al. 1989). Ob diesen Erregern eine Bedeutung bei der Ulzerogenese zukommt, konnte von den Autoren nicht geklärt werden. Rotaviren oder Salmonellen werden häufig bei Fohlen mit Magenläsionen und Diarrhoe nachgewiesen (BECHT u. BYARS 1986; STONEHAM 1996). Laut PALMER (1985), NAPPERT et al. (1989), MURRAY et al. (1990) und BORROW (1993) können subklinische Ulzera durch eine Rotavirusinfektion in klinische Ulzera übergehen. BALDWIN et al. (1991) konnte eine Beziehung zwischen Magenläsionen beim Fohlen und Rotaviren in den Faeces nachweisen. Rotaviren konnten auch bei gesunden Fohlen isoliert werden

(WILSON 1987). *Candida*-Spezies und *E. coli* sind wahrscheinlich nur als Sekundärkeime anzusehen. Sie können jedoch nach vorhergehender Schädigung der Schleimhautoberfläche in die Tiefe dringen und so über lokale Entzündungen die Ulzerogenese unterstützen (GROSS u. MAYHEW 1983; COLLOBERT-LAUGIER et al. 1989; WILSON u. CUDD 1990).

Der Patient Nr. 26 aus der Gruppe 3 hatte klinisch über drei Jahre rezidivierende Koliken mit einem sich verschlechternden Befund von dem Wertepaar IV/II bis zum Wertepaar IV/IV nach MACALLISTER et al. (1995). Auch eine dauerhafte Therapie mit einem Protonenpumpenblocker zeigte keinen Erfolg. Es konnte in der Warthin-Starry-Färbung eine mgr. Anzahl an *H.-like*-Organismen gefunden werden. Die histopathologischen Befunde, die charakteristische bandartige Anordnung der Lymphozyten und Plasmazellen, die Ansammlung der neutrophilen Granulozyten, die mgr. Atrophie des Drüsenkörpers und die ggr. intestinale Metaplasie entsprechen bei der Spezies Mensch dem typischen Bild einer *Helicobacter pylori*-Gastritis. Ein Beweis für die Pathogenität der gefundenen Bakterien beim Pferd konnte jedoch nicht erbracht werden. Wären die histologischen und bakteriologischen Befunde in den drei Jahren der Behandlung bekannt gewesen, wäre eine Eradikationstherapie eventuell ein neuer Therapieansatz gewesen.

Der Patient Nr. 29 aus der Gruppe 2 zeigte, im Alter von 27 Jahren, über zwei Wochen vor der Klinikeinweisung, rezidivierende Koliksymptome. Makroskopisch war die große Ulkusnarbe auffällig, die darauf hindeutet, dass das Pferd auch in der länger zurückliegenden Zeit eine Magenschleimhautentzündung mit Erosionen und Ulzerationen, ohne das dem Besitzer klinische Symptome aufgefallen wären, gehabt haben muss. Auch bei diesem Pferd deuteten die histopathologischen Befunde, dichte Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, massenhaft neutrophile Granulozyten, ggr. Atrophie des Drüsenkörpers und Erosionen, nach den humanmedizinischen Beurteilungskriterien auf ein bakterielles Geschehen hin. In der Pylorusschleimhaut konnten eine ggr. Anzahl an *H.-like*-Organismen sowohl in der Warthin-Starry-Färbung, als auch in der IHC-Reaktion nachgewiesen werden. Auffällig ist, dass die Schleimhaut der großen Kurvatur ohne besonderen Befund war. *H. pylori* hält sich beim Menschen bevorzugt am Pylorus auf (STOLTE 1992a/b/c). Beim Pferd gibt es über den bevorzugten Aufenthaltsort von *H.-like*-Organismen keine Erfahrungen. Über die ätiologische Bedeutung von *H.-like*-Organismen beim Pferd ist auch hier keine Aussage möglich.

Der Patient mit der Nr. 43, ein 7 Monate altes Hengstfohlen aus der Gruppe 2, kam aus einem

Laufstall mit 35 anderen Fohlen. Makroskopisch erschien der Magen normal. Dennoch konnten bei der histologischen Untersuchung in der Pylorusschleimhaut in der Schleimschicht und in den Magengrübchen eine bandartige sehr dichte Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, eine mäßige Anzahl an neutrophilen Granulozyten und eine ggr. – mgr. Anzahl an *H.-like*-Organismen gefunden werden. Die Schleimhaut der großen Kurvatur war, wie bei dem Patienten Nr. 29, mikroskopisch ohne besonderen Befund.

Bei allen drei Patienten sind zusammenfassend die histopathologischen Befunde sehr ähnlich und bei allen drei Pferden konnten histologisch *H.-like*-Organismen nachgewiesen werden. Doch hatten in dieser Studie 11 weitere Pferde eine like-B-Gastritis an der großen Kurvatur oder am Pylorus. Das heißt, dass diese 11 Pferde die typischen Befunde einer B-Gastritis aufwiesen, aber keine *H.-like*-Organismen gefunden wurden. Die nested-PCR erbrachte bei keinem Pferd einen positiven Bakterien-DNA-Befund. Auffällig ist, dass die drei Pferde verschiedenen Altersgruppen angehören (7 Monate, 6 Jahre und 27 Jahre). Die Aufnahme des Bakteriums erfolgt beim Menschen schon im frühen Kindesalter (THOMAS et al. 1999). Ebenso werden die Bakterien beim jungen Schlachtschwein gefunden (KÜBLBÖCK 2005). Gesichert ist auch eine intrafamiliäre Übertragung des Bakteriums. *helicobacter*-positive Kinder haben überdurchschnittlich häufig auch *helicobacter*-positive Mütter und Geschwister (ESCOBAR u. KAWAKAMI 2005; STADELMANN 1994).

Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Lokalisationen der *H.-like*-Organismen: in der Schleimschicht über dem Epithel, dem Epithel aufliegend innerhalb der Magengrübchen, in den Drüsenlumina und in der Schleimhaut wurde von verschiedenen Autoren gleichermaßen gesehen (QUEIROZ et al. 1990; BARBOSA et al. 1995). Beim Menschen wird die Lokalisation von *H. heilmannii* ähnlich beschrieben und unterscheidet sich von der von *H. pylori* insbesondere durch einen weniger engen Kontakt zu den Epithelzellen (HOLCK et al. 1997; STOLTE et al. 1997; JHALA et al. 1999).

Offen bleibt, inwieweit die gefundenen *H.-like*-Organismen beweisend für die Ursache der oben beschriebenen Magenschleimhautveränderungen sind. Weiterhin stellt sich die Frage warum nur bei drei von den 13 Pferden, bei denen eine like-B-Gastritis (*Helicobacter*-like-Gastritis) diagnostiziert wurde, *H.-like*-Organismen gefunden werden konnten. Bei anderen Spezies, wie beim Hund und der Katze, werden *H.-like*-Organismen in großer Anzahl gefunden, ohne dass Entzündungserscheinungen in der Magenschleimhaut auftreten. Es wäre möglich dass beim Pferd *H.-like*-Organismen nachgewiesen werden, ohne dass diese Schaden

an der Schleimhaut anrichten. Doch ist nicht auszuschließen, dass *H.-like*-Organismen, wenn diese günstige Lebensbedingungen finden, an der Gastritisentstehung beim Pferd beteiligt sind. Möglich wäre auch, dass das Bild der *H.-like*-Gastritis beim Pferd eine nicht bakterielle Ursache hat.

4.5 Einfluss der Besiedlung mit *Helicobacter-like*-Organismen auf die Gastritis und deren Behandlung

Histologisch konnten *H.-like*-Organismen in der glandulären Magenschleimhaut des Pferdes nachgewiesen werden. In dieser Studie konnte nicht geklärt werden, ob beim Pferd *H.-like*-Organismen Auslöser für eine Gastritis sind. Die Bedeutung der *H.-like*-Organismen beim Pferd bleibt unklar. In zukünftigen Studien sollte die Bedeutung der *H.-like*-Organismen erforscht werden. Wenn auch nur in wenigen Fällen *H.-like*-Organismen die Ursache für eine chronische B-Gastritis sind, würde sich das bedeutend auf die Behandlung und auch auf die Genesung der Patienten auswirken. Die Eradikationstherapie wäre dann Bestandteil der Behandlung.

4.6 Ätiologische und deskriptive Diagnosen nach humanmedizinischen Kriterien

Nur ein Pferd (1,67 %) (Nr. 52) bekam für beide Abschnitte des Magens die Diagnose: „zur Zeit nicht klassifizierbar“. Bei 8 Pferden (13,33 %) war je ein Abschnitt (große Kurvatur oder Pylorus) zur Zeit nicht klassifizierbar. Nach dem Humanpathologen STOLTE (1990) bleiben nur 7,2 % der Gastritiden des Menschen ätiopathogenetisch nicht klassifizierbar, wenn sowohl die HE- als auch die Warthin–Starry-Färbung für die Diagnostik angewandt werden. Beim Menschen werden anhand der HE-Färbung knapp 71,8 % aller Gastritiden der B-Gastritis, 6,8 % der C-Gastritis, 3,1 % der A-Gastritis, 3,0 % Mischgastritiden (z.B. AB-Gastritis) und 0,7 % Gastritis-Sonderformen zugeordnet. 14,6 % der Gastritiden können in der Humanmedizin allein anhand der HE-Färbung nicht klassifiziert werden (STOLTE et al. 1990; STOLTE 1992a/b/c)

Für die ätiologische oder deskriptive Diagnose werden zu den histologischen Befunden, wenn Fragen offen bleiben, die makroskopischen Befunde und die Anamnese des Pferdes mit hinzugezogen. Für den Histopathologen ist ein korrekter und ausführlicher Krankenbericht aus diesen Gründen sehr von Nutzen (Anhang 8.1 – 8.6, Seite 121 - 145).

Die ätiologische Magenschleimhautdiagnostik in der Humanmedizin geht auf jahrzehntelange

Erfahrungen zurück. In der Humanmedizin können bestimmte Morphologien einer bestimmten Ätiologie zugeordnet werden. Beim Pferd gibt es Gastritisformen, die denen des Menschen sehr ähnlich sind. Doch können die morphologischen Befunde in der Veterinärmedizin, nach den jetzigen Erfahrungen, keinen Ätiologien zugeordnet werden. In dieser Studie wurde die Morphologie des Menschen auf das Pferd übertragen, ohne die Richtigkeit zu überprüfen.

Das typische Bild, aus der Humanpathologie für eine B-Gastritis, konnte auch in den histologischen Präparaten der Pferdemägen beobachtet werden. In diesen Fällen wurde die Diagnose like-B-Gastritis (*Helicobacter*-like-Gastritis) gestellt, da der Beweis einer *Helicobacter*-Gastritis beim Pferd noch fehlt. Aber 3 (5 %) Pferde erhielten die Diagnose B-Gastritis, da histologisch *H.-like*-Organismen nachgewiesen werden konnten. Es ist auffällig, dass die ätiologische Diagnose like-B-Gastritis oder B-Gastritis mit 13 Pferden (21,67 %) am zweithäufigsten gestellt wurde. Das heißt, dass das histopathologische Bild in diesen Präparaten einer *H. pylori*-Gastritis des Menschen sehr ähnlich sieht, auch wenn nur in drei Präparaten *H.-like*-Organismen gefunden wurden. 11mal wurde die Diagnose like-B-Gastritis oder B-Gastritis am Pylorus und nur zweimal an der großen Kurvatur gestellt. Auch die Topographie der Gastritis entspricht der aus der Humanmedizin, wo der Pylorus der bevorzugte Aufenthaltsort von *H. pylori* ist.

Die C-Gastritis wurde bei 18 Pferden (30 %) am häufigsten diagnostiziert. Als chemischer Gastritisauslöser wirkt am häufigsten die Magensäure. Durch die Gabe von NSAID`s wird die Cyclooxygenase gehemmt, die die Synthese der Prostaglandine und Thromboxane katalysiert. Es kommt zu einer Imbalance zwischen schleimhautschützenden und- zerstörenden Faktoren, wodurch die Schleimhaut direkt geschädigt wird. Chemische Ursachen stellen nach heutigem Wissensstand beim Pferd, im Gegensatz zum Menschen, die Hauptursache für eine Gastritis dar. Die Pylorusschleimhaut war mit 16 Pferden häufiger als die große Kurvatur mit 5 Pferden betroffen. Aus diesem Ergebnis ist zu sehen, dass die Schleimhaut des Pylorus deutlich empfindlicher als die Drüsen Schleimhaut der großen Kurvatur ist.

Die erosive oder ulzerative Gastritis ist durch Erosionen und Ulzera, die im histologischen Bild durch ihre Größe, Form und Tiefe definiert werden können, gekennzeichnet. Berücksichtigt werden müssen bei dieser Form der Gastritis Blutungen, Fibrinauflagerungen, Nekroseschorf, Randwallbildung und narbige Einziehungen (OEHLERT 1978). Mit Hilfe dieser zusätzlichen Befunde ist die Unterscheidung in eine akute oder chronische erosive oder

ulzerative Gastritis möglich. Die Diagnose erosive oder ulzerative Gastritis stellt eine rein deskriptive Diagnose dar, die Ätiologie ist nicht zu klären.

Bei den weiteren Formen der Gastritis handelt es sich um Sonderformen der Gastritis. Im histologischen Präparat der parasitären Gastritis (Nr. 32, Gruppe 1) konnten keine eosinophilen Granulozyten nachgewiesen werden. COHEN et al. (1992) konnte in einem Fall von eingekapselten Nematoden histologisch eine hochgradige eosinophile Gastritis diagnostizieren.

Die eosinophile Gastritis wurde beim Pferd in der Literatur noch nicht beschrieben. In dieser Studie konnten bei einem Pferd (Nr. 30, Gruppe 3) im Pylorusbereich und auch in der großen Kurvatur hochgradig eosinophile Granulozyteninfiltrate gefunden werden. Es wurde die Diagnose eosinophile Gastritis gestellt. Die Pathogenese bleibt ungeklärt. Bekannt ist dagegen beim Pferd die eosinophile Enteritis. Eine Eosinophilie kann durch wandernde Parasitenlarven im Parenchym des entsprechenden Organs hervorgerufen werden (ROMMEL et al. 2000). Eosinophile Granulozyten werden insbesondere bei allergischen Erkrankungen und Parasitenbefall vermehrt angetroffen. Die funktionelle Bedeutung der eosinophilen Granulozyten liegt in ihrer Fähigkeit zur Phagozytose und zum anschließenden Abbau von Antigen-Antikörper-Komplexen (WIESNER u. RIBBECK 1991).

Die zystische Gastritis konnte bei 4 (6,67 %) Pferden (Nr. 13 (Gruppe 3), Nr. 46 (Gruppe 2), Nr. 49 (Gruppe 2), Nr. 58 (Gruppe 2)) diagnostiziert werden. Bei zwei von diesen 4 Pferden (Nr. 13, 58) konnte zusätzlich eine C-Gastritis diagnostiziert werden. In den zystisch erweiterten Drüsen wird vermehrt Magenschleim produziert. Das Oberflächenepithel und die Lamina propria mucosae werden von Entzündungszellen durchwandert. Es ist möglich, dass zystisch erweiterte Drüsen die Folge einer C-Gastritis sind. Bei den erweiterten Drüsen und der damit erhöhten Schleimproduktion handelt es sich um einen Schutzmechanismus für das Oberflächenepithel.

