

# EXOKRINE PANKREASINSUFFIZIENZ BEI HUNDEN

TOLERANZ- UND WIRKUNGSSTUDIE MIT PANKREATIN (ALBRECHT)  
RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN ZUR PROGNOSE UND UBERLEBENSZEIT

NADINE ROTH



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

AUS DEM KLINIKUM VETERINÄRMEDIZIN,  
KLINIK FÜR KLEINTIERE, INNERE MEDIZIN  
DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN  
BETREUER: PROF. DR. MED. VET. RETO NEIGER

EXOKRINE PANKREASINSUFFIZIENZ BEI  
HUNDEN  
TOLERANZ- UND WIRKUNGSSTUDIE MIT  
PANKREATIN (ALBRECHT)  
RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN ZUR  
PROGNOSE UND ÜBERLEBENSZEIT

INAUGURAL – DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES  
DR. MED. VET.  
BEIM FACHBEREICH VETERINÄRMEDIZIN  
DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN

EINGEREICHT VON

**NADINE ROTH**

TIERÄRZTIN AUS LÜBECK

GIEßEN 2010

MIT GENEHMIGUNG DES FACHBEREICHES VETERINÄRMEDIZIN DER  
JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN

DEKAN:  
PROF. DR. MARTIN KRAMER

GUTACHTER:  
PROF. DR. RETO NEIGER  
PROF. DR. ERNST PETZINGER

TAG DER DISPUTATION:  
22.12.2010

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Nadine Roth, Gießen 2010

## DANKSAGUNG

Danken möchte ich vor allem meiner Familie, meinem Vater und seiner Frau, die mir immer Unterstützung geleistet haben, meiner Schwester und ihrem Mann, auf die ich immer zählen konnte und natürlich auch meinen Großeltern, die immer für mich da waren. Nicht zuletzt möchte ich meiner leider viel zu früh verstorbenen Mutter danken, die mir trotzdem noch sehr viel mit auf den Weg geben konnte.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. med. vet. Reto Neiger, der mir diese Dissertation erst möglich gemacht hat und sich als geduldiger Betreuer erwiesen hat. Auch Herrn Dr. rer. nat. Klaus Failing möchte ich für die Hilfe hinsichtlich der statistischen Auswertung danken.

Der Firma Eurovet danke ich im Hinblick auf die finanzielle Unterstützung der Toleranz- und Wirkungsstudie. Bei Biocontrol (Herrn Dr. med. vet. K. Leidinger und Mitarbeiter) und dem Idexx Vet Med Labor möchte ich mich für die Bereitstellung der Patienten und der damit verbundenen Mühe bedanken.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 AUFGABENSTELLUNG .....</b>                                      | <b>1</b>  |
| <b>1.2 HYPOTHESE .....</b>   | <b>2</b>  |
| 1.2.1 TOLERANZSTUDIE .....   | 2         |
| 1.2.2 WIRKUNGSSTUDIE .....   | 2         |
| 1.2.3 RETROSPEKTIVE STUDIE .....                                       | 2         |
| <b>2. LITERATURÜBERSICHT .....</b>                                     | <b>3</b>  |
| <b>2.1 DIE VERDAUUNG DES HUNDES .....</b>                              | <b>3</b>  |
| <b>2.2 MALASSIMILATION .....</b>                                       | <b>4</b>  |
| <b>2.3 DAS EXOKRINE PANKREAS .....</b>                                 | <b>5</b>  |
| 2.3.1 ANATOMISCHE DATEN .....  | 5         |
| 2.3.2 PHYSIOLOGIE DES EXOKRINEN PANKREAS .....                         | 5         |
| 2.3.3 ELEKTROLYT- UND WASSERSEKRETION .....                            | 5         |
| 2.3.4 SEKRETION VON VERDAUUNGSENZYMEN .....                            | 6         |
| 2.3.5 REGULATION DER SEKRETION .....                                   | 7         |
| <b>2.4 EXOKRINE PANKREASINSUFFIZIENZ (EPI) .....</b>                   | <b>7</b>  |
| 2.4.1 ÄTIOLOGIE .....  | 7         |
| 2.4.2 PANKREATISCHE AZINUSATROPHIE (PAA) .....                         | 7         |
| 2.4.3 CHRONISCHE PANKREATITIS .....                                    | 9         |
| 2.4.4 KLINIK .....   | 9         |
| 2.4.5 FOLGESCHÄDEN: SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH (SIBO) ..... | 10        |
| 2.4.6 DIAGNOSTIK .....   | 10        |
| 2.4.7 THERAPIE .....   | 13        |
| 2.4.8 PROGNOSE .....   | 14        |
| <b>3. MATERIAL &amp; METHODEN .....</b>                                | <b>16</b> |
| <b>3.1 TOLERANZSTUDIE .....</b>  | <b>16</b> |
| 3.1.1 STUDIENABLAUF .....  | 16        |
| 3.1.2 KLINISCHE UNTERSUCHUNG .....                                     | 17        |
| 3.1.3 LABORUNTERSUCHUNGEN .....  | 17        |
| 3.1.4 CASE REPORT FORM (CRF) .....                                     | 17        |
| 3.1.5 STATISTIK .....  | 18        |
| <b>3.2 WIRKUNGSSTUDIE .....</b>  | <b>18</b> |
| 3.2.1 STUDIENABLAUF .....  | 18        |
| 3.2.2 STATISTIK .....  | 20        |
| 3.2.3 CASE REPORT FORM (CRF) .....                                     | 20        |
| <b>3.3 RETROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DIE THERAPIE DER EPI .....</b>        | <b>21</b> |
| 3.3.1 STUDIENABLAUF .....  | 21        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.3.2 STATISTIK.....                                     | 22        |
| <b><u>4. ERGEBNISSE.....</u></b>                         | <b>23</b> |
| <b>4.1 TOLERANZSTUDIE .....</b>                          | <b>23</b> |
| <b>4.2 WIRKUNGSSTUDIE .....</b>                          | <b>26</b> |
| 4.2.1 REKRUTIERUNG.....                                  | 26        |
| 4.2.2 SIGNALEMENT .....                                  | 27        |
| 4.2.3 ANAMNESE .....                                     | 28        |
| 4.2.4 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AN TAG 0 UND TAG 60 ..... | 29        |
| 4.2.5 ANPASSUNG DES APPETITS .....                       | 30        |
| 4.2.6 VERÄNDERUNG DES KÖRPERGEWICHTS .....               | 31        |
| 4.2.7 VERÄNDERUNG DER KOTKONSISTENZ.....                 | 32        |
| 4.2.8 VERÄNDERUNG DES ALLGEMEINBEFINDENS .....           | 33        |
| 4.2.9 ANPASSUNG DER DOSIS VON PANKREATIN .....           | 33        |
| 4.2.10 STUDIENABBRÜCHE .....                             | 35        |
| 4.3 RETROSPEKTIVE STUDIE.....                            | 35        |
| <b><u>5. DISKUSSION .....</u></b>                        | <b>38</b> |
| 5.1 TOLERANZSTUDIE .....                                 | 38        |
| 5.2 SIGNALEMENT WIRKUNGSSTUDIE/RETROSPEKTIVE STUDIE..... | 39        |
| 5.3 WIRKUNGSSTUDIE .....                                 | 40        |
| 5.4 RETROSPEKTIVE STUDIE .....                           | 43        |
| <b><u>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>                   | <b>45</b> |
| <b><u>SUMMARY .....</u></b>                              | <b>47</b> |
| <b><u>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>               | <b>49</b> |
| <b><u>8. APPENDIX.....</u></b>                           | <b>53</b> |
| ANHANG DATEN ZUR TOLERANZSTUDIE .....                    | 53        |
| ANHANG FOTOS ZUR WIRKUNGSSTUDIE.....                     | 60        |







## 1. EINLEITUNG

---

---

Die exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) des Hundes ist eine hinreichend bekannte Erkrankung des Verdauungstrakts bei Hunden und wird am häufigsten beim Deutschen Schäferhund und bei Vertretern der Collie-Rassen diagnostiziert (Westermarck, 1980; Westermarck et al., 1989). Trotz der gut bekannten und gut durchführbaren Behandlungsmöglichkeiten, ist kein optimales Behandlungsschema bekannt. Das Ansprechen auf die Therapie erscheint vielmehr individuell verschieden (Westermarck und Wiberg, 2003; Westermarck et al., 2005). In nur wenigen Studien wurde bisher die Langzeittherapie untersucht (Hall et al., 1991; Simpson et al., 1994; Wiberg et al., 1998; Batchelor et al., 2007a). Die Gründe für ein Therapieversagen bei manchen Hunden, sowie das unterschiedlich gute Ansprechen auf die Behandlung sind nicht vollständig bekannt. Hinsichtlich der Therapie sind zahlreiche Enzympräparate unterschiedlicher Hersteller in verschiedenen Formulierungen und Zusammensetzungen erhältlich. Es erscheint nun nahe liegend, ein unterschiedliches Ansprechen auf die Behandlung im Zusammenhang mit dem angewandten Präparat und der weiteren möglichen Therapiemaßnahmen zu untersuchen.

### 1.1 AUFGABENSTELLUNG

---

Das Dissertationsvorhaben wurde zunächst in drei Substudien unterteilt, welche jeweils einen anderen Fokus besitzen.

#### 1. Toleranzstudie

Grundlage der Studie war die Zulassung des Enzympräparates „Pankreatin“ der Firma Albrecht für den internationalen veterinärmedizinischen Arzneimittelmarkt. Das vorgenannte Präparat war vor und zum Zeitpunkt der Studie als Einzelfuttermittel verfügbar und wurde bereits zur Therapie der EPI eingesetzt. Ziel der Studie war die Bestätigung eines nebenwirkungsarmen Präparates.

#### 2. Wirkungsstudie

Ebenfalls im Rahmen der Zulassung des oben genannten Präparates wurde eine Wirkungsstudie durchgeführt, um einen Nachweis der Wirkung in Bezug zu der zugrunde liegenden Erkrankung zu bestimmen und auszuwerten.

#### 3. Retrospektive Studie

Da die Behandlung der EPI in der Regel einer lebenslangen oralen Gabe eines Enzympräparates bedarf, wurden die unterschiedlichen Enzympräparate hinsichtlich einer Langzeittherapie verglichen. In dieser Studie wurden Population, Therapie und Prognose der betroffenen Hunde untersucht und bewertet.

---

## 1.2 HYPOTHESE

---

---

### 1.2.1 TOLERANZSTUDIE

---

Die lebenslange orale Gabe eines Enzympräparates sollte so nebenwirkungsarm wie möglich sein, um die Prognose zu verbessern. Pankreatin enthält als Wirkkomponente Verdauungsenzyme des Schweins, welche, dem Futter zugefügt, die Verdauungsenzyme des erkrankten Hundes ersetzen sollen. Da diese Enzyme lediglich im Verdauungsprozess zur Wirkung kommen und zudem lokal wirken, sollte Pankreatin also keine Nebenwirkungen verursachen. Allergische Reaktionen sind jedoch wie bei jeder Gabe von Fremdeiweiß nicht ausgeschlossen.

---

### 1.2.2 WIRKUNGSSTUDIE

---

Durch den Ersatz der unzureichend produzierten oder gänzlich fehlenden Verdauungsenzyme mit exogenen Enzymen (Enzympräparate) müsste der Verdauungsprozess normalisiert werden und die Symptomatik nachlassen. Durch die Behandlung mit „Pankreatin“ von mit EPI diagnostizierten Hunden müssten sich somit messbare Wirkungen in Bezug auf EPI feststellen lassen. Pankreatin wird im Gegensatz zu anderen handelsüblichen Enzympräparaten in einer speziellen Formulierung hergestellt. Die in einem besonderen Verfahren gepressten Mikropellets sollen die Magenpassage unbeschadet überstehen und erst im neutralen Milieu des Dünndarms die Enzyme freisetzen, die dort nicht mehr der Zerstörung durch saure pH-Werte ausgesetzt sind. Im Gegensatz zu anderen Enzympräparaten, bei denen die Enzyme schon durch die Magenpassage zerstört werden können, sollte so eine größere Menge der Enzyme zur Verdauung vorhanden sein und so eine bessere Wirkung erzielen.

---

### 1.2.3 RETROSPEKTIVE STUDIE

---

Hunde, die nachweislich an EPI leiden, haben durch die Behandlung mit Enzympräparaten eine gute Prognose, die jedoch individuell verschieden sein kann. Indem man eine möglichst große Population erkrankter Hunde über einen möglichst langen Zeitraum hinsichtlich der Therapie vergleicht, bzw. auswertet, müsste sich abzeichnen, welche Faktoren vor und während der Behandlung zu einem besseren oder schlechteren Therapieergebnis führen.

## 2. LITERATURÜBERSICHT

---

---

### 2.1 DIE VERDAUUNG DES HUNDES

---

Beginnend mit der Nahrungsaufnahme und der Speichelsekretion stellt die Durchmischung und Durchfeuchtung der Nahrung mit Speichel in der Mundhöhle des Hundes den ersten Schritt der Verdauung dar, da er das Abschlucken erleichtert. Zusätzlich ist die Futteraufnahme ein starker Stimulus für die Salzsäure- (HCL) und Enzymsekretion im Magen. Dieser als cephal Phase bezeichnete Anteil der Magensaftsekretion wird zentralnervös über den Nervus vagus induziert. Der Hund gehört nicht zu den Spezies, deren Speichel Enzyme enthält, die bereits in der Mundhöhle die enzymatische Kohlenhydratverdauung starten (Engelhard und Breves, 2000). Nach dem Abschlucken des Bolus gelangt dieser mit Hilfe peristaltischer Wellen durch den Ösophagus und weiter durch die Kardie in den Magen. Der Magen wird unter morphologischen Gesichtspunkten in Fundus, Körper und Antrum pyloricum unterteilt und hat viele Aufgaben zu erfüllen. Er dient u.a. als Nahrungsspeicher und ermöglicht damit die Diskontinuität der Nahrungsaufnahme. Der Übertritt des mit dem Speichel und dem Magensaft vermischten „Nahrungsbreis“ aus dem Magen in den Dünndarm erfolgt durch eine vom Duodenum präzise regulierte Magenentleerung mit relativ konstanter Rate. Bei unbeschränktem Zugang zum Futter wird der Magen dabei nicht völlig leer. Unter dem Aspekt der motorischen Funktion wird zwischen dem Magenspeicher und der Magenpumpe unterschieden. Die Magenpumpe ist der Bereich des Magens, an dem peristaltische Wellen auftreten: Er umfasst den distalen Teil des Magenkörpers und das Antrum. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der glatten Muskulatur kann der Magenspeicher auch als tonischer Teil und die Magenpumpe als phasischer Teil bezeichnet werden (Engelhard und Breves, 2000). Der Innendruck des Magens steigt mit der Füllung nur geringgradig an. Diese geringe Druckzunahme liegt daran, dass bei der Füllung eine reflektorisch gesteuerte Erschlaffung des Magens eintritt. Diese Steuerung sorgt dafür, dass der Chymus so lange im Magen gespeichert wird, bis er für die Entleerung ausreichend verflüssigt und zerkleinert ist (Engelhard und Breves, 2000). Gastrin, das die Sekretion des Magensaftes stimuliert, bewirkt eine zusätzliche Relaxation des Magenspeichers. Eine weitere reflektorische Steuerung des Magenspeichers geht von Nährstoffen im Darm aus. Diese Feedbackrelaxation des Magens und die damit verbundene längere Speicherung des Mageninhaltes sind die Voraussetzung dafür, dass die Magenentleerung an die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge des Darmes angepasst wird. Die Funktion des Magens besteht darin, den Inhalt so lange zu speichern bis er zur Entleerung ausreichend zerkleinert und verflüssigt ist. Die Regulation des Darmes sorgt dafür, dass die Magenentleerung gebremst und an die Verdauungs- und Resorptionsvorgänge des Darmes angepasst wird (Feedbackhemmung) (Engelhard und Breves, 2000). Des Weiteren kommen dem Magen zusätzlich in beschränktem Umfang Verdauungsfunktionen zu. Am Magen lassen sich drei Drüsenzonen unterscheiden: die Kardiadrüsenzzone, die Fundus- und die Pylorusdrüsenzzone. Das Gesamtssekretvolumen pro Tag beträgt beim Hund 0,2 - 0,5 l (Engelhard und Breves, 2000). Die Fundusdrüsen sezernieren neben Schleim (Mucine) vor allem Salzsäure (HCl) und Enzyme, insbesondere Pepsinogen, die inaktive Vorstufe von Pepsin für die Proteinverdauung. Der Intrinsic Factor wird ebenfalls von den Fundusdrüsen sezerniert, sowie in geringen Mengen eine gastrale Lipase in aktiver Form (Engelhard und Breves, 2000). Die Zellen der Kardie- und Pylorusdrüsen sezernieren ebenfalls Mucine,

sowie zusätzlich Bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ), welches für neutrale Verhältnisse an der Epitheloberfläche trotz des sauren pH-Mikroklimas (pH 1 – 4) sorgt.

Funktionen der Sekrete (Engelhard und Breves, 2000):

*HCl*: Der durch die HCl-Sekretion bedingte niedrige pH-Wert des Mageninhaltes führt zur Abtötung vieler mit dem Futter aufgenommener Mikroorganismen. Weiterhin bewirkt der niedrige pH-Wert im Magen die Aktivierung von Pepsinogen zu Pepsin. Dies geschieht durch Abspaltung von Peptidketten.

*Pepsin*: Pepsin fungiert als Endopeptidase (pH-Optimum 1-3), die vor allem Peptidbindungen von Nahrungsprotein mit aromatischen Aminosäuren spaltet. Dabei fallen Peptide und Aminosäuren an. Schleim wird von Pepsin nicht angegriffen.

*Gastrale Lipase*: Die gastrale Lipase (pH-Optimum 3-7) hydrolysiert Triglyceride zu Di- bzw. Monoglyceriden und Fettsäuren. Die gastrale Lipase weist eine hohe Resistenz gegenüber der proteolytischen Aktivität von Pepsin auf.

*Intrinsic Factor*: Dieser ist ein Glykoprotein, das für die intestinale Absorption von Vitamin B12 (Cobalamin) erforderlich ist. Dieses Vitamin bildet mit dem Intrinsic Factor einen Komplex für dessen Aufnahme in der Ileum-Epithelzelle in der apikalen Membran ein spezifischer Rezeptor vorhanden ist (Engelhard und Breves, 2000).

*Mucus*: Die den Magen auskleidende 0,5–1 mm dicke Schleimschicht dient dem Schutz der Schleimhaut vor mechanischen Läsionen sowie gegenüber den  $\text{H}^+$ -Ionen im Lumen. Die Sekretion von Bikarbonat durch die schleimsezernierenden Zellen sorgt dabei für neutrale pH-Verhältnisse unter der Schleimschicht.

Die sekretorischen Prozesse im Bereich des Dünndarmes umfassen die Schleim- und Bikarbonatsekretion der Brunnerschen Drüsen, die Bikarbonatsekretion des Duodenalepithels, die Schleimsekretion der Becherzellen, sowie der Cl-Sekretion der Glandulae intestinales (Lieberkühnsche Krypten). Die sezernierten Mucine und Bikarbonat dienen zum Schutz der Duodenalschleimhaut vor dem in das Duodenum übertretendem sauren Mageninhalt. Die Sekretion wird durch den Parasympatikus angeregt und durch den Sympatikus gehemmt (Engelhard und Breves, 2000). Die Cl-Sekretion führt aus osmotischen Gründen zum Übertritt von Wasser in den Dünndarm und begünstigt die Verdauungs- und Resorptionsprozesse.

## 2.2 MALASSIMILATION

---

Bei einer Malassimilation handelt es sich um die Unfähigkeit, Nährstoffe in einer Menge durch die Darmwand zu transportieren, die ausreichend ist, um Körpergewicht und Ernährungszustand aufrecht zu erhalten. Pathophysiologisch wird die Malassimilation in Maldigestionserkrankungen und Malabsorptionserkrankungen aufgeteilt. Eine Malabsorption entsteht im Rahmen von Erkrankungen, die Veränderungen in Aufbau und Funktion der Dünndarmmukosa, einschließlich der Lymphgefäße bewirken. Eine Maldigestion entsteht durch Störung der Verdauungsvorgänge im Darmlumen, welche als Folge einer Magen-, Pankreas- oder Lebererkrankung auftreten können. Die Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) ist der wichtigste Grund für Maldigestion beim Hund (Rutz et al., 2000). Hierbei werden die aufgenommenen Nährstoffe nahezu unverdaut wieder

ausgeschieden und sorgen so für die typische EPI-Symptomatik. Unverdaute Fette führen zur Steatorrhoe, unverdaute Kohlenhydrate durch osmotische Vorgänge zur Dünndarmdiarrhoe, übelriechender Fäzes und Flatulenz, ebenso wie die unverdauten Proteine. Durch die Minderverwertung der zugeführten Nahrung kommt es weiterhin zu den typischen Massenstühlen und Gewichtsverlust.

---

## 2.3 DAS EXOKRINE PANKREAS

---

---

### 2.3.1 ANATOMISCHE DATEN

---

Das Pankreas entwickelt sich aus einer dorsalen und zwei ventralen Anlagen des hepatopankreatischen Ringes. Dementsprechend werden auch mehrere Ausführungsgänge angelegt, die allerdings im Inneren des Organs miteinander in Verbindung stehen. In der dorsalen Anlage entsteht der Ductus pancreaticus accessorius, in der ventralen der Ductus pancreaticus. Am Pankreas wird ein mittlerer Körper (Corpus pancreatis) von einem rechten Duodenalschenkel (Lobus pancreatis dexter) und einem linken Milzschenkel (Lobus pancreatis sinister) unterschieden. Der Ductus pancreaticus mündet mit dem Ductus choledochus, dem Ausführungsgang der Gallenblase, auf der Papilla duodeni major in den Anfangsteil des Duodenum. Der Ductus pancreaticus accessorius mündet auf der Papilla duodeni minor, gegenüber der Papilla duodeni major, ebenfalls in der Pars cranialis duodeni (König und Liebich, 1999).

---

### 2.3.2 PHYSIOLOGIE DES EXOKRINEN PANKREAS

---

Das exokrine Pankreas ist eine zusammengesetzte tubulo-alveoläre Drüse mit Endstücken und einem komplexen Gangsystem, das mit kubischen Zellen (Gangzellen) ausgekleidet ist. Das Sekret des Pankreas gelangt über oben beschriebene Ausführungsgänge in das Duodenum. Die Zellen der Endstücke zeichnen sich durch ein ausgeprägtes rauhes endoplasmatisches Reticulum, einen großen Golgi-Apparat und zahlreiche Sekretgranula aus. Viele Endstücke enthalten auch einige Zellen, die den Gangzellen ähneln (zentroacinäre Zellen). Gangzellen weisen nur ein spärliches endoplasmatisches Reticulum sowie keine Sekretgranula auf. Sie sind auf die Sekretion einer bikarbonatreichen Elektrolytlösung spezialisiert, während die Zellen der Endstücke mit Ausnahme der zentroacinären Zellen hauptsächlich Verdauungsenzyme sezernieren (Engelhard und Breves, 2000). Beim Hund werden pro Tag ca. 0,2 – 0,4 l Pankreassaft sezerniert (Engelhard und Breves, 2000). Die Flussrate, die stark von der Fressaktivität abhängig ist, beeinflusst im Allgemeinen die Elektrolytzusammensetzung und den pH-Wert des Pankreassaftes. Mit zunehmender Flussrate steigt die Bikarbonatsekretion, während die Cl<sup>-</sup>-Sekretion entsprechend abfällt. Die Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Sekretion sind dagegen von der Flussrate unabhängig und entsprechen weitgehend der Plasmakonzentration.

