

**EFFEKTE DER INTRAGASTRALEN APPLIKATION VON  
NATRIUM- ODER MAGNESIUMSULFAT BEI PFERDEN  
MIT PRIMÄREN DICKDARMOBSTIPATIONEN**

**NORA ANKE GEMBICKI**

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 Pferde mit Lehrschmiede, Innere Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuerin: PD Dr. Kerstin Fey

**Effekte der intragastralen Applikation von  
Natrium- oder Magnesiumsulfat  
bei Pferden mit  
primären Dickdarmobstipationen**

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

eingereicht von

**Nora Anke Gembicki**

Tierärztin aus Leimen

Gießen 2010

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Martin Kramer

Gutachter/ in: PD Dr. Kerstin Fey

PD Dr. Axel Schönfelder

Tag der Disputation: 28.02.2011

Für S.



## Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Abb.	Abbildung
Af	Atemfrequenz
Alb.	Albumin
A <sub>tot</sub>	Gesamtmenge aller nichtflüchtigen schwachen Säuren
BE	Basenüberschuss („Base Excess“)
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
Ca <sup>++</sup>	Kalzium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DSS	Natriumdioctylsulfosuccinat
dtl.	deutlich
engl.	englisch
g	Gramm
ggr.	geringgradig
Glob.	Globuline
H	Hengst
h	Stunde
H <sup>+</sup>	Wasserstoffion
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
Hf	Herzfrequenz
hgr.	hochgradig
Hkt	Hämatokrit
K <sup>+</sup>	Kaliumion
Kap.	Kapitel
KCl	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
km	Kilometer
l	Liter
Max.	Maximum
max.	maximal
Mg <sup>++</sup>	Magnesium
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MgSO <sub>4</sub> x 7 H <sub>2</sub> O	Magnesiumsulfat-Heptahydrat
min	Minute

## Abkürzungsverzeichnis

Min.	Minimum
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Na <sup>+</sup>	Natrium
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> x 10 H <sub>2</sub> O	Natriumsulfat-Dekahydrat
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Ammonium-Ion
Nr.	Nummer
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
S	Stute
S.	Seite
s.	siehe
SD	Standardabweichung („Standard Deviation“)
SID	Strong Ion Difference
syn.	synonym
T	Körperinnentemperatur
Tab.	Tabelle
TM	Trockenmasse im Kot
TPP	Totales Plasma Protein (Gesamteiweiß)
U.	Untersuchung
u.	und
W	Wallach
z.B.	zum Beispiel

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	I – II
Inhaltsverzeichnis	III – VII
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>2</b>
<b>2.1 LAXANTIEN – DEFINITION, ANWENDUNG UND WIRK- MECHANISMEN</b>	<b>2</b>
<b>2.2 GLEITMITTEL</b>	<b>3</b>
<b>2.2.1 Paraffinöl</b>	<b>3</b>
2.2.1.1 Anwendung von Paraffinöl beim Pferd	3
2.2.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Paraffinöl	4
<b>2.2.2 Natriumdioctylsulfosuccinat</b>	<b>5</b>
2.2.2.1 Anwendung von Natriumdioctylsulfosuccinat beim Pferd	6
2.2.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Natriumdioctylsulfosuccinat	6
<b>2.2.3 Glycerol</b>	<b>8</b>
2.2.3.1 Anwendung von Glycerol beim Pferd	8
2.2.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Glycerol	9
<b>2.3 QUELLSTOFFE</b>	<b>9</b>
<b>2.3.1 Leinsamen</b>	<b>10</b>
<b>2.3.2 Weizenkleie</b>	<b>10</b>
<b>2.3.3 Traganth</b>	<b>10</b>
<b>2.3.4 Agar-Agar</b>	<b>11</b>
<b>2.3.5 Methyl- und Carboxymethylzellulose</b>	<b>11</b>
<b>2.3.6 Polyethylenglykol</b>	<b>11</b>
<b>2.3.7 Flohsamen</b>	<b>11</b>
<b>2.3.8 Anwendung von Quellstoffen beim Pferd</b>	<b>12</b>
<b>2.3.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Quellstoffen</b>	<b>12</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>2.4</b>	<b>OSMOTISCHE LAXANTIEN</b>	13
<b>2.4.1</b>	<b>Salinische Laxantien</b>	13
2.4.1.1	Glaubersalz	14
2.4.1.2	Bittersalz	14
2.4.1.3	Natriumphosphat-Verbindungen	15
2.4.1.4	Anwendung von salinischen Laxantien beim Pferd	16
2.4.1.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von salinischen Laxantien	17
<b>2.4.2</b>	<b>Zuckeralkohole</b>	20
2.4.2.1	Mannitol	20
2.4.2.2	Sorbitol	21
2.4.2.3	Anwendung von Zuckeralkoholen beim Pferd	21
2.4.2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Zuckeralkoholen	21
<b>2.4.3</b>	<b>Laktulose</b>	22
2.4.3.1	Anwendung von Laktulose beim Pferd	22
2.4.3.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Laktulose	22
<b>2.5</b>	<b>LAXANTIEN MIT REIZWIRKUNG AUF DIE DARMMUKOSA</b>	23
<b>2.5.1</b>	<b>Diphenolische Laxantien</b>	23
<b>2.5.2</b>	<b>Anthrachinonderivate</b>	24
<b>2.5.3</b>	<b>Rizinusöl</b>	25
<b>2.5.4</b>	<b>Anwendung von Laxantien mit Reizwirkung auf die Darmmukosa beim Pferd</b>	25
<b>2.5.5</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Laxantien mit Reiz- wirkung auf die Darmmukosa</b>	25
<b>2.6</b>	<b>PARASYMPATHOMIMETIKA</b>	27

<b>3</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b>	28
<b>3.1</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	28
<b>3.1.1</b>	<b>Patienten</b>	28
3.1.1.1	Patientenkollektiv	28
3.1.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	28
3.1.1.3	Einteilung der Patienten in Therapiegruppen	29
<b>3.1.2</b>	<b>Durchgeführte Untersuchungen</b>	31
3.1.2.1	Studienablauf	31
3.1.2.2	Klinische Untersuchung	32
3.1.2.3	Rektale Untersuchung	33
3.1.2.4	Blutuntersuchung	34
3.1.2.5	Berechnung der Strong Ion Difference	35
3.1.2.6	Kotuntersuchung	35
<b>3.1.3</b>	<b>Haltungs- und Fütterungsbedingungen</b>	36
3.1.3.1	Haltung	36
3.1.3.2	Fütterung/ Tränke	36
<b>3.1.4</b>	<b>Medikamentöse Therapie</b>	36
3.1.4.1	Initiale Therapie	36
3.1.4.2	Voruntersuchungen zu den Salzlösungen	37
3.1.4.3	Sonstige Medikation	37
<b>3.1.5</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	38
<b>3.2</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	39
<b>3.2.1</b>	<b>Ergebnisse der Erstuntersuchung</b>	39
3.2.1.1	Ergebnisse – Klinische Untersuchung	39
3.2.1.2	Ergebnisse – Rektale Untersuchung	40
3.2.1.3	Ergebnisse – Blutuntersuchung	41
3.2.1.4	Ergebnisse – Kotuntersuchung	42
3.2.1.5	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Erstuntersuchung in den beiden Therapiegruppen	43
<b>3.2.2</b>	<b>Ergebnisse der Glaubersalzgruppe im zeitlichen Verlauf</b>	47
3.2.2.1	Glaubersalz – Klinische Untersuchung	47
3.2.2.2	Glaubersalz – Rektale Untersuchung	53

## Inhaltsverzeichnis

3.2.2.3	Glaubersalz – Blutuntersuchung	54
3.2.2.3.1	<i>Wasserhaushalt</i>	54
3.2.2.3.2	<i>Säure-Basen-Haushalt</i>	57
3.2.2.3.3	<i>Elektrolyte</i>	57
3.2.2.3.4	<i>Laktat</i>	61
3.2.2.3.5	<i>Strong Ion Difference</i>	61
3.2.2.4	Glaubersalz – Kotuntersuchung	62
3.2.2.5	Glaubersalz – Wasseraufnahme	62
<b>3.2.3</b>	<b>Ergebnisse der Bittersalzgruppe im zeitlichen Verlauf</b>	<b>63</b>
3.2.3.1	Bittersalz – Klinische Untersuchung	63
3.2.3.2	Bittersalz – Rektale Untersuchung	69
3.2.3.3	Bittersalz – Blutuntersuchung	70
3.2.3.3.1	<i>Wasserhaushalt</i>	70
3.2.3.3.2	<i>Säure-Basen-Haushalt</i>	73
3.2.3.3.3	<i>Elektrolyte</i>	73
3.2.3.3.4	<i>Laktat</i>	76
3.2.3.3.5	<i>Strong Ion Difference</i>	76
3.2.3.4	Bittersalz – Kotuntersuchung	77
3.2.3.5	Bittersalz – Wasseraufnahme	77
<b>3.2.4</b>	<b>Ergebnisse der vergleichenden Betrachtung Glaubersalz – Bittersalz</b>	<b>78</b>
3.2.4.1	Vergleich – Klinische Untersuchungen	78
3.2.4.2	Vergleich – Rektale Untersuchungen	78
3.2.4.3	Vergleich – Blutuntersuchungen	78
3.2.4.3.1	<i>Wasserhaushalt</i>	78
3.2.4.3.2	<i>Säure-Basen-Haushalt</i>	79
3.2.4.3.3	<i>Elektrolyte</i>	82
3.2.4.3.4	<i>Laktat</i>	83
3.2.4.3.5	<i>Strong Ion Difference</i>	83
3.2.4.4	Vergleich – Kotuntersuchungen	84
3.2.4.5	Vergleich – Wasseraufnahme	84
<b>3.2.5</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>85</b>

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	88
<b>4.1</b>	<b>DISKUSSION – MATERIAL UND METHODEN</b>	88
<b>4.1.1</b>	<b>Diskussion der Patientenauswahl</b>	88
<b>4.1.2</b>	<b>Diskussion der Methoden</b>	89
4.1.2.1	Durchgeführte Untersuchungen	89
4.1.2.2	Haltungs- und Fütterungsbedingungen	90
4.1.2.3	Therapie	91
4.1.2.4	Berechnung der Strong Ion Difference	93
<b>4.2</b>	<b>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b>	95
<b>4.2.1</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen</b>	95
<b>4.2.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der rektalen Untersuchungen</b>	97
<b>4.2.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der Blutuntersuchungen</b>	100
4.2.3.1	Wasserhaushalt	100
4.2.3.2	Säure-Basen-Haushalt	103
4.2.3.3	Elektrolyte	105
4.2.3.4	Laktat	110
4.2.3.5	Strong Ion Difference	110
<b>4.2.4</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse der Kotuntersuchungen</b>	111
<b>4.2.5</b>	<b>Diskussion der Wasseraufnahme</b>	113
<b>5</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN</b>	114
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	116
<b>7</b>	<b>SUMMARY</b>	118
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	120
<b>9</b>	<b>ANHANG</b>	
<b>9.1</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	Anhang S. 1
<b>9.2</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	Anhang S. 2
<b>9.3</b>	<b>DATENVERZEICHNIS</b>	Anhang S. 4



## **1 EINLEITUNG**

Primäre Dickdarmobstipationen sind regelmäßig für Kolikerscheinungen des Pferdes verantwortlich. Verstopfungen des Colon ascendens werden als eine der häufigsten Kolikursachen in der Pferdepopulation gesehen (COHEN et al., 1995; GROSCHE et SCHUSSER, 2003; ABUTARBUSH et al., 2005). Die Caecumobstipation stellt die häufigste Erkrankung des Blinddarms dar (DART et al., 1997), kommt aber auf alle Dickdarmverstopfungen bezogen nur in ca. 5% der Fälle vor (EDWARDS, 2002). Die Diagnose kann im Allgemeinen durch eine rektale Untersuchung gestellt werden (HUSKAMP et al., 2006b).

Zu den in der einschlägigen Literatur empfohlenen Therapiemaßnahmen gehört in der Regel eine Abführtherapie mit salinischen Laxantien, oft ergänzt durch Paraffinöl. Zusätzlich wird die Gabe von (Spasmo-) Analgetika empfohlen sowie teilweise eine intravenöse oder enterale Flüssigkeitszufuhr (MAIR et EDWARDS, 1998; LOPES et al., 1999; BLIKSLAGER, 2005; HUSKAMP et al., 2006b; GERARD, 2007).

Glaubersalz (Natriumsulfat-Dekahydrat;  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{H}_2\text{O}$ ) und Bittersalz (Magnesiumsulfat-Heptahydrat;  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ ) sind die in der Pferdemedizin routinemäßig verwendeten salinischen Laxantien. Erstaunlicherweise liegen zu dieser traditionell durchgeführten Therapie kaum Daten zur Anwendung bei an Obstipationen erkrankten Pferden vor. Lediglich HALLOWELL (2008) setzte  $\text{MgSO}_4$  bei Pferden mit Obstipationen des Colon ascendens ein, allerdings in Kombination mit enteraler oder intravenöser Flüssigkeitstherapie. Weitere Autoren untersuchten die Auswirkung einer Verabreichung von Natrium- und Magnesiumsulfat an gesunden Versuchspferden (MEYER et al., 1986; FREEMAN et al., 1992; LOPES et al., 2004). Dabei konnten LOPES et al. (2004) deutliche Elektrolytverschiebungen insbesondere nach Applikation von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  nachweisen. Auch Hypermagnesiämien nach Therapie mit Bittersalz sind vereinzelt beschrieben (HENNINGER et HORST, 1997).

So war das Ziel der vorliegenden Arbeit, erstmals einen Vergleich von Glaubersalz und Bittersalz an Pferden mit primären Dickdarmobstipationen durchzuführen, sowohl hinsichtlich der therapeutischen Effekte als auch in Bezug auf mögliche Elektrolytverschiebungen.

## **2 LITERATURÜBERSICHT**

### **2.1 LAXANTIEN – DEFINITION, ANWENDUNG UND WIRKMECHANISMEN**

Laxantien, Laxativa oder Abführmittel sind Substanzen, die die Passage des Magen-Darm-Inhaltes beschleunigen, sodass sie dosis- oder substanzabhängig zur Ausscheidung von weichem, noch geformtem bis hin zu flüssigem Kot führen (UNGEMACH, 2010). Die meisten der im Folgenden dargestellten Substanzen greifen über verschiedene Mechanismen in Elektrolyt- und Wasseraustauschvorgänge im Darm ein (BINDER, 1977; DONOWITZ, 1979). Je nach Stärke ihrer Wirkung werden Laxantien in verschiedene Gruppen unterteilt (PETZINGER, 2007):

- schwach – Aperientia, Aperitiva
- mild – Kathartica, Eccoproctica
- mittelstark – Evacuantia, Heroica, Osmotica, Peristaltica, Purgantia, Purgativa
- stark - Drastica

Traditionell werden Laxantien zur Therapie von Verstopfungen eingesetzt, sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin. Eine klassische Indikation für den Einsatz von Laxantien in der Veterinärmedizin sind Obstipationen im Bereich des Dickdarmes beim Pferd (HUSKAMP et al., 2006b).

Die Verabreichung von Laxantien erfolgt im Allgemeinen peroral bzw. rektal, beim Pferd in der Regel via Nasenschlundsonde. Wichtige Voraussetzung für die Anwendung von Abführmitteln ist, dass der Patient ausreichend hydriert ist und keine Hinweise auf einen kompletten Ileus bestehen. Insbesondere das Vorliegen von Reflux bei Sondierung des Magens stellt eine absolute Kontraindikation dar.

Bei den in der Lehrbuchliteratur teilweise ebenfalls den Laxantien zugeordneten Parasympathomimetika erfolgt die Gabe parenteral (UNGEMACH, 2010), Bethanechol wirkt auch nach oraler Applikation (LÖSCHER, 2007).

Je nach Wirkmechanismus können Laxantien in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- Gleitmittel
- Quellstoffe
- Osmotische Laxantien
- Laxantien mit Reizwirkung auf die Darmmukosa
- Parasympathomimetika

Da zu einigen der dargestellten Laxantien insbesondere zur Anwendung beim Pferd kaum Originalliteratur zu finden ist, ist es notwendig in vielen Fällen eher empirisch entstandene Angaben aus einschlägigen Lehrbüchern aufzuführen.

### **2.2 GLEITMITTEL**

Bei Gleitmitteln handelt es sich um schleimige oder ölige Stoffe, welche einen schlüpfrigmachenden Effekt haben (engl. lubricant). Diese Wirkstoffe erzielen damit hauptsächlich eine erhöhte Gleitfähigkeit und wirken mild abführend, ohne in den Wasser- und Elektrolythaushalt einzugreifen (PETZINGER, 2007). Hierzu gehören nicht resorbierbare Mineralöle wie Paraffinöl und anionische Detergenzien wie z.B. Natriumdioctylsulfosuccinat (DSS), weiterhin Glycerol und natürliche Schleimstoffe. In der angloamerikanischen Literatur wird Natriumdioctylsulfosuccinat häufig als sogenannter „Stool Softener“ (DONOWITZ, 1979), d.h. als koterweichende Substanz oder als Surfactant (MURRAY, 2004) klassifiziert. In Anlehnung an die deutschsprachige Lehrbuchliteratur wird im Folgenden jedoch die Zuordnung zu den Gleitmitteln beibehalten.

#### **2.2.1 Paraffinöl**

Paraffinöl stammt aus der Destillation von Petroleum und besteht aus einem Gemisch von Alkanen (gesättigten Kohlenwasserstoffen). Man kann zwischen dünn- (Paraffinum perliquidum) und dickflüssigem Paraffinöl (Paraffinum subliquidum) sowie Hartparaffinen unterscheiden, wobei für die therapeutische Anwendung dickflüssiges Paraffinöl empfohlen wird (UNGEMACH, 2010). Allerdings ist in Deutschland derzeit (2010) nur Paraffinum perliquidum als Tierarzneimittel verfügbar.

##### **2.2.1.1 Anwendung von Paraffinöl beim Pferd**

Paraffinöl wird beim Pferd routinemäßig zur Behandlung von unspezifischen oder Verstopfungskoliken eingesetzt (BLIKSLAGER, 2005). Bei ungestörter Darmpassage sollte es innerhalb von 10 (MOORE, 2006) bis 18 (BLIKSLAGER, 2005) Stunden im Kot bzw. um den Anus herum zu sehen sein. Ein vollständiger Darmverschluss ist dann auszuschließen. Bei ausgedehnten oder relativ festen Obstipationen kann es jedoch durchaus sein, dass sich zumindest ein Teil des Paraffinöls an einer bestehenden Verstopfung vorbeischiebt und in den Fäzes erscheint, ohne dass das Obstipat beseitigt wurde (MOORE, 2006). Die

## Literaturübersicht

Dosierungsangaben variieren je nach Autor sehr: von 2 ml/kg Körpergewicht (UNGEMACH, 2010), über 0,5-3 ml/kg Körpergewicht (PETZINGER, 2007) bis zu 5-10 ml/kg Körpergewicht (GERARD, 2007). Eine weitere Indikation für die Anwendung von Paraffinöl beim Pferd stellen Intoxikationen mit lipidlöslichen Giften dar (UNGEMACH, 2010).

### 2.2.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Paraffinöl

Paraffinöl wird im Darm kaum transzellulär resorbiert, allerdings kann es über Lymphgefäße in regionale Lymphknoten gelangen und hier bei längerfristiger Verabreichung zu Granulomen führen (PETZINGER, 2007). Bei Kindern ist jedoch kein Zusammenhang zwischen einer teilweise längerfristigen Anwendung von Paraffinöl und dem Auftreten von Granulomen oder Lipidablagerungen in inneren Organen dokumentiert (SHARIF et al., 2001). Um die Gefahr der Resorption so gering wie möglich zu halten, sollte Paraffinum perliquidum nicht gemeinsam mit Detergenzien wie Natriumdioctylsulfosuccinat appliziert werden.

Da es die Darmwand mit einem Ölfilm überzieht, wird von einer mangelnden Resorption von wasserlöslichen Stoffen aber auch von fettlöslichen Vitaminen bei der Anwendung von Paraffinöl ausgegangen (MORGAN, 1938; PETZINGER, 2007). CLARK et al. (1987) untersuchten die Blutserumspiegel von Beta-Karotin, Retinol (Vitamin A<sub>1</sub>) und Alpha-Tocopherol bei Kindern, welche über 4 Monate hinweg mit Paraffinöl behandelt wurden: lediglich die Beta-Karotinspiegel fielen nach einem Monat Therapie signifikant ab. Auch bei einem 17-jährigen Mädchen, welches über ca. 5 Monate eine sehr hohe Dosis Paraffinöl eingenommen hatte, lagen die Vitamin A- und E-Spiegel sowie Kalzium, Phosphor, alkalische Phosphatase (den Vitamin D-Status reflektierend) und Prothrombinzeit (stellvertretend für den Vitamin K-Status) im Referenzbereich (GAL-EZER et SHAOUL, 2006).

Bei kurzfristiger, meist ein- bis zweimaliger Verabreichung, wie es beim Pferd in der Regel der Fall ist, sind die oben aufgeführten unerwünschten Nebeneffekte der Paraffinölanwendung nicht zu befürchten.

Bei oraler Verabreichung ist darauf zu achten, dass kein Paraffinöl in die Atemwege gelangen und dort zu einer Lipidpneumonie führen kann. Beim Menschen gibt es mehrere dokumentierte Fälle von Lipidpneumonien bei Feuerschluckern durch Aspiration von Paraffinöl (GENTINA et al., 2001; KARACAN et al., 2006). Zudem sind im Bereich der Pädiatrie Fälle von Paraffinölaspilation mit nachfolgender Entwicklung einer Pneumonie beschrieben, da es häufig als mildes Laxans bei Kindern mit chronischer Obstipation

angewandt wird (BANDLA et al., 1999). SCARRATT et al. (1998) berichten über 3 Fälle einer Lipidpneumonie beim Pferd durch unsachgemäße Verabreichung von Paraffinöl und auch BOS et al. (2002) konnten eine solche Pneumonie nach Anwendung von Paraffinöl bei einem Pferd nachweisen. Deshalb sollte vor intragastraler Anwendung der korrekte Sitz der Nasenschlundsonde vor der Applikation immer sorgfältig überprüft werden. Außerdem ist es ratsam, die Sonde nach Eingabe des Paraffins vor dem Entfernen immer mit etwas Wasser zu spülen, um das Risiko restliches in der Sonde verbliebenes Öl im Kehlkopfbereich zu platzieren, zu minimieren.

### **2.2.2 Natriumdioctylsulfosuccinat**

Natriumdioctylsulfosuccinat (DSS) oder Natrium-Docusat ist ein anionisches Netzmittel, welches aufgrund seiner Detergenz-Eigenschaften das Eindringen von Wasser in eine Verstopfung fördert und somit zu deren Aufweichen führt (MURRAY, 2004; UNGEMACH, 2010). Ursprünglich wurde es zur Verwendung als synthetisches Netzmittel und Emulgator in der Industrie entwickelt (BENAGLIA et al., 1943). Die erstmalige Erwähnung als laxierende Substanz im humanmedizinischen Bereich findet sich bei WILSON et DICKINSON 1955.

In mehreren klinischen Studien wurden die Effekte von DSS auf den Darm an gesunden Menschen untersucht: bei CHAPMAN et al. (1985) führte es zu keinen signifikanten Veränderungen von Stuhlgewicht und -wassergehalt, der Stuhlabsatzfrequenz und der Passagezeit. Auch ein prophylaktischer Effekt bei älteren hospitalisierten Patienten konnte nicht nachgewiesen werden (GOODMAN et al., 1976). Weitere Studien allerdings zeigten, dass DSS die Wasser- und Elektrolytsekretion im menschlichen Dünndarm sowie im Blinddarm der Ratte (DONOWITZ et BINDER, 1975) stimuliert und die Absorption von Glukose und Bikarbonat hemmt. Dabei konnten die Mechanismen nicht völlig geklärt werden: sowohl direkte Wirkungen des Natrium-Docusats auf die Dünndarmmukosa (Desquamation von Epithelzellen) als auch indirekte Effekte über cAMP in der Mukosa oder eine Ausschüttung von endogenen Prostaglandinen werden diskutiert (BRETAGNE et al., 1981; MORIARTY et al., 1985).

In der Humanmedizin ist zurzeit in Deutschland ein Präparat zur rektalen Anwendung erhältlich, allerdings in Kombination mit Glycerol (Norgalax<sup>®</sup> Rektalgel; NORGINE GmbH). Als Anwendungsgebiete werden hier die Therapie von Verstopfungen sowie eine Vorbereitung des Darmes auf diagnostische Maßnahmen angegeben.

### 2.2.2.1 Anwendung von Natriumdioctylsulfosuccinat beim Pferd

In zahlreichen Lehrbüchern und Veröffentlichungen überwiegend aus dem angloamerikanischen Raum wird DSS als mildes Laxans zur Therapie von Dickdarmobstipationen beim Pferd genannt (GREVEMEYER, 1996; HANSON, 2002; MAIR, 2002; GERARD, 2007; BLIKSLAGER, 2010; UNGEMACH, 2010). Die Dosierungsempfehlungen variieren von 10-20 mg/kg Körpergewicht als 5%ige Lösung alle 48 Stunden (HANSON, 2002; MAIR, 2002) über 12-24 mg/kg Körpergewicht in 2-4 Litern Wasser alle 12-24 Stunden (HALBMAYR, 2004; BLIKSLAGER, 2010) bis zu 10-50 mg/kg Körpergewicht in 2-4 Litern Wasser (GERARD, 2007). Andererseits gibt MURRAY (2004) ausdrücklich an, dass die Dosis 25 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten werden sollte. In einer älteren Veröffentlichung wird die beim Pferd routinemäßig verwendete Dosis sogar mit 200 mg/kg Körpergewicht angegeben (MOFFATT et al., 1975). Die Verabreichung erfolgt per Nasenschlundsonde und sollte nicht in Kombination mit Paraffinöl durchgeführt werden, um der Gefahr einer intestinalen Absorption des Mineralöls zu begegnen (GERARD, 2007).

Zum Wirkungseintritt existieren verschiedene Angaben: UNGEMACH (2010) gibt eine Zeit von 24 bis 48 Stunden bis zum Wirkungseintritt an. FREEMAN et al. (1992) stellten sowohl eine Steigerung der Kotmenge als auch des Wassergehaltes im Kot innerhalb von 6 bis 12 Stunden nach der Applikation von DSS – aber auch von anderen Laxantien – an gesunde Pferde fest. Dies ist nach Meinung der Autoren nicht auf einen direkten Effekt der Substanz sondern eher auf Mechanismen wie den gastrokolischen Reflex zurückzuführen. Außerdem konnte in der genannten Studie kein positiver Effekt von Natriumdioctylsulfosuccinat im Vergleich zur Verabreichung von Wasser festgestellt werden – trotz relativ hoher Dosis (50 mg/kg Körpergewicht).

Derzeit (2010) gibt es in Deutschland kein zugelassenes Tierarzneimittel, welches Natriumdioctylsulfosuccinat enthält. Es ist jedoch im Anhang der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 als zulässiger Stoff aufgeführt.

### 2.2.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Natriumdioctylsulfosuccinat

Fast jedes Mal wenn Natriumdioctylsulfosuccinat als mögliches Therapeutikum zur Behandlung von Dickdarmobstipationen des Pferdes erwähnt wird, finden sich Bemerkungen zur potenziellen Toxizität dieses Stoffes. Vor einer Überdosierung wird gewarnt (MURRAY, 2004; GERARD, 2007). Als mögliche negative Folgen einer Applikation von DSS werden eine Schädigung der Darmmukosa und eine erhöhte Permeabilität der Darmwand genannt.

## Literaturübersicht

Dies kann zu milden abdominalen Schmerzen und Diarrhoe führen (MAIR et EDWARDS, 1998; MAIR, 2002). HANSON (2002) gibt eine toxische Dosis von 0,5-1 g/kg Körpergewicht an und führt unerwünschte Wirkungen vor allem auf eine wiederholte Gabe von Natriumdioctylsulfosuccinat zurück. Seiner Ansicht nach sollte es höchstens zweimal innerhalb von 48 Stunden verabreicht werden.

In einer Toxizitätsstudie wurden die Auswirkungen der Substanz sowohl an Pferden als auch an Meerschweinchen untersucht (MOFFATT et al., 1975). Dabei wurden den Pferden Dosen von 0,65 g/kg Körpergewicht bzw. 1,0 g/kg Körpergewicht via Nasenschlundsonde verabreicht, d.h. drei- bis fünfmal so hoch dosiert wie in der Literatur als maximale therapeutische Dosis angegeben. Alle Pferde zeigten klinische Anzeichen einer Intoxikation (Koliksymptome, erhöhte Herz- und Atemfrequenz, Dehydratation, Diarrhoe, schließlich Festliegen) und verstarben 14 bis 72 Stunden nach der Applikation. Die pathologische Untersuchung ergab vor allem einen stark flüssigkeitsgefüllten Magen-Darm-Trakt, wobei histologisch im Dünndarm ein massiver Epithelverlust zu verzeichnen war. Die Dickdarmschleimhaut erschien histologisch unverändert. Bei den Meerschweinchen traten bis zu einer Dosis von 0,3 g/kg Körpergewicht keine signifikanten Veränderungen auf, bei Verabreichung von 0,5 g/kg Körpergewicht und mehr kam es zu ähnlichen Erscheinungen wie beim Pferd. In einer vergleichenden Untersuchung verschiedener Laxantien bei gesunden Pferden (FREEMAN et al., 1992) kam es bei einem Tier innerhalb weniger Stunden nach der Gabe von 50 mg/kg DSS zu vorübergehenden Intoxikationserscheinungen (Kolikanzeichen, erhöhte Atemfrequenz, geringgradig toxisch veränderte Schleimhäute, Diarrhoe), sodass die Autoren auch aufgrund fraglicher Effektivität von einer Anwendung abrieten.

Aufgrund der zahlreichen Hinweise auf eine potentielle Schädigung der Darmmukosa sowohl beim Menschen (BRETAGNE et al., 1981; MORIARTY et al., 1985) als auch bei anderen Säugetierspezies (MOFFATT et al., 1975; SAUNDERS et al., 1975) und der Gefahr einer gesteigerten Permeabilität der Mukosa für gleichzeitig verabreichte Substanzen, sind Kombinationen von DSS mit anderen Laxantien als besonders kritisch zu betrachten. So wird zum Beispiel in zwei dokumentierten Fällen einer Magnesiumintoxikation nach Bittersalzgabe beim Pferd die Möglichkeit diskutiert, dass die gleichzeitige Verabreichung von Natriumdioctylsulfosuccinat zu einer erhöhten Resorption von Magnesium geführt haben könnte (HENNINGER et HORST, 1997).

Des Weiteren stellten FOX et al. (1983) fest, dass anionische Detergenzien, unter anderem DSS zu einer signifikanten Reduktion der Zahl der Ganglienzellen im Plexus myentericus von

isolierten Jejunumsegmenten der Ratte führten. Auch diese Ergebnisse lassen die Anwendung von Natrium-Docusat bei Obstipationen als risikobehaftet erscheinen.

### **2.2.3 Glycerol**

Glycerol (syn. 1,2,3-Propantriol oder Glycerin) ist ein dreiwertiger Alkohol, der natürlicherweise als Bestandteil vieler Biomoleküle (z.B. Neutralfette) vorkommt und als Substrat für die Glukoneogenese dient (LÖFFLER, 2001). Die Substanz wird vielfältig verwendet: neben dem Einsatz als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikartikeln, Weichmacher, Frostschutzmittel oder Süßungsmittel wird Glycerol auch in der Medizin angewendet.

Hier dient es zum Beispiel als Bestandteil von Infusionslösungen zur Therapie des Hirnödems (WINTER et al., 1995). Zum anderen wird es in Form von Suppositorien oder Klysmen als mildes Laxans eingesetzt (UNGEMACH, 2010). Die laxierende Wirkung entsteht durch eine Stimulation der Wassersekretion in das Darmlumen, wodurch ein Defäkationsreflex ausgelöst wird. Diese Wirkung tritt innerhalb von 2 Stunden ein (PETZINGER, 2007).

Eine weitere Indikation zur medizinischen und veterinärmedizinischen Verwendung von Glycerol als Hyperosmotikum besteht bei der Therapie des akuten Glaukoms (WILLIAMS et al., 2002). Oral eingenommen kann Glycerol den Augeninnendruck innerhalb von 10 Minuten deutlich senken. Über den Aufbau eines osmotischen Gradienten entzieht es dem Glaskörper Flüssigkeit und reduziert so das intraokulare Volumen (JORDAN et al., 2007).

Des Weiteren kann Glycerol der Gruppe der osmotischen Diuretika zugeordnet werden (SCHOTT, 2004). Da es glomerulär filtriert, aber in den Nierentubuli kaum resorbiert wird, führt es auf osmotischem Weg zu einer geringeren Rückresorption von Wasser und damit zur Diurese. In den 90er Jahren wurde es von Ausdauersportlern als hyperhydrierende Substanz eingenommen, es konnten jedoch keine positiven Effekte auf die Leistung im Vergleich zum euhydrierten Zustand beobachtet werden (LATZKA et SAWKA, 2000).

#### **2.2.3.1 Anwendung von Glycerol beim Pferd**

Beim Pferd kommt Glycerol bislang nicht als Laxans zum Einsatz, wurde aber in Studien an Distanzpferden in seiner Eigenschaft als hyperhydrierende Substanz untersucht. SCHOTT et al. konnten 2001 zeigen, dass die Verabreichung von Glycerol per Nasenschlundsonde bei euhydrierten Pferden zu einer Erhöhung der Plasmaosmolalität führte, und dass die so behandelten Tiere mit einer deutlich gesteigerten Wasseraufnahme reagierten. In einer Studie an Pferden, welche einen simulierten 60 km-Distanzritt auf dem

Hochgeschwindigkeitslaufband absolvierten, konnte kein weiterer positiver Effekt der Glycerolapplikation in Kombination mit oraler Elektrolytgabe im Vergleich zur reinen hoch dosierten Elektrolytsubstitution festgestellt werden (DÜSTERDIECK et al., 1999).

### 2.2.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Glycerol

Da Glycerol zu Glukose verstoffwechselt wird, sollte es bei Patienten mit Diabetes nicht angewandt werden. Als Nebenwirkungen systemisch angewandter sogenannter Hyperosmotika sind in der humanmedizinischen Literatur genannt: Rücken- und/ oder Kopfschmerzen, Konfusion, Schwindel, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Dekompensation, Lungenödem, intrakraniale Blutungen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (ALMOG et al., 1986; JORDAN et al., 2007; VAN ROSENDAL et al., 2009). In den oben genannten Studien beim Pferd wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen dokumentiert (DÜSTERDIECK et al., 1999; SCHOTT et al., 2001).

## **2.3 QUELLSTOFFE**

Quell- oder Schleimstoffe (Mucilaginoso) sind Substanzen pflanzlichen oder (teil-) synthetischen Ursprungs, die aus nicht-resorbierbaren Polysacchariden und Zellulosederivaten bestehen. Sie können Wasser unter Bildung von Hydrokolloiden binden und quellen dabei auf (UNGEMACH, 2010). Durch die Quellung im Darm kommt es zu einer Zunahme des Ingestavolumens und zu einem Dehnungsreiz. Die daraus resultierende Stimulation von Mechanorezeptoren bedingt wiederum eine Motilitätssteigerung. Die Wirkung ist eher mild und tritt verzögert (nach 12 bis 24 Stunden) ein.

Für den Großteil der im Folgenden aufgeführten Substanzen finden sich kaum gesicherte Daten zur Wirksamkeit in der humanmedizinischen Literatur (JOHANSON, 2007). Die Anwendung beim Pferd ist vor allem für Leinsamen und Weizenkleie sowie für Flohsamen beschrieben.

Nach einer kurzen Beschreibung der Einzelsubstanzen werden die nach Kenntnis der Autorin vorhandenen Studien zur Anwendung der Quellstoffe beim Pferd unter 2.3.8 sowie zu möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter 2.3.9 zusammengefasst.

### **2.3.1 Leinsamen**

Leinsamen (*Lini semen*) besteht aus den getrockneten Samen des Leins (*Linum usitatissimum*). Diese enthalten ca. 7-12% Schleimstoffe, etwa 40% Öl, ca. 23% Eiweiß, Zellulose und Hemizellulosen (6-9%) und 0,1-1,5% zyanogene Glykoside (HÄNSEL, 2002). Für das Quellvermögen des Leinsamens und damit die Volumenvergrößerung des Darminhaltes sind zum einen die Schleimstoffe, zum anderen auch die Rohfaseranteile (Zellulose und Hemizellulosen) verantwortlich.

### **2.3.2 Weizenkleie**

Weizenkleie entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von Weizenmehl und besteht hauptsächlich aus den äußeren Schichten des Weizenkorns. Sie setzt sich wie folgt zusammen: 55% Kohlenhydrate (22% Hemizellulosen, 21% Zellulose, 12% Stärke), 8% Lignin, 15% Protein und ca. 7% Mineralstoffe. Außerdem enthält sie Phytin, welches mit Kalzium einen schwer löslichen Komplex bildet. Die unverdaulichen Kleiebestandteile (insbesondere Pentosane und Hemizellulosen) gelangen in den Dickdarm, wo sie als Substrat für die dort ansässige Flora dienen (HÄNSEL, 2002). Eine Beschleunigung der Magen-Darm-Passage durch Weizenkleie wird durch Produkte aus dem mikrobiellen Abbau erklärt (Veränderung von pH-Wert und osmotischem Druck im Dickdarmlumen).

### **2.3.3 Traganth**

Traganth, ein aus der Rinde von *Astragalus*- oder *Sterculia*-Arten gewonnener Pflanzensaft (HÄNSEL et al., 1992; HÄNSEL, 2002), besteht aus Rhamnogalakturonanen und weist nach Pulverisierung ein hohes Quellvermögen auf. Als Lebensmittelzusatzstoff ist es mit der E-Nummer E 413 gekennzeichnet (aid infodienst, 2009). Aufgrund der starken Vernetzung der Zuckermoleküle ist Traganth in Wasser unlöslich und kann durch die mikrobielle Dickdarmflora nicht aufgeschlossen werden, sodass es als granuliertes Ballaststoffpräparat Anwendung findet (HÄNSEL, 2002).

#### **2.3.4 Agar-Agar**

Agar-Agar (E 406, aid infodienst, 2009), ein Polysaccharid welches aus Rotalgen gewonnen wird, besteht zu ca. 70% aus Agarose und zu ca. 30% aus Agaropektin. Da es von der Darmflora ebenfalls kaum abgebaut wird, entsteht die laxierende Wirkung hauptsächlich aus Wasserbindung und Volumenzunahme (HÄNSEL, 2002).

#### **2.3.5 Methyl- und Carboxymethylzellulose**

Methylzellulose und Carboxymethylzellulose (E-Nummern E 461 und E 466, aid infodienst, 2009) sind teilsynthetische hochmolekulare Polysaccharide, die beim Fleischfresser kaum verdaut und resorbiert werden, bei Pflanzenfressern jedoch unter Bildung osmotisch wirksamer Abbauprodukte im Dickdarm teilweise verstoffwechselt werden (PETZINGER, 2007), was eine leichte laxierende Wirkung zur Folge haben kann.

#### **2.3.6 Polyethylenglykol (Macrogol)**

Bei der Anwendung von Macrogol, einem hochmolekularen mehrwertigen Alkohol kommt es zu einer starken Wasserbindung im Darmlumen. Dies macht man sich in der Humanmedizin bei der Behandlung von chronischen Obstipationen und Koprostase zunutze (BELSEY et al., 2010), Haupteinsatzgebiet ist jedoch die Darmreinigung vor Koloskopien (MATRO et al., 2010). TACHÉ et al. (2006) fanden heraus, dass Polyethylenglykol im Vergleich zu zahlreichen anderen Laxantien im Rattenmodell einen starken protektiven Effekt auf die Darmschleimhaut hat, indem es veränderte Zellen aus prämaligen Läsionen eliminiert.

#### **2.3.7 Flohsamen**

Psyllii semen aus Flohwegerich (*Plantago afra*) oder Indischem Flohsamen (*Plantago ovata*) stellen die Samenschale der genannten Pflanzen dar und enthalten 10-15% Schleimstoffe (UNGEMACH, 2010). Sie haben eine hohe Wasserbindungskapazität und sind zudem mikrobiell abbaubar, sodass diskutiert wird, ob dies auch zum abführenden Effekt beim Menschen beiträgt (HÄNSEL, 2002). Bei Schweinen resultierte eine dreitägige Fütterung von Flohsamen in einer weicheren Ingesta (McRORIE et al., 1998a). Auch bei Menschen mit chronischer Verstopfung ergaben Untersuchungen, dass Psyllii semen einen stuhlerweichenden Effekt hatten, welcher sich bei kontinuierlicher Anwendung über zwei Wochen noch steigerte (McRORIE et al., 1998b).

### **2.3.8 Anwendung von Quellstoffen beim Pferd**

Sowohl Leinsamen als auch Weizenkleie werden in der einschlägigen Literatur zur Pferdefütterung erwähnt. Leinsamen enthält einen hohen Anteil an Schleimstoffen, die im Magen-Darm-Trakt größere Wassermengen binden und die Schleimhaut von Magen und Darm mit einem schützenden Film überziehen können (MEYER et COENEN, 2002). Weizenkleie soll durch ihre hohe Wasserbindungskapazität auch bei Equiden eine leicht laxierende Wirkung haben (FRAPE, 2010). Allerdings konnten Studien beim Pferd keinerlei laxierenden, d.h. koterweichenden Effekt beim Pferd durch Weizenkleie zeigen (LEWIS, 2005).

Eine weitere Substanz die häufiger in der pferdemedizinischen Literatur genannt wird ist Psyllium oder Flohsamen. Dieser hat ein noch höheres Quellvermögen als Leinsamen oder Weizenkleie und kann beim Pferd in der Dosis 1 g/kg Körpergewicht oral angewandt werden (UNGEMACH, 2010). Die Indikation für die Anwendung von Flohsamen wird vor allem in der Therapie von Sandakkumulationen im Dickdarm des Pferdes gesehen. Allerdings wird die Wirksamkeit kontrovers diskutiert: HOTWAGNER et IBEN (2007) konnten in einer experimentellen Studie nachweisen, dass die Sandausscheidung bei Pferden während einer Behandlung mit Psyllium und Paraffinöl signifikant höher war als bei alleiniger Gabe von Paraffinöl. Eine andere Untersuchung spricht Flohsamen zumindest einen prophylaktischen Effekt zu (LANDES et al., 2008). Dagegen konnten HAMMOCK et al. (1998) zeigen, dass Psyllium keinerlei therapeutischen Effekt bei Ponys hatte, welchen operativ Sand in das Caecum eingegeben worden war.

Grundsätzlich ist es als fraglich anzusehen, ob faserreiche Ballaststoffe beim Pflanzenfresser Pferd mit überwiegender Dickdarmverdauung überhaupt zu einer Erhöhung des Wassergehaltes im Kot und damit abführend wirken können (MURRAY, 2004).

### **2.3.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Quellstoffen**

Weizenkleie sollte aufgrund ihres hohen Phosphorgehaltes nicht über längere Zeit gefüttert werden, da es zu einem Ungleichgewicht im Calcium-Phosphor-Verhältnis kommen kann. Außerdem wird auf die mögliche Gefahr einer Enterolithenbildung bei langfristiger Fütterung von Weizenkleie aufgrund des hohen Gehaltes an Phosphor und Magnesium hingewiesen (FISCHER, 2002).

Leinsamen enthält sogenannte zyanogene Glykoside, welche bei enzymatischem Abbau die hochtoxische Blausäure freisetzen können. Deshalb wurde zum Kochen des Leinsamens vor

der Verfütterung geraten, um die Glykosid-spaltenden Enzyme zu zerstören. Beim Menschen sind allerdings bis heute keine Intoxikationen durch Leinsamen bekannt. In verschiedenen Untersuchungen wurden sowohl Einmaldosen von ca. 100 g als auch die Langzeitanwendung (50 g täglich über 4 bis 6 Wochen) studiert, ohne dass es zu Vergiftungserscheinungen gekommen wäre (HÄNSEL, 2002). Das wird dadurch erklärt, dass bei Einnahme von ganzem oder wenig zerkleinertem Leinsamen Glykosid und Enzym nur sehr langsam herausgelöst werden, die Enzymaktivität im sauren Mageninhalt sehr gering ist, eventuell frei werdende Blausäure mit Salzsäure direkt zu Ameisensäure und Ammoniumchlorid abgebaut wird und möglicherweise resorbierte Anteile von Blausäure durch das Enzym Rhodanase (aus Mitochondrien) zum ungefährlichen Thiocyanat umgesetzt werden. Auch für das Pferd sind in der Literatur keine Intoxikationsfälle durch zyanogene Glykoside aus Leinsamen zu finden.