Eingeschlossene Futterbestandteile in der Schleimhaut, ohne entzündliches Infiltrat, wurde bei einem Pferd gesehen. Hierbei handelt es sich um ein spätes Stadium der Abkapselung, in dem keine Entzündungszellen mehr nachzuweisen sind.

Bei fünf Pferden war der Magen rupturiert. In einem Fall (Nr. 37) handelte es sich um eine primäre Magenüberladung durch übermäßige Futteraufnahme. Drei Pferde (Nr. 25, 34 u. 50) hatten eine sekundäre Magenüberladung durch zurückfließenden Dünndarminhalt auf Grund

eines Darmileus. Bei einem von den drei Pferden lag bereits eine Peritonitis vor. Das fünfte Pferd hatte eine idiopathische Magenruptur die durch das Netz abgedeckt wurde. Da das Pferd seit 4 Tagen Fieber hatte wurde davon ausgegangen, dass die Ruptur vor 4 Tagen entstanden war. Die typischen Befunde entlang der Rupturlinie waren Epithelverlust, Ischämie oder Hyperämie, Blutungen und Mikrothromben. Zwei dieser Pferde, das Pferd mit der primären Magenüberladung und das Pferd das bereits eine Peritonitis entwickelt hatte, hatten in der Lamina propria mucosae neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen teils folliculär, teils bandartig angeordnet. Es wäre möglich, dass beide Pferde durch eine Gastritis, in Form einer like-B-Gastritis, vorgeschädigt waren.

Insgesamt erhielten nach der humanmedizinischen Interpretation 31 Pferde (51,67 %) im Pylorus eine pathologisch ätiologische oder deskriptive Diagnose, dagegen in der großen Kurvatur nur 21 Pferde (35 %). Dies zeigt, dass der Pylorus signifikant häufiger von einer Gastritis betroffen ist. Die ätiologischen oder deskriptiven Diagnosen haben sich auf alle eingeteilten Pferdegruppen verteilt. Es konnte keine gruppenspezifische Häufigkeit oder Besonderheit herausgestellt werden.

4.7 Veterinärmedizinische makroskopische Bewertungssysteme

In den eigenen Untersuchungen wurden die makroskopischen Beobachtungen sowohl nach dem Grading-System nach MURRAY et al. (1989), als auch nach dem Bewertungssystem nach MACALLISTER et al. (1995) beurteilt.

Das Gradsystem nach MURRAY et al. (1989) charakterisiert die Läsionen hinsichtlich ihrer anatomischen Lokalisation und graduiert bezüglich ihrer Anzahl und Schwere von Grad 0-4. Der Nachteil dieses Systems besteht darin, dass die Befunde aus der Pars glandularis und der Pars nonglandularis zusammengefasst graduiert werden. Ein weiterer Schwachpunkt entsteht dadurch, dass multiple oberflächliche Läsionen als höhergradig eingestuft werden als ein fokales tieferes Ulkus (MACALLISTER et al. 1995). Das Bewertungssystem nach MACALLISTER et al. (1995), modifiziert nach LUNDBERG (1995), unterscheidet grundsätzlich getrennt zwischen Läsionen in der Pars glandularis und der Pars nonglandularis. Dabei wird die Anzahl der Läsionen durch eine von 0-4 und die Schwere durch eine von 0-5 reichende Skala angegeben. Im Anschluss werden die vergebenen Werte für die beobachtete Anzahl und den Schweregrad der Läsionen je Magenabschnitt addiert. Eine Gewichtung wird vorgenommen, indem die jeweilige Summe ihrer Höhe entsprechend einer von 5 Kategorien zugeordnet wird. So erhalten beide Magenabschnitte getrennt einen Wert zwischen 0 und IV

zuteilt. Es bestände die Möglichkeit das Grading-System von MURRAY et al. (1989) nur auf die glanduläre Schleimhaut anzuwenden (LUNDBERG 1995). Beide Grading-Systeme von MURRAY et al. (1989) und MACALLISTER et al. (1995) sind für die Pars glandularis gleichgut anwendbar. In der eigenen Studie konnten post mortem ohne Schwierigkeiten der Durchmesser und die Tiefe einer Läsion bestimmt werden. Eine endoskopische Schätzung ist kaum möglich, obwohl für das Grading von MACALLISTER et al. (1995) die Einschätzung der Schwere einer Läsion, deren Größe und Tiefenausdehnung entscheidend ist. Die Tiefenausdehnung lässt sich nur histologisch exakt bestimmen.

Die makroskopische Beurteilung wurde von der Autorin allein vorgenommen. Dadurch ist die Graduierung mehr subjektiv, im Vergleich zur Befundung durch mehrere Personen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Bewertungssystem nach MACALLISTER et al. (1995) eine Verbesserung für die makroskopische Einschätzung von Magenläsionen beim Pferd darstellt, da die Pars non- und Pars glandularis einzeln bewertet werden. Indem das variable und bunte Bild vorgegebenen Kriterien zugeordnet wird, gewinnt auch die anschließende Gewichtung der Befunde an Objektivität. Natürlich stellt auch dieses System einen Kompromiss dar, mit dem versucht wird, unterschiedliche biologische Erscheinungsformen zu schematisieren. Dies scheint aber dadurch berechtigt, da nur so vergleichbare Befunde erhoben werden können, von denen letztlich ein besseres Verständnis für die klinische Bedeutung der Läsionen abhängt.

Beide makroskopischen Grading-Systeme haben sich bewährt, wobei die getrennte Graduierung der beiden Magenbereiche für die weiterführende histologische Untersuchung deutlich informativer ist. Eine Weiterentwicklung der veterinärmedizinischen Grading-Systeme zu einem System, das auch histopathologische Befunde mit einschließt, fehlt in der Literatur.

4.8 Das humanmedizinische aktualisierte Sydney-System nach STOLTE et al. 1997

Anhand der zu graduierenden Variablen aus dem aktualisierten Sydney-System und den nicht zu graduierenden Befunden wurden die 60 Pferde diagnostiziert. Teilweise entsprach die Morphologie der Pferdepräparate dem Bild der Humanmedizin. Doch gibt es in der Veterinärmedizin bis heute keine Korrelation zwischen der Morphologie und einer bestimmten Ätiologie. Die ätiologischen Diagnosen in dieser Studie beruhen auf der Diagnostik am Menschen und wurden nicht auf ihre Richtigkeit beim Pferd überprüft. Diese

Prüfung sollte in weiteren Studien erfolgen.

Bei 73,33 % der Pferde (44 Pferde) bestätigt der histologische Befund das makroskopische Grading. Bei 5 % der Pferde (3 Pferde) lag ein Probenfehler („sampling error“) vor, da die makroskopisch schwerwiegenden Befunde histologisch nicht gefunden werden konnten. Es ist davon auszugehen, dass die Proben aus den falschen, also intakten, Schleimhautregionen genommen wurden. Weitere 21,67 % der Pferde (13 Pferde) hatten histologisch einen pathologischen Befund, obwohl makroskopisch die Magenschleimhaut der Pars glandularis keine Auffälligkeiten aufwies. Da nicht nur die makroskopischen, sondern auch die histologischen Befunde eine klinische Relevanz haben, ist eine Biopsientnahme während der gastrokopischen Untersuchung zu empfehlen. Nur so ist eine vollständige Diagnose möglich. Die histopathologische Diagnose ist für die Früherkennung, den Krankheits- und heilungsverlauf und die Prognose erforderlich. Nicht nur die in dieser Arbeit gefundenen histopathologischen Veränderungen, sondern auch neoplastische Zellen können identifiziert werden. Neoplasien sind im equinen Magen sehr selten (FREEMANN 1982; TENNANT et al. 1982). Nach CAMPBELL-THOMPSON (1991) liegt das Vorkommen für primäre gastrointestinale Neoplasien bei < 1 %. Das am häufigsten vorkommende Plattenepithelkarzinom kommt nur in der Pars nonglandularis vor und tritt in der Regel bei Pferden die älter als 6 Jahre sind auf (TENNANT et al. 1982; VON PLOCKI 2003). Von Adenokarzinomen, Leiomyomen (BOULTON 1987), Fibrosarkomen (EDWARDS 1997) und einer „lymphosarkomatösen“ Infiltration in der Magenwand wurde berichtet (LAING u. HUTCHINS 1992; VATISTAS et al. 1997). MACKAY et al. (1981) beschreibt Carcinom luxurians in der Magenschleimhaut eines Pferdes.

Das aktualisierte Sydney-System liefert ein flexibles Gerüst von Regeln, wodurch die Befunde vergleichbar werden. Das Sydney-System ist sehr nützlich für die tägliche Routinearbeit der Histopathologen in der Humanmedizin (ANDREW et al. 1994). In einer idealen Klassifikation ist eine vollständige ätiologische Diagnose möglich (PRICE 1991). Das aktualisierte Sydney-System kombiniert in der Humanmedizin die Ätiologie (Krankheitsursache), die Pathogenese (Krankheitsentstehung), die Topographie der Gastritis, die grundlegenden morphologischen Beobachtungen, in der Kombination mit einer Standardskala der Graduierung (PRICE 1991). So ist ein direkter Vergleich von verschiedenen Studien verschiedener Pathologen möglich. Das aktualisierte Sydney-System ist soweit flexibel, dass es an neueste und zukünftige Entdeckungen angepasst werden kann, da die morphologische Basis konstant bleibt. Für die finale Klassifikation sind spezifische

klinische Informationen über den Patienten unerlässlich. Inadäquate Informationen zu klinischen und makroskopischen Befunden führen zu Fehlern. In dieser Studie wurden die klinischen- und endoskopischen Befunde mit den histologischen und molekularbiologischen Ergebnissen zusammen dargestellt und bewertet. Durch das histologische Grading nach dem aktualisierten Sydney-System kann, zusätzlich zur klinischen- und endoskopischen eine histopathologische Diagnose gestellt werden. Das aktualisierte Sydney-System kann als gute Arbeitsvorlage für die Kommunikation zwischen dem Pathologen und dem Kliniker dienen. In der Humanmedizin kann mit Hilfe des aktualisierten Sydney-Systems eine beschreibende histologische Diagnose um eine ätiologische Diagnose erweitert werden (STOLTE 1991c). Für ein veterinärmedizinisches histologisches Beurteilungssystem, welches eine ätiologische Diagnose einschließt, ist es notwendig über Jahrzehnte Daten aus Verlaufsuntersuchungen über die Histologie der Drüsenschleimhaut des Pferdes zu sammeln. Aus diesen Befunden müssten dann einheitliche Korrelationen ermittelt werden.

Da das aktualisierte Sydney-System sehr flexibel ist, wäre es möglich, es für die Veterinärmedizin zu nutzen. Schon 1969 stellte STADELMANN et al. (1969) fest, dass für die moderne Diagnostik in der Humanmedizin, die histologische Sicherung der makroskopischen Diagnose unverzichtbar ist. Nach CARPENTER u. TALLEY (1995) ist eine Gastroskopie ohne eine Biopsie unvollständig. Auch für die Veterinärmedizin gilt, dass zu jeder Gastroskopie eine Biopsie gehört. Das aktualisierte Sydney-System kann in der Veterinärmedizin als Grundlage für wissenschaftliche Untersuchungen genutzt werden.

5 Zusammenfassung

Wibke Vollandt

Makroskopische und histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut des Pferdes und ihre Beurteilung nach dem Sydney-System

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im Juli 2009

(102 Seiten, 33 Abbildungen, 11 Tabellen, 271 Literaturangaben, 28 Seiten Anhang)

Schlüsselworte: Pferdemagen, Pars glandularis, Schleimhautläsionen, makroskopisches u. mikroskopisches Grading, aktualisiertes Sydney- System, *Helicobacter-like*-Organismen

In der Humanmedizin wird zur Beurteilung der Magenschleimhautproben das aktualisierte Sydney-System nach STOLTE (1997) angewendet. Das Ziel war es herauszufinden, ob das histologische Grading System auch in der Veterinärmedizin, für die Beurteilung von Pferdemagenschleimhautpräparaten, genutzt werden kann und ob daraus neue Erkenntnisse erwachsen. Von 60 Pferden wurden direkt post mortem Schleimhautproben aus der Pars glandularis (Drüschleimhaut), im Bereich der großen Kurvatur und dem Pylorus, entnommen. Die Patienten wurden in 4 Gruppen, 10 operierte (Kolik)pferde, 36 Pferde mit Kolik und infauster Prognose, 6 Pferde mit hochgradigen Magenulzera und 8 Pferde, die nicht auf Grund einer Kolik euthanasiert wurden, eingeteilt. Die makroskopische Beurteilung der 60 Pferdemägen erfolgte nach MURRAY et al. (1989) und MACALLISTER et al. (1995). Die histopathologische Beurteilung erfolgt in der Humanmedizin anhand der *Helicobacter-like*-Organismen Dichte, dem Grad der chronischen Entzündung, der Aktivität der Gastritis, der Atrophie und der intestinalen Metaplasie. Nach diesen Beurteilungsvariablen wurden die 120 Proben aus den 60 Pferdemägen beurteilt. Die ätiologischen Diagnosen sind in der Humanmedizin das Ergebnis jahrzehntelanger Forschung. Beim Pferd liegen dagegen zur Ätiologie der Gastritis noch keine gesicherten Erkenntnisse vor. Beim Pferd gibt es bestimmte Gastritisformen, die denen des Menschen ähnlich sind. Doch können die morphologischen Befunde in der Veterinärmedizin, nach den jetzigen Erkenntnissen, keinen Ätiologien zugeordnet werden. Die ätiologischen Diagnosen in dieser veterinärmedizinischen Studie beruhen auf der Diagnostik am Menschen und wurden noch nicht auf ihre Richtigkeit beim Pferd überprüft.

Von den 60 untersuchten Pferdemägen wiesen 31 makroskopisch Läsionen in der Magenschleimhaut auf. 20 Pferde mit Veränderungen hatten diese in der Pars glandularis. Bei 44 der Pferde bestätigt der histologische Befund, nach dem aktualisierten Sydney- System, das makroskopische Grading. 13 der Pferde hatten nach dem aktualisierten Sydney-System histologisch einen pathologischen Befund, obwohl makroskopisch die Schleimhaut keine Auffälligkeiten aufwies. Bei nur 3 von den 60 Pferden konnte der histologische den makroskopischen Befund nicht bestätigen.

Ätiologisch wurde, nach humanmedizinischen Beurteilungskriterien, bei 18 Pferden im Bereich der großen Krümmung der Pars glandularis und, oder im Bereich des Pylorus eine C-Gastritis (chemische Gastritis), bei 11 Pferden eine like B-Gastritis (bakterielle Gastritis ohne den Nachweis von *Helicobacter-like*-Organismen), 3 Pferden eine B-Gastritis (bakterielle Gastritis mit dem Nachweis von *Helicobacter-like*-Organismen) und bei 9 Pferden eine Sonderform der Gastritis diagnostiziert. 6 Pferde bekamen die Diagnose: zur Zeit nicht klassifizierbar und 7 Pferde die deskriptive Diagnose erosive oder ulzerative Gastritis gestellt. 24 Pferde hatten keinen pathologischen Befund in einem der oben genannten Bereiche der Schleimhaut.