---

### 2.3.3 ELEKTROLYT- UND WASSERSEKRETION

---

Die Sekretion von Elektrolyten und Wasser erfolgt sowohl in den Gangzellen als auch in den Acinuszellen, wobei den Gangzellen eine dominierende Rolle zukommt. Die Acinuszellen sezernieren eine Elektrolytlösung mit plasmaähnlicher Zusammensetzung. Primär wird dabei Cl<sup>-</sup> in das Lumen abgegeben, wobei K<sup>+</sup> und Na<sup>+</sup> parazellulär aus elektrischen Gründen folgen. Durch die Stimulation der Elektrolytsekretion kann osmotisch bedingt auch die Wassersekretion stimuliert werden (Engelhard und Breves, 2000). Im Gegensatz zum

chloridreichen Sekret der Acinuszellen ist das Sekret der Gangzellen bikarbonatreich und somit alkalisch.  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  folgen dem sezerniertem Bikarbonat parazellulär passiv nach und Wasser wird osmotisch in das Gangsystem überführt.

---

### 2.3.4 SEKRETION VON VERDAUUNGSENZYMEN

---

Folgende Verdauungsenzyme werden von den Acinuszellen des Pankreas zum Teil in inaktiver Form, zum Teil in aktiver Form durch Exocytose sezerniert.

- Peptidasen (inaktiv):
  - Trypsinogen
  - Chymotrypsinogen
  - Proelastase
  - Procarboxypeptidase A
  - Procarboxypeptidase B
- Nukleasen (aktiv)
  - Ribonuclease
  - Desoxyribonuclease
- Amylase
  - $\alpha$ -Amylase (aktiv)
- Lipasen
  - Lipase (aktiv)
  - Pro-Colipase (inaktiv)
  - Pro-Phospholipase A<sub>2</sub> (inaktiv)
  - Cholesterinesterase (aktiv)

Die Sekret- oder Zymogengranula der Acinuszellen enthalten ein Gemisch dieser Enzyme. Das Muster der synthetisierten und sezernierten Enzyme adaptiert sich im Zeitraum von mehreren Tagen an die Futterzusammensetzung. So bewirkt z.B. stärkereiche Fütterung eine Zunahme der Amylase im Pankreassaft, während fett- bzw. proteinreiche Fütterung zu einer Zunahme der Lipasen bzw. Peptidasen führt (Engelhard und Breves, 2000).

Die Aktivierung der in inaktiver Form sezernierten Enzyme erfolgt erst im Dünndarm. Dabei aktiviert das bürstensaummembranständige Enzym Enteropeptidase (Enterokinase) durch Abspaltung eines Oktapeptids das Trypsinogen zum Trypsin. Trypsin aktiviert sofort das verbliebene Trypsinogen durch Autokatalyse zum Trypsin. Auch die übrigen in inaktiver Form sezernierten Enzyme werden durch Trypsin mittels Peptidabspaltung aktiviert. Mit



den Verdauungsenzymen des Pankreas wird auch ein Trypsininhibitor sezerniert, welcher die Aktivierung des Trypsins im Pankreas verhindert (Engelhard und Breves, 2000).

---

### 2.3.5 REGULATION DER SEKRETION

---

*Gangzellen:* Die Abgabe des oben beschriebenen Sekretes der Gangzellen wird hormonal und neural reguliert. Durch einen niedrigen pH-Wert des Chymus im proximalen Dünndarm wird die Abgabe des Peptidhormons Sekretin in die Blutbahn ausgelöst, welches die Sekretion der Gangzellen aktiviert. Das in das Duodenum gelangende bikarbonatreiche Sekret neutralisiert die H<sup>+</sup>-Ionen unter Bildung von H<sub>2</sub>O und CO<sub>2</sub> so, dass der Stimulus für die Sekretinabgabe in die Blutbahn abgeschwächt wird. Auch der Parasympathikus beeinflusst die Aktivierung der Sekretion der Gangzellen.

*Acinuszellen:* Die oben beschriebene Sekretion der Acinuszellen wird durch das Intestinalhormon Cholecystokin (CCK) sowie durch den Parasympathikus gesteigert. Die CCK-Abgabe durch endokrine Zellen des proximalen Dünndarmes in die Blutbahn wird insbesondere durch Spaltprodukte der Protein- (Aminosäuren) und Fett- (Fettsäuren) -Verdauung angeregt (Engelhard und Breves, 2000).

---

## 2.4 EXOKRINE PANKREASINSUFFIZIENZ (EPI)

---



---

### 2.4.1 ÄTIOLOGIE

---

Erkrankungen des exokrinen Pankreas können zu einer Beeinträchtigung der Produktion und Sekretion der pankreasspezifischen Sekrete führen, wie z.B. der pankreatischen Verdauungsenzyme. Daraus resultiert schließlich die Symptomatik der Maldigestion, wie sie typisch für die EPI ist. EPI ist eine funktionelle Diagnose, basierend auf der Messung verminderter pankreasspezifischer Substanzen mithilfe Pankreasfunktionstests. Da das exokrine Pankreas eine große Reservekapazität aufweist, treten klinische Symptome einer Maldigestion erst ab einem Verlust von mindestens 90% des Pankreasgewebe auf (Williams, 2000). Die möglichen zugrunde liegenden pathologischen Prozesse, die bei Hunden zu einer klinischen Symptomatik der EPI führen, sind eine Atrophie der Acini des Pankreas (pancreatic acinar atrophy: PAA), chronische Pankreatitis und Neoplasien des Pankreas. Die Prävalenzen der verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen sind schwierig herauszufinden, da eine morphologische und histologische Untersuchung des Pankreas für eine genaue Diagnose erforderlich wäre. Trotzdem wird die PAA als einer der häufigsten Gründe für die EPI angesehen (Wiberg, 2004). Obgleich einer der häufigsten Gründe für eine EPI bei Menschen und Katzen, ist eine chronische Pankreatitis weniger häufig die zugrunde liegende Diagnose bei Hunden (Rutz et al., 2000). Die klinischen Symptome der chronischen Pankreatitis sind, verglichen mit der PAA, unspezifische gastrointestinale Symptome, welche manchmal mit Symptomen einer Dysfunktion des endokrinen Pankreas, wie z.B. Diabetes mellitus vergesellschaftet sind. In Zusammenhang mit Neoplasien des Pankreas wird seltener von einer EPI als Folge berichtet (Rutz et al., 2000).

---

### 2.4.2 PANKREATISCHE ACINUSATROPHIE (PAA)

---

Die Atrophie der Acini des Pankreas bedeutet eine selektive Zerstörung der enzymproduzierenden Acinuszellen. Ein Rückgang des Drüsengewebes führt zu einer inadäquaten Produktion der pankreatischen Enzyme und somit zu den für die EPI typischen

Symptomen einer Maldigestion. Das endokrine Pankreas ist für gewöhnlich nicht betroffen. Die Etiopathogenese der PAA war lange Zeit unbekannt und ist bis heute nicht vollständig geklärt.

Obwohl die PAA in vielen Rassen auftritt, gibt es eine nachweisbare Häufigkeit beim Deutschen Schäferhund (DSH) und dem Rough-Coated Collie (RCC) (Westermarck et al., 1989; Williams und Batt, 1988). Bei beiden Rassen wurde in mehreren Studien ein autosomal-rezessiver Erbgang für diese Erkrankung nachgewiesen (Moeller et al., 2002) Die damit verbundenen typische Symptome einer EPI treten meist im Alter zwischen 1-5 Jahren auf und betreffen sowohl männliche als auch weibliche Hunde gleichermaßen.

Aufgrund des jungen Alters der betroffenen Hunde, wurde u.a. angenommen, dass es sich um eine Hypoplasie handeln könnte. Basierend auf den Ergebnissen der morphologischen Untersuchungen des Pankreas im Endstadium der PAA ist heute jedoch die vorherrschende Meinung, dass es sich um eine progressive und degenerative Erkrankung handelt (Wiberg, 2004). Erst wenn typische EPI-Symptome auftreten sind auch schwerwiegende histologische Veränderungen nachweisbar.

In diesem Endstadium sind typische pathologische Veränderungen zu finden, die dadurch als pathognomonisch für die Erkrankung zu betrachten sind (Wiberg, 2004). Die Größe des Pankreas ist meist normal, jedoch ist das Organ dünner und transparenter und die Gangstrukturen treten deutlich sichtbar hervor. Fibrotisches oder hämorrhagisches Gewebe ist nicht vorhanden. Die physiologische Struktur des Drüsengewebes ist kaum noch erkennbar. Histologisch ist im Endstadium kaum noch azinöses Gewebe nachweisbar und wenn, dann isoliert in kleinen Lobuli. In den meisten Fällen wird das atrophische Gewebe durch atypisches Gewebe und Fettgewebe ersetzt. Vereinzelt sind Lymphozyten, Entzündungszellen und Plasmazellen nachweisbar (Wiberg, 2004).

In verschiedenen Studien (Wiberg et al., 1999, Clark et al., 2005) wurde die Ursache der PAA untersucht. Bezugnehmend zu einer Studie von Wiberg et al. (1999) kann PAA als Resultat einer lymphozytären Pankreatitis angesehen werden. In dieser Studie wurden die Bauchspeicheldrüsen von gesunden Kontrollhunden, Hunden mit einer subklinischen EPI (SEPI) und Hunden mit einer klinischen EPI histologisch untersucht. Auffällig war der Nachweis der zahlreich eingewanderten Lymphozyten bei Hunden mit einer SEPI. Die Ansammlung der Lymphozyten erstreckte sich besonders auf den schon veränderten Pankreasteil und Infiltrationen in die noch unveränderten Anteile waren zu beobachten. Diese Anzeichen einer Entzündung waren bei Hunden mit einer klinischen EPI nicht zu verzeichnen. Es wurden wesentlich weniger Lymphozyten gefunden. Demnach kann man die Entwicklung der EPI in zwei Phasen einteilen: die Phase der lymphozytären Pankreatitis mit aktiver Zerstörung der azinären Struktur, und der Phase des Endstadiums der PAA, in der das Azinusegewebe durch atypisches Gewebe und Fettgewebe ersetzt wird. In dieser Phase finden sich kaum noch Entzündungszellen. Auch fibrotisches Gewebe, welches nach einer Entzündung zu erwarten wäre, ist nicht vorhanden.

Als Auslöser für die lymphozytäre Entzündung wird mittlerweile die Rolle der Autoimmunität diskutiert (Wiberg, 2004). Einige immunologische Studien wiesen eine zelluläre und humorale Immunantwort bei der Pathogenese der PAA nach (Wiberg, 2003; Wiberg et al, 2000). Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien lässt sich annehmen, dass die PAA beim Deutschen Schäferhund (DSH) und Rough Coated Collie (RCC) eine Folge einer autoimmun-vermittelten atrophischen lymphozytären Pankreatitis ist.

Unklar bleibt weiterhin, vor welchem Hintergrund das Auftreten der EPI bei anderen Rassen zu erklären ist.

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass eine PAA das Resultat verschiedener Prozesse des Pankreas sein kann (Wiberg 2004, Watanabe et al., 1995, Sidhu und Tandon 1995, Walker et al., 1993, Tanaka et al., 1994). Darin enthalten sind eine Obstruktion der Pankreasgänge, Ischämien, toxische Auslöser, ernährungsbedingte Defizite oder Imbalancen oder bestimmte sekretorische und/oder trophische Stimuli (Wiberg, 2004). Allerdings gibt es keine Anzeichen dafür, dass diese Auslöser eine Rolle bei der natürlich auftretenden PAA spielen.

---

### 2.4.3 CHRONISCHE PANKREATITIS

---

Eine chronische Pankreatitis scheint – entgegen früheren Vermutungen – ein häufiger Auslöser für EPI bei Hunden zu sein (Watson, 2003). Im Gegensatz zur PAA können bei der Pankreatitis nicht nur der exokrine sondern auch der endokrine Teil des Pankreas betroffen werden (Rutz et al., 2000). Makroskopisch stellt sich das Pankreas für gewöhnlich hart, geschrumpft und knotig dar. Charakteristische histologische Anzeichen sind die Zunahme von interlobulärer und intralobulärer Fibrose, sowie unorganisierte Azinuslobuli mit oder ohne Entzündungszellen im Interstitium (Newman et al., 2006).

Chronische Pankreatitis kann klassifiziert werden in chronische interstitielle Pankreatitis, chronische fibrotische Pankreatitis, pankreatische atrophische Zirrhose und Pankreasfibrose (Hänichen und Minkus, 1990; Rimaila-Pärnänen und Westermarck, 1982).

---

### 2.4.4 KLINIK

---

Die EPI kann in zwei Stadien eingeteilt werden. 1. die subklinische Phase (SEPI), die symptomlos verläuft und 2. die klinische Phase mit typischer Symptomatik (Wiberg und Westermarck, 2002).

Die Symptomatik der EPI ist die einer Maldigestion. Am Häufigsten werden nach einer Studie von Riihä und Westermarck (1989) gelblicher oder grauer Kot, erhöhtes Kotvolumen, sowie erhöhte Kotabsatzfrequenz, Gewichtsverlust und Flatulenz gesehen. Diese klinischen Symptome waren bei ca. 90% der untersuchten Hunde vorhanden. Stark gesteigerter Appetit, schlecht verdauter, weicher, auseinander fallender Kot wurde bei jedem zweiten Hund festgestellt. Gesteigerte Nervosität und Aggressivität wurde bei 1/3 der Hunde beobachtet. Bei letzteren Symptomen nahm man das abdominale Unwohlsein, welches aus der gesteigerte Peristaltik und Gasbildung resultiert, als zugrunde liegende Ursache an.

Hochgradige wässrige Diarrhoe ist für gewöhnlich nur ein vorübergehender Zustand. Auch Hautprobleme, schlechte Fellqualität und Ekzeme können auftreten (Freudinger, 1971; Wiberg, 2004).

Obwohl die klinischen Symptome der EPI typisch sind, sind sie dennoch nicht pathognomonisch für eine Dysfunktion des exokrinen Pankreas. Die Differentialdiagnosen schließen jegliche Erkrankungen des Dünndarms, die mit Anzeichen von Malabsorption und Maldigestion einhergehen, ein.

---

#### 2.4.5 FOLGESCHÄDEN: SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH (SIBO)

---

SIBO wird definiert als eine unkontrollierte Vermehrung von Bakterien im Dünndarm. Mögliche Ursachen für die bakterielle Überwucherung im Dünndarm sind der erhöhte Anteil an Substraten im Darm durch die insuffiziente Verdauung, das Fehlen pankreatischer bakteriostatischer Faktoren, Veränderungen der Dünndarmmotilität sowie Störungen im Immunsystem (Johnston, 1999).

Welche Bakterienarten und welche Anzahl von Bakterien von diagnostischem Wert sind, wurde noch nicht einheitlich definiert (Willard et al., 1994). Die Diagnose basiert auf der Bakterienkultur eines Dünndarmschleimhautabstrichs. Der Cutoff-Wert ist umstritten und wird z.T. mit  $> 10^5$  CFU (colony forming units)/ml angenommen. Da selbst bei gesunden Hunden bis zu  $10^7$  CFU kultiviert wurden (Hall und Simpson, 2000) wurde auch vorgeschlagen, die Erkrankung in ‚antibiotic-responsive-diarrhea‘ (ARD) umzubenennen (Hall und Simpson, 2000). Ein diskutierter Weg zur Diagnose ist z.B. die Bestimmung des Serum-Folsäure-Wertes, basierend auf der Tatsache, dass manche Bakterienstämme Folsäure synthetisieren und so für erhöhte Folsäurewerte im Blut sorgen (Wiberg, 2004). Jedoch hat der Test auf erhöhte Folsäurewerte keine genügende Sensitivität und Spezifität, so dass dies lediglich als Hinweis auf SIBO angesehen werden kann (Johnston 1999, Rutgers et al., 1995). Auch ein Cobalaminmangel kann auf bakterielle Überwucherung und damit einem erhöhten Verbrauch durch Bakterien zurückzuführen sein (Batt und Morgan, 1982). Aber auch dieser Wert alleine ist zu ungenau.

---

#### 2.4.6 DIAGNOSTIK

---

Es gibt zwei Möglichkeiten, die Funktion des exokrinen Pankreas zu prüfen, direkte oder indirekte Funktionstests. Direkte Tests weisen Inhaltsstoffe des Pankreassekrets im Duodenum nach, wohingegen indirekte Tests entweder Pankreasenzyme im Serum oder im Kot nachweisen oder eine verminderte Verdauungsfähigkeit mittels Kotuntersuchung feststellen. Ein Vorteil von direkten Testmethoden besteht in der Möglichkeit, einer Unterscheidung zwischen einer leicht-, mittel- und hochgradigen Form der Schädigung. Die Nachteile jedoch sind die Kostenintensität, die Invasivität und der Zeitaufwand. Für bestimmte direkte Testmethoden, wie z.B. die Aspiration von Pankreassaft direkt aus dem Duodenum nach Stimulation des exokrinen Pankreas (direkter Sekretin-Pankrozymin/Cholecystokinin Stimulationstest, Goldstandard in der Humanmedizin) würde sogar eine Allgemeinanästhesie nötig werden.

Indirekte Tests sind eine praktikable Alternative zur Diagnostik der EPI und die diagnostische Aussagekraft steigt mit der Zunahme der Dysfunktion des exokrinen Pankreas (Lankisch, 1993). Meist bestehen die Fähigkeiten des Tests bei Hunden darin nachzuweisen, ob der Symptomatik der Maldigestion eine Pankreasdysfunktion oder eine Erkrankung des Dünndarms zugrunde liegt. Verschiedene indirekte Funktionstests, wie die canine serum-trypsinähnliche Immunreaktivität (canine serum trypsinlike immunoreactivity: cTLI), Messungen fäkaler Enzyme (fäkale proteolytische Aktivität, canine fäkale Elastase) und ein Verdauungstest (Serum BT-PABA (N-Benzoyl-L-Tyrosyl-para-Aminobenzoessäure)) sind zum Nachweis der klinischen EPI beschrieben.

#### 2.4.6.1 SERUM TRYPSIN-LIKE IMMUNOREACTIVITY (TLI)

---

Die TLI-Messung mittels Radioimmunoassay (RIA) hat sich seit vielen Jahren zum Goldstandard in der Diagnostik der caninen EPI etabliert. Die Serum-TLI-Messung ist spezies- und Pankreas-spezifisch. Nur pankreasspezifisches Trypsin, welches in den Blutkreislauf übergetreten ist, wird nachgewiesen. Mindestens 0,01 – 0,1 % der Tagesgesamtproduktion von Trypsin tritt direkt von den Acinuszellen in den Blutkreislauf über (Borgström, 1981). Bei gesunden Hunden liegt die Mess Spanne für TLI bei 5,0 – 35,0 µg/l (Williams und Batt, 1988).

Niedrige Serum TLI-Konzentrationen (<2,5 µg/l) sind mit den typischen Maldigestionssymptomen vergesellschaftet. Solch niedrige Konzentrationen sind mit einer hohen Sensitivität und Spezifität (Williams und Batt, 1988) als diagnostisch für eine klinische EPI anzusehen. Da Trypsinogen nicht aus dem Darmlumen absorbiert werden muss, beeinflussen Erkrankungen des Dünndarmes die TLI-Messung nicht (Wiberg, 2004). Auch eine Enzymtherapie hat keinen Einfluss auf die TLI-Messung, da die speziesspezifischen Antikörper, die in dem Test benutzt werden, keine immunologische Kreuzreaktion mit den supplementierten Enzymen zeigen und auch weil die Absorption der oral zugeführten Enzyme in den Blutkreislauf limitiert ist (Williams und Batt, 1988).

Es wird empfohlen, die Blutproben für die Messung von nüchternen Hunden (8-12 Stunden) zu nehmen, da ein postprandialer Anstieg des Serum TLI, auch wenn nur geringgradig und vorübergehend, auftreten kann (Williams DA., 2000). Auch eine renale Dysfunktion in Zusammenhang mit der Pankreaserkrankung kann einen Anstieg des Serum TLI bewirken, da Trypsinogen der glomerulären Filtration erliegt (Williams DA., 2000). Beim Vorliegen einer chronischen Pankreatitis können möglicherweise höhere TLI-Werte vorliegen, obwohl unter Umständen eine schwere EPI vorliegt (Keller, 1990). Dies ist durch einen Anstieg des TLI ausgelöst durch akute Entzündungsschübe, die das exokrine Pankreasgewebe schädigen oder einer Obstruktion der Pankreasgänge zu erklären.

Ein niedriger TLI-Wert ist ein erster Hinweis für eine Pankreasdysfunktion und kann auf die klinische Phase der EPI von Hunden mit PAA hinweisen. Studien von Simpson et al. (1992) an Hunden mit partieller Pankreatektomie und Westermarck et al. (1993) an einem Hund mit natürlich vorkommender PAA zeigten, dass zu einem Zeitpunkt an dem die Hunde noch keine klinischen Anzeichen einer EPI aufwiesen, der TLI-Wert schon erniedrigt war, während andere Pankreasfunktionstests noch im Normbereich lagen. Wiederholt wurden bei DSH und RCC niedrige Serum TLI-Werte nachgewiesen, obwohl die Hunde keinerlei klinische Anzeichen einer EPI zeigten (Wiberg 2003, Wiberg et al., 1999). In einer Laparotomie wurde bei all diesen Hunden eine partielle PAA nachgewiesen (Wiberg, 2003, Wiberg et al, 1999). Auf diesen Ergebnissen basierend ist festzustellen, dass wiederholt niedrige TLI-Messungen eine subklinische EPI und eine partielle PAA anzeigen. Da die PAA eine fortschreitende Erkrankung ist und die Trypsinausschüttung eine Abhängig vom Schädigungsgrad des Gewebes zeigt, ist von einem schwankenden Serum TLI-Wert, der auch Normbereiche erreichen kann, auszugehen. Daher ist eine wiederholte Messung für den Nachweis einer subklinischen EPI sinnvoll. Vergleichsanalysen zwischen Serum TLI und dem Organgewicht des Pankreas zeigten, dass ca. 25% der normalen Pankreasmasse benötigt wird, um den TLI-Wert in der Norm zu halten (Simpson et al., 1992).

#### 2.4.6.2 SERUM TLI-STIMULATIONSTEST

---

Um die Aussagekraft der Serum-TLI-Messung zur Diagnostik und Einteilung der exokrinen Pankreasdysfunktion zu erhöhen, wird der TLI-Wert vor und nach einer Pankreasstimulation mit endogenen oder exogenen pankreatischen Stimulantien gemessen. Die endogene Stimulation durch Nahrung hat sich bei Menschen und Hunden nicht bewährt (Spillmann, 1995). Wesentlich bezeichnendere Einflüsse können durch exogene Stimulatoren wie Enterohormone, Sekretin und/oder Cholezystokinin erreicht werden.