Für die Anwendung von Flohsamen beim Tier sind keine spezifischen unerwünschten Wirkungen beschrieben, allerdings finden sich in der humanmedizinischen Literatur einige Fallberichte über allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge nach der Aufnahme von Psyllium-haltigen Präparaten (GERMÁN et al., 1995; VASWANI et al., 1996; KHALILI et al., 2003).

Zudem kann es wie bei zahlreichen anderen Quellstoffen durch einen teilweisen mikrobiellen Abbau im Dickdarm zu Meteorismus kommen. Da Quellstoffe auf ein Mehrfaches ihres Volumens aufquellen können (UNGEMACH, 2010), ist bei der Verabreichung auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten, um Obstruktionen des proximalen Verdauungstrakts (Schlund, Magen, Dünndarm) vorzubeugen.

## **2.4 OSMOTISCHE LAXANTIEN**

Zur Gruppe der osmotischen Laxantien gehören salinische Laxantien sowie nicht resorbierbare Zuckeralkohole und Laktulose. Über den Aufbau eines osmotischen Gradienten im Darm ziehen diese Wasser in das Darmlumen.

### **2.4.1 Salinische Laxantien**

Als salinische Laxantien werden laut Lehrbuchliteratur schwer resorbierbare Salze eingesetzt, insbesondere Natriumsulfat (Glaubersalz) und Magnesiumsulfat (Bittersalz). Sie verbleiben nach oraler Gabe zum größten Teil im Darmlumen und binden dort Wasser, was zu einer Volumenzunahme der Ingesta führt. Dies hat wiederum einen Dehnungsreiz auf die Darmwand zur Folge, der in einer erhöhten Darmperistaltik resultiert. Die Zeit bis zum

## Literaturübersicht

Einsetzen der abführenden Wirkung beim Pferd wird mit 3-12 Stunden angegeben. In der Literatur wird teilweise eine Gabe als isotone Lösung gefordert, um zu starke Flüssigkeitsverluste in das Darmlumen zu vermeiden (UNGEMACH, 2010). Allerdings werden beide Salze traditionell als hypertone Lösung verabreicht (MURRAY, 2004), einerseits wegen des gewünschten osmotischen Effekts, andererseits da sonst sehr große Flüssigkeitsvolumina in den Magen eingegeben werden müssten.

Auch Natriumphosphat-Verbindungen (Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat/Dinatriumhydrogenphosphat-12 H<sub>2</sub>O), welche in der Humanmedizin zur Darmreinigung eingesetzt werden, gehören zur Klasse der salinischen Laxantien.

Auf eine kurze Darstellung der Einzelsubstanzen folgen im Anschluss Angaben zur Anwendung von salinischen Laxantien beim Pferd (2.4.1.4) sowie zu den potentiellen unerwünschten Wirkungen (2.4.1.5).

### 2.4.1.1 Glaubersalz

Glaubersalz (Natriumsulfat-Dekahydrat, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> x 10 H<sub>2</sub>O) trägt den Namen seines Erfinders Johann Rudolph Glauber (\* 1604 in Karlstadt, † 1670 in Amsterdam). Er wird auch der Vater der chemischen Industrie genannt und stellte als Erster Natriumsulfat aus Kochsalz und Schwefelsäure künstlich her – das so genannte *Sal mirabilis Glauberi* (SCHWENK, 2000). Glaubersalz ist mit der E-Nummer E 514 als Lebensmittelzusatzstoff gelistet (aid infodienst, 2009), die Anwendung bei Lebensmittel-liefernden Tieren ist somit erlaubt.

In der Humanmedizin wird Glaubersalz in Form zahlreicher Kombinationspräparate zur orthograden Darmreinigung vor diagnostischen oder operativen Eingriffen angewendet. Zudem wird es zu diesem Zweck auch vor Fastenkuren eingenommen. Bezüglich der empfohlenen Anwendungskonzentration variieren die Angaben: LÜLLMANN et al. (2006) empfehlen die Applikation einer isotonen Lösung. In einer aktuellen Studie aus den USA (PATEL et al., 2009) wird die Gabe einer hypertonen Natriumsulfat-Lösung als effektiv und nebenwirkungsarm beschrieben.

### 2.4.1.2 Bittersalz

Bittersalz (Magnesiumsulfat-Heptahydrat, MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O), auch Epsomit genannt, trägt seinen Trivialnamen aufgrund des bitteren Geschmacks. Die Bezeichnung Epsomit oder „Epsom Salt“ geht auf den Entdeckungsort einer Magnesiumsulfat-haltigen Quelle um 1618 zurück, die nahe der Stadt Epsom südwestlich von London lag (SOPER, 1925). Auch dieses

## Literaturübersicht

Salz der Schwefelsäure wird traditionell als Laxans zur Therapie von akuten und chronischen Verstopfungen eingesetzt. Bittersalz ist im Anhang der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 aufgeführt und darf somit bei zur Lebensmittelgewinnung dienenden Tierarten eingesetzt werden.

Zusätzlich zum osmotischen Wirkmechanismus wird diskutiert, ob Magnesiumsulfat über die Freisetzung von Cholezystokinin (MALAGELADA et al., 1978; IZZO et al., 1996) oder Stickstoffmonoxid (IZZO et al., 1994) einen zusätzlichen anregenden Effekt auf die Darmperistaltik hat. Andere Autoren verneinen dies (REICHELDERFER et al., 1984) oder konnten das Gegenteil nachweisen, nämlich eine reduzierte Kontraktilität der glatten Muskulatur von Magen und Dünndarm nach Verabreichung von Magnesiumsulfat bei Hunden (STEWART et al., 1975).

In vitro konnte außerdem gezeigt werden, dass Magnesium am Ileum des Kaninchens die Natriumabsorption verhindern sowie eine Chloridsekretion induzieren kann (BOOTH et al., 1984). Dies könnte über einen vermehrten Wasserfluss zur laxierenden Wirkung beitragen. In einer aktuellen Untersuchung wurde an humanen Kolonkarzinomzellen in vitro eine deutlich gesteigerte Expression von Aquaporin-3 durch  $MgSO_4$  nachgewiesen, was nach Meinung der Autoren die laxative Wirkung durch erleichterte Sekretion von Wasser erklären kann (IKARASHI et al., 2011).

### 2.4.1.3 Natriumphosphat-Verbindungen

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat/ Dinatriumhydrogenphosphat-12  $H_2O$  (Fleet<sup>®</sup> Phospho-soda; Eisai GmbH) kommt in der Humanmedizin hauptsächlich in der Vorbereitung auf Koloskopien zum Einsatz (KOLTS et al., 1993; CHIA et al., 1995; LEE et al., 1999; DELEGGE et KAPLAN, 2005) und induziert zuverlässig eine Diarrhoe (FINE et al., 1998). In einer Untersuchung an Hunden erwies sich Fleet<sup>®</sup> Phospho-soda im Vergleich mit Polyethylenglykol als unzureichend in der darmreinigenden Wirkung (DAUGHERTY et al., 2008). In mehreren humanmedizinischen Vergleichsstudien ergab sich hingegen eine sehr gute darmreinigende Wirkung, die jener von Polyethylenglykol entsprach (LEE et al., 1999) bzw. als besser eingestuft wurde (CHIA et al., 1995). Im Vergleich zu diphenolischen Laxantien (Bisacodyl, Natriumpicosulfat) war Natriumphosphat jedoch weniger effektiv in Bezug auf die Vorbereitung diagnostischer Eingriffe am Colon bei einer schlechteren Akzeptanz durch die Patienten (MACLEOD et al., 1998; DELEGGE et KAPLAN, 2005).

### 2.4.1.4 Anwendung von salinischen Laxantien beim Pferd

Vor allem im deutschsprachigen Raum wird Glaubersalz traditionell als osmotisches Laxans der ersten Wahl zur Behandlung primärer Colon- und Caecumobstipationen des Pferdes angewendet, während in der englischsprachigen Literatur häufig „Epsom Salt“, also Bittersalz als Therapeutikum der Wahl genannt wird. Für beide Substanzen wird in den Lehrbüchern teilweise eine Verabreichung in isotoner Lösung gefordert (UNGEMACH, 2010), hypertone Lösungen wirken jedoch am stärksten (PETZINGER, 2007). Zudem konnten STEWART et al. (1975) am Jejunum des Hamsters eine Reduktion der Netto-Wasserabsorption nur durch Magnesiumsulfat in hypertoner Lösung erreichen. Natriumphosphat-Verbindungen wurden nach Kenntnis der Autorin beim Pferd bislang nicht eingesetzt.

Die Dosierungsangaben für Glaubersalz variieren zwischen 0,5 und 1 g/kg Körpergewicht, sei es in isotoner (UNGEMACH, 2010) oder hypertoner (LOPES et al., 2004) Lösung.

Zu beachten ist, dass es sich bei dem Einzigen derzeit (2010) in Deutschland als Tierarzneimittel im Handel befindlichen Natriumsulfat um sogenanntes wasserfreies oder anhydriertes Natriumsulfat handelt: dies ist bei der Dosierung bzw. Herstellung einer Lösung unbedingt zu berücksichtigen. 0,44 g des wasserfreien Natriumsulfats entsprechen in ihrer osmotischen Wirkung der Menge von 1 g Glaubersalz.

Bittersalz wird in einer Dosierung von 0,2 g/kg Körpergewicht (UNGEMACH, 2010) über 0,5 g/kg bis 1 g/kg Körpergewicht (FREEMAN et al., 1992; HANSON, 2002; LOPES et al., 2004) verabreicht.

MEYER et al. (1986) untersuchten die Effekte von Natrium- bzw. Magnesiumsulfat an zwei caecumfistulierten Wallachen. Beide Salze wurden in einer Dosierung von 0,8 g/kg Körpergewicht als 10 %ige Lösung per Nasenschlundsonde verabreicht. Magnesiumsulfat beschleunigte den Chymusfluss am terminalen Ileum (bereits 2 Stunden nach der Applikation hatten 50% des Chymus das terminale Ileum passiert) und erhöhte den Wasserfluss vom Dünndarm in das Caecum, während Natriumsulfat die Wasserabsorption im Dickdarm sowie den Trockensubstanzgehalt im Kot verringerte. Daraus wurde abgeleitet, dass Bittersalz möglicherweise bei Ileumobstipationen einzusetzen sei, eventuell auch bei Blinddarmobstipationen. Glaubersalz dagegen sei Mittel der Wahl zur Therapie von Colonobstipationen.

In einer Studie von FREEMAN et al. (1992) wurden an vier gesunden Pferden die Effekte von Magnesiumsulfat in zwei verschiedenen Dosierungen (0,5 g/kg – ungefähr isotope Lösung und 1 g/kg – hypertone Lösung), sowie von Natriumdioctylsulfosuccinat und einer

## Literaturübersicht

äquivalenten Wassermenge verglichen. Die höhere Magnesiumsulfatdosis steigerte Kotmenge und Wassergehalt in den Fäzes signifikant. Alle vier Behandlungsregimes resultierten in den ersten 6 bis 12 Stunden in einer erhöhten Kotabsatzfrequenz, einer vermehrten Kotmenge und einer Senkung des Trockenmassegehaltes im Kot. Dies erklären die Autoren durch den Stress des Sondierens, die Auslösung des gastrokolischen Reflexes oder als direkte Reaktion des Colons auf das erhöhte intrainestinale Volumen.

Ebenfalls an gesunden Pferden (mit Fisteln im Bereich der rechten dorsalen Colonlage) verglichen LOPES et al. (2004) die Auswirkungen der intragastralen Verabreichung von Bittersalz, anhydriertem Natriumsulfat (beide jeweils in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht in hypertonischer Lösung), einer Elektrolytlösung, Wasser und einer intravenösen Infusion von Ringer-Laktat-Lösung. Zusätzlich gab es eine nicht-therapierte Kontrollgruppe. Sowohl Natrium- als auch Magnesiumsulfat induzierten einen Anstieg des Wassergehaltes im Kot, wobei der Effekt durch die Gabe von Natriumsulfat stärker ausgeprägt war. Auch kam es durch die Applikation von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  zu einer Erhöhung des Wassergehaltes der Ingesta im Bereich der rechten dorsalen Colonlage, was bei Anwendung von Bittersalz nicht zu beobachten war.

### 2.4.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von salinischen Laxantien

Als mögliche Nebenwirkungen bei der Anwendung von salinischen Laxantien werden grundsätzlich genannt: leichte kolikartige Schmerzen, Gefahr einer sekundären Magendilatation bei Vorliegen eines Dünndarmverschlusses, Wasser- und Elektrolytverluste/Dehydratation, sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion die Gefahr einer Hypermagnesiämie bzw. Hypernatriämie (UNGEMACH, 2010). Einigen dieser unerwünschten Wirkungen kann vorgebeugt werden, indem die Substanzen nur bei eindeutiger Diagnose- und Indikationsstellung verabreicht werden. Sie sind bei Verdacht auf einen Dünndarmverschluss selbstverständlich kontraindiziert. Das Vorliegen einer Hämokonzentration oder einer Herz- oder Niereninsuffizienz schließt eine Therapie mit salinischen Laxantien ebenfalls aus (HANSON, 2002; UNGEMACH, 2010; PETZINGER, 2007). LÜLLMANN et al. (2006) sehen keine Gefahr von Nebenwirkungen, sofern der Darm entleert werden kann.

## Literaturübersicht

**Glaubersalz** betreffend finden sich vor allem in der englischsprachigen Literatur Warnhinweise, dass es zu möglicherweise bedeutsamen Elektrolytverschiebungen führen könne und deshalb eher nicht als Abführmittel eingesetzt werden sollte. Diese Aussagen beziehen sich auf die Untersuchungen von LOPES et al. (2004) die ergaben, dass es nach Verabreichung von 1 g/kg wasserfreiem Natriumsulfat an gesunde Pferde zu Hypernatriämie, Hypochlorämie und Hypokalzämie kam. SPALLEK et SCHUSSER (2009) empfehlen Natriumsulfat nur in isotoner Lösung zu verabreichen, um Veränderungen des Elektrolythaushaltes vorzubeugen.

Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin existieren Fallberichte, in denen Magnesiumintoxikationen nach Anwendung von **Bittersalz** beschrieben werden. In der Humanmedizin finden sich einige Fallbeschreibungen von Intoxikationen nach Einnahme hoher Dosen Bittersalz oder Verabreichung von Magnesiumsulfat-haltigen Klistieren mit zum Teil fatalem Ausgang (GERARD et al., 1988; ASHTON et al., 1990; GOLZARIAN et al., 1994; SCHELLING, 2000). Insbesondere ältere Menschen mit bisher nicht erkannter Niereninsuffizienz sind gefährdet. Allerdings kam es bei SMILKSTEIN et al. (1988) nach Verabreichung mehrerer Dosen Magnesiumsulfat (jeweils 30 g/Patient) im Abstand von jeweils 4 Stunden auch bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion zu signifikanten Erhöhungen der Magnesiumspiegel im Blutserum im Sinne einer Hypermagnesiämie. Nach einer Einzeldosis ergaben sich keine signifikanten Veränderungen des Magnesiumspiegels.

Magnesium antagonisiert Kalzium an der neuromuskulären Endplatte und verhindert dadurch die Acetylcholinausschüttung. Bei Hypermagnesiämie kommt es zu einer Verringerung der neuromuskulären Erregbarkeit (LANG, 2005b). Zudem wirkt Magnesium vasodilatatorisch, also Blutdruck-senkend. Am Herzen zeigt es die gleichen Effekte wie Kalium, d.h. es kommt zu einer Verlängerung der Überleitungszeit und bei hohen Dosen zum Herzstillstand. Auch auf das zentrale Nervensystem wirkt Magnesium depressiv. Weiterhin kann es zu einer Lähmung der glatten Muskulatur des Darms kommen, was einen funktionellen Ileus bedingen kann (GOLZARIAN et al., 1994). Typische Symptome einer ausgeprägten Hypermagnesiämie sind Hypotension, Muskelschwäche bis hin zu Atemdepression und Koma.

HENNINGER et HORST (1997) haben zwei Fälle von klinisch apparenten Magnesiumintoxikationen bei Pferden nach Verabreichung von Bittersalz beschrieben: ein Pferd (450 kg Körpergewicht) erhielt zur Behandlung einer Obstipation der Beckenflexur ca. 750 g Magnesiumsulfat per Nasenschlundsonde (entspricht 1,67 g/kg Körpergewicht).

## Literaturübersicht

Vorausgegangen war die zweimalige Applikation von Natriumdioctylsulfosuccinat. Ungefähr 6 Stunden nach der Bittersalzgabe begann das Tier unruhig zu werden, zeigte Schwitzen und Muskelzittern und kam innerhalb von 15 Minuten zum Festliegen. Umgehend eingeleitete Kalziumglukonatinfusionen führten zu einer drastischen Verbesserung der klinischen Symptomatik, die Stehfähigkeit war nach ca. 10 Minuten wieder gegeben. Der Serummagnesiumspiegel zum Zeitpunkt des Kollabierens lag bei 14,7 mg/dl (Referenzbereich 2,7-3,4 mg/dl). Im zweiten beschriebenen Fall hatte das Pferd (500 kg Körpergewicht) etwa 1 kg Magnesiumsulfat (entspricht 2 mg/kg Körpergewicht) in Kombination mit 360 ml DSS erhalten, was innerhalb von 4-5 Stunden zu einem ähnlichen klinischen Erscheinungsbild wie oben geschildert führte. Bei diesem Patienten dauerte es wesentlich länger (ungefähr 6 Stunden) bis sich die neuromuskuläre Funktion wieder normalisiert hatte. Bei Auftreten der klinischen Symptome lag der Magnesiumspiegel im Blutserum bei 15,8 mg/dl. Beide Pferde erhielten eine höhere Dosis Bittersalz (ca. 1,7 bzw. 2 g/kg) als in der Literatur empfohlen. Zudem könnte die zusätzliche Verabreichung von Natriumdioctylsulfosuccinat zu einer Schädigung der Darmmukosa (MOFFATT et al., 1975) mit Erhöhung der Permeabilität geführt haben. Ein weiterer Erklärungsansatz der Autoren war, dass beide Patienten zum Zeitpunkt des Kollabierens eine Hämokonzentration aufwiesen, was möglicherweise auf die Grunderkrankung, zum anderen aber auch auf die osmotischen Effekte des Magnesiumsulfates zurückzuführen sein könnte. Eine mögliche Folge der Dehydratation könnte zudem eine Reduktion der renalen Filtration mit herabgesetzter Ausscheidung des Magnesiums gewesen sein.

Bei alleiniger Verabreichung von Magnesiumsulfat-Heptahydrat an gesunde Pferde in der Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht konnten keine Anzeichen einer Hypermagnesiämie beobachtet werden, obwohl etwa 58 % des verabreichten Magnesiums resorbiert wurden (FREEMAN et al., 1992). LOPES et al. (2004) konnten zwar einen Anstieg des Magnesiumspiegels im Plasma nach Bittersalzgabe (1 g/kg Körpergewicht) messen, es kam aber nicht zur Überschreitung des oberen Referenzwertes.

Die Gefahr des Auslösens einer Dehydratation durch die Gabe von salinischen Laxantien in hypertoner Lösung konnte bei gesunden Pferden nicht bestätigt werden (LOPES et al., 2004): die Verläufe von Hämatokrit und Gesamteiweiß zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den mit Wasser oder Elektrolytlösung behandelten Tieren.

## Literaturübersicht

Als Folge der Anwendung von Natriumphosphat-Verbindungen beim Menschen sind verschiedenen unerwünschte Wirkungen beschrieben: es kann zu Sodbrennen, Übelkeit, Reflux, Erbrechen, abdominalen Schmerzen, Flatulenz, Irritationen im Bereich der Analgegend, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Zittern sowie Schüttelfrost kommen (MACLEOD et al., 1998; DELEGGE et KAPLAN, 2005). Zudem existieren mehrere Fallberichte, die teils schwere Hyperphosphatämien sowie Hypokalzämien mit tetanischen Zuständen beschreiben (FILHO et LASSMAN, 1996; VUKASIN et al., 1997; CAMPISI et al., 1999; OZTAS et al., 2009). Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Patienten in den beschriebenen Fällen das Medikament deutlich überdosiert hatten, an schweren Allgemeinerkrankungen litten oder gleichzeitig den Knochenstoffwechsel beeinflussende Medikamente einnahmen. Auch die Induktion eines akuten Nierenversagens durch Fleet<sup>®</sup> Phospho-soda ist beschrieben, insbesondere bei Patienten mit einer zuvor bereits eingeschränkten Nierenfunktion (ORIAS et al., 1999; RUSSMANN et al., 2007). Auch bei gesunden Hunden löste die Verabreichung von Natriumphosphat-Verbindungen in Vorbereitung auf eine Koloskopie eine moderate Hyperphosphatämie sowie Hypokalzämie aus, ohne jedoch klinische Symptome zur Folge zu haben (DAUGHERTY et al., 2008).

### **2.4.2 Zuckeralkohole**

Die unresorbierbaren Zuckeralkohole Mannitol und Sorbitol sind osmotische Laxantien mit einer mild abführenden Wirkung. Sie können oral oder als 20%iges Klysma angewendet werden (UNGEMACH, 2010; PETZINGER, 2007).

Angaben zur Anwendung der Zuckeralkohole beim Pferd (2.4.2.3) sowie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (2.4.2.4) sind im Anschluss an eine kurze Beschreibung der Einzelsubstanzen zusammengefasst.

#### 2.4.2.1 Mannitol

Mannitol, ein sechswertiger Zuckeralkohol, ist eine süßlich schmeckende Substanz, welche neben ihrer Anwendung als Zuckeraustauschstoff und Hilfsstoff in der Pharmazie aufgrund ihrer osmotischen Wirkung verschiedene Einsatzgebiete in der Human- und Tiermedizin hat. So wird Mannitol als osmotisches Diuretikum parenteral bei akutem Hirnödem, akutem Glaukomanfall oder bei Verdacht auf akutes Nierenversagen eingesetzt, aber auch zur forcierten Diurese bei Vergiftungen (SCHOTT, 2004; LÜLLMANN et al., 2006; FREY, 2007). Eine weitere Indikation für den oralen Einsatz von Mannitol ist die Darmreinigung zur

## Literaturübersicht

Vorbereitung auf diagnostische oder chirurgische Eingriffe (MÜLLER et al., 2007) bzw. im veterinärmedizinischen Bereich als mild laxierende Therapie. Dosierungsangaben liegen hierbei für Schwein, Hund und Katze vor (PETZINGER, 2007).

### 2.4.2.2 Sorbitol

Sorbitol wird ebenfalls als Zuckeraustauschstoff verwendet, vor allem als so genannter „Diabetikerzucker“. Aufgrund der hygroskopischen Wirkung kommt es zudem als Feuchthaltemittel zum Einsatz, z.B. in Marzipan (BALTES, 2007). In größeren Mengen aufgenommen wirkt Sorbitol abführend, was man sich bei Obstipationen zunutze macht.

In einer Untersuchung an Ratten kamen ISLAM et SAKAGUCHI (2006) zu dem Ergebnis, dass Sorbitol aufgrund der Tatsache, dass es nicht resorbiert wird auf osmotischem Weg eine Diarrhoe auslöst. Bei gesunden Menschen beschleunigt Sorbitol die Passagezeit der Ingesta im Colon (SKOOG et al., 2006).

### 2.4.2.3 Anwendung von Zuckeralkoholen beim Pferd

Zur Anwendung der Zuckeralkohole beim Pferd finden sich nur wenige Angaben: so kann Mannitol in der Therapie des akuten Nierenversagens eingesetzt werden (DIVERS et al., 1987; SCHOTT, 2004) oder auch bei einem durch ein Trauma verursachten Hirnödem (MACKAY, 2004). Als Abführmittel sind diese Substanzen beim Pferd nicht im Einsatz.

### 2.4.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Zuckeralkoholen

In einer Untersuchung an gesunden Menschen führte Sorbitol oral angewendet zum vermehrten Auftreten von Flatulenz (SKOOG et al., 2006). Diese Nebenwirkung der Zuckeralkohole wird auch für die Anwendung als osmotische Laxantien bei Tieren genannt (UNGEMACH, 2010). Bei intravenöser Anwendung dieser Substanzen als osmotische Diuretika kann es durch eine deutliche Steigerung des zirkulierenden Blutvolumens zu einer starken Belastung des Herz-Kreislauf-Systems kommen. Außerdem kann es durch die vermehrte Wasserausscheidung zu einer Hypernatriämie kommen (SCHOTT, 2004).

### 2.4.3 Laktulose

Laktulose, ein synthetisches Disaccharid aus Galaktose und Fruktose, kann beim Menschen und zahlreichen Tierarten im Dünndarm nicht resorbiert werden und wirkt deshalb auf osmotischem Weg mild abführend (KIEN et al., 1999). Weiterhin wird der Laktulose eine säurebedingte Peristaltikanregung im Dickdarm zugeschrieben: durch bakteriellen Abbau entsteht hauptsächlich Milchsäure, daneben Ameisen- und Essigsäure (PETZINGER, 2007). Ein wichtiges Anwendungsgebiet sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin ist die Leberinsuffizienz mit resultierender hepatischer Enzephalopathie. Laktulose führt zu einer Absenkung des pH-Wertes im Cololumen, wodurch Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ) vermehrt zum Ammonium-Ion ( $\text{NH}_4^+$ ) umgebaut wird. Somit kann weniger Ammoniak über das Colon resorbiert werden (AL SIBAE et MCGUIRE, 2009).

In einer Studie an Ferkeln wurde eine deutliche Reduktion der Clostridiendichte im Blinddarm durch die Gabe von Laktulose in einer laxierenden Dosis beobachtet (KIEN et al., 2007). Die Autoren diskutieren daher, ob die Substanz möglicherweise bei krankhaft erhöhten Clostridienzahlen einen positiven Effekt haben könnte.

#### 2.4.3.1 Anwendung von Laktulose beim Pferd

Eine Untersuchung von MURPHY et al. (1998) ergab den Verdacht, dass Laktulose bei Equiden schon im Dünndarm gespalten und/oder absorbiert werden kann, was eine laxierende Wirkung verhindern würde. Auch der Einsatz bei einer hepatischen Enzephalopathie bei dieser Tierart wäre damit hinfällig. Allerdings konnten SCARRATT et WARNICK (1998) zeigen, dass peroral verabreichte Laktulose bei gesunden Pferden zu einer signifikanten Senkung des Blutammoniakspiegels führt.

#### 2.4.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Laktulose

Als Nebenwirkungen von nicht-resorbierbaren Disacchariden werden vor allem Flatulenz und Bauchkrämpfe genannt (UNGEMACH, 2010; AL SIBAE et MCGUIRE, 2009). Zudem können Elektrolytverschiebungen – in erster Linie eine Hypernatriämie – auftreten (KAUPKE et al., 1977; NELSON et al., 1983; NANJI et LAUENER, 1984; AL SIBAE et MCGUIRE, 2009). Weiterhin sind in der Humanmedizin Fälle eines lebensbedrohlichen Megacolons während der Behandlung mit Laktulose beschrieben (VAN DER VLIET et VAN BODEGRAVEN, 2004).

Bei einem zuvor gesunden Pferd wurde vermutlich durch die Verabreichung von Laktulose per os (3 mal täglich 333 mg/kg) nach 6 Tagen eine Hufrehe ausgelöst (SCARRATT et WARNICK, 1998). Die Autoren vermuten eine Veränderung der intestinalen Bakterienflora als Ursache. MURPHY et al. (1998) dokumentierten keine unerwünschten Wirkungen nach einer einmaligen Verabreichung von 1 g/kg Laktulose an gesunde Ponys.

### **2.5 LAXANTIEN MIT REIZWIRKUNG AUF DIE DARMMUKOSA**

Diphenolische Laxantien, Anthrachinonderivate und Rizinusöl wirken über eine Reizung der Darmschleimhaut, sie werden deshalb auch als irritierende oder Kontaktlaxantien bezeichnet. Durch die Stimulation der Synthese von Eicosanoiden (CAPASSO et al., 1986), insbesondere von Prostaglandin E (BEUBLER et JUAN, 1978) und von Stickstoffmonoxid (GAGINELLA et al., 1994) kommt es zu einer Hemmung der Resorption sowie zu einer verstärkten Sekretion von Flüssigkeit und Elektrolyten in das Darmlumen. Zudem wird die Darmmotilität stimuliert (SCHANG et al., 1986; EWE, 1987; KARAUS et al., 1987). Auch eine vermehrte Synthese des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF) wird nach experimenteller Verabreichung einiger dieser Laxantien (diphenolische Laxantien, Rizinusöl) an Nager beobachtet, wobei bislang nicht geklärt ist, ob dies Teil oder Folge des Wirkmechanismus der betreffenden Substanzen ist (PINTO et al., 1989; IZZO et al., 1993).

Wiederum folgt zunächst eine kurze Darstellung der zu den Kontaktlaxantien gehörenden Substanzgruppen bzw. Einzelstoffen. Anschließend werden die nach Kenntnis der Autorin vorliegenden Untersuchungen zur Anwendung von irritierenden Laxantien beim Pferd (2.5.4) sowie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (2.5.5) dieser Stoffe beschrieben.

#### **2.5.1 Diphenolische Laxantien**

Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Phenolphthalein sowie Phenisatin und Oxyphenisatin gehören der Gruppe der Diphenylmethanderivate an.

Die beiden erstgenannten sind in der Humanmedizin als milde Laxantien zur oralen oder rektalen Applikation im Einsatz und werden auch bei Hund und Katze angewendet. Seit seiner Markteinführung 1952 ist Bisacodyl weltweit als effektives Abführmittel in Gebrauch (ROTH et BESCHKE, 1988). Es wird im Dünndarm nach Abspaltung der für eine bessere Magenverträglichkeit an die Phenolgruppen gebundenen Acetatreste resorbiert und anschließend in der Leber glukuronidiert, um dann mit der Gallenflüssigkeit wieder in das Duodenum ausgeschieden zu werden. Erst im Dickdarm wird das polare Glukuronid

schließlich durch bakterielle Enzyme gespalten, sodass die wirksame Substanz freigesetzt wird. Dadurch erklärt sich der verzögerte Wirkungseintritt nach 6-8 Stunden bei einer Dosis von 1 mg/kg oral bei Hund und Katze bzw. 6-12 Stunden beim Menschen (UNGEMACH, 2010; PETZINGER, 2007; MANABE et al., 2009). Nach rektaler Verabreichung kommt es – häufig ohne detektierbare Plasmaspiegel – zu einem schnellen Wirkeintritt innerhalb von 20 Minuten bis zu einer Stunde, sodass hier von einem lokalen Effekt im Bereich des Rektums ausgegangen werden muss (ROTH et BESCHKE, 1988; FLIG et al., 2000). Bei Natriumpicosulfat, einem Schwefelsäureester von Bisacodyl, ist keine Leberpassage nötig, sodass die Wirkung schon nach 2-4 Stunden eintritt (UNGEMACH, 2010; PETZINGER, 2007).

Phenolphthalein sowie die oben genannten Isatinderivate Phenisatin und Oxyphenisatin sind wegen potentiell ernster Nebenwirkungen in Deutschland nicht mehr erhältlich (RUPPERT-SEIPP, 2003).

### **2.5.2 Anthrachinonderivate**

Der Prototyp der Anthrachinone ist das synthetisch hergestellte Dantron (1,8-Dihydroxyanthrachinon). Dieses hat stark an Bedeutung verloren (UNGEMACH, 2010) und ist in Deutschland weder als Human- noch als Tierarzneimittel verfügbar. Weitere Substanzen aus der Gruppe der Anthrachinone können durch bakterielle Hydrolyse pflanzlicher Glykoside im Dickdarm freigesetzt werden, z. B. aus Sennablättern (Sennoside A und B), Rhabarberwurzel (Rhizoma rhei), Faulbaumrinde (Cortex frangulae bzw. Cascara sagrada cortex) oder Aloeextrakt (Aloin) (LÜLLMANN et al., 2006; UNGEMACH, 2010). Die nach Abspaltung des Zuckers entstehenden sogenannten Emodine können weiter zu den noch wirksameren Anthranolen bzw. Anthronen reduziert werden (LÜLLMANN et al., 2006; PETZINGER, 2007).

In der Humanmedizin finden sich vor allem Präparate mit Senna-Extrakten, aber auch solche mit Extrakten aus Aloe oder Cascara sagrada zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung. Sennoside werden in einer Dosierung von 0,25-0,35 mg/kg auch zur Anwendung bei Hund und Katze empfohlen (PETZINGER, 2007), allerdings gibt es derzeit in Deutschland kein zugelassenes Tierarzneimittel, das ein Anthrachinonderivat als wirksamen Bestandteil enthält.

### **2.5.3 Rizinusöl**

Rizinusöl enthält als Hauptbestandteil das Triglyzerid der Rizinolsäure, welche durch Hydrolyse im Dünndarm freigesetzt wird und dann ihre irritierende Wirkung auf die Darmmukosa entfaltet (LÜLLMANN et al., 2006; UNGEMACH, 2010). Aufgrund der Wirkung im proximalen Dünndarm tritt der Effekt im Gegensatz zu den anderen darmirritierenden Laxantien recht schnell und drastisch ein, ist aber aufgrund der schnellen Ausscheidung selbstlimitierend. Die Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt wird beim Menschen mit 1-4 Stunden (LÜLLMANN et al., 2006), bei Kleintieren (Dosierung: Hund 5-25 ml/Tier, Katze 3-10 ml/Tier) mit 2-6 Stunden und bei Großtieren (Dosierung: Kälber und Fohlen 25-60 ml/Tier) mit 12-18 Stunden angegeben (UNGEMACH, 2010).

### **2.5.4 Anwendung von Laxantien mit Reizwirkung auf die Darmmukosa beim Pferd**

Diphenolische Laxantien sowie der Großteil der Anthrachinonderivate werden beim Pferd nicht eingesetzt.

Allein für die Anwendung von Aloeextrakt gibt es in der einschlägigen Lehrbuchliteratur eine Dosierungsangabe: UNGEMACH (2010) empfiehlt 8-30 g/Tier. Die Substanz ist in Deutschland für Tiere, die der Lebensmittelgewinnung dienen zugelassen. Allerdings fehlen weitere Daten; in der Praxis scheint die Verabreichung von Aloe zur Therapie von Obstipationen beim Pferd nicht von Bedeutung.

Rizinusöl wurde zur Behandlung von Mekoniumobstipationen bei Neonaten empfohlen (VAN WUIJCKHUISE-SJOUKE, 1984), in der aktuelleren Literatur findet es allerdings keine Erwähnung mehr und sollte aufgrund der deutlichen Schädigung der Mukosa (s.u.) auch nicht mehr angewandt werden.

### **2.5.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Laxantien mit Reizwirkung auf die Darmmukosa**

Als Laxantien eingesetzte Diphenylmethanderivate wie Bisacodyl und Natriumpicosulfat sollten aufgrund ihrer Mukosa-reizenden Wirkung nur als magensaftresistente Präparate angewendet werden, um einer Schädigung der Magenschleimhaut vorzubeugen. Bei rektaler Verabreichung kann es zu einer Proktitis kommen (UNGEMACH, 2010). Dieser Effekt wurde von SAUNDERS et al. (1990) beschrieben: nach rektaler Gabe eines

## Literaturübersicht

Bisacodylpräparats bei gesunden Menschen kam es innerhalb von 15-30 Minuten zu einer deutlichen Schleimhautschädigung mit nachfolgender Entzündungsreaktion.

Sowohl für diphenolische Laxantien, insbesondere Bisacodyl und Phenolphthalein (DUNNICK et HAILEY, 1996; BIONDI et al., 2000; BORRELLI et al., 2001) als auch für Anthrachinonderivate (SCHÖRKHUBER et al., 1998; VAN GORKOM et al., 1999) finden sich in der Literatur Hinweise auf mögliche kanzerogene Effekte in vitro bzw. im Tierversuch. Allerdings konnte dies z.B. für das Auftreten von Ovarneoplasien beim Menschen im Zusammenhang mit langfristiger Anwendung von Phenolphthalein-haltigen Laxantien nicht bestätigt werden (COOPER et al., 2000; COOPER et al., 2004). Neuere Untersuchungen widersprechen dem Verdacht auf eine Kanzerogenität von Anthrachinonderivaten, vielmehr konnte z.B. für Sennoside ein antiproliferativer Effekt auf humane Adenokarzinomzellen beobachtet werden (AVIELLO et al., 2009). Ähnliches wird für Oxyphenisatinderivate beschrieben (UDDIN et al., 2007).

Eine weitere unerwünschte Wirkung ist in einigen Fällen nach Anwendung von Oxyphenisatin – aber auch von Anthrachinonderivaten – dokumentiert: so kann es vor allem bei längerfristiger Anwendung höherer Dosen zu einer Hepato- bzw. Nephrotoxizität kommen (PEARSON et al., 1971; KOTHA et al., 1980; VANDERPERREN et al., 2005).

Wegen einer möglichen Genotoxizität sollten Anthrachinonderivate nicht bei trächtigen Tieren angewendet werden (MUKHOPADHYAY et al., 1998).

Aufgrund seiner Wirkung auf die Darmmotorik kann Rizinusöl vor allem bei höheren Dosen zu Bauchkrämpfen führen (KARAUS et al., 1987).

Wie die anderen Substanzen aus der Gruppe der Kontaktlaxantien zeigte auch Rizinusöl in verschiedenen Studien zytotoxische Effekte auf intestinale Zellen sowohl in vitro als auch in vivo und führte so zur Schädigung der intestinalen Schleimhaut (GAGINELLA et al., 1977; BRETAGNE et al., 1981; CAPASSO et al., 1994). Bei Ponys lässt sich durch die Verabreichung von Rizinusöl (2,5 ml/kg) innerhalb von 24 Stunden eine Colitis mit den typischen klinischen Symptomen auslösen: die Tiere zeigen Schmerzen, Fieber, wässrigen Durchfall sowie Anzeichen von Dehydratation und Endotoxämie. Labordiagnostisch fallen eine Leukopenie, metabolische Azidose sowie Elektrolytverluste auf. Histologisch kommt es zu deutlichen morphologischen Veränderungen der Mukosa im Bereich von Ileum, Caecum und Colon (ROBERTS et al., 1989; JOHNSON et al., 1993). Aufgrund der zuverlässig reproduzierbaren Effekte wurden die durch Rizinusöl induzierten Vorgänge beim Pony als

Modell zur weiteren Erforschung der Colitis genutzt (McCONNICO et al., 1999; McCONNICO et al., 2002).

Bei Hunden kann Rizinusöl zur Freisetzung von Histamin und zu anaphylaktoiden Reaktionen führen (UNGEMACH, 2010). Dies ist allerdings als Folge der Injektion von Medikamenten beschrieben, welche Rizinusöl als Hilfsstoff im Lösungsmittel enthalten (LORENZ et al., 1982).

Bei trächtigen Tieren sollte die Anwendung von Rizinusöl als Laxans unterbleiben, da es zur Einleitung der Geburt kommen kann, vermutlich da es unter anderem auch zur Freisetzung von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  führt (CAPASSO et al., 1987). Dieser Effekt wurde und wird in Teilen der Welt auch heute noch zur Geburtseinleitung beim Menschen genutzt (GARRY et al., 2000; AZHARI et al., 2006).

### **2.6 PARASYMPATHOMIMETIKA**

In einigen deutschsprachigen Lehrbüchern werden auch die Parasympathomimetika zur Gruppe der Laxantien gezählt, da sie als Peristaltik-anregende Substanzen die Passage des Darminhaltes beschleunigen. Dabei kann man sie in direkt und indirekt wirksame Parasympathomimetika unterteilen. Direkte Parasympathomimetika (z.B. Carbachol) setzen wie Acetylcholin direkt an Cholinrezeptoren an, während indirekte Parasympathomimetika (z.B. Neostigmin) über die Hemmung des Abbaus von Acetylcholin wirken.

Allerdings unterscheiden sie sich sowohl bezüglich ihrer Indikationsgebiete als auch die Applikationsart betreffend von den bisher aufgeführten Abführmitteln. Der Einsatz von Parasympathomimetika ist bei Darm- oder Blasenatonien sowie zur Glaukombehandlung angezeigt. Zudem können sie als Antidot bei einer Atropinvergiftung eingesetzt werden. Die Applikation erfolgt dann in der Regel systemisch per Injektion bzw. lokal am Auge. Bei Obstipationen bzw. Hinweisen auf einen mechanischen Darmverschluss sind Parasympathomimetika nicht indiziert, da sie schlimmstenfalls eine Darmruptur hervorrufen können (LÖSCHER, 2007; UNGEMACH, 2010).

Aufgrund der Tatsache, dass Parasympathomimetika nicht zu den oral zu verabreichenden und lokal im Darm wirksamen Abführmitteln zu rechnen sind, wird auf sie an dieser Stelle nicht näher eingegangen.

### **3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive randomisierte Studie zur Wirkung von Glaubersalz (Natriumsulfat-Dekahydrat) im Vergleich zu Bittersalz (Magnesiumsulfat-Heptahydrat) bei primären Dickdarmobstipationen des Pferdes.

#### **3.1 MATERIAL UND METHODEN**

##### **3.1.1 Patienten**

###### 3.1.1.1 Patientenkollektiv

Die eigenen Untersuchungen fanden an insgesamt 40 Pferden unterschiedlicher Rassen, Altersgruppen und unterschiedlichen Geschlechts statt. Das Probandengut setzte sich aus 21 Stuten, 16 Wallachen und 3 Hengsten zusammen, wovon ein Großteil (27 Tiere) Warmblüter waren. Außerdem wurden 2 Tinker, 2 Haflinger und jeweils 1 Pferd der Rassen Arabisches Vollblut, Traber, Quarter Horse, Criollo, Kaltblut, Isländer und Deutsches Reitpony mit in die Studie aufgenommen, zudem 1 Araber-Pony-Mix und 1 Kleinpferd, dessen Rassezugehörigkeit nicht genauer zu klären war. Das Alter der Tiere lag zwischen 1,5 und 23 Jahren (mittleres Alter  $10,0 \pm 5,9$  Jahre) und das Gewicht zwischen 290 und 700 kg (im Mittel  $536,5 \pm 80,1$  kg).

###### 3.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden im Zeitraum von Juli 2005 bis April 2009 kontinuierlich aus den meist aufgrund von milder Kolik in der Klinik für Pferde, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellten und stationär aufgenommenen Patienten ausgewählt. Sie waren ausnahmslos an einer primären Colon- und/oder Caecumobstipation erkrankt. Nach einer Eingangsuntersuchung durch den diensthabenden Tierarzt erfolgte bei für die Studie in Frage kommenden Patienten eine vollständige Untersuchung durch die Autorin, die zur endgültigen Entscheidung über die Aufnahme des betreffenden Patienten in die Studie führte. Diese Untersuchung wird im Folgenden als Erstuntersuchung (Zeitpunkt 0) bezeichnet.

Zum Ausschluss potentieller Probanden führte eine Vorbehandlung mit salinischen Laxantien oder Paraffinöl in den vorangegangenen 24 Stunden, eine intravenös zu behandelnde Dehydratation und/oder begleitende andere akute Erkrankungen sowie eine Nieren- oder Herzinsuffizienz. Auch Pferde mit deutlich auffälligen Befunden im Rahmen der Eingangsuntersuchung wie starke Koliksymptome oder eine deutlich erhöhte Herzfrequenz

wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da dies den Verdacht auf ein zusätzlich zur Obstipation bestehendes gravierendes Problem nahe legte.

#### 3.1.1.3 Einteilung der Patienten in Therapiegruppen

Die Zuteilung der Tiere zur jeweiligen Behandlungsgruppe erfolgte anhand einer Randomisierungsliste. Das gesamte Patientenkollektiv wurde wie in Tab. 1 (s. nächste Seite) dargestellt in zwei Untergruppen zu jeweils 20 Pferden aufgeteilt: Gruppe 1 erhielt Glaubersalz als Laxans, Gruppe 2 wurde mit Bittersalz behandelt.