Die histopathologischen Befunde der Pferde mit einer like-B-Gastritis oder einer B-Gastritis entsprachen nach humanmedizinischen Gesichtspunkten dem Bild einer *Helicobacter-pylori*-Gastritis beim Menschen. Bandartige Anordnung der Lymphozyten in der Lamina propria mucosae und neutrophile Granulozyten in Verbindung mit einer Atrophie des Drüsenkörpers, intestinaler Metaplasie und Erosionen. Bei drei Pferden konnte in der Warthin–Starry-Färbung und in der IHC-Reaktion *Helicobacter-like*-Organismen nachgewiesen werden. Die Pylorusschleimhaut war doppelt so häufig, im Vergleich zur Drüsen Schleimhaut der großen Krümmung, von einer like-B-Gastritis oder B-Gastritis betroffen.

Die histologische Auswertung von Magenschleimhautbiopsaten, in dieser Studie nach dem aktualisierten Sydney-System aus der Humanmedizin, komplettiert die makroskopische (endoskopische) Diagnostik. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie gehört in der Pferdemedizin zu jeder Gastroskopie die Biopsatentnahme. Das aktualisierte Sydney-System kann in Zukunft in der Veterinärmedizin als Arbeitsgrundlage für die weitere wissenschaftliche Forschung genutzt werden.

6 Summary

Wibke Vollandt

Macroscopic and histological examination of the equine gastric mucosa and its assessment according to the Sydney-system

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

Submitted in July 2009

(102 pages, 33 figures, 11 tables, 271 references, 28 pages appendices)

Keywords: horse stomach, pars glandularis, mucous lesions, macroscopic and histological scoring, updated Sydney-system, *Helicobacter-like*-organisms

Stolte's updated Sydney system is used in the field of human medicine for grading the gastric mucosa (STOLTE 1997). The goal of this study was to determine whether this system could also be applied for histological parameter grading in veterinary medicine, in order to gain new insights into medications for treating equine gastric mucosa.

Post mortem biopsies of mucosa were taken from 60 equines along the greater curve and pylorus of the pars glandularis. The test animals were divided into four groups: 10 post-colic surgery equines, 36 with colic and an infaust prognosis, six with chronic EGUS (equine gastric ulcer syndrome), and eight equines not euthanized for reasons other than colic. Macroscopic grading of the 60 equine stomachs was performed in accordance with MURRAY et al. (1989) and MACALLISTER et al. (1995).

In human medicine, histological scoring is based on the following five parameters: density of *Helicobacter-like* organisms, grade of the chronic inflammation, level of gastric activity, atrophy, and intestinal metaplasia. A total of 120 biopsies taken from the 60 equines were graded according to these parameters.

Etiologic diagnoses for humans are the outcome of decades of research, but the etiology of equine gastritis lacks an equivalent foundation. Equines exhibit forms of gastritis similar to those in humans, but their morphology cannot be classified into any specific etiology. In this study, the etiological diagnoses were based on human diagnostics, but their validity for equines has yet to be substantiated.

Of the 60 equine stomachs examined, 31 showed lesions in the gastric mucosa, while 20 of those with changes had lesions in the pars glandularis. Histological findings of 44 equines confirmed the macroscopic grading according to the updated Sydney system. Thirteen equines exhibited pathological findings based on the updated Sydney system histology, although no abnormalities were discovered in the macroscopic examination. The histological diagnosis did not confirm the macroscopic grading for only three of the 60 subjects.

The following etiological findings were reached in terms of human medicine: 18 equines with type C gastritis (chemical gastritis) along the greater curve of the pars glandularis and/or pylorus, 11 equines with type B-like gastritis (bacterial gastritis without evidence of *H*-like organisms), three equines with type B gastritis (bacterial gastritis with evidence of *H*-like organisms), and nine with a special form of gastritis. Six of the equines could not be classified, while seven showed erosive gastritis or ulceration. A total of 24 equines exhibited no pathological findings along any of the above-mentioned mucosae.

The histopathological findings of the equines with either type B-like gastritis or type B gastritis corresponded with *H pylori* gastritis seen in humans, as ligamental lymphocytes in the lamina propria mucosae and neutrophilic granulocytes associated with atrophy of the glandular corpus, intestinal metaplasia, and erosion. Warthin-Starry staining and the IHC reaction confirmed *H*-like organisms in three of the equines. The frequency of type B-like gastritis or type B gastritis was observed to be twice as high in the pylorus mucosa as along the glandular mucosa of the greater curve.

This study has demonstrated that histological analysis of gastric mucosa biopsies graded according to the updated Sydney system for human medicine significantly complements veterinary gastroscopy, which should therefore always include a biopsy. The updated Sydney system can thus serve as a platform for future scientific research in the field of veterinary medicine.

7 Literaturverzeichnis

Adamson P, Murray MJ. Stomach. In: Traub-Dargatz JL, Brown CM, Herausgeber. Equine Endoscopy. St.Louis: Mosby CV; 1990: 119-37.

Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. Histopathology. 1994; 25: 317-22.

Andrews FM. Inability of endoscopic examination to predict gastric ulcer severity in horses. Proceedings of the 7 th Int Equine Colic Res Symp: Manchester; 2002: 83.

Andrews DA, Reagan MJ, Denicola DB. Plasma fibrinogen in recognizing equine inflammatory disease. Comp Cont Educ Pract Vet. 1994; 16: 1346-56.

Andrews FM, Nadeau JA. Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. Equine vet J. 1999; 29 (Supp): 30-3.

Andrews FM, Doherty TJ, Blackford JT, Nadeau JA, Saxton AM. Effect of orally administered entericcoated omeprazole on gastric acid secretion in horses. Am J vet Res. 1999a; 60: 929-31.

Andrews FM, Siffermann RL, Bernard W, Hughes FE, Daurio CP, Alva R, Cox JL. Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. Equine vet J. 1999b; 29 (Supp): 81-6.

Andrews F, Bernard W, Byars D, Cohen N, Divers T, MacAllister C, Mc Gladdery A, Merritt A, Murray M, Orsini J, Snyder J, Vatistas N. Recommendations for diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). Equine vet Educ. 1999c; 11: 262-72.

Andrews FM, Reinemeyer CR, Mc Cracken MD, Blackford JT, Nadeau JA, Saabye L, Sötell M, Saxton A. Comparison of endoscopic, necropsy and histology scoring of equine gastric ulcers. Equine vet J. 2002; 34: 475-78.

Arnold C. Magen. In: Siegenthaler W, Blum H, Herausgeber. Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York; 2006: 799-802.

Argenzio RA. Physiology of digestive, secretory and absorptive process. In: White NA, Herausgeber. The Equine Acute Abdomen. Verlag Lea und Febiger: London; 1990: 25-35.

Baele M, Van den Bulck K, Decostere A, Vandamme P, Hanninen M, Ducatelle R, Haesenbrouck F. Multiplex PCR assay for differentiation of *Helicobacter felis*, *bizzozeronii*, and *H. salomonis*. J Clin Microbiol. 2004; 42: 1115-22.

Baker SJ. Gastric pH in suckling foals: A window of opportunity for ulcer formation ? Proceedings 38th Annu Convent Assoc Am Eq Pract; 1992: 743.

Baker JR, Ellis CE. A survey of post mortem findings in 480 horses 1950 – 1980. 1. Causes of death. Equine vet J. 1981; 13: 43-6.

- Baker SJ, Gerring EL. Twenty – four hour gastric pH monitoring and blood gastrin concentrations in fasted ponies. *Res Vet Sci.* 1993a; 55: 261–64.
- Baker SJ, Gerring EL. Gastric pH monitoring in healthy, suckling pony foals. *Am J Vet Res.* 1993b; 54 (6): 959–64.
- Baldwin JL, Cooper WL, Higgins WP. An outbreak of rotavirus – associated disease in foals on a large horse breeding farm. *Proceedings 36th Annu Convent Am Assoc Eq Pract;* 1991: 325–33.
- Banks WJ. *Applied Veterinary Histology.*
2. Aufl. Verlag Williams und Wilkins: London und Los Angeles; 1986: 380-415.
- Barbosa AJ, Silva JC, Nogueira AM, Paulino E, Miranda CR. Higher incidence of *Gastrospirillum spp.* In swine with gastric ulcer of the pars esophagea. *Vet Pathol.* 1995; 32: 134-9.
- Becht JL, Byars TD. Gastroduodenal ulceration in foals. *Equine Veterinary Journal.* 1986; 18(4): 307–12.
- Begg LM, O`Sullivan CB. The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. *Aust Vet J.* 2003; 81(4): 199–201.
- Bizzozero G. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut.
zitiert nach Degroote et al. 1999a, *Arch Microbiol Anat.* 1893; 42: 82-152.
- Bostedt H. Wichtige Erkrankungen des Verdauungstraktes.
In: Das neonatale Fohlen als tierärztlicher Patient. ATF Fortbildung: Jevenstedt; 23.10.2004: 46, 49–51.
- Boulton CH. Alimentary Tract Neoplasia.
In: Robinson NE. Herausgeber, *Current Therapy in Equine Medicine.* 2nd ed. Saunders WB: Philadelphia; 1987: 107–9.
- Braun U, Anliker H, Corbez L, Ossent P. The occurrence of spiral shaped bacteria in the abomasum of cattle. *Schweiz Arch Tierheilk.* 1997; 139: 507-16.
- Bronsdon MA, Goodwin CS, Sly LI, Chilvers T, Schoenknecht FD. *Helicobacter nemestrinae* sp. nov., a spiral bacterium found in stomachs of a pigtailed macaque. *Inf J Syst Bacteriol.* 1991; 41: 148-53.
- Buchanan BR, Andrews FM. Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. *Vet Clin Equine.* 2003; 19: 575–97.
- Burrows GE. Endotoxaemia in the horse. *Equine Vet J.* 1981; 13 (2): 89-94.
- Burrows CF. The gastric mucosal barrier: Why the stomach doesn` t digest itself. *Proceedings 9th ACVIM Forum: New Orleans;* 1991: 619–22.

- Campbell-Thompson ML, Merritt AM. Gastroduodenal ulceration in foals. Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. 1987a; 33: 29–40.
- Campbell-Thompson ML, Merritt AM. Effect of ranitidine on gastric acid secretion in young male horses. Am J Res. 1987b; 48 (10): 1511–5.
- Campbell-Thompson ML, Merritt AM. Diagnosis and treatment of gastroduodenal ulceration and gastric outflow obstruction in foals and adult horses. Proceedings 35th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 1989: 57–69.
- Campbell-Thompson ML, Merritt AM. Basal and pentagastrin – stimulated gastric secretion in young horses. Am J Physiol; 1990: R1259–66.
- Campbell-Thompson ML. Equine Medicine and Surgery, Diseases of the stomach. In: Colahan PT, Mayhew IG, Merritt AM, Moore JN. 4. Auflage Verlag American Veterinary Publications: Goleta, Californien; 1991: 593-606.
- Cantet F, Magras C, Marais A, Federighi M, Megraud F. *Helicobacter* species colonizing in pig stomach: molecular characterization and determination of prevalence. Appl. Env. Microbiol. 1999; 65: 4672-4676.
- Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy : clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. Gastroenterol. 1995; 108 (3): 917–24.
- Cho CH, Koo MWL, Garg GP, Ogle CW. Stress – induced gastric ulceration: its aetiology and clinical implications. Scand J Gastroenterol. 1992; 27: 257–62.
- Choi YK, Han JH, Joo HS. Identification of novel *Helicobacter* species in pig stomach by PCR and partial sequencing. J. Clin. Microbiol. 2001; 39: 3311-3315.
- Coenen M. Beobachtungen zum Vorkommen von Magenulzera beim Pferde. 1.Europ. Konferenz über die Ernährung des Pferdes, Pferdeheilkunde. 1992; 8: 188–91.
- Cohen ND, Loy JK, Lay JC, Craig TM, Mc Mullan WC. Eosinophilic gastroenteritis with encapsulated nematodes in a horse. J Am Vet Med Ass. 1992; 200 (10): 1518–20.
- Collins LG, Tyler DE. Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: Description of the syndrome and its prevention with synthetic prostaglandin E2. Am J Vet Res. 1985; 46 (8): 1605–15.
- Collobert-Laugier C, Vaissaire J, Jaquet A, Dauguet C, Plateau E. Bacterial species in gastroduodenal ulcerations in foals. Equine Vet J. 1989; 7(Supp): 139.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. New Engl J Med. 1994; 330: 377–81.
- Craig PM, Territo MC, Karnes WE, Walsh JH. *H. pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. Gut. 1992; 33: 1020–33.

- Crill CM, Hak EB. Upper gastrointestinal tract bleeding in critically ill pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 1999; 19: 162–80.
- Dahme E, Weiss E. Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Enke Verlag: Stuttgart; 1999: 160–4, 190.
- De Fombelle A, Varloud AM, Goachet AG, Jacotot E, Philippeau C, Drogoul C, Julliand V. Characterization of the microbial and biochemical profile of the different segments of the digestive tract in horses given two distinct diets. *Animal Sci*. 2003; 77: 293–304.
- Degroote D, Van Doorn LJ, Ducatelle R, Verschuuren A, Haesebrouck F, Quint W, Jalava K, Vandamme P. *Candidatus Helicobacter suis*, a gastric *Helicobacter* from pigs and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla. *Int J Syst Bacteriol*. 1999a; 49: 1769–77.
- Degroote D, Van Doorn LJ, Ducatelle R, Verschuuren A, Haesebrouck F, Quint W, Jalava K, Vandamme P. Phylogenetic characterization of *Candidatus Helicobacter bovis*, a new gastric *Helicobacter* in cattle. *Int J Syst Bacteriol*. 1999b; 49: 1707–15.
- Demling L. Klinische Gastroenterologie. 2. Aufl. Band 1. Thieme Verlag: Stuttgart und New York; 1984: 280-458.
- Denovo RC. Characteristics of gastric mucosal healing. *Proceedings 11th Am Coll Vet Int Med*; 1993: 82–4.
- Dent JC, McNulty CA, Uff JC, Wilkinson SP, Gear MWL. Spiral organisms in the gastric antrum. *Lancet*. 1987; 2: 96.
- Dieckmann M, Deegen E. Magenulzera beim Pferd-klinische und gastroscopische Befunde bei 12 Pferden (1989-1990). *Tierärztliche Praxis*. 1991; 19: 386–94.
- Dixon M, Genta F, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 1161–81.
- Dixon M, Genta F, Yardley JH, Correa P. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection : an agreement at last ? *Helicobacter*. 1997; 2 (Suppl): 17–2.
- Döriges F. Endoskopischer Nachweis von Magenläsionen beim Pferd und Untersuchungen zu deren Ätiopathogenese (vet med Dissertation). Tierärztliche Hochschule Hannover; 1994.
- Döriges F, Deegen E, Lundberg J. Magenläsionen beim Pferd – hohe Inzidenz bei gastroscopischen Untersuchungen. *Pferdeheilkunde*. 1995; 11: 173–84.
- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 720-41.
- Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Anatomie der Haustiere. Enke Verlag: Stuttgart; 1997: 557–8.
- Edwards GB. Neoplasia in Digestive Pathology. In: *Proceedings of the 5th Congress of Equine Med Surg*; 1997: 67–72.

Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S. Persistence of *Helicobacter pylori* in conventionalized piglets. J. Infect. Dis. 1990; 161: 1299-1301.

Eaton KA, Radin MJ, Krakowka S. *Helicobacter acinonyx* sp. nov., isolated from cheetahs with gastritis. Int J Syst Bacteriol. 1993a; 43: 99-106.

Eaton KA, Radin MJ, Krakowka S. Animal models of bacterial gastritis: The role of host, bacterial species and duration of infection on severity of gastritis. Zbl. Bakt. 1993b; 280: 28-37.

El-Zaatari FA, Woo JS, Badr A, Osato MS, Serna H, Lichtenberger LM, Genta RM, Graham DV. Failure to isolate *Helicobacter pylori* from stray cats may be an anthroponosis – an animal infection with a human pathogen. J. Med. Microbiol. 1997; 46: 372-376.

Escobar ML, Kawakami E. Evidence of mother-child transmission of *Helicobacter pylori* infection. Arq Gastroenterol. 2005; 41: 239-44.

Ettlinger JJ, Ford T, Palmer JE. Ulcerative duodenitis with luminal constriction in two horses. J Am Vet Med Assoc. 1990; 196 (10): 1628–30.

Fawcett P, Gibney KM, Vinette KMB. *Helicobacter pylori* can be induced to assume the morphology of *Helicobacter heilmannii*. J Clin Microbiol. 1990; 37: 1045-8.

Förster D. Ein Beitrag zur Endoskopie vom Magen und Duodenum beim Pferd (vet med Dissertation). Tierärztliche Hochschule Hannover; 1990.

Fox JG, Edriss BM, Cabot EB, Beaucage C, Murphy JC, Prostak KS. *Campylobacter*-like organism isolated from gastric mucosa of ferrets. Am. J. Vet. Res. 1986; 47: 236-239.

Fox JG, Taylor NS, Edmonds P. *Campylobacter pylori* ssp. *mustelae* subsp. nov. isolated from the gastric mucosa of ferrets (*Mustela putorius futor*), and an emended description of *Campylobacter pylori*. Int J Syst Bact. 1988; 38: 367-70.

Fox JG, Correa P, Taylor NS, Lee A, Otto G, Murphy JC, Rose R. *Helicobacter mustelae* associated gastritis in ferrets. An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. Gastroenterology. 1990; 99: 352-61.

Fox JG, Blanco M, Murphy JC, Taylor NS, Lee A, Kabok Z, Pappo J. Local and systemic immune response in murine *Helicobacter felis* active chronic gastritis. Infect Immun. 1993; 61: 2309–15.

Fox JG, Dangler CA, Sager W, Borkowski R, Gliatto JM. *Helicobacter mustelae* associated gastric adenocarcinoma in ferrets (*Mustela putorius futor*). Vet. Pathol. 1997; 34: 225-229.

Fox JG, Lee A. The role of *helicobacter* species in newly recognized GIT – diseases of animals. Laboratory Animal Science. 1997; 47 (3): 222-55.

Freeman DE. The stomach in equine medicine and surgery. 3 rd ed. Mansmann RA, Mac Allister ES, Pratt PW. Herausgeber: Santa Barbara. Am Vet Pubs; 1982: 497–516.

Furr MO, Murray MJ, Ferguson DC. The effects of stress on gastric ulceration and serum T3, T4, rT3, and cortisol in neonatal foals. *Equine Veterinary Journal*. 1992; 24: 37–40.

Garrick T, Guack S, Minor TR, Weiner H. Predictable and unpredictable shock stimulates gastric contractility and causes mucosal injury in rats. *Behav Neurosci*. 1989; 103: 124-30.

Geißler N. Untersuchungen zur Häufigkeit von *Helicobacter*infektionen beim Rind. (vet med Dissertation). Universität München; 2001.

Germani Y, Dauga C, Duval P, Huerre M, Levi M, Pialaux G, Sansonetti P, Grimont PA. Strategy of the detection of *Helicobacter* species by amplification of 16S rRNA genes and identification of *H. felis* in a human gastric biopsy. *Res. Microbiol*. 1997; 148: 315-326.

Geor RJ, Papich MF. Medical therapy for gastrointestinal ulceration in foals. *Comp cont Education*. 1990; 12: 403–13.

Glotzer DJ. Stress ulcer control in critically ill patients. *J crit Illness*. 1988; 3: 59-64.

Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConnell W, Harper WES. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *Int J Bacteriol*. 1989; 39: 397-405.

Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9: 1-13.

Green EM, Sprouse RF, Jones BD, Barthel JS. Is *Helicobacter pylori* associated with gastritis / ulcer disease in asymptomatic foals ? *Abstr Fourth Equine Colic Res*. 1991; 27: 191.

Gross TL, Mayhew IG. Gastroesophageal ulceration and candidiasis in foals. *J Am Med Vet Assoc*. 1983; 182: 1370–3.

Hänninen ML, Happonen I, Jalava K, Saari S, Westermarck E. Culture of *Gastrospirillum* from gastric biopsies of dogs. *Eur J Clin Microbiol Dis*. 1995; 14: 145-6.

Hänninen ML, Happonen I, Saari S, Jalava UK. Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeroni*, a new canine gastric *Helicobacter spp*. *Int J System Bacteriol*. 1996; 46: 160-6.

Hammond CJ, Mason DK, Watkins KL. Gastric ulceration in mature Thoroughbred horses. *Equine vet J*. 1986; 18: 284–7.

Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect Immun*. 1994; 62: 2367–73.

Happonen I, Saari S, Castren L, Tyni O, Hänninen ML, Westermarck E. Occurrence and topographical mapping of gastric *Helicobacter*-like organisms and their association with histological changes in apparently healthy dogs and cats. *Zentralbl. Veterinärmed. A*. 1996; 43: 305-315.

Hatt JF, Hanson PJ. Inhibition of gastric acid secretion by epidermal growth factor. *Biochem J*. 1988; 25: 789–94.

Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces an adaptation to an environment as mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. J Infect Dis. 1986; 153: 658-63.

Heilmann KL, Stolte M, Borchard F, Heine M, Löning TH, Ottenjann R, Remmele W, Rühl G, Schaefer HE, Schlake W, Seib HJ, Stamm B, Steininger H, Wiebecke B. Gastritis – Graduierung und Klassifikation . Pathologe. 1989; 10: 194-6.

Heilmann KL, Stolte M. Gastritis – Klassifizierung und Graduierung. Endoskopie heute. 1990; 1: 53–6.

Henry GA, Long PH, Burns JL, Charbonneau DL. Gastric spirillosis in beagles. Am J Vet Res. 1987; 48: 831-6.

Hepburn R. 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. Masters of Science in Veterinary Medical Science: Leesburg, Virginia; USA; 2004.

Hirschowitz BI. Pepsinogens. Postgrad med J. 1984; 60: 743-50.

Hojgaard L, Mertz Nielsen NA, Rune SI. Peptic ulcer pathophysiology acid, bicarbonate and mucosal function. Gastroenterol. 1996; 21(Supp): 10–5.

Holck S, Ingelholm P, Blom J, Norgaard A, Elsborg L, Adamsen S, Andersen LP. The histopathology of human gastric mucosa inhabited with *Helicobacter heilmannii*-like organisms (*Gastrospirillum hominis*) including the first culturable case. APMIS. 1997; 105: 746-56.

Hurtz H-J. Zur Übereinstimmung gastroscopischer und bioptisch – histologischer Befunde, eine retrospektive Analyse unter besonderer Berücksichtigung von Magenerosionen (Dr med Dissertation). Berlin; 1987.

Huskamp B, Kopf N, Scheidemann W. Krankheiten des Magens. In: Handbuch Pferde Praxis. Dietz O, Huskamp B. Herausgeber; 1999: 411–20, 164-5.

Huskamp B, Scheidemann W, Schusser GF. Einige seltene Magen – und Duodenumerkrankungen beim erwachsenen Pferd: Zweiphasige Magenruptur, chronische Magendilatation, Duodenumdilatation mit Hypo – oder Aganglionose, Längsachsendrehung des Duodenums. Praktischer Tierarzt. 2000; 82 (9): 729–36.

Huskamp B, Kopf N, Scheidemann W. Krankheiten des Magens. In: Handbuch Pferde Praxis. Dietz O, Huskamp B. Herausgeber; 2006: 431-8.

Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histologic consequences of gastroesophageal reflux in man. Gastroenterology. 1970; 58: 163-74.

Ito S. Functional gastric physiology. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Johnson LR. Herausgeber, 2. Aufl. Bd. 1, Verlag Raven Press: New York; 1987: 818-44.

- Jakob W, Stolte M, Valentin A, Schröder HD. Demonstration of *Helicobacter pylori*-like organisms in the gastric mucosa of captive exotic carnivores. J Comp Pathol. 1997; 116: 21-33.
- Jalava K, Kaartinen M, Utriainen M, Happonen I, Hänninen ML. *Helicobacter salomonis* sp. nov., a canine gastric *Helicobacter* sp. related to *Helicobacter felis* and *Helicobacter bizzozeroni*. Int. J. Syst. Bacteriol. 1997; 47: 975-982.
- Jalava K, On SLW, Vandamme PA, Happonen I, Sukura A, Hänninen ML. Isolation and identification of *Helicobacter* spp. From canine and feline gastric mucosa. Appl Environ Microbiol. 1998; 64: 3998-4006.
- Jhala D, Jhala N, Lechago J, Haber M. *Helicobacter heilmannii* gastritis: association with acid peptic diseases and comparison with *Helicobacter pylori* gastritis. Mod Pathol. 1999; 12: 534-8.
- Jensen-Jarolim E, Schöll I, Szalai K. Gastrointestinaltrakt, Mukosale Pathophysiologie und Immunologie. Springer-Verlag: Wien; 2006: 23-6.
- Johnson W, Carlson GP, Vatistas N, Snyder JR, Lyod K, Koobs J. Investigation of the number and location of gastric ulcerations in horses in race training submitted to the California racehorse postmortem program. Proceedings of the 40th AAEP Convention; 1994: 123-4.
- Jubb KV, Kennedy PC, Palmer N. Pathology of Domestic Animals. 4. Aufl. Bd. 2. The Alimentary System. Verlag Academic Press: New York, London, Sydney; 1993: 52-74.
- Kauffman JR, Gordon L. The role of prostaglandins in the regulation of gastric mucosal blood flow. Prostaglandins. 1981; 21: 33-8.
- Kawai K, Misaki F. Ulcus ventriculi. In: Ottenjann R, Classen M. Herausgeber, Gastroenterologische Endoskopie. 2 Aufl. Verlag Enke: Stuttgart; 1991: 60-9.
- Kitamura N, Yamada J, Calingasan NY, Yamashita T. Immunocytochemical distribution of endocrine cells in the gastrointestinal tract of the horse. Equine vet J. 1984; 16 (2): 103-7.
- Kitchen DL, Burrow JA, Heartless CS, Merritt AM. Effect of pyloric blockade and infusion of histamine or pentagastrin on gastric secretion in horses. Am J vet Res. 2000; 61 (9): 1133-9.
- König HE, Gerhards H. Magen, Ventriculus, Gaster. In: Wissdorf H, Gerhards H, Huskamp B. Herausgeber, Praxisorientierte Anatomie des Pferdes. Schaper Verlag: Hannover; 1998: 513-7.
- Kraft W, Dürr UM. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Schattauer: Stuttgart und New York; 1995: 140-2.
- Krakowka S, Eaton KH, Rings DM. Occurrence of gastric ulcers in gnotobiotic piglets colonized by *Helicobacter pylori*. Inf. Immun. 1995; 63: 2352-2355.

Krienitz W. Über das Auftreten von Spirochäten verschiedener Form im Mageninhalte bei Carcinoma ventriculi. zitiert nach Kroher G. Deutsch Med Wochenschr. 1906; 32: 872.

Küblböck A. Untersuchungen zum Vorkommen von *Helicobacter* – ähnlichen Bakterien beim Schwein unter besonderer Berücksichtigung pathohistologischer Befunde (vet med Dissertation). Tierärztliche Hochschule Hannover; 2005.

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

Lee A, Hazell SL, O'Rourke J, Kouprach S. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. Infect Immun. 1988; 56: 2843-50.

Lee A, Fox JG, Otto G, Dick EH, Krakowka S. Transmission of *Helicobacter* spp.. A challenge to the dogma of faecal-oral spread. Epidemiol. Infect. 1991; 107: 99-109.

Lee A, Krakowka S, Fox JG, Otto G, Eaton KA, Murphy JC. Role of *Helicobacter felis* in chronic canine gastritis. Vet. Pathol. 1992; 29: 487-497.

Lee A, Chen M, Coltro N, O'Rourke J, Hazell S, Hu P, Li Y. Long term infection of gastric mucosa with *Helicobacter* species do induce atrophic gastritis in an animal model of *Helicobacter pylori* infection. Zbl Bakt. 1993; 280: 38-50.

Lennecke K. Bei akuter und chronischer Gastritis den Magen schützen. Deutsche Apotheker Zeitung. 2007; 147 (45): 50–5.

Liebich HG. Farbatlas und Kurzlehrbuch der mikroskopischen Anatomie der Haussäugetiere. Verlag Schattauer: Stuttgart und New York; 2004: 207–13, 326-33.

Lichtenberger LM. Mechanisms of gastric mucosal protection. Proceedings 11th ACVIM Forum. Part 1 and 2; 1993: 74–9.

Lloyd KCK. Ontogeny of gastric function vs the “stress syndrome”. Equine vet J. 1993; 25: 179.

Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie. 6 Auflage Springer Verlag: Berlin; 1998: 440-5, 1009.

Löscher W, Ungemach FR, Kroker R. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Parey Verlag: Berlin; 1999: 188-91.

Lundberg J. Magenschleimhautläsionen beim Pferd.; klinische, endoskopische und biopsisch-histologische Befunde (vet med Dissertation). Tierärztliche Hochschule Hannover; 1995.

Mac Allister CG. A review of medical treatment for peptic ulcer disease. Equine vet J. 1999; 29(Supp): 45–9.

Mac Allister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. J Am vet med Ass. 1993; 202: 71–7.

Mac Allister CG, Sanghia S. Effect of ranitidine on healing of experimentally induced gastric ulcers in ponies. *Am J vet Res.* 1993; 54: 1103–7.

Mac Allister CG, Lowerey F, Stebbins M, Newman MS, Young B. Transendoscopic electrocautery – induced gastric ulcers as a model for gastric healing studies in ponies. *Equine vet J.* 1994; 26: 100–3.

Mac Allister CG, Andrews FM, Deegen E, Ruoff W, Olovson SG. A scoring system for gastric ulcers in the horse. *Equine vet J.* 1995; 29: 430–3.

Madigan JE. Gastroduodenal ulcers. *Ars Veterinaria.* 1994; 10: 119.

Makrithatis A, Barousch W, Pasching E, Binder C, Cuderna C, Apfalter P, Rotter ML, Hirschl AM. Two enzyme-immunoassays and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3710-4.