Die Aussagekraft des Serum-TLI-Stimulationstests wurde in einer Studie von Spillmann (1995) untersucht. In der Studie wurde TLI mittels ELISA bestimmt. Das Pankreas gesunder Hunde wurde mittels Sekretin und Ceruletid (Cholecystokinin-Analagon) stimuliert, worauf eine signifikante Stimulation des Pankreas erfolgte. Keine Stimulation dagegen erfolgte bei pankreatektomierten Hunden unter gleichen Versuchsbedingungen. Der Stimulationstest kann somit hilfreich sein bei z.B. atypischer Pankreasinsuffizienz. Bei Hunden mit einer subklinische EPI, sowie zur Diagnostik einer frühen pankreatischen Dysfunktion hat sich der Stimulationstest allerdings als nicht aussagekräftiger als wiederholte TLI-Messungen herausgestellt (Wiberg et al., 2003, Wiberg et al., 1999).

#### 2.4.6.3 SERUM BT-PABA-TEST

---

Mithilfe des Serum BT-PABA-Tests (N-benzoyl-L-tyrosyl-para-aminobenzoic acid) wird die enzymatische Aktivität der Pankreasenzyme im Dünndarm bestimmt. Der Test basiert auf der Hydrolyse eines peroral verabreichten synthetischen Peptids (BT-PABA) durch Chymotrypsin im Dünndarm. Nachdem die abgespaltene Paraaminobezoesäure (PABA) vom Intestinalepithel in den Blutkreislauf absorbiert wurde, kann sie sowohl im Plasma als auch im Urin nachgewiesen werden (Lankisch, 1993). Obwohl eine hohe Aussagekraft bezüglich der Diagnostik der EPI bei Hunden vorliegt, hat sich dieser Test als unpraktikabel erwiesen. Außerdem kann das Ergebnis durch einige Faktoren, wie z.B. eine verzögerte Magenentleerung, Nieren- oder Leberversagen oder andere Faktoren, die zu einer Malabsorbtion des Dünndarmes führen, beeinflusst werden (Lankisch, 1993).

#### 2.4.6.4 FÄKALE PROTEOLYTISCHE ENZYMAKTIVITÄT

---

Bei Hunden mit einer schweren EPI wurde eine verminderte fäkale Enzymaktivität nachgewiesen (Williams, 2000). Allerdings variiert die Aussagekraft der verschiedenen Nachweise der fäkalen proteolytischen Aktivität (Williams, 2000). Beispiele für solche Tests sind z.B. der Gelatineverdaugungstest oder der Azocaseinverdaugungstest.

Wichtig für die Aussagekraft der Tests ist die wiederholte Messung der proteolytischen Aktivität in mehreren Proben, da die Ausscheidung auch bei gesunden Hunden variiert (Wiberg, 2004). Um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, werden den Hunden rohe Sojabohnen mit dem Futter verabreicht, um die pankreatische Aktivität und somit die proteolytische Aktivität in den Fäzes bei gesunden Hunden zu steigern. Der Mechanismus der Stimulation des Pankreas durch rohe Sojabohnen ist noch unklar. Es wird eine Feedback-Regulation vermutet (Wiberg, 2004).

Auch wenn der Sojabohnen-Stimulationstest eine nützliche Methode ist, um eine klinische EPI zu diagnostizieren, so kann dennoch keine frühe pankreatische Dysfunktion damit nachgewiesen werden (Wiberg, 2004).

---

#### 2.4.6.5 FÄKALE ELASTASE

---

Zum Nachweis der EPI kann die fäkale Elastase mittels ELISA gemessen werden. Elastase besitzt eine gute intestinale Stabilität, d.h. sie wird während der Passage durch den Darmtrakt nicht abgebaut (Spillmann et al., 2001). Die Bestimmung der caninen Elastase (cE1) ist ein spezies- und pankreasspezifischer Test. Es wurden keine Kreuzreaktionen mit der bovinen oder porcinen Elastase nachgewiesen. Daher ist auch keine Unterbrechung der Gabe von Enzympräparaten während des Tests notwendig (Spillmann et al, 2001).

Der Nachweis einer subklinischen EPI ist allerdings fraglich, da die Ergebnisse in einer Studie bei Kontrollhunden und Hunden mit einer subklinischen EPI überlappen und da die Ausscheidung der Elastase täglichen Schwankungen unterliegt (Wiberg, 2003, Wiberg et al. 2001).

---

### 2.4.7 THERAPIE

---

#### 2.4.7.1 ENZYMERSATZTHERAPIE

---

Die klinischen Anzeichen der EPI beruhen auf der mangelnden Produktion von Verdauungsenzymen des exokrinen Pankreas. Die hauptsächliche Therapie besteht daher in der peroralen Substitution von Verdauungsenzymen mit jeder Mahlzeit. Dennoch lässt sich die ursprüngliche physiologische Verdauungskapazität nicht wiederherstellen, da nur ein kleiner Teil der oral verabreichten Enzyme den Dünndarm unbeschadet erreicht.

Es werden verschiedene Pankreasenzymprodukte eingesetzt, wobei die besten Erfolge bei Hunden mit nicht-überzogenen Enzymprodukten erreicht wurden (Westermarck, 1987).

Die höchste Enzymaktivität im Dünndarm konnte mit rohem, gehackten Pankreas oder Enzympulver erreicht werden (Westermarck, 1987). Der Wert von säurestabil-überzogenen Enzympräparaten, beispielsweise Tabletten, stellte sich als limitiert heraus infolge der verzögerten Magenentleerung (Westermarck, 1987). Auch herrscht oft durch die fehlende Bikarbonatsekretion des Pankreas ein saures Milieu im Duodenum, welches die Auflösung der Enzympräparate wiederum verhindert (Hall et al., 1991).

Eine Präinkubation der Enzyme im Futter und der Zusatz von basischen Salzen oder Antacida wurden getestet, um die Wirksamkeit der Enzymzusätze zu verbessern; es wurde keine erhöhte Wirksamkeit nachgewiesen (Hall et al, 1991, Williams, 2000). Positive Effekte jedoch konnten durch die Inhibition der Magensäure mittels des H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin erreicht werden (Pidgeon und Strombeck, 1982). H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind aufgrund ihrer Gesamtwirkung evtl. angezeigt, wenn das Ansprechen auf eine Enzymersatztherapie nicht ausreichend ist. Der Nutzen einer Dosissteigerung von Enzymersatzprodukten bei unzureichendem Ansprechen konnte (Hall et al, 1991) bestätigt werden. Andere Studien bezweifelten jedoch den Nutzen einer Dosissteigerung (Westermarck, 1987, Pidgeon und Strombeck, 1982).

---

#### 2.4.7.2 DIÄTETISCHE MASSNAHMEN

---

Für die optimale Behandlung besonders bei Hunden mit einer bereits chronisch geschädigten Darmschleimhaut empfehlen sich die Umstellung des Futters, sowie die Umstellung des Fütterungsmanagement auf mehrere kleine Mahlzeiten pro Tag. Einer der wichtigsten Aspekte hierbei ist die Verdaulichkeit der Nahrung. Hoch verdauliche

veterinärmedizinische Diätfutter (Proteinverdaulichkeit > 87%, Fett- und Kohlehydratverdaulichkeit > 90%) enthalten zur Steigerung ihrer Verdaulichkeit ausgewählte Fleisch- und Kohlehydratquellen. Zu den üblichen Zutaten solcher kommerzieller Diäten zählen Ei, Hüttenkäse (Quark), Muskelfleisch und Innereien. Bei den Kohlehydraten in hoch verdaulichem Futter handelt es sich meist um Stärken aus Mais, Reis, Gerste und Weizen, welche nach ausreichender Erhitzung gut verdaut werden (Davenport et al, 2002).

Besonders bei schwer einstellbarer EPI in Verbindung mit Hautproblemen wird eine hypoallergene Diät, basierend auf Soja-Protein-Hydrolysaten, sowie einem erhöhtem Fettanteil (40,8 %) erfolgreich eingesetzt (Biourge und Fontaine, 2004).

Die Meinung, die optimale EPI-Diät müsste eine fettreduzierte (Fettgehalt ca. 9 – 15 %) Diät sein, ist mittlerweile umstritten (Rutz et al, 2004, Biourge und Fontaine, 2004). In Studien von Rutz et al, 2004 sowie Biourge und Fontaine, 2004 werden Diäten mit erhöhtem und hochwertigem Fettgehalt eingesetzt, welche von den Hunden entgegen der ehemals vorherrschenden Meinung gut vertragen wurden und sich positiv auf die Zunahme des Körpergewichtes auswirkten (Biourge und Fontaine, 2004).

Der Effekt von mittelkettigen Triglyceriden (MCTs) im Austausch von langkettigen Triglyceriden wurde von Rutz et al, 2004 untersucht. Die Annahme, dass sich Diäten mit einem höheren Anteil an MCTs positiv auf das Wohlbefinden und die Kondition erkrankter Hunde auswirken konnte nicht eindeutig bestätigt werden. Die Fettabsorption und die Absorption fettlöslicher Nährstoffe und Vitamine waren jedoch nachweislich erhöht.

Nach einer Studie von Westermarck und Wiberg, 2006, wird zu einer Dosiserhöhung der Pankreasenzyme bei Fütterung einer Diät mit hohem Fettgehalt geraten. Eine ballaststoffreiche Diät wurde in dieser Studie als nicht erfolgreich bewertet, da Ballaststoffe einerseits den pH-Wert im Darm zusätzlich senken und sich andererseits an die pankreatischen Enzyme binden und so die Verdaulichkeit herabsetzen können. Es wird geraten, eine individuelle Diät nach dem „Try-and- Error“-Prinzip für den jeweiligen Hund zu finden, da es keine allgemein gültige Standarddiät für EPI-Patienten gibt.

---

#### 2.4.8 PROGNOSE

---

Ein Ansprechen auf die Enzymersatztherapie wird für gewöhnlich schon in den ersten Wochen der Behandlung stattfinden und äußert sich in Gewichtszunahme, Nachlassen der Polyphagie, Verminderung des Fäkalvolumens und Besserung der Diarrhoe. Das Ausmaß des Ansprechens auf die Behandlung in der Anfangsphase im Vergleich zur Langzeitbehandlung ist im Allgemeinen gleich bleibend. Kurze Perioden mit klinischer Symptomatik während der Behandlung sind bei manchen Hunden nicht ungewöhnlich. In einer Langzeitbehandlung mit nicht-überzogenen Enzympräparaten können ca. 50% der Hunde optimal eingestellt werden (Williams, 2000). Trotz vergleichbarer Behandlungsschemata wird ein unterschiedliches Ansprechen auf die Behandlung beobachtet und ca. 20% aller EPI-Patienten sprechen schlecht auf die Behandlung an (Williams, 2000).

Auch wenn man oft nicht alle klinischen Symptome beheben kann, so kann man doch für ernstere Symptome wie z.B. anhaltende Diarrhoe und Maldigestion gute Resonanzen erzielen. Etwa 20% der Hunde mit diagnostizierter EPI werden im ersten Jahr nach Diagnose euthanasiert (Williams, 2000). Der häufigste Grund hierfür liegt in einer



schlechten Resonanz auf die Therapie. Ein anderer Grund sind die oftmals hohen Kosten für die lebenslange Therapie.

Eine seltene, aber ernste Komplikation ist das Auftreten eines Volvulus. Dieser wird wahrscheinlich durch Motilitätsstörungen und exzessive Gasproduktion ausgelöst (Wiberg, 2004).

Mit Hinblick auf die autoimmunbedingte Entstehung der PAA ist eine mögliche immunsuppressive Behandlung in der subklinischen Phase zur Verhinderung des weiteren Fortschreitens eher von fraglichem Nutzen (Wiberg und Westermarck, 2002). Auch ist in der subklinischen Phase ohne Auftreten von Symptomen keine Behandlung erforderlich (Wiberg und Westermarck, 2002).

### 3. MATERIAL & METHODEN

---

---

In dieser Studie wurde unter anderem die Therapie der EPI mittels des Enzympräparates „Pankreatin“ der Firma Albrecht untersucht. Es fand eine Unterteilung in drei Substudien statt:

- Toleranzstudie
- Wirksamkeitsstudie
- Retrospektive Studie mit Betrachtung von Langzeitbehandlungen mit unterschiedlichen Enzympräparaten

#### 3.1 TOLERANZSTUDIE

---

In die Toleranzstudie wurden acht Hunde der Rasse Beagle eingebunden. Die Tiere stammten von Bayer Animal Health (40789 Monheim, Deutschland) und waren nicht spezifisch pathogenfrei. Genauere Daten der Tiere sind im Abschnitt Resultate nachzulesen.

Die Hunde wurden in Einzelhaltung in einem gekachelten Zwinger (ca. 6 m<sup>2</sup>) mit Liegeplatz und täglich mindestens einer Stunde Auslauf in der Gruppe gehalten.

Wasser stand im Napf ad libitum zur freien Verfügung und gefüttert wurde zweimal täglich ein kommerziell erhältliches Trockenfutter der Firma Royal Canin (Medium Adult).

Die Bewilligung des Versuchs wurde nach einer Anzeige eines Versuchsvorhabens an das Regierungspräsidium Gießen nach §8a nach Absatz 1 und 2 des Tierschutzgesetzes erteilt.

---

##### 3.1.1 STUDIENABLAUF

---

Die Tiere wurden mindestens drei Wochen lang an die neuen Umwelt- und Ernährungsbedingungen akklimatisiert. Die Tiere mussten zum Einschluss in die Studie klinisch gesund sein, d.h. es durften keine Allgemeinstörungen vorliegen (z.B. Vomitus, Diarrhoe, Fieber). Geringgradige Abweichungen waren zugelassen und im entsprechenden Case Report Form (CRF) zu vermerken. 14 Tage vor Studienbeginn wurden die Hunde zusätzlich an drei aufeinander folgenden Tagen mit Fenbendazol entwurmt (Panacur®, Fa. Intervet, 50mg/kg, oral).

Die Identifikation der Hunde erfolgte anhand einer Ohrtätowierung. Die Originale der CRFs wurden nach Beendigung der Studie als Kopie an den Auftraggeber übersandt.

Die Versuchsphasen gliederten sich in die Phase der Verabreichung der Normaldosis (eine Kapsel/Mahlzeit) über 14 Tage, die Phase der Zweifachdosis (zwei Kapseln/Mahlzeit) über 28 Tage und die Phase der Dreifachdosis (drei Kapseln/Mahlzeit) über 28 Tage. Nach jeder Versuchsphase folgte jeweils eine Auswaschzeit von 14 Tagen.

Die Kapseln wurden über dem Futter geöffnet und der Inhalt (magenresistente Pellets) wurde mit dem Futter gut vermengt, welches die Hunde unter Aufsicht verzehrten.

---

### 3.1.2 KLINISCHE UNTERSUCHUNG

---

Die klinischen Untersuchungen wurden vor Studienbeginn an Tag -7 und in Phase 1 jeweils von Tag 1 bis 14 vorgenommen. In Phase 2 und 3 wurde die klinische Untersuchung jeweils an Tag -1 und von Tag 1 bis 28 durchgeführt. 14 Tage nach Phase 3 erfolgte eine Nachuntersuchung. Die Beurteilungen von Kotabsatz, Harnabsatz (soweit möglich) und Futteraufnahme waren in der täglichen klinischen Untersuchung enthalten.

Das Körpergewicht der Hunde wurde während der Studie regelmäßig kontrolliert. Das Wiegen fand immer mithilfe der gleichen Waage statt, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Gewogen wurde an Tag -7 vor Studienbeginn, sowie in Phase 1 an den Tagen 1,7 und 14, in Phase 2 und 3 an den Tagen -1, 7, 14, 21 und 28, weiterhin 14 Tage nach Phase 3 im Rahmen der Nachuntersuchung.

---

### 3.1.3 LABORUNTERSUCHUNGEN

---

Eine bakteriologische und parasitologische Kotuntersuchung aller Hunde erfolgte insgesamt 3-mal während der Studiendauer. Die Probenentnahmen erfolgen im Zeitraum von Tag -35 bis -21 vor Studienbeginn und jeweils an Tag -3 in Phase 2 und 3.

Eine geringe Kotmenge wurde mit Hilfe eines sterilen Löffels in das dazugehörige sterile Probengefäß verbracht.

Von jedem Hund wurde jeweils eine Probe in das Institut für Parasitologie der Universität Gießen und eine Probe in das Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere der Universität Gießen geschickt.

Für die hämatologische und blutchemische Laboruntersuchung erfolgte die Blutentnahme durch Punktion der Vena cephalica mittels einer 20 Gauge Luer-Kanüle. Die Probe für die hämatologische Untersuchung wurde in ein Kalium-EDTA-Röhrchen (Fa. Sarstedt) gefüllt und die Probe für die chemische Untersuchung in ein Lithium-Heparin-Röhrchen (Fa. Sarstedt) gefüllt.

Die hämatologischen und blutchemischen Parameter wurden 1x vor Studienbeginn, sowie jeweils an Tag +1 nach Phase 1, 2 und 3. In Phase 2 und 3 wurden zusätzlich hämatologische und blutchemische Laboruntersuchungen jeweils an Tag 15 durchgeführt.

---

### 3.1.4 CASE REPORT FORM (CRF)

---

Im Rahmen dieser nach GCP durchgeführten Studie wurden alle Befunde in einzelnen Case Report Forms vermerkt und jeweils unterschrieben. Folgende CRF kamen zum Einsatz:

CRF "Einzelheiten zu den Tieren": Dokumentation von Tier Nummer, Tier ID (Identifikation), Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Ankunft in der Klinik, Datum des Studienbeginns.

CRF "Applikation" für Phase 1, 2 und 3: Dokumentation von Gewicht, Applikationsart, Dosis, Chargen-Nummer und Datum der Haltbarkeit.

CRF "Andere Behandlungen": Grund der Behandlung, Wirkstoff, Handelsname, Applikationszeit, -datum, -ort, -dosis, Chargen-Nummer und Datum der Haltbarkeit wurden dokumentiert.

CRF "Klinische Untersuchung" für Phase 1, 2 und 3: Dokumentiert wurden: Datum, Uhrzeit, Angaben zu: Körpergewicht, Körperinnentemperatur, Allgemeinbefinden, Schleimhäute, Haut- und Haarkleid, Lymphknoten, Herzkreislaufsystem, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Bewegungsapparat, Zentrales Nervensystem, Kotabsatz und Futteraufnahme.

CRF "Kotuntersuchung": Dokumentiert wurde das Datum der Probenentnahme, sowie die Ergebnisse der bakteriologischen und parasitologischen Untersuchungen.

CRF "Hämatologie": Dokumentiert wurden die Ergebnisse der hämatologischen Blutuntersuchung einschließlich der Angabe der Referenzbereiche und der Bewertung.

CRF "Blutchemie": Die Ergebnisse der blutchemischen Untersuchung einschließlich der Angabe der Referenzbereiche und der Bewertung wurden dokumentiert.

---

### 3.1.5 STATISTIK

---

Die gesammelten Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet.

---

## 3.2 WIRKUNGSSTUDIE

---

In dieser Studie wurde über einen Zeitraum von 60 Tagen die Wirkung von Pankreatin an Hunden mit nachgewiesener exokriner Pankreasinsuffizienz untersucht. Es wurden 15 Hunde aller Rassen mit einem Alter > 6 Monaten und beiden Geschlechtes eingeschlossen.

Die Hunde wurden aus der Patientenklientel niedergelassener Tierärzte rekrutiert.

Der Nachweis der EPI erfolgte durch eine TLI–Untersuchung des veterinärmedizinischen Labors Biocontrol in Ingelheim. Als sichere Diagnose wurde ein TLI-Wert <1µg/l festgelegt. Als Ausschlusskriterien galten weitere organische Erkrankungen, wobei die Beurteilung im Ermessen des Untersuchers lag.

Die Tiere sollten bestenfalls nicht mit Enzympräparaten vorbehandelt sein. Falls schon mit einer Enzymbehandlung begonnen wurde, musste diese für 14 Tage bis zum Studienbeginn abgesetzt werden. Die Studie wurde vom Hundebesitzer in dessen Umfeld durchgeführt.

Die Wirksamkeitsstudie wurde nach §8a nach Absatz 1 und 2 des Tierschutzgesetzes an das Regierungspräsidium Gießen gemeldet und erhielt die Bewilligungsnummer V54-19c20/15cGI18/17 16-2007A.

---

### 3.2.1 STUDIENABLAUF

---

Das veterinärmedizinischen Labor Biocontrol wurde wöchentlich angerufen um zu erfahren, ob Serum TLI-Werte <1 µg/l vorlagen. Nach telefonischer Einverständniserklärung des behandelnden Tierarztes und des Patientenbesitzers wurde ein gemeinsamer Termin (Besitzer, Patient, Untersucher, behandelnder Tierarzt) für die Erstuntersuchung (=Tag 0) vereinbart.

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden zuerst die allgemeinen Daten der Besitzer (Anschrift und Telefonnummer) und des Hundes (Signalement, Gewicht) festgehalten. In

der Anamnese mit den Besitzern wurde die bisherige Krankengeschichte (Symptomatik) bezüglich der EPI abgefragt.

Zusammen mit dem behandelnden Tierarzt fand eine Anamneseerhebung über bisherige Behandlungen statt, wie z.B. medikamentelle Therapien, Röntgenuntersuchungen, Ultraschalluntersuchungen etc. Anschließend wurde eine allgemeine und spezielle klinische Untersuchung inklusive Fotoaufnahmen durchgeführt.

Die Besitzer wurden ausführlich über die Verabreichung und Dosis von Pankreatin, das Ausfüllen des Tagebuchs, sowie über diätetische Maßnahmen und Fütterungsmanagement instruiert und beraten. Die Besitzer erhielten Pankreatin für insgesamt 6 Monate kostenlos für die Teilnahme an der Studie.

### Tagebuch

Über die gesamte Studiendauer von 60 Tagen wurde von den Besitzern ein Tagebuch geführt. Im allgemeinen Teil wurden Name und Anschrift des Besitzers festgehalten, sowie der Name des Hundes. Das Ergebnis des wöchentlichen Wiegens, der Einsatz von anderen Medikamenten während der Studienzeit, sowie Art und Management der Fütterung wurden ebenso im allgemeinen Teil notiert. Im täglich auszufüllenden Teil wurden folgende Parameter dokumentiert: Appetit, Allgemeinbefinden, Dosis des Pankreatins, Kotfarbe, Kotkonsistenz, Frequenz des Kotabsatzes, das Auftreten von Flatulenz, Kotmenge und Bemerkungen zu dem jeweiligen Tag. Diese Parameter wurden anhand einer Skala bewertet und notiert.

### Skala

Appetit: 1= sehr schlecht, 2= mäßig, 3= normal, 4= gesteigert

Allgemeinbefinden. 1= sehr schlecht, 2= mäßig, 3= normal, 4= sehr gut

Kotfarbe: 1= gelblich, 2= grünlich, 3= normal, 4= dunkel

Flatulenz: 1= ja, 2= nein

Kotkonsistenz: 1= flüssig, 2= breiig, 3= normal, 4= sehr fest

Frequenz: Häufigkeit des Kotabsatzes pro Tag

Kotmenge: 1= übermäßig, 2= normal

### Abschlussuntersuchung

Die Abschlussuntersuchung erfolgte an Tag 60 +/- 5. Wieder wurde ein Termin in der Praxis des behandelnden Tierarztes zusammen mit den Besitzern ausgemacht.

Es erfolgte die Anamneseerhebung (Symptomverlauf) über die Dauer der Studie mit den Besitzern.