Tab. 1: Einteilung der Patienten nach Therapiegruppen

Gruppe 1 - Glaubersalz					Gruppe 2 - Bittersalz				
Nr.	Rasse	Geschl.	Alter (a)	Gewicht (kg)	Nr.	Rasse	Geschl.	Alter (a)	Gewicht (kg)
3	Warmblut	S	21	484	1	Criollo	W	12	619
6	Warmblut	S	8	584	2	Warmblut	S	10	512
7	Warmblut	S	9	532	4	Warmblut	W	9	632
9	Quarter	W	20	490	5	Warmblut	W	12	463
10	Haflinger	S	11	550	8	Warmblut	W	17	574
12	Tinker	S	4	547	11	Araber	S	9	452
13	Warmblut	H	1,5	472	14	Tinker	S	12	687
18	Warmblut	S	5	550	15	Warmblut	W	11	564
19	Arabermix	S	13	462	16	Isländer	S	23	404
20	Warmblut	S	4	530	17	Warmblut	S	13	503
23	Reitpony	W	10	290	21	Warmblut	W	12	485
24	Warmblut	S	23	585	22	Warmblut	S	3	616
26	Warmblut	W	22	582	25	Warmblut	W	5	549
27	Warmblut	W	7	536	29	Warmblut	S	5	560
28	Warmblut	S	7	603	31	Traber	S	8	502
30	Warmblut	W	6	600	32	Warmblut	H	2	500
33	Kaltblut	W	9	675	34	Warmblut	S	5	526
35	Warmblut	H	3	502	36	Warmblut	S	19	700
39	Warmblut	W	5	626	37	Warmblut	W	10	520
40	Kleinpferd	W	7	480	38	Haflinger	S	5	410

a = Jahre, kg = Kilogramm, S = Stute, W = Wallach, H = Hengst

### 3.1.2 Durchgeführte Untersuchungen

#### 3.1.2.1 Studienablauf

Alle Patienten wurden nach Aufnahme des Vorberichts einer eingehenden allgemeinen, zusätzlichen allgemeinen und speziellen klinischen Untersuchung unterzogen. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der rektalen Untersuchung. Hierbei wurde die festgestellte Obstipation hinsichtlich Lokalisation, Konsistenz/ Eindrückbarkeit und Größe/ Volumen möglichst genau beschrieben und daraufhin als geringgradig, mittelgradig oder hochgradig eingestuft.

Wenn sich Patienten aufgrund der Untersuchungsergebnisse der Eingangsuntersuchung als für die Studie geeignet erwiesen, wurden sie anhand der Randomisierungsliste einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt und entsprechend behandelt (s. Kap. 3.1.4.1). Die Untersuchungsergebnisse der Eingangsuntersuchung wurden als Befunde zum Zeitpunkt 0 dokumentiert, sofern diese nicht länger als eine Stunde vor der Abführtherapie erhoben wurden. Falls die Zeitspanne länger war, erfolgte eine erneute klinische Untersuchung unmittelbar vor der laxierenden Therapie. Die erste Messung nach Therapie wurde 2 Stunden nach dem Ziehen der Nasenschlundsonde durchgeführt (Zeitpunkt 2). Über einen Zeitraum von 48 Stunden erfolgte eine engmaschige Überwachung mittels klinischer und labordiagnostischer Untersuchungen (s. Tab. 2).

Tab. 2: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen (U.)

<b>Zeit in Stunden:</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>40</b>	<b>48</b>
Klinische U.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rektale U.	x							x			x
Blutentnahme	x		x	x	x			x			x
Kotprobe	x							x			x
Körpergewicht	x							x			x
Tränkeaufnahme	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

### 3.1.2.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte nach der üblichen Vorgehensweise durch erfahrene Mitarbeiter der Klinik in vorgegebenen Intervallen (s. Tab. 2). Die Betonung hierbei lag auf dem Digestionsapparat. Erfasst wurde das Verhalten der Patienten, Herz- und Atemfrequenz, Darmperistaltik, Kotabsatz und Kotkonsistenz sowie die Tränkeaufnahme. Für die qualitativen Parameter Verhalten, Darmperistaltik und Kotkonsistenz wurde dabei jeweils ein Score-System festgelegt.

Das Verhalten wurde in die folgenden 5 Kategorien eingeteilt:

- ruhig (1)
- nervös (2)
- zu ruhig (3)
- geringgradige Kolikanzeichen (4)
- deutliche Kolikanzeichen (5)

Dabei wurde ein ruhiges Verhalten (1) als physiologisch eingestuft, als zu ruhig (3) wurden Tiere eingestuft, die zwar ein reduziertes Allgemeinbefinden jedoch keine eindeutigen Koliksymptome zeigten. Als geringgradige Koliksymptome (4) wurden Anzeichen wie Flehmen, gegen den Bauch treten oder auch ruhiges Liegen eingeordnet. Stärkere Schmerzzeichen wie Scharren und Wälzen führten zur Einstufung in Kategorie 5 (deutliche Kolikanzeichen). Als nervös (2) wurden Pferde bezeichnet, die keine Schmerzsymptome zeigten, jedoch aufgrund von Aufregung auch nicht der Kategorie 1 (ruhig) zugeordnet werden konnten.

Die auskultatorisch ermittelte Darmperistaltik wurde ebenfalls in mehrere Kategorien unterteilt:

- keine Darmperistaltik hörbar (1)
- deutlich reduzierte Darmperistaltik (2)
- geringgradig reduzierte Darmperistaltik (3)
- rege (physiologische) Darmperistaltik (4)

Um als rege (4) bezeichnet werden zu können, durften die Darmgeräusche lediglich in einem der 4 Quadranten geringgradig vermindert sein. War in mehr als einem Quadranten eine geringgradig verminderte Motorik feststellbar, jedoch in höchstens einem Quadranten eine

deutlich verminderte Peristaltik, führte dies zum Gesamtergebnis einer geringgradig reduzierten Darmperistaltik (3). Bei deutlich reduzierter Darmmotorik in mehr als einem untersuchten Quadranten, kam es zur Einteilung in Kategorie 2 (deutliche reduzierte Peristaltik), allerdings nur so lange noch in mindestens 2 Quadranten eine gewisse Darmtätigkeit hörbar war. War dies nicht der Fall, kam es zum Gesamturteil keine Darmperistaltik hörbar (1).

Die Kotkonsistenz wurde sowohl im Rahmen der rektalen Untersuchungen bewertet als auch nach spontanem Kotabsatz in der Box. Waren zu einem Untersuchungszeitpunkt mehrere Kothaufen in der Box zu finden, wurde jeweils die weichste vorgefundene Konsistenz gewertet. War dagegen kein Kot vorhanden, wurde dies ebenfalls vermerkt. Die Beschreibung der jeweils vorgefundenen Kotkonsistenz erfolgte der Vereinfachung halber nach folgendem Schema:

- hart (1)
- physiologisch geformt (2)
- dickbreiig (3)
- dünnbreiig (4)

Zur Ermittlung der aufgenommenen Wassermenge wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt die an der Zuleitung zu den Selbsttränken montierten Wasseruhren abgelesen. Nur in wenigen Einzelfällen (Pferd kannte keine Selbsttränke oder es stand keine Box mit Wasserzähler zur Verfügung) wurden Patienten aus Eimern getränkt und die aufgenommene Tränkemenge ebenfalls protokolliert. Zudem wurde die Umgebungstemperatur mit Hilfe eines außen an der Box befindlichen Thermometers gemessen und protokolliert.

### 3.1.2.3 Rektale Untersuchung

Zur Kontrolle des Therapieerfolges wurde nach 24 und 48 Stunden die rektale Untersuchung wiederholt. Eine evtl. noch bestehende Verstopfung wurde wie oben bereits aufgeführt bezüglich Lokalisation, Konsistenz und Größe genau beschrieben. Sowohl die rektale Untersuchung im Rahmen der Erstuntersuchung als auch die Kontrollen nach 24 und 48 Stunden erfolgten immer durch die Autorin. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 39) führte eine erfahrene Kollegin alle 3 rektalen Untersuchungen durch, da es der Autorin selbst aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich war.

#### 3.1.2.4 Blutuntersuchung

Zu den Zeitpunkten 0, 4, 8, 12, 24 und 48 wurde venöses Blut aus der Vena jugularis externa (in heparinisierte Kunststoffröhrchen) zur Bestimmung der folgenden Parameter entnommen:

- Hämatokrit
- Gesamteiweiß, Albumin und Globuline
- pH, Bikarbonat, Base Excess
- Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid und Magnesium
- Laktat

Der Hämatokrit, die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes und die Elektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium wurden sofort gemessen. Die Proben zur Protein-, Chlorid-, Magnesium- und Laktatbestimmung wurden zentrifugiert, das Plasma in mit Gummidichtung versehene Schraubdeckelröhrchen umgefüllt und bei  $-18^{\circ}\text{C}$  bis zur Untersuchung tief gefroren. Im Fall der Proteinbestimmung erfolgte diese Untersuchung entweder sofort oder aber – bei Entnahme während des Notdienstes am nächsten Werktag. Die Bestimmung des Magnesiumspiegels erfolgte innerhalb von 7 Monaten nach Blutprobenentnahme. Die Messungen von Laktat und Chlorid wurden gesammelt zum Abschluss der Studie durchgeführt.

Zudem wurde zu Beginn der Untersuchungen (bzw. während des stationären Aufenthaltes bei Patienten, die am Wochenende aufgenommen wurden) ein Blutbild (ADVIA® 2120, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn) angefertigt sowie blutchemische Untersuchungen durchgeführt, um andere akute Erkrankungen bzw. Organschäden auszuschließen. Diese Proben wurden durch die Mitarbeiter des der Klinik angeschlossenen Zentrallabors mittels automatisierter Routineverfahren (ABX Pentra 400, HORIBA Medical, Montpellier, Frankreich) bearbeitet, welche auch die Bestimmung von Gesamteiweiß, Albumin und Globulinen sowie von Chlorid durchführten.

Der Hämatokrit (Einheit: l/l) wurde mit Hilfe einer Mikrohämatokritzentrifuge (HAEMATOKRIT 24, Hettich Zentrifugen, Tuttlingen) gemessen.

Zur Kontrolle der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes pH,  $\text{HCO}_3^-$  (Einheit: mmol/l) und BE (Basenüberschuss oder Base Excess; Einheit: mmol/l) und zur Messung des Laktatgehaltes (Einheit: mmol/l) kam das Gerät cobas b 221 System (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) zum Einsatz.

Die Elektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium (jeweils in ihrer ionisierten Form; Einheit: mmol/l) wurden mittels des AVL 9180 Electrolyte Analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) bestimmt.

Die Bestimmung des Magnesiums im Plasma (Einheit: mmol/l) erfolgte durch die Mitarbeiterinnen des Labors der Klinik für Wiederkäuer und Schweine, Professur für Krankheiten der Wiederkäuer mittels des Xylidylblau-Tests (LT-SYS®, Eberhard Lehmann, Berlin).

#### 3.1.2.5 Berechnung der Strong Ion Difference

Um eine Analyse der Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt nicht allein nach dem herkömmlichen Ansatz nach Henderson-Hasselbalch (HENDERSON, 1908; HASSELBALCH, 1916) sondern auch in Anlehnung an das Stewart-Modell (STEWART, 1983) oder auch Strong Ion Model (CONSTABLE, 1997) zu ermöglichen, wurde nach Abschluss der Studie die sogenannte Strong Ion Difference (SID) nach folgender Formel berechnet:

$$[\text{SID}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{Laktat}^-]$$

#### 3.1.2.6 Kotuntersuchung

Jeweils bei der rektalen Untersuchung wurden ca. 100 g Kot aus dem Rektum gewonnen, in dicht verschließbare, tiefgefrierfähige Behältnisse verpackt und bis zur Untersuchung innerhalb von maximal 8 Monaten bei -18°C eingefroren.

Die so gewonnenen Kotproben wurden anschließend in den Labors des Institutes für Tierernährung und Ernährungsphysiologie durch die Autorin in Anlehnung an die Weender Analyse auf ihren Trockenmassegehalt untersucht. Dazu wurden von jeder Probe 3 x ca. 30 g auf einer Analysenwaage in Wägeschalen abgewogen und anschließend für ca. 24 Stunden im Trockenschrank (Heraeus Holding GmbH, Hanau) bei 105°C getrocknet. Danach wurden die Proben im Exsikkator abgekühlt, anschließend erfolgte das Zurückwiegen. Der Gewichtsverlust stellte den Rohwasseranteil in der ursprünglichen Probe dar, das Gewicht des getrockneten Rückstandes war die Trockenmasse. Aus den jeweils 3 Ansätzen je Probe wurde der Mittelwert berechnet.

### **3.1.3 Haltung- und Fütterungsbedingungen**

#### 3.1.3.1 Haltung

Die Patienten waren in Einzelboxen mit einer Einstreu aus Torf und Sägespänen untergebracht und wurden je nach Trainingszustand und aktueller Verfassung mehrmals täglich geführt und/ oder longiert.

#### 3.1.3.2 Fütterung/ Tränke

Während der ersten 12 Stunden nach Therapiebeginn erhielten die Pferde in 4-stündigen Abständen jeweils 15 g Heu pro 100 kg Körpergewicht, in den folgenden 12 Stunden wurde die Menge auf jeweils 30 g Heu pro 100 kg Körpergewicht gesteigert. Im Anschluss daran wurden die Tiere (sofern die Obstipation beseitigt war) innerhalb von ca. 48 Stunden wieder mit Heu (Ziel: ca. 1,5 kg Heu pro 100 kg Körpermasse) und Kraftfutter angefüttert.

Wasser stand ad libitum über Selbsttränken mit Zähler zur Verfügung. In Einzelfällen, d.h. bei Patienten welche nicht an diese Art von Tränke gewöhnt waren, oder wenn keine Box mit Wasserzähler zur Verfügung stand, wurde das Wasser aus einem Eimer angeboten.

### **3.1.4 Medikamentöse Therapie**

#### 3.1.4.1 Initiale Therapie

Wie oben bereits beschrieben, wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Therapiegruppen zugeteilt:

- Gruppe 1:  
Glaubersalz (Natriumsulfat-Dekahydrat; Fagron GmbH & Co KG, Barsbüttel; E 514):  
1 g/ kg Körpergewicht als 10%ige Lösung
- Gruppe 2:  
Bittersalz (Magnesiumsulfat-Heptahydrat; Fagron GmbH & Co KG, Barsbüttel;  
Anhang der EU-Verordnung Nr. 37/2010):  
1 g/ kg Körpergewicht als 15,4%ige Lösung

Die mit körperwarmem Wasser angerührten Salzlösungen wurden den Patienten zum Zeitpunkt 0 per Nasenschlundsonde verabreicht.

Zusätzlich erhielten alle Patienten das Spasmoanalgetikum Buscopan® compositum (Butylscopolamin und Metamizol, Boehringer Ingelheim) intravenös in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht, sofern nicht im Verlauf der zurückliegenden 6 Stunden bereits eine Vorbehandlung mit einem Spasmoanalgetikum erfolgt war.

#### 3.1.4.2 Voruntersuchungen zu den Salzlösungen

Basierend auf langjährigen Erfahrungswerten aus der Klinik wurde Glaubersalz als 10 %ige, d.h. hypertone Lösung angewendet, was ein problemlos zu verabreichendes Flüssigkeitsvolumen von 10 ml/kg (5 l bei einem 500 kg-Pferd) bedeutet. Um eine Bittersalzlösung mit gleicher osmotischer Wirksamkeit zu erhalten, wurden Verdünnungsreihen angesetzt und die Osmolalität dieser Lösungen bestimmt. Auf diesen Messungen basierend wurde für die Anwendung von Bittersalz eine 15,4%ige Konzentration gewählt, was die Verabreichung eines Volumens von 6,5 ml/kg bzw. 3,25 l bei einem 500 kg-Pferd bedingte. Die Osmolalität der verwendeten Lösungen lag bei 628 bzw. 626 mosm/kg (Glaubersalz- bzw. Bittersalzlösung).

#### 3.1.4.3 Sonstige Medikation

Bei 2 Patienten (Nr. 22 und 30) war aufgrund wiederkehrender Schmerzsymptomatik eine wiederholte Gabe von (Spasmo-)Analgetika (Butylscopolamin und Metamizol, Buscopan® compositum, Boehringer Ingelheim oder Metamizol, Vetalgin®, Intervet Deutschland GmbH bzw. Novacen®, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH) erforderlich. Da beide Pferde initial Buscopan® compositum erhalten hatten wurde bei Auftreten von Kolikschmerzen zunächst Metamizol verabreicht. Pferd Nr. 22 erhielt ca. 8 Stunden nach Studienbeginn, Pferd Nr. 30 4 Stunden nach Salzgabe das Metamizol. Eine zweite analgetische Medikation war bei Pferd Nr. 22 32 Stunden nach Therapie sowie bei Pferd Nr. 30 24 Stunden nach Beginn der Studie erforderlich (jeweils Buscopan® compositum, beide Patienten wiesen eine rege Darmperistaltik auf).

### **3.1.5 Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Daten erfolgte auf den Rechnern der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen unter Verwendung des Statistikprogramm Pakets BMDP/ Dynamic Release 8.1.

Die grafischen Darstellungen wurden auf einem Personalcomputer mit dem Programm Microsoft® Excel 2010 angefertigt.

Eine allgemeine Datenbeschreibung erfolgte mit dem Programm BMDP1D, hierbei wurden Stichprobenumfänge ( $n$ ), arithmetische Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), Minima ( $x_{\min}$ ) und Maxima ( $x_{\max}$ ) berechnet und tabellarisch wiedergegeben.

Die Datenbeschreibung für qualitative Merkmale erfolgte mittels zweidimensionaler Häufigkeitsauszählungen gegen die Gruppe mit dem Programm BMDP4F, zur Prüfung auf signifikante Zusammenhänge wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Bei den angenähert normalverteilten Variablen wurde zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Zeiteinflusses auf Signifikanz eine zweifaktorielle Varianzanalyse bzw. Kovarianzanalyse mit Messwiederholung bezüglich „Zeit“ mit dem Programm BMDP2V bzw. der Wald-Test (BMDP5V) durchgeführt.

Zum Vergleich der Gruppen bei den ordinal skalierten Variablen Verhalten, Peristaltik, Diagnose und Kotkonsistenz diente der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test nach Berechnung der area under the curve (AUC; BMDP3D).

Bei der Benennung der statistischen Signifikanzen wurde der jeweils berechnete p-Wert angegeben, wobei das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  zugrunde gelegt wurde. Dem zufolge wurden Ergebnisse mit  $p \leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Zur Angabe der Signifikanzen wurden folgende Bezeichnungen verwendet:

- $p > 0,05$ : nicht signifikant (n.s.)
- $p \leq 0,05$ : schwach signifikant (s.s.)
- $p \leq 0,01$ : signifikant (s.)
- $p \leq 0,001$ : hoch signifikant (h.s.)

In der folgenden Darstellung der Ergebnisse werden im Text grundsätzlich Mittelwerte und Standardabweichungen ( $MW \pm SD$ ) angegeben. In den Abbildungen geben Punkte und Fehlerbalken ebenfalls Mittelwerte und Standardabweichungen wieder.

## 3.2 ERGEBNISSE

### 3.2.1 Ergebnisse der Erstuntersuchung

Nachdem sich ein Patient als möglicherweise für die Studie geeignet erwiesen hatte (s. Kap. 3.1.1.2), wurde anhand der Erstuntersuchung durch die Autorin neben der Erhebung der klinischen und labordiagnostischen Parameter die Diagnose Colon- und/oder Caecumobstipation gestellt, der Schweregrad der bestehenden Verstopfung bestimmt und entschieden, ob der Patient insgesamt geeignet war, in die Studie aufgenommen zu werden.

#### 3.2.1.1 Ergebnisse – Klinische Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigte keiner der 40 Patienten ein Verhalten, welches als Koliksymptomatik zu beschreiben gewesen wäre. Der Großteil der Tiere wies ein physiologisches Verhalten (ruhig und aufmerksam bis munter, n=31) auf, 5 Pferde waren nervös und 4 Tiere waren auffällig zu ruhig. Die Herzfrequenz lag im Mittel bei  $39,6 \pm 5,3$  Schlägen/min, die Atemfrequenz bei  $17,0 \pm 5,7$  Atemzügen/min und die Körperinnentemperatur bei  $37,7 \pm 0,40$  °C (s. Tab. 3).

Tab. 3: Werte ausgewählter klinischer Parameter bei der Erstuntersuchung (n=40)

Parameter	Einheit	Min.	Max.	MW	SD
Herzfrequenz	Schläge/min	32	56	39,6	5,34
Atemfrequenz	Atemzüge/min	12	36	17,0	5,71
Körperinnentemperatur	°C	36,9	38,3	37,7	0,40

Die Darmperistaltik war wie in Tab. 4 dargestellt bei knapp der Hälfte der Patienten physiologisch vorhanden, d.h. rege (n=18), 12 Tiere wiesen eine geringgradig reduzierte Peristaltik auf. Deutlich reduziert war sie bei 7 Tieren und bei 3 Patienten waren bei der Erstuntersuchung nahezu keine Darmgeräusche auskultierbar.

Die Kotkonsistenz variierte initial von hart bis dickbreiig wobei die Hälfte der Patienten (n=20) physiologisch geformten Kot zeigte, bei 15 Tieren waren die Kotballen hart und trocken und 5 Tiere wiesen eine dickbreiige Kotkonsistenz auf. Keines der Tiere setzte bei der Erstuntersuchung dünnbreiigen Kot ab (s. Tab. 4, S. 40).

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Tab. 4: Ergebnisse zu Darmperistaltik und Kotkonsistenz bei der Erstuntersuchung (n=40)

<b>Peristaltik</b>	<b>rege/ 4</b>	<b>ggr. reduziert/ 3</b>	<b>dtl. reduziert/ 2</b>	<b>keine/ 1</b>
n	18 (45%)	12 (30%)	7 (17,5%)	3 (7,5%)
<b>Kotkonsistenz</b>	<b>hart/ 1</b>	<b>geformt/ 2</b>	<b>dickbreiig/ 3</b>	<b>dünnbreiig/ 4</b>
n	15 (37,5%)	20 (50%)	5 (12,5%)	0 (0%)

3.2.1.2 Ergebnisse – Rektale Untersuchung

Im Rahmen der rektalen Untersuchung wurde die Diagnose Colon- und/oder Caecumobstipation gestellt und die festgestellte Verstopfung hinsichtlich ihres Schweregrades eingeteilt. Initial war bei einem Großteil der Patienten das Colon betroffen (n=30), bei 8 Pferden das Caecum und bei 2 Tieren sowohl Colon als auch Caecum. Dabei wurde bei 7 Patienten eine hochgradige Obstipation festgestellt, 27 Pferde litten an einer mittelgradigen Obstipation und 6 Tiere an einer geringgradigen Obstipation des Dickdarmes (s. Tab. 5).

Tab. 5: Ergebnisse der rektalen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

	<b>Caecum</b>	<b>Colon</b>	<b>Caecum u. Colon</b>	<b>Gesamt</b>
<b>ggr. Obstipation</b>	1	5	-	6 (15%)
<b>mgr. Obstipation</b>	7	18	2	27 (67,5%)
<b>hgr. Obstipation</b>	-	7	-	7 (17,5%)
<b>Gesamt</b>	8 (20%)	30 (75%)	2 (5%)	40 (100%)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

### 3.2.1.3 Ergebnisse – Blutuntersuchung

Die Parameter des Wasser-, Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung sind in Tab. 6 dargestellt.

Der Hämatokrit lag meist im bzw. knapp über dem Referenzbereich von 0,29-0,42 l/l, lediglich bei einem Pferd lag er deutlich unter dem unteren Referenzwert, was im Nachhinein vermutlich als Messfehler anzusehen ist, da es sich bei den nachfolgenden Messergebnissen bei dem gleichen Tier immer um Werte im physiologischen Bereich handelte.

Tab. 6: Parameter des Wasserhaushalts zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (n=40)

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
Hkt	l/l	0,23	0,46	0,37	0,041
TPP	g/l	45,1	79,5	66,9	6,85
Alb.	g/l	25,0	39,6	33,7	3,11
Glob.	g/l	13,6	48,2	33,3	7,17

Hkt=Hämatokrit, TPP=Totales Plasma Protein, Alb.=Albumin, Glob.=Globuline

Die Parameter pH und Bikarbonat lagen initial eher im oberen Referenzbereich (7,35-7,45 und 25,5-30,3 mmol/l) bzw. bei einzelnen Tieren auch geringfügig darüber, was sich im positiven Base Excess widerspiegelt (s. Tab. 7).

Tab. 7: Parameter des Säure-Basen-Haushalts bei der Erstuntersuchung (n=40)

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
pH		7,35	7,47	7,40	0,024
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/l	20,7	30,2	27,0	2,05
BE	mmol/l	-2,9	+5,9	+1,9	1,89
Laktat	mmol/l	0,3	3,0	1,3	0,76

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=Bikarbonat, BE=Base Excess, Basenüberschuss

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lagen die Mittelwerte aller gemessenen Elektrolyte im jeweiligen Referenzbereich (s. Tab. 8 und Kap. 3.2.2.3.3), es gab lediglich ganz vereinzelt geringgradige Unter- bzw. Überschreitungen bei den Individuen.

Tab. 8: Elektrolyte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (n=40)

<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
Na <sup>+</sup>	mmol/l	130	147	138	2,9
K <sup>+</sup>	mmol/l	2,7	4,6	3,6	0,41
Ca <sup>++</sup>	mmol/l	1,42	1,81	1,63	0,082
Cl <sup>-</sup>	mmol/l	91	101	97	2,1
Mg <sup>++</sup>	mmol/l	0,42	0,83	0,65	0,095

Na<sup>+</sup>=Natrium, K<sup>+</sup>=Kalium, Ca<sup>++</sup>=Kalzium, Cl<sup>-</sup>=Chlorid, Mg<sup>++</sup>=Magnesium

### 3.2.1.4 Ergebnisse – Kotuntersuchung

Die Trockenmasse im Kot lag initial bei durchschnittlich  $19,5 \pm 2,41\%$ , wobei das Minimum bei 14,6% und das Maximum bei 25,5% lagen.

### 3.2.1.5 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Erstuntersuchung in den beiden Therapiegruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Erstuntersuchung vergleichend für die beiden Therapiegruppen dargestellt. Das Verhalten war in beiden Therapiegruppen bei einem Großteil der Patienten als ruhig zu bezeichnen. In der Glaubersalzgruppe waren 2 Tiere initial nervös und ein Patient zeigte ein zu ruhiges Verhalten. Ähnlich sah die Verteilung in der Bittersalzgruppe aus: 3 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nervös, weitere 3 Tiere mussten als zu ruhig eingestuft werden (s. Abb. 1). Kein Pferd zeigte im Rahmen der Erstuntersuchung Koliksymptome.

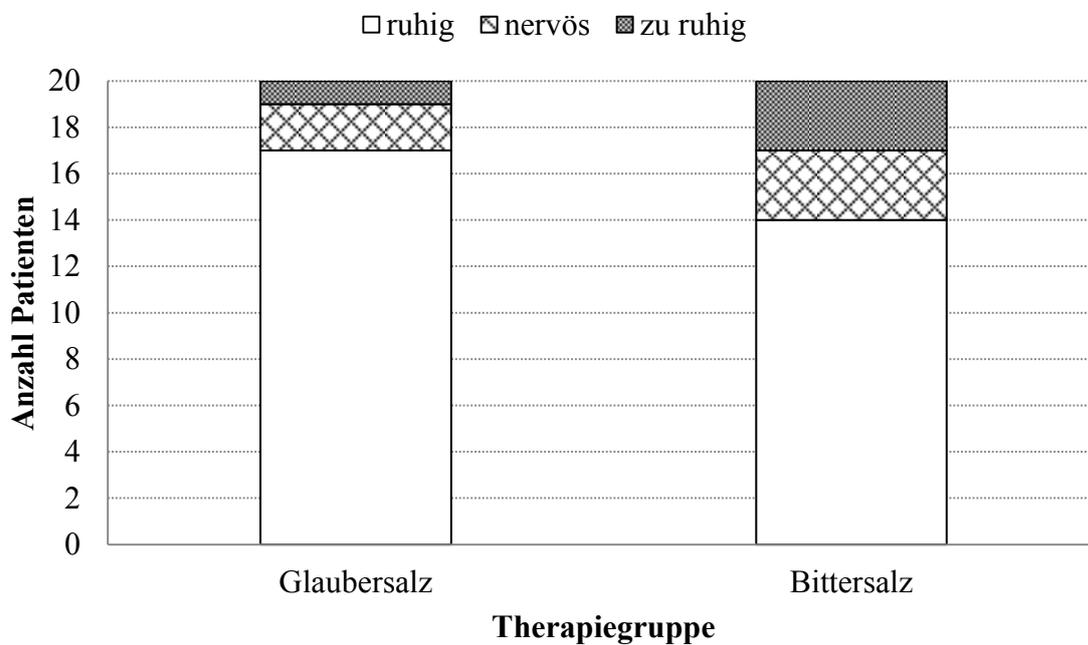


Abb. 1: Verhalten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Gruppenvergleich)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Bei vergleichender Betrachtung der initial erhobenen Darmperistaltik fiel eine etwas unterschiedliche Verteilung auf: wie in Abb. 2 dargestellt wiesen nur knapp ein Drittel (n=6) der Patienten aus der Glaubersalzgruppe eine rege Darmtätigkeit auf, während es in der Bittersalzgruppe doppelt so viele waren (n=12). Dagegen gab es in Gruppe 1 (Glaubersalz) deutlich mehr Tiere mit lediglich geringgradig reduzierten Darmgeräuschen (n=8 versus n=4 in der Bittersalzgruppe), sodass in beiden Gruppen wiederum eine ähnliche Anzahl von Pferden mit deutlich reduzierter oder keiner Darmperistaltik vorkamen.

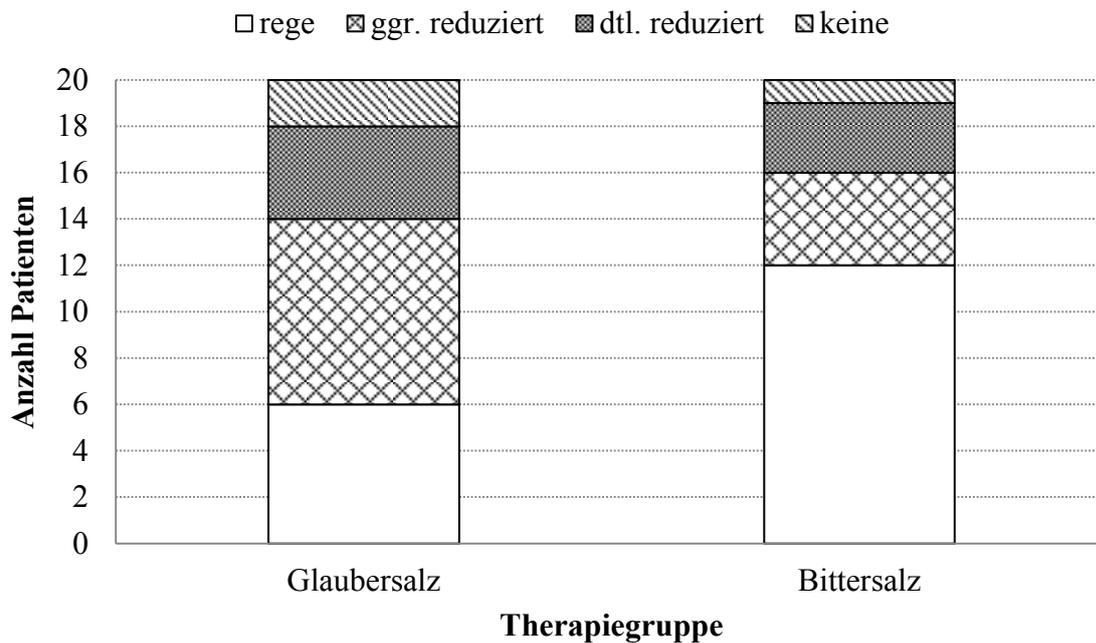


Abb. 2: Darmperistaltik zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Gruppenvergleich)

### Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Die Ergebnisse der rektalen Untersuchung und somit die im Rahmen der Erstuntersuchung gestellten Diagnosen waren wie aus Abb. 3 zu ersehen relativ ähnlich verteilt. Dabei litt die Mehrzahl der Pferde an Colonobstipationen, Caecumobstipation kamen deutlich seltener vor und nur jeweils ein Tier aus beiden Gruppen war sowohl im Colon als auch im Caecum verstopft.

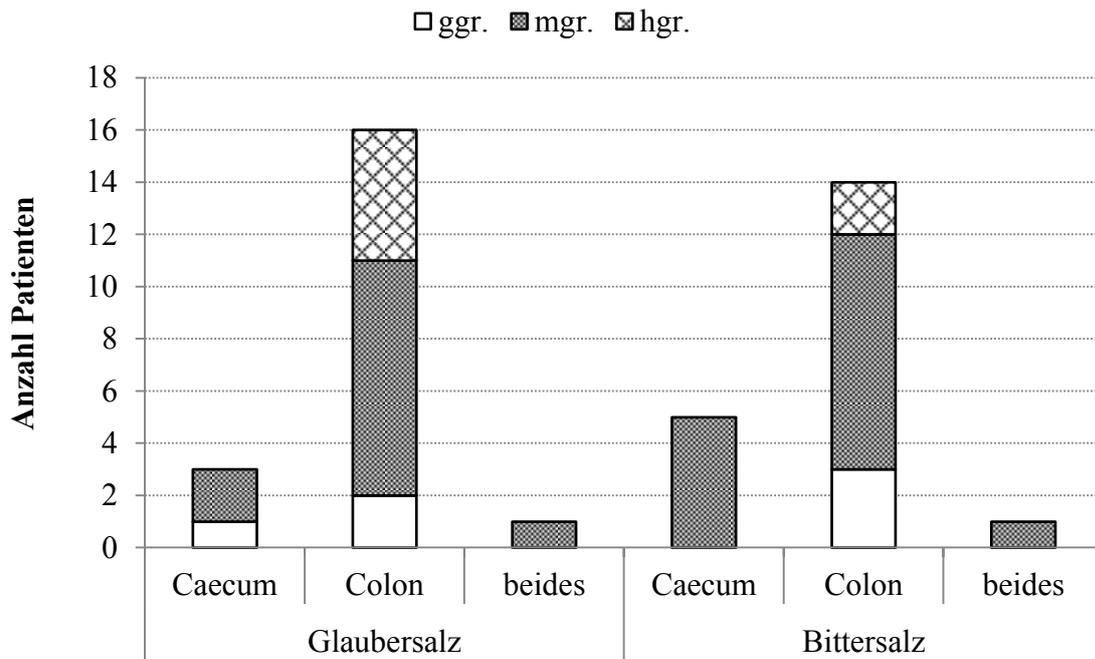


Abb. 3: Diagnosen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Gruppenvergleich)

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

In Tab. 9 werden die Untersuchungsergebnisse der quantitativ beschreibbaren Parameter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in den beiden Therapiegruppen einander gegenübergestellt. Die Ausgangswerte ließen bei den Patienten der Glaubersalz- und der Bittersalzgruppe keine wesentlichen Unterschiede erkennen.

Tab. 9: Ergebnisse der quantitativen Parameter bei der Erstuntersuchung in den beiden Therapiegruppen

Parameter	Einheit	Glaubersalz (n=20)		Bittersalz (n=20)	
		MW	SD	MW	SD
Hf	/min	39,0	5,01	40,2	5,73
Af	/min	16,4	4,66	17,6	6,67
T	°C	37,7	0,39	37,8	0,41
Hkt	l/l	0,35	0,043	0,38	0,037
TPP	g/l	67,7	8,10	66,1	5,43
Alb.	g/l	33,4	3,10	33,9	3,18
Glob.	g/l	34,3	8,32	32,2	5,84
pH		7,40	0,019	7,40	0,028
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/l	26,9	1,85	27,1	2,27
BE	mmol/l	+1,8	1,72	+2,0	2,10
Laktat	mmol/l	1,5	0,71	1,2	0,78
Na <sup>+</sup>	mmol/l	137	3,2	138	2,5
K <sup>+</sup>	mmol/l	3,6	0,40	3,7	0,42
Ca <sup>++</sup>	mmol/l	1,65	0,076	1,61	0,085
Cl <sup>-</sup>	mmol/l	97	2,1	97	2,1
Mg <sup>++</sup>	mmol/l	0,64	0,103	0,66	0,088
SID	mmol/l	42,5	4,63	43,6	2,68
TM	%	18,8	2,17	20,2	2,47

Hf=Herzfrequenz, Af=Atemfrequenz, T=Körperinnentemperatur, Hkt= Hämatokrit, TPP=Totales Plasma Protein, Alb.=Albumin, Glob.=Globuline, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=Bikarbonat, BE=Base Excess, Na<sup>+</sup>=Natrium, K<sup>+</sup>=Kalium, Ca<sup>++</sup>=Kalzium, Cl<sup>-</sup>=Chlorid, Mg<sup>++</sup>=Magnesium, SID=Strong Ion Difference, TM=Trockenmasse Kot

### 3.2.2 Ergebnisse der Glaubersalzgruppe im zeitlichen Verlauf

#### 3.2.2.1 Glaubersalz – Klinische Untersuchung

Wie in Abb. 4 dargestellt zeigte der Großteil der Pferde aus der Glaubersalzgruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum ein physiologisches Verhalten, einige Tiere waren hin und wieder etwas nervös und nur bei einem Tier (Nr. 30) mit hochgradiger Colonobstipation waren zu mehreren Beobachtungszeitpunkten geringgradige bis deutliche Koliksymptome festzustellen. Bei diesem Patienten war eine wiederholte Gabe von Spasmoanalgetika erforderlich, nach Ablauf von 40 Stunden musste er aus der Studie genommen werden, da als zusätzliche Therapiemaßnahme eine Druckinfusion eingeleitet wurde.

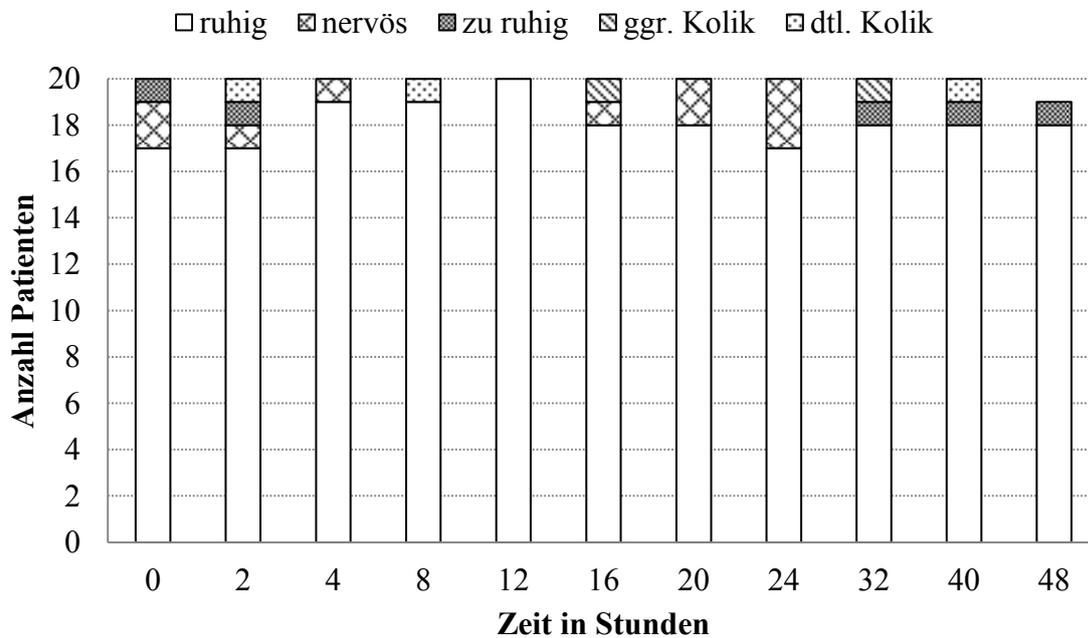


Abb. 4: Verhalten in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Die Herzfrequenz (s. Abb. 5) bei den Tieren der Glaubersalzgruppe lag im Durchschnitt über den gesamten Zeitverlauf im Referenzbereich. Allerdings kam es bei 3 Pferden insbesondere zu Beginn des Beobachtungszeitraums zu Erhöhungen der Herzfrequenz bis zu max. 56 Schlägen/min (oberer Referenzwert 40/min).

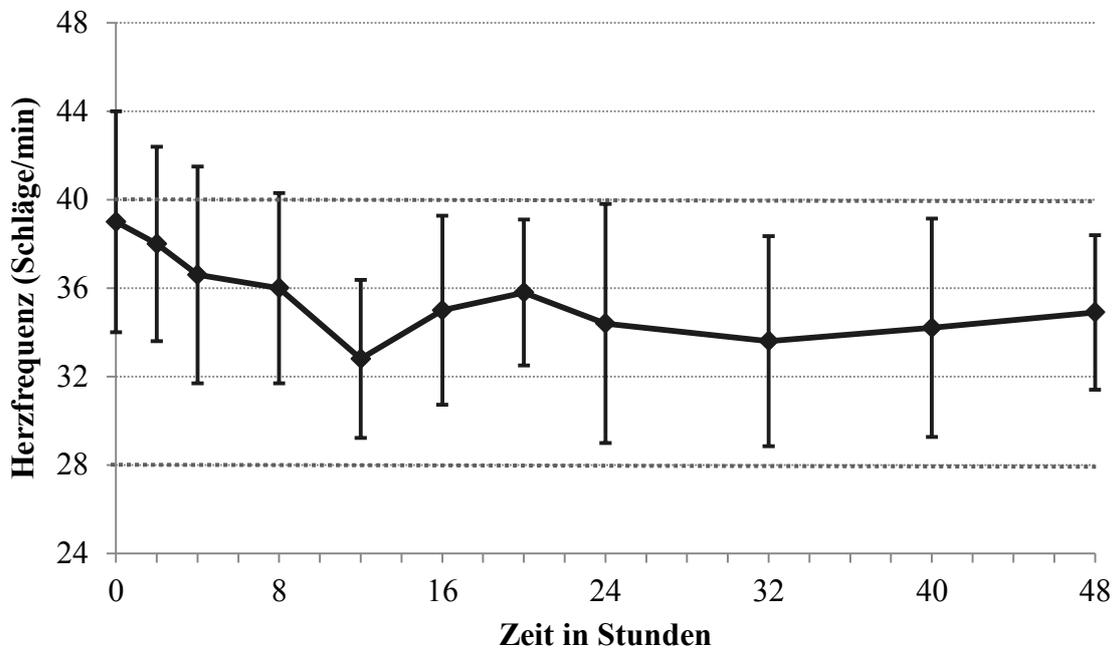


Abb. 5: Herzfrequenz in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Auch die Atemfrequenzen lagen – mit Ausnahme der mit  $16,4 \pm 4,7$  Atemzügen/min geringfügig erhöhten Werte der Erstuntersuchung – im Durchschnitt im Referenzbereich. Allerdings zeigten sich hier größere individuelle Schwankungen (s. Abb. 6).

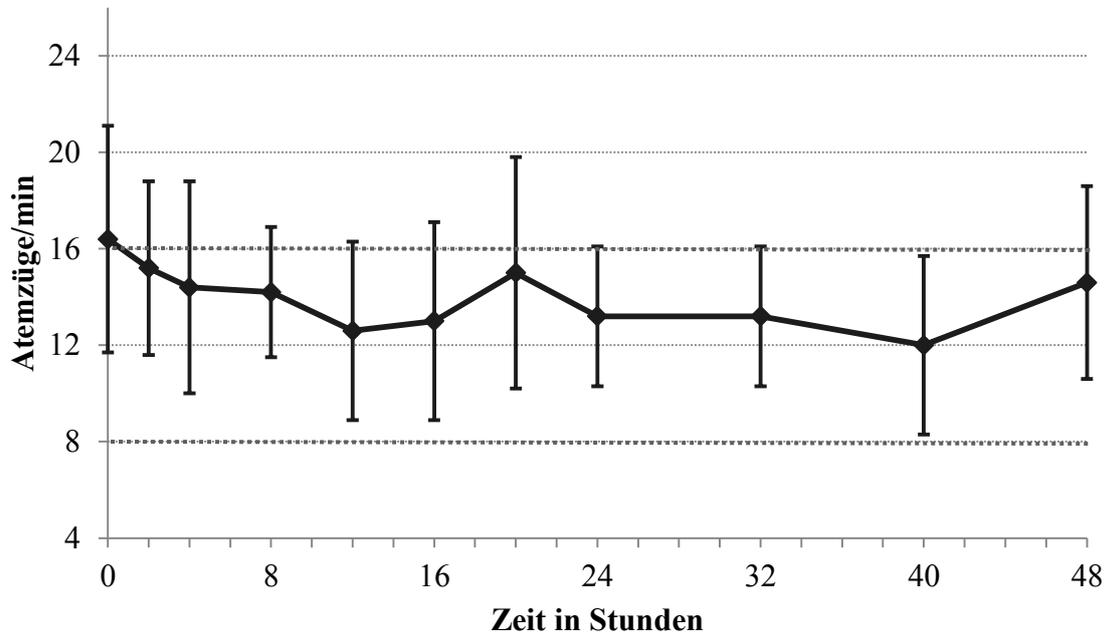


Abb. 6: Atemfrequenz in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

### Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Weiterhin zeigten die meisten Patienten der Glaubersalzgruppe eine nur geringgradig reduzierte bis rege Peristaltik, wobei sich diese im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums verbesserte. Auffällig waren 5-6 Patienten, die 16-24 Stunden nach der Glaubersalzgabe deutlich reduzierte Darmgeräusche aufwiesen (s. Abb. 7).