Malferteiner P, Raersch R. Pathomechanismen der Gastritis. *Leber Magen Darm.* 1991; 4: 181.

Malferteiner P, Nilius M. Pathogenese der *Helicobacter pylori* Infektion. In: Malferteiner P. (Herausgeber), *Helicobacter pylori – Von den Grundlagen zur Therapie.* Georg Thieme Verlag; 1994a: 11–8.

Malferteiner P, Nilius M. Diagnostik der *Helicobacter pylori* Infektion. In: Malferteiner P. (Herausgeber), *Helicobacter pylori – Von den Grundlagen zur Therapie.* Georg Thieme Verlag; 1994b: 55-61.

Matz ME. Drug induced gastric hemorrhage, erosion and ulceration. *Proceedings 10th Am Coll Vet Int Med.* 1992: 75–7.

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.

Mc Callum RW, Menxch R, Lange R. Definition of the gastric emptying abnormality present in gastrooesophageal reflux patients. *Gastroenterology.* 1981; 80: 1226-30.

Mc Kay RJ, Iverson WO, Merritt AM. Exuberant granulation tissue in the stomach of a horse. *Equine Vet J.* 1981; 13: 119–22.

Melnichouk SI, Friendship RM, Dewey CE, Bildfell RJ, Smart NL. *Helicobacter*-like organisms in the stomach of pigs with and without gastric ulceration. *Swine Health. Prod.* 1999; 7: 201-205.

Merritt AM. Gastroduodenal ulcer disease (GDUD) in foals. *Proceeding Equine Gastroenterol.* 1985; 74: 57–9.

Merritt AM. Equine gastric ulcer syndrome (EGUS): Clinical Manifestations. 2003, 8. Kongress für Pferdemedizin und – chirurgie – 8th: Ithaca, New York, USA, Dok. Nr. P0729.1203., zitiert am 01.11.2004; 1–2. www.ivis.org

Merritt AM, Burrow JA, Horbal MJ, Madison JB, Tran T. Effect of omeprazole on sodium and potassium output in pentagastrin – stimulated equine gastric contents.
Am J vet Res. 1996; 57: 1640–6.

Mertz HR, Walsh JH. Peptic ulcer pathophysiology.
Med Clin North Am. 1991; 75: 799–814.

Miehlke S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwantler M, Oberhuber G, Antos D, Dite P, Labenz J, Leodolter A, Malfertheiner P, Neubauer A, Ehninger G, Stolte M, Bayerdörffer E.
Helicobacter pylori and gastric cancer: current status of the Austrian-Czech-German gastric cancer prevention trial.
PRISMA-Study. Wourld Journal of Gastroenterology. 2001; 7 (2): 243-7.

Mössner J. Pathogenesis of gastric and duodenal ulcer disease in humans.
Vortrag 3. Leipziger Tierärztekongress, 20.-22.01.2005; Tierärztliche Praxis Abstract. 2004; 6: 81-2.

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

Muggenburg MS, Mc Nutt SH, Kowalczyk T. Pathology of gastric ulcers in swine.
Am J vet Res. 1964; 25 (108): 1354–65.

Murray MJ. Phenylbutazone toxicity in a horse. Comp Cont Ed. 1985; 7: 389–94.

Murray MJ. Equine gastric ulcer syndrome.
Proceeding Am Conv Vet Internal Med. 1988: 610–2.

Murray MJ. Update on gastric and duodenal ulcers in foals.
Proceedings 7th Ann Vet Med Forum. San Diego; 1989a: 581–3.

Murray MJ. Update on gastric ulcers in adult horses.
Proceedings 7th Ann Vet Med Forum. San Diego; 1989b: 589–92.

Murray MJ. Endoscopic appearance of gastric lesions in foals: 94 cases (1987 – 1988).
J Am vet med Ass. 1989c; 195 (8): 1135–41.

Murray MJ. Diagnosing and treating gastric ulcers in foals and horses.
Veterinary Medicine. 1991a; 86 (8): 820–7.

Murray MJ. The pathogenesis and prevalence of gastric ulceration in foals and horses.
Vet Med. 1991b; 8: 815–9.

Murray MJ. Gastroduodenal ulceration. In: Robinson NE. Herausgeber, Current Therapie in Equine Medicine. Verlag Saunders Company: Philadelphia; 1992a.

Murray MJ. Gastric ulceration in horses: Pathologic and therapeutic considerations.
Proceedings 38th Annual Conv Ass Equine Pract; 1992b: 557–68.

Murray MJ. Gastric ulceration in horses: 91 cases (1987 – 1990).
J Am vet med Ass. 1992c; 201: 117–20.

Murray MJ. A etiopathogenesis and treatment of peptic ulcer in the horse: a comparative review. Equine Vet J. 1992d; 13 (Supp): 63–74.

Murray MJ. Overview of equine gastroduodenal ulceration.
Proceedings of the Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners; 1997: 382–7.

Murray MJ. Gastroduodenal ulceration in foals. Equine Vet Educ. 1999a; 11: 199–207.

Murray MJ. Pathophysiology of peptic disorders in foals and horses: a review.
Equine Vet J. 1999b; 29 (Supp): 14–8.

Murray MJ. Endoscopy of the Gastrointestinal Tract Current Approach.
2003, 8. Kongress für Pferdemedizin und – chirurgie – 8th :Ithaca, New York, USA,
Dok. Nr. P0713.1203., zitiert am 01.11.2004; 1–4. www.ivis.org

Murray MJ. Equine gastric ulcer syndrome (EGUS). 3. Leipziger Tierärztekongress, 20.-
22.01.2005, Tierärztliche Praxis Abstract. 2004; 6: 82.

Murray MJ, Hart J. Parker GA. Equine gastric ulcer syndrome: Endoscopic survey of
asymptomatic foals. Proceedings of the Annual Convention of the American Association of
Equine Practitioners. 1987; 33: 769–76.

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; (Supp): 68–72.

Murray MJ, Grodinsky C, Cowles RR, Hawkins WL, Forfa RJ, Luba NK. The progression of
gastric lesions in young Thoroughbred foals: An endoscopic study.
J Am Vet Med Assoc. 1990; 196: 1623–7.

Murray MJ, Schaudies RP, Cavey M. Epidermal growth factor – like activity in mares` milk
Am J Vet Res. 1992; 53 (10): 1729–31.

Murray MJ, Mahaffey EA. Age – related characteristics of the equine gastric squamous
epithelial mucosa. 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, and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in
horses. Am J Vet Res. 1996; 57: 1599–1603.

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). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001; 14: 401–6.

Murray MJ, Pipers F. *A Clinician`s Guide to Equine Gastrointestinal Endoscopy*. Merial; 2001.

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 (7): 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*. 2003a; 64 (4): 413–7.

Nadeau JA, Andrews FM, Patton CS, Argenzio RA, Mathew AG, Saxton AM. Effects of hydrochloric, acetic, butyric, and propionic acid on pathogenesis of ulcers in the nonglandular portion of the stomach of horses. *Am J Vet Res*. 2003b; 64 (4): 404–12.

Nappert G, Vrins A, Larybyere M. Gastroduodenal ulceration in foals. *Compend Contin Educ*. 1989; 11: 338–44.

Navab F, Steingrub J. Stress ulcer: Is routine prophylaxis necessary ? *Am J Gastroenterology*. 1995; 90: 708–12.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II, Eingeweide*. Blackwell Wissenschafts–Verlag: Berlin, Wien; 1995: 103–9, 194–7.

Oehlert W. *Klinische Pathologie des Magen – Darm Traktes*. Schattauer Verlag: Stuttgart, New York; 1978: 45–307.

O`Rourke J, Solnick J, Lee A, Tompkins L. *Helicobacter heilmannii* (previously *Gastrospirillum*), a new species of *Helicobacter* in humans and animals. *Abstract Ir J Med Sc*. 1992; (161): 31.

Orsini J. Gastric ulceration in the mature horse: a review. *Equine vet Educ*. 2000; 12: 24–7.

Orsini JA, Pipers FS. Endoscopic evaluation of the relationships between training, racing and gastric ulcers. *Vet Surg*. 1997; 26: 424.

Palmer JE. Gastric and duodenal ulcers. *Veterinary Clinics of North America, Equine Practice*. 1985; 1 (1): 161–8.

Park JH, Lee BJ, Lee VS, Park JH. Association of tightly spiraled bacteria infection and gastritis in pigs. *J. Vet. Med. Sci*. 2000; 62: 725–729.

Pfeiffer CJ, Mac Pherson BR. Anatomy of the gastrointestinal tract and peritoneal cavity. In: White NA. *The equine acute abdomen*. Verlag Lea und Febiger: London; 1990: 2–24, 60–4.

Pöchlauer E. Untersuchungen zur Übereinstimmung von Gastroskopiefunden mit histomorphologischen Veränderungen in der kutanen Magenschleimhaut bei Pferden mit und ohne Magenläsionen (vet med Dissertation). Universitätsklinik für Chirurgie und Augenheilkunde Wien; 1999.

Price AB. The Sydney system : histological division.
J Gastroenterol Hepatol. 1991; 6: 209– 22.

Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN, Lage AP, Carvalho ACT, Barbosa AJA. A spiral microorganism in the stomach of pigs. Vet Microbiol. 1990; 24: 199-204.

Queiroz DM, Rocha GA, Mendes EN, De Moura SB, De Oliveira AM, Miranda D. Association between *Helicobacter* and gastric ulcer disease of the pars esophagea in swine. Gastroenterology. 1996; 111: 19-27.

Rademaker JW, Hunt RH. Acid and barriers.
Scand J Gastroenterol. 1990; 25 175 (Supp): 19–26.

Rebhun WC, Dill SG, Power HT. Gastric ulcers in foals.
J Am vet med Ass. 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 (12): 2047–8.

Rösch W. Gastritis. In: Ottenjann R, Classen M. (Herausgeber), Gastroenterologische Endoskopie. Enke Verlag: Stuttgart; 1991: 54-6.

Romaniuk P, Zoltowska B, Trevor J, Trust T, Lane JD, Olsen GJ, Pace NR, Stahl DA. *Campylobacter pylori*, the spiral bacteria associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter sp.* J Bacteriol. 1987; 169: 2137-41.

Rommel M, Eckert J, Kutzer E, Körting W, Schnieder T. Veterinärmedizinische Parasitologie. Parey Verlag: Berlin; 2000: 398-400.

Rooney JR. Gastric ulceration in foals. Pathol Vet. 1964; 1: 497–503.
Rubin CE. Histological classification of chronic gastritis: An iconoclastic view. Gastroenterol. 1992; 102: 360–361.

Roosendaal R, Vos RH, Roumen T, Van Vugt R, Cattoli G, Bart A, Klaasen HL, Kuipers EJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Slaughter pigs are commonly infected by closely related but distinct gastric ulcerative lesion-inducing gastrospirilla. J. Clin. Microbiol. 2000; 38: 2661-2664.

Sachs G, Wallmark B. The gastric H⁺, K⁺ - ATPase: The site of action of omeprazole. Scand J Gastroenterol. 1989; 24 (Supp 166): 3–11.

Salomon H. Über das Spirillum des Säugetiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen. Zentralbl Bakteriologie. 1896; 19: 433-41.

Sanchez LC, Lester GD, Merritt AM. Intragastric pH in critically ill neonatal foals and the effect of ranitidine. J Am vet med Ass. 2001; 218: 907–11.

- Sandin A, Girma K, Lindholm A, Nilsson G. Effects of differently composed feeds and physical stress on plasma gastrin concentration in horses. *Acta vet scand.* 1998; 39: 265–72.
- Scheppach W, Illert B, Zettl A, Kneitz C, Scheurlen M. Phlegmonöse Gastritis bei einer 44-jährigen Patientin unter immundeppressiver Therapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007; 132: 1567–70.
- Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen.* Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York; 1997: 818-24.
- Schnorr B. *Embryologie der Haustiere.* Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart, 1996; 132: 142-3.
- Schultes G. Chronische Gastritis. *Fortschr Med.* 1991; 109: 3–8.
- Schusser GF, Obermayer-Pietsch B. Plasmagastrinspiegel bei Pferden mit Kolik. *Tierärztl Prax.* 1992; 20: 395–8.
- Schweighofer K. *Morphologische Untersuchungen an der equinen Pylorusschleimhaut vor und nach Stimulation in einem in vitro – Testsystem (vet med Dissertation).* Universität München; 1993.
- Scott DR, Marcus EA, Shirazi-Beechey SSP. Evidence of *Helicobacter* infection in the horse. In: *Proceedings of the Am Soc Microbiol.* 2001: 287.
- Seidel KE, Kampschulte J, Lehn N, Bauer J. *Helicobacter pylori*: Antikörper in Antiseren von Schweinen und Kälbern. *Berl Münch Tierärztl Wschr.* 1996; 109: 1-6.
- Seidel KA, Stolte M, Lehn N, Bauer J. Antibodies against *Helicobacter felis* in sera of cats and dogs. *J. Vet. Med.* 1999; B46: 181-188.
- Simpson KW, McDonough PL, Strauss-Ayali D, Chang YF, Narpending P, Valentine BA. *Helicobacter felis* infection in dogs: effect on gastric structure and function. *Vet. Pathol.* 1999; 36: 237-248.
- Smith JM, DeBowes RM, Anderson NV. Efficacy of oral ranitidine in the reduction of gastric acid output and the prevention of phenylbutazone-induced gastric ulceration in nursing foals. *Proc. 33rd Annu. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.* 1987: 113-127.
- Smollich A, Michel G. *Mikroskopische Anatomie der Haustiere.* Gustav Fischer Verlag: Jena; 1992: 65–7, 135-43.
- Snow DH, Bogan JA, Douglas TA, Thompson H. Phenylbutazone toxicity in ponies. *Vet Rec.* 1979; 105: 26–30.
- Snow DH, Douglas TA, Thompson H, Parkins JJ, Holmes PH. Phenylbutazone Toxicosis in Equidae: A Biochemical and Pathophysiologic Study. *Am J Vet Res.* 1981; 42 (10) 1754–9.
- Solnick JV, O'Rourke J, Lee A, Paster BJ, Dewhirst FE, Thompkins LS. An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *J Inf Dis.* 1993; 168: 379-85.

Solnick J, Schauer D. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. Clin Microbiol Rev. 2001; 14: 59–97.

Stadelmann O. Spektrum der *Helicobacter pylori*-assoziierten Erkrankungen. In: Malfertheiner P. (Herausgeber), *Helicobacter pylori* – Von den Grundlagen zur Therapie. Georg Thieme Verlag; 1994: 39-54.

Stadelmann O, Elster K, Chi P, Ottenjann R. Ergebnisse endoskopischer Gastrobiopsie. Dtsch med Wschr. 1969; 94: 839–43.

Steininger H. Histologischer Nachweis von *Campylobacter pylori*. Pathologe. 1989; 10: 27–30.

Stolte M. Das „Sydney – System“, Eine neue weltweite Gastritisklassifikation. Fortschr–Med. 1991a; 109: 407–9.

Stolte M. Ulkus im Magen und Duodenum, Enormer Wandel in Diagnostik und Therapie. Leber Magen Darm. 1991b; 21: 141–6.