Eine allgemeine und spezielle klinische Untersuchung inklusive Fotoaufnahmen wurde durchgeführt und das Tagebuch wurde dem Untersucher übergeben.

---

### 3.2.2 STATISTIK

---

Die Hauptparameter für die Auswertung waren Kotbeschaffenheit (Kotmenge, Kotfarbe und Kotkonsistenz) und Gewichtszunahme. Anhand der Bewertung der Entwicklung oben genannter Parameter sollte die klinische Wirksamkeit überprüft werden. Die klinische Wirksamkeit konnte bestätigt werden, wenn:

- die Kotbeschaffenheit der untersuchten Hunde sich an Tag 60 statistisch verbessert hat und
- die klinischen Symptome der EPI sich statistisch verbessert haben und eine Gewichtszunahme erfolgt ist.

Die Parameter „Körpermasse“ (Gewichtszunahme) und Kotabsatzfrequenz wurden zu Wochenmittelwerten zusammengefasst und auf statistisch signifikante Mittelwertsveränderungen über den Beobachtungszeitraum mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Programm: BMDP2V) überprüft. Für die restlichen, insbesondere ordinal skalierten Merkmale (Allgemeinbefinden, Appetit, Kotmenge, Dosisanpassung) wurden ebenfalls wöchentliche Mittelwerte gebildet und mithilfe des Friedman-Tests auf Konstanz getestet.

Das Signifikanzniveau der statistischen Testverfahren wurde generell auf  $\alpha=0,05$  festgelegt.

---

### 3.2.3 CASE REPORT FORM (CRF)

---

Alle Befunde wurden auf Case Report Forms notiert und unterschrieben.

CRF „Identifikation und Anamnese“: Hier wurden der Name des Tieres, Tiernummer, Geburtsdatum, Rasse, Geschlecht, TLI-Wert, Name und Anschrift der Besitzer und die Besitzeranamnese notiert.

CRF „Klinische Untersuchung, Tag 0“: Die Anamnese über Vorbehandlungen beim Haustierarzt, sowie Befunde über Körperinnentemperatur, Allgemeinbefinden, Schleimhautfarbe, Zustand der Haut und des Fells, Lymphknoten, Herz- und Kreislaufsystem, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Bewegungsapparat, zentrales Nervensystem und Appetit wurden dokumentiert.

CRF „Einzelheiten Pankreatin“: Dokumentation der Chargen-Nummer, des Haltbarkeitsdatums und der Start-Dosis des abgegebenen Pankreatins.

CRF „Klinische Untersuchung, Tag 60 +/-5“: Der Bericht über die Studienzeit, sowie Befunde über Körperinnentemperatur, Allgemeinbefinden, Schleimhautfarbe, Zustand der Haut und des Fells, Lymphknoten, Herz- und Kreislaufsystem, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Bewegungsapparat, zentrales Nervensystem und Appetit wurden dokumentiert.

### 3.3 RETROSPEKTIVE STUDIE ÜBER DIE THERAPIE DER EPI

---

In dieser Studie wurden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten untersucht. Die verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Enzympräparate wurden bezüglich der Langzeittherapie im Hinblick auf die Überlebenszeit verglichen.

Es wurden 61 Hunde aller Rassen ohne Altersbeschränkung eingeschlossen. Einziges Einschlusskriterium war eine nachgewiesene Pankreasinsuffizienz mit einem TLI-Wert  $<2,5 \mu\text{g/l}$ . Mit Hilfe des veterinärmedizinischen Labors Biocontrol und des IDEXX Labors wurden alle TLI-Messungen von Hunden im Zeitraum von 1998 – 2007 mit einem Messwert unter  $2,5 \mu\text{g/l}$  sowie die einsendende Praxis und die dazugehörige Telefonnummer zusammengestellt.

---

#### 3.3.1 STUDIENABLAUF

---

Nach Einverständniserklärung der betreffenden Praxis zur Datenweitergabe und Datenauswertung wurden die Praxen vom Untersucher kontaktiert. Zu dem betreffenden Hund wurden Fragen bezüglich der gesamten Zeit nach Diagnose der EPI gestellt sowie auch zur Symptomatik vor Diagnose. Die Fragen wurden anhand eines standardisierten Fragebogens gestellt und entweder telefonisch bearbeitet oder per Mail/Fax versendet.

Die gestellten Fragen bezogen sich auf:

- Rasse/Alter/Geschlecht/Gewicht (bestenfalls vor Diagnose)
- Zeitpunkt der Diagnose/Überlebenszeit/Euthanasie und Grund
- Klinik/Symptomatik
- Habitus zum Zeitpunkt der Diagnose
- Enzymtherapie
- Symptomatik (falls vorhanden) unter Therapie
- Zusatztherapie
- Zusätzliche Substitutionen (z.B. Cobalamin)
- Begleiterkrankungen
- Folgeerkrankungen
- Diät/Futter
- Einschätzung zum Therapieerfolg nach Skala ( 1= kein Erfolg, 2= mäßiger Erfolg, 3= guter Erfolg)

---

### 3.3.2 STATISTIK

---

Folgende Parameter wurden statistisch ausgewertet:

- Rasse/Alter/Geschlecht/Gewicht (Signalement)
- Alter bei Diagnose/Überlebenszeit/Euthanasie und Grund
- Enzymtherapie
- Zusatztherapie
- Zusätzliche Substitutionen (z.B. Cobalamin)
- Diät/Futter
- Einschätzung des Therapieerfolgs nach Skala

Die Überprüfung des Einflusses der Parameter (Signalement, Alter bei Diagnose, Überlebenszeit, Diät/Futter, Einschätzung des Therapieerfolgs) auf die Überlebenszeit erfolgte aufgrund des Vorkommens rechtszensierter Daten mithilfe des Cox'schen Regressionsmodells und der Verwendung der entsprechenden Routine aus dem Statistikprogrammpaket SPSS. Dieses Verfahren kann sowohl den Einfluss von quantitativen als auch von qualitativen Merkmalen auf die mittlere Überlebenszeit statistisch überprüfen. Da nur 38 (61%) der 61 beobachteten Patienten vollständige Informationen bezüglich aller einbezogenen Variablen besaßen (bei den restlichen 38% fehlte mindestens 1 Merkmal) wurde der Einfluss der verschiedenen unabhängigen Variablen auf die mittlere Überlebenszeit jeweils einzeln geprüft.

Einen Überblick über die eingesetzten Enzymtherapien gibt Tabelle 1. 2 Hunde erhielten keine Enzymtherapie.

|                        |    |
|------------------------|----|
| Pancrex (Pfizer)       | 16 |
| Almazyme (Astoral)     | 9  |
| Pankreatin (Albrecht)  | 6  |
| Petzym (Aristavet)     | 9  |
| Klatopan (Medistar)    | 4  |
| Creon (Solvay Pharma)  | 4  |
| Pankreatin (Rebopharm) | 1  |

**TABELLE 1: EINGESETZTE ENZYMPRÄPARATE**  
(OHNE MEHRFACHNENNUNGEN; 10 HUNDE WURDEN ENTWEDER MIT 2 PRÄPARATEN GLEICHZEITIG BEHANDELT ODER WECHSELTEN DAS PRÄPARAT)



## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 TOLERANZSTUDIE

In die Toleranzstudie wurden acht junge, erwachsene Hunde der Rasse Beagle eingebunden. Es handelte sich dabei um vier weibliche, kastrierte (wk) Tiere im Alter von 2 Jahren und vier männliche, kastrierte (mk) Tiere im Alter von 11 Monaten und 1  $\frac{3}{4}$  Jahren (Tabelle 2).

| Tier-ID | Geschlecht | Geburtsdatum | Einstellung | Beginn (Tag -7) | Ende       |
|---------|------------|--------------|-------------|-----------------|------------|
| 5142130 | mk         | 07.02.2006   | 08.10.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |
| 5145422 | mk         | 10.02.2006   | 22.10.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |
| H6C5380 | mk         | 14.03.2006   | 10.05.2007  | 05.11.2007      | 23.03.2008 |
| H5M9812 | mk         | 09.12.2007   | 10.05.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |
| H5M9375 | wk         | 10.12.2007   | 10.05.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |
| H5L9213 | wk         | 18.11.2005   | 10.05.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |
| H5L9171 | wk         | 14.11.2005   | 10.05.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |
| 4926285 | wk         | 25.05.2005   | 10.05.2007  | 05.11.2007      | 03.03.2008 |

**TABELLE 2: KENNZEICHNUNG UND WEITERE DATEN DER 8 BEAGLES**

In Phase 1 und 2 wurde bei einem Hund (6) ein geringgradig vergrößerter Lymphknoten (Ln. popliteus, rechts) festgestellt. Bei 2 Hunden trat vorwiegend in Phase 1 intermittierende Diarrhö auf. Bei den chemischen Blutuntersuchungen in Phase 1 bis 3 fielen bei allen Hunden intermittierend erhöhte Serumalbuminwerte bis zu 39,6 g/l (Referenzbereich: 26,0 – 33,0 g/l) auf. Eine Hyperphosphatämie intermittierend bis zu 1,92 mmol/l wurde bei 5 Hunden gemessen (Referenzbereich: 0,7 – 1,6 mmol/l). Die alkalische Phosphatase war bei 7 Hunden intermittierend bis zu 154 U/l erhöht und bei einem Hund kontinuierlich bis zu 212 U/l erhöht (Referenzbereich: <97 U/l). Erhöhte Harnstoffwerte wurden intermittierend bei 7 Hunden bis zu 11,59 mmol/l gemessen (Referenzbereich: 3,57 – 8,57) (s. Abb. 1). Die Werte für Kreatinin lagen an allen Messzeitpunkten bei allen Hunden im Referenzbereich (s. Abb. 2).

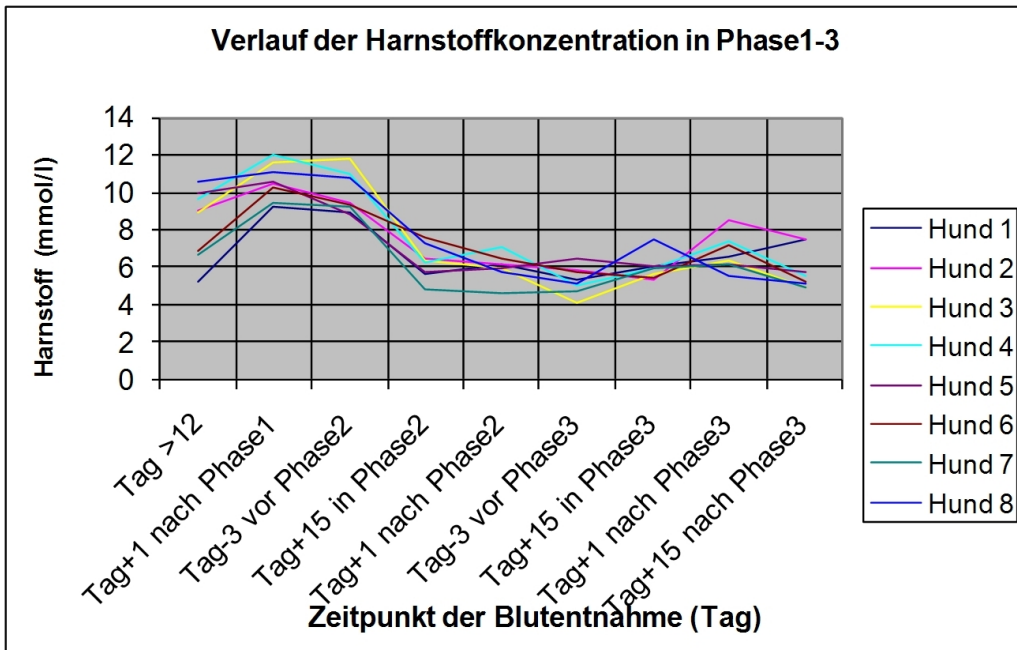


ABBILDUNG 1: HARNSTOFFKONZENTRATION IM BLUT (REFERENZBEREICH: 3,57 – 8,57 MMOL/L)

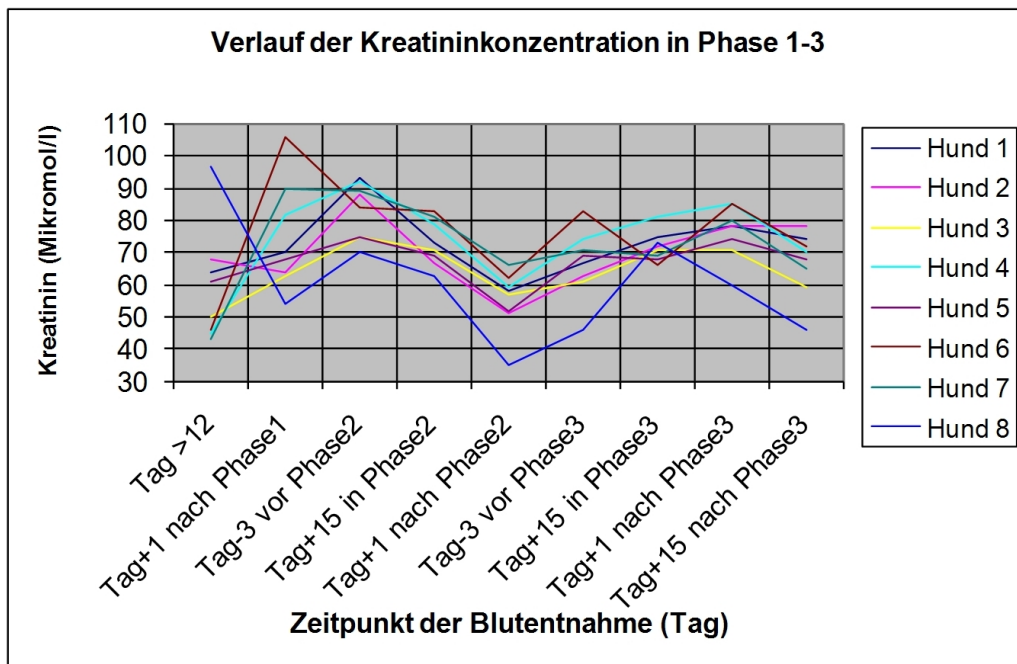


ABBILDUNG 2: KREATININKONZENTRATION IM BLUT (REFERENZBEREICH: 35 – 106 MMOL/L)

Erniedrigte Kaliumwerte wurden bei 4 Hunden bis zu 3,30 mmol/l gemessen (Referenzbereich: 3,6 – 5,35 mmol/l). Die Alanin-Aminotransferase-Werte waren bei einem Hund einmalig mit 68 U/l erhöht und bei einem Hund intermittierend bis zu 182 U/l, sowie einmal bis zu 164 U/l (Referenzbereich: < 55U/l). Eine Hypoglobulinämie trat bei 4 Hunden intermittierend bis zu 22,7 g/l und bei einem Hund einmalig mit 18,3 g/l auf (Referenzbereich: 27,0–44,0g/l). In fast allen Messungen mit Hypoglobulinämie bestand gleichzeitig eine Hyperalbuminämie mit Werten bis zu 38,7g/l (Referenzbereich: 26,0–33,0g/l) bei einem Totalprotein im Normbereich.

Die Natriumkonzentrationen verliefen bei allen Hunden außer Hund 1 und 7 im Referenzbereich. An Tag >12 (mindestens 12 Tage vor Studienbeginn) war bei Hund 7 der Wert geringgradig erhöht (153 mmol/l) und an Tag +1 nach Phase 2 war der Wert bei Hund 1 geringgradig (153 mmol/l) erhöht. Bei den Chloridkonzentrationen ergaben sich in keiner der Messungen Auffälligkeiten. Die hämatologischen Blutuntersuchungen in Phase 1 bis 3 zeigten folgende Abweichungen: Bei 3 Hunden wurden intermittierende Erhöhungen der Lymphozytenfraktion bis zu  $5,98 \times 10^9/l$  (Referenzbereich:  $1,0\text{--}3,6 \times 10^9/l$ ) festgestellt. Alle Hunde hatten eine erhöhte Hämoglobinkonzentration bis zu 15,0 mmol/l (Referenzbereich: 7,4–11,2 mmol/l). Die Anzahl der Leukozyten lag zu jedem Messzeitpunkt in allen drei Phasen bei allen Hunden im Referenzbereich von  $6,0\text{--}17,0 \times 10^9/l$ . Hund 3, 4 und 6 zeigten eine geringgradige Lymphozytose von  $3,41 \times 10^9/l$  an Tag -3 vor Phase 2;  $3,75 \times 10^9/l$  zum gleichen Messzeitpunkt bei Hund 4. Hund 6 hatte vor und während der gesamten Studie erhöhte Lymphozytenwerte, wobei der höchste Wert mit  $5,82 \times 10^9/l$  an Tag +1 nach Phase 1 gemessen wurde.

Der Verlauf des Körpergewichts unterlag physiologischen Schwankungen. Das mittlere Körpergewicht aller Hunde lag an Tag -7 vor Phase 1 bei  $13,4 \text{ kg} \pm 2,3 \text{ kg}$  (Angabe Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). An Tag 14 in Phase 1 lag es bei  $13 \text{ kg} \pm 2,1 \text{ kg}$ . An Tag -1 vor Phase 2 wogen die Hunde durchschnittlich  $13 \text{ kg} \pm 2,3 \text{ kg}$ . An Tag 28 in Phase 2 lag das Durchschnittsgewicht bei  $13,2 \text{ kg} \pm 2,1 \text{ kg}$ . An Tag -1 vor Phase 3 betrug das durchschnittliche Gewicht  $13,2 \text{ kg} \pm 2,2 \text{ kg}$  und an Tag 28 in Phase 3  $12,8 \text{ kg} \pm 2,4 \text{ kg}$ . Beim letzten Wiegen zwei Wochen nach Phase 3 wogen die Hunde durchschnittlich  $12,7 \text{ kg} \pm 2,4 \text{ kg}$ , also 0,7 kg leichter als zu Studienbeginn.

Die täglich überprüfte Atemfrequenz lag bei mindestens 16 Atemzügen pro Minute. Die höchste gemessene Atemfrequenz lag 32, im Durchschnitt bei allen Hunden in Phase 1 bei 22,7 Atemzügen pro Minute  $\pm 4,1$ . In Phase 2 waren es  $20,4 \pm 3$  Atemzüge pro Minute durchschnittlich und in Phase 3 wurden durchschnittlich  $21,8 \pm 3,1$  Atemzüge pro Minute gemessen.

Der Mittelwert der Pulsfrequenz aller Hunde an Tag -7 vor Studienbeginn lag bei  $109 \pm 15,4$  Schlägen pro Minute und an Tag 14 der Phase 1 waren es durchschnittlich  $117 \pm 11,7$  Schläge pro Minute. An Tag -1 vor Phase 2 wurde ein Mittelwert von  $107 \pm 14,8$  Schläge pro Minute gemessen und am letzten Tag von Phase 2 (Tag 28) waren es  $108 \pm 11,7$  Schläge pro Minute. An Tag -1 vor Phase 3 wurden  $115 \pm 10,5$  Schläge pro Minute im Mittelwert bei allen Hunden gemessen, während an Tag 28 der Phase 3  $107 \pm 6$  Schläge pro Minute bei allen Hunde als Mittelwert zu verzeichnen war.

## 4.2 WIRKUNGSSTUDIE

---

### 4.2.1 REKRUTIERUNG

---

Über die gesamte Dauer der Studie untersuchte das Labor Biocontrol 1145 Blutproben zur TLI-Bestimmung. Von diesen wurden 44 Proben mit einem Wert von  $< 1\mu\text{g/l}$  gemessen (entspricht 3,8 %). 28 Tierärzte, die eine dieser Proben eingesandt hatten, wurden kontaktiert und 19 waren einverstanden, die Besitzer um Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zu fragen. Von diesen Besitzern wurden 19 kontaktiert und 15 Besitzer haben schließlich zur Studienteilnahme eingewilligt.

---

#### 4.2.2 SIGNALEMENT

---

Das Signalement der teilnehmenden Hunde ist in Tabelle 3 beschrieben.

| Hund | Rasse               | Geburtsdatum | Körpergewicht an Tag 0 | Geschlecht |
|------|---------------------|--------------|------------------------|------------|
| 1    | DSH                 | 19.04.2004   | 27 kg                  | wk         |
| 2    | Mischling           | 04.12.2003   | 12.6 kg                | wk         |
| 3    | DSH                 | 21.10.2003   | 26.0 kg                | wk         |
| 4    | Mischling           | 13.03.2004   | 15.1 kg                | wk         |
| 5    | Chow-Chow           | 28.10.2006   | 25.7 kg                | w          |
| 6    | Rhodesian Ridgeback | 30.08.2005   | 33.3 kg                | m          |
| 7    | DSH                 | 03.06.2002   | 33.2 kg                | m          |
| 8    | JRT                 | 18.03.2007   | 7.2 kg                 | w          |
| 9    | DSH                 | 12.2005      | 37.7 kg                | mk         |
| 10   | DSH                 | 17.10.2006   | 26.6 kg                | w          |
| 11   | WHWT                | ca. 2003     | 6.2 kg                 | w          |
| 12   | DSH                 | 16.10.1998   | 37.6 kg                | m          |
| 13   | DSH                 | 12.2005      | 37.4 kg                | m          |
| 14   | DSH                 | 09.10.2005   | 26.3 kg                | wk         |
| 15   | Golden Retriever    | 04.2006      | 25.3 kg                | w          |

**TABELLE 3: SIGNALEMENT DER TEILNEHMENDEN HUNDE (W: WEIBLICH, M: MÄNNLICH, WK: WEIBLICH KASTRIERT, MK: MÄNNLICH KASTRIERT; DSH: DEUTSCHER SCHÄFERHUND, JRT: JACK RUSSEL TERRIER, WHWT: WEST HIGHLAND WHITE TERRIER)**

---

### 4.2.3 ANAMNESE

---

Bei 10 Hunden war der Appetit gesteigert. Das Allgemeinbefinden war bei 9 Hunden nur mäßig. Der Kot war bei 10 Hunden gelblich gefärbt und bei einem Hund grünlich. Unter Flatulenz litten 11 Hunde. Die Kotkonsistenz war bei 1 Hund flüssig und bei 14 Hunden breiig. Bei 14 Hunden war die Kotmenge übermäßig. 13 Hunde hatten an Körpergewicht abgenommen. 5 Hunde litten vorberichtlich unter abdominalen Schmerzen. 14 Hunde hatten eine gesteigerte Kotabsatzfrequenz (Tabelle 4). Die Veränderung der Kotabsatzfrequenz über die Dauer der Studie, die mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen überprüft wurde, war statistisch signifikant ( $p=0,034$ ).

| Parameter                     | Punkte |      |      |      |      |      |       |
|-------------------------------|--------|------|------|------|------|------|-------|
|                               | 1      | 2    | 3    | 4    | Ja   | Nein | Total |
| Appetit                       | n=0    | n=0  | n=5  | n=10 | N.B. | N.B. | n=15  |
| Allgemeinbefinden             | n=0    | n=9  | n=6  | n=0  | N.B. | N.B. | n=15  |
| Kotfarbe                      | n=10   | n=1  | n=4  | n=0  | N.B. | N.B. | n=15  |
| Flatulenz                     | n=11   | n=3  | N.B. | N.B. | N.B. | N.B. | n=14  |
| Kotkonsistenz                 | n=1    | n=14 | n=0  | n=0  | N.B. | N.B. | n=15  |
| Kotmenge                      | n=14   | n=1  | N.A. | N.A. | N.B. | N.B. | n=15  |
| Gewichtsabnahme               | N.B.   | N.B. | N.B. | N.B. | n=13 | n=2  | n=15  |
| Abdominaler Schmerz           | N.B.   | N.B. | N.B. | N.B. | n=5  | n=10 | n=15  |
| Gesteigerte Kotabsatzfrequenz | N.B.   | N.B. | N.B. | N.B. | n=14 | n=1  | n=15  |