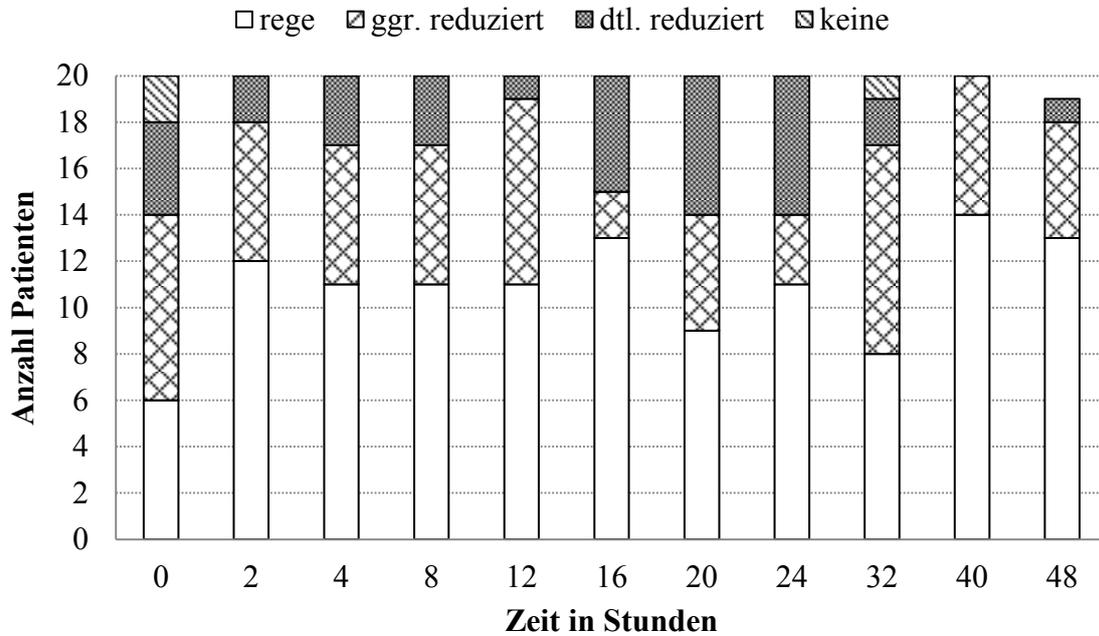


Abb. 7: Darmperistaltik in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf

Die Kotkonsistenz veränderte sich unter der Therapie mit Glaubersalz von eher hartem bis physiologisch geformtem Kot zu einer breiigen Kotkonsistenz. Wie in Abb. 8 zu sehen ist, zeigte sich diese Tendenz ab ca. 8 Stunden nach erfolgter Therapie und setzte sich nahezu bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fort.

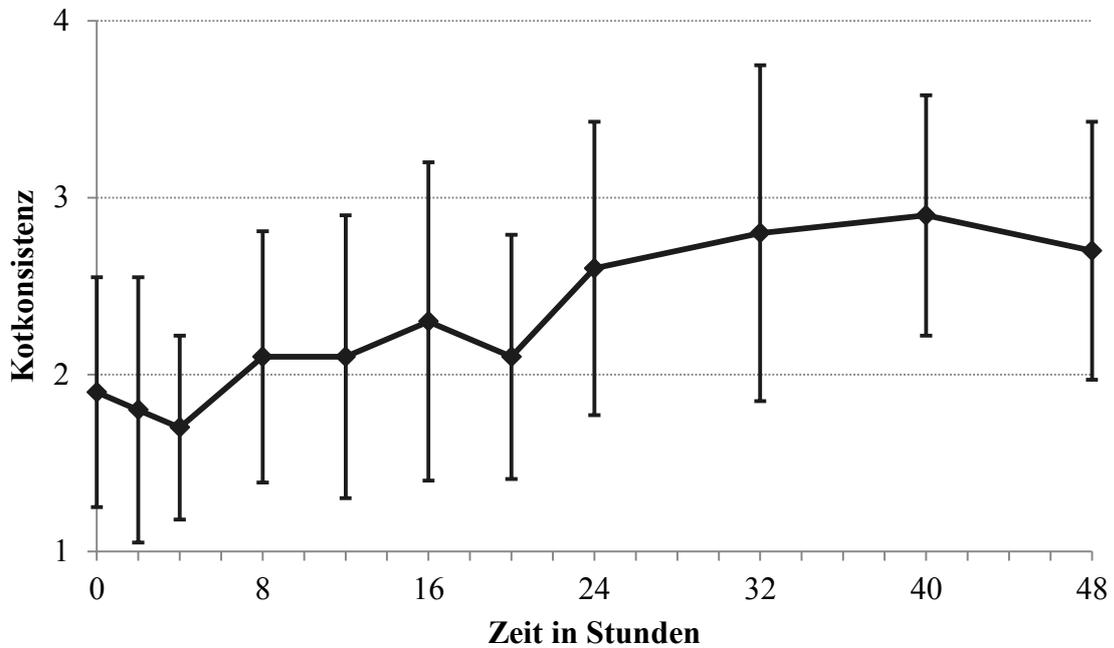


Abb. 8: Kotkonsistenz in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; 1=hart, 2=geformt, 3=dickbreiig, 4=dünnbreiig)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der Kotkonsistenzen zu den Beobachtungszeitpunkten, so ist zu sehen dass es zu Beginn der Studie mehr Patienten mit hartem bis geformtem Kot gab, während gegen Ende deutlich mehr Pferde breiigen Kot absetzten (Abb. 9):

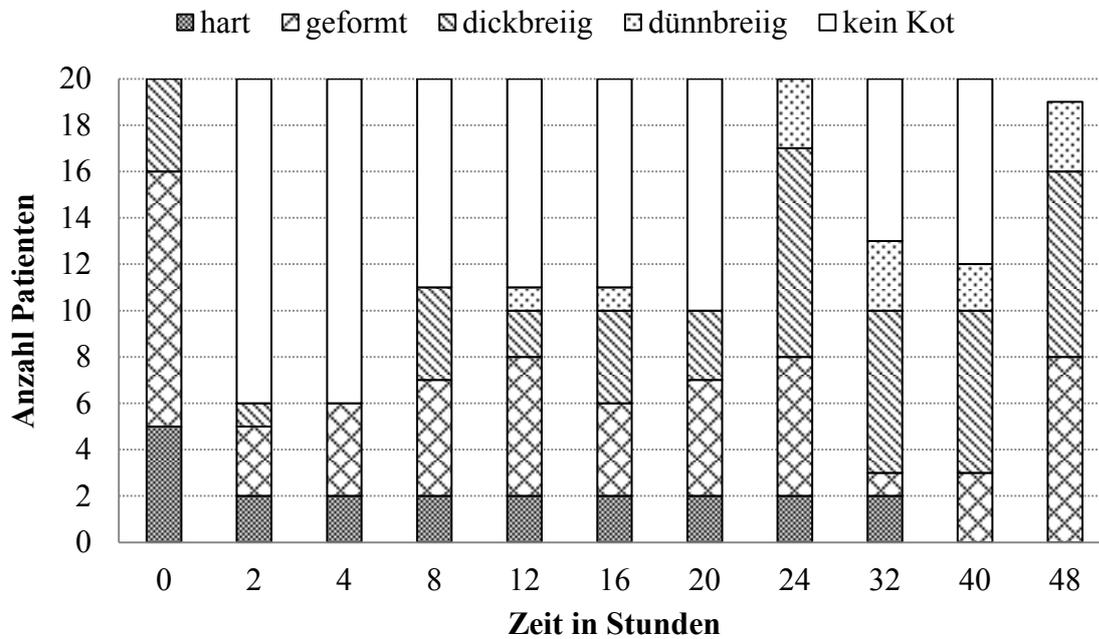


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der Kotkonsistenzen in der Glaubersalzgruppe

3.2.2.2 Glaubersalz – Rektale Untersuchung

In der Glaubersalzgruppe ergab die rektale Erstuntersuchung in 16 Fällen eine Colonobstipation. Vom Schweregrad her wurden 2 geringgradige, 9 mittelgradige und 5 hochgradige Colonobstipationen festgestellt. Nach 24 Stunden war nur noch bei einem Pferd (Nr. 30) eine Colonobstipation – und zwar weiterhin hochgradig – zu diagnostizieren und nach weiteren 24 Stunden bestand bei keinem Tier mehr eine Verstopfung im Bereich des Grimmdarms. Allerdings ist zu erwähnen, dass das Tier Nr. 30 nach 40 Stunden aus der Studie heraus genommen werden musste, da es fortgesetzt Koliksymptome zeigte und bei der vorgezogenen rektalen Untersuchung in Stunde 40 nach wie vor eine hochgradige Obstipation des Colons zu palpieren war.

Das Caecum war in der Glaubersalzgruppe initial in 3 Fällen von einer Obstipation betroffen (1 x geringgradig, 2 x mittelgradig), bei der rektalen Kontrolluntersuchung nach 24 Stunden wiesen sowohl der zuvor mittelgradig obstipierte Patient als auch ein Tier mit einer zuvor geringgradigen Obstipation weiterhin eine geringgradige Verstopfung des Blinddarms auf. Bei der letzten Kontrolle nach 48 Stunden bestand bei 2 anderen Tieren eine geringgradige bzw. mittelgradige Verstopfung im Caecum.

Ein Pferd litt zu Beginn der Studie an einer mittelgradigen Obstipation sowohl im Caecum als auch im Colon, diese war nach 24 Stunden beseitigt.

Abb. 10 stellt die Verteilung zu den Untersuchungszeitpunkten graphisch dar.

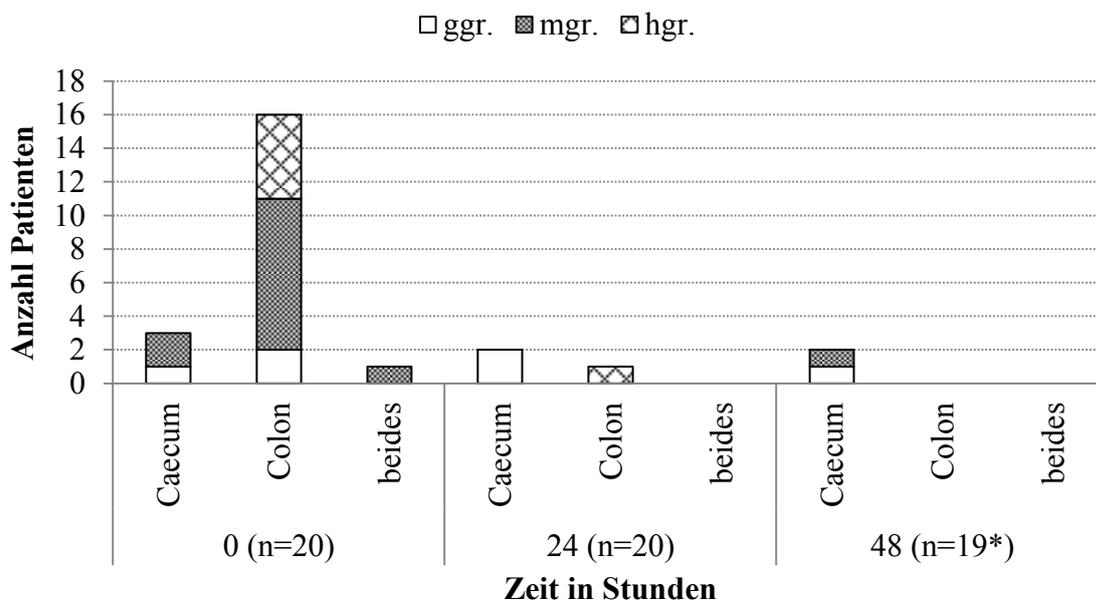


Abb. 10: Lokalisation und Schweregrad der Obstipationen in der Glaubersalzgruppe (\* Pferd Nr. 30: aufgrund anhaltender Kolik nach 40 Stunden aus der Studie heraus genommen)

### 3.2.2.3 Glaubersalz – Blutuntersuchung

#### 3.2.2.3.1 Wasserhaushalt

Der Hämatokrit (s. Abb. 11) lag bei den Tieren der Glaubersalzgruppe initial bei  $0,35 \pm 0,04$  l/l. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Proband mit  $0,23$  l/l einen deutlich erniedrigten Hämatokritwert aufwies, der aufgrund der Ergebnisse der folgenden Untersuchungen vermutlich als Messfehler zu interpretieren ist. Ohne diesen Wert wäre der Hämatokrit zu Beginn der Studie mit  $0,36 \pm 0,03$  l/l im Mittel etwas höher anzusiedeln gewesen. Innerhalb der ersten 4 Stunden nach Therapie kam es zu einem Abfall auf  $0,33 \pm 0,04$  l/l. Annähernd in diesem Bereich blieb der Hämatokrit bis 12 Stunden nach erfolgter Abführtherapie, anschließend stieg er wieder an, um am Ende des Beobachtungszeitraumes etwas über dem Ausgangswert zu liegen ( $0,37 \pm 0,04$  l/l). Bei einigen Patienten ( $n=5$ ) kam es insbesondere im Zeitraum von 4 bis 12 Stunden nach Studienbeginn zu einer Unterschreitung des unteren Referenzwertes von  $0,29$  l/l.

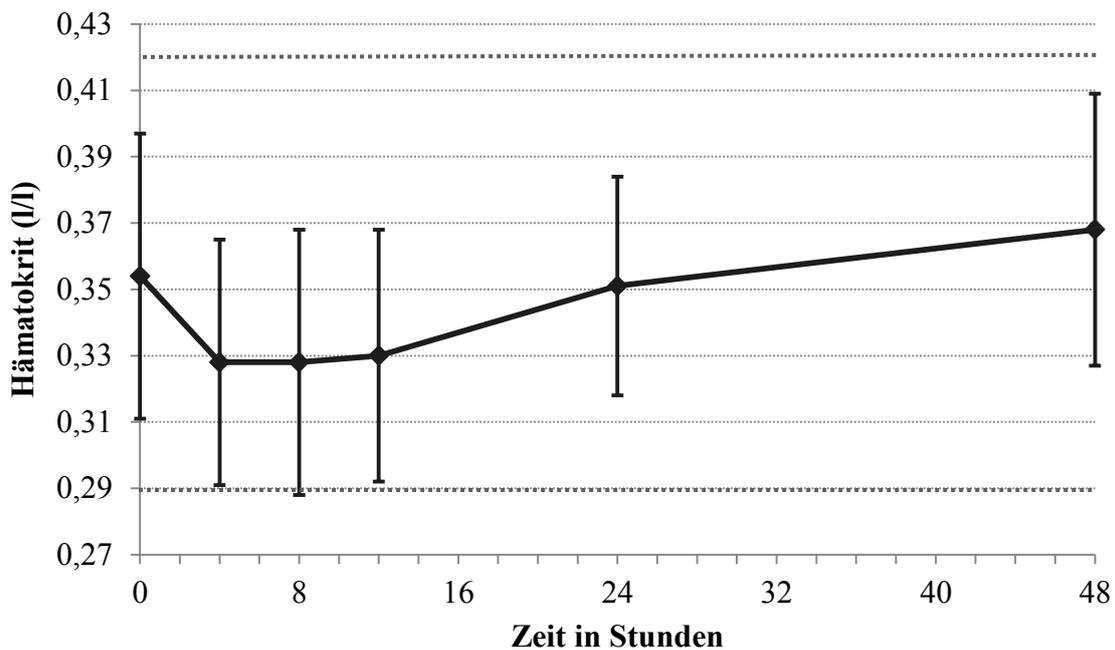


Abb. 11: Hämatokrit in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW ± SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Das Gesamteiweiß fiel bei den mit Glaubersalz behandelten Pferden innerhalb der ersten 4 Stunden leicht ab – von 67,7 g/l auf 64,4 g/l. Schon ab dem nächsten Messzeitpunkt, also nach 8 Stunden stieg es kontinuierlich wieder an. Nach 24 Stunden und deutlicher noch nach 48 Stunden lagen die Werte im Durchschnitt etwas über dem Ausgangswert. Bei wenigen Tieren (n=4) kam es vorübergehend zu leichten Unterschreitungen des unteren Referenzwertes von 58 g/l. 7 Patienten zeigten Werte leicht über der oberen Grenze des Referenzbereichs (>74 g/l). Den zeitlichen Verlauf gibt Abb. 12 wieder.

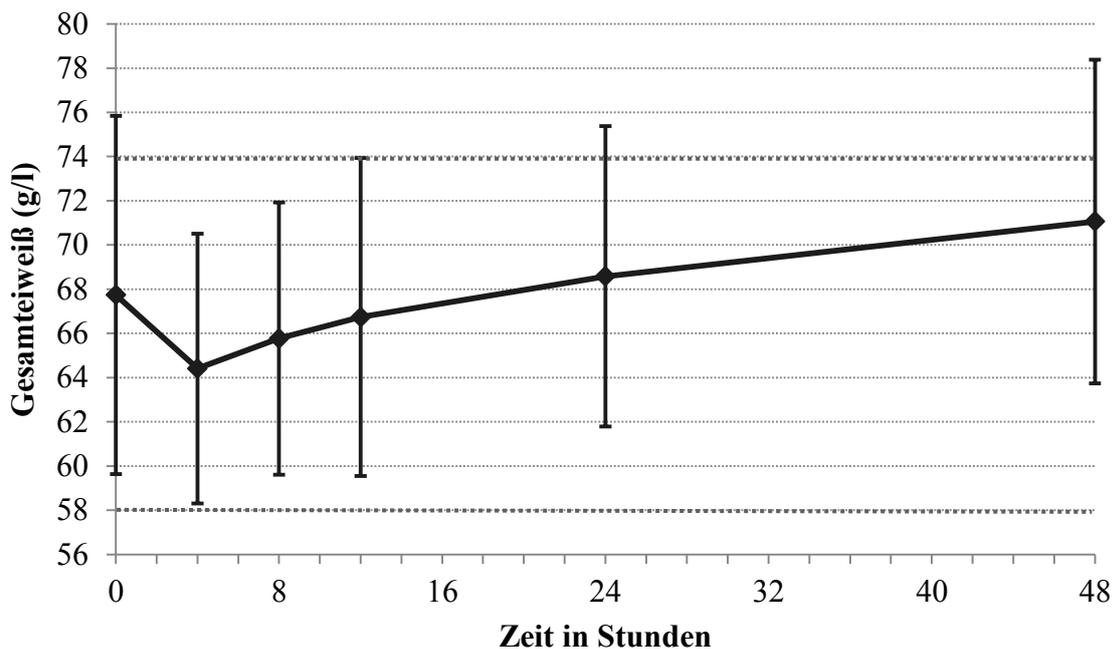


Abb. 12: Gesamteiweiß in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

Betrachtet man die Verläufe von Albumin (s. Abb. 13) und Globulinen (s. Abb. 14) getrennt, so ist erkennbar, dass beide Proteinfraktionen innerhalb der ersten 4 Stunden des Beobachtungszeitraums leicht abfielen um anschließend etwas über den Ausgangswert anzusteigen. Diese Veränderungen waren im Bereich der Globuline stärker ausgeprägt.

Bei Betrachtung der absoluten Werte der einzelnen Tiere fielen teilweise Messwerte außerhalb des Referenzbereichs auf: kam es zu Überschreitungen des oberen Referenzwertes von 75 g/l für das Gesamtprotein, so zeigten sich bei diesen Patienten in der Regel die Globuline ebenfalls erhöht. Seltener traten geringfügig zu niedrige Globulinwerte auf. Die Albuminwerte wiesen nur selten und dann nur geringfügige Abweichungen außerhalb des Referenzbereichs auf.

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

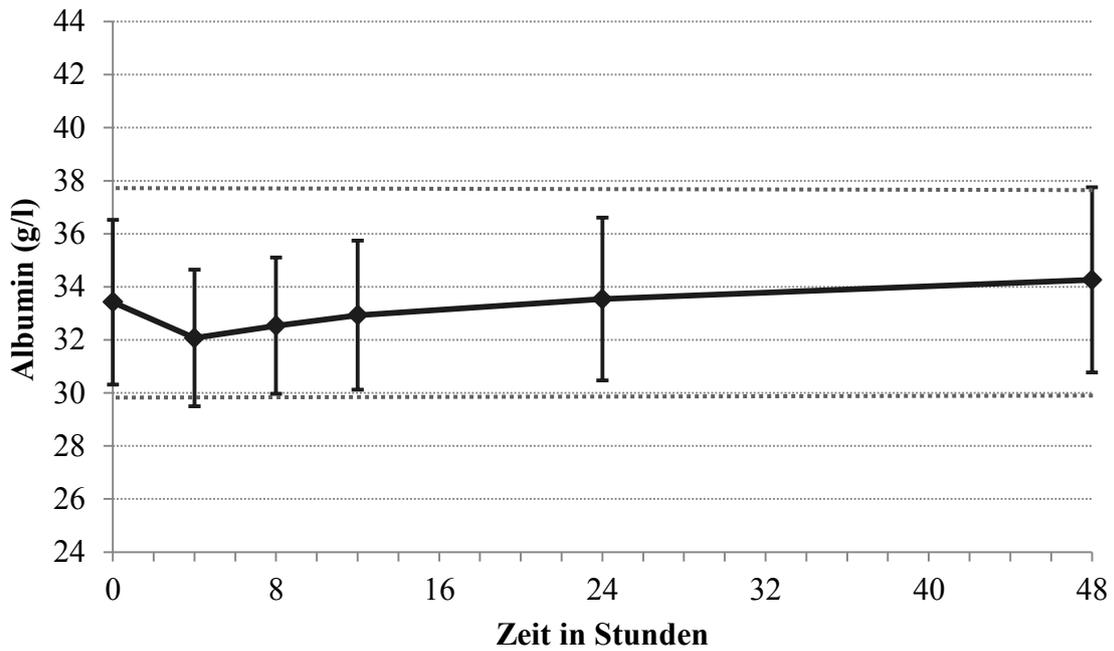


Abb. 13: Albuminwerte in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

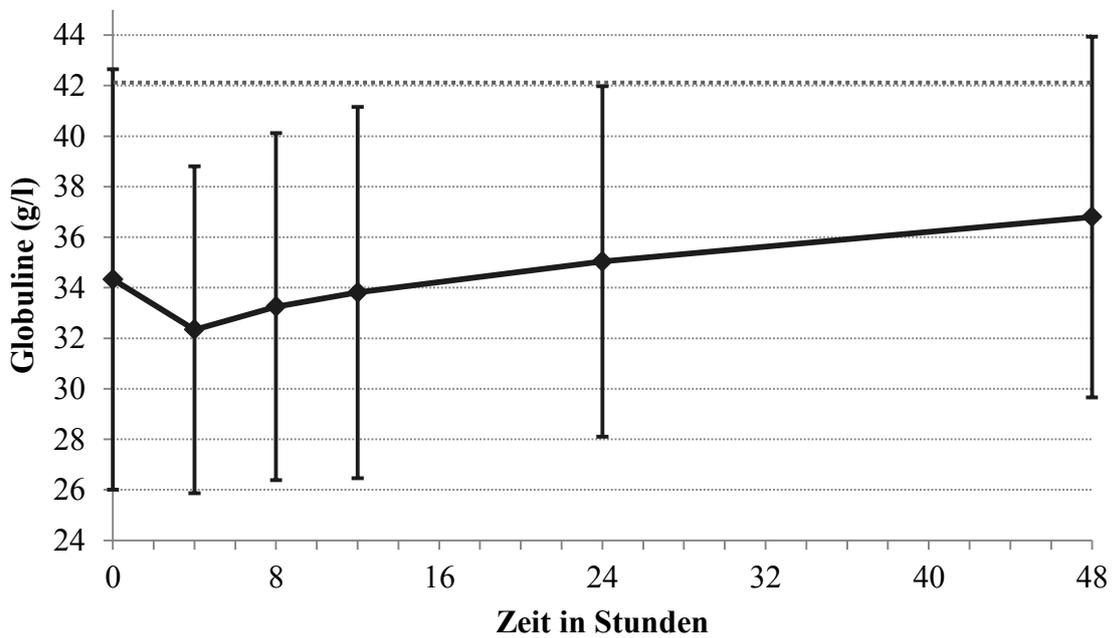


Abb. 14: Globulinwerte in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich unterhalb punktierter Linie)

#### 3.2.2.3.2 Säure-Basen-Haushalt

Von einem Wert im mittleren Referenzbereich zu Beginn der Untersuchung ausgehend stieg der pH bei den Patienten der Glaubersalzgruppe innerhalb der ersten 8 Stunden deutlich an, um danach kontinuierlich wieder bis auf Werte nahe des Ausgangsbereichs abzusinken. Einzelne Tiere (n=4 nach 4 Stunden, n=4 nach 8 Stunden sowie n=2 nach 12 Stunden) zeigten Anstiege in den alkalischen Bereich mit einem pH-Wert über 7,45. Die geschilderten Veränderungen sind in Abb. 34, S. 80 grafisch dargestellt.

Parallel zum Anstieg des pH-Wertes kam es auch zu einem deutlichen Ansteigen des Bikarbonatgehalts im Blut (s. Abb. 35, S. 81). Hier lagen die Mittelwerte 8 und 12 Stunden nach Studienbeginn mit 30,7 bzw. 30,6 mmol/l geringgradig über dem oberen Referenzwert von 30,3 mmol/l. Über die Hälfte der Patienten zeigte mindestens einmal während der Beobachtungsphase einen Wert, welcher den Referenzbereich überstieg. Nach 24 Stunden war der Mittelwert bereits auf 28,5 mmol/l gesunken und lag zum Zeitpunkt der letzten Messung wieder nah am Ausgangswert.

Als dritter Parameter des Säure-Basen-Haushalts wurde der Base Excess (BE) untersucht (s. Abb. 36, S. 81). Bei diesem berechneten Parameter fiel der Anstieg am steilsten aus. Schon nach 4 Stunden und bis zur Messung nach 24 Stunden lagen die Mittelwerte über dem Referenzbereich von -2,5 bis +2,5 mmol/l. Erst bei Beendigung der Studie befanden sie sich wieder innerhalb desselben.

#### 3.2.2.3.3 Elektrolyte

Die mittleren Natriumwerte befanden sich während des gesamten Studienzeitraums innerhalb des Referenzbereichs. Es zeigte sich ein leichter Anstieg innerhalb der ersten 4 Stunden auf den eine langsame Rückkehr zum Ausgangswert folgte.

Deutlichere Veränderungen im Zeitverlauf ergaben sich für den Kaliumblutspiegel: von einem initialen Wert im mittleren Referenzbereich ausgehend sank der Kaliumspiegel innerhalb der ersten 4 Stunden deutlich ab, blieb dann bis 8 Stunden nach Studienbeginn nahezu konstant um 3 mmol/l, um anschließend wieder anzusteigen. Bei der letzten Messung ergaben sich Werte, die im Mittel ca. 0,4 mmol/l über dem Ausgangswert lagen. Fast die Hälfte der Patienten (n=9) zeigte mindestens einmal während des Beobachtungszeitraums Werte unterhalb des Referenzbereiches, wobei deutliche Unterschreitungen bis auf Werte von 2,2 mmol/l vorkamen.

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Nur geringgradige Schwankungen erfuhr der Kalziumspiegel im Blut: hier kam es zu einem leichten Abfall innerhalb der ersten 4 Stunden, ab 12 Stunden nach Beginn stiegen die Werte wieder leicht an, um am Ende geringfügig über dem Ausgangswert zu liegen. Insgesamt waren die gemessenen Werte im unteren Referenzbereich angesiedelt, es kam bei insgesamt 7 Pferden zu geringgradigen Unterschreitungen des unteren Referenzwertes.

Abb. 15, S. 59 stellt die Verläufe von Natrium, Kalium und Kalzium in der Glaubersalzgruppe grafisch dar.

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

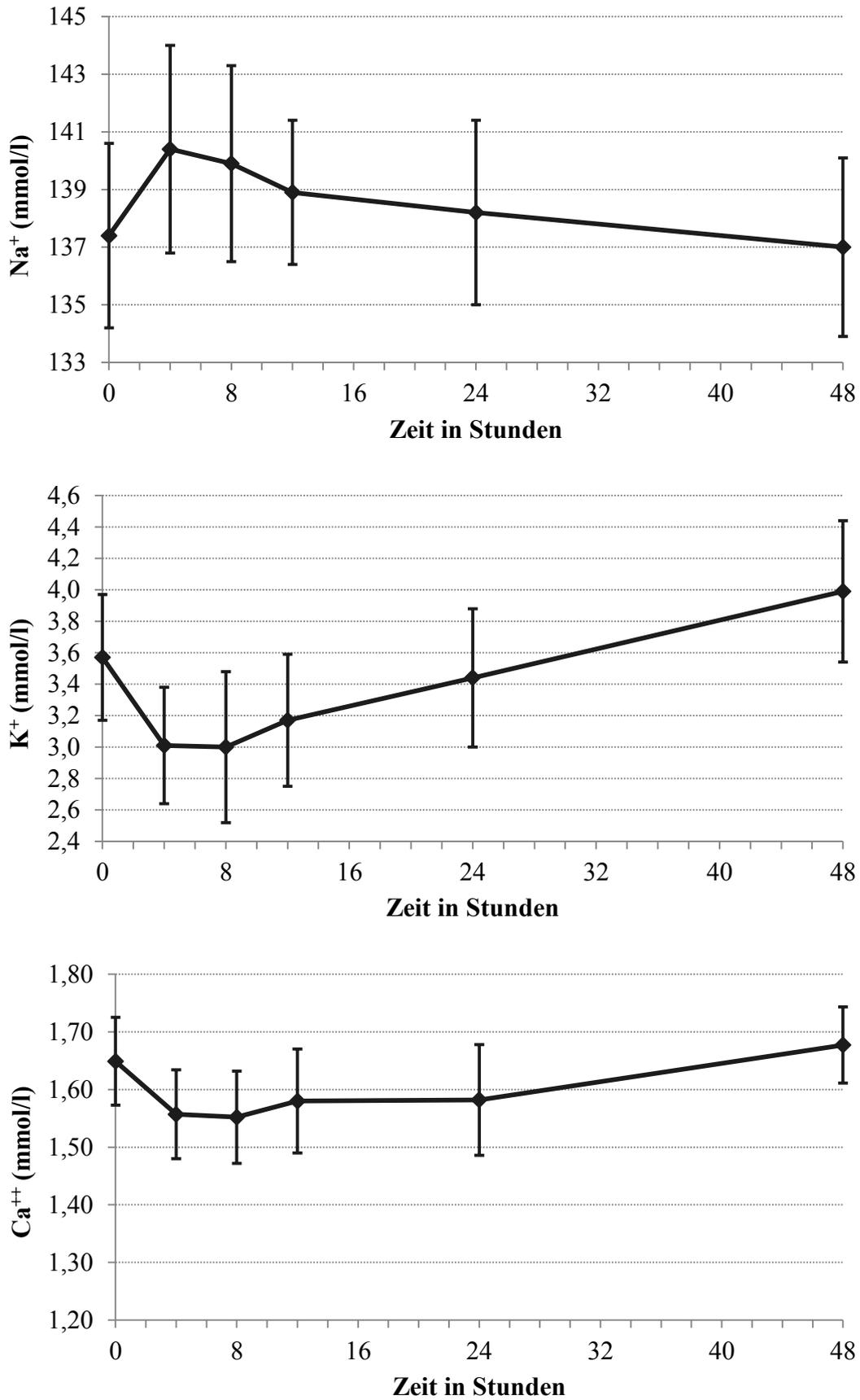


Abb. 15: Natrium, Kalium und Kalzium (Glaubersalzgruppe) im Zeitverlauf (MW ± SD)

Die mittleren Chloridgehalte im Blutplasma befanden sich innerhalb des Referenzbereiches und waren wie aus Abb. 16 ersichtlich nur geringfügigen Schwankungen unterworfen.

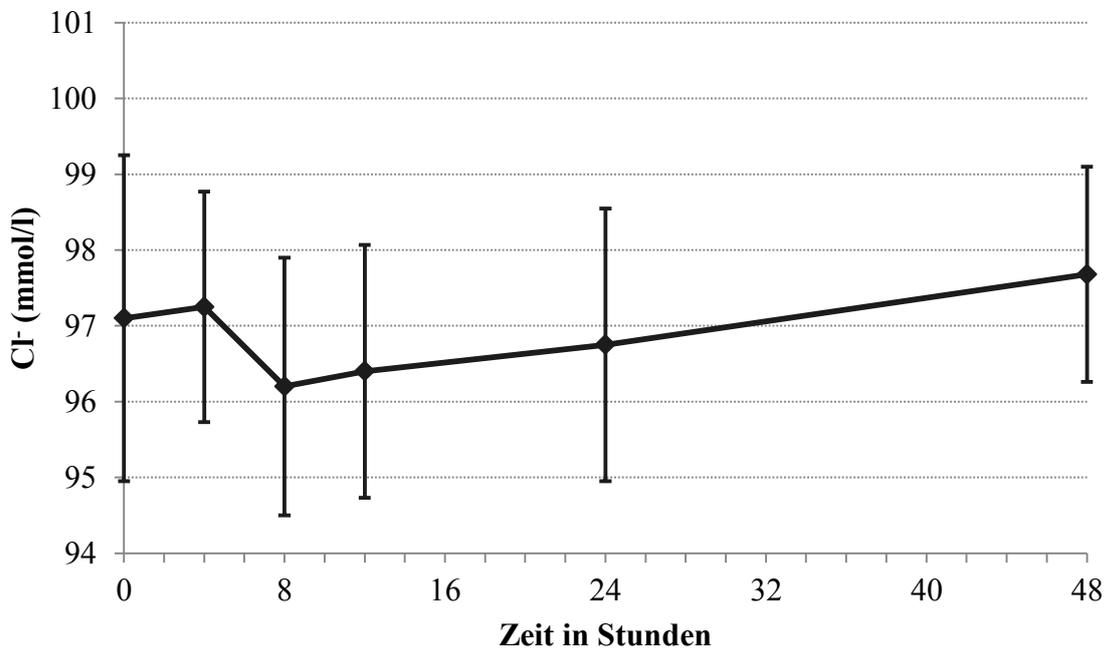


Abb. 16: Chlorid in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW ± SD)

Nahezu unverändert zeigten sich die Plasmamagnesiumspiegel in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (s. Abb. 37, S. 82): nach einem geringgradigen Absinken innerhalb der ersten 4 Stunden nach Therapie kam es zu einer kontinuierlichen langsamen Rückkehr in den Ausgangsbereich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Abweichungen außerhalb des Referenzbereichs kamen nur ganz vereinzelt (n=4) vor, es handelte sich dabei mit einer Ausnahme um geringfügige Unterschreitungen. Dies war bei 2 Pferden zu jeweils einem Untersuchungszeitpunkt zu verzeichnen, bei 2 weiteren Patienten zu 3 bzw. 5 Messzeitpunkten. Ein Patient (Nr. 40) zeigte zum Zeitpunkt 24 bzw. 48 mit Werten von 0,91 bzw. 0,96 mmol/l jeweils eine leichte Überschreitung des oberen Referenzwertes (0,9 mmol/l). Die anderen Elektrolyte zeigten bei diesem Tier keine Abweichungen.

3.2.2.3.4 *Laktat*

Die mittleren Laktatwerte lagen zu jeder Zeit im Referenzbereich von bis zu 1,7 mmol/l. Bei der initial erfolgten Messung lag das Laktat mit durchschnittlich 1,5 mmol/l am höchsten, zu diesem Zeitpunkt überschritten mehr als ein Drittel der Patienten (n=8) den oberen Referenzwert zumeist geringfügig. Im weiteren Verlauf fielen die Werte bis 12 Stunden nach Studienbeginn bis auf 0,73 mmol/l im Mittel ab, um anschließend wieder leicht anzusteigen. Die hohe Standardabweichung in Abb. 38, S. 83 zum Zeitpunkt 48 erklärt sich durch einen deutlich erhöhten Wert von 4,1 mmol/l bei einem Tier, das keine weiteren Auffälligkeiten zeigte. Würde man diesen Patienten aus der Berechnung herausnehmen, ergäbe sich eine um ca. die Hälfte reduzierte Standardabweichung bei einem Mittelwert von 0,9 mmol/l.

3.2.2.3.5 *Strong Ion Difference*

Die SID in der Glaubersalzgruppe stieg innerhalb der ersten 8 Stunden von  $42,5 \pm 4,63$  mmol/l auf  $45,8 \pm 3,31$  mmol/l an. Anschließend sank sie bis zum Studienende kontinuierlich auf einen Mittelwert nahe dem Ausgangsbereich ab (s. Abb. 17).

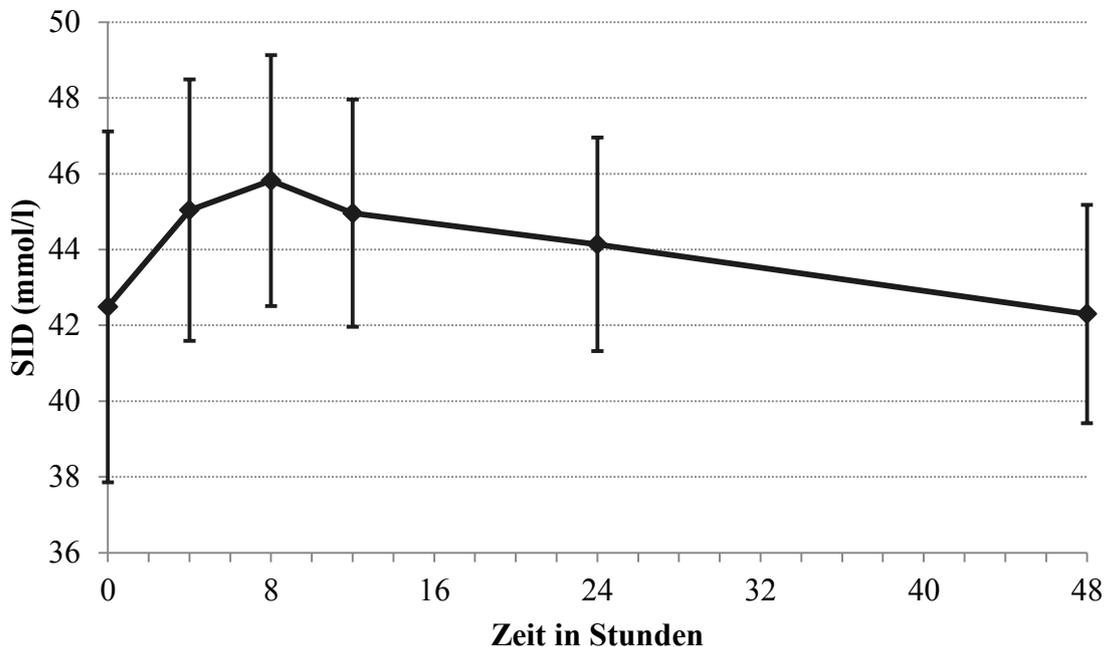


Abb. 17: SID in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD)

### 3.2.2.4 Glaubersalz – Kotuntersuchung

Die Bestimmung der Trockenmasse im Kot ergab einen leichten Abfall nach 24 Stunden: im Vergleich zum Ausgangswert von  $18,8 \pm 2,17\%$  lag der Wert nach der Hälfte des Beobachtungszeitraums bei  $17,5 \pm 3,51\%$ . Weitere 24 Stunden später war keine weitere Veränderung aufgetreten ( $17,5 \pm 3,16\%$ ). Eine grafische Darstellung der Veränderungen erfolgt in Abb. 39, S. 84.

### 3.2.2.5 Glaubersalz – Wasseraufnahme

Innerhalb der ersten 4 Stunden nach Therapie nahmen die Pferde durchschnittlich knapp 1 Liter Wasser pro Stunde auf. Dieses Volumen sank bis 16 Stunden nach Studienbeginn ab. Der folgende Anstieg der Wasseraufnahme ab 20 Stunden nach Beginn des Beobachtungszeitraumes steigerte sich in den letzten 8 Stunden noch einmal deutlich (s. Abb. 18).

Betrachtet man die Wasseraufnahme kumulativ, so tranken die Tiere über den Zeitraum von 48 Stunden im Schnitt 19,14 l Wasser bei einem Minimum von 5 l und einem Maximum von 41 l.

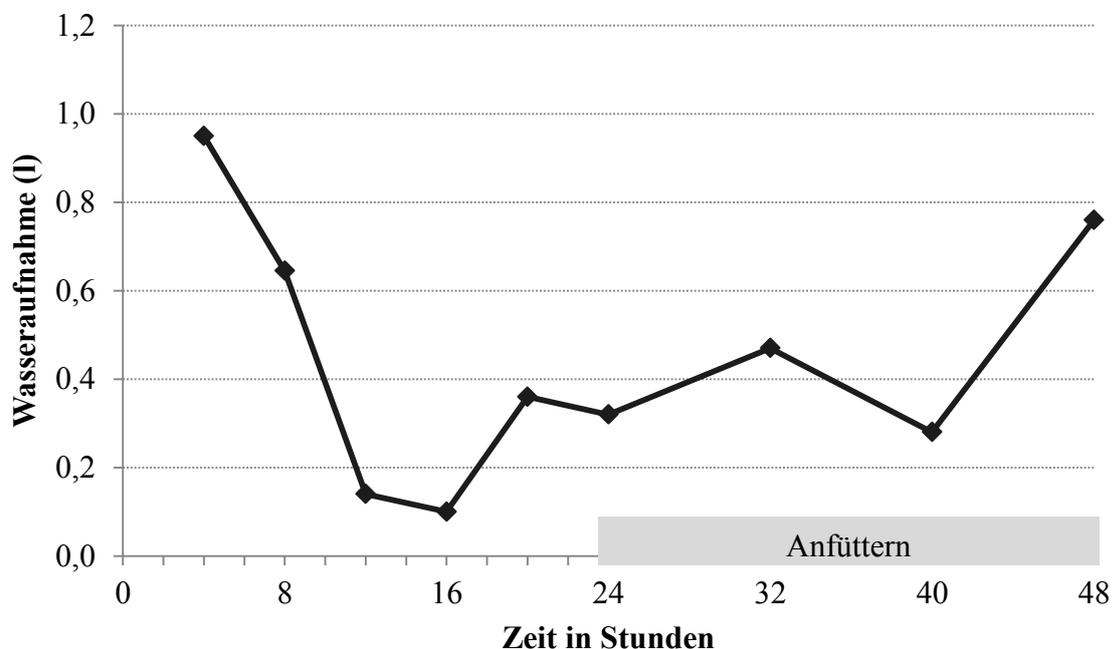


Abb. 18: Wasseraufnahme in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf (dargestellt ist zum jeweiligen Messzeitpunkt die mittlere Wasseraufnahme pro Stunde der zurückliegenden 4 bzw. ab 24 Stunden nach Therapie der zurückliegenden 8 Stunden)

### 3.2.3 Ergebnisse der Bittersalzgruppe im zeitlichen Verlauf

#### 3.2.3.1 Bittersalz – Klinische Untersuchung

Die Patienten der Bittersalzgruppe zeigten wie in Abb. 19 dargestellt ein überwiegend physiologisches Verhalten. Vereinzelt waren einige Pferde etwas nervös oder auch vorübergehend zu ruhig. Zwei Tiere dieser Therapiegruppe (Nr. 22 und 34) zeigten zu jeweils mehreren Messzeitpunkten milde bis einmalig deutliche Koliksymptome. Bei Pferd Nr. 22 mussten zweimal Spasmoanalgetika verabreicht werden.