Stolte M. A critical look at the Sydney classification of gastritis. Endoscopy. 1991c; 23: 289–90.

Stolte M. *Helicobacter pylori* – Spektrum: Von der Gastritis bis hin zum Malignom. Leber Magen Darm. 1992a; 3: 91–4.

Stolte M. *Helicobacter pylori*: Hauptursache von Gastritis, Ulcus und Malignom ? Verdauungskrankh. 1992b; 10: 120–8.

Stolte M. *Helicobacter pylori* – Krankheiten aus der Sicht des Pathologen. Gastroenterol. 1992c; 30 (Supp 2): 10–22.

Stolte M. Was bringt das aktualisierte Sydney – System. Leber Magen Darm. 1997: 1–19.

Stolte M. Gastroenterologische Endoskopie und Pathologie – Die wichtigsten Regeln für die endoskopisch – biopsische Diagnostik. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ. (Herausgeber), Gastroenterologische Endoskopie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York; 2004: 159.

Stolte M, Heilmann KL. Neue Klassifikation und Graduierung der Gastritis. Leber Magen Darm. 1989; 5: 220–6.

Stolte M, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Praxis der Gastritis – Klassifikation. Endoskopie heute. 1990; 4: 228–30.

Stolte M, Malfertheiner P, Borchard F. Ordnung im Chaos der Klassifikationen der Erosionen der Magenschleimhaut. Leber Magen Darm. 1993; 2: 59–66.

Stolte M, Kroher G, Meining A, Morgner A, Bayerdörffer E, Bethke B. A comparison of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter heilmannii* gastritis. A matched controlled study involving 404 patients. Scand J Gastroenterol. 1997; 32: 28-32.

Stoneham SJ. Practical aspects of diarrhoea in foal with particular reference to rotavirus and gastroduodenal ulceration. *Equine Vet Educ.* 1996; 8: 84–90.

Suerbaum S, Birkholz S, Geis G, Opferkuch W. Mikrobiologische Aspekte von *Helicobacter pylori*. In: Malfertheiner P. (Herausgeber), *Helicobacter pylori – Von den Grundlagen zur Therapie.* Georg Thieme Verlag; 1994: 1–9.

Sweeney HJ. Gastric ulceration syndrome in foals. *In Practice.* 1992; 14: 261–8.

Swerczek TW. Toxinfectious botulism in foals. *J Am vet med Ass.* 1980; 186 (3): 280–1.

Taylor CR, Shi S-R, Barr NJ, Wu N. Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls, and Standardization. In: Dabbs DJ. (Herausgeber), *Diagnostic immunohistochemistry:* New York, Edinburgh; 2001: 3-43.

Taylor CR, Cote RJ. Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologist. 3rd ed. Saunders WB. (Herausgeber): Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio; 2005: 1-74.

Tennant D, Keim R, White KK, Bentinck-Smith J, King JM. Six cases of squamous cell carcinoma of the stomach of the horse. *Equine vet J.* 1982; 14 (3): 238–43.

Thomas JE, Dale A, Harding M, Coward WA, Cole TJ, Weaver LT. *Helicobacter pylori* colonization in early life. *Pediatr Res.* 1999; 45: 218-23.

Tobey NA, Orlando RC. Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology.* 1991; 101: 1220–8.

Traub JL, Gallina AM, Grant BD, Reed SM, Gavin PR, Paulsen LM. Phenylbutazone toxicosis in the foal. *Am J Vet Res.* 1983; 44 (8): 1410–8.

Traub-Dargatz JL, Bertone JJ, Gould DH, Wrigley RH, Weiser MG, Forney SD. Chronic flunixin meglumine therapy in foals. *Am J Vet Res.* 1988; 49 (1): 7–12.

Trebesius K, Adler K, Vieth M, Stolte M, Haas R. Specific detection and prevalence of *Helicobacter heilmannii* rRNA-types in the human gastric mucosa by fluorescent in situ hybridization and partial 16S rDNA-sequencing. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 1510-6.

Twedt TDC, Magne ML. Diseases of the stomach. In: Ettinger SJ. (Herausgeber), *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 4. Aufl. Verlag Saunders Company: London, Toronto; 1989: 1289-1322.

Ude J, Koch M. Atlas der Ultrastruktur : Die Zelle. 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag: Jena, Stuttgart; 1994: 195-6.

Vaira PF, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Berardi S, Miglioli M. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Stool tests. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000; 29: 917–23.

Vatistas NJ, Snyder JR, Johnson B. Adult stomach and duodenum. In: *Equine Endoscopy.* Traub-Dargatz JL, Brown CM. (Herausgeber): St Louis, Mosby; 1997: 172–86.

Vatistas NJ, Snyder JR, Carlson G, Johnson B, Arthur RM, Thurmond M, Zhou H, Lloyd KC. Crosssectional study of gastric ulcers of the squamous mucosa in Thoroughbred racehorses. *Equine vet J.* 1999; 29 (Supp): 34-9.

Vervuert I, Coenen M. Nutritive Risiken für das Auftreten von Magengeschwüren beim Pferd. *Pferdeheilkunde.* 2004; 20 (4): 349-52.

Von Plocki K-A. Die Kolik des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung der Prognose von Kolikoperationen. Eine retrospektive Untersuchung an 1330 Pferden (Habilitationsschrift). Universität Breslau; 2003

Wallace JL. Pathogenesis of nonsteroidal anti - inflammatory drug gastropathy : recent advances. *HepatoI.* 1993; 5: 403-40.

Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983; 1: 1273-5.

Weldon AD, Rowland PH, Rebhuhn WC. Emphysematous gastritis in a horse. *Cornell Vet.* 1991; 81: 51-8.

Widehouse TV, Lester GD, Merritt AM. Effect of hydrochloric acid, pepsin, or taurocholate on bioelectric properties of gastric squamous mucosa in horses. *Am J Vet Res.* 2002; 63 (5): 744-9.

Wiesner E, Ribbeck R. Wörterbuch der Veterinärmedizin. 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag: Jena, Stuttgart: 1991.

Wilson JH. Gastric and duodenal ulcers in foals: A retrospective study. In: *Equine colic research symposium, 2. Athens Proceedings: Athens Center for Continuing Education, the University of Georgia;* 1985: 126-8.

Wilson JH. Gastroduodenal ulcers. In: Robinson NE. (Herausgeber), *Current therapy in equine medicine.* 2. ed.: Philadelphia, Saunders WB; 1987: 239-41.

Wilson JH, Cudd TA. Gastroduodenal ulcer disease. In: Koterba AM, Drummond WH, Kosch PC. *Equine clinical neonatology.* Lea & Febiger: Mavern; 1990: 415-9.

Wyle FA, Tarnawski A, Schulman D, Dabros W. Evidence for gastric mucosal cell invasion by *C. pylori*: an ultrastructural study. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12: 92-8.

Youngberg G. The Sydney System and chronic gastritis. *Gastroenterology.* 1992; 103: 1113.

8 Anhänge

Anhang 8.1:

Anamneseprotokoll

Besitzer:

Adresse:

Pferdenname:

Alter:

Rasse:

Geschlecht:

Verwendungsart (Freizeitpferd, Sportpferd, Traber, Galopper):

Charakter des Pferdes: ruhiger Typ , nervöser Typ

Turnier-, Sporteinsatz: keine Einsätze , 1 – 2 pro Saison , 1 – 2 pro Monat ,

> 2 pro Monat

Futter (Was?, Wie viel?, Wie oft am Tag?, Reinformel?):

Fressverhalten während des Turniereinsatzes: normal , reduziert , Futterverweigerung

Biographie des Pferdes (z.B. Stallwechsel):

Haltung: überwiegende Weidehaltung , Offenstall , Boxenstall mit

Weidegang /Paddock , reine Boxenhaltung

Transporte: keine / seltene Transporte , 1 – 2 Transporte / Monat ,

> 2 Transporte / Monat

Training: normale Arbeit / Bewegung , Aufbau-, Leistungstraining , keine Arbeit

Symptome:

Fohlen: stumpfes Haarkleid , schlechte Entwicklung , Durchfall , Fieber ,

Speichel , unterbrechen des Saugens , Kolik , Zähneknirschen

Erwachsenes Pferd : schlechter Allgemeinzustand , Gewichtsverlust ,

Leistungsminderung , apathisches Verhalten , wechselnder Appetit , Durchfall, harter

Kot , wiederkehrende Kolik , Kolik nach Futteraufnahme , Leerkauen, Zähneknirschen ,

häufiges Flemen , Aufstoßen , Maulgeruch , vermehrtes Liegen

Dauer der Symptome:

Vorbehandlung (Wenn ja, durch wen und womit):

Andere Krankheiten (Diagnosen):

Anhang 8.1.1: Lebensalter, Geschlecht und Rasse der 60 Pferde

	Lebensalter	Geschlecht	Rasse
1	9 Monate	Hengst	Holsteiner
2	6 Jahre	Wallach	Trakehner
3	7 Jahre	Wallach	Haflinger / Araber
4	10 Jahre	Wallach	Warmblut
5	29 Jahre	Wallach	Shetlandpony
6	4 Wochen	Hengst	Holsteiner
7	2 Jahre	Stute	Quarterhorse
8	15 Jahre	Wallach	Warmblut
9	16 Jahre	Wallach	Hannoveraner
10	20 Jahre	Stute	Hannoveraner
11	6 Jahre	Stute	Warmblut
12	15 Jahre	Wallach	Warmblut
13	14 Jahre	Stute	Warmblut
14	6 Jahre	Hengst	Holsteiner
15	7 Jahre	Wallach	Holsteiner
16	28 Tage	Hengst	Schleswiger Kaltblut
17	7 Jahre	Stute	Friese
18	28 Jahre	Wallach	Warmblut
19	12 Stunden	Hengst	Shetlandpony
20	6 Jahre	Stute	Vollblutaraber
21	7 Jahre	Wallach	Holsteiner
22	6 Wochen	Stute	Holsteiner
23	6 Jahre	Hengst	Vollblüter
24	15 Jahre	Wallach	Holsteiner
25	8 Jahre	Wallach	Friese
26	6 Jahre	Wallach	Warmblut
27	15 Jahre	Wallach	Trakehner
28	26 Jahre	Stute	Haflinger
29	27 Jahre	Wallach	Trakehner
30	8 Jahre	Stute	Isländer
31	20 Jahre	Stute	Holsteiner
32	5 Wochen	Hengst	Trakehner
33	20 Jahre	Stute	Quarterhorse
34	20 Jahre	Stute	Pony
35	9 Jahre	Wallach	Warmblut
36	2,5 Jahre	Hengst	Hannoveraner
37	6 Monate	Stute	Warmblut
38	6 Monate	Hengst	Traber
39	11 Jahre	Stute	Warmblut
40	19 Jahre	Stute	Isländer
41	24 Jahre	Wallach	Welshpony
42	11 Jahre	Wallach	Shetlandpony

	Lebensalter	Geschlecht	Rasse
43	7Monate	Hengst	Holsteiner
44	8 Jahre	Wallach	Knabstrupper
45	8 Jahre	Stute	Warmblut
46	20 Jahre	Wallach	Warmblut
47	13 Jahre	Wallach	Tuipaarden
48	13 Jahre	Wallach	Quarterhorse
49	29 Jahre	Hengst	New Forest Pony
50	6 Jahre	Wallach	Hannoveraner
51	24Stunden	Stute	Holsteiner
52	30 min.	Stute	Trakehner
53	7 Jahre	Stute	Trakehner
54	2 Wochen	Hengst	Araber
55	4 Jahre	Wallach	Hannoveraner
56	30 Jahre	Wallach	DänischesWarmblut
57	15 Jahre	Stute	Warmblut
58	24 Jahre	Wallach	Haflinger
59	3 Jahre	Hengst	Araber
60	33 Jahre	Wallach	Warmblut

Anhang 8.1.2: Klinische Diagnosen der 60 Pferde

Patienten-Nr. und Gruppeneinteilung (OP= operierte (Kolik)pferde) (O= ohne Operationserlaubnis oder mit einer in fausten Prognose prae oder intra operationem) (M= Magenulera) (KK= keine Kolik)	Einstellung wegen	Diagnose (Grund der Euthanasie)	Weitere Verlauf
1 (O)	(rezidivierende) Kolik	Volvulus jejuni	Euthanasie
2 (O)	(rezidivierende) Kolik	Flexio coli	Euthanasie
3 (O)	(rezidivierende) Kolik	Torsio coli	Euthanasie
4 (O)	(rezidivierende) Kolik	Torsio coli	Euthanasie
5 (O)	Kolik	mechanischer Ileus (Kolon)	Euthanasie
6 (M)	Kolik	rupturiertes Magenulkus	Euthanasie
7 (O)	(rezidivierende) Kolik	Flexio coli	Euthanasie
8 (M)	rezidivierende Kolik	Magenulzera	Euthanasie
9 (O)	Kolik	Volvulus jejuni	Euthanasie
10 (O)	Kolik	Uterusperforation	Euthanasie
11 (O)	Fieber/Kolik	infiziertes Haematom intra abdominal mit dem Jejunum verwachsen	Euthanasie
12 (O)	Kolik	Darminkarzeration in das Foramen epiploikum	Euthanasie
13 (M)	rezidivierende Kolik	Magenulzera mit Sandanschoppung im Magen und Kolon	Euthanasie
14 (OP)	Kolik	Hodensackbruch, Darmnekrosen	OP >> Euthanasie (9 d post OP)
15 (O)	Kolik	Torsio coli	Euthanasie
16 (KK)	Atemnot	Pneumonie	Euthanasie
17 (OP)	Kolik	Torsio coli / Peritonitis	OP >> Euthanasie (3 d post OP)
18 (O)	Kolik	Volvulus jejuni	Euthanasie
19 (KK)	Lebensschwäche	Lebensschwäche	Euthanasie
20 (O)	Kolik	Volvulus jejuni	Euthanasie
21 (OP)	Kolik	Flexio coli	OP >> Euthanasie (3 d post OP)
22 (M)	Kolik	Magenblutung, perforiertes Magenulkus	Euthanasie
23 (OP)	Kolik	Volvulus jejuni	OP >> Euthanasie (4 d post OP)
24 (O)	Kolik	Torsio coli	Euthanasie
25 (O)	Kolik	Magenruptur, sekundäre Magenüberladung durch Darmileus	Euthanasie
26 (M)	rezidivierende Kolik, Magenulzera	Magenulzera	Euthanasie
27 (O)	Kolik	Torsio coli	Euthanasie