**TABELLE 4: ANAMNESE DER TEILNEHMENDEN HUNDE** (N.B.: NICHT BEWERTBAR; PUNKTESYSTEM S. MATERIAL UND METHODEN)

---

#### 4.2.4 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AN TAG 0 UND TAG 60

---

An Tag 0 wurde bei 13 Hunden ein zu niedriges Körpergewicht festgestellt. Alle diese Hunde hatten an Tag 60 an Körpergewicht zugenommen. Bei einem Hund lag die Körperinnentemperatur an Tag 0 bei 39,2 °C. Die durchschnittliche Puls- und Atemfrequenz aller untersuchten Hunde war physiologisch. 3 Hunde hatten Fell- und/oder Hautprobleme an Tag 0, während an Tag 60 noch 2 Hunde Probleme mit Haut und/oder Fell aufwiesen. Ein Hund hatte einen geringgradig vergrößerten Kniekehlymphknoten an Tag 0. Auffälligkeiten des Bewegungsapparates wies ein Hund in Form einer Kniescheibenluxation auf, die auch nach der Studie noch vorhanden war. Ein Hund zeigte abdominalen Schmerz bei der klinischen Untersuchung an Tag 0.

| Parameter                                 | Tag 0             | Tag 60           |
|---|-------------------|------------------|
| Verringertes Körpergewicht                | n=13              | n=0              |
| Kardiale Auffälligkeiten                  | n=0               | n=0              |
| Respiratorische Auffälligkeiten           | n=0               | n=0              |
| Körperinnentemperatur > 39.0 °C           | n=1               | n=0              |
| Durchschnittliche Pulsfrequenz (± SD)     | 88,9/min (± 10,1) | 91,7/min (± 9,6) |
| Durchschnittliche Atemfrequenz            | 17,5/min (± 3)    | 17,2/min (± 3,3) |
| Auffällige Schleimhäute                   | n=0               | n=0              |
| Haut- und/oder Fellprobleme               | n=3               | n=2              |
| Auffällige Lymphknoten                    | n=1               | n=0              |
| Urogenitale Auffälligkeiten               | n=0               | n=0              |
| Auffälligkeiten<br>des Bewegungsapparates | n=1               | n=1              |
| Neurologische Auffälligkeiten             | n=0               | n=0              |
| Abdominaler Schmerz                       | n=1               | n=0              |

**TABELLE 5: KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN AN TAG 0 UND TAG 60 (N=ANZAHL DER HUNDE)**

---

#### 4.2.5 ANPASSUNG DES APPETITS

---

Der Appetit hat sich bei 2 Hunden von gesteigertem Appetit zu normalem Appetit entwickelt. Bei 6 Hunden blieb er entweder auf gesteigertem Maß oder verringertem Maß bis zum Ende der Studie und bei 5 Hunden war der Appetit durchgehend normal. Bei einem Hund verschlechterte sich der Appetit von normal zu sehr schlechtem Appetit in den letzten 3 Tagen vor Studienende (Tabelle 6). Die Veränderung des Appetits erwies sich mittels Friedman Test als nicht signifikant ( $p= 0,99$ ).

| Hund | Tag 1 | Tag 60 | besser/schlechter/normal/<br>n.n. |
|------|-------|--------|-----------------------------------|
| 1    | 4     | 4      | n.n.                              |
| 2    | 4     | 3      | besser                            |
| 3    | 4     | 4      | n.n.                              |
| 4    | 4     | 4      | n.n.                              |
| 5    | 3     | 3      | normal                            |
| 6    | 2     | 4      | n.n.                              |
| 7    | 4     | 4      | n.n.                              |
| 8    | 3     | 1      | schlechter                        |
| 9    | 3     | 3      | normal                            |
| 10   | 4     | 2      | n.n.                              |
| 11   | 3     | -      | abgebrochen                       |
| 12   | 3     | 3      | normal                            |
| 13   | 3     | 3      | normal                            |
| 14   | 3     | 3      | normal                            |
| 15   | 4     | 3      | besser                            |

**TABELLE 6: VERÄNDERUNG DES APPETITS DER TEILNEHMENDEN HUNDE** (1= SEHR SCHLECHT, 2= MÄSSIG, 3= NORMAL, 4= GESTEIGERT; N.N.= NICHT NORMALISIERT)



---

#### 4.2.6 VERÄNDERUNG DES KÖRPERGEWICHTS

---

Die durchschnittliche Zunahme des Körpergewichts aller Hunde während der Studie betrug 2,6 kg (SD: 1,3 kg). Zwei Hunde nahmen während der Studiendauer an Körpergewicht ab wobei Hund Nr. 5 1,7 kg verlor (Tabelle 7) und auch Hund 13 nahm 1,7 kg ab. Alle anderen Hunde hatten eine Zunahme von 0,8 kg bis 5,6 kg. Prozentual ausgedrückt gab es eine durchschnittliche Zunahme des Körpergewichts von 11, 2 % (SD: 5,3 %) mit einer Spanne von -6,7 % bis 23,6 %. Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen ergab, dass die Zunahme des Körpergewichts statistisch hochsignifikant war ( $p < 0,0001$ ).

| Hund | Gewicht Tag 0 (kg) | Gewicht Tag 60 (kg) | Gewichtsänderung<br>% |
|------|--------------------|---------------------|-----------------------|
| 1    | 27                 | 30.5                | 12.9                  |
| 2    | 12.6               | 13.8                | 9.5                   |
| 3    | 26                 | 28.6                | 10                    |
| 4    | 15.1               | 16.5                | 9.3                   |
| 5    | 25.7               | 24                  | -6.7                  |
| 6    | 33.3               | 36.5                | 9.6                   |
| 7    | 33.2               | 34                  | 2.4                   |
| 8    | 7.2                | 8.9                 | 23.6                  |
| 9    | 37.7               | 39.9                | 5.8                   |
| 10   | 26.6               | 29.5                | 10.9                  |
| 11   | 6.2                | abgebrochen         | abgebrochen           |
| 12   | 37.6               | 43.2                | 14.9                  |
| 13   | 37.4               | 35.7                | -6.1                  |
| 14   | 26.3               | 30.3                | 15.2                  |
| 15   | 25.3               | 28.0                | 10.7                  |

**TABELLE 7: VERÄNDERUNG DES KÖRPERGEWICHTS DER TEILNEHMENDEN HUNDE**

---

#### 4.2.7 VERÄNDERUNG DER KOTKONSISTENZ

---

Bei 4 Hunden mit anfangs bereits normaler Kotkonsistenz war die Konsistenz auch am Ende der Studie normal und ist somit gleich gut geblieben. Hund Nr. 6 hatte am Anfang der Studie eine breiige Kotkonsistenz sowie ebenfalls am Ende der Studie. Im Verlauf der Studie jedoch wurde an den meisten Tagen eine normale Kotkonsistenz dokumentiert. Bei 9 Hunden verbesserte sich die Kotkonsistenz im Laufe der Studie (Tabelle 8). Es konnte keine Signifikanz mittels Friedman-Test nachgewiesen werden ( $p=0,085$ ).

| Hund | Tag 1 | Tag 60      | besser/gleich/schlechter | Bemerkungen  |
|------|-------|-------------|--------------------------|--|
| 1    | 3     | 3           | gleich                   |  |
| 2    | 3     | 3           | gleich                   |  |
| 3    | 2     | 3           | besser                   |  |
| 4    | 1     | 3/2/1       | besser                   | 1x/Tag flüssig oder breiig                         |
| 5    | 3     | 3           | gleich                   |  |
| 6    | 2     | 2           | gleich                   | an den meisten Tagen der Studie normale Konsistenz |
| 7    | 2     | 3           | besser                   |  |
| 8    | 2     | 3           | besser                   |  |
| 9    | 2     | 3           | besser                   |  |
| 10   | 2     | 3           | besser                   |  |
| 11   | 2     | abgebrochen | abgebrochen              |  |
| 12   | 3     | 3           | gleich                   |  |
| 13   | 2     | 3           | besser                   |  |
| 14   | 2     | 3           | besser                   |  |
| 15   | 4     | 3           | besser                   |  |

**TABELLE 8: VERÄNDERUNG DER KOTKONSISTENZ (1= FLÜSSIG, 2= BREIIG, 3= NORMAL, 4= SEHR FEST)**

---

#### 4.2.8 VERÄNDERUNG DES ALLGEMEINBEFINDENS

---

Sieben Hunde wiesen am Anfang sowie am Ende der Studie ein gleich gutes Allgemeinbefinden auf. Sechs Hunde zeigten am Ende der Studie ein verbessertes Allgemeinbefinden (Tabelle 9). Bei einem Hund dokumentierten die Besitzer das Allgemeinbefinden am Anfang der Studie als „sehr gut“ und am Ende der Studie als „normal“. Die Veränderung des Allgemeinbefindens über den Zeitraum der Studie war im Friedman-Test nicht signifikant ( $p=0,54$ ).

| Hund | Tag 1 | Tag 60      | besser/gleich/schlechter | Bemerkungen                |
|------|-------|-------------|--------------------------|----------------------------|
| 1    | 4     | 4           | gleich                   |                            |
| 2    | 2     | 3           | besser                   |                            |
| 3    | 4     | 4           | gleich                   |                            |
| 4    | 2     | 4           | besser                   |                            |
| 5    | 3     | 3           | gleich                   |                            |
| 6    | 1     | 3           | besser                   |                            |
| 7    | 3     | 3           | gleich                   |                            |
| 8    | 2-3   | 2-3         | gleich                   | an den meisten Tagen:<br>4 |
| 9    | 3     | 3           | gleich                   |                            |
| 10   | 4     | 3           | schlechter               |                            |
| 11   | 3     | abgebrochen | abgebrochen              |                            |
| 12   | 1     | 1-2         | besser                   | an den meisten Tagen:<br>2 |
| 13   | 3     | 3           | gleich                   |                            |
| 14   | 3     | 4           | besser                   |                            |
| 15   | 3     | 4           | besser                   |                            |

**TABELLE 9: VERÄNDERUNG DES ALLGEMEINBEFINDENS** (1= SEHR SCHLECHT, 2= MÄSSIG, 3= NORMAL, 4= SEHR GUT)

---

#### 4.2.9 ANPASSUNG DER DOSIS VON PANKREATIN

---

Die Ausgangsdosis betrug 1-2 Kapseln/Mahlzeit (abhängig vom Körpergewicht). Dosisanpassungen während der Studie waren möglich und fanden bei acht Hunden statt (Tabelle 10). Die Anpassung der Dosis war statistisch nicht signifikant ( $p=0,14$ ).

| Hund | Ausgangsgewicht | Initiale Dosis (Kapsel/Mahlzeit) | Tag der Dosisänderung | Gewicht zum Zeitpunkt Dosisänderung | Neue Dosis (Kapsel/Mahlzeit) | Grund  |
|------|-----------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------|--|
| 1    | 27 kg           | 1                                | 37                    | 30 kg                               | 2                            | Futtermenge wurde erhöht   |
| 2    | 12.6 kg         | 1                                | Keine Änderung        | -                                   | -                            |  |
| 3    | 26 kg           | 1                                | Keine Änderung        | -                                   | -                            |  |
| 4    | 15.1 kg         | 1                                | 42                    | 16.1 kg                             | 2                            | Diarrhoe; Besserung nach Dosisänderung                               |
| 5    | 25.7 kg         | 1                                | 37-46                 | 24.5 kg                             | 2                            | Besitzer erhöhten ohne Rücksprache                                   |
| 6    | 33.3 kg         | 1                                | 8                     | 33.5                                | 2                            | Erhöhte Futtermenge, erhöhte Kotmenge; Besserung nach Dosisanpassung |
| 7    | 33.2 kg         | 1                                | 3                     | 33.2                                | 2                            | Diarrhoe; Besserung nach Dosisänderung                               |
| 8    | 7.2 kg          | 1                                | Keine Änderung        | -                                   | -                            |  |
| 9    | 37.7 kg         | 2                                | Keine Änderung        | -                                   | -                            |  |
| 10   | 26.6 kg         | 1                                | 32                    | 26.4                                | 2                            | Breieriger Kot, erhöhter Kotmenge; Besserung nach Dosisänderung      |
| 11   | 6.2 kg          | 1                                | abgebrochen           | abgebrochen                         | abgebrochen                  |  |
| 12   | 37.6 kg         | 1                                | 5                     | 40.1                                | 2                            | Erhöhte Futtermenge ("Barfen")                                       |
| 13   | 37.4 kg         | 1                                | 26                    | 36.0                                | 2                            | Gewichtsverlust  |
| 14   | 26.3 kg         | 1                                | Keine Änderung        | -                                   | -                            |  |
| 15   | 25.3 kg         | 1                                | Keine Änderung        | -                                   | -                            |  |

TABELLE 10: DOSISANPASSUNG IM LAUFE DER STUDIE

---

#### 4.2.10 STUDIENABBRÜCHE

---

Während der Studie traten nur bei einem Hund nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf, so dass Hund Nr. 11 aufgrund hochgradigen Juckreizes am gesamten Körper die Studie an Tag 28 abbrechen musste. Der Juckreiz trat ca. 20 Tage nach Studienbeginn auf und nahm stetig zu. Nachdem die Studie abgebrochen wurde, stand der Hund unter homöopathischer Therapie (Eichhornia). Zeitgleich wurde das Futter von Hills®, I/D auf Real Nature® umgestellt. Nach ca. 10 Tagen konnte ein Rückgang des Juckreizes verzeichnet werden. Ein Versuch, durch eine nochmalige Gabe von Pankreatin Juckreiz auszulösen fand nicht statt. Bei keinem der anderen teilnehmenden Hunde wurden Nebenwirkungen beobachtet.

---

#### 4.3 RETROSPEKTIVE STUDIE

---

##### Rekrutierung

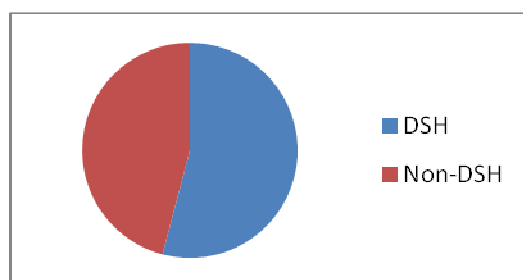
Es konnten Ergebnisse zu insgesamt 61 Hunden von den teilnehmenden Tierärzten erfragt werden.

##### Verteilung

Die Rassenverteilung (54,1% DSH inklusive DSH-Mix; 45,9% Non-DSH) ist in Tabelle 11 dargestellt.

| Rasse                         | Anzahl                       |
|-------------------------------|------------------------------|
| DSH                           | 27 (davon 4 altdeutsche DSH) |
| DSH-Mix                       | 6                            |
| Mischlinge                    | 9                            |
| Kavalier King Charles Spaniel | 4                            |
| WHWT                          | 3                            |
| Deutsche Dogge                | 2                            |
| Collie-Mix                    | 2                            |
| Collie                        | 1                            |
| Elo                           | 1                            |
| Eurasier                      | 1                            |
| PON                           | 1                            |
| Labrador                      | 1                            |
| Jack Russel Terrier           | 1                            |
| Cairn Terrier                 | 1                            |
| Berner Sennenhund             | 1                            |

**TABELLE 11: RASSENVERTEILUNG** (DSH: DEUTSCHER SCHÄFERHUND, WHWT: WEST HIGHLAND WHITE TERRIER, PON: POLSKI OWCZAREK NIZINNY)



**ABBILDUNG 3: VERTEILUNG VON DSH (DEUTSCHER SCHÄFERHUND) UND NON-DSH (ANDERE RASSE)**

Bezüglich der Einteilung in DSH und Non-DSH konnten mithilfe der Cox-Regression keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit festgestellt werden ( $p=0,19$ ).

Es fanden sich 36 weibliche (59%) und 25 männliche (41%) Hunde. In der Gruppe der männlichen Hunde waren 18 DSH und 7 Non-DSH vertreten. Der weibliche Anteil der Hunde bestand aus 15 DSH und 21 Non-DSH.

Das Geschlecht hatte in der Berechnung mithilfe der Cox-Regression keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,36$ ).

Das Durchschnittsalter bei Erstellung der Diagnose lag bei 5,0 Jahren (Standardabweichung: 3,2 Jahre). Der jüngste Hund war 5 Monate alt und der älteste Hund war 15 Jahre alt.

Es gab insgesamt 11 Euthanasien, davon 2 als Folge von EPI. Ein Hund starb eines natürlichen Todes. Bei 10 Hunden ist der Überlebensstatus unbekannt. Zum Zeitpunkt der Studie waren 39 Hunde noch am leben.

Das Alter bei Diagnosestellung hatte in der Berechnung mithilfe der Cox-Regression einen hochsignifikanten ( $p<0,001$ ) Einfluss auf die mittlere Überlebenszeit. Im Mittel waren die zum Zeitpunkt der Studie noch lebenden Hunde bei Diagnosestellung 3,8 Jahre (Standardabweichung: 2,4 Jahre) alt und die nicht mehr lebenden Hunde waren 8,1 Jahre (Standardabweichung: 2,5 Jahre) alt.

Die mittlere Überlebenszeit (Mittelwert) aller Hunde mit EPI nach Kaplan-Meier beträgt 112 Monate  $\pm$  8,1 Monate.

Unter Gewichtsverlust vor Diagnose litten 49 Hunde. 5 Hunde verloren laut Angabe der befragten Tierärzte kein Gewicht und bei 7 Hunden war der Gewichtsstatus gänzlich unbekannt.

Eine unterstützende Therapie in der Anfangszeit nach Diagnose wie z.B. antibiotische Therapie, erhielten 26 Hunde (42,6%). 35 Hunde (57,4%) erhielten zu keinem Zeitpunkt nach Diagnose zusätzlich Medikamente.

Substitutionen in Form von Cobalaminpräparaten erhielten 5 von 61 Hunden (8%).

38 Hunde (62,3%) wurden nach Diagnose mit einem speziellen Diätfutter gefüttert, 10 Hunde (16,4%) bekamen ein handelsübliches Futter. Bei 13 Hunden (21,3%) war die Fütterung unbekannt. Eine Fütterung mit speziellen Diätfuttermitteln hatte mittels Berechnung einer Cox-Regression basierend auf Daten zu 44 Hunden keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p=0,99$ ).

Der Therapieerfolg wurde in 35 Fällen (57,4%) als gut bewertet und in 15 Fällen (24,6%) als mäßig eingestuft. In 11 Fällen (18%) war der Therapieerfolg aufgrund mangelnder Verfolgbarkeit nicht bewertbar. Die Hunde, die mit einem mäßigen Therapieerfolg eingestuft wurden, waren im Mittel 6,2 Jahre (Standardabweichung:  $\pm 4,0$ ) alt bei Diagnose, während die als gut eingestuften Hunde im Mittel etwas jünger, nämlich 4,7 Jahre (Standardabweichung: 2,9 Jahre) bei Diagnose waren. Zwischen denen nach Therapieerfolg eingeteilten Gruppen war mittels Berechnung der Cox-Regression kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p=0,43$ ).

---

## 5. DISKUSSION

---

---

### 5.1 TOLERANZSTUDIE

---

Alle von der Norm abweichenden Ergebnisse dieser Studie waren klinisch nicht-signifikant und tolerierbar.

Hund Nr. 6 zeigte klinische Auffälligkeiten über fast den gesamten Beobachtungszeitraum. In Phase 2 war bei Hund Nr. 6 über einen Zeitraum von 20 Tagen der rechte Lymphonodus popliteus geringgradig vergrößert, aber nicht schmerzhaft. Dieser Lymphknoten blieb auch in der anschließenden Auswaschphase, sowie in Phase 3 geringgradig vergrößert und weiterhin nicht schmerzhaft. Auch in der Abschlussuntersuchung 14 Tage nach Studienende zeigte sich der Lymphknoten geringgradig vergrößert. Daraufhin wurde eine zusätzliche Phase 3 für 14 Tage bei Hund Nr. 6 durchgeführt, in welcher der Lymphknoten weiterhin bis Tag 13 geringgradig vergrößert war. Danach waren keine klinischen Auffälligkeiten zu verzeichnen. Die zytologische Untersuchung von aspiriertem Zellmaterial des Lymphknotens erwies eine granulomatöse Lymphadenitis, die am Ende der zusätzlichen Phase 3 ohne medikamentelle Therapie abklang. Hinweis auf einen ursächlichen Zusammenhang mit der klinischen Studie bestanden zu keinem Zeitpunkt. Es gab keine signifikant klinisch auffälligen Befunde der Vitalfunktionen und der Labordiagnostik bei allen Hunden während der gesamten Beobachtungsdauer. Einige Hunde zeigten intermittierende, meist breiige Diarrhoe, vor allem in Phase 1. Mögliche Gründe hierfür sind bestimmte Stressfaktoren, die durch die veränderten Umweltbedingungen, wie z.B. das Einsperren während der Behandlungszeit, um den Kot- und Urinabsatz genauer bestimmen zu können. Diese Umstände wurden in Phase 2 verbessert, so dass die Hunde für wenigstens eine kurze Zeit des Tages ihren gewohnten Auslauf hatten. An wenigen Tagen wurde bei einigen Hunden eine geringgradig erhöhte Körpertemperatur gemessen. Dies vermag auf eine vermehrte Aufregung während der Untersuchung zurückzuführen sein. Die Fälle mit einer erhöhten Serumalbuminkonzentration sind sehr wahrscheinlich auf eine milde Dehydratation zurückzuführen, denn es gab keine klinischen Befunde, die auf ein klinisch auffälliges Geschehen hindeuteten. Eine verminderte Wasseraufnahme ohne einen bestimmten Grund oder das Spielen mit Wassernäpfen und Umstoßen dieser, könnten mögliche Erklärungen sein. Die weiteren Auffälligkeiten der biochemischen Serumanalyse, wie Hyperphosphatämie und eine erhöhte alkalische Phosphatase können auch altersbezogen sein (Ikeuchi et al 1991). Eine geringgradige Hypoglobulinämie bei gleichzeitiger geringgradiger Hyperalbuminämie bei normalen Totalproteinwerten spricht eher für eine nicht ausgeglichene rechnerische Bestimmung der Proteinkomponenten, da die Werte in keinem klinisch auffälligen Zusammenhang stehen und die Werte bei den betroffenen Hunden in anderen Messungen auch im Referenzbereich lagen.