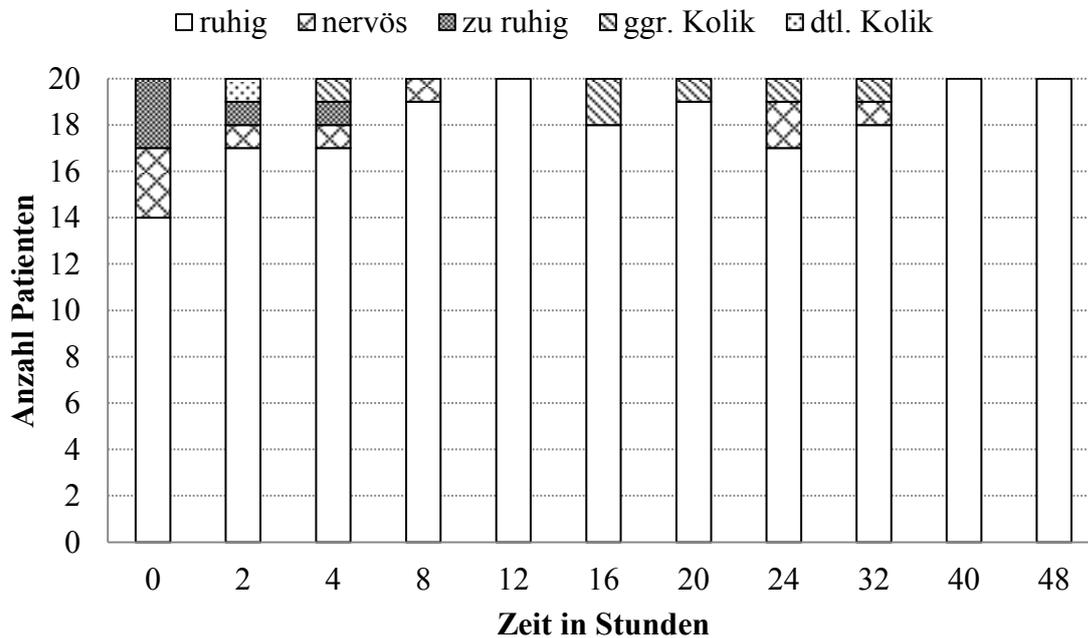


Abb. 19: Verhalten in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Bis auf den Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag die mittlere Herzfrequenz bei den Pferden der Bittersalzgruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum im Referenzbereich. Lediglich initial lag sie mit 40,2 Schlägen/min minimal über dem oberen Referenzwert (s. Abb. 20). Insbesondere in den ersten Stunden kam es bei einzelnen Tieren (n=3) zu vorübergehend deutlich erhöhten Herzfrequenzen (max. 56 Schläge/min).

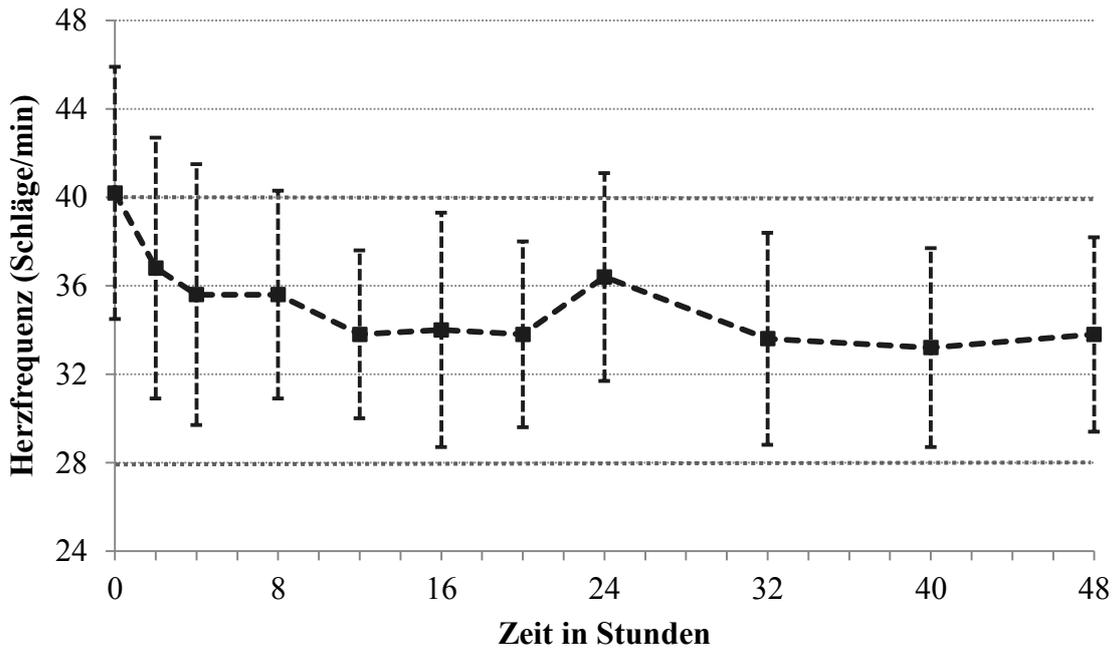


Abb. 20: Herzfrequenz in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Auch die Atemfrequenzen lagen ab 2 Stunden nach erfolgter Therapie mit großen individuellen Schwankungen im Durchschnitt im Referenzbereich. Lediglich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung überschritt die im Mittel gezählte Atemfrequenz mit 17,6 Atemzügen/min die obere Grenze des Referenzbereichs (s. Abb. 21).

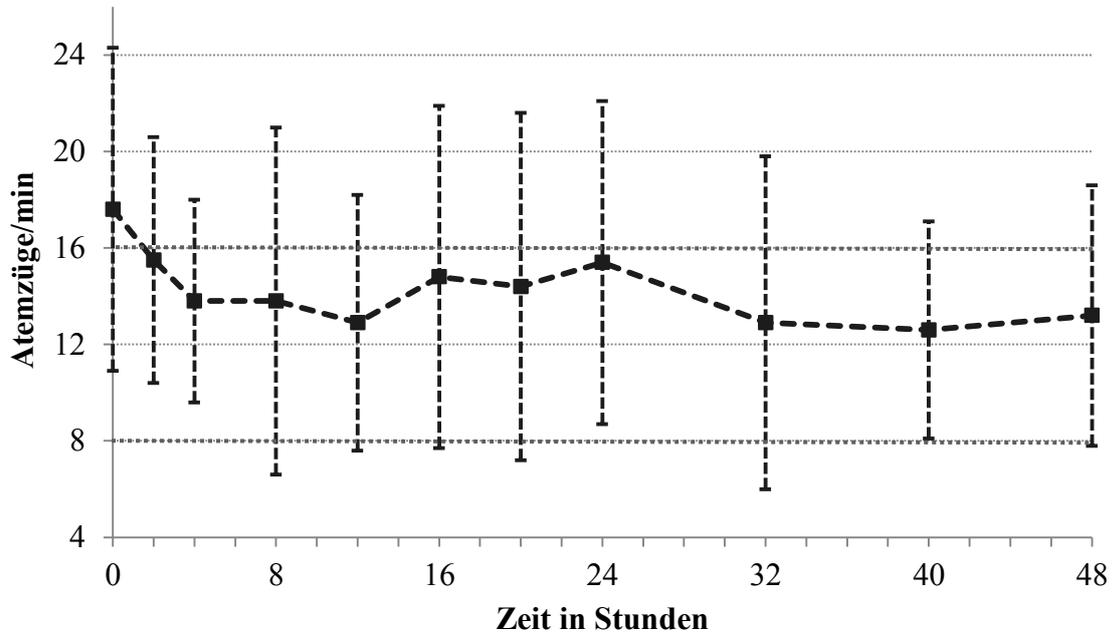


Abb. 21: Atemfrequenz in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Wie in Abb. 22 wiedergegeben war die Darmperistaltik bei den Patienten der Bittersalzgruppe im Mittel geringgradig reduziert bis rege mit einer ganz leichten Verbesserung im Verlauf der 48 Stunden des Beobachtungszeitraums. Zu zahlreichen Messzeitpunkten gab es jedoch einzelne Patienten, die eine deutlich reduzierte bzw. gar keine Darmperistaltik aufwiesen.

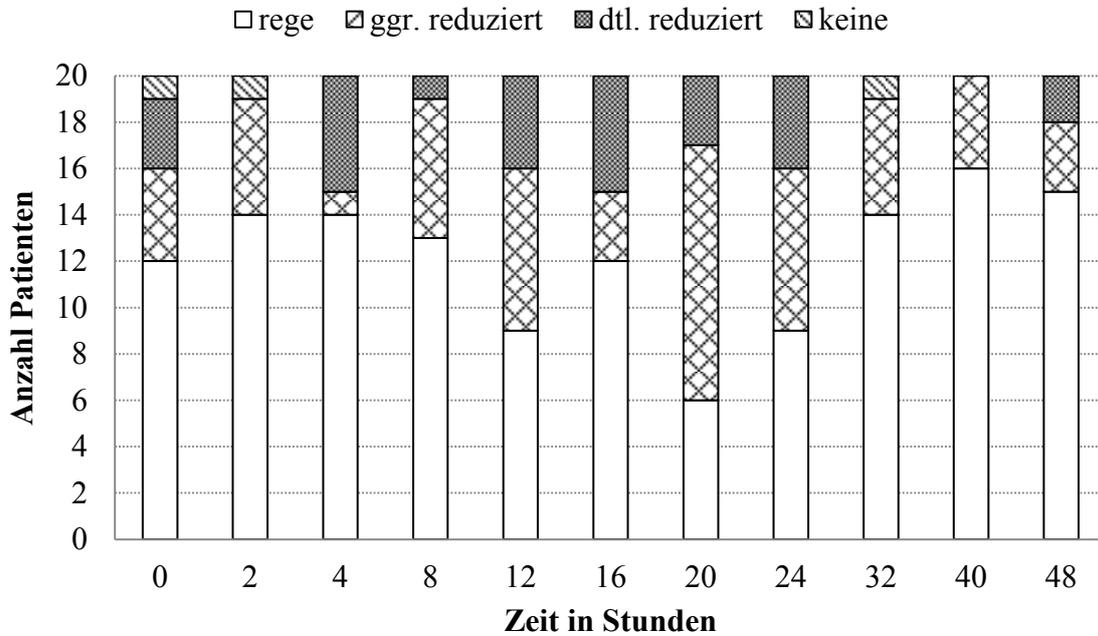


Abb. 22: Darmperistaltik in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Die subjektiv beurteilte Kotkonsistenz veränderte sich nach Therapie mit Bittersalz von tendenziell hartem Kot zu einer eher physiologisch geformten bis breiigen Kotkonsistenz. Dies fiel ab ca. 16 Stunden nach der Verabreichung von Bittersalz auf (s. Abb. 23).

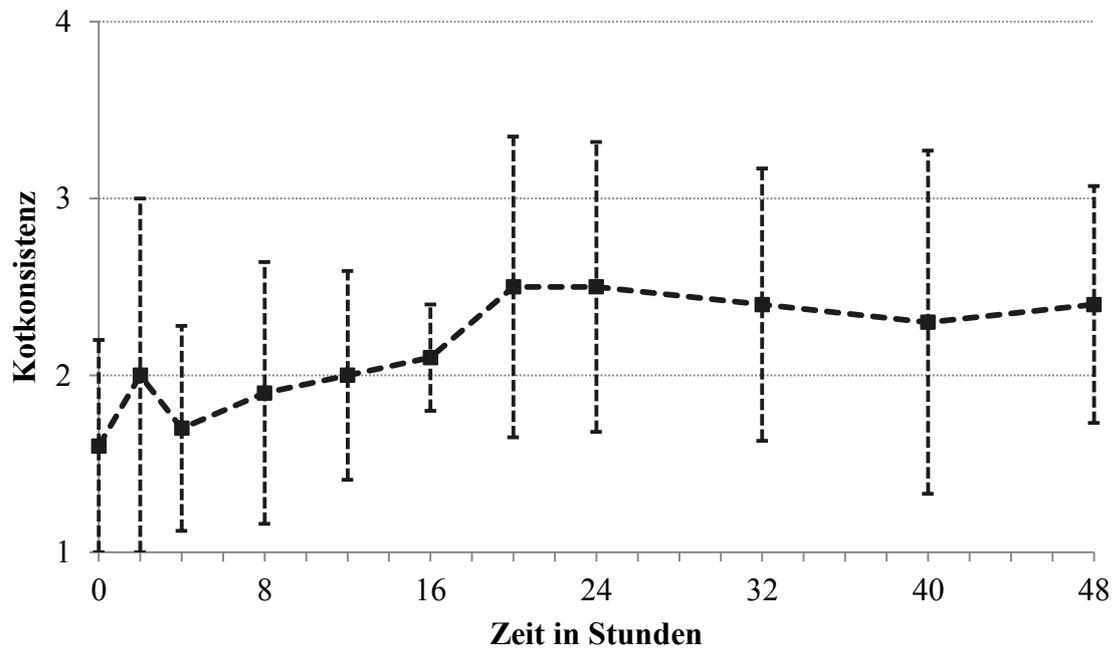


Abb. 23: Kotkonsistenz in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; 1=hart, 2=geformt, 3=dickbreiig, 4=dünnbreiig)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilung der Kotkonsistenzen ist zu sehen, dass es über den gesamten Beobachtungszeitraum relativ viele Pferde gab, die physiologisch geformten Kot absetzten. Allerdings nahm der Anteil derer mit hartem Kot zugunsten einer eher dick- bis dünnbreiigen Kotkonsistenz ab (s. Abb. 24).

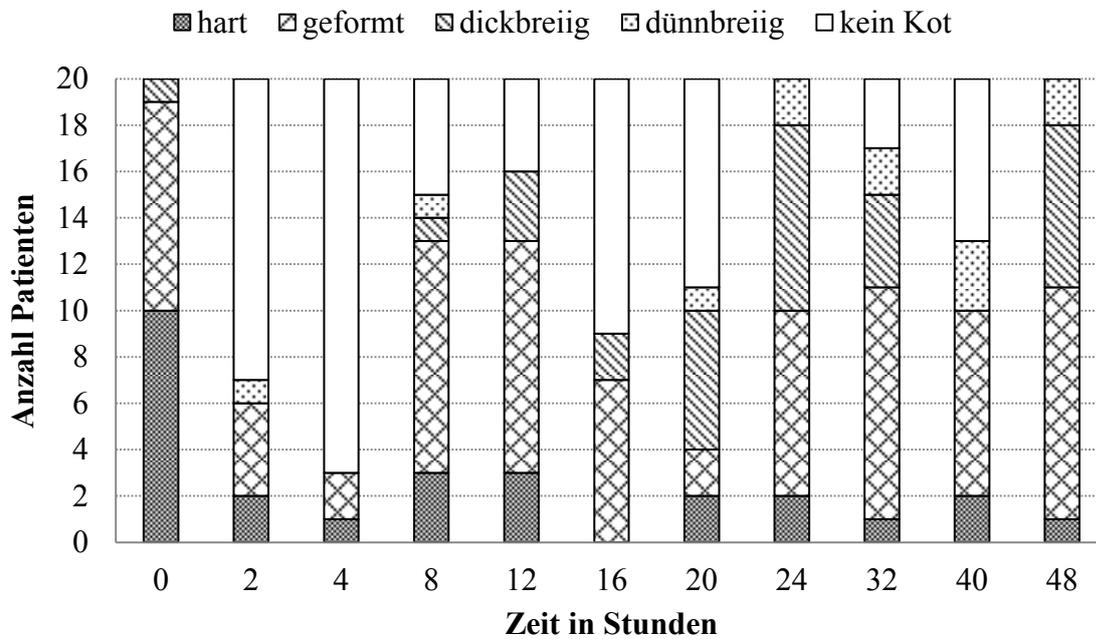


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der Kotkonsistenzen in der Bittersalzgruppe

### 3.2.3.2 Bittersalz – Rektale Untersuchung

Bei den mit Bittersalz behandelten Tieren ergab die rektale Palpation im Rahmen der Erstuntersuchung folgende Diagnosen: 14 Colonobstipationen, davon 3 geringgradig, 9 mittelgradig und 2 hochgradig. Außerdem 5 mittelgradige Caecumobstipationen und in einem Fall waren sowohl Caecum als auch Colon mittelgradig verstopft.

Nach 24 Stunden waren nur noch 2 Patienten von einer Obstipation betroffen, und zwar die beiden mit der initial hochgradigen Colonobstipation, hier war es zu nahezu keiner Veränderung gekommen. Auch nach weiteren 24 Stunden war bei beiden Tieren eine Obstipation feststellbar, allerdings hatte sich der Schweregrad verringert, in beiden Fällen war die Obstipation nun mittelgradig ausgeprägt.

Im Rahmen der dritten rektalen Untersuchung am Studienende (48 Stunden nach Bittersalzgabe) fanden sich bei weiteren 5 Pferden Verstopfungen im Bereich des Dickdarmes: bei 2 Patienten, welche initial an einer mittelgradigen Colonobstipation erkrankt waren, war nun wieder eine Verstopfung des Colons feststellbar (1 x geringgradig, 1 x mittelgradig). Und auch 3 Patienten, die bei der Erstuntersuchung an einer mittelgradigen Caecumobstipation litten, zeigten nach 48 Stunden ein Rezidiv (2 x geringgradig, 1 x mittelgradig).

Abb. 25 gibt die Verteilung der Befunde der rektalen Untersuchung grafisch wieder.

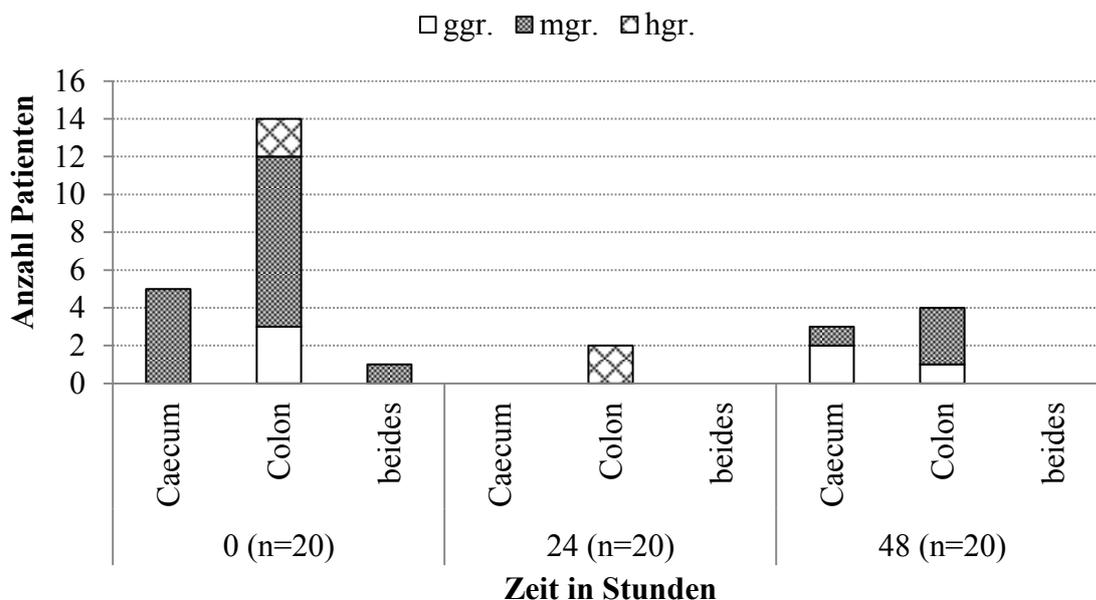


Abb. 25: Lokalisation und Schweregrad der Obstipationen in der Bittersalzgruppe

3.2.3.3 Bittersalz – Blutuntersuchung

3.2.3.3.1 Wasserhaushalt

Wie aus Abb. 26 ersichtlich lag der Hämatokrit initial bei  $0,38 \pm 0,04$  l/l. Innerhalb der ersten 8 Stunden des Beobachtungszeitraums fiel der Hämatokrit auf  $0,34 \pm 0,03$  l/l ab und blieb im Lauf der folgenden 4 Stunden nahezu konstant, um dann bis zur letzten Messung kontinuierlich wieder anzusteigen. Der zuletzt gemessene Wert lag mit  $0,39 \pm 0,04$  l/l geringfügig über dem Ausgangswert. Insgesamt 6 Pferde zeigten insbesondere zu Beginn der Studie (0 und 4 Stunden jeweils  $n=2$ ) sowie zu den Messzeitpunkten nach 24 ( $n=4$ ) und 48 ( $n=3$ ) Stunden geringgradige Überschreitungen des oberen Referenzwertes.

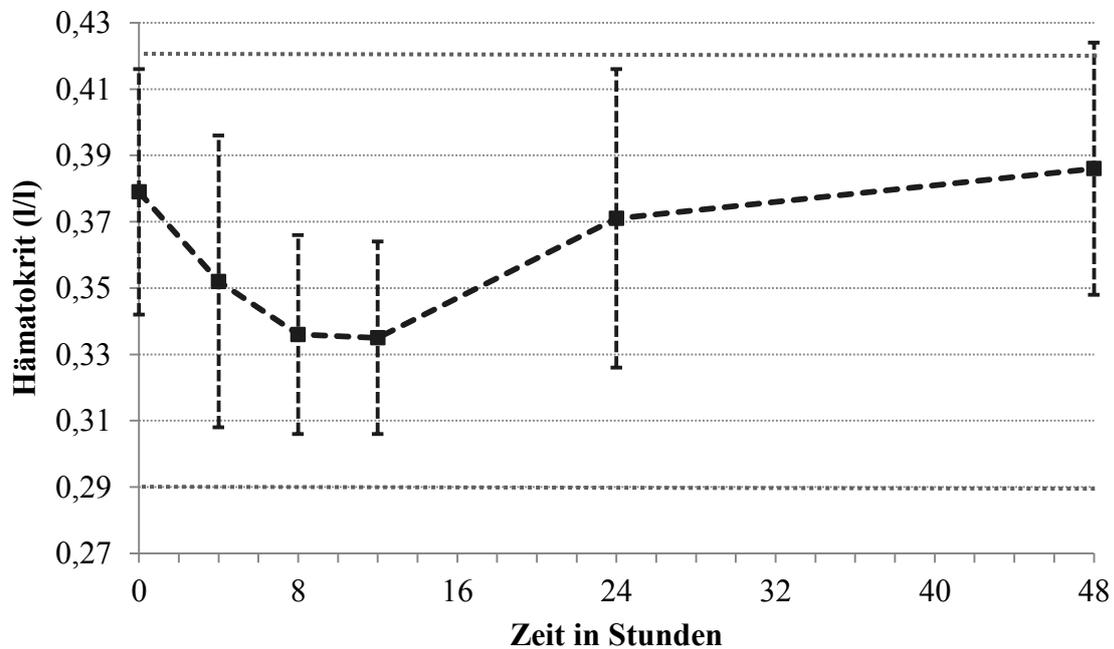


Abb. 26: Hämatokrit in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW ± SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

Das Gesamteiweiß lag in den ersten 4 bis 12 Stunden nach Therapie etwas niedriger als bei der initialen Messung, stieg danach jedoch kontinuierlich wieder an, sodass der Mittelwert ab 24 Stunden nach Studienbeginn geringgradig über dem Ausgangswert zu liegen kam (s. Abb. 27). Werte unter 58 g/l traten bei insgesamt 5 Pferden auf, wobei nach 4, 8 und 12 Stunden jeweils 3 Tiere betroffen waren. Erhöhte Totalprotein Spiegel (> 74 g/l) traten bei 4 Patienten auf.

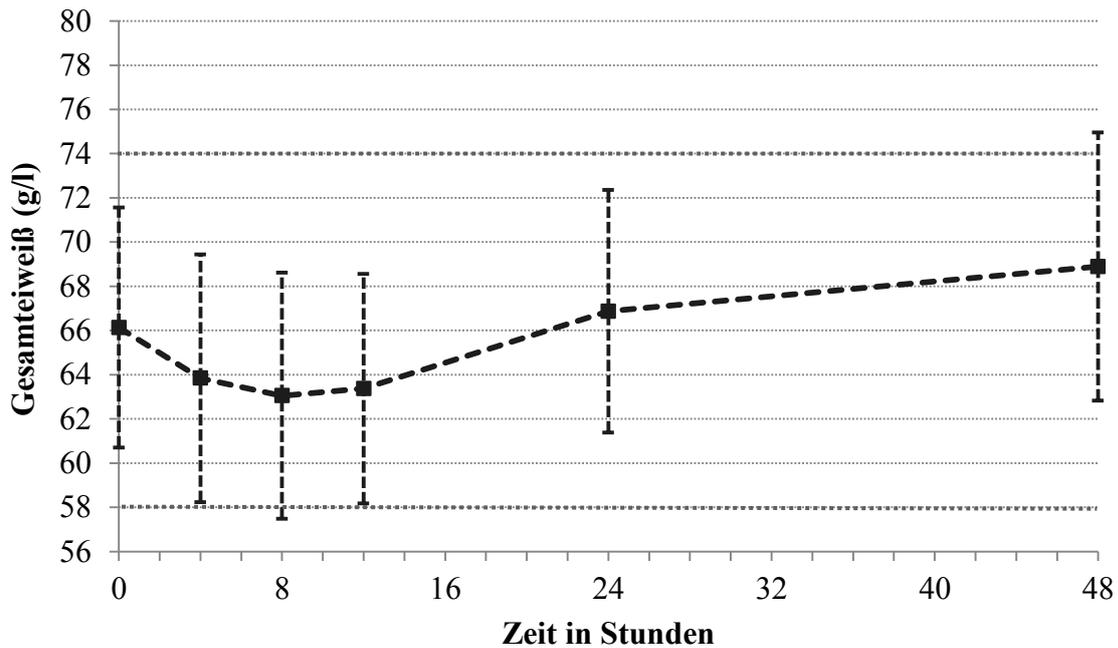


Abb. 27: Gesamteiweiß in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

Bei getrennter Betrachtung der Verläufe für Albumin (s. Abb. 28) und Globuline (s. Abb. 29) ist ersichtlich, dass beide Parameter innerhalb der ersten 8 Stunden nach Therapie geringfügig abgesunken sind. Anschließend kam es zu einem langsamen Wiederanstieg in den Bereich des Ausgangswertes (Albumin) bzw. leicht darüber (Globuline).

Abweichungen außerhalb des Referenzbereiches traten bei beiden Parametern in geringem Ausmaß auf. Bezüglich des Albumins zeigten 5 Tiere vorübergehend oder auch über den gesamten Studienzeitraum geringgradige Unterschreitungen des Referenzbereichs. Vereinzelt gab es auch minimal erhöhte Werte. Eine geringgradige Hyperglobulinämie trat bei einem Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums auf, bei zwei weiteren Tieren lediglich in geringem Maß zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung. Unterschreitungen des Referenzbereichs waren selten (n=2).

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

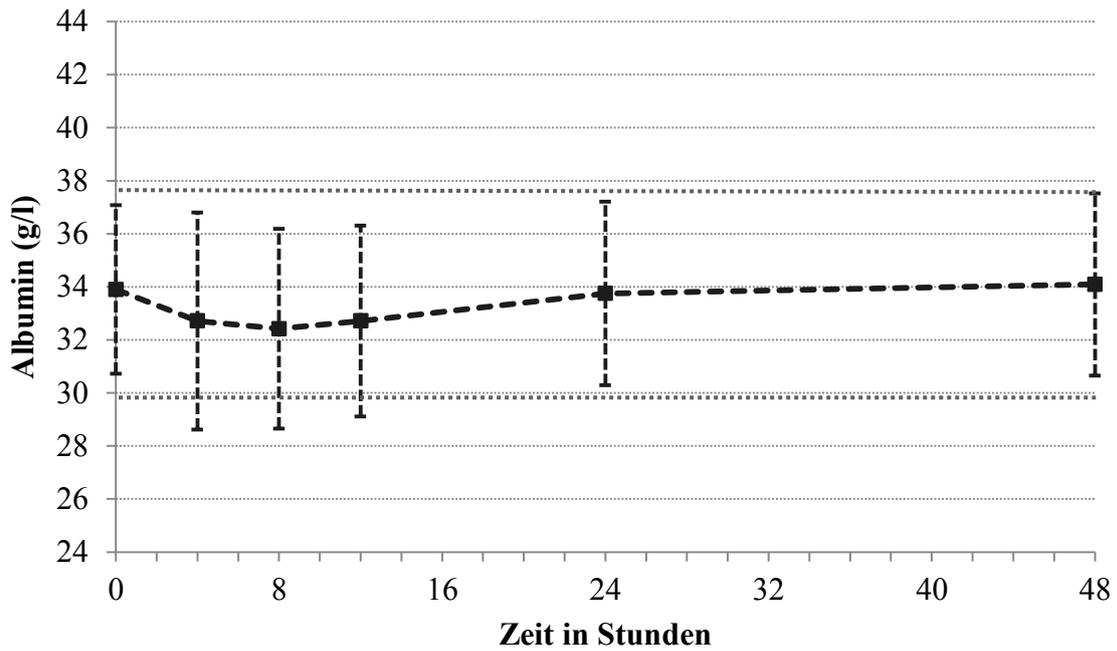


Abb. 28: Albuminwerte in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien)

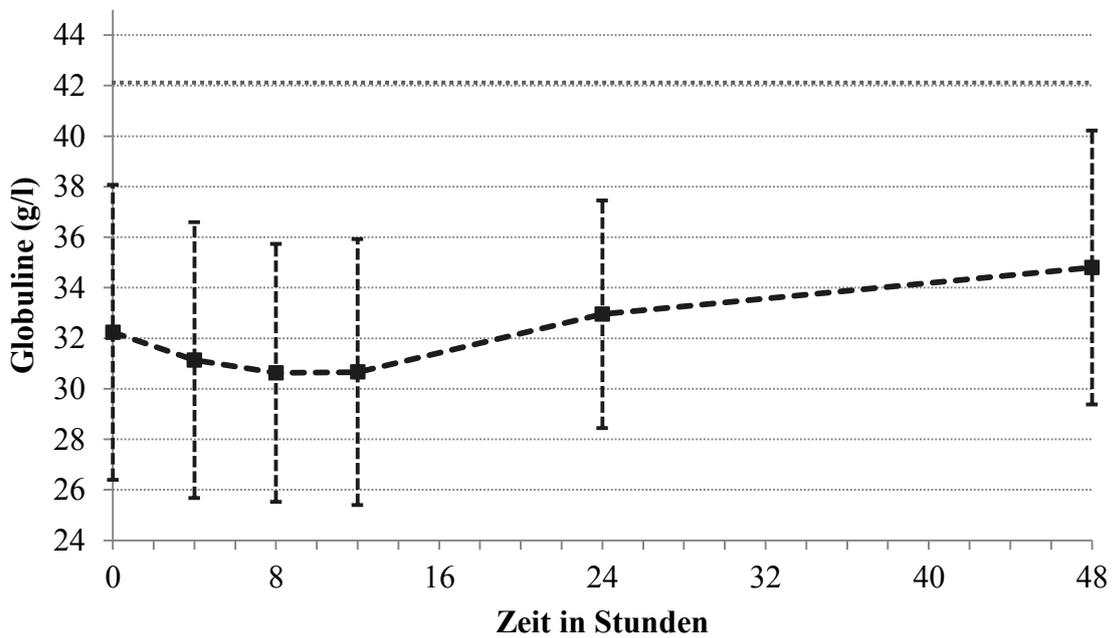


Abb. 29: Globulinwerte in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich unterhalb punktierter Linie)

#### 3.2.3.3.2 Säure-Basen-Haushalt

Bei den Patienten der Bittersalzgruppe stieg der pH-Wert innerhalb von 8 Stunden nach Therapie im Mittel kaum an (von 7,40 auf 7,41), im Verlauf der folgenden 16 Stunden kam es zu einem Absinken des Blut-pH auf Werte welche geringfügig unterhalb des Ausgangswertes lagen. Bis zum Ende der Untersuchungen blieben die Werte dann nahezu konstant (s. Abb. 34, S. 80). Nur selten (n=4) kam es zu leichten Überschreitungen des oberen Referenzwertes im Zeitraum von 0 bis 12 Stunden nach Therapie.

Analog dazu zeigten sich die Verläufe von Bikarbonat und Base Excess im Blut der mit Bittersalz therapierten Patienten: das Bikarbonat (s. Abb. 35, S. 81) stieg innerhalb der ersten 8 Stunden von 27,1 mmol/l auf 28,4 mmol/l leicht an, anschließend fiel es bis zur Messung nach 24 Stunden auf geringfügig unter dem Ausgangswert liegende Werte ab, um dann bis zum Studienende relativ konstant auf diesem Level zu bleiben. Überschreitungen des oberen Referenzwertes kamen nur bei einzelnen Pferden (n=4) vor, geringgradig erniedrigte Bikarbonatspiegel wiesen 9 Pferde zeitweilig auf.

Der mittlere BE überschritt im Bereich zwischen 4 und 12 Stunden nach Studienbeginn die obere Grenze des Referenzbereichs von -2,5 bis +2,5 mmol/l (s. Abb. 36, S. 81). Insgesamt 6 Tiere wiesen schon zum Zeitpunkt 0 Werte oberhalb des Referenzbereichs auf.

#### 3.2.3.3.3 Elektrolyte

Der mittlere Natriumblutspiegel bewegte sich über den gesamten Studienzeitraum mit geringfügigen Schwankungen im mittleren Referenzbereich von 125 bis 150 mmol/l.

Der mittlere Kaliumspiegel sank innerhalb der ersten 12 Stunden nach Therapie deutlich ab (von 3,68 mmol/l auf 3,08 mmol/l). Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Wiederanstieg auf Werte etwas über dem Ausgangsniveau. Insgesamt 9 Pferde wiesen mindestens einmal während des gesamten Studienzeitraumes Kaliumwerte unterhalb des unteren Referenzwertes auf, wobei der niedrigste Wert bei 1,8 mmol/l lag.

Der mittlere Kalziumblutspiegel lag im unteren Referenzbereich und schwankte nur leicht: innerhalb der ersten 12 Stunden des Studienzeitraums kam es zu einem leichten Absinken, anschließend stieg er wieder an und erreichte leicht über dem Ausgangsniveau liegende Werte. Bei insgesamt 6 Patienten kam es vorübergehend zu geringfügigen Unterschreitungen des unteren Referenzwertes, vor allem im Zeitraum von 4 bis 12 Stunden nach Studienbeginn. Die Verläufe von Natrium, Kalium und Kalzium in der Bittersalzgruppe sind in Abb. 30, S. 74 dargestellt.

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

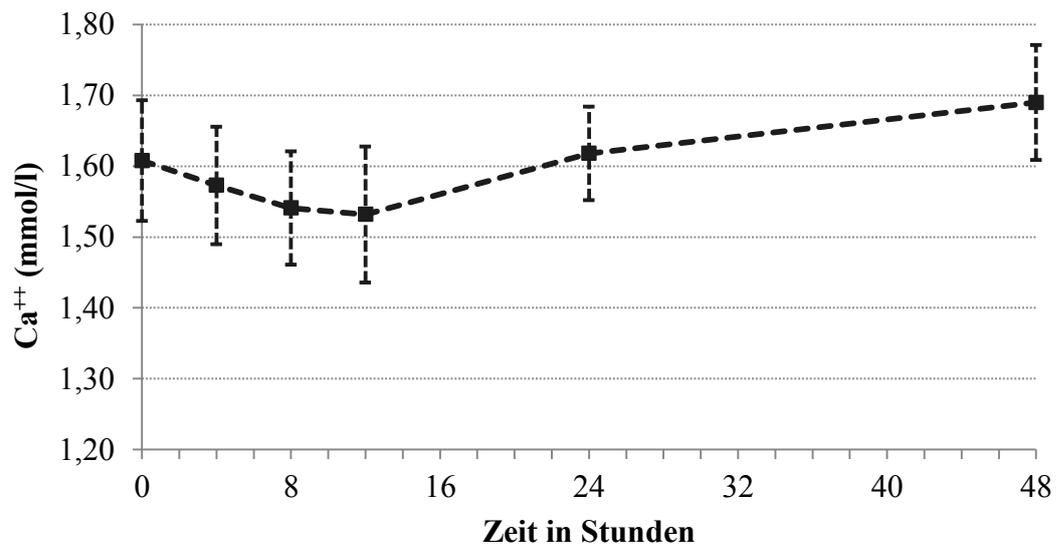
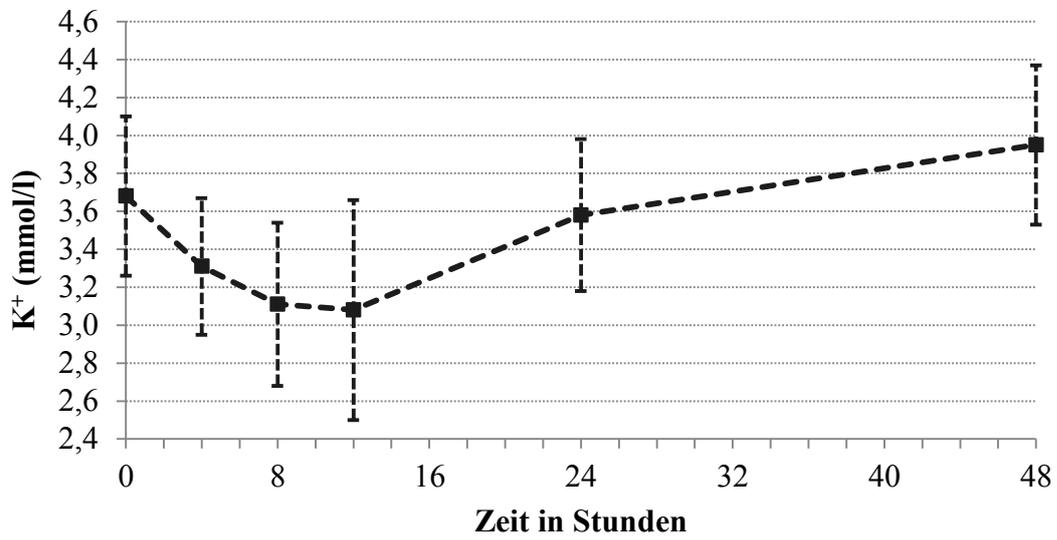
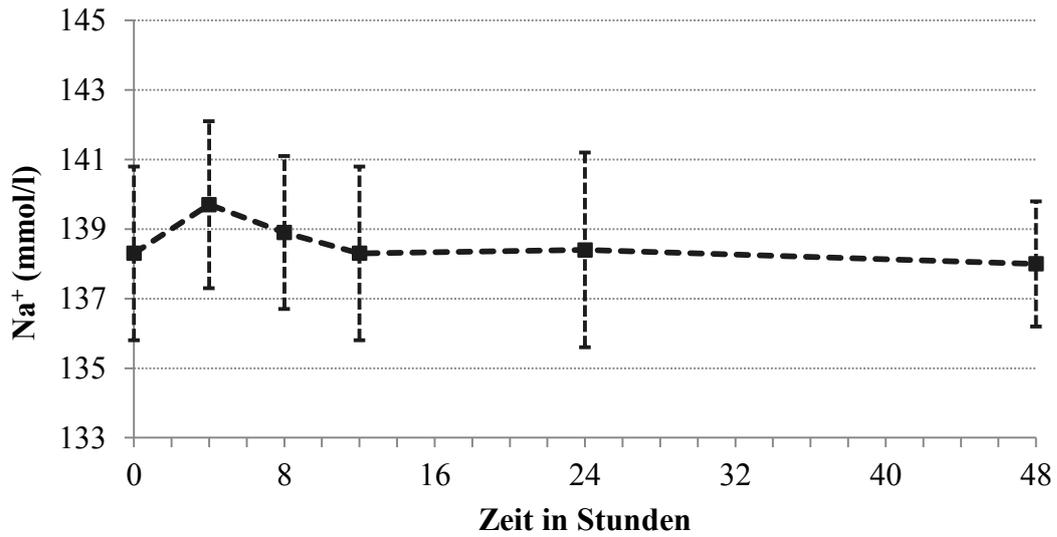


Abb. 30: Natrium, Kalium und Kalzium (Bittersalzgruppe) im Zeitverlauf (MW  $\pm$  SD)

Die Chloridspiegel im Blutplasma zeigten nur leichte Schwankungen im mittleren Referenzbereich von 94 bis 102 mmol/l (s. Abb. 31).

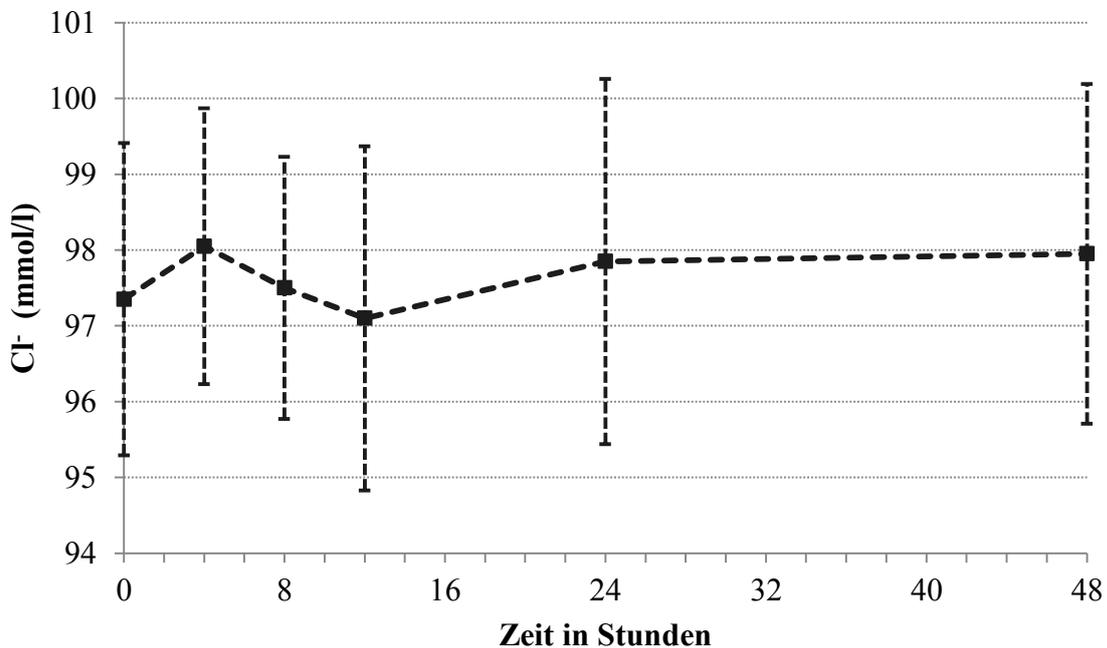


Abb. 31: Chlorid in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW ± SD)

Deutliche Veränderungen ergaben sich für die Magnesiumspiegel im Blutplasma in der Bittersalzgruppe (s. Abb. 37, S. 82): schon 4 Stunden nach Therapie stieg der Mittelwert von 0,66 auf 1,05 mmol/l an bei einem Referenzbereich von 0,5-0,9 mmol/l. Anschließend kam es zu einem langsamen kontinuierlichen Absinken des Mittelwerts, allerdings lagen die Werte auch nach 12 Stunden noch leicht über der oberen Grenze des Referenzbereichs. Erst bei der darauf folgenden Messung 24 Stunden nach Therapie lag der durchschnittliche Wert mit 0,78 mmol/l wieder innerhalb des Referenzbereichs. Bei Betrachtung der individuellen Verläufe fiel auf, dass 15 von 20 mit Bittersalz behandelten Pferden mindestens einmal den oberen Referenzwert überschritten und dies zum Teil nicht unerheblich: der höchste Wert lag bei 1,78 mmol/l, was nahezu dem Doppelten des oberen Referenzwertes entspricht.

3.2.3.3.4 *Laktat*

Die breiteste Spannweite zeigten die Laktatwerte der Patienten der Bittersalzgruppe wie aus Abb. 38, S. 83 ersichtlich ist zum Zeitpunkt der initialen Messung. Der Mittelwert lag jedoch mit 1,2 mmol/l im Referenzbereich und nur 3 Tiere wiesen Werte über dem oberen Referenzwert von 1,7 mmol/l auf. Bei den anschließenden Messungen lagen alle Werte im Referenzbereich und bewegten sich im Durchschnitt zwischen 0,6 und 0,8 mmol/l.

3.2.3.3.5 *Strong Ion Difference*

Bei den Tieren der Bittersalzgruppe zeigte die SID nur geringfügige Veränderungen (s. Abb. 32): innerhalb der ersten 4 Stunden kam es zu einem ganz leichten Anstieg, der bis 8 Stunden nach Therapie wieder nahezu vollständig zurückgegangen war. Anschließend hielten sich die Werte fast konstant um 43,5 mmol/l.