28 (O)	Kolik	Ileus, Lipoma pendulans um das Jejunum	Euthanasie
29 (O)	Kolik	Volvulus jejuni	Euthanasie
30 (M)	(rezidivierende) Koliken, seit der Geburt	Magenulzera	Euthanasie
31 (O)	Kolik	Torsio coli	Euthanasie
32 (OP)	Lebensschwäche	Lebensschwäche	OP >> Euthanasie (2 d post OP)
33 (O)	Kolik	Lipoma pendulans, mechanischer Ileus (Jejunum)	Euthanasie
34 (O)	Kolik	Torsio coli, sekundäre Magenüberladung, Magenruptur	Euthanasie
35 (OP)	Kolik	Verklebungen im Abdomen	OP >> Euthanasie (5 d post 2ter OP)
36 (O)	Kolik	Ileumobstipation	Euthanasie
37 (O)	Kolik	primäre Magenüberladung, Magenruptur	Euthanasie
38 (KK)	Neurologische Ausfälle	Meningoencephalitis	Euthanasie
39 (O)	Kolik	Verwachsungen im Abdomen	Euthanasie
40 (O)	Kolik	Nekrosen am Kolon	Euthanasie
41 (O)	Kolik	Flexio coli	Euthanasie
42 (KK)	rezidivierende Kolik / Hufrehe	Pododermatitis diffusa aseptica	Euthanasie
43 (O)	Kolik	Torsio coli	Euthanasie
44 (O)	Kolik	ältere idiopatische Magenruptur (gedeckt durchs Netz)	Euthanasie
45 (O)	Kolik	Inkarzeration in das Foramen epiploicum	Euthanasie
46 (O)	Kolik	Gekröseabriss, Darmnekrose	Euthanasie
47 (OP)	Kolik	Torsio coli	OP >> Euthanasie (3 d post OP)
48 (O)	Kolik	Torsio coli	Euthanasie
49 (O)	Kolik	Phytobezoar >> Ileus (Colon descendens)	Euthanasie
50 (OP)	Kolik	sekundäre Magenüberladung, Magenruptur	OP >> Euthanasie (1 d post OP)
51 (KK)	Lebensschwäche	Ikterus neonatorum	Exitus
52 (KK)	Lebensschwäche	Lebensschwäche	Euthanasie
53 (O)	Kolik	Torsio uteri	Euthanasie
54 (KK)	Beinbruch	Fraktur os metatarsale III	Euthanasie

55 (OP)	Fieber / Kolik	Torsio coli, Pleuritis	OP >> Euthanasie (18 d post OP)
56 (O)	Kolik	Flexio coli / Duodenojejunitis	Euthanasie
57 (O)	Kolik	Lipoma pendulans um das Jejunum	Euthanasie
58 (O)	Kolik	Lipoma pendulans um das Jejunum, mechanischer Ileus	Euthanasie
59 (OP)	Jejunumvorfall nach Kastration	Toxinschock	OP >> Euthanasie (2 d post OP)
60 (KK)	Kachexie	Kachexie	Euthanasie

Anhang 8.1.3: Anamnese der 60 Pferde

Pferde	Haltung	Fütterung	Nutzung	weitere Krankheiten und Verhaltensstörungen	Medikamente	klinische Symptome, die auf Magenerkrankungen hindeuten können
1	Tag: Weidegang in der Herde, Nacht: Laufstall	Silage, Mais, Hafer, Gerste	Absetzer	keine	keine	Koliken, stumpfes Haarkleid, Zähneknirschen, Abmagerung
2	24 Stunden Weide	Heulage über 24 Stunden, 2 x täglich Kraftfutter	Freizeitpferd	Kopper	Meloxicam wegen einer Schulterprellung	Gewichtsverlust, Leistungsminderung, rezidivierende Koliken, Zähneknirschen, Leerkauen, Aufstoßen, vermehrtes Liegen
3	Offenstall mit Weide in der Herde	3 x täglich Heu, Hafer, Müsli, Pellets	Freizeitpferd	keine	keine	Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Diarrhoe und harter Kot im Wechsel
4	Boxenstall mit Weidegang oder Paddock	3 x täglich Heu und Kraftfutter	Freizeitpferd	keine	keine	Apathisches Verhalten, harter Kot
5	Boxenstall mit Weidegang	Heu, Müsli, Rübenschnitzel über den Tag verteilt	Rentner	keine	keine	keine
6	Boxenstall mit Weidegang	Stutenmilch und Stutenersatzmilch, Getreide, Heu	Saugfohlen	keine	Entwurmung	stumpfes Haarkleid, schlechte Entwicklung, Diarrhoe, Fieber, Unterbrechen des Saugens, Kolik
7	Boxenstall mit Weidegang, 2 Pferde in einer Box	3 x täglich Heu, 2 x täglich Müsli und Hafer	Jungpferd	hgr. Befall mit großen Strongyliden	keine	Gewichtsverlust, Leistungsminderung, apathisches Verhalten, rezidivierende Koliken, Kolik

						nach Futteraufnahme
8	Boxenstall mit Weidegang	Heu, Pellets, Hafer, Müsli	Freizeitpferd	vor 5 Jahren Kolikoperation	keine	Leistungsminderung, apathisches Verhalten, wechselnder Appetit, rezidivierende Koliken, Kolik nach Futteraufnahme
9	Weidehaltung mit Offenstall, 2 Pferde	Gras, Heu	Freizeitpferd	keine	keine	keine
10	Winter: Box Sommer: Weide	Silage über 24 Stunden, Getreide, Mohrrüben	Zuchtstute	keine	keine	keine
11	Box	nicht bekannt	Zuchtstute und Sportpferd	keine	keine	schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, rezidivierende Koliken
12	Weidehaltung, Offenstall, vor 5 Tagen Stallwechsel	nicht bekannt	Freizeitpferd	keine	keine	keine
13	Boxenstall mit Weidegang	3 x täglich Heu und Hafer	Zuchtstute	rezidivierende Koliken	seit 4 Jahren mehrmals Omeprazol	apathisches Verhalten, wechselnder Appetit, rezidivierende Koliken, Kolik nach Futteraufnahme, vermehrtes Liegen
14	Box mit Paddock	3 x täglich Heu und Kraftfutter	Internationales Sportpferd und Zuchthengst, alle 48 Stunden im Deckeinsatz	keine	keine	keine

15	Box, häufiger Stallwechsel	3 x täglich Heu und Kraftfutter	Sportpferd im Handelsstall	Kopper	keine	keine
16	Nacht: Box Tag: Weide	Stutenmilch, Heu	Fohlen	Urachusfistel, Atemwegsinfektion	Antibiotika, Flunixin- Meglumin, Sucralfat,	keine
17	Boxenhaltung mit Weide	Gras, Heu, Müsli	Freizeitpferd	vor einem Jahr Kolikoperation	keine	keine
18	Offenstall	Gras, Getreide, Rübenschnitzel	Rentner	chronisch obstruktive Bronchitis (COPD)	keine	keine
19	Box	Stutenmilch	Fohlen	Lebensschwäche	keine	keine
20	Weide	Gras	Freizeitpferd	keine	keine	keine
21	Box mit Paddock	3 x täglich Heu, 2 x täglich Kraftfutter	Freizeitpferd	keine	keine	keine
22	Boxenhaltung mit Weide	Stutenmilch	Fohlen	Fieber	Sulfonamid + Trimethoprim	stumpfes Haarkleid, Fieber, Unterbrechen des Saugens, Kolik
23	Box	Nicht bekannt	Zuchthengst	keine	keine	keine
24	Box mit Paddock	3 x täglich Heu, 4 x täglich Müsli	Sportpferd	keine	keine	Leistungsminderung, Kolik nach Futteraufnahme, Flemen nach Futteraufnahme
25	Offenstall	Heu, Müsli	Freizeitpferd	Lahmheit	NSAID`s	rezidivierende Koliken
26	Box	Heu, Quetschhafer	Sportpferd	keine	Omeprazol (Protonen- pumpenblocker)	Gewichtsverlust, Leistungsminderung, rezidivierende Koliken, Kolik nach Futteraufnahme, Maulgeruch, vermehrtes Liegen

27	Box, mehrmalige Stallwechsel	Heu, Hafer, Mash, Leinsamen, Rübenschnitzel	Sportpferd	Kopper	keine	Schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, apathisches Verhalten, rezidivierende Koliken
28	Offenstall mit Weide	Gras, Heu	Rentner	chronische Lahmheit	keine	keine
29	Boxenhaltung mit Weidegang	nicht bekannt	Rentner	keine	keine	schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Diarrhoe, harter Kot, rezidivierende Koliken
30	Weide	Gras	Freizeitpferd	keine	keine	Leistungsminderung, Diarrhoe, harter Kot, rezidivierende Koliken, Ruktus, Maulgeruch, vermehrtes Liegen
31	Weide	Gras	Zuchtstute	keine	keine	keine
32	Weide	Gras	Absetzer	keine	keine	keine
33	Weide, vor mehreren Jahren aus den USA importiert	Gras	Freizeitpferd und Zuchtstute	keine	keine	keine
34	Weide	Gras	Freizeitpferd	keine	keine	keine
35	Box und Weide	Gras, Heu, Mash, Hafer	Freizeitpferd	Sehnenschaden	NSAID`s	Leerkauen, Zähneknirschen
36	Box	Heu, Hafer, Pellets	Verkaufspferd im Handelsstall	keine	keine	keine
37	Laufstall	Heu, Stroh, Hafer	Absetzer	keine	keine	keine

38	Weide	Stutenmilch	Fohlen	keine	Penicillin	keine
39	Offenstall seit ½ Jahr	Gras, Heu, Hafer, Pellets	Freizeitpferd	keine	keine	keine
40	Offenstall mit Weide	Gras, Heu	Freizeitpferd	keine	keine	keine
41	Offenstall mit Weide	Gras, Heu, Mash	Rentner	rezidivierende Koliken	mehrmals Metamizol und Butylscopolamin	schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, apathisches Verhalten, wechselnder Appetit, Diarrhoe, harter Kot, rezidivierende Koliken, Kolik nach Futteraufnahme, Leerkauen, Zähneknirschen, häufiges Flemen, Maulgeruch, vermehrtes Liegen
42	Weide und Box	Gras, Heu	Freizeitpferd	Hufrehe	Flunixin- Meglumin, Phenylbutazon	schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, apathisches Verhalten, wechselnder Appetit, rezidivierende Koliken, Kolik nach Futteraufnahme, vermehrtes Liegen
43	Laufstall mit 35 weiteren Absetzern	Heu, Hafer, Pellets	Absetzer	keine	keine	keine
44	Offenstall	Heu, Müsli, Mohrrüben	Freizeitpferd	Fieber	Antibiotika, Flunixin- Meglumin	apathisches Verhalten, wechselnder Appetit, Kolik nach Futteraufnahme
45	Boxenhaltung mit Weidegang	nicht bekannt	Freizeitpferd	keine	keine	keine
46	Box	Heu, Hafer, Müsli	Freizeitpferd	keine	keine	keine
47	Box mit	Silage	Streichelpferd	keine	keine	keine

	Weidegang, vorher Haltung wie Wildpferd					
48	Boxenstall mit Weidegang	Silage, Müsli	Freizeitpferd	Hufgeschwür	Phenylbutazon per os	keine
49	Offenstall	Heu, Heucops, Mash	Rentner	keine	keine	keine
50	Boxenstall mit Paddock	Nicht bekannt	Sportpferd	keine	keine	Leistungsminderung
51	Box	Stutenmilch und Ersatzfohlenmilch	Fohlen	Lebensschwäche	Bluttransfusion, Antibiotika, NSAID`s	keine
52	Box	keine Nahrungsaufnahme	Fohlen	keine	keine	keine
53	Boxenstall mit Weidegang	Heu, Hafer	Zuchtstute	keine	keine	keine
54	Offenstall	Stutenmilch. Heu, Hafer	Fohlen	keine	keine	keine
55	Box	3 x täglich Heu, 3 x täglich Mash, Müsli	Freizeitpferd	Pleuritis	NSAID`s, Dexamethason, Antibiotika	schlechter Allgemeinzustand, Gewichtsabnahme
56	Tag: Weide Nacht: Box	Heu, Müsli	Freizeitpferd	keine	keine	keine
57	Weide	Heulage, Müsli	Freizeitpferd	keine	keine	keine
58	Weide	Gras	Freizeitpferd	keine	keine	keine
59	Weide	Gras	Hengst, Jungpferd	keine	keine	keine
60	Tag: Weide Nacht: Box	Gras, Heu, Hafer	Rentner	keine	keine	keine

Anhang 8.2:**Makroskopische Befundbeschreibung des eröffneten Magens nach STOLTE et al.****(1993):**

Patienten – Nr.:

Veränderungen: ja nein Gastroskopie Sektion

Magenschleimhaut:

1. Pars glandularis (große Kurvatur): Farbe: rot-braun sonstig _____Beläge: nein ja _____

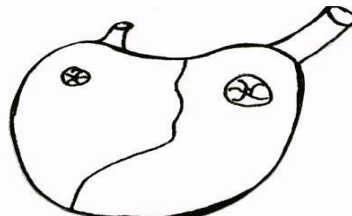
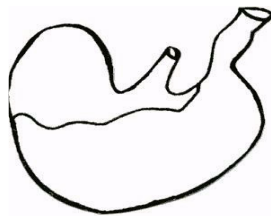
2. Pars glandularis (Pylorus):

Farbe: grau-gelb bis grau-weiß sonstig _____Beläge: nein ja _____

Pylorusperistaltik: _____

Pylorusveränderungen: _____

3. Pars nonglandulars:

Farbe: weiß sonstige _____Oberfläche: glatt faltig stark faltig Desquamation: nein ja _____Beläge: nein ja _____**Deskriptive Beschreibung der Läsionen (STOLTE et al. 1993):**1. Lokalisation der Läsionen: _____
_____

2. Anzahl der Läsionen: _____

3. Größenangabe der Läsionen: _____

4. Form der Läsionen: _____

5. Erscheinungsform: _____

6. Beschaffenheit der Oberfläche: _____

7. Rand: _____

8. Grund: _____

Anhang 8.3:**Makroskopische Klassifikation nach MURRAY et al. (1989):**

Grad 0 keine Läsionen

Grad 1 1 bis 2 lokalisierte Läsionen

Grad 2 3 bis 5 lokalisierte Läsionen

Grad 3 5 bis 10 lokalisierte Läsionen ohne Blutungen oder

1 bis 5 lokalisierte Läsionen mit Blutungen

Grad 4 > 5 Läsionen mit Blutungen oder

>10 Läsionen ohne Blutungen oder

Großer diffuser Bereich mit Epitelverlust

Patienten – Nr.: _____ Gradeinteilung nach MURRAY: _____

Anhang 8.4**Makroskopische Klassifikation nach MACALLISTER et al. (1995) modifiziert nach****LUNDBERG (1995):**

	Pars nonglandularis	Pars glandularis
Anzahl der Läsionen		
Schweregrad der Läsionen		
Summe		

Anzahl der Läsionen:

0 = keine Läsionen

1 = 1 bis 2 lokalisierte Läsionen

2 = 3 bis 5 lokalisierte Läsionen oder multiple bis zu stecknadelkopfgroße Läsionen

3 = 6 bis 10 Läsionen

4 = > 10 Läsionen oder diffuse (sehr große) Läsionen

Schweregrad der Läsionen:

0 = keine Läsionen

1 = oberflächlich erscheinend

2 = auch tiefere Strukturen mitbetroffen (Läsion reicht tiefer als bei Nr. 1)

3 = vielfältige Läsionen unterschiedlichen Schweregrades (wie Nr. 1 ,2 und / oder 4)