An Tag >12 vor Studienbeginn wurden geringgradig erhöhte Harnstoffwerte gemessen und auch an den zwei folgenden Messungen bei den Hunden Nr. 2, 3, 4, 5 und 8. Die Werte waren aufgrund irrtümlicher Fütterungen vor der Blutabnahme erhöht. Der geringgradig verringerte Kaliumspiegel bei einigen Hunden in verschiedenen Messungen ist unerheblich. Dieses steht in keinem klinisch auffälligen Zusammenhang und ist am wahrscheinlichsten mit physiologischen Schwankungen zu erklären, wobei auch die anderen Messungen bei allen Hunden immer im unteren Referenzbereich lagen. Die geringgradige Lymphozytose, sowie die geringgradig erhöhte Hämoglobinkonzentration, die bei einigen Hunden zu verzeichnen war, können physiologisch bedingt sein im Rahmen eines Stressblutbilds. Bei Hund Nr. 6, der wie oben schon erwähnt, einen vergrößerten Lymphknoten über einen



längeren Zeitraum aufwies, kann die erhöhte Anzahl an Lymphozyten ein Anzeichen für eine Entzündung innerhalb des tributären Einzugsgebietes des Lymphknotens sein. Nicht erklärbar sind die geringgradig erhöhten Alanin-Aminotransferase-Konzentrationen, die bei den Hunden 3, 4 und 7 auftraten, weil alle Hunde während der gesamten Studiendauer klinisch gesund waren. Darüber hinaus waren die Messungen schon vor Studienbeginn bei allen drei Hunden erhöht sowie nochmals bei Hund Nr. 7 am Ende der Auswaschphase nach Phase 1.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die klinischen Befunde und Laborbefunde nicht gegen eine Applikation, bzw. die Toleranz der Applikation von Pankreatin sprechen. Untolerierbare Befunde wurden nicht erhoben. Es wurde kein Nachweis für eine Unverträglichkeit von Pankreatin festgestellt. Auf der Basis, der erwiesenen Verträglichkeit der Applikation einer Einfach-, Zweifach- und Dreifach-Dosis konnten die Patienten für die Wirksamkeitsstudie ausgewählt werden.

## 5.2 SIGNALEMENT WIRKUNGSSTUDIE/RETROSPEKTIVE STUDIE

---

Die in der Wirkungsstudie eingeschlossenen Hunde repräsentieren die typische Population der betroffenen Hunde mit EPI. Der DSH ist mit 53% die am häufigsten betroffene Rasse. Diese Beobachtung deckt sich mit der von früheren Studien, in denen der DSH mit 57% vertreten war (Batchelor et al., 2007a) bzw. 59,9% (Batchelor et al., 2007b) und 66,1% (Hall et al., 1991). Für DSH und den Langhaar-Collie wird ein autosomal-rezessiver Erbgang beschrieben (Moeller et al., 2002; Wiberg et al., 1999). Auch in der retrospektiven Studie ist der DSH mit 54,1% am häufigsten vertreten und der DSH-Mix noch mit 9,8%.

Laut Literaturangaben liegt das Vorkommen von EPI bei anderen Rassen beim West Highland White Terrier (WHWT) bei 7% und bei Mischlingen bei 10% (Batchelor et al., 2007a). Auch diese Beobachtungen decken sich mit der Wirkungsstudie, in der der WHWT mit 7% und der Mischling mit 13% vertreten waren. Auch in der retrospektiven Studie waren Mischlinge mit 14,8% vertreten. Bei Batchelor et al. (2007b) war der WHWT etwas weniger häufig, nämlich mit 4% vertreten. Es ist anzunehmen, dass der WHWT deshalb relativ häufig vorkommt, weil er auch in der Gesamtpopulation anscheinend häufiger als andere Rassen vertreten ist. Ein genetischer Zusammenhang konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Der Cavalier-King-Charles-Spaniel, der bei Batchelor et al. (2007a) mit 9%, sowie bei Batchelor et al. (2007b) als auch Hall et al. (1991) mit 6% vertreten war, konnte in der retrospektiven Studie zu 6,6% verzeichnet werden. Für den Cavalier-King-Charles-Spaniel wurde bereits eine Prädisposition beschrieben (Williams, 1990). 2005 beschrieben Watson et al. eine Prädisposition des CKCS für eine chronische Pankreatitis, welche auch wiederum ein häufigeres Auftreten der EPI bei dieser Rasse erklären könnte.

Das Durchschnittsalter in der retrospektiven Studie liegt mit 5,0 Jahren etwas höher als in vergleichbaren Studien (Batchelor et al., 2007a: 3 Jahre für DSH und 4 Jahre für Non-DSH; Batchelor et al., 2007b: 3,5 Jahre) und auch höher als in der Wirkungsstudie mit 3,8 Jahren. Bei Hall et al. (1991) wurde beschrieben, dass über 60 % der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Diagnose 5 Jahre alt waren. Denkbar wäre, dass 1991 die Diagnose EPI noch nicht so etabliert unter den Praktikern war und die Hunde möglicherweise recht spät diagnostiziert wurden. Möglicherweise sind auch in dieser Studie ein Großteil der Hunde der retrospektiven Studie recht spät diagnostiziert worden oder der TLI-Wert wurde möglicherweise in einigen Fällen erst später nach Therapiebeginn zur Bestätigung der Diagnose gemessen. Da Enzympräparate heutzutage in fast jeder Praxis zur

Standardmedikamentenausstattung gehören, wird dies oft schon vor diversen Labortests gegeben.

Weibliche Hunde sind interessanterweise in früheren Studien überrepräsentiert (Hall et al, 1991: 60%; Batchelor et al, 2007a: 58 %; Batchelor et al, 2007b: 56,6%), so auch in der Wirkungsstudie (67%). Dies ist überraschend, da die genetische Korrelation bei DSH und RCC nachgewiesenermaßen auf autosomaler Basis beruht (s.o.). Es ist möglicherweise anzunehmen, dass einerseits die Entwicklung einer PAA zu einer EPI bei den Hündinnen eher, bzw. häufiger stattfindet. Auf der anderen Seite, könnte es in der Gruppe der Non-DSH, bzw. Non-RCC, die keine erblich bedingte PAA haben, aus immunologisch bedingten Gründen, eher die Hündinnen betreffen, die eine PAA, bzw. eine daraus resultierende EPI entwickeln oder aus anderen Gründen (z.B. Pankreatitis) eine EPI entwickeln. In einigen Studien wird als Ursache einer PAA auch eine immunologisch bedingte Reaktion in Betracht gezogen (Wiberg et al. 1999/2000), welche wiederum auch als geschlechts- und hormonabhängig diskutiert wird (Garden, 2010).

Auch in der retrospektiven Studie sind weibliche Hunde mit 59% überrepräsentiert. Interessant ist auch das Ergebnis bezüglich der Geschlechterverteilung unter den DSH, in dem der männliche DSH bei Hall et al. (1991) mit 52% und in der vorliegenden Studie mit 54,5% leicht überrepräsentiert ist. Die Tatsache, dass bei Batchelor et al. (2007a und b) der weibliche DSH mit 53%, bzw. 50,8% leicht überrepräsentiert ist, lässt allerdings nicht auf einen grundlegenden Zusammenhang schließen. Der Zusammenhang der hier ebenfalls weiblich stärker vertretenen Gesamtpopulation bestärkt die Annahme einer geschlechtlichen Disposition einer immunologisch bedingten PAA. Das Vorliegen der signifikanten Überrepräsentation der männlichen DSH (54,5%) gegenüber den Non-DSH (25%) steht hier allerdings im Gegensatz zu oben erwähntem geschlechtsabhängigen Einfluss der immunologisch bedingten PAA, was höchstens den Schluss zulässt, dass eine immunologisch bedingte PAA eher die Non-DSH-Rassen betrifft.

### 5.3 WIRKUNGSSTUDIE

---

Die EPI wurde durch eine TLI-Bestimmung mittels Radioimmunoassay diagnostiziert. Die Serum-TLI-Messung hat sich als sehr probate Methode zur Diagnostik schwerer pankreatischen Dysfunktionen mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % erwiesen (Wiberg, 2004; Spillmann, 2003). Nach Literaturangaben (Batchelor 2007b) wurden 8,6 % der gesammelten Proben mit einem Wert unter 2,5µg/l gemessen. In der vorliegenden Studie lagen 4% der gesamten Proben bei einem Wert von unter 1µg/l. Die Angaben sind also durchaus vergleichbar, wenn man bedenkt, dass zur sicheren Diagnose einer nicht mehr kompensierten EPI ein TLI-Wert von <1µg/l benötigt wird. Ein Wert <2,5µg/l ist als „cut-off-Wert“ zur Diagnose der EPI zu verstehen.

Die am häufigsten in der Anamnese erhobenen klinischen Symptome waren Diarrhö (100%), Gewichtsverlust (87%), gesteigerter Appetit (67%) und abdominaler Schmerz (33%). Diese Berichte stehen in guter Übereinstimmung mit einer früheren Studie, die über folgende Häufigkeit der klinischen Symptome in der Anamnese bei Hunden mit EPI berichtet: Diarrhö 95%, Gewichtsverlust 87% und gesteigerter Appetit 52% (Batchelor et al., 2007a). Auch bei Wiberg et al. (1998) waren die Prävalenzen der klassischen gastrointestinalen Symptome, die eine EPI kennzeichnen höher als in der Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Studie normalisierte sich der Appetit nur bei 2 von 14 Hunden, wobei nur 8 von 14 Hunden initial einen abnormalen (entweder gesteigerten oder verringerten)

Appetit hatten. In der Studie von Batchelor et al. (2007a) wurde bei 52% der Hunde noch ein gesteigerter Appetit nach Therapie festgestellt, sowie normaler Appetit bei 35% und verringerter Appetit bei 12%. Hier waren es nach erfolgter Therapie nach Studienende noch 36% der Hunde, die einen gesteigerten Appetit aufwiesen, 50% mit normalem Appetit und 14% mit verringertem Appetit. Sehr wahrscheinlich ist der Parameter „Appetit“ recht schwierig durch die Besitzer zu bewerten, da er zu subjektiv ist und kann daher nicht zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit für Pankreatin bei Hunden mit EPI in Betracht gezogen werden.

13 von 15 Hunden zeigten nach Therapie eine Gewichtszunahme. Hund Nr. 5, sowie Hund Nr. 13 zeigten einen Gewichtsverlust von je 1,7 kg bei Studienende. Wichtig zu wissen ist jedoch, dass beide Hunde zu Studienbeginn ein normales Körpergewicht hatten. Bei Hund Nr. 5 war die Zeit zwischen dem Auftreten und der EPI-Diagnose mit sofortigem Behandlungsbeginn sehr kurz. Zusätzlich litt Hund Nr. 5 in der Zeit vor und während der EPI-Diagnose an beidseitiger Patellaluxation, welche die Aktivität des Hundes in dem Zeitraum deutlich herabsetzte. Beginnend mit der Pankreatin-Therapie wurde auch eine homöopathische Therapie der Patellaluxation eingeleitet. Der Hund wurde während des Studienzeitraums deutlich aktiver und konnte mehr belastet werden, was die 1,7 kg Gewichtsreduktion erklären könnte.

Hund Nr. 13 war schon einige Jahre mit zwei anderen Enzymprodukten vorbehandelt worden. Die Besitzer waren nicht zufrieden mit dem Präparat, da der Hund noch etwas zunehmen sollte und sich die Konstitution des Hundes verbessern könnte. Außerdem litt der Hund immer wieder unter intermittierender Diarrhö. In der Erstuntersuchung stellte sich jedoch heraus, dass der Hund entgegen der Meinung der Besitzer Normalgewicht hatte. Während der ersten Studienwoche verlor der Hund jedoch 2,5 kg. Dies lässt sogar den Schluss zu, dass die Besitzer sich möglicherweise nicht an die Bedingung, das vorherige Enzympräparat für 14 Tage vor Studienbeginn abzusetzen, gehalten haben und der Hund durch die Umstellung in der ersten Woche plötzlich diesen Gewichtsrückgang, bedingt durch die auffällige Diarrhö auch in dieser Woche hatte. Der Hund nahm im Verlauf der Studie zwar an Körpergewicht zu, erreichte aber nicht mehr sein Ausgangsgewicht. Trotz allem bewerteten die Besitzer Pankreatin als effizienter als das vorherige Produkt, da die Kotkonsistenz sich nach kurzer Zeit auf einem stabilen Niveau einpendelte und der Hund zugänglicher für sportliche Aktivitäten war. Da die Besitzer mehr Sport als vor Studienbeginn mit dem Hund trieben, ist dies eine weitere Erklärung für die zögerliche Gewichtszunahme während der Studie.

Anderen Studienberichten zufolge waren 2% der betroffenen Hunde übergewichtig zum Zeitpunkt der Diagnose, 11% hatten Normalgewicht und 87% waren untergewichtig (Batchelor et al. 2007a). Nach 3 Monaten Behandlung waren 3% der Hunde übergewichtig, 47% hatten Normalgewicht und noch 50% der Hunde waren untergewichtig obwohl der Appetit und der Allgemeinzustand sich verbessert hatten.

In der vorliegenden Studie waren zu Studienbeginn 18% der Hunde normalgewichtig und 82% der Hunde hatten Untergewicht, was sich in etwa mit o.g. Studie deckt. In der Abschlussuntersuchung zu Studienende hatten in der vorliegenden Studie jedoch 93% der Hunde ihr Normalgewicht nach nur 2 Monaten Behandlung erreicht.

Die Kotkonsistenz verbesserte sich während der Studie bei allen Hunden, die vor Studienbeginn eine schlechte Kotkonsistenz bzw. Diarrhö zeigten. Trotzdem gab es einige Perioden in denen sich immer wieder bei manchen Hunden die Kotkonsistenz verschlechterte. Hund Nr. 5 hatte über 2 Tage während der Studienperiode eine breiige

Kotkonsistenz, die sich aber ohne weitere Behandlung wieder normalisierte. Für Hund Nr. 9 und 10 kann angenommen werden, dass sie während der Studie kurzzeitig unter einem gastrointestinalen Infekt litten, der die Durchfallperiode verursachte. Dies wurde antibiotisch behandelt (Hund Nr. 9: Trimetoprim/Sulfadoxin über 5 Tage, Hund Nr. 10: Metronidazol über 10 Tage) woraufhin sich auch hier die Kotkonsistenz wieder normalisierte. Hund Nr. 6 und 7 hatten immer wieder eine schlechtere Kotkonsistenz, die sich aber ohne weitere Behandlung jeweils verbesserte. Bei Hund Nr. 4 verbesserte sich Kotkonsistenz schließlich nach der Hälfte der Studienzeit als eine Futterumstellung auf „Digestive Low Fat“ (Royal Canin) erfolgte. Bei Hund Nr. 8 entschied sich der behandelnde Tierarzt zur Gabe von Bariumsulfat mit dem Futter, so dass sich hier 4 Wochen nach Studienbeginn eine Verbesserung, bzw. Normalisierung der Kotkonsistenz einstellte.

Im Gegensatz zu einer Studie von Batchelor et al. (2007a), in der 95% der Hunde zu Beginn Durchfall zeigten, waren es in dieser Studie nur 67%. Ein Grund dafür liegt wahrscheinlich in prädiagnostischen Behandlungen, wie z.B. Antibiotika oder diätetische Futterumstellungen, welche die Kotkonsistenz doch für eine kurze Zeit verbessern können. Bei Hall et al. (1991) wurde für 55% der Hunde angegeben, dass nur manchmal Durchfall besteht, 28% hatten  $\geq 1$  bis  $2x$ /Monat Durchfall und 17%  $\geq 1 - 2x$ /Woche. Interessanterweise konnte in der Studie von Batchelor et al (2007a) eine Kotverbesserung bei 16% der Hunde festgestellt werden und in der vorliegenden Studie lag die Quote bei 64%. Generell kann man sagen, dass eine früh diagnostizierte EPI wesentlich unkomplizierter im Therapiemanagement verläuft und sehr spät diagnostizierte Fälle öfter Schwankungen bei der Kotkonsistenz aufwiesen und allgemein anfälliger für Diarrhö waren. Ein Grund dafür sind möglicherweise bakteriellen Dysbalancen im Gastrointestinaltrakt, die sich nach einiger Zeit einer EPI bei Verdauungsproblemen einstellen können.

In Bezug auf das Allgemeinbefinden zeigte sich nur bei einem Hund (Nr.12) keine Verbesserung. Das Allgemeinbefinden wurde seitens des Besitzers am häufigsten als mäßig eingestuft. Gleichzeitig mit der EPI wurde bei diesem Hund jedoch auch eine Anaplasmose diagnostiziert, welche direkt nach Diagnose antibiotisch behandelt wurde (Doxycyclin über 4 Wochen). Darüber hinaus war der Hund der älteste teilnehmende Hund (ca. 10 Jahre) und wurde seitens des Besitzers aufgrund seiner verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit als in schlechter Verfassung beurteilt, welches man nicht ausschließlich als ein Nichtansprechen auf Pankreatin bewerten kann, sondern in Kombination mit den anderen Einflüssen bewerten sollte.

Bei einer festgelegten Startdosis von 1 Kapsel pro Mahlzeit konnten klinische Verbesserungen und Gewichtszunahmen in 6 Fällen (43%) beobachtet werden. In 8 Fällen (57% der Hunde) wurde die Startdosis aufgrund mangelnder klinischer Verbesserung erhöht, bzw. angepasst. Im Gegensatz dazu fand bei Wiberg et al, (1998), eine Dosiserhöhung nur bei 23% der Hunde statt und es gab sogar eine Dosisreduktion bei 18% der Hunde, die in vorliegender Studie gar nicht erfolgen konnte. In einer anderen Studie (Hall et al, 1991) wurde die Dosis in 23 von 51 Fällen mit unzureichendem Therapieansprechen erhöht, wobei daraufhin eine Besserung in 10 Fällen eintrat. Die Beobachtungen der vorliegenden Studie zeigten, dass ab einem Körpergewicht ab ca. 20 kg die Dosis auf 2 Kapseln pro Mahlzeit erhöht werden musste, um eine ausreichende Verwertung der aufgenommenen Nährstoffe zu erzielen.

Ein Hund musste von der Studie ausgeschlossen werden, denn er zeigte nach kurzer Zeit einen starken nicht lokalisierbaren Juckreiz. Da jedoch keine Provokationsprobe nach dem

Absetzen stattfand, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass dies durch Pankreatin ausgelöst wurde. Sonstige Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden.

Eine in der Literatur beschriebene Nebenwirkung sind Blutungen und Ulzerationen in der Mundhöhle (Snead, 2006) in Verbindung mit einer pulverförmigen Applikation von Verdauungsenzymen, welche eine lokale Verdauung von Proteinen in der Mundhöhle auslösen soll. Aufgrund der Granularität von Pankreatin wurde diese Nebenwirkung bei den Hunden dieser Studie nicht gesehen und es ist auch nicht damit zu rechnen, dass eine solche Komplikation auftreten wird.

---

#### 5.4 RETROSPEKTIVE STUDIE

---

In dieser Studie wurden rückblickend Hunde mit EPI verglichen und bezüglich der Populationsmerkmale, der Symptomatik und dem Therapieansprechen ausgewertet.

Der Zusammenhang des Alters bei Diagnose mit dem Therapieerfolg ist schlüssig. Hunde, die bei Diagnosestellung jünger sind, haben eine bessere Prognose. Passend dazu ist der positive Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und dem Alter bei Diagnose ( $p < 0,001$ ).

Literaturangaben zum Gewichtsverlust als klinisches Symptom finden sich in einer Studie von Wiberg et al. (1998), welche allerdings nur Hunde der Rasse DSH und RRC vergleicht. Auch wird in Wibergs Studie nicht der Gewichtsverlust allgemein bewertet, sondern es findet eine Einstufung der EPI-Gruppe in „übergewichtig“, „normal“ und „dünn“ statt. 21% der Hunde wurden als „dünn“ eingestuft und 75% als „normal“. In der vorliegenden Studie wurde ein Gewichtsverlust ohne eine Einstufung in o.g. Parameter in 80% der Fälle angegeben. Die Angaben sind im vorliegenden Fall allerdings eher subjektiv zu bewerten, da bei 46% aller Hunde mit Gewichtsverlust die genaue Anzahl in Kilogramm unbekannt war und die Angabe auf Schätzungen beruht.

Ein spezielles Diätfutter oder selbst zubereitetes Futter erhielten knapp 2/3 der Hunde und bei Hall et al. (1991) etwas mehr als 2/3 (69,9%). Bei Batchelor et al. (2007a) waren es knapp über die Hälfte (51%) der Hunde, die ein spezielles Futter bekamen. Diese Zahlen zeigen, dass eine spezielle Ernährung für die meisten Tierärzte mit zur erforderlichen Therapie gehört.

Eine Zusatzbehandlung in Form von Medikamenten, wie z.B. Antibiotika erfolgt insgesamt weniger häufig (42,6%) als bei Wiberg et al, 1998 (62%).

Interessanterweise erfolgt erstaunlich selten (in 8% der Fälle) eine parenterale Cobalaminsubstitution. Auch bei Batchelor et al. (2007a) wurde diese nur bei 3% der Hunde verzeichnet. Während bei Wiberg et al. (1998) von 62% der insgesamt mit Zusatzmedikation behandelten Hunde 41% Cobalaminsubstitutionen bekamen. Denkbar wäre, dass inzwischen öfter der Cobalaminspiegel im Serum gemessen wird und nur noch bei Bedarf substituiert wird. Allerdings ist die Zahl dennoch sehr niedrig dafür, dass ein Cobalaminmangel aus einer EPI resultieren kann (Engelhard und Breves, 2000; Batt und Morgan, 1982) je nach Stadium der Erkrankung. Da in den meisten Studien, wie in dieser auch, nur erkrankte Tiere mit TLI-Werten  $< 1 \mu\text{g/l}$  oder wenigstens  $< 2,5 \mu\text{g/l}$  eingeschlossen werden, ist allerdings ein fortgeschrittenes Stadium gegeben. Möglicherweise wird der Cobalaminsubstitution in der Therapie nicht genug Wert beigemessen.

Die Zahl der Euthanasien (18%) liegt in der vorliegenden Studie merklich unter der Anzahl in anderen Studien (Hall et al. 1991: 26%). Dafür ist die Zahl der Überlebenden mit 64% in der vorliegenden Studie (zum Zeitpunkt der Studie) zu 66% bei Hall et al (24 Monate nach Diagnose) sehr ähnlich. Die Diskrepanz könnte durch den relativ großen (16%) Anteil der Hunde entstehen, deren Überlebensstatus unbekannt ist. Die Überlebenszeit in der vorliegenden Studie liegt mit 112 Monaten deutlich höher als in z.B. bei Batchelor et al (2007a) mit 63 Monaten, wobei in der vorliegenden Studie der Mittelwert berechnet wurde und bei Batchelor et al der Median.

Der Therapieerfolg wurde in mehr als der Hälfte aller Fälle (57,4%) als gut oder sehr gut eingestuft, was auch für vergleichbare Studien (Batchelor et al, 2007a: 60%; Hall et al, 1991: 64%) zutrifft. Bei Wiberg et al, 1998 waren es immerhin noch 47%, die als gut oder exzellent eingestuft wurden, 33% als mäßig und 20% als schlecht. In vorliegender Studie wurde die Therapie in keiner der Fälle als schlecht eingestuft, sondern bei z.B. zeitnahe Euthanasie (aus diversen Gründen) als nicht bewertbar eingestuft, genau wie z.B. bei mangelnder Verfolgung durch Tierarztwechsel. Auch wenn die Bewertung der Therapie einen doch sehr subjektiven Parameter darstellt, kann man auf Grundlage vorliegender Ergebnisse, sowie der Ergebnisse aus den Literaturrecherchen davon ausgehen, dass Hunde mit EPI vorsichtige Therapiechancen haben und somit auch eine vorsichtige Prognose.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

---

In der Gesamtheit befasste sich das Dissertationsvorhaben mit den verschiedenen Aspekten der Behandlung der EPI, die jeweils in Substudien unterteilt wurden.