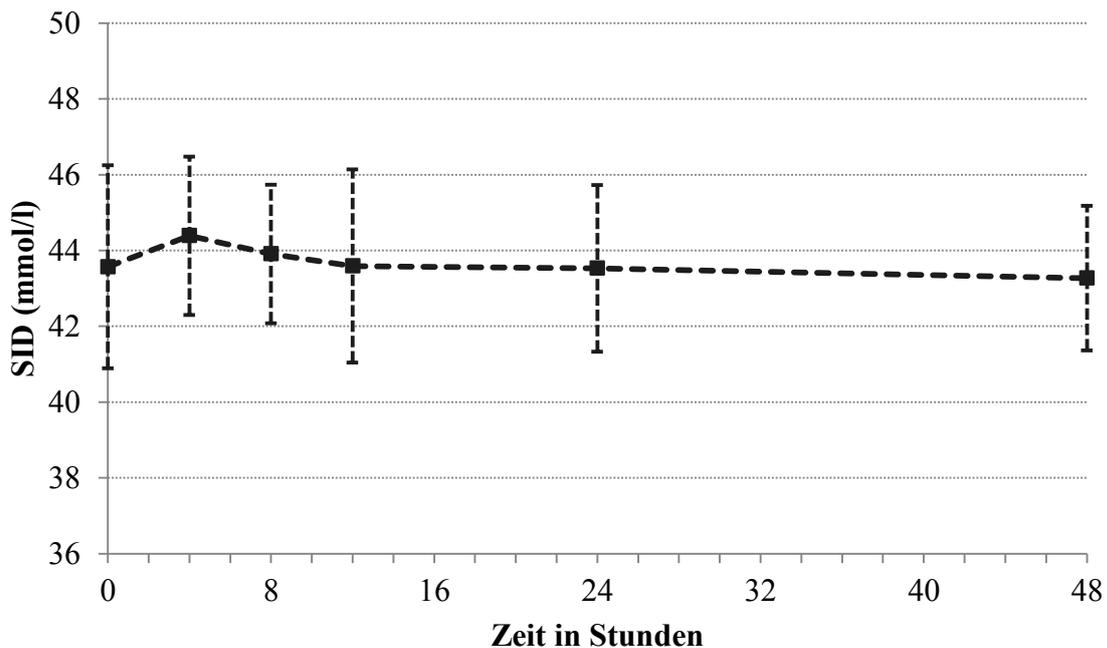


Abb. 32: SID in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (MW ± SD)

### 3.2.3.4 Bittersalz – Kotuntersuchung

In der Bittersalzgruppe ergab die Bestimmung der Trockenmasse im Kot einen ganz leichten Abfall von  $20,2 \pm 2,47\%$  zum Zeitpunkt der ersten Messung auf  $19,6 \pm 3,42\%$  nach 24 Stunden. Nach weiteren 24 Stunden gab es kaum eine weitere Veränderung ( $19,8 \pm 3,73\%$ ). In Abb. 39, S. 84 sind diese Ergebnisse grafisch dargestellt.

### 3.2.3.5 Bittersalz – Wasseraufnahme

Innerhalb der ersten 4 Stunden nach Therapie nahmen die mit Magnesiumsulfat behandelten Pferde im Durchschnitt knapp 0,5 Liter Wasser pro Stunde auf. Die Wasseraufnahme sank anschließend bis einschließlich 12 Stunden nach Therapie ab, um dann zunächst langsam wieder anzusteigen. In den letzten 8 Stunden des Beobachtungszeitraums kam es zu einer deutlichen Steigerung der Wasseraufnahme auf ca. 0,8 Liter pro Stunde (s. Abb. 33).

Bei kumulativer Betrachtung der Wasseraufnahme tranken die Tiere über den gesamten Zeitraum von 48 Stunden im Schnitt 18,03 l Wasser bei einem Minimum von 3 l und einem Maximum von 34 l.

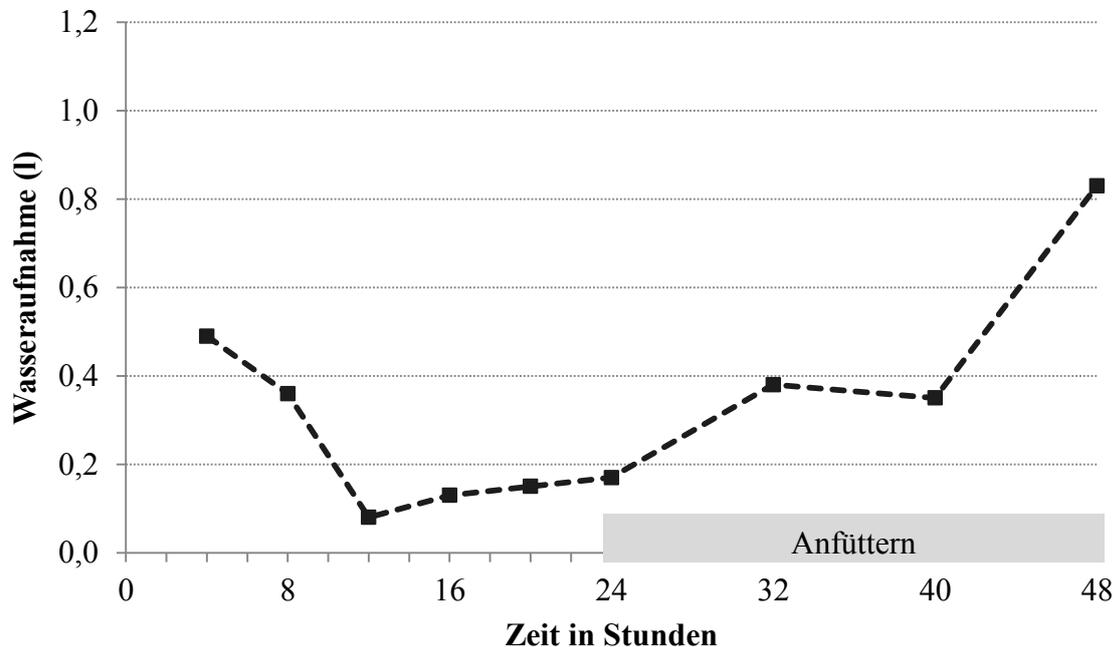


Abb. 33: Wasseraufnahme in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf (dargestellt ist zum jeweiligen Messzeitpunkt die mittlere Wasseraufnahme pro Stunde der zurückliegenden 4 bzw. ab 24 Stunden nach Therapie der zurückliegenden 8 Stunden)

### 3.2.4 Ergebnisse der vergleichenden Betrachtung Glaubersalz – Bittersalz

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus beiden Therapiegruppen gegenübergestellt, wobei insbesondere auf Unterschiede eingegangen wird, die sich als statistisch signifikant herausgestellt haben.

#### 3.2.4.1 Vergleich – Klinische Untersuchungen

Bezüglich der Parameter der klinischen Untersuchung (Verhalten, Herz- und Atemfrequenz, Peristaltik und Kotkonsistenz) gab es **keine** signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. Für folgende Parameter konnten signifikante Veränderungen über die Zeit ermittelt werden:

- Herzfrequenz ( $p < 0,0001$ ; s. Abb. 5, S. 48 bzw. Abb. 20, S. 64)
- Atemfrequenz ( $p < 0,0001$ ; s. Abb. 6, S. 49 bzw. Abb. 21, S. 65)
- Peristaltik ( $p = 0,0005$ ; s. Abb. 7, S. 50 bzw. Abb. 22, S. 66)

#### 3.2.4.2 Vergleich – Rektale Untersuchungen

Für die im Rahmen der rektalen Untersuchung ermittelten Diagnosen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ergaben sich ebenfalls **keine** signifikanten Unterschiede zwischen der Glaubersalz- und der Bittersalzgruppe, jedoch wiederum hoch signifikante Effekte über die Zeit ( $p < 0,0001$ ; s. Abb. 10, S. 53 bzw. Abb. 25, S. 69): die Anzahl von mittels rektaler Palpation feststellbaren Obstipation sowie der Schweregrad waren im Rahmen der Kontrolluntersuchungen deutlich geringer als zu Beginn der Studie.

#### 3.2.4.3 Vergleich – Blutuntersuchungen

##### 3.2.4.3.1 Wasserhaushalt

Die Veränderungen der Parameter

- Hämatokrit (s. Abb. 11, S. 54 bzw. Abb. 26, S. 70)
- Totalprotein (s. Abb. 12, S. 55 bzw. Abb. 27, S. 71)
- Albumin (s. Abb. 13, S. 56 bzw. Abb. 28, S. 72) und
- Globuline (s. Abb. 14, S. 56 bzw. Abb. 29, S. 72)

wiesen **keine** statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen auf, jedoch wurden für alle Parameter hoch signifikante Effekte über die Zeit ermittelt ( $p < 0,0001$ ).

Jeder der genannten Parameter erfuhr zunächst einen Abfall, um anschließend wieder in Bereiche nahe dem Ausgangswert anzusteigen.

Bei in Einzelfällen über dem Referenzbereich liegendem Hämatokrit war die Ursache fast ausnahmslos entweder im Geschlecht (Hengst) zu suchen oder aber durch ängstliches oder widersetzliches Verhalten bei der Untersuchung bzw. Blutentnahme zu erklären.

Ursache für ein in wenigen Fällen erhöhtes Gesamtprotein war meist eine simultane Erhöhung der Globuline, die möglicherweise als Hinweis auf einen chronisch entzündlichen Prozess zu interpretieren sind. Anzeichen für eine akute entzündliche Erkrankung lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht vor, sodass ein Verbleiben der betreffenden Tiere in der Studie als gerechtfertigt angesehen wurde.

#### *3.2.4.3.2 Säure-Basen-Haushalt*

Für alle 3 Parameter des Säure-Basen-Haushalts zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der mit Glaubersalz und der mit Bittersalz behandelten Patientengruppe. Zudem waren hoch signifikante Effekte über die Zeit zu verzeichnen ( $p < 0,0001$ ). Auch Interaktionen zwischen Zeit und Gruppe wurden statistisch nachgewiesen, welche im Fall des pH-Wertes signifikant ( $p = 0,0012$ ), bei Bikarbonat ( $p = 0,0001$ ) und Base Excess ( $p < 0,0001$ ) sogar hoch signifikant waren.

### Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Wie in Abb. 34 dargestellt stieg der Blut-pH bei den mit Glaubersalz behandelten Tieren innerhalb der ersten 8 Stunden des Beobachtungszeitraums deutlich stärker an und lag auch bis zum vorletzten Messzeitpunkt (nach 24 Stunden) deutlich höher als in der mit Bittersalz behandelten Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant ( $p < 0,01$ ).

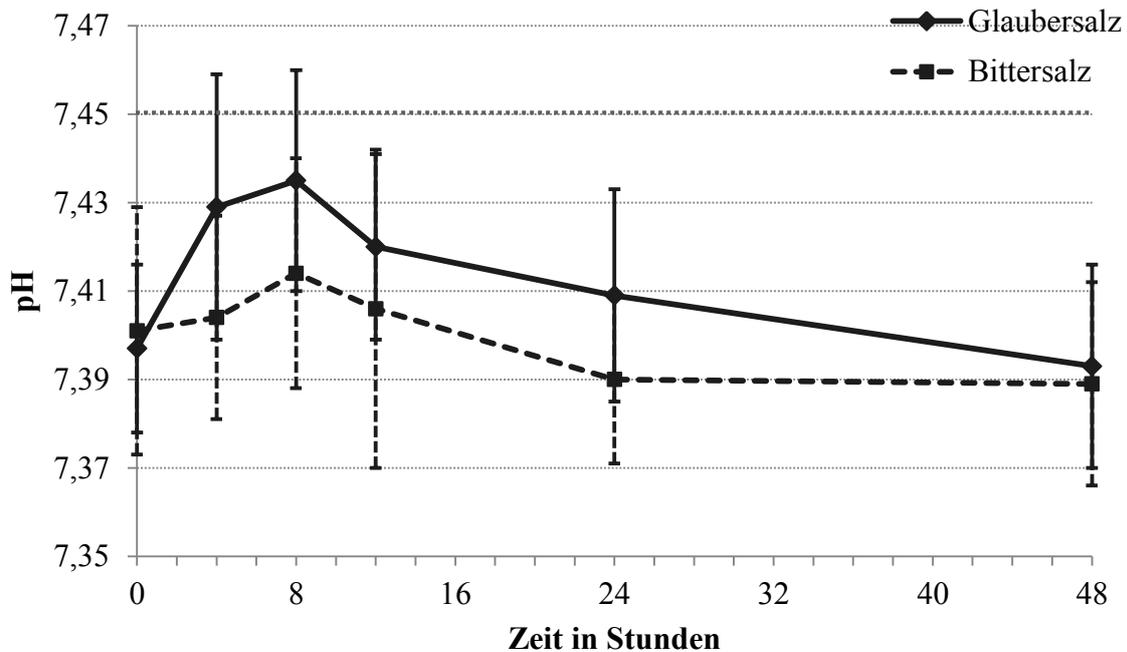


Abb. 34: Vergleichende Darstellung des pH-Werts ( $MW \pm SD$ ; Referenzbereich unterhalb punktierter Linie) in beiden Therapiegruppen ( $p < 0,01$ ; s.)

Noch ausgeprägter stellten sich die Unterschiede bezüglich Bikarbonat (s. Abb. 35) bzw. Base Excess (s. Abb. 36) dar, hier waren die Gruppenunterschiede hoch signifikant ( $p = 0,0003$  bzw.  $p = 0,0001$ ). Bei ähnlichen Ausgangswerten in beiden Patientengruppen stiegen die beiden Parameter jeweils in der Glaubersalzgruppe deutlich stärker an. Die Werte lagen auch im Rahmen der abschließenden Messung nach 48 Stunden noch über dem Niveau der Bittersalzgruppe.

Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

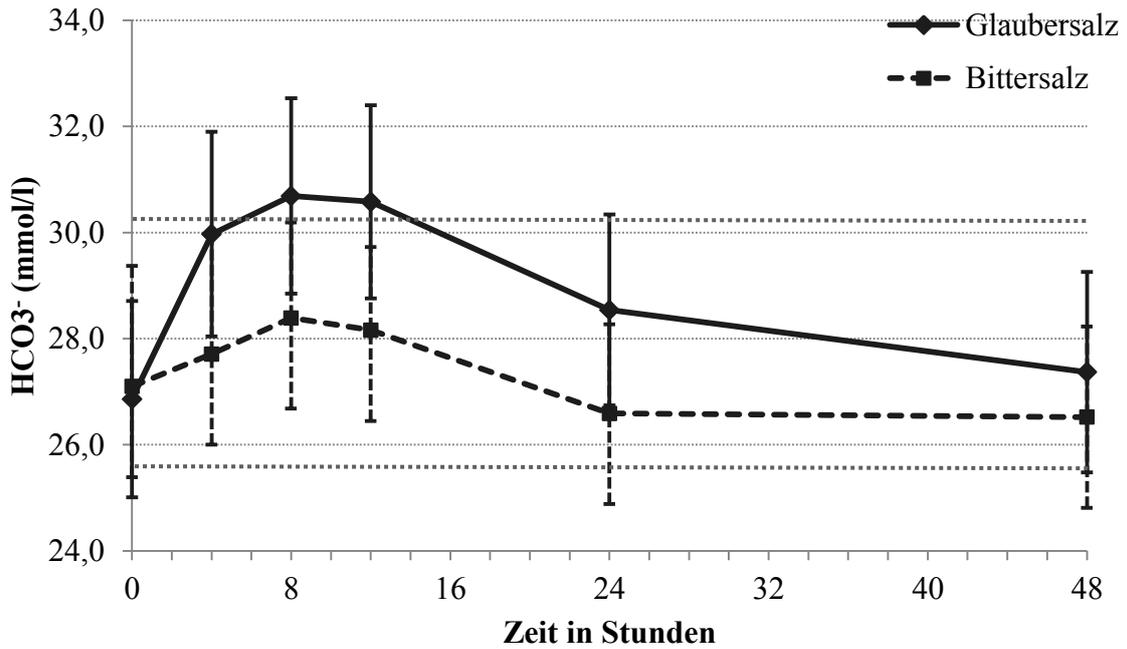


Abb. 35: Vergleichende Darstellung des Bikarbonats (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien) in beiden Therapiegruppen ( $p < 0,001$ ; h.s.)

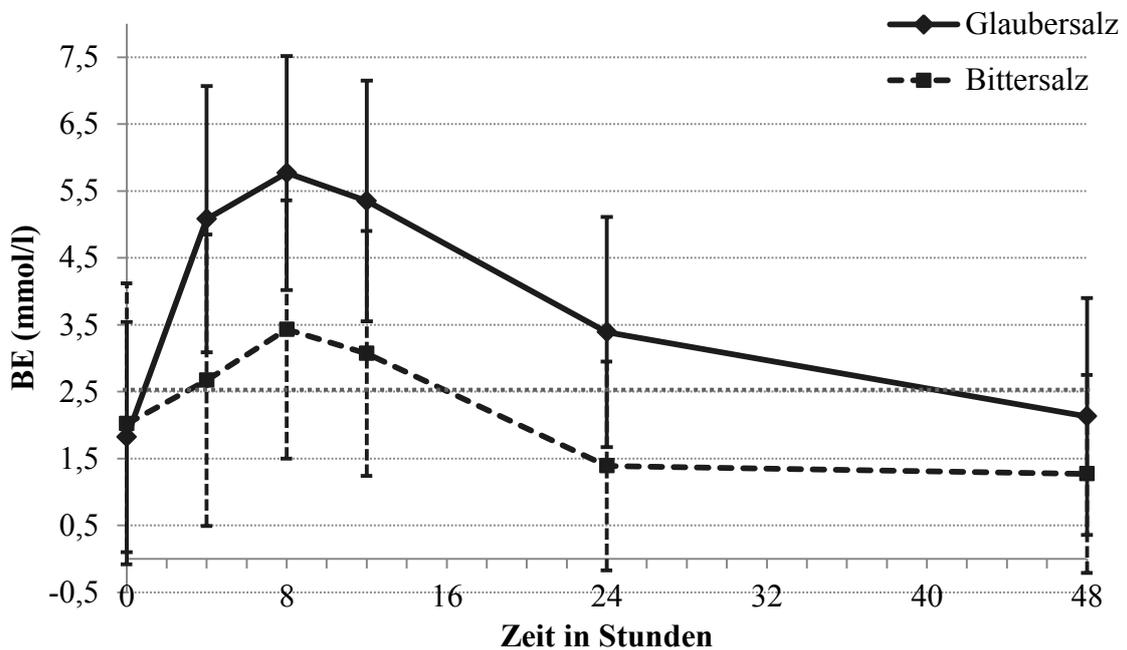


Abb. 36: Vergleichende Darstellung des Base Excess (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich unterhalb punktierter Linie) in beiden Therapiegruppen ( $p = 0,0001$ ; h.s.)

3.2.4.3.3 Elektrolyte

Bei Betrachtung der Messergebnisse bezüglich der Elektrolyte Natrium (s. Abb. 15, S. 59 bzw. Abb. 30, S. 74), Kalium (s. Abb. 15, S. 59 bzw. Abb. 30, S. 74), Kalzium (s. Abb. 15, S. 59 bzw. Abb. 30, S. 74) und Chlorid (s. Abb. 16, S. 60 bzw. Abb. 31, S. 75) waren **keine** signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen zu verzeichnen. Es kam lediglich zu signifikanten Veränderungen über die Zeit sowie im Fall von Kalzium zusätzlich zu einer schwach signifikanten Interaktion von Zeit x Gruppe ( $p=0,043$ ).

Im Fall des Magnesiums stellen sich die Ergebnisse allerdings wie folgt dar: neben einem hoch signifikanten Effekt über die Zeit ( $p<0,0001$ ) sowie einer hoch signifikanten Interaktion von Zeit x Gruppe ( $p<0,0001$ ) stellte sich der Verlauf des Magnesiumspiegels im Blutplasma in beiden Therapiegruppen hoch signifikant unterschiedlich dar ( $p<0,0001$ ). Während die Magnesiumspiegel bei den Patienten der Glaubersalzgruppe nur geringfügig schwankten, kam es bei den mit Bittersalz behandelten Pferden zu einem ausgeprägten Anstieg bereits innerhalb der ersten 4 Stunden nach Therapie. Während des weiteren Studienverlaufs fielen die Werte langsam wieder ab, um nach 48 Stunden nur noch geringfügig über dem Ausgangsbereich zu liegen (s. Abb. 37).

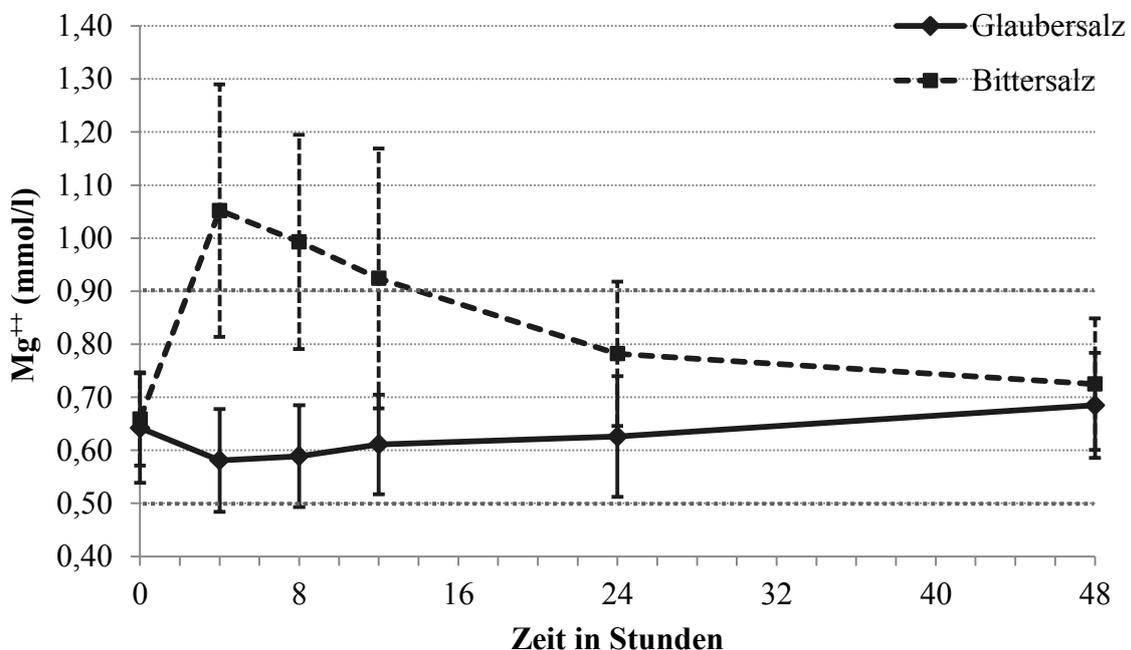


Abb. 37: Vergleichende Darstellung des Magnesiums (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich zwischen punktierten Linien) in beiden Therapiegruppen ( $p<0,0001$ ; h.s.)

#### 3.2.4.3.4 Laktat

Für die Laktatspiegel im Blut (s. Abb. 38) zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass die Tiere der Glaubersalzgruppe schon initial einen etwas höheren Mittelwert aufwiesen (1,5 mmol/l bei den mit Glaubersalz behandelten Pferden vs. 1,2 mmol/l in der Bittersalzgruppe). Dieser Unterschied wurde bis auf eine Messung (nach 12 Stunden) auch nahezu beibehalten. Der Laktatabfall erwies sich als hoch signifikant über die Zeit ( $p < 0,0001$ ). Dementsprechend zeigte sich beim Laktatgehalt die Interaktion von Zeit x Gruppe als nicht signifikant ( $p = 0,78$ ).

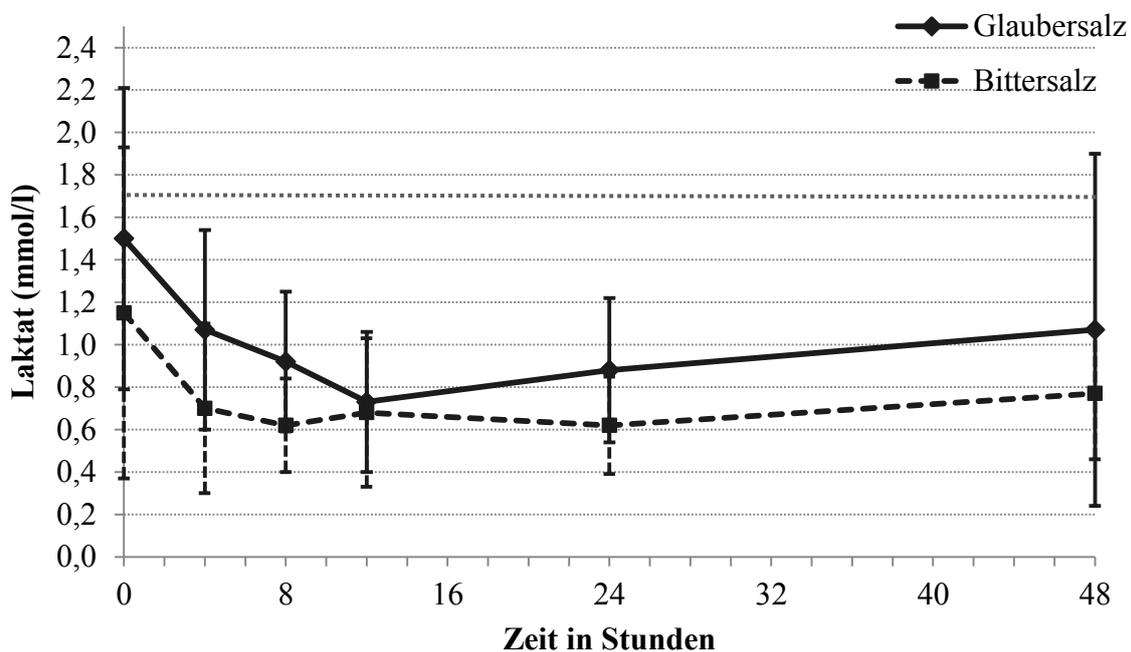


Abb. 38: Vergleichende Darstellung des Laktats (MW  $\pm$  SD; Referenzbereich unterhalb punktierter Linie) in beiden Therapiegruppen ( $p = 0,01$ ; s.)

#### 3.2.4.3.5 Strong Ion Difference (SID)

Für die Verläufe der SID (s. Abb. 17, S. 61 bzw. Abb. 32, S. 76) ist zwischen den beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied feststellbar. Dagegen waren sowohl ein hoch signifikanter Effekt über die Zeit ( $p < 0,0001$ ) als auch eine schwach signifikante Interaktion von Zeit x Gruppe ( $p < 0,05$ ) zu erkennen.

#### 3.2.4.4 Vergleich – Kotuntersuchungen

Bei der Betrachtung der Trockenmasse im Kot (s. Abb. 39) war ein rechnerisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen feststellbar ( $p=0,005$ ). Allerdings lagen die Tiere aus der Glaubersalzgruppe schon zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, d.h. vor der Therapie etwas niedriger als die Pferde aus der Bittersalzgruppe. Diese Differenz vergrößerte sich im Zeitverlauf geringfügig, es konnten jedoch keine signifikanten Effekte im Zeitverlauf und auch keine signifikanten Interaktionen von Zeit x Gruppe verzeichnet werden.

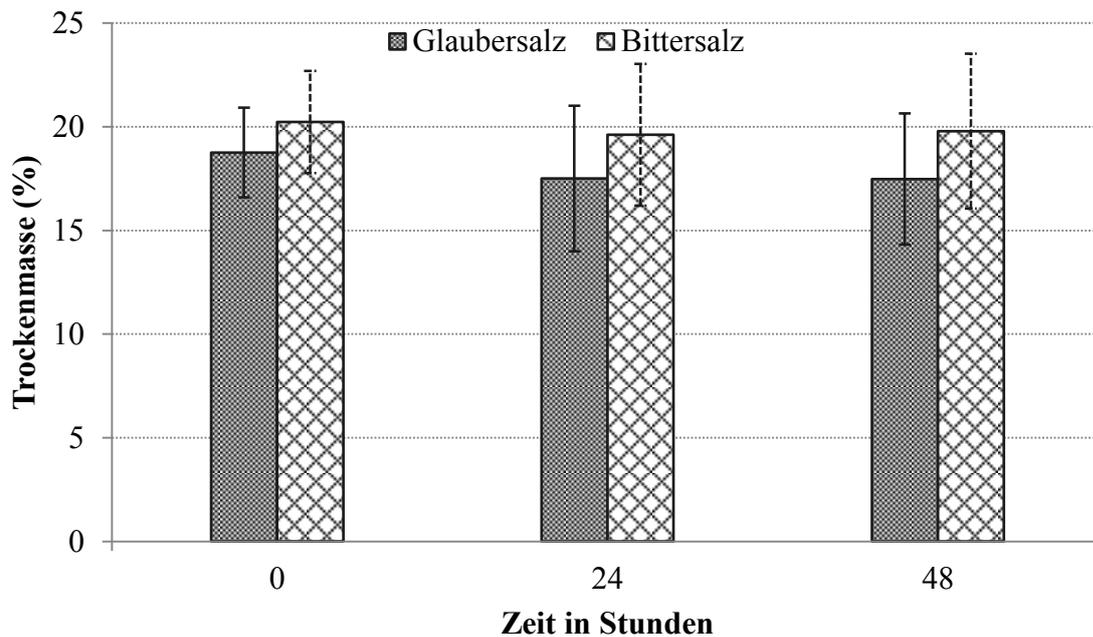


Abb. 39: Vergleichende Darstellung der Trockenmasse im Kot (MW  $\pm$  SD) in beiden Therapiegruppen ( $p=0,005$ ; s.)

#### 3.2.4.5 Vergleich – Wasseraufnahme

Zwischen den beiden Therapiegruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Wasseraufnahme. Lediglich über die Zeit war ein hoch signifikanter Effekt ( $p<0,0001$ ) zu beobachten (s. Abb. 18, S. 62 bzw. Abb. 33, S. 77).

### 3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Betrachtung der klinischen Parameter während der gesamten Studiendauer von 48 Stunden fielen nur selten Werte außerhalb der Norm auf, lediglich in Einzelfällen zeigten die Pferde Koliksymptome. Herz- und Atemfrequenzen lagen mit Ausnahme der Eingangsuntersuchung im Mittel in ihren jeweiligen Referenzbereichen. Die klinisch beobachtete Kotkonsistenz entwickelte sich von eher hart bis physiologisch geformt tendenziell zu weicherem bis breiigem Kot, ohne dass dies statistisch abzusichern war. Ein Pferd musste nach 40 Stunden aus der Studie genommen werden, da aufgrund wiederkehrender Koliksymptome und fast unverändertem Rektalbefund zusätzliche medikamentöse Maßnahmen notwendig erschienen. Die bei diesem Patienten erhobenen Werte blieben bis einschließlich 40 Stunden nach Glaubersalzgabe in der Auswertung.

Bei der Überprüfung des Therapieerfolgs mittels rektaler Untersuchung zeigte sich, dass schon nach 24 Stunden bei 35 von 40 Pferden keine Obstipation mehr palpierbar war. Es gab aber 7 Tiere, bei denen nach 48 Stunden wiederum gering- bis mittelgradige Verstopfungen des Caecums oder Colons fühlbar waren (s. Tab. 10) und die erneut behandelt wurden. Es handelte sich dabei um 2 mit Glaubersalz und 5 mit Bittersalz behandelte Pferde. Keines dieser Tiere zeigte erneute Koliksymptome. Eine chirurgische Intervention war in keinem Fall nötig, alle Patienten konnten als geheilt entlassen werden.

Tab. 10: Ergebnisse der rektalen Untersuchung in beiden Therapiegruppen

	<b>betroffener Darmabschnitt</b>	<b>vor Therapie</b>	<b>24 h</b>	<b>48 h</b>
<b>Glaubersalz</b>	Colon	16	1	0*
	Caecum	3	2	2 <sup>#</sup>
	Colon & Caecum	1	0	0
<b>Bittersalz</b>	Colon	14	2	4 <sup>°</sup>
	Caecum	5	0	3 <sup>#</sup>
	Colon & Caecum	1	0	0

\* Pferd Nr. 30 fehlt, aufgrund anhaltender Kolik nach 40 Stunden aus Studie genommen

<sup>#</sup> erneute Obstipation nach 48 h (nach 24 h ohne besonderen Befund)

<sup>°</sup> davon 2 Pferde mit einer erneuten Obstipation nach 48 Stunden (nach 24 h ohne besonderen Befund)

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Im Gegensatz zur klinischen Beobachtung, dass die Kotkonsistenz sich über die Zeit verringerte, ergab die Bestimmung der Trockenmasse im Kot keine statistisch signifikanten Veränderungen. Auch die Wasseraufnahme, die in den ersten 24 Stunden nach Salzgabe sehr gering ausfiel, erwies sich als statistisch nicht unterschiedlich zwischen den Therapieformen. Gruppenunterschiede welche sich als statistisch signifikant erwiesen, gab es bezüglich der Säure-Basen-Parameter pH, Bikarbonat und Base Excess. Die mit Glaubersalz behandelten Pferde zeigten z.T. deutliche Alkalosen 4-12 Stunden nach Gabe des Laxans. Die berechnete SID dagegen unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Ein weiterer (statistisch hoch signifikanter) Gruppenunterschied konnte für den Plasma-Magnesiumspiegel ermittelt werden. Hier kam es in der Bittersalzgruppe erwartungsgemäß zu einem starken Anstieg, der aber nicht in den toxischen Bereich gelangte.

Für ausnahmslos alle ermittelten Blutparameter ergaben sich statistisch signifikante bis hoch signifikante Veränderungen im Zeitverlauf. Beispielhaft seien hier Hämatokrit und Gesamteiweiß genannt, die innerhalb der ersten 4 Stunden des Beobachtungszeitraumes sanken. Signifikante Unterschiede über die Zeit zeigten sich auch für das Kalium im Blut, dessen Abfall als klinisch eventuell bedeutsamste Veränderung im Bereich der Elektrolyte zu bewerten ist.

## Eigene Untersuchungen - Ergebnisse

Zur Visualisierung möglicher Zusammenhänge und insbesondere zur Überprüfung ob Verdünnungseffekte einen Teil der beobachteten Blutwert-Verschiebungen erklären können, wurden in Abb. 40 die prozentualen Veränderungen der Mittelwerte für die Parameter Hämatokrit, Bikarbonat und Kalium zum Zeitpunkt 0 versus 4 verglichen sowie 4 Stunden versus 48 Stunden verglichen.

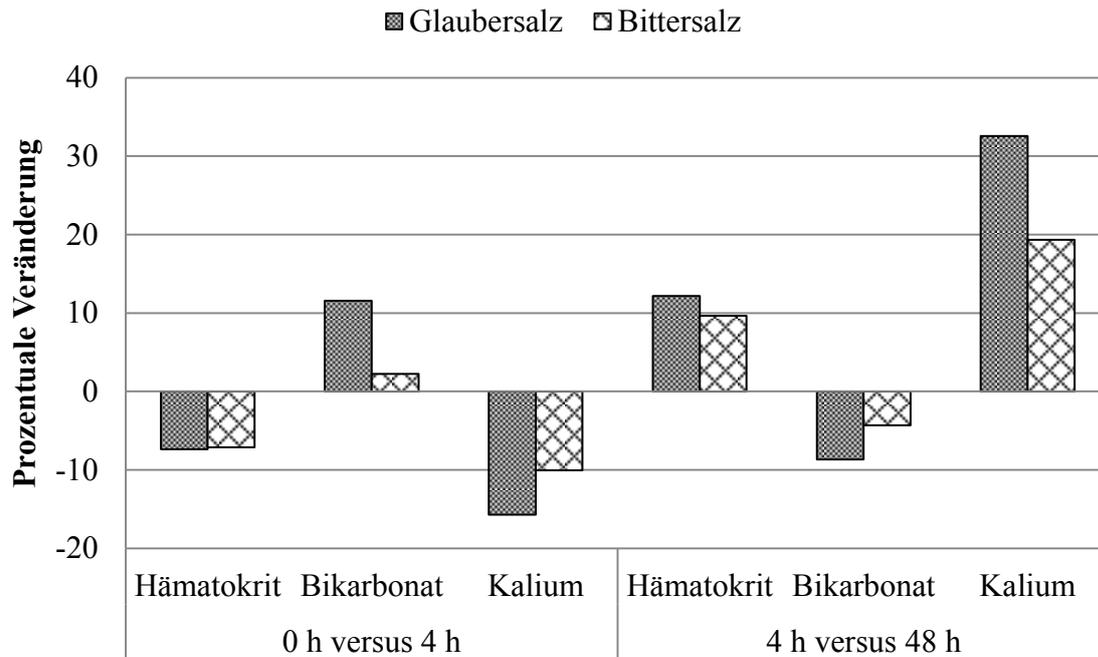


Abb. 40: Prozentuale Veränderung der Parameter Hämatokrit, Bikarbonat und Kalium in beiden Therapiegruppen (0 vs. 4 Stunden sowie 4 vs. 48 Stunden)

Es zeigten sich in beiden Gruppen gleich gerichtete Verläufe für die einzelnen Parameter, wobei diese prozentual gesehen teilweise deutliche Unterschiede aufwiesen. Der Hämatokrit in der Glaubersalzgruppe fiel von Beginn der Studie bis zur nächsten Kontrolle nach 4 Stunden z.B. um ca. 7% während der Kaliumspiegel überproportional stärker um ca. 15% absank. In der Bittersalzgruppe war dieser Unterschied nicht so deutlich ausgeprägt. Parallel zum Absinken von Hämatokrit und Kalium stieg das Bikarbonat in der Glaubersalzgruppe um knapp 12% an. In der Bittersalzgruppe blieb dieser Anstieg des Bikarbonats aus. Beim Vergleich 4 vs. 48 Stunden geschahen die Veränderungen in entgegengesetzter Richtung, sodass die Ausgangswerte am Studienende nahezu wieder erreicht bzw. im Fall des Kaliums sogar leicht überschritten wurden.

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 DISKUSSION – MATERIAL UND METHODEN**

#### **4.1.1 Diskussion der Patientenauswahl**

Für die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten während eines Zeitraums von knapp 4 Jahren anhand zuvor festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.1.1.2) kontinuierlich aus dem Patientenkollektiv der Klinik ausgewählt. Die Zusammensetzung aus überwiegend Warmblutpferden sowie einigen Ponys, Kleinpferden und Kaltblutpferden repräsentiert recht gut die übliche Patientenpopulation der Klinik.

Eine Vorbehandlung mit salinischen Laxantien oder Paraffinöl in den vorangegangenen 24 Stunden führte zum Ausschluss eines potentiellen Patienten, um eine hierdurch bedingte Veränderung der Ergebnisse auszuschließen. So kann nach Verabreichung von Paraffinöl eine gewisse Beeinflussung der Resorption insbesondere von wasserlöslichen Substanzen im Darm nicht ausgeschlossen werden (PETZINGER, 2007). Die Gabe von Glaubersalz und Bittersalz kann vor allem innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapie zu Veränderungen einiger auch in der eigenen Studie bestimmter Blutparameter führen (LOPES et al., 2004). Einige während des Studienzeitraumes vorgestellte Patienten mit einer Dickdarmobstipation zeigten Anzeichen einer fieberhaften Allgemeinerkrankung und wurden daher nicht in die Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien wie das Vorliegen eines infusionspflichtigen Dehydratationszustandes oder eine Herz- bzw. Niereninsuffizienz kamen bei den vorgestellten Patienten mit eindeutig primären Dickdarmobstipationen während des Untersuchungszeitraums nicht vor.

Die Zuordnung zu einer der beiden Therapiegruppen erfolgte anhand einer Randomisierungsliste um die Zuteilung zur entsprechenden Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip zu gewährleisten. Eine zusätzliche Verblindung der Untersucherin gegenüber dem angewandten Laxans wäre sicherlich sinnvoll gewesen, um jeglichen Einfluss durch Kenntnis des verwendeten Abführmittels auszuschließen. Allerdings war dies durch die bei beiden Salzen zu applizierenden unterschiedlichen Flüssigkeitsvolumina praktisch schwer realisierbar, es hätte bei jedem Patienten die Anwesenheit eines weiteren Tierarztes zur Durchführung der Abführtherapie erfordert. Zudem wurden eine Reihe objektiv zu bestimmender Parameter (insbesondere Blutwerte, Trockensubstanzgehalt des Kotes) bestimmt, bei denen die Kenntnis der Autorin über die Behandlung keine Rolle spielen dürfte.

Die Rasseverteilung gestaltete sich in beiden Gruppen sehr ähnlich: in der Glaubersalzgruppe fanden sich 13 Warmblutpferde und 7 andere Rassen versus 14 Warmblüter und 6 andere Rassen in der mit Bittersalz therapierten Gruppe (s. Tab. 1, S. 30). Das mittlere Alter in Therapiegruppe 1 (Glaubersalz) lag bei  $9,9 \pm 6,6$  Jahren, in Therapiegruppe 2 (Bittersalz) bei  $10,4 \pm 5,3$  Jahren. Auch bei Betrachtung des Geschlechts war die Verteilung zwischen den Therapiegruppen sehr ähnlich: neben jeweils 8 Wallachen (40%) gab es in Gruppe 1 10 Stuten (50%) und 2 Hengste (10%), in Gruppe 2 11 Stuten (55%) und 1 Hengst (5%). Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten in der Glaubersalzgruppe lag bei  $536,8 \pm 80,3$  kg, das der Pferde in der Bittersalzgruppe bei  $545,7 \pm 82,0$  kg.

Aufgrund der zufälligen Zuordnung zur jeweiligen Therapiegruppe konnte somit eine sehr ähnliche Verteilung der Patienten hinsichtlich ihrer Grundeigenschaften erreicht werden (s. Abb. 3, S. 45).

### **4.1.2 Diskussion der Methoden**

#### 4.1.2.1 Durchgeführte Untersuchungen

Die Studiendauer von insgesamt 48 Stunden wurde basierend auf den Erfahrungen in der Klinik gewählt und um sicher zu gehen, dass alle Laxantien-induzierten Effekte erfasst würden. LOPES et al. (2004) zeigten in einer ähnlich aufgebauten Studie an gesunden Pferden, dass die am stärksten ausgeprägten Effekte innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden nach Therapie zu erwarten waren und die meisten gemessenen Variablen sich bis 48 Stunden nach Behandlung wieder normalisiert hatten bzw. keinen Veränderungen mehr unterlagen. Die Messintervalle für die klinischen und labordiagnostischen Parameter innerhalb der ersten 12 Stunden wurden im Gegensatz zur oben genannten Untersuchung enger gewählt, um die in diesem Zeitraum erwarteten Veränderungen präziser detektieren zu können.

Die Zeitpunkte für die rektalen Kontrolluntersuchungen ergaben sich aus der klinischen Erfahrung, dass Colonobstipationen häufig bereits 24 Stunden nach Abführtherapie beseitigt sind. Höhergradige bzw. Caecumobstipationen erfordern empirisch häufig weitere rektale Kontrolluntersuchungen um die erfolgreiche Therapie zu bestätigen bzw. Rezidive zu entdecken. Die 24-stündigen Intervalle wurden gewählt, da Patienten mit Dickdarmverstopfungen in der Regel am Folgetag nach der Abführtherapie erneut rektal untersucht werden, um den Therapieerfolg zu überprüfen (HUSKAMP et al., 2006b). Bei einem Patienten (Nr. 30) musste aufgrund von wiederkehrender Koliksymptomatik von

## Diskussion

diesem Schema abgewichen werden, sodass die 3. rektale Untersuchung schon nach 40 Stunden durchgeführt wurde. Um eine gute Vergleichbarkeit der rektalen Befunde zu gewährleisten, wurde diese Untersuchung bis auf eine Ausnahme durch die Autorin durchgeführt. Bei einem Patienten war dies aufgrund gesundheitsbedingter Verhinderung der Autorin nicht möglich, sodass eine erfahrene Kollegin dies bei diesem Patienten (Nr. 39) zu allen 3 Zeitpunkten übernahm. Da es nicht zu einem Wechsel des Untersuchers bei dem betreffenden Tier kam, ist das Risiko einer dadurch bedingten Beeinflussung der Ergebnisse als gering anzusehen.

Bei den durchgeführten Blutuntersuchungen handelt es sich um Routineverfahren (s. Kap. 3.1.2.4), auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen wird.

Die Bestimmung des Trockenmasseanteils im Kot und damit die Ermittlung des Wasseranteils wurde in Absprache mit den Mitarbeitern des Institutes für Tierernährung und Ernährungsphysiologie nach dem Vorbild der Weender Analyse sowie in Anlehnung an die Untersuchungen von FREEMAN et al. (1992) durchgeführt. Die Entnahme des Kotes bei der rektalen Untersuchung barg eine gewisse Gefahr der Verfälschung der Ergebnisse. Da es beim Herausziehen der Hand aus dem After je nach Pressverhalten des Pferdes zu einer Kompression des in der Hand befindlichen Darminhaltes kommen konnte, war ein Verlust an flüssigen Anteilen möglicherweise nicht immer zu verhindern. Das Auffangen des Kots mittels spezieller Sammelbehälter oder in speziellen Boxen (VANDER NOOT et al., 1965; TASKER, 1966) war im Rahmen dieser Patientenstudie nicht möglich. Um einen Ausgangswert vor Therapie ermitteln zu können sowie bei allen Patienten Probenentnahmen zu jeweils gleichen Untersuchungszeitpunkten zu gewährleisten, wurden eventuell mögliche geringe Verluste bei der rektalen Entnahme in Kauf genommen.