4 = wie Nr. 2 mit hyperämischem und / oder dunkel gefärbtem kraterartigem

Erscheinungsbild

5 = wie Nr. 4 und aktive Blutung oder anhaftende Blutgerinnsel

Summe aus Anzahl + Schweregrad der Läsionen	Wert	Bewertung
$0 + 0 = 0$	0	makroskopisch o.b.B.
$1 + 1 / 1 + 2 / 2 + 1 = 2 - 3$	I	geringgradig
$1 + 3 / 1 + 4 / 2 + 2 / 2 + 3 / 3 + 1 / 3 + 2 / 4 + 1 = 4 - 5$	II	geringgradig bis mittelgradig
$1 + 5 / 2 + 4 / 2 + 5 / 3 + 3 / 3 + 4 / 4 + 2 / 4 + 3 = 6 - 7$	III	mittelgradig
$3 + 5 / 4 + 5 / 4 + 4 = 8 - 9$	IV	hochgradig

Patienten Nr.: _____ Wert Pars nonglandularis: _____

Wert Pars glandularis: _____

Anhang 8.5: Makroskopische Beurteilung (Grading)

Patienten – Nr.	Klassifikation nach MURRAY	Klassifikation nach MACALLISTER Pars nonglandularis / Pars glandularis
1	Grad 2	I / 0
2	Grad 0	0 / 0
3	Grad 1	I / 0
4	Grad 1	I / 0
5	Grad 0	0 / 0
6	Grad 4	II / IV
7	Grad 1	I / 0
8	Grad 3	IV / 0
9	Grad 0	0 / 0
10	Grad 0	0 / 0
11	Grad 0	0 / 0
12	Grad 0	0 / 0
13	Grad 4	III / I
14	Grad 4	III / 0
15	Grad 0	0 / 0
16	Grad 1	0 / I
17	Grad 0	0 / 0
18	Grad 0	0 / 0
19	Grad 1	0 / I
20	Grad 0	0 / 0
21	Grad 0	0 / 0
22	Grad 4	IV / II
23	Grad 4	IV / I
24	Grad 0	0 / 0
25	Grad 3	0 / II
26	Grad 4	IV / IV
27	Grad 1	I / 0
28	Grad 0	0 / 0
29	Grad 4	II / IV
30	Grad 4	IV / IV
31	Grad 0	0 / 0
32	Grad 0	0 / 0
33	Grad 2	0 / II
34	Grad 0	0 / 0
35	Grad 0	0 / 0
36	Grad 4	0 / II
37	Grad 4	0 / II
38	Grad 4	III / II
39	Grad 4	II / 0
40	Grad 3	II / 0
41	Grad 3	II / I
42	Grad 4	II / II
43	Grad 0	0 / 0
44	Grad 4	IV / IV

45	Grad 0	0 / 0
46	Grad 0	0 / 0
47	Grad 0	0 / 0
48	Grad 1	0 / I
49	Grad 4	III / 0
50	Grad 4	IV / IV
51	Grad 0	0 / 0
52	Grad 0	0 / 0
53	Grad 0	0 / 0
54	Grad 0	0 / 0
55	Grad 0	0 / 0
56	Grad 4	IV / 0
57	Grad 0	0 / 0
58	Grad 0	0 / 0
59	Grad 4	0 / IV
60	Grad 0	0 / 0

16 Pylorus	I	normal	mgr.	hgr.	normal	normal	mgr. foveoläre Hyperplasie, mgr. Fibrose, mgr. Verlust des Oberflächenepithels
17 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
17 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
18 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
18 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
19 große Kurvatur	I	normal	normal	normal	normal	normal	normal
19 Pylorus	I	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. Erosion mit Nekrose
20 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	Autolyse
20 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	Autolyse
21 große Kurvatur	0	normal	ggr.	ggr.	normal	normal	normal
21 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
22 große Kurvatur	II	normal	normal	ggr.	normal	normal	mgr. Verlust des Oberflächenepithels, hgr. foveoläre Hyperplasie, Nekrosen, Mikrothromben, tief thrombosierte Gefäße, Ulzera, Erosionen
22 Pylorus	II	Verdacht aber normal	hgr.	hgr.	normal	normal	normal
23 große Kurvatur	I	normal	normal	normal	normal	normal	mgr. Hyperämie, Gefäßdilatation
23 Pylorus	I	normal	mgr.	normal	normal	normal	mgr. foveoläre Hyperplasie (wie ein Blumenstrauß)
24 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
24 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
25 große Kurvatur	II	normal	normal	normal	normal	normal	hgr. Epithelverlust, Ischämie
25 Pylorus	II	normal	normal	normal	normal	normal	hgr. Ischämie
26 große Kurvatur	IV	mgr.l	mgr.	mgr.	mgr.	ggr.	mgr. Fibrose, Nekrosen, Erosionen, Oberflächenepithelverlust, spitzzipflige Becherzellen (Omeprazoleffekt)
26 Pylorus	IV	Verdacht aber normal	mgr.	mgr.	mgr.	ggr.	mgr. Fibrose, Nekrosen, Erosionen, Oberflächenepithelverlust, spitzzipflige Becherzellen

27 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	(Omeprazoleffekt) normal
27 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
28 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
28 Pylorus	0	normal	normal	ggr.	normal	ggr.	spitzzipflige Becherzellen (Omeprazoleffekt)
29 große Kurvatur	IV	normal	normal	normal	normal	normal	normal
29 Pylorus	IV	ggr.	hgr.	hgr.	ggr.	normal	hgr. Epithelabflachung, Erosion
30 große Kurvatur	IV	Verdacht aber normal	mgr.	hgr.	ggr.	normal	hgr. eosinophile Granulozyten, Blutungen, mgr. Erosionen
30 Pylorus	IV	Verdacht aber normal	hgr.	hgr.	normal	mgr.	mgr. Hyperämie, Gefäßdilatation, Ischämie
31 große Kurvatur	0	normal	ggr.	normal	normal	normal	normal
31 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
32 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
32 Pylorus	0	normal	mgr.	hgr.	ggr.	normal	mgr. Larvenstadien von Parasiten, Thrombenbildung
33 große Kurvatur	II	normal	normal	normal	normal	normal	normal
33 Pylorus	II	Verdacht aber normal	ggr.	mgr.	normal	normal	hgr. Erosionen, Nekrosen, Ischämie, Fibrin, Pflanzenteile
34 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
34 Pylorus	0	normal	ggr.	normal	normal	normal	normal
35 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
35 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
36 große Kurvatur	II	normal	normal	normal	normal	normal	normal
36 Pylorus	II	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. Hyperämie, Kapillardilatation
37 große Kurvatur	II	normal	normal	ggr.	normal	normal	normal
37 Pylorus	II	Verdacht aber normal	ggr.	hgr.	normal	normal	mgr. Fibrose, Ödem, Kapillarektasie
38 große Kurvatur	II	Verdacht aber normal	normal	ggr.-mgr.	normal	normal	hgr. Bakterien, Erosionen, Mikrothromben, Futterbestandteile
38 Pylorus	II	normal	normal	hgr.	normal	hgr.	foveoläre Hyperplasie, Mikrothromben, Pigment
39 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal

39 Pylorus	0	Verdacht aber normal	mgr.	mgr.	normal	normal	mgr. herdförmige Mikroerosionen
40 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
40 Pylorus	0	normal	ggr.	normal	normal	normal	Fremdkörpergranulom in der Submucosa, ggr. Fibrose, Mikroangiopathie, Arteriosklerose, Intimaproliferation
41 große Kurvatur	I	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. Hyperämie
41 Pylorus	I	normal	normal	ggr.	ggr.	normal	ggr. Fibrose, hypertrophe glatte Muskelfasern
42 große Kurvatur	II	normal	normal	ggr.	normal	normal	hgr. Oberflächenepithelverlust, Zelldetritus, Hyperämie, Blutungen, mgr. Pigment
42 Pylorus	II	normal	normal	ggr.	normal	normal	ggr. Fibrose
43 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
43 Pylorus	0	ggr.-mgr.	mgr.	hgr. bandartig	normal	normal	normal
44 große Kurvatur	IV	normal	normal	normal	normal	normal	normal
44 Pylorus	IV	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. Hyperämie, ggr.-mgr. Kapillardilatation
45 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
45 Pylorus	0	normal	normal	ggr.	normal	normal	ggr. Fibrose
46 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	ggr. mit ggr.-mgr. dilatierten Drüsen	normal	normal
46 Pylorus	0	normal	normal	ggr.	normal	normal	kräftige dicke Muskulatur
47 große Kurvatur	0	normal	normal	ggr.	normal	normal	viel Mukus auf der Oberfläche
47 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
48 große Kurvatur	I	normal	ggr.	ggr.	normal	normal	mgr. multifokale subakute Erosionen, wie ein rotes Band, ausgefranst
48 Pylorus	I	normal	ggr.	ggr.	normal	normal	ggr. Fibrose, Kapillarektasie
49 große Kurvatur	0	normal	normal	ggr.	normal	normal	ggr. Hyperämie, mgr. Kapillarektasie, Retentionszysten
49 Pylorus	0	Verdacht aber normal	normal	hgr.	normal	normal	mgr. Arteriosklerose

50 große Kurvatur	IV	Verdacht aber normal	normal	normal	normal	normal	hgr. Blutungen, Blutungen, mgr. Mikrothromben, Fibrinthromben, ggr.-mgr. Pigment, im Rupturbereich Epithelverlust
50 Pylorus	IV	Verdacht aber normal	ggr.	mgr.	normal	normal	mgr. Erosionen, Fibrose, ggr. Hyperämie, foveoläre Hyperplasie
51 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	dünne Muskelschicht
51 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
52 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	mgr.	normal
52 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	mgr.	normal
53 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
53 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
54 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
54 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. Fibrose
55 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
55 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. foveoläre Hyperplasie
56 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	mgr. Kapillarektasie, ggr. Hyperämie
56 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	mgr. Ödem, Kapillarektasie, Arteriosklerose
57 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. foveoläre Hyperplasie
57 Pylorus	0	Verdacht aber normal	normal	ggr.	normal	normal	Gefäßwandverdickung
58 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	normal
58 Pylorus	0	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. zystische Drüsendifilatation, foveoläre Hyperplasie, Hyperämie, Fibrose
59 große Kurvatur	IV	normal	ggr.	hgr.	normal	normal	hgr. Erosionen, Epithelverlust, Nekrosen, Blutungen,
59 Pylorus	IV	normal	mgr.	ggr.	normal	normal	mgr. Blutungen
60 große Kurvatur	0	normal	normal	normal	normal	normal	ggr. Hyperämie
60 Pylorus	0	Verdacht aber normal	normal	normal	normal	mgr.	Fibrose, foveoläre Hyperplasie, Ödem

Anhang 8.7: Ätiologische oder deskriptive Diagnosen der 60 Pferde in der Drüsenschleimhaut der großen Kurvatur und dem Pylorus

ätiologische oder deskriptive humanmedizinische Diagnose	große Kurvatur	Pylorus	Pferde gesamt
kein pathologischer Befund (Abb. 29)	38 Pferde (63,33 %)	29 Pferde (48,33 %)	24 Pferde (40 %)
<u>A-Gastritis</u> (Autoimmungastritis) (HEILMANN et al. 1988; STOLTE et al. 1990; PRICE 1991; STOLTE 1992a)	0 Pferde (0 %)	0 Pferde (0 %)	0 Pferde (0 %)
<u>like B-Gastritis</u> (bakteriell bedingte Gastritis, histologisches Bild einer B-Gastritis, aber ohne Bakteriennachweis), (<i>Helicobacter</i> -like-Gastritis) (Abb.13) (STOLTE et al. 1990; PRICE 1991; STOLTE 1992a)	2 Pferd (3,33 %)	9 Pferde (15 %)	11 Pferde (18,33 %)
<u>B-Gastritis</u> (bakteriell bedingte Gastritis, <i>Helicobacter</i> - Gastritis) (Abb. 23, 24, 26, 30) (STOLTE et al. 1990; PRICE 1991; STOLTE 1992a)	1 Pferd (1,67 %)	2 Pferde (3,33 %)	3 Pferde (5 %)
<u>C-Gastritis</u> , auch in Form einer Oberflächengastritis (toxisch-chemisch bedingte Gastritis) (Abb. 22, 30) (STOLTE et al. 1990; PRICE 1991; STOLTE 1992a)	5 Pferde (8,33 %)	16 Pferde (26,67 %)	18 Pferde (30 %)
<u>eosinophile Gastritis</u> (Abb.14) (HEILMANN et al. 1988; STOLTE 1991b; PRICE 1991; DIXON et al. 1996; SCHUSSER 2004)	1 Pferd (1,67 %)	0 Pferde (0 %)	1 Pferd (1,67 %)
<u>erosive oder ulzerative Gastritis</u> (Abb. 20, 21) (DAHME u. WEISS 1999)	6 Pferde (10 %)	3 Pferde (5 %)	6 Pferde (10 %)
<u>parasitäre Gastritis</u> (Abb. 15, 16) (PRICE 1991)	0 Pferde (0 %)	1 Pferd (1,67 %)	1 Pferd (1,67 %)
<u>zystische Gastritis</u> (Abb. 11)	3 Pferde (5 %)	1 Pferd (1,67 %)	4 Pferde (6,67 %)
<u>Fremdkörpergranulom</u> (HEILMANN et al. 1988; PRICE 1991)	0 Pferde (0 %)	1 Pferd (1,67 %)	1 Pferd (1,67 %)
<u>Magenruptur (durch primäre oder sekundäre Magenüberladung)</u> (CAMPBELL-THOMPSON 1991; HUSKAMP et al. 2000)	2 Pferde (3,33 %)	1 Pferd (1,67 %)	2 Pferde (3,33 %)
<u>zur Zeit nicht-klassifizierbar</u> (Gastritis ?) (STOLTE et al. 1990)	8 Pferde (13,33 %)	4 Pferde (6,67 %)	6 Pferde (10 %)

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. G.-F. Schusser für die Bereitstellung des Themenkomplexes, die Möglichkeit der externen Anfertigung der Arbeit, das Verständnis für die Arbeitsbelastung als Assistententierärztin und für sein stets hilfreiches Entgegenkommen und die begleitende Beratung, auch aus der Ferne, in allen Belangen.

Mein Dank gilt den Herren Dr. H. Hell und Dr. G. Zeeuw aus der Tierärztlichen Klinik für Pferde in Seester für die Bereitstellung der Patienten und die Nutzung der Räumlichkeiten.

Ganz besonderen Dank schulde ich Frau Dr. Müller, aus dem Institut der Pathologie der Universität Leipzig (Direktor C. Wittekind), für ihre zeitaufwendige Hilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate, besonders an den Wochenenden.

Ferner Danke ich Frau M. Fügenschuh, aus dem Institut der Pathologie der Universität Leipzig (Direktor C. Wittekind) für die zahlreiche Anfertigung, inklusive der nachträglichen Spezialfärbungen, der histologischen Präparate, ohne die große Teile dieser Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Für seine vielen guten Ratschläge danke ich ganz besonders Prof. Dr. U. Andresen, Fachtierarzt, aus Albersdorf.

Frau Dr. rer. nat. G. Rieder aus dem Max-von-Pettenkofer Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der LMU München (Direktor der Bakteriologie Prof. Dr. Dr. J. Heesemann) danke ich für die Durchführung und Auswertung der PCR.