Vor dem Hintergrund der Überprüfung der Wirksamkeit des Enzympräparates Pankreatin (Albrecht) wurde an 8 gesunden Hunden in einer Toleranzstudie (1. Substudie) die Gabe der Einfach-, Zweifach- und Dreifachdosis über bestimmte Zeiträume untersucht. Grundlage für die darauf folgende Wirkungsstudie (2. Substudie) war die erwiesene Unbedenklichkeit von Pankreatin. Die Toleranzstudie ergab keine nachweisbaren Wirkungen von Pankreatin auf Vitalfunktionen und Routineparameter der Labordiagnostik.

Auf der Basis der erwiesenen Verträglichkeit konnten die Patienten für die Wirksamkeitsstudie ausgewählt werden (Direktive 2001/82/EC, Teil 8: Wirksamkeitsstudien).

Für die Untersuchung der Wirksamkeit von Pankreatin wurden 15 an EPI erkrankte Hunde mithilfe eines veterinärmedizinischen Labors anhand der TLI-Werte ( $<1\mu\text{g/l}$ ) ausgewählt und über einen bestimmten Zeitraum mit dem Präparat behandelt und beobachtet. Die Besitzer der Hunde füllten täglich einen Beobachtungsbogen bezüglich Parameter, wie z.B. Kotbeschaffenheit, Appetit, Allgemeinbefinden und Gewicht aus. Ein Hund musste aufgrund Hautirritationen aus der Studie ausscheiden. Eine Überprüfung des Zusammenhangs mit Pankreatin fand nicht statt. Bei 64% der teilnehmenden Hunde verbesserte sich die Kotkonsistenz. Die Gabe von Pankreatin hatte einen hochsignifikanten ( $p<0,0001$ ) Einfluss auf das Körpergewicht der Hunde in Form einer erwünschten Gewichtszunahme und somit eine nachweisbare Wirkung erzielt. Auch in dieser Studie wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

In der retrospektiven Studie (3. Substudie) wurde unabhängig von der 1. und 2. Substudie eine Population von EPI-erkrankten Hunden eines bestimmten Zeitraums hinsichtlich der Prävalenz Rate, der Therapie und des Therapieerfolges, sowie der Überlebenszeit und der Prognose untersucht. Hierfür wurden ebenfalls in Zusammenarbeit mit veterinärmedizinischen Laboren Hunde ausgewählt, die mindestens 1,5 Jahre vor Studienbeginn mit einem TLI-Wert  $<2,5\ \mu\text{g/l}$  getestet wurden. Die behandelnden Tierärzte wurden telefonisch kontaktiert und mittels eines standardisierten Fragebogens zu den Patienten befragt. Es wurden insgesamt 61 Hunde in die Studie aufgenommen, wobei der DSH deutlich überrepräsentiert war. Insgesamt waren weibliche Hunde öfter vertreten. Das

Durchschnittsalter bei Diagnose lag bei 5 Jahren ( $\pm 3,2$  Jahre) und die Überlebenszeit betrug im Mittel 2,2 Jahre. Das am häufigsten verwendete Enzympräparat war Pancrex Vet (Pfizer), wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Enzympräparaten hinsichtlich des bewerteten Therapieerfolgs sowie der Überlebenszeit gab. Hunde, die in jüngerem Alter diagnostiziert wurden, hatten eine hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) längere Überlebenszeit. 42,6% der Hunde bekamen neben der Enzymtherapie eine medikamentelle Zusatztherapie, wobei die Cobalaminsubstitution deutlich unterrepräsentiert war (8%). Knapp zwei Drittel der Hunde wurden nach der Diagnose mit speziellem Diätfutter ernährt. Der Therapieerfolg wurde in 57,4% aller Fälle als gut bewertet und in 24,6% der Fälle als mäßig. Hinsichtlich der unterschiedlichen Enzympräparate gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Überlebenszeit und Therapieerfolg. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Prognose für Hunde mit EPI fraglich ist.



## SUMMARY

---

---

In general, the dissertation dealt with the different aspects of the treatment of EPI which were each divided up into sub surveys.

Against the background of the validation of the effectiveness of the enzyme compound Pankreatin (Albrecht) the administration of single, double and triple doses was examined by means of a tolerance survey (1<sup>st</sup> sub survey) on 8 healthy dogs over a certain period of time. The basis for the subsequent impact survey (2<sup>nd</sup> sub survey) was the evident harmlessness of Pankreatin. The tolerance survey showed no substantiate impact of Pankreatin on vital functions and basic parameters of laboratory diagnostics.

On the basis of the substantiate tolerance the patients for the impact survey could be chosen (Directive 2001/82/EC, Part 8: Impact Studies).

For the examination of the impact of Pankreatin 15 EPI-diagnosed dogs were chosen based on their TLI figure ( $<1\mu\text{g/l}$ ) with the aid of a veterinary laboratory and observed for a certain time period while they were treated with the compound. On a daily basis, the dogs' owner's filled out an observation questionnaire regarding parameters such as for example faecal consistence, appetite, general condition and weight. One dog had to be preempted from the survey due to skin irritations. A validation of the connection to Pankreatin did not take place. With 64% of the participating dogs the faecal consistence improved. The administration of Pankreatin had a high significant ( $p<0,0001$ ) impact on the dogs' weight in terms of a hoped-for gain in weight and consequently an evident impact. Neither in this survey were side effects to be found.

Independent from the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> sub survey, the retrospective survey (3<sup>rd</sup> sub survey) examined a population of EPI-diagnosed dogs of a certain time period in regards to prevalence rate, therapy and therapy success as well as survival time and prognosis. For this purpose, dogs were chosen again with the assistance of veterinary laboratories which were diagnosed with a TLI figure  $<2.5\mu\text{g/l}$  at least 1.5 years prior to the start of the survey. The treating veterinaries were contacted by phone and questioned about their patients by means of a standardized questionnaire. A total of 61 dogs were admitted to the survey whereby the DSH was significantly overrepresented. Altogether, female dogs were represented more often. The mean age at diagnose was 5 years ( $\pm 3.2$  years) and the survival time was 2.2 years on average.

The most frequently used enzyme compound was Pancrex Vet (Pfizer) whereas there was no significant difference of the enzyme compounds regarding the assessed therapy success as well as survival time. Dogs which were diagnosed at an earlier age showed a high significant ( $p < 0,001$ ) longer survival time. 42.6% of all dogs had a medication based addition therapy besides the enzyme therapy whereby the cobalamin substitution was considerably underrepresented (8%). Scarcely two thirds of all dogs were fed with a special dietary food after the diagnosis. The therapy success was assessed good in 57.4% and modest in 24.6% of all cases. There were no significant differences in regards to survival time and therapy success as to the different enzyme compounds. Summarizing one can state the prognosis for dogs with EPI is questionable.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

---

Batchelor, D.J., Noble, P-J.M., Taylor, R.H., Cripps, P.J., German, A.J. Prognostic Factors in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prolonged Survival is Likely if Clinical Remission is Achieved. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007a; 21: 54 - 60

Batchelor, D.J., Noble, P-J.M., Taylor, R.H., Cripps, P.J., Mc Lean, L., Leibl, M.A., German, A.J. Breed Associations for canine Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007b; 21: 207 - 214

Batt, R.M. und Morgan, J.O. Role of serum folate and vitamin B12 concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog. *Research in Veterinary Science* 1982; 32: 17 - 22

Biourge, V.C. und Fontaine, J. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Adverse Reaction to Food in Dogs: A Positive Response to a High-Fat, Soy Isolate Hydrolysate-Based Diet. *American Society for Nutritional Sciences* 2004; 134: 2166 – 2186

Borgström, A. The fate of intravenously injected trypsinogens in dogs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1981; 16: 281 – 287.

Clark, L.A., Wahl, J.M., Steiner, J.M., Zhou, W., Ji W., Famula, T.R., Williams, D.A., Murphy, K.E. Linkage analysis and gene expression profile of pancreatic acinar atrophy in the German Shepherd Dog. *Mammalian Genome*, 2005; 16: 955 – 962

Davenport, D.J., Remaillard, R.L., Simpson, K.W., Pidgeon, G.L. Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und des exokrinen Pankreas In: Hand, M.S., Thatcher, C.D., Remaillard, R.L., Roudebush, P. (Hrsg.): *Klinische Diätetik für Kleintiere*, 4. Aufl. Schlütersche, Hannover, 2002: 1159-1276

Engelhard, W. v., Breves, G. *Physiologie der Haustiere*, Enke im Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 2000, S. 303 – 327, S. 363 – 374

Freudinger U. Diseases of the exocrine pancreas in dogs. *Kleintierpraxis* 1971; 16: 201 – 228

Garden O.A. Immune-mediated diseases and therapies. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Hrsg Ettinger S.J. & Feldman E.C., 2010, Saunders, Philadelphia, 728-743

Hall, E.J., Bond, P.M., McLean, C., Batt, R.M., McLean, L. A survey of the diagnosis and treatment of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Small Animal Practice*, 1991; 32: 613 – 619

Hall, E.J. und Simpson K.W. Diseases of the Small Intestine. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*, Fifth Edition, 2000. Ettinger S., Feldmann, E. (editors); W.B. Saunders, Philadelphia, pp: 1182 – 1238

Hänichen, T. und Minkus, G. Retrospective study on the pathology of diseases of the exocrine pancreas in dogs and cats. *Tierärztliche Umschau* 1990; 45: 363 – 368

Ikeuchi, J., Yoshizaki, T., Hirata, M. Plasma biochemistry values of young beagle dogs. *Journal of Toxicological Sciences* 1991; 16 (2): 49 - 59

Johnston, K.L. Small intestinal bacterial overgrowth. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 1999; 2: 523 - 550

Keller, E.T. High serum trypsin-like immunoreactivity secondary to pancreatitis in a dog with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990; 196: 623 - 626

König, H., Liebich, H.-G. *Anatomie der Haussäugetiere*, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999, S. 78 - 79

Lankisch, P.G. Function test in diagnosis of chronic pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 1993; 14: 9 - 20

Moeller, M.E., Steiner, J.M., Clark, L.A., Murphy, K.E., Famula, T.R., Williams, D.A. Stankovics, M.E., Vose, A.S. Inheritance of pancreatic acinar atrophy in German Shepherd Dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2002; 63: 1429 - 1434

Newman, S.J., Steiner, J.M., Woosley, K., Williams, D.A., Barton, A. Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2006, 18: 115 - 118

Pidgeon, G. und Strombeck, DR. Evaluation of treatment for pancreatic exocrine insufficiency in dogs with ligated pancreatic ducts. *American Journal of Veterinary Research* 1982; 43: 461 - 464

Räihä, M., Westermarck, E. The signs of pancreatic degenerative atrophy in dogs and the role of external factors in the etiology of the disease. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1989; 30: 447 - 452

Rimaila-Pernänen E. und Westermarck E. Pancreatic degenerative atrophy and chronic pancreatitis in dogs. A comparative study of 60 cases. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1982; 23: 400 - 406

Rutgers, H.C., Batt, R.M., Elwood, C.M., Lamport, A. Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic with chronic intestinal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 187

Rutz, G.M., Steiner, J.M., Bauer, J.E., Williams, D.A. Effects of exchange of dietary medium chain triglycerides for long-chain triglycerides on serum biochemical variables and subjectively assessed well-being of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 2004; 65: 1293 - 1302

Rutz, GM., Steiner, JM., Hirschberger, J. Exokrine Pankreasinsuffizienz des Hundes. *Tierärztliche Praxis* 2000; 28 (K): 138 - 144

Sidhu S.S. und Tandon R.K. The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Postgraduate Medical Journal* 1995; 71: 67 - 70

Simpson, JW., Maskell, I.E., Quigg, J. und Markwell P.J. The long-term management of canine pancreatic insufficiency. *Journal of Small Animal Practice* 1994; 35: 133 - 138

Simpson, K.W. Die Rolle der Ernährung bei der Pathogenese und Therapie von Erkrankungen des Exokrinen Pankreas. In: Enzyklopädie der klinischen Diätetik des Hundes 2006, Royal Canin S.A., Aniwa SAS; 5: 171 - 201

Simpson, K.W., Johnstone, J.M.S., Bell, P.R.F., Morton, D.B., Batt, R.M. Pancreatic function following partial pancreatectomy and anastomosis of the pancreatic duct to the stomach or duodenum in dogs. *Research in Veterinary Science* 1992; 52: 97 - 104

Snead, E. Oral ulceration and bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in a German shepherd with pancreatic acinar atrophy. *Canadian Veterinary Journal* 2006; 47: 579 - 582

Spillmann, T. Wittker, A., Teigelkamp, S., Eim, C., Burkhardt, E., Eigenbrodt, E., Szegoleit, A. An immunoassay for canine pancreatic elastase1 as an indicator for exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2001; 13: 46 - 474

Spillmann, T. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in dogs. Thesis, Giessen, 1995.

Tanaka, T., Ichiba, Y., Miura, Y., Ito, H., Dohi, K. Canine Model of chronic pancreatitis due to chronic ischemia. *Digestion* 1994; 55: 86 - 89

Walker N.I., Winterford C.M., Williamson R.M., Kerr J.F. Ethionine-induced atrophy of rat pancreas involves apoptosis of acinar cells. *Pancreas* 1993; 8: 443 - 449

Watanabe S., Abe K., Anbo Y. and Katoh H. Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: A qualitative and quantitative histological study. *Archives of Histology and cytology* 1995; 58: 365 - 374

Watson, P.J. Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *Journal of Small Animal Practice* 2003; 44: 306 - 312

Watson, P.J., Roulois, A., Johnston, P. et al. (2005): Prevalence of chronic pancreatitis in an unselected population of first opinion dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19: 948 (abstract)

Westermarck, E. The hereditary nature of canine pancreatic degenerative atrophy in a German Shepherd Dog. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1980; 21: 389 - 394

Westermarck, E. Treatment of pancreatic degenerative atrophy with raw pancreas homogenate and various enzyme preparations. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 1987; 43: 728 - 733

Westermarck, E., Pamilo, P., Wiberg, M. Pancreatic degenerative atrophy in the Collie breed. A hereditary disease. *Journal of Veterinary Medicine* 1989; 36: 549 - 554

Westermarck, E. Batt, R.M., Vaillant, C., Wiberg, M. Sequential study of pancreatic structure and function during development of pancreatic acinar atrophy in a German Shepherd Dog. *American Journal of Veterinary Research* 1993; 54: 1088 - 1094

Westermarck, E., Wiberg, M.E. Exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2003; 33 (5): 1165- 1179

Westermarck, E., Wiberg, M., Steiner, J., Williams, D.A. Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats. In: Ettinger, S.J., Feldman, E.C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St. Lois, MO: Elsevier Saunders; 2005: 1492 - 1495

Westermarck, E. and Wiberg, M.E. Effects of diet on clinical signs of exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006; 228: 225 - 229

Wiberg, M.E., Lautala, H-M., Westermarck, E. Response to long-term enzyme replacement treatment in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1998; 213: 86 - 90

Wiberg, M.E. Pancreatic acinar atrophy in German shepherd dogs and rough coated Collies. Etiopathogenesis and response to long-term enzyme replacement treatment. Thesis, Helsinki, 2003.

Wiberg M.E. Pancreatic acinar atrophy in German shepherd dogs and rough coated Collies. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Veterinary Quarterly*, 2004; 26:61-75

Wiberg, M.E., Saari, S., Westermarck, E. Exocrine Pancreatic Atrophy in German Shepherd Dogs and Rough Coated Collies: An End Result of Lymphocytic Pancreatitis. *Veterinary Pathology* 1999; 36: 530 - 541

Wiberg M.E., Saari S., Westermarck E., Meri S. Cellular and humoral immune responses in atrophic lymphocytic pancreatitis in German shepherd dogs and rough-coated Collies. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2000; 76: 103 - 115

Wiberg, M.E., Westermarck, E. Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2002; 220: 1183 - 1187

Willard, M.D., Simpson, R.B., Fossum, T.W., Cohen, N.D., Delles, E.K., Kolp, D.L., Carey, D.P., Reinhart, G.A. Characterization of naturally developing small intestinal bacterial overgrowth in 16 German shepherd dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994; 204: 1201 - 1206

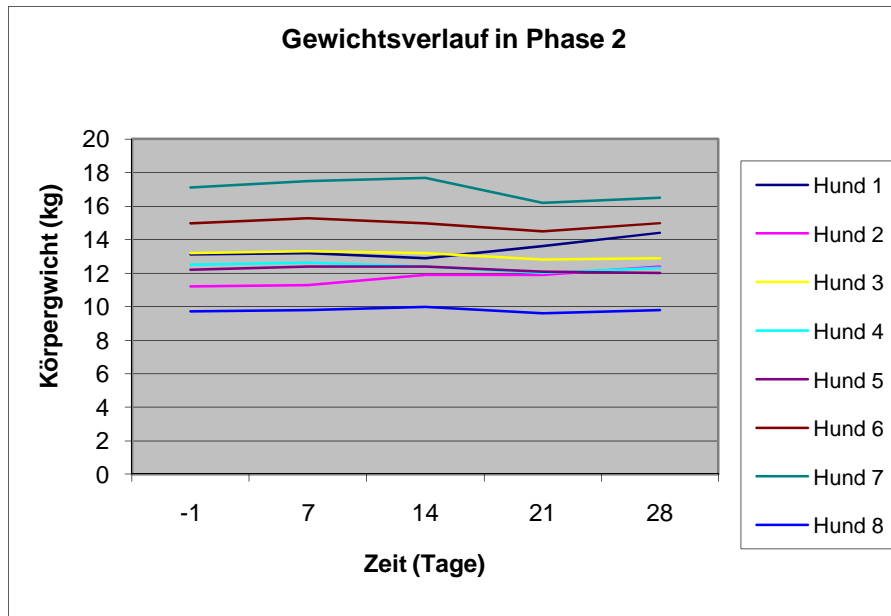
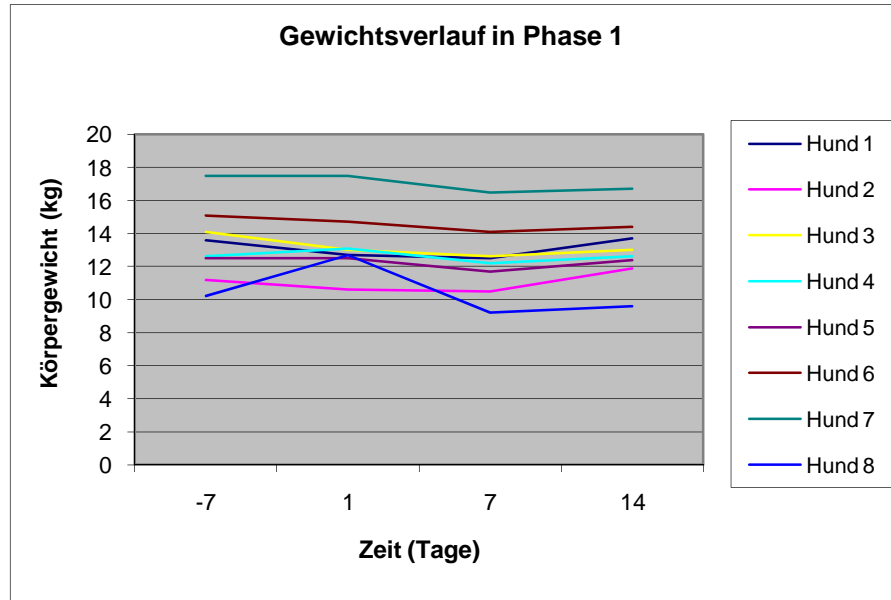
Williams, D.A., Batt R.M. Sensitivity and Specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 192: 195 - 200

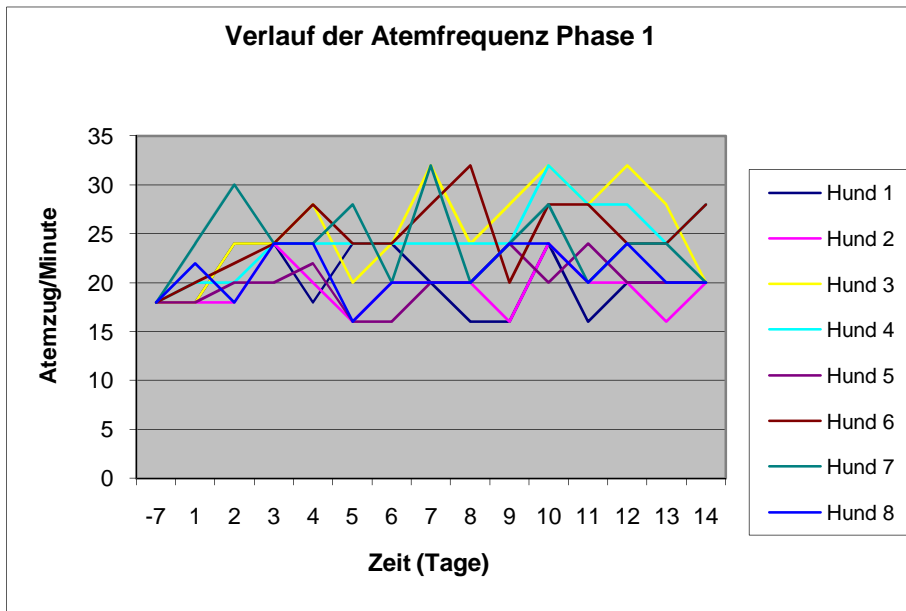
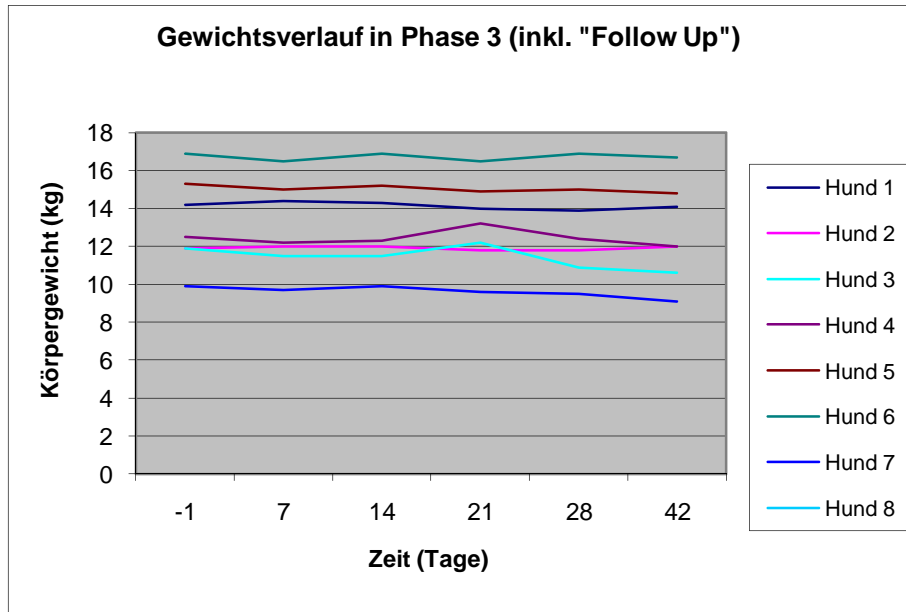
Williams, D.A. Canine exocrine pancreatic insufficiency - A survey of 640 cases diagnosed by assay of serum trypsin-like immunoreactivity. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 123 (abstract)