### 4.1.2.2 Haltungs- und Fütterungsbedingungen

Da es sich bei den in die Studie eingeschlossenen Pferden um Patienten handelte, wurden sie wie auch sonst üblich in mit einem Torf-Späne-Gemisch eingestreuten Boxen untergebracht. Dies erschwerte teilweise die Beurteilung des abgesetzten Kots, da unruhige Tiere diesen durch Umherlaufen mit der Einstreu vermischten. Auch konnten die flüssigen Anteile bei breiigem Kot in der Einstreu versickern. Auf die Haltung der Pferde ohne Einstreu oder das Auffangen des Kots in speziellen Sammelvorrichtungen (VANDER NOOT et al., 1965;

TASKER, 1966) wurde im Rahmen dieser klinischen Studie an Patienten verzichtet, sodass daraus möglicherweise eine eingeschränkte Beurteilung der Kotkonsistenz resultierte.

Da Bewegung eine therapiebegleitende Maßnahme bei Dickdarmobstipationen darstellt (MOORE, 2006; GERARD, 2007), wurden die Patienten je nach aktueller Verfassung und Trainingszustand mehrmals täglich geführt und/oder longiert bzw. durften sich auf einem eingezäunten Reitplatz unter Aufsicht frei bewegen. Eine gewisse Ungleichbehandlung der Patienten wurde also toleriert, um sie optimal zu versorgen.

Die Gabe kleiner Mengen Heu ab 4 Stunden nach Therapiebeginn entspricht der üblichen Vorgehensweise in der Klinik, den Patienten auch bei noch bestehender Obstipation händchenweise Heu anzubieten. Dies dient zum einen der Überprüfung des Appetits, zum anderen kann eine völlige Nüchternphase negative Effekte wie z.B. eine verlängerte Magen-Darm-Passagezeit, Dehydrierung des Inhaltes der rechten dorsalen Colonlage und Elektrolytimbalancen produzieren (LOPES et al., 2004). Dies widerspricht der noch in einigen Literaturstellen (GROSCHKE et SCHUSSER, 2003; HARDY, 2009) zu findenden Forderung nach absoluter Nahrungskarenz bis zur vollständigen Beseitigung einer Verstopfung. Zudem kann sich die Stimulierung der Darmtätigkeit im Dickdarmbereich durch die Fütterung über den sogenannten gastrokolicen Reflex (SELLERS et al., 1979; ROGER et RUCKEBUSCH, 1987) unterstützend bei der Therapie einer Verstopfung auswirken. Wenngleich eine eindeutige Aussage nur durch eine zusätzliche Gruppe mit völligem Futterentzug hätte getroffen werden können, so widerspricht doch die hohe Erfolgsrate der Therapie im Rahmen der eigenen Studie einem negativen Effekt durch das Füttern kleiner Mengen Heu.

### 4.1.2.3 Therapie

Die Dosierung von 1g/kg Körpergewicht für die angewendeten salinischen Laxantien liegt im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Dosen (FREEMAN et al., 1992; HANSON, 2002; LOPES et al., 2004; UNGEMACH, 2010). In Untersuchungen an gesunden Pferden zeigte sich bei dieser Dosis eine laxierende Wirkung, ohne dass es zu gravierenden unerwünschten Wirkungen kam (FREEMAN et al., 1992; LOPES et al., 2004). Die Verabreichung von Magnesiumsulfat in einer Dosis von 0,5 g/kg Körpergewicht mit 6 Litern Wasser erwies sich nicht effektiver als die Verabreichung des gleichen Volumens an Wasser allein (FREEMAN et al., 1992). Bei Verwendung der wiederholt in der Literatur (GROSCHKE

## Diskussion

et SCHUSSER, 2003; HUSKAMP et al., 2006b; UNGEMACH, 2010) empfohlenen hypo- bis isotonen Salzlösungen müssten sehr große Flüssigkeitsvolumina per Nasenschlundsonde eingegeben werden. So entspräche die zu verabreichende Flüssigkeitsmenge bei einem 500 kg-Pferd ca. 15-16 l, was eine zumindest kurzfristige Überdehnung des Magens bewirken würde, dessen Fassungsvermögen bei Großpferden in der Regel zwischen 12 und 15 l beträgt (HUSKAMP et al., 2006a). Des Weiteren wurde davon ausgegangen, dass nur bei Verabreichung hypertonen Lösungen Durst induziert wird, der dann zu einer Steigerung der Tränkeaufnahme führt, was die Erweichung einer Obstipation unterstützt. Am Hamsterdarm konnte in vitro zudem nur durch eine hypertone Magnesiumsulfatlösung eine Reduktion der Netto-Wasserabsorption erreicht werden (STEWART et al., 1975). Basierend auf diesen Überlegungen und auf den langjährigen Erfahrungen in der Klinik für Pferde wurden für die Behandlung der Patienten im Rahmen dieser Untersuchung hypertone Glaubersalz- und Bittersalzlösungen gewählt – wie auch von FREEMAN et al. (1992) sowie LOPES et al. (2004) angegeben und es in der Praxis häufig durchgeführt wird. Die daraus resultierenden zu verabreichenden Volumina von 5 l/500 kg Körpergewicht bei Glaubersalz und 3,2 l/ 500 kg Körpergewicht bei Bittersalz lassen sich problemlos auf einmal und innerhalb weniger Minuten per Nasenschlundsonde verabreichen. Die unterschiedlichen Flüssigkeitsmengen ergeben sich aus der Tatsache, dass Lösungen gleicher Osmolalität verabreicht wurden. Der Volumenunterschied von 1,8 l/500 kg Körpergewicht wurde als unerheblich angesehen.

Bisherige Untersuchungen zeigen, dass nach Verabreichung hypertonen Magnesiumsulfatlösungen stärker ausgeprägte Effekte bezüglich des Wassergehalts im Kot sowie der Wasseraufnahme auftreten als nach Anwendung von isotonen Lösungen (FREEMAN et al., 1992). Allerdings wurde die isoosmotische Lösung in der genannten Studie geringer dosiert (0,5 g/kg Körpergewicht versus 1 g/kg Körpergewicht der hypertonen Lösung), was den durch die Autoren vorgenommenen direkten Vergleich fraglich erscheinen lässt. LOPES et al. (2004) verabreichten sowohl Bittersalz (1 g/kg in 1 l Wasser) als auch wasserfreies Natriumsulfat (1 g/kg in 3 l Wasser) in stark hypertonen Lösung an gesunde Pferde, ohne dadurch negative Effekte zu produzieren. Es ist allerdings zu betonen, dass solch hypertone Lösungen nur bei nicht dehydrierten Patienten angewendet werden dürfen, da ein schon bestehendes Flüssigkeitsdefizit ansonsten verstärkt werden könnte (FREESTONE et al., 1989).

Erfahrungsgemäß wird ein großer Teil der mit Obstipationen überwiesenen Patienten innerhalb der letzten Stunden vor Vorstellung in unserer Klinik mit Buscopan<sup>®</sup> compositum

(Butylscopolamin und Metamizol) vorbehandelt. Um möglichst ähnliche Voraussetzungen bei allen an der Studie teilnehmenden Pferden hinsichtlich ihrer Darmmotilität zu schaffen, erhielten diejenigen, welche innerhalb der zurückliegenden 6 Stunden kein Buscopan® compositum erhalten hatten, dies zu Therapiebeginn. Ein negativer Einfluss des Butylscopolamins erschien eher unwahrscheinlich: Buscopan® compositum bewirkte in einer Vergleichsstudie zu verschiedenen spasmolytisch-analgetischen Substanzen zwar eine Reduktion der kontraktilen Aktivität im Bereich des Dünndarms bei Pferden, ohne aber den Flüssigkeitstransport zu beeinträchtigen (DAVIES et GERRING, 1983).

#### 4.1.2.4 Berechnung der Strong Ion Difference

Um den Einfluss von Elektrolytverschiebungen (insbesondere von Natrium) auf den Säure-Basen-Haushalt untersuchen zu können, wurde nach Studienabschluss die Strong Ion Difference berechnet.

In die verwendete Formel

$$[\text{SID}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{Laktat}^-]$$

gehen die aufgrund ihrer Konzentrationen wichtigsten starken Ionen im Pferdeblut ein und ermöglichen somit eine recht genaue Schätzung der SID.

Die SID ist eine der drei unabhängigen Variablen des Stewart-Modells, welches als „moderner“ Ansatz zur Interpretation des Säure-Basen-Haushalts gesehen wird (REHM et al., 2004). STEWART (1983) sah die SID als bedeutendste Determinante metabolischer Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts an und beschrieb Natrium und Chlorid als deren Hauptkomponenten (aufgrund ihrer hohen Konzentration im Extrazellularraum). In der Literatur finden sich verschiedene mögliche Formeln zur Berechnung der SID, auch speziell für die Anwendung beim Pferd (FORSTER et al., 1990; KINGSTON et BAYLY, 1998; CARLSON et JONES, 1999; GREENE et al., 1999; KRONFELD et al., 1999; STÄMPFLI et al., 1999; AGUILERA-TEJERO et al., 2000; HESS et al., 2005; NAVARRO et al., 2005; CONNYSSON et al., 2006; SCHMOHL, 2007; WALLER et LINDINGER, 2007). Die in der vorliegenden Studie verwendete Formel wurde ausgewählt, da sie in der Mehrzahl der bisher publizierten Untersuchungen beim Pferd Verwendung fand und somit ein Vergleich mit bereits erhobenen Werten bei adulten Pferden möglich ist. Allerdings geht in diese Formel das Magnesium nicht mit ein, weshalb sich aufgrund der erzielten eigenen Ergebnisse (signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des Magnesiumspiegels) die Frage stellte, ob

## Diskussion

nicht eine dieses Elektrolyt enthaltende Formel geeigneter gewesen wäre. Nachteil bei den in Frage kommenden Berechnungsmöglichkeiten ist jedoch, dass sie bis dato entweder gar nicht oder aber nur ganz vereinzelt beim Pferd angewendet wurden. Da Vergleichsberechnungen mit 3 weiteren Rechenwegen zur Erlangung der SID keinen Unterschied im Vergleich zur oben angegebenen Formel erbrachten (s. Tab. I, Anhang S. 4 und Tab. II, Anhang S. 5), erschien es gerechtfertigt diese beizubehalten.

## **4.2 DISKUSSION - ERGEBNISSE**

### **4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen**

Der Großteil der wegen einer Dickdarmverstopfung vorgestellten und in die Studie aufgenommenen Patienten zeigte weder zum Zeitpunkt der Vorstellung noch während des folgenden Beobachtungszeitraums ein auffälliges Verhalten oder deutliche Abweichungen im Bereich der klinischen Parameter. Die besonders zu Beginn bei 6 Pferden beobachtete Nervosität sowie eine teilweise leicht erhöhte Herz- und Atemfrequenz sind vermutlich eher durch das Verbringen der Tiere in eine ihnen unbekannte Umgebung und den damit verbundenen Stress verursacht als mit der Erkrankung in Zusammenhang zu bringen. Lediglich 3 der 40 Patienten zeigten milde bis moderate Kolihsymptome. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur, wonach Dickdarmobstipationen in der Regel mit geringgradigen bis mittelgradigen Schmerzsymptomen – häufig unterbrochen durch beschwerdefreie Intervalle, einhergehen (DABAREINER et WHITE, 1995; GROSCHE et SCHUSSER, 2003; HUSKAMP et al., 2006b). Die auftretende Schmerzsymptomatik ließ sich teilweise durch leichte Bewegung beheben, bei 2 Patienten war die Verabreichung von Buscopan<sup>®</sup> compositum bzw. Metamizol erforderlich und führte zu einer zufriedenstellenden Wirkung. Ein Pferd (Nr. 30), das mit Glaubersalz therapiert worden war, musste vorzeitig nach 40 Stunden aus der Studie heraus genommen werden, da es wiederholt milde bis moderate Kolihsymptome zeigte. Klinische und labordiagnostische Parameter bewegten sich auch bei diesem Patienten in den jeweiligen Referenzbereichen. Auch nach 40 Stunden war keine Dehydratation feststellbar (Hämatokrit 0,33 l/l; Gesamteiweiß 61,1 g/l). Da sich der Rektalbefund bis zu diesem Zeitpunkt kaum verändert hatte, erschienen zusätzliche Therapiemaßnahmen erforderlich: nach einer Druckinfusion von 30 l 0,9%iger Natriumchloridlösung und einer erneuten Abführtherapie mit Glaubersalz besserte sich der Zustand innerhalb von 2 Tagen.

Die auskultatorische Beurteilung der Darmperistaltik ergab über den gesamten Beobachtungszeitraum sehr unterschiedliche Ergebnisse. In beiden Therapiegruppen fanden sich Pferde, die fast über den gesamten Zeitraum eine nur geringgradig reduzierte oder rege Peristaltik aufwiesen. Allerdings zeigten 4 Patienten zu einem oder mehreren Zeitpunkten keine Darmgeräusche und 27 Pferde (67,5%) wiesen mindestens zu einem Untersuchungszeitpunkt eine deutlich reduzierte Peristaltik auf, wie es auch in der Literatur beschrieben wird (DABAREINER et WHITE, 1995). Ein signifikanter Unterschied zwischen

den Therapiegruppen war nicht feststellbar. Die Verabreichung von Bittersalz führte trotz des Entstehens einer Hypermagnesiämie bei zahlreichen Pferden nicht zu einem paralytischen Ileus wie es in Fallberichten aus der Humanmedizin dokumentiert wurde (GOLZARIAN et al., 1994). Umgekehrt lässt sich jedoch auch die Hypothese, dass Bittersalz über eine mögliche Freisetzung von Cholezystokinin (MALAGELADA et al., 1978; IZZO et al., 1996; UNGEMACH, 2010) oder Stickstoffmonoxid (IZZO et al., 1994) einen anregenden Effekt auf die Darmtätigkeit haben könnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht unterstützen.

Die geringgradige Verbesserung der Darmtätigkeit in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums sowohl in der Glaubersalz- als auch in der Bittersalzgruppe ist möglicherweise in einem positiven (Peristaltik-anregenden) Effekt durch das Anfüttern begründet. Dafür sprechen die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen: mittels Aufnahmen der auskultierbaren Darmgeräusche mit einem digitalen Audiorekorder konnten NAYLOR et al. (2006) eine deutliche Reduktion der gastrointestinalen Aktivität durch Nüchternphasen von 24 bzw. 48 Stunden Dauer feststellen. Das anschließende Anfüttern der Tiere hatte eine starke Erhöhung der Geräuschintensität zur Folge. MITCHELL et al. (2000) beschrieben deutliche Veränderungen der ultrasonographisch darstellbaren Darmperistaltik bei einer vergleichenden Betrachtung von gesunden Pferden, die Heu erhielten und Pferden, welche 8 bis 24 Stunden nüchtern waren: in allen untersuchten Darmabschnitten (Jejunum, Colon und Caecum) fiel eine reduzierte Darmtätigkeit bei den gefasteten Tieren auf. In einer weiteren Untersuchung an fistulierten Ponys konnte (mittels intraluminaler Druckmessungen) ebenfalls eine deutliche Aktivitätssteigerung im Bereich des Colon ascendens innerhalb der ersten Stunde nach Fütterung nachgewiesen werden (SELLERS et al., 1979). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen MERRITT et al. (1995) durch Messung der elektrischen Aktivität im Bereich der Beckenflexur. Dies spricht für eine häufige Gabe zumindest kleiner Mengen Heu auch bei an Obstipationen erkrankten Pferden, da die Aufrechterhaltung der motorischen Aktivität des Darms für einen Weitertransport des Darminhalts und damit für die Beseitigung der bestehenden Obstipation essentiell ist.

In beiden Therapiegruppen fiel im Zeitverlauf auf, dass die Kotkonsistenz sich von hartem bis physiologisch geformtem zu eher breiigem Kot gegen Ende des Studienzeitraums entwickelte. Dieser Effekt zeigte sich in der mit Glaubersalz behandelten Gruppe früher, nämlich ab ca. 8 Stunden nach Therapie versus ca. 16 Stunden nach Gabe von Bittersalz. FREEMAN et al. (1992) beobachteten in ihrer Studie an gesunden Pferden ebenfalls solche frühen Effekte, die sie eher auf Reflexmechanismen als auf die direkte lokale Wirkung der eingegebenen

## Diskussion

Substanzen im Darm zurückführten. Sie konnten nachweisen, dass der koterweichende Effekt mit einem Maximum 6-12 Stunden nach Applikation von Bittersalz dem Erscheinen der mit dem Salz verabreichten Marker im Kot nach 12-18 Stunden um einige Stunden vorausging. Als mögliche Erklärungen nannten die Autoren den gastrokolischen Reflex, Stress durch das Schieben der Nasenschlundsonde oder die Reaktion des Dickdarms auf den gestiegenen Ingestafluss aus den cranialen Darmabschnitten. Möglicherweise ist die frühere Reaktion bei den mit Glaubersalz behandelten Pferden in der eigenen Untersuchung auf das verabreichte größere Flüssigkeitsvolumen und den damit stärkeren Dehnungsreiz zurück zu führen. Andererseits erscheint es wenig plausibel, dass ein Volumenunterschied von 0,65 l/100 kg Körpergewicht tatsächlich ausgereicht haben könnte, um das zeitlich frühere Auftreten einer verminderten Kotkonsistenz nach Glaubersalzgabe zu erklären.

LOPES et al. (2004) beobachteten in einer ähnlichen Untersuchung, die an gesunden Tieren durchgeführt wurde, einen deutlich erhöhten Wassergehalt im Kot nach der Verabreichung von wasserfreiem Natriumsulfat (1 g/kg in 3 l Wasser gelöst) ab ca. 18 Stunden nach Therapie sowie im Fall von Bittersalz (1 g/kg in 1 l Wasser) ca. 30 Stunden nach Therapie. Durchfall konnten die Autoren nicht regelmäßig beobachten. Dies deckt sich mit den eigenen Ergebnissen: nur 14 von 40 Pferden (35 %) setzten mindestens einmal während des gesamten Zeitraums dünnbreiigen Kot ab. Es war dabei kein Unterschied zwischen den eingesetzten Laxantien feststellbar.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die klinischen Untersuchungsergebnisse sich bis auf das geringfügig frühere Auftreten einer verringerten Kotkonsistenz nach Glaubersalzgabe nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

### **4.2.2 Diskussion der Ergebnisse der rektalen Untersuchungen**

Die Ergebnisse der rektalen Untersuchung belegen ein gutes Ansprechen auf beide Therapien. In der mit Glaubersalz behandelten Gruppe litten nach 24 Stunden nur noch 3 Patienten an einer Verstopfung, das entspricht einem Therapieerfolg von 85%. In der Bittersalzgruppe war lediglich bei 2 Tieren nach 24 Stunden noch eine Obstipation palpierbar (Therapieerfolg 90%). Diese hohen Erfolgsraten unterstützen die Meinung von HUSKAMP et al. (2006b), dass die Prognose bei akuten primären Obstipationen bei rechtzeitiger Behandlung als günstig anzusehen sei. Die Dauer bis zur Beseitigung der Verstopfung war bei einem Großteil der

## Diskussion

eigenen Patienten geringer als die von SCHUSSER et SPALLEK (2009) nach Gabe von Natriumsulfat und Paraffinöl beschriebene Zeitspanne von ca. 2 Tagen.

Bei näherer Betrachtung der einzelnen Befunde fällt auf, dass bis zur Beseitigung von hochgradigen Colonobstipationen in einigen Fällen mehr Zeit erforderlich ist: bei 1 von 5 Patienten aus der Glaubersalzgruppe sowie 2 von 2 Tieren aus der Bittersalzgruppe, die initial an einer hochgradigen Verstopfung des Grimmdarms erkrankt waren, ergab die rektale Kontrolluntersuchung nach 24 Stunden einen unveränderten Befund. Nach weiteren 16 Stunden wurde das Tier aus der Glaubersalzgruppe (Nr. 30) aus der Studie heraus genommen, da die Obstipation nahezu unverändert weiter bestand. Bei den beiden Patienten, die mit Bittersalz behandelt worden waren, hatte sich der Schweregrad verringert. Eine mittelgradige Verstopfung war bei beiden Pferden aber nach wie vor feststellbar. Die geringen Fallzahlen lassen natürlich keinen statistischen Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen zu, ein späteres Einsetzen der Wirkung von Magnesiumsulfat-Heptahydrat kann aber nicht ausgeschlossen werden. Dies würde zu den oben geschilderten Ergebnissen passen, dass die koterweichende Wirkung des Bittersalzes etwa 12 Stunden später zu beobachten war als nach Glaubersalzgabe.

In der Glaubersalzgruppe litten initial 3 Pferde an einer Blinddarmverstopfung, von denen nur 1 Tier nach 24 Stunden keinen pathologischen Rektalbefund mehr aufwies. In der mit Bittersalz behandelten Gruppe bestand bei allen 5 initial an einer Caecumobstipation erkrankten Pferden bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung keine Obstipation mehr. Auch hier ist aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistische Auswertung möglich. Allerdings entsteht der Eindruck, dass Magnesiumsulfat-Heptahydrat im Falle von Caecumobstipationen das geeignetere Laxans darstellt. Zu diesem Schluss kamen MEYER et al. (1986) in einer Untersuchung zum Einfluss von Natrium- und Magnesiumsulfat auf den intestinalen Wasserumlauf beim Pferd. In dieser Studie resultierte Magnesiumsulfat in einem gesteigerten ileocaecalen Wasserfluss, während der Effekt von Natriumsulfat in diesem Bereich nur mäßig ausgeprägt war. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die Untersuchung an lediglich 2 gesunden Pferden stattfand. Um zu überprüfen, ob Bittersalz bei Pferden mit Blinddarmverstopfungen tatsächlich das geeignetere Mittel darstellt, wäre eine Untersuchung an einer größeren Anzahl Tieren mit einer Caecumobstipation nötig.

Des Weiteren fällt auf, dass es in einigen Fällen zu Rezidiven nach 48 Stunden kam: 2 der 20 Pferde (10%), die mit Natriumsulfat-Dekahydrat behandelt worden waren litten wieder an einer gering- bzw. mittelgradigen Caecumobstipation. 5 der 20 Patienten (25%) aus der

## Diskussion

Bittersalzgruppe wiesen ebenfalls wieder gering- bis mittelgradige Caecum- oder Colonobstipationen auf. Dies könnte zum einen dadurch zu erklären sein, dass dieser vermehrte Darminhalt zum Zeitpunkt der vorangegangenen Untersuchung außerhalb der Reichweite des Untersucherarms lag und von daher erst im Rahmen der folgenden Untersuchung wieder gefühlt werden konnte. Bekanntlich können nur ca. 40% der Bauchhöhle bei der rektalen Palpation durch die Hand des Untersuchers erreicht werden (HUSKAMP et al., 2003). Im Falle der Caecumobstipationen ist auch eine chronisch rezidivierende Form in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen kommt es vermutlich aufgrund von irreversiblen Veränderungen (geringere Neuronendichte, Muskularishypertrophie) immer wieder zu Rezidiven (SCHUSSER et al., 2000; SCHUSSER et SCHEIDEMANN, 2006). Mittels der ausführlichen Anamnese wurde zwar versucht, solche Tiere zu identifizieren und nicht in die Studie einzuschließen. Pferde die bis dato nicht klinisch auffällig wurden, konnten dabei jedoch möglicherweise nicht ermittelt werden. Nur ein vollständiger Ausschluss aller Patienten mit Blinddarmverstopfungen hätte diesem Problem vorbeugen können. Andererseits interessierte der eventuell unterschiedliche Effekt der Salze bei der Therapie unterschiedlich lokalisierter und in praxi häufig vorkommender Obstipationen im gesamten Dickdarm des Pferdes.

Die einmalige laxierende Therapie mit Natriumsulfat-Dekahydrat oder Magnesiumsulfat-Heptahydrat führte bei einem Großteil der eigenen Patienten (87,5%) zu einer Beseitigung der festgestellten Obstipation innerhalb von 24 Stunden. Bei 3 Pferden, die ausnahmslos an einer hochgradigen Verstopfung des großen Colons erkrankt waren, stellte sich durch die einmalige Abführbehandlung bis zum Ende der Studie nach 48 Stunden kein zufriedenstellender Therapieerfolg ein. Bei Pferd Nr. 30 war nach 24 Stunden eine unverändert harte und großlumige Verstopfung palpierbar. Da dieses Tier wiederholt Koliksymptome zeigte, wurde die zweite Kontrolluntersuchung schon nach Ablauf von 40 Stunden vorgenommen und aufgrund eines weiterhin unveränderten Befundes wurden zusätzliche medikamentöse Therapiemaßnahmen eingeleitet. Die beiden anderen Pferde entstammten der Bittersalzgruppe: sie zeigten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung eine geringgradige Verbesserung des Befundes im Sinne der Entwicklung hin zu einer mittelgradigen Colonobstipation. Auch hier waren weitere therapeutische Schritte nötig, die letztlich zur Heilung führten. Dies legt den Schluss nahe, dass bei hochgradigen Colonobstipationen eine mehrfache laxierende Therapie zumindest in einem Teil der Fälle erforderlich ist.

## Diskussion

Aufgrund der oben genannten hohen Erfolgsraten in beiden Therapiegruppen kann der Schlussfolgerung von MEYER et al. (1986) widersprochen werden, die besagte dass durch Therapie mit Bittersalz lediglich bei Ileum- und Caecumobstipationen eventuell ein positiver Effekt zu erwarten sei. HALLOWELL (2008) gab einen zeitlichen Rahmen von 24 Stunden bis zur Beseitigung von Colonobstipationen an, allerdings war dazu in dieser retrospektiven Untersuchung zusätzlich zur Gabe von Magnesiumsulfat (0,5 g/kg Körpergewicht) eine stündliche Applikation von ca. 10-12 ml/kg Körpergewicht einer isotonischen Elektrolytlösung per Nasenschlundsonde über 5 Stunden erforderlich. Dies bedeutet einen erheblich höheren therapeutischen Aufwand sowie potentiell deutlich mehr Stress für die Pferde, als bei einem Vorgehen wie in der eigenen Studie.

Um exakt überprüfen zu können, ob die hohe Heilungsrate tatsächlich ein Effekt der Abführtherapie war, wäre eine nicht mit Salz therapierte Kontrollgruppe erforderlich gewesen. Dies erschien jedoch im Rahmen dieser Studie an klinischen Patienten nicht vertretbar. Ziel der eigenen Untersuchung war ein Vergleich der beiden Salze. Hinsichtlich ihrer Effektivität und Auswirkungen auf klinische Parameter erwiesen sie sich als gleichwertig.

### **4.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Blutuntersuchungen**

Fast alle Parameter zeigten bereits deutliche Veränderungen bei der ersten Kontrolle 4 Stunden nach Salzapplikation. Im Nachhinein wären engere Messintervalle wünschenswert gewesen, um feststellen zu können, ab wann die ersten messbaren Verschiebungen im Blut auftraten.

#### 4.2.3.1 Wasserhaushalt

In beiden Behandlungsgruppen kam es zum Absinken des mittleren Hämatokritwerts (max. 11,6%; s. Abb. 11, S. 54 u. Abb. 26, S. 70) und Gesamteiweiß (max. 4,9%; s. Abb. 12, S. 55 u. Abb. 27, S. 71) in den ersten 4 bis 12 Stunden nach der Abführtherapie mit einer Rückkehr zu den Ausgangswerten bis zum Studienende nach 48 Stunden. Verschiedene Hypothesen kommen als Erklärung in Frage:

Stress, der durch das kurz zuvor erfolgte Verbringen der Probanden in eine ihnen unbekannte Box oder das Legen des Venenverweilkatheters erzeugt wurde, könnte begründen, dass der Hämatokrit initial erhöht war: die Adrenalin-bedingte Milzkontraktion führt zur erhöhten Anzahl an zirkulierenden Erythrozyten (TORTEN et SCHALM, 1964). Der Wiederanstieg

## Diskussion

des Hämatokrits in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes könnte dann auf eine gewisse Hämokonzentration durch mangelnde Flüssigkeitsaufnahme hindeuten. Dem widerspricht jedoch eine Steigerung der aufgenommenen Wassermenge gerade in diesem Zeitraum. Zudem waren keine klinischen Anzeichen einer Dehydratation feststellbar.

Untersuchungen an Mäusen und am Menschen ergaben einen signifikanten Einfluss einer Fastenphase auf die Regulation der Erythropoese: so wird die Erythropoese bei Mäusen durch 3-tägiges Fasten gehemmt (DUNN, 1980) und der Hämatokrit bei Arbeitern im Fastenmonat Ramadan sinkt ab (DEWANTI et al., 2006). Vergleichbare Studien konnten diese Effekte jedoch nicht bestätigen: MATSUZAWA et SAKAZUME (1994) beobachteten keinen signifikanten Effekt auf Hämatokrit und auch Gesamteiweiß bei Ratten und Hunden, die über 16 Stunden (Messung 0 und 16) fasten mussten. Der Hämatokrit wurde allerdings im Gegensatz zur eigenen Untersuchung nur zu Beginn und am Ende gemessen. Pferde, welche unter heißen Umgebungsbedingungen über 72 Stunden keinen Zugang zu Futter oder Wasser hatten, zeigten keine Veränderungen des Hämatokritwerts, aber einen Anstieg des Totalproteins (CARLSON et al., 1979). HOSPES und BLEUL (2007) untersuchten Stuten, die in Vorbereitung auf einen gynäkologischen Eingriff im Mittel über 12 Tage kein Futter, jedoch Wasser zur freien Verfügung hatten. Bei einmal täglicher Messung konnten sie keine signifikanten Veränderungen der hämatologischen Parameter feststellen. SMITHURST (2003) ließ gesunde Versuchspferde 25 Stunden hungern und nahm in stündlichen Intervallen Blutproben. Dabei konnte sie ein Absinken des Hämatokrits ab ca. 5 Stunden nach Beginn der Studie bei unverändertem Totalprotein während der ersten 12 Stunden beobachten. Wurden dieselben Pferde zweimal täglich mit Heu und Pellets gefüttert, ergab sich dagegen ein geringgradiger Anstieg sowohl des Hämatokrits als auch des Gesamteiweißes ab ca. 1 Stunde nach der Morgenfütterung (SMITHURST, 2003). Auch nach alleiniger Heufütterung konnten MEYER et al. (1993) in den ersten 2 Stunden eine signifikante Erhöhung des Gesamtproteingehaltes im Blut nachweisen, zum Hämatokrit werden in dieser Untersuchung keine Angaben gemacht. DEEGEN et al. (1995) diskutieren als mögliche Ursachen für einen Abfall des Hämatokrits durch Nahrungsentzug über 100 Stunden bei gleichbleibenden Gesamteiweißkonzentrationen entweder einen Abbau der Erythrozyten oder aber eine vermehrte Speicherung in der Milz ohne dafür weitere Erklärungen zu liefern. Allerdings ist der Hämatokrit in der genannten Untersuchung 4-stündlich, das Gesamteiweiß jedoch nur alle 24 Stunden ermittelt worden, sodass keinerlei Aussage zur kurzfristigen Entwicklung des Letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden getroffen werden kann.

## Diskussion

In den eigenen Untersuchungen zeigten sowohl der Hämatokrit als auch die Parameter Gesamteiweiß, Albumin und Globuline in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf mit Abfällen in den ersten 4-12 Stunden nach Gabe der Salzlösung und Rückkehr zu den Ausgangswerten in den Folgestunden. Der initiale Abfall könnte einen Verdünnungseffekt als Hintergrund haben. Dies ist durch die verabreichten Flüssigkeitsvolumina jedoch nicht zu erklären, da die Effektstärke in der Glaubersalzgruppe aufgrund des größeren verabreichten Flüssigkeitsvolumens höher sein müsste. Hinzu kommt, dass die Wasseraufnahme bei den mit Glaubersalz behandelten Pferden innerhalb der ersten 8 Stunden der Studie deutlich höher war als in der Bittersalzgruppe. Auch eine verstärkte Resorption größerer Mengen Natrium mit daraus resultierender Plasmavolumensteigerung wie z.B. nach Gabe von Natriumbikarbonat könnte zu einem relativen Absinken von Hämatokrit und Proteinen führen (LLOYD et ROSE, 1995; RIVAS et al., 1997a). In den genannten Studien kam es aber zu einem unverhältnismäßig stärkeren Anstieg des Natriums im Vergleich zur eigenen Untersuchung. LOPES et al. (2004) erzielten bei gesunden Pferden nach Verabreichung von salinischen Laxantien in deutlich stärker konzentrierten Lösungen, d.h. mit erheblich weniger Flüssigkeitsvolumen (wasserfreies Natriumsulfat: 1 g/kg in 3 l Wasser sowie Magnesiumsulfat-Heptahydrat: 1 g/kg in 1 l Wasser) ähnliche Effekte auf Hämatokrit und Totalprotein wie sie auch in der eigenen Arbeit gesehen wurden. Dabei bestand ebenfalls kein Unterschied zwischen den Salzlösungen. Ein vergleichbarer, wenn auch etwas abgeschwächter Verlauf zeigte sich bei LOPES et al. (2004) jedoch auch bei der unbehandelten Kontrollgruppe, welche lediglich sondiert wurde, ohne dass Substanzen intragastral verabreicht worden wären. Dies führt zu dem Schluss, dass die geringgradige Hämodilution nicht therapieabhängig ist. In allen Gruppen trat der Wiederanstieg von Hämatokrit und Gesamteiweiß parallel zum Anfüttern mit Heu auf, sodass die Ursache des Absinkens dieser Werte zu Studienbeginn wohl hauptsächlich in der initialen Nahrungskarenz zu suchen ist. Der Nachweis eines signifikanten Anstiegs von Hämatokrit und Totalprotein ca. eine Stunde nach Heufütterung veranlasste KERR et SNOW (1982) zu der Annahme, dass es aufgrund der hohen Speichelproduktion bei Aufnahme von Heu zu einer transienten Hämokonzentration durch Flüssigkeitsverschiebungen kommt. Dies würde im Umkehrschluss erklären, dass die genannten Parameter in der Phase der restriktiven Fütterung (s. Kap. 3.1.3.2) niedriger liegen und als Reaktion auf das Anfüttern ab 24 Stunden einen Anstieg erfahren. Diese Reaktion der Blutwerte parallel zum Anfüttern könnte auch auf die Entstehung einer fütterungsinduzierten Hypovolämie durch Flüssigkeitssekretion in das

## Diskussion

Darmlumen zurückzuführen sein (ARGENZIO et al., 1974; CLARKE et al., 1990; MEYER et al., 1993). Dem Verdacht eines potentiellen Verdünnungseffektes als Erklärung für das Absinken von Hämatokrit und Totalprotein zu Beginn der Studie könnte in weiteren Untersuchungen durch Messung der Plasma-Osmolalität nachgegangen werden.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Therapie bei keinem der eigenen Patienten klinisch zu einer Dehydratation führte, wie es in der Literatur als mögliche Nebenwirkung angegeben wird (UNGEMACH, 2010).

### 4.2.3.2 Säure-Basen-Haushalt

Alle 3 betrachteten Parameter – pH, Bikarbonat und Base Excess, zeigten in beiden Gruppen über die Zeit statistisch signifikante Veränderungen in den alkalischen Bereich. In der mit Natriumsulfat-Dekahydrat behandelten Gruppe waren diese Abweichungen hoch signifikant stärker ausgeprägt. Im Vergleich zur Bittersalzgruppe war in der Glaubersalzgruppe bei der doppelten Anzahl Patienten vorübergehend – vorwiegend innerhalb der ersten 8 Stunden – eine Alkalose festzustellen. Klinische Anzeichen der metabolischen Alkalose, z.B. eine reduzierte Atemfrequenz im Sinne einer kompensatorischen Hypoventilation (FREESTONE et al. 1989; LANG, 2005a) waren allerdings nicht nachweisbar.

Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts können durch Nahrungskarenz bzw. Fütterung induziert werden. Mehrere Autoren beschreiben bei Nahrungskarenz jedoch einen gegenläufigen Einfluss auf die Parameter des Säure-Basen-Haushalts, nämlich eine Verminderung von pH, Bikarbonat und Base Excess im Plasma (TASKER, 1967b; DEEGEN et al., 1995; SMITHURST, 2003). Umgekehrt konnte jedoch in neueren Studien auch durch die Futteraufnahme bei Pferden ein azidierender Effekt auf das Blutplasma nachgewiesen werden (RALSTON, 1994; WALLER et al., 2004; BERCHTOLD, 2009). Ein Einfluss der Fütterung auf die in der eigenen Untersuchung beobachtete Alkalisierung des Blutes ist jedoch unwahrscheinlich, da die Normalisierung der Säure-Basen-Parameter schon nach ca. 12 Stunden begann, d.h. deutlich vor dem Anfüttern und auch vor Steigerung der Heuportionen von 15 auf 30 g Heu/100 kg Körpermasse alle 4 Stunden. Dies und der ausgeprägte Unterschied zwischen der Glaubersalz- und der Bittersalzgruppe sprechen dafür, dass die beobachtete Alkalisierung des Blutes eine therapiebedingte Veränderung darstellt.

Da bei Verabreichung von Glaubersalz ( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$ ) im Darm vergleichsweise viel Natrium zur Verfügung steht, ist eine Erklärungsmöglichkeit dass eine vermehrte  $\text{Na}^+$ -

## Diskussion

Absorption im Austausch gegen Protonen ( $H^+$ -Ionen) erfolgt (CLARKE et ARGENZIO, 1990), was die Entstehung einer Alkalose erklärt. HANSON et al. (1993) diskutieren diesen  $Na^+$ - $H^+$ -Austausch im Darm (neben einer durch erhöhte Natriumspiegel vermehrten  $HCO_3^-$ -Retention in der Niere) als Hauptursache für eine durch intragastrale Verabreichung von Natriumbikarbonat induzierte Alkalose bei 8 Versuchspferden.

Der in der eigenen Untersuchung beobachtete Anstieg der  $Na^+$ -Konzentration im Blut (s. Abb. 15, S. 59 u. Abb. 30, S. 74) innerhalb der ersten 4 Stunden nach Therapie war insbesondere in der mit Glaubersalz behandelten Patientengruppe deutlich ausgeprägt. Ein vermehrtes Vorhandensein von Natrium erklärt auch den Anstieg der Strong Ion Difference in den ersten 8 Stunden post Therapie, d.h. parallel zum Anstieg von pH, Bikarbonat und Base Excess und führt nach dem Stewart-Modell zur Diagnose einer hypernatriämischen Alkalose (SCHMOHL, 2007). Der geringgradige Abfall der Chloridspiegel nach 8 Stunden trägt zusätzlich zu einer Erhöhung der SID bei. Wenngleich statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied der SID zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen ist, so zeigt sich doch ein deutlicherer Anstieg im fraglichen Zeitraum bei den mit Natriumsulfat behandelten Tieren (s. Abb. 17, S. 61 u. Abb. 32, S. 76). Auch in der Bittersalzgruppe kam es, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß als in der Glaubersalzgruppe, zu einer geringen Steigerung des Natriumspiegels. Die SID stieg in den ersten 4-8 Stunden nach Abführtherapie ebenfalls leicht an. Möglicherweise erklären die geringfügigen Veränderungen von Natrium und SID den leichten Anstieg der Säure-Basen-Parameter auch in der Bittersalzgruppe. Auch bei Rindern führte die Verabreichung von  $MgSO_4$  zu einer geringgradigen Alkalisierung des Blutes für ca. 12 Stunden (OGILVIE et al., 1983).

Mit Hilfe des Stewart-Modells lässt sich eine weitere Erklärung für die Verschiebung der Säure-Basen-Parameter in Richtung des alkalischen Bereichs in beiden Therapiegruppen finden: demnach hat  $[A_{tot}]$ , die Gesamtmenge aller nichtflüchtigen, schwachen Säuren mit dem Gesamteiweiß als wichtigstem Element (STEWART, 1983) einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Säure-Basen-Gleichgewicht. Für die Berechnung von  $[A_{tot}]$  finden sich in der Literatur verschiedene Angaben, beispielhaft sei hier eine von CONSTABLE (2000) für das Pferd aufgestellte Formel genannt:

$$[A_{tot}] \text{ (mmol/l)} = 2,24 \times \text{Totalprotein (g/dl)}.$$

Aus der Formel geht hervor, dass zur Berechnung von  $[A_{tot}]$  das Totalprotein mit einem Faktor multipliziert wird, sodass ein Absinken des Gesamteiweißes grundsätzlich ein

Absinken von  $[A_{\text{tot}}]$  zur Folge hat. Dies begünstigt die Entstehung einer hypoproteinämischen Alkalose (SCHMOHL, 2007). Es ist davon auszugehen, dass die bei den eigenen Patienten festgestellte geringfügige Reduktion des Gesamteiweißes mitverantwortlich für die Veränderung der Säure-Basen-Parameter in beiden Behandlungsgruppen ist. Die stärkeren Effekte in der Glaubersalzgruppe resultieren vermutlich aus dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren, insbesondere aber dem erhöhten Natriumspiegel.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass diese vorübergehenden labordiagnostischen Effekte auf den Säure-Basen-Haushalt mit Ausnahme der potentiellen Auswirkungen auf den in Kap. 4.2.3.3 diskutierten Kaliumspiegel sich als klinisch nicht bedeutsam erwiesen haben.

### 4.2.3.3 Elektrolyte

Bei den mit Glaubersalz therapierten Pferden zeigte sich innerhalb der ersten 4 Stunden ein leichter Anstieg des **Natriumspiegels** im Blut, wobei statistisch kein Unterschied zur  $\text{MgSO}_4$ -Gruppe bestand. Auch in der Bittersalzgruppe kam es zu einem geringgradigen Ansteigen des Natriums bis Stunde 4 und anschließend zu einem Wiederabsinken auf Werte nahe dem Ausgangsbereich. MEYER et al. (1986) konnten nach Verabreichung von Glaubersalz trotz erhöhter Natrium- und Sulfatkonzentrationen im Ileumchymus eine reduzierte Osmolarität im Dünndarm feststellen. Eine osmotische Wirkung ließ sich erst im Dickdarm beobachten. Die unter physiologischen Bedingungen praecaecal vorherrschende Natriumsekretion (MEYER et al., 1982a) war verringert, vermutlich aufgrund des hohen Angebots. Dies könnte den oben beschriebenen vorübergehenden Anstieg des Natriumspiegels im Blut erklären. Eine echte Hypernatriämie wie bei LOPES et al. (2004) nach Gabe von wasserfreiem Natriumsulfat (1 g/kg in 3 l Wasser) konnte mit der in den eigenen Untersuchungen verwendeten Lösung nicht beobachtet werden. In der eigenen Studie stieg auch in der Bittersalzgruppe das Natrium im Blut an. Dies könnte ebenfalls auf eine verminderte Nettosekretion von Natrium im Dünndarm hinweisen, vermutlich als kompensatorische Reaktion auf die von MEYER et al. (1986) beschriebene erhöhte Osmolarität im Darmlumen nach Magnesiumsulfat-Applikation. Dass die Veränderungen des Natriumblutspiegels grundsätzlich recht gering ausfallen, deckt sich mit den Ergebnissen von Untersuchungen über den Natrium-Stoffwechsel des Pferdes (MEYER et AHLWEDE, 1979): auch bei starken Veränderungen in der Gesamt-Natriumbilanz aufgrund eines Natriummangels blieben die Natriumgehalte im Blut konstant.

## Diskussion

Ein Einfluss der restriktiven Fütterung auf den Natriumspiegel ist als unwahrscheinlich anzusehen, da in Untersuchungen bei gesunden Pferden keine Effekte auf die Natriumkonzentration im Blut durch mehrstündiges bis mehrtägiges Fasten beobachtet wurden (SMITHURST, 2003; HOSPES et BLEUL, 2007).

Das in beiden Behandlungsgruppen über die Zeit statistisch signifikante Absinken des **Kaliumspiegels** fand zeitgleich zum Anstieg der Säure-Basen-Parameter statt. Ein Zusammenhang zwischen Kaliumspiegel und Säure-Basen-Verschiebungen konnte in mehreren Untersuchungen am Pferd gezeigt werden: wird durch Verabreichung von Natriumbikarbonat (oral oder intravenös) bzw. Natriumacetat eine metabolische Alkalose induziert, so fällt das Kalium simultan deutlich ab. Diese Veränderung wird zum einen durch eine Verschiebung des Kaliums im Austausch gegen  $H^+$ -Ionen aus dem Extrazellularraum in die Zellen erklärt. Zum anderen kommt es sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe von Natriumbikarbonat bei gesunden Pferden zu einer vermehrten Kaliumausscheidung mit dem Urin (FREESTONE et al. 1989; HANSON et al., 1993; RIVAS et al., 1997a; RIVAS et al., 1997b; KLINE et al., 2005). Da in der eigenen Untersuchung der Urin nicht gesammelt und untersucht wurde, konnte diesem Mechanismus als Erklärung für die festgestellte Hypokaliämie nicht weiter nachgegangen werden.