Williams D.A. Exocrine pancreatic disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat, Fifth Edition, 2000.* Ettinger S., Feldmann, E. (editors); W.B. Saunders, Philadelphia, pp.: 1345 - 1367

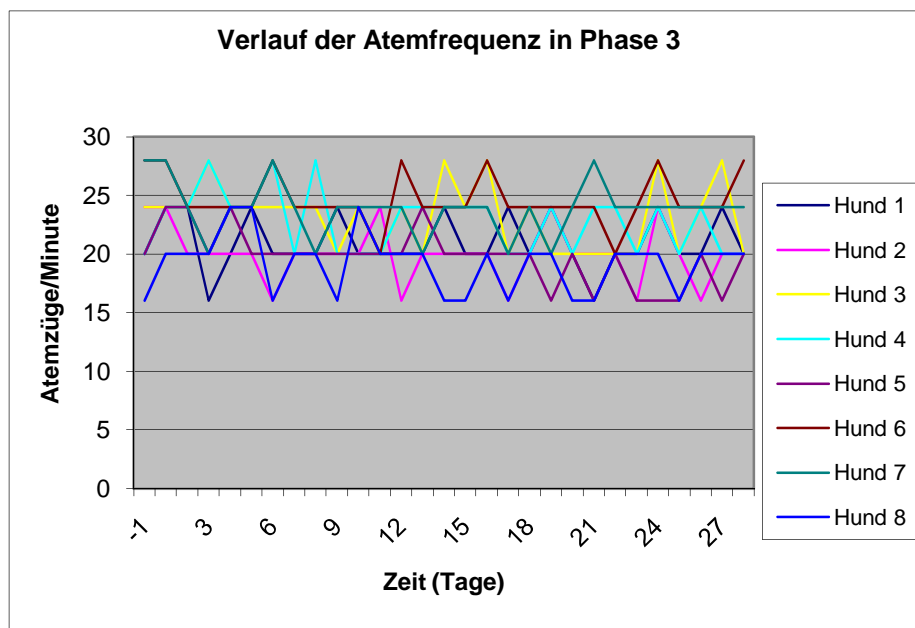
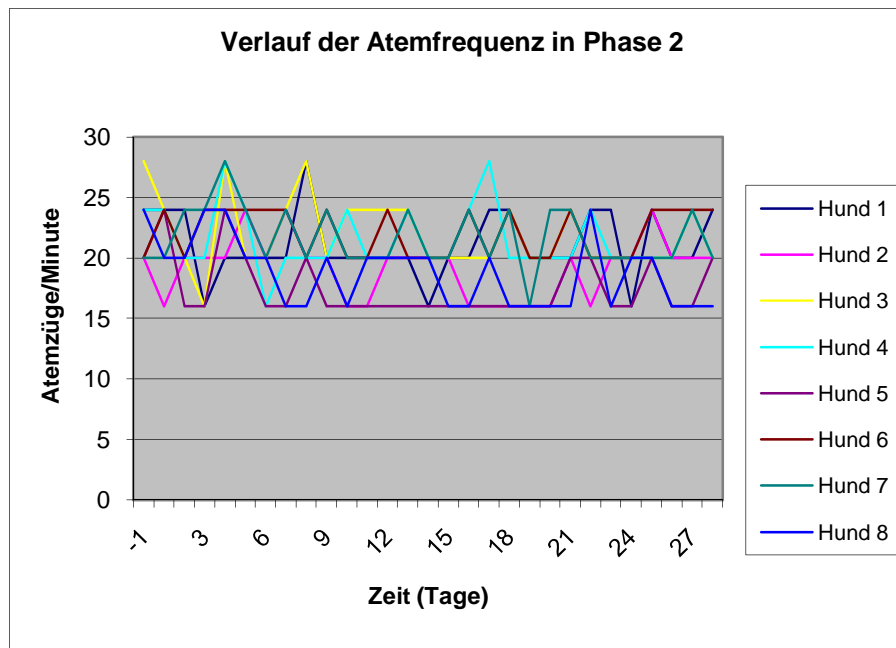
## 8. APPENDIX

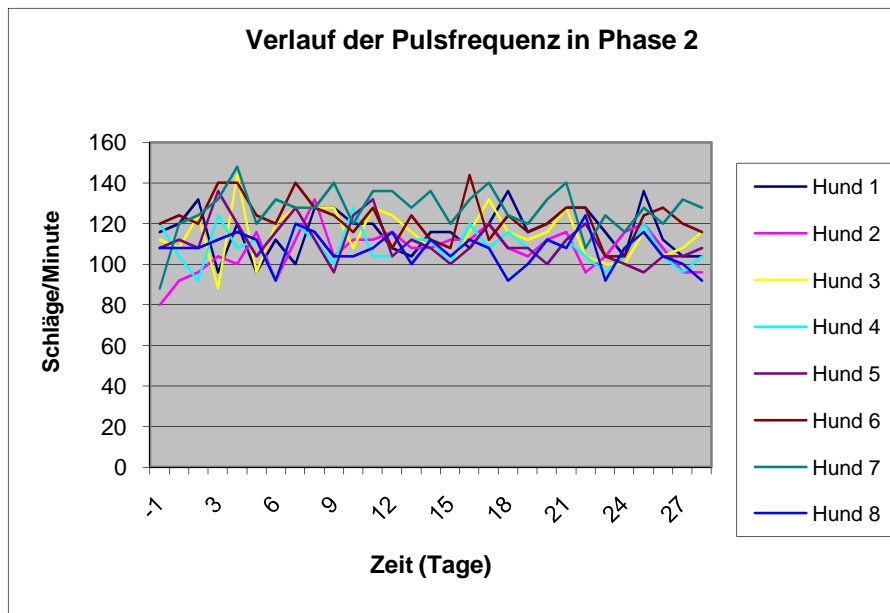
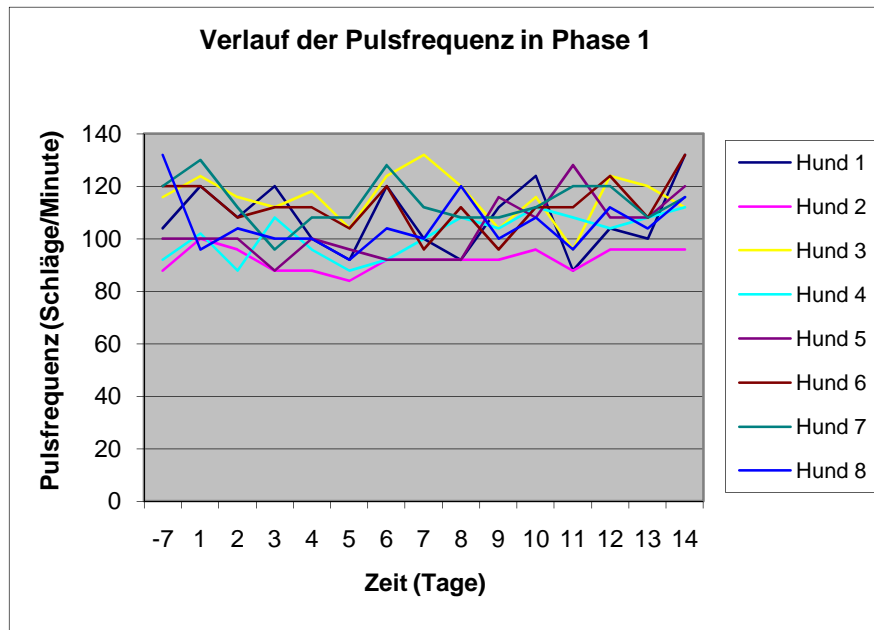
## ANHANG DATEN ZUR TOLERANZSTUDIE

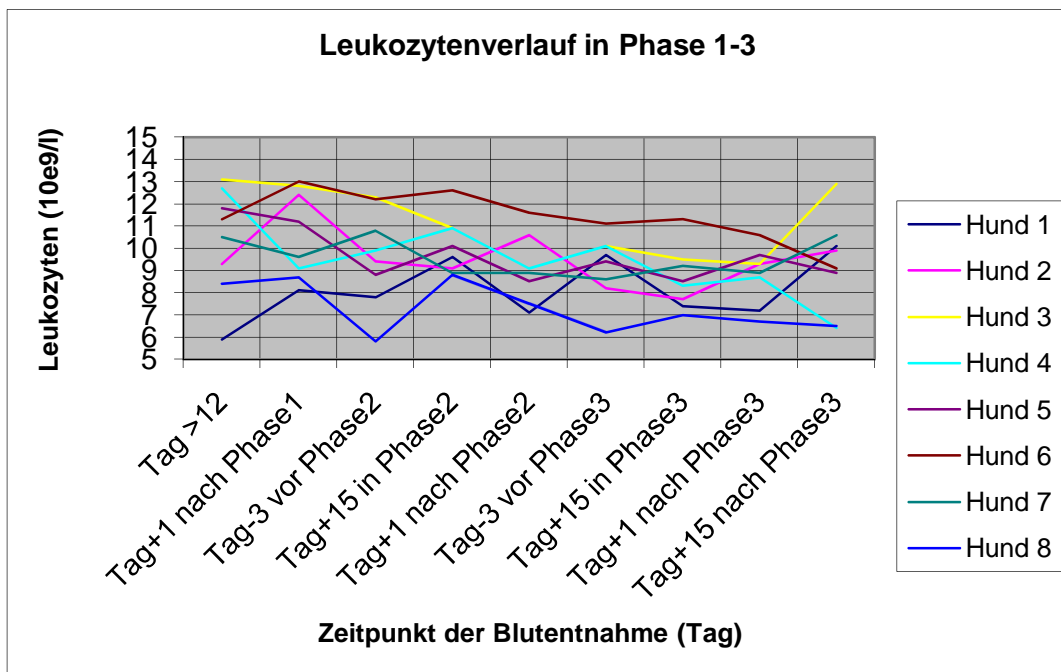
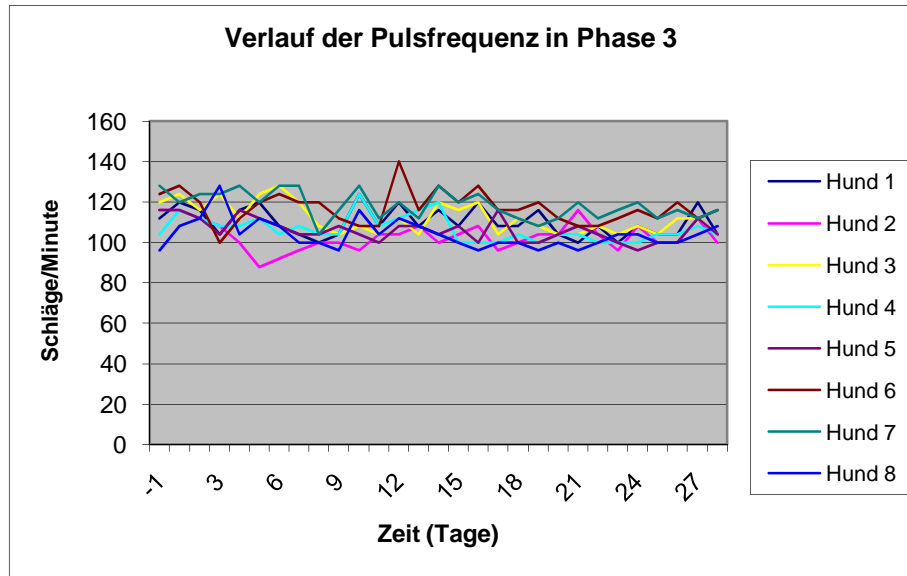




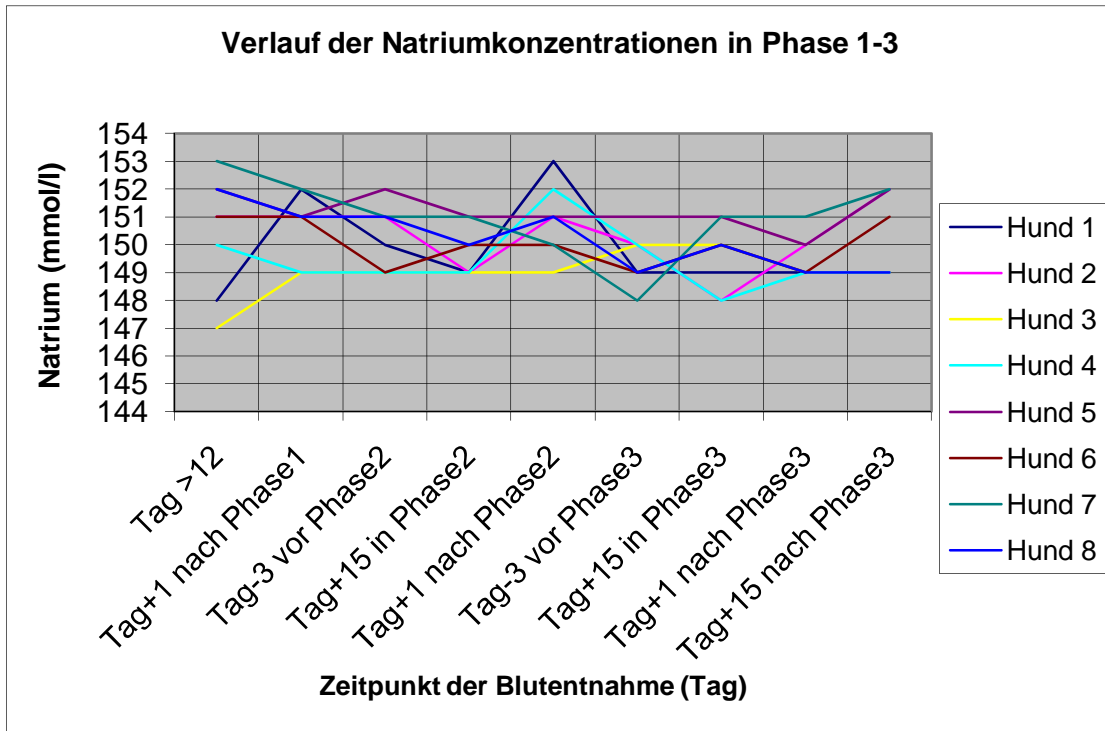




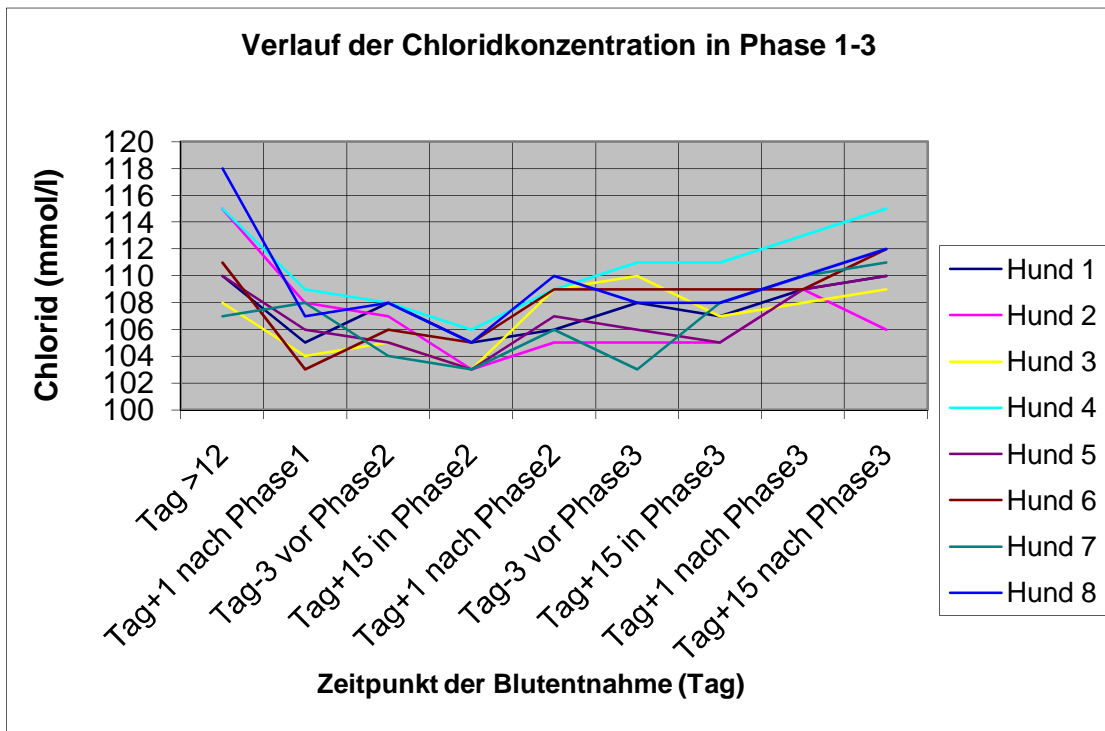




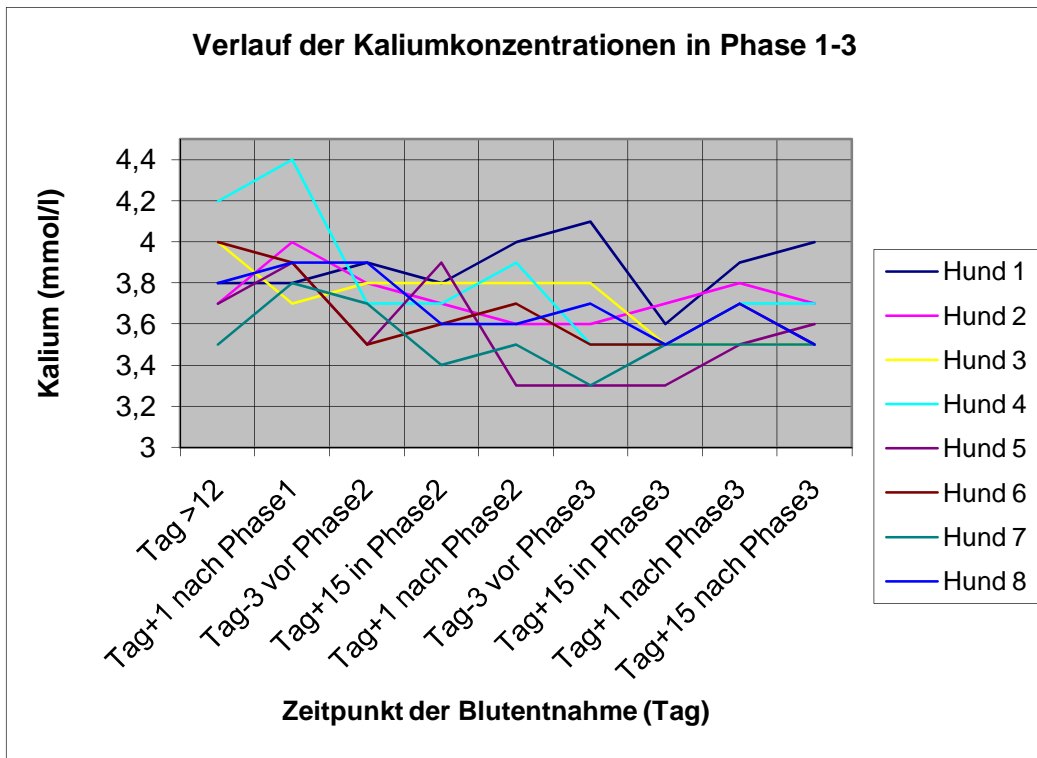
(Referenzbereich: 6,0 - 17,0  $10^9/l$ )



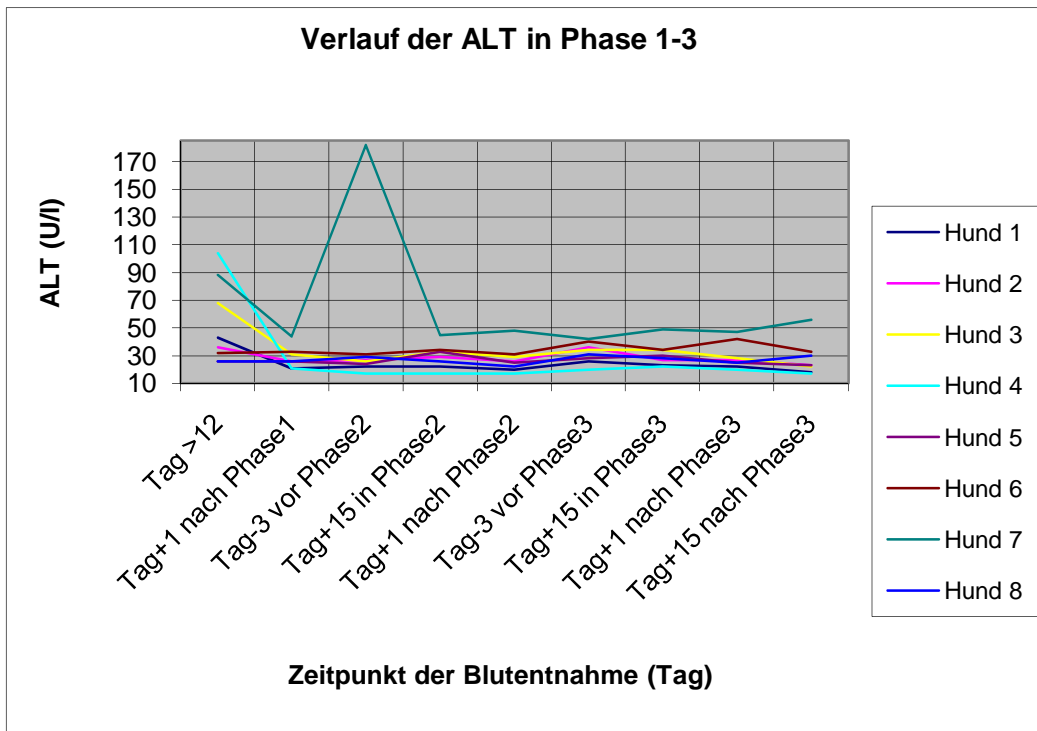
(Referenzbereich: 141 - 152 mmol/l)



(Referenzbereich: 100 - 120 mmol/l)



(Referenzbereich: 3,6 – 5,35 mmol/l)



(Referenzbereich: <55 U/l)

ANHANG FOTOS ZUR WIRKUNGSSTUDIE

---

Hund Nr. 1, Tag 60



Hund Nr. 2, Tag 0



Hund Nr. 2, Tag 60



Hund Nr. 3, Tag 0



Hund Nr. 3, Tag 60



Hund Nr. 4, Tag 0



Hund Nr. 4, Tag 60



Hund Nr. 5, Tag 0



Hund Nr. 5, Tag 60





Hund Nr. 6, Tag 0



Hund Nr. 6, Tag 60



Hund Nr. 7, Tag 0



Hund Nr. 7, Tag 60



Hund Nr. 8, Tag 0



Hund Nr. 8, Tag 60





Hund Nr. 8, Tag 0



Hund Nr. 8, Tag 60



Hund Nr. 9, Tag 0



Hund Nr. 9, Tag 60



Hund Nr. 10, Tag 60



Hund Nr. 12, Tag 0



Hund Nr. 13, Tag 0



Hund Nr. 13, Tag 60



Hund Nr. 14, Tag 0



Hund Nr. 14, Tag 60



Hund Nr. 15, Tag 0



Hund Nr. 15, Tag 60





*edition esselbyne*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5756-5



9 783835 195756 5 1