Auch ein Dilutionseffekt durch eine Volumenexpansion kommt in Frage: LLOYD et ROSE (1995) sahen dies als eine mögliche Erklärung für das Absinken des Kaliumspiegels, da in ihrer Untersuchung nach Verabreichung von Natriumbikarbonat auch das Gesamteiweiß absank. Eine vermehrte Ausscheidung von Kalium mit dem Urin war bei diesen Autoren nicht zu verzeichnen. Da in der eigenen Studie ein leichter Abfall von Hämatokrit und Gesamteiweiß in den ersten Stunden nach Therapie zu beobachten war, kommt ein Verdünnungseffekt als Erklärung für erniedrigten Kaliumspiegel hier ebenfalls in Frage. FREESTONE et al. (1989) sahen einen gegenteiligen Effekt: allerdings verabreichten sie Natriumbikarbonat an durch vorangegangene Furosemidgabe schon leicht dehydrierte Pferde. Sie beobachteten eine Hämokonzentration und trotzdem ein Absinken des Kaliumspiegels, sodass ein Verdünnungseffekt ausgeschlossen war und Furosemid-bedingte  $K^+$ -Verluste wahrscheinlicher.

LOPES et al. (2004) beobachteten nach Verabreichung von wasserfreiem Natriumsulfat ebenfalls eine Reduktion des Kaliumspiegels, leider wurde der Säure-Basen-Haushalt in dieser Studie nicht evaluiert.

## Diskussion

Wie in Abb. 40, S. 87 dargestellt, fiel bei den eigenen Patienten der Abfall des Kaliums deutlich stärker aus als das parallele Absinken des Hämatokrits. Dies zeigte sich insbesondere bei den mit Natriumsulfat-Dekahydrat behandelten Patienten, bei welchen auch die Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts deutlich ausgeprägter waren.

Zusätzlich kommt die restriktive Fütterung in der ersten Studienhälfte als mögliche Ursache für das Absinken des Kaliums in beiden eigenen Behandlungsgruppen in Frage: da Pferde sehr viel Kalium mit dem Heu aufnehmen und die Niere bei plötzlich verminderter Kaliumzufuhr die Ausscheidung nur verzögert drosselt (RUMBAUGH et al. 1982), könnte es unter solchen Bedingungen zu reduzierten Blutspiegeln kommen.

Aufgrund des zeitlichen Verlaufs sprechen die eigenen Ergebnisse jedoch für das Überwiegen von Säure-Basen-Status-bedingten Ionenaustauschprozessen als Hauptursache für den verminderten Kaliumspiegel. Der Wiederanstieg des Kaliums begann deutlich vor dem Anfüttern der Pferde, nämlich bereits nach 8 bzw. 12 Stunden. Nach Ablauf von 24 Stunden waren in beiden Therapiegruppen wieder Werte, die sich nahe dem initialen Bereich befanden messbar.

In der Untersuchung von FREESTONE et al. (1989) resultierte eine orale KCl-Substitution in einer prompten Normalisierung der  $K^+$ -Spiegel sowie in einer signifikanten Senkung von Blut-pH und Bikarbonat innerhalb von einer Stunde. Auch wenn es in der eigenen Studie nicht zu klinisch ersichtlichen negativen Effekten aufgrund der teilweise ausgeprägten Hypokaliämie gekommen ist, stellt sich die Frage, ob nicht bei der Therapie mit Glaubersalz eine zeitgleiche Substitution von Kaliumchlorid sinnvoll wäre, um ein derart ausgeprägtes Absinken des Kaliums im Blut zu verhindern und dadurch z.B. einem negativen Einfluss auf die gastrointestinale Motilität (LINDEMAN, 1976) vorzubeugen.

Die **Kalziumspiegel** im Blut sanken in beiden Gruppen innerhalb der ersten 12 Stunden nach Studienbeginn leicht ab, um anschließend wieder auf Werte nahe dem Ausgangsniveau anzusteigen. Auch hier stellt sich die Frage, ob dieses Absinken durch eine verminderte Aufnahme in Folge der restriktiven Fütterung in der ersten Studienhälfte bedingt ist. Jedoch konnten mehrere Autoren bei einmal täglicher Probenahme keinen Einfluss einer mehrtägigen Nüchternphase auf den Kalziumspiegel im Blut feststellen (BAETZ et PEARSON, 1972; HOSPES et BLEUL, 2007). LOPES et al. (2004) kontrollierten nach Verabreichung verschiedener Laxantien sowie bei einer unbehandelten Kontrollgruppe die Kalziumblutspiegel alle 6 Stunden. Da die  $Ca^{++}$ -Spiegel während der Fastenphase auch in der Kontrollgruppe sanken und mit dem Anfüttern in allen Gruppe wieder anstiegen, spricht dies

## Diskussion

für einen Hunger-bedingten Abfall. Eine Hypokalzämie mit einer Reduktion der Kalziumspiegel um etwa 20% wie bei diesen Autoren nach Verabreichung von wasserfreiem Natriumsulfat (1 g/kg) beschrieben, wurde in der eigenen Untersuchung nicht beobachtet. Dies spricht zusätzlich zum Einfluss der mangelnden Futteraufnahme für einen dosisabhängigen Effekt des Natriumsulfats.

Auch eine erhöhte Proteinbindung in Folge einer metabolischen Alkalose kann zu einem reduzierten ionisierten Kalzium im Blut führen (OBERLEITHNER et al., 1982). Allerdings besteht das Kalzium betreffend kein Unterschied zwischen den eigenen Therapiegruppen. Aufgrund der stärkeren Veränderungen in Richtung Alkalose wäre in der Glaubersalzgruppe ein deutlicher ausgeprägter Abfall zu erwarten gewesen, wenn eine Alkalose-bedingte veränderte Kalzium-Proteinbindung als Erklärung greifen sollte.

Eine weitere mögliche Erklärung für ein Therapie-induziertes Absinken des Kalziumspiegels könnte eine Bindung des Kalziums an Sulfationen sein. Dieser Effekt wurde in der Humanmedizin beschrieben (COLE et al., 1989). Die Sulfatkonzentration im Plasma wurde in der eigenen Studie nicht gemessen, ein Anstieg nach oraler Applikation von Natriumsulfat beim Menschen konnte jedoch nachgewiesen werden (COCCHETTO et LEVY, 1981).

NAVARRO et al. (2005) wiesen bei Pferden mit Dickdarmobstruktionen schon bei Klinikseinsweisung häufig signifikant niedrigere Kalziumspiegel als bei gesunden Pferden nach. Dies war nur bei 4 eigenen Patienten und nur in geringem Ausmaß der Fall. Gleichwohl sollte bei Patienten vor einer Abführtherapie mit salinischen Laxantien eine Kontrolle des Kalziumspiegels erfolgen. Gegebenenfalls wäre eine Kalziumsubstitution ratsam, da Kalzium eine wichtige Rolle bei der Kontraktilität glatter Muskelzellen spielt und somit eine Hypokalzämie negative Effekte auf die Darmmotilität haben könnte (GARCIA-LOPEZ et al., 2001).

Die Plasma-**Chloridspiegel** waren in beiden Gruppen nur leichten Schwankungen innerhalb des Referenzbereichs unterworfen. Während 4 Stunden nach Therapie nahezu keine Veränderung zum Ausgangswert festzustellen war, kam es zu einem geringgradigen Absinken der Chloridwerte bis 8 bzw. 12 Stunden nach Therapie. Dies war in der Glaubersalzgruppe etwas stärker ausgeprägt als in der Bittersalzgruppe. Diese im Vergleich zu den Säure-Basen-Veränderungen zeitlich gesehen etwas verzögert eintretende Verschiebung könnte eine Folge der Alkalisierung des Blutes sein. Bei vermehrt auftretendem  $\text{HCO}_3^-$  im Blutplasma kommt es zu einem Shift von  $\text{Cl}^-$  in die Zellen und damit zu einem erniedrigten Plasmaspiegel (HANSON et al., 1993). Auch Regulationsmechanismen aufgrund einer erhöhten Plasma-

## Diskussion

Osmolalität könnten durch eine Aktivierung von  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Cotransportern zu einem Absinken der Chloridkonzentration im Plasma führen (WALLER et LINDINGER, 2007), allerdings sprechen die zeitgleich deutlich abgesunkenen Hämatokrit- und Totalproteinwerte gegen eine erhöhte Osmolalität zu diesem Zeitpunkt.

Magnesium wird unter physiologischen Bedingungen v.a. im Dünndarmbereich (HINTZ et SCHRYVER, 1972; MEYER et al., 1982b) aus dem aufgenommenen Futter resorbiert und sinkt dementsprechend während einer Nüchternphase, wie von BAETZ et PEARSON (1972) durch 9-tägigen Futterentzug bei Ponys nachgewiesen. Dies könnte den ganz dezenten Abfall des **Magnesiumspiegels** in der ersten Studienhälfte bei den mit Glaubersalz behandelten Pferden erklären. Dieser war jedoch bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei LOPES et al. (2004), wo alle Tiere außer den mit Bittersalz behandelten eine Hypomagnesiämie (Gesamtmagnesium) entwickelten. Wie erwartet ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen auch in der eigenen Studie sehr deutlich: in der Bittersalzgruppe war ein starker Anstieg der Magnesiumspiegel im Blutplasma bereits innerhalb von 4 Stunden nach Therapie zu verzeichnen, sodass zu den Zeitpunkten 4, 8 und 12 Stunden die Mittelwerte im Unterschied zu den Ergebnissen von LOPES et al. (2004) oberhalb des Referenzbereichs zu liegen kamen. Dieser Unterschied in den Ergebnissen trotz gleicher Dosierung des Bittersalzes könnte zum einen in einer unterschiedlichen Messmethodik begründet sein, zum anderen jedoch auch darin, dass in der eigenen Untersuchung keine gesunden Versuchspferde sondern an Obstipationen erkrankte Patienten behandelt wurden.

Die eigenen Ergebnisse sprechen für eine hohe Absorptionsrate des Magnesiums nach einmaliger Anwendung. Dagegen kam es in einer Studie an gesunden Menschen erst nach Verabreichung mehrerer Dosen Magnesiumsulfat (3 x 30 g im Abstand von jeweils 4 Stunden) zu einem signifikanten Anstieg des Magnesiums in Blutproben (SMILKSTEIN et al., 1988). MEYER et al. (1986) vermuteten, dass der Großteil des in Form von Bittersalz verabreichten  $\text{Mg}^{++}$  erst im Dickdarm resorbiert wird, da es bei Pferden nach Verabreichung von Magnesiumsulfat zu einer erhöhten Osmolarität im Ileumchymus und in der Folge zu einem verstärkten Wasserfluss in den Dickdarm kam. Die eigenen Ergebnisse mit einem starken  $\text{Mg}^{++}$ -Anstieg schon 4 Stunden nach Applikation zeigen dagegen, dass ein Teil des Magnesiums bereits im Dünndarm resorbiert worden sein muss.

Ungeachtet der erhöhten Magnesiumwerte im Blutplasma kam es in der eigenen Untersuchung zu keinerlei klinischen Anzeichen einer Magnesiumintoxikation (z.B. Unruhe, Schwitzen, Muskelzittern, Festliegen, Tachykardie und Tachypnoe), wie von HENNINGER

## Diskussion

et HORST (1997) bei 2 Pferden nach Verabreichung von Bittersalz als Laxans beschrieben. Die Magnesiumspiegel bei den in dieser Veröffentlichung vorgestellten Fällen, welche etwa 6 Stunden nach der  $MgSO_4$ -Gabe bestimmt wurden, entsprachen ca. dem 4-fachen des oberen Referenzwertes. Auch wenn es bei den eigenen Patienten im Vergleich zu den oben genannten Fallberichten zu moderaten Anstiegen des Magnesiums ohne negative klinische Konsequenzen kam, sollte bedacht werden, dass eine bestehende Schädigung der Darmschleimhaut (wie von den Autoren aufgrund der vorangegangenen Gabe von Natriumdioctylsulfosuccinat vermutet) eine deutlich verstärkte Resorption des Magnesiums zur Folge haben könnte.

Eine häufigere Bestimmung der Plasmamagnesiumspiegel innerhalb der ersten 4 Stunden nach Verabreichung wäre wünschenswert gewesen: einerseits um den Beginn des Anstiegs näher bestimmen zu können, andererseits da aufgrund der bisherigen Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Magnesiumwerte noch höher lagen und zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle möglicherweise schon wieder im Absinken begriffen waren.

### 4.2.3.4 Laktat

Die statistischen Berechnungen haben für die Laktatwerte einen Gruppenunterschied ergeben, der vermutlich darin begründet ist, dass die Pferde der Glaubersalzgruppe schon initial etwas höher lagen. Dies setzte sich über nahezu den gesamten Messzeitraum fort, der Verlauf stellte sich in beiden Gruppen jedoch sehr ähnlich dar (s. Abb. 38, S. 83). Die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in beiden Gruppen etwas höheren Werte könnten auf den in den meisten Fällen unmittelbar vorangegangenen Transport in die Klinik zusammenhängen (STULL et RODIEK, 2000). Krankheitsbedingt, d.h. aufgrund des Vorliegens einer Obstipation kommt es nur in Einzelfällen zu Erhöhungen des Laktatwertes (NAPPERT et JOHNSON, 2001; LATSON et al., 2005).

### 4.2.3.5 Strong Ion Difference

Wie unter Punkt 4.2.3.2 beschrieben wies die Strong Ion Difference statistisch gesehen keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen auf, wenngleich in der Glaubersalzgruppe ein deutlicherer Anstieg bis Stunde 8 zu erkennen war. Auch wenn die Angaben in der Literatur zur SID bei adulten Pferden meist zwischen 37 und 45 mmol/l variieren (FORSTER et al., 1990; KINGSTON et BAYLY, 1998; CARLSON et JONES, 1999; GREENE et al., 1999; KRONFELD et al., 1999; HESS et al., 2005; SCHMOHL, 2007), so fällt doch auf, dass

## Diskussion

die eigenen Ergebnisse der Pferde aus der Glaubersalzgruppe 8 Stunden nach Behandlung mit 45,8 mmol/l über nahezu allen bisher publizierten Werten liegen. Lediglich die Ergebnisse von KRONFELD et al. (1999) liegen über den in der eigenen Untersuchung ermittelten Werten. Sie wurden jedoch an hochtrainierten Vollblütern während einer speziellen Diät ermittelt, sodass sie nicht als „Normalwerte“ angesehen werden können.

Der deutlichere Anstieg der Werte in der Glaubersalzgruppe ist vermutlich darin begründet, dass das Natrium in dieser Patientengruppe ebenfalls stärker angestiegen ist bei nachfolgendem Abfall des Chlorids. Natrium und Chlorid spielen aufgrund ihrer Konzentrationen im Extrazellularraum quantitativ gesehen die Hauptrolle bei der Berechnung der SID (STEWART, 1983). Bereits leichte Veränderungen dieser Ionen haben nach dem Stewart-Modell durchaus nicht unerhebliche Konsequenzen auf den Säure-Basen-Haushalt.

Wenngleich die SID eine Erklärung für einen Teil der in der eigenen Untersuchung festgestellten Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts bietet, so erscheint ihre klinische Bedeutung angesichts des vermuteten Zusammenspiels zahlreicher Einflussfaktoren limitiert.

### **4.2.4 Diskussion der Ergebnisse der Kotuntersuchungen**

Entgegen der empirischen Annahme, dass salinische Laxantien zu Diarrhoe führen, ergab die Trockenmassebestimmung im Kot keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf. FREEMAN et al. (1992) konnten nach Verabreichung von Bittersalz (0,5 g/kg sowie 1 g/kg Körpergewicht in 6 l Wasser) durchaus einen Effekt auf den Wassergehalt im Kot feststellen, allerdings bereits nach ca. 6-12 Stunden und damit deutlich früher als erwartet und auch deutlich früher als ein zusammen mit dem Laxans verabreichter Marker mit dem Kot wieder ausgeschieden wurde. Die Autoren folgerten daraus, dass als Reflexmechanismen auf die intragastrale Verabreichung der Lösungen die Passagezeit und damit auch die Eintrocknungsmöglichkeit des Darminhalts im Colon descendens verkürzt wurde, zumal die verminderte Kotkonsistenz auch nach alleiniger Wassergabe zu beobachten war. Solche frühen Effekte konnten mit dem eigenen Untersuchungsintervall von 24 Stunden möglicherweise nicht erfasst werden. Andererseits beobachteten LOPES et al. (2004) einen sehr deutlichen Anstieg des Wassergehalts im Kot nach Gabe von wasserfreiem Natriumsulfat ab 18 Stunden nach Therapie und einen ebenfalls signifikanten, wenn auch etwas weniger ausgeprägten Anstieg nach Bittersalzgabe ab 30 Stunden post applicationem. Nach 48 Stunden war der Wasseranteil im Kot wieder etwas abgesunken, lag aber dennoch in beiden

## Diskussion

Gruppen über dem Ausgangswert. Dies hätte in der eigenen Untersuchung durchaus Veränderungen der Trockenmasse im Kot nach 24 bzw. 48 Stunden erwarten lassen.

Da die Resultate der Trockenmassebestimmung aus dem Kot sich nicht mit den Ergebnissen der subjektiven Beurteilung der Kotkonsistenz im Rahmen der klinischen Kontrollen decken, welche zumindest eine Tendenz zu einer weicherem Kotkonsistenz über den gesamten Beobachtungszeitraum ergaben, stellt sich die Frage nach den Ursachen. Möglicherweise beruht die Diskrepanz zwischen den beiden Methoden auf der Tatsache, dass bei der subjektiven Beurteilung der Kotkonsistenz immer die weichste vorgefundene Konsistenz gewertet wurde, und dies zu einer Verschiebung in Richtung vermindert geführt hat. Oder aber es kam durch die manuelle Probenentnahme aus dem Rektum doch zu stärkeren Flüssigkeitsverlusten als erwartet, sodass bei zunehmend weicherem Kot vermehrt Verfälschungen auftraten und daraus die nur geringgradigen Abnahmen der Trockenmasse im Kot resultierten. Allerdings entnahmen auch LOPES et al. (2004) den Kot teilweise aus dem Rektum, und doch zeigten sich bei ihnen deutlichere Unterschiede. MEYER et al. (1986) wiesen ebenfalls deutliche Veränderungen der Trockensubstanz im Kot nach Glaubersalz- und Bittersalzgabe nach, jedoch ist hier kritisch anzumerken, dass es sich dabei um eine Untersuchung an lediglich 2 Pferden handelt. Auch in der eigenen Studie gab es in beiden Gruppen Patienten, bei denen die Therapie einen stark koterweichenden Effekt hatte, der jedoch im Mittel durch andere, bei denen dies nicht der Fall war, relativiert wurde. LOPES et al. (2004) untersuchten zusätzlich zum Wassergehalt im Kot auch denjenigen in der rechten dorsalen Colonlage und kamen zu dem Schluss, dass der Wassergehalt im Kot kein Indikator für die Hydrierung des Dickdarminhalts ist und somit auch kein zuverlässiges Maß für die Effektivität einer laxierenden Therapie darstellen kann. Auch im Rahmen von Verdauungsvorgängen beim gesunden Pferd kommt es aufgrund osmotischer Vorgänge im Dickdarm zum Austausch großer Flüssigkeitsmengen (ARGENZIO et al., 1974), ohne dass dadurch Veränderungen in den Fäzes auftreten. Vermutlich wurde die vermehrt in den Dickdarm gelangte Flüssigkeit beim Großteil der eigenen Patienten wieder resorbiert und erschien deshalb nicht im Kot.

Die insgesamt hohe Erfolgsrate der laxierenden Therapie in der eigenen Untersuchung spricht jedenfalls für eine ausreichende Wirkung – trotz sehr unterschiedlicher individueller Effekte auf die Trockenmasse im Kot.

#### **4.2.5 Diskussion der Wasseraufnahme**

Innerhalb der ersten 4 bzw. 8 Stunden nach Verabreichung der Laxantien tranken die mit Glaubersalz behandelten Pferde nahezu doppelt so viel wie die Tiere aus der Bittersalzgruppe. Auch in anderen Untersuchungen konnte eine höhere Wasseraufnahme nach Verabreichung von Natriumsulfat beobachtet werden, als dies nach Gabe von Magnesiumsulfat der Fall war (MEYER et al., 1986; LOPES et al., 2004). Vermutlich kommt es aufgrund der Absorption von Natrium zu einer stärkeren Erhöhung der Plasma-Osmolalität, was Durst induziert (SUFIT et al., 1985). In beiden Gruppen fiel eine deutliche Steigerung der Wasseraufnahme mit zunehmender Dauer des Anfütterns mit Heu auf. Auch dies ähnelt den Ergebnissen von LOPES et al. (2004). Grundsätzlich nehmen Pferde bei freiem Zugang zu Wasser vor allem bei Heufütterung den Hauptteil der Wassermenge periprandial auf (SUFIT et al., 1985; CYMBALUK, 1989; MEYER et al., 1993), sodass der beobachtete Effekt als physiologische Reaktion auf das Anfüttern angesehen werden kann. Grundsätzlich war die Gesamtwasseraufnahme mit 19,1 Litern in der Glaubersalzgruppe und 18,0 Litern bei den mit Bittersalz behandelten Pferden über den Zeitraum von 48 Stunden gering und in beiden Gruppen ähnlich. Trotz der insgesamt niedrigen Tränkeaufnahme nach Verabreichung von salinischen Laxantien zeigten sich sowohl klinisch als auch labordiagnostisch keine Anzeichen für eine Hämokonzentration bis zum Studienende nach 48 Stunden.

Erstaunlicherweise zeigte sich in der eigenen Untersuchung der insgesamt hohe Therapieerfolg von 87,5% innerhalb von 24 Stunden trotz dieser geringen Wasseraufnahme – der tägliche Bedarf wird von TASKER (1967a) mit 54 ml/kg Körpergewicht angegeben, was 27 l Wasser/ 500 kg-Pferd entspricht. Eine massive Flüssigkeitszufuhr zur Therapie von Verstopfungskoliken, wie von einigen Klinikern propagiert (LOPES et al., 2002; GROSCHE et SCHUSSER, 2003; HALLOWELL, 2008), erscheint den eigenen Ergebnissen zufolge als nicht notwendig, um primäre Dickdarmobstipationen des Pferdes zu lösen.

## 5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Die Therapie entweder mit Glaubersalz (Natriumsulfat-Dekahydrat) oder mit Bittersalz (Magnesiumsulfat-Heptahydrat) in einer Dosis von jeweils 1 g/kg Körpergewicht in hypertonischer Lösung führte bei 35 von 40 Pferden (87,5%) zur Beseitigung der primären Dickdarmobstipation innerhalb von 24 Stunden. Bei 3 von 7 hochgradigen Verstopfungen (7,5% aller Patienten) waren weitere medikamentöse Therapiemaßnahmen erforderlich.
- Wenngleich die subjektiv beurteilte Kotkonsistenz in beiden Gruppen im Lauf des Beobachtungszeitraums eine Tendenz zu weicherem Kot aufzeigte, konnte dieser Effekt durch die Ermittlung des Wassergehaltes in den Fäzes nicht belegt werden. Wie in anderen Untersuchungen zeigte nur ein Teil der Patienten vorübergehend Durchfall. Anhand der Kotkonsistenz bzw. dem Wassergehalt im Kot kann folglich kein Rückschluss auf den Therapieerfolg gezogen werden.
- Durch die Verabreichung von Glaubersalz kam es zu einer deutlichen Alkalisierung des Blutes, welche vermutlich die Hauptursache für die beobachteten Hypokaliämien darstellt. Nach Verabreichung von Bittersalz waren diese Effekte deutlich milder ausgeprägt.
- Um einem Absinken des Kaliums auf teilweise bedenklich niedrige Werte nach der Anwendung von Glaubersalz vorzubeugen, erscheint eine Substitution von Kalium zeitgleich zur Abführtherapie ratsam.
- Da die Fütterung von Heu einen Einfluss auf die Elektrolytspiegel im Blut (insbesondere Kalium) hat und es bei den eigenen Patienten durch die Gabe kleiner Mengen Heu zumindest ab 4 Stunden nach Laxangabe gleichwohl zu guten Therapieerfolgen kam, erscheint die bislang häufig empfohlene Nahrungskarenz bis zur vollständigen Beseitigung der Obstipation nicht empfehlenswert.
- Die Gabe von Bittersalz induzierte in vielen Fällen eine deutliche Hypermagnesiämie. Auch wenn dies ohne klinisch ersichtliche Konsequenzen blieb, sollte die Verabreichung von Magnesiumsulfat-Heptahydrat bei Verdacht auf eine Schädigung der Darmschleimhaut unterbleiben.
- Die Therapie mit Glaubersalz führte zu einer deutlich höheren Wasseraufnahme in den ersten Stunden nach Applikation als die Anwendung von Bittersalz. Insgesamt war die Wasseraufnahme über den gesamten Studienzeitraum jedoch gering ohne dass es zu

## Schlussfolgerungen

Dehydratationen gekommen ist. Die Induktion von Durst durch Verabreichung von salinischen Laxantien erscheint demnach nicht so essentiell für den Therapieerfolg wie empirisch angenommen.

- Die eigenen Untersuchungsergebnisse unterstützen die Annahme, dass Bittersalz zum Lösen von Caecumobstipationen besser geeignet sein könnte als Glaubersalz. Um dies belegen zu können sind weitere Studien speziell an dieser Patientengruppe notwendig.

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

Im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie wurden die Effekte der salinischen Laxantien Glaubersalz (Natriumsulfat-Dekahydrat;  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$ ) und Bittersalz (Magnesiumsulfat-Heptahydrat;  $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ ) bei Pferden mit primären Caecum- und Colonobstipationen untersucht. Dazu wurden insgesamt 40 Patienten, welche im Zeitraum von Juli 2005 bis April 2009 in der Klinik für Pferde, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt wurden, anhand zuvor festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und in die Studie aufgenommen. Nach zufälliger Zuteilung zu einer der beiden Therapiegruppen (Gruppe 1 – Glaubersalz, Gruppe 2 – Bittersalz) erhielten die Tiere das entsprechende Laxans per Nasenschlundsonde. Beide Salze wurden in einer Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht in hypertonischer Lösung verabreicht. Die Salzlösungen waren dabei unterschiedlich konzentriert (Natriumsulfat: 10%ig, Magnesiumsulfat: 15,4%ig), um Lösungen gleicher Osmolalität zu erhalten. Zusätzlich erhielten alle Patienten Buscopan<sup>®</sup> compositum, sofern dies nicht innerhalb der zurückliegenden 6 Stunden bereits geschehen war. Über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 48 Stunden wurden die Pferde regelmäßig klinisch und labordiagnostisch untersucht. In vorgegebenen Abständen erfolgten rektale Untersuchungen mit gleichzeitiger Entnahme von Kotproben zur Bestimmung des Trockenmasseanteils. Zudem wurde die Tränkeaufnahme protokolliert.

Bezüglich der klinischen Parameter ergab sich kein Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Alle Pferde konnten geheilt aus der Klinik entlassen werden, wobei 35 von 40 Pferden (87,5%) bereits nach 24 Stunden keine Verstopfung mehr aufwiesen. 7 Pferde mit physiologischem Befund nach 24 Stunden zeigten nach 48 Stunden allerdings wieder gering- bis mittelgradig obstipierte Dickdarmanteile. Bei 3 Tieren mit hochgradigen Colonobstipationen waren weitere medikamentöse Therapiemaßnahmen erforderlich, wobei 2 dieser Pferde wiederholt milde bis moderate Kolihsymptome zeigten. Eines der Tiere mit hochgradiger Verstopfung des Grimmdarms musste wegen wiederkehrender Schmerzsymptomatik und nahezu unverändertem Rektalbefund nach 40 Stunden vorzeitig zusätzlich medikamentös therapiert werden.

In beiden Therapiegruppen fiel eine Tendenz zu einer weicheren Kotkonsistenz auf, in der Glaubersalzgruppe ab ca. 8 Stunden, in der Bittersalzgruppe etwa 16 Stunden nach Abführtherapie. Durch die Ermittlung des Trockenmassegehalts im Kot konnte dieser Effekt jedoch nicht belegt werden. Aus der Kotkonsistenz bzw. der Trockensubstanz im Kot kann kein Rückschluss auf den Therapieerfolg gezogen werden.

## Zusammenfassung

Hämatokrit und Gesamteiweiß sanken in der ersten Studienhälfte unabhängig vom verwendeten Laxans leicht ab um anschließend (parallel zum Anfüttern) wieder in den Ausgangsbereich zurückzukehren. Eine Dehydratation konnte trotz geringer Gesamtwasseraufnahmen bei keinem Patienten festgestellt werden. Die Verabreichung von Glaubersalz induzierte eine Alkalisierung des Blutes, die vermutlich die Hauptursache für das Absinken des Kaliumspiegels darstellt. Diese Effekte waren in der mit Bittersalz behandelten Gruppe deutlich weniger ausgeprägt. Der  $\text{Na}^+$ -Spiegel erfuhr in der Glaubersalzgruppe nur einen geringgradigen Anstieg innerhalb von 4 Stunden nach Therapie. Dagegen kam es bei den mit Bittersalz abgeführten Pferden erwartungsgemäß zu einer ausgeprägten Hypermagnesiämie mit einem Maximum 4 Stunden nach Laxangabe. Es zeigten sich jedoch keine klinischen Anzeichen einer Hypermagnesiämie.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Therapie von primären Dickdarmobstipationen des Pferdes mittels intragastraler Verabreichung von salinischen Laxantien in hypertoner Lösung bei hohen Therapieerfolgsraten zu nahezu keinen klinisch bedeutsamen Veränderungen der ermittelten Blutparameter geführt hat. Eine Substitution von Kalium zeitgleich zur Anwendung von Glaubersalz erscheint jedoch ratsam. Bei hochgradigen Verstopfungen ist eine einmalige laxierende Therapie nicht in allen Fällen ausreichend und muss gegebenenfalls durch zusätzliche medikamentöse Maßnahmen ergänzt werden.

## 7 SUMMARY

To assess the effects of the saline laxatives sodium sulfate ( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$ ) and magnesium sulfate ( $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ ) in horses with primary impactions of the large colon and cecum, 40 horses were included in a prospective randomized clinical trial. They were chosen from patients presented to the equine clinic of the Justus-Liebig-University in Giessen, Germany between July 2005 and April 2009, based on previously defined in- and exclusion criteria. Patients were randomly assigned to one of the two treatment groups (group 1 – sodium sulfate, group 2 – magnesium sulfate). Horses were treated by gastric administration of the allotted laxative via stomach tube. Both laxatives were given as a single dose of 1 g/kg of body weight in hypertonic solution. To obtain isosmotic solutions, the preparations were concentrated differently ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ : 10%,  $\text{MgSO}_4$ : 15.4%). In addition, all horses received Buscopan<sup>®</sup> compositum (butylscopolamine and dipyrone) if it had not been given in the preceding 6 hours. Throughout a 48-hour observation period physical and laboratory examinations were performed at 10 predefined timepoints, and 2 rectal examinations with simultaneous removal of fecal samples were performed. Additionally, water intake was documented.

Regarding the parameters of the physical examination, there was no difference between treatment groups: all patients were discharged. 24 hours after the initial treatment 35 out of 40 horses (87.5%) showed normal rectal findings. Three animals, diagnosed with severe impaction of the large colon, required additional drug therapy. One of them needed to be excluded from the study after 40 hours due to intermittent pain and nearly unchanged findings on rectal palpation. This patient responded favourably to fluid therapy.

In both treatment groups, fecal consistency tended to be slightly decreased. This effect was observed after approximately 8 hours in the  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -group and after about 16 hours following treatment with  $\text{MgSO}_4$ . However, objective determination of fecal dry matter percentage did not support this observation. In conclusion, fecal consistency cannot be used as a criterion for treatment success.

Regardless of treatment, packed cell volume and total plasma protein decreased during the first 8 hours of the study, showing a return to the initial values in parallel to refeeding. Dehydration was not detected in any horse despite the fact that total water intake was very low. The administration of  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$  led to blood alkalization. This was probably the main factor contributing to decreased potassium levels, detected especially 4-12 hours after therapy. These effects were more pronounced after sodium sulfate. Sodium itself only showed

## Summary

a slight increase within 4 hours following laxative treatment with  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{H}_2\text{O}$ . Though, horses in the magnesium sulfate-group showed marked hypermagnesemia within the first 4 hours of the observation period. Clinical signs of hypermagnesemia were not noticed.

In conclusion, intragastric administration of saline laxatives in hypertonic solution to horses, presented with primary cecal and colonic impactions, resulted in high success rates. Changes in blood parameters were mostly regarded to be without clinical relevance. However, substitution of potassium, simultaneous to sodium sulfate-treatment, seems advisable. In cases of severe impactions, a single laxative treatment is not always sufficient to resolve the problem within 24 hours and should be complemented by additional drug and/ or fluid therapy if necessary.

## **8 LITERATURVERZEICHNIS**

- ABUTARBUSH, S.M.; Carmalt, J.L.; Shoemaker, W. (2005):  
Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002).  
Can. Vet. J. 46 (9): 800-805
- AGUILERA-TEJERO, E.; Estepa, J.C.; Lopez, I.; Bas, S.; Mayer-Valor, R.; Rodriguez, M. (2000):  
Quantitative analysis of acid-base balance in show jumpers before and after exercise.  
Res. Vet. Sci. 68 (2): 103-108
- aid infodienst, Ernährung, Landwirtschaft, Verbraucherschutz e.V. (2009):  
aid-Heft "Die E-Nummern in Lebensmitteln – Kleines Lexikon der Zusatzstoffe"  
[www.aid.de/downloads/1135\\_2009\\_e\\_nummern\\_liste\\_s\\_34\\_44.pdf](http://www.aid.de/downloads/1135_2009_e_nummern_liste_s_34_44.pdf)
- AL SIBAE, M.R. et McGuire, B.M. (2009):  
Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy.  
Ther. Clin. Risk. Manag. 5 (3): 617-626
- ALMOG, Y.; Geyer, O.; Lazar, M. (1986):  
Pulmonary edema as a complication of oral glycerol administration.  
Ann. Ophthalmol. 18 (1): 38-39
- ARGENZIO, R.A.; Lowe, J.E.; Pickard, D.W.; Stevens, C.E. (1974):  
Digesta passage and water exchange in the equine large intestine.  
Am. J. Physiol 226 (5): 1035-1042
- ASHTON, M.R.; Sutton, D.; Nielsen, M. (1990):  
Severe magnesium toxicity after magnesium sulphate enema in a chronically constipated child.  
BMJ 300 (6723): 541
- AVIELLO, G.; Rowland, I.; Gill, C.I.; Acquaviva, A.M.; Capasso, F.; McCann, M.; Capasso, R.; Izzo, A.A.; Borrelli, F. (2009):  
Antiproliferative effect of rhein, an anthraquinone isolated from Cassia species, on Caco-2 human adenocarcinoma cells.  
J. Cell. Mol. Med. 14 (7): 2006-2014
- AZHARI, S.; Pirdadeh, S.; Lotfalizadeh, M.; Shakeri, M.T. (2006):  
Evaluation of the effect of castor oil on initiating labor in term pregnancy.  
Saudi. Med. J. 27 (7): 1011-1014
- BAETZ, A.L. et Pearson, J.E. (1972):  
Blood constituent changes in fasted ponies.  
Am. J. Vet. Res. 33 (10): 1941-1946

## Literaturverzeichnis

- BALTES, W. (2007):  
Zusatzstoffe im Lebensmittelverkehr.  
In: Baltes, W.: Lebensmittelchemie, Springer-Verlag, Berlin: 162-205
- BANDLA, H.P.; Davis, S.H.; Hopkins, N.E. (1999):  
Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration.  
Pediatrics 103 (2): E19-E22
- BELSEY, J.D.; Geraint, M.; Dixon, T.A. (2010):  
Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation.  
Int. J. Clin. Pract. 64 (7): 944-955
- BENAGLIA, A.E.; Robinson, E.J.; Utey, H.; Cleverdon, M.A. (1943):  
The chronic toxicity of Aerosol OT.  
J. Indust. Hyg. Toxicol. 25: 175-180
- BERCHTOLD, L. (2009):  
Untersuchungen zum Einfluss der Anionen-Kationen-Bilanz auf den Mineralstoff- und Säure-Basen-Haushalt bei Ponys.  
Vet. Med. Diss., Ludwigs-Maximilians-Universität München
- BEUBLER, E.; Juan, H. (1978):  
Is the effect of diphenolic laxatives mediated via release of prostaglandin E?  
Experientia 34 (3): 386-387
- BINDER, H.J. (1977):  
Pharmacology of laxatives.  
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17: 355-367
- BIONDI, O.; Andreozzi, L.; Amoroso, S.; Motta, S. (2000):  
Phenolphthalein induces chromosome aberrations in human and Chinese hamster liver cells (CHEL) cultured in vitro.  
Teratog. Carcinog. Mutagen. 20 (4): 209-217
- BLIKSLAGER, A.T. (2005):  
Principles of treatment for impaction - laxatives, fluid therapy and analgesia.  
Proceedings of the AAEP Focus Meeting, Québec  
[www.ivis.org/proceedings/aaepfocus/2005/blikslager1.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/aaepfocus/2005/blikslager1.pdf)
- BLIKSLAGER, A.T. (2010):  
Obstructive disorders of the gastrointestinal tract.  
In: Reed, S.M.; Bayley, W.B.; Sellon, D.C.: Equine Internal Medicine, Saunders, St. Louis: 882-892

## Literaturverzeichnis

- BOOTH, I.W.; Milla, P.J.; Harries, J.T. (1984):  
The effects of magnesium on ion transport in short-circuited rabbit terminal ileum.  
Clin. Sci. (Lond) 66 (4): 465-471
- BORRELLI, F.; Mereto, E.; Capasso, F.; Orsi, P.; Sini, D.; Izzo, A.A.; Massa, B.; Boggio, M.; Mascolo, N. (2001):  
Effect of bisacodyl and cascara on growth of aberrant crypt foci and malignant tumors in the rat colon.  
Life Sci. 69 (16): 1871-1877
- BOS, M.; de Bosschere, H.; Deprez, P.; van Loon, G.; de Vriese, S.R.; Christophe, A.B.; Ducatelle, R. (2002):  
Chemical identification of the (causative) lipids in a case of exogenous lipoid pneumonia in a horse.  
Equine Vet. J. 34 (7): 744-747
- BRETAGNE, J.F.; Vidon, N.; L'Hirondel, C.; Bernier, J.J. (1981):  
Increased cell loss in the human jejunum induced by laxatives (ricinoleic acid, dioctyl sodium sulphosuccinate, magnesium sulphate, bile salts).  
Gut 22 (4): 264-269
- BROWN, R.S. (1984):  
Potassium homeostasis and clinical implications.  
Am. J. Med. 77 (5A): 3-10
- CAMPISI, P.; Badhwar, V.; Morin, S.; Trudel, J.L. (1999):  
Postoperative hypocalcemic tetany caused by fleet phospho-soda preparation in a patient taking alendronate sodium: report of a case.  
Dis. Colon Rectum 42 (11): 1499-1501
- CAPASSO, F.; Mascolo, N.; Autore, G.; Romano, V. (1986):  
Laxatives and the production of autacoids by rat colon.  
J. Pharm. Pharmacol. 38 (8): 627-629
- CAPASSO, F.; Tavares, I.A.; Tsang, R.; Rennie, J.A.; Bennett, A. (1987):  
Eicosanoid formation by mammalian intestine. Effects of some intestinal secretagogues.  
Eur. J. Pharmacol. 138 (1): 107-113
- CAPASSO, F.; Mascolo, N.; Izzo, A.A.; Gagarella, T.S. (1994):  
Dissociation of castor oil-induced diarrhoea and intestinal mucosal injury in rat: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester.  
Br. J. Pharmacol. 113 (4): 1127-1130
- CARLSON, G.P.; Rumbaugh, G.E.; Harrold, D. (1979):  
Physiologic alterations in the horse produced by food and water deprivation during periods of high environmental temperatures.  
Am. J. Vet. Res. 40 (7): 982-985

## Literaturverzeichnis

- CARLSON, G.P. et Jones, J.H. (1999):  
Effects of frusemide on electrolyte and acid-base balance during exercise.  
Equine Vet. J. Suppl. 30: 370-374
- CHAPMAN, R.W.; Sillery, J.; Fontana, D.D.; Matthys, C.; Saunders, D.R. (1985):  
Effect of oral dioctyl sodium sulfosuccinate on intake-output studies of human small and large intestine.  
Gastroenterology 89 (3): 489-493
- CHIA, Y.W.; Cheng, L.C.; Goh, P.M.; Ngoi, S.S.; Isaac, J.; Chan, S.T.; Ti, T.K. (1995):  
Role of oral sodium phosphate and its effectiveness in large bowel preparation for out-patient colonoscopy.  
J. R. Coll. Surg. Edinb. 40 (6): 374-376
- CLARK, J.H.; Russell, G.J.; Fitzgerald, J.F.; Nagamori, K.E. (1987):  
Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation.  
Am. J. Dis. Child 141 (11): 1210-1212
- CLARKE, L.L. et Argenzio, R.A. (1990):  
NaCl transport across equine proximal colon and the effect of endogenous prostanoids.  
Am. J. Physiol 259 (1): G62-G69
- CLARKE, L.L.; Argenzio, R.A.; Roberts, M.C. (1990):  
Effect of meal feeding on plasma volume and urinary electrolyte clearance in ponies.  
Am. J. Vet. Res. 51 (4): 571-576
- COCCHETTO, D.M. et Levy, G. (1981):  
Absorption of orally administered sodium sulfate in humans.  
J. Pharm. Sci. 70 (3): 331-333
- COHEN, N.D.; Matejka, P.L.; Honnas, C.M.; Hooper, R.N. (1995):  
Case-control study of the association between various management factors and development of colic in horses.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 206 (5): 667-673
- COLE, D.E.; McPhee, M.D.; Crocker, J.F. (1989):  
The hypocalcemic effect of inorganic sulfate infusions.  
Nephron 53 (1): 78-80
- CONNYSOON, M.; Muhonen, S.; Lindberg, J.E.; Essen-Gustavsson, B.; Nyman, G.; Nostell, K.; Jansson, A. (2006):  
Effects on exercise response, fluid and acid-base balance of protein intake from forage-only diets in standardbred horses.  
Equine Vet. J. Suppl. 36: 648-653

## Literaturverzeichnis

CONSTABLE, P.D. (1997):

A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma.  
J. Appl. Physiol. 83 (1): 297-311

CONSTABLE, P.D. (2000):

Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches.  
Vet. Clin. Pathol. 29 (4): 115-128

COOPER, G.S.; Longnecker, M.P.; Sandler, D.P.; Ness, R.B. (2000):

Risk of ovarian cancer in relation to use of phenolphthalein-containing laxatives.  
Br. J. Cancer 83 (3): 404-406

COOPER, G.S.; Longnecker, M.P.; Peters, R.K. (2004):

Ovarian cancer risk and use of phenolphthalein-containing laxatives.  
Pharmacoepidemiol. Drug Saf 13 (1): 35-39

CYMBALUK, N.F. (1989):

Water balance of horses fed various diets.  
Equine Pract. 11 (1): 19-24

DABAREINER, R.M. et White, N.A. (1995):

Large colon impaction in horses: 147 cases (1985-1991).  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 206 (5): 679-685

DART, A.J.; Hodgson, D.R.; Snyder, J.R. (1997):

Caecal disease in equids.  
Aust. Vet. J. 75 (8): 552-557

DAVIES, J.V. et Gerring, E.L. (1983):

Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine.  
Res. Vet. Sci. 34 (3): 334-339

DEEGEN, E.; Radicke, S.; Meyer, H. (1995):

Untersuchungen über den Einfluß eines Nahrungsentzuges auf Verhalten, Blutparameter und Füllung des Darmkanals beim Pferd.  
Pferdeheilkunde 11 (5): 345-352

DELEGGE, M. et Kaplan, R. (2005):

Efficacy of bowel preparation with the use of a prepackaged, low fibre diet with a low sodium, magnesium citrate cathartic vs. a clear liquid diet with a standard sodium phosphate cathartic.  
Aliment. Pharmacol. Ther. 21 (12): 1491-1495

## Literaturverzeichnis

- DEWANTI, L.; Watanabe, C.; Sulistiawati; Ohtsuka, R. (2006):  
Unexpected changes in blood pressure and hematological parameters among fasting and nonfasting workers during Ramadan in Indonesia.  
Eur. J. Clin. Nutr. 60 (7): 877-881
- DIVERS, T.J.; Whitlock, R.H.; Byars, T.D.; Leitch, M.; Crowell, W.A. (1987):  
Acute renal failure in six horses resulting from haemodynamic causes.  
Equine Vet. J. 19 (3): 178-184
- DONOWITZ, M. (1979):  
Current concepts of laxative action: mechanisms by which laxatives increase stool water.  
J. Clin. Gastroenterol. 1 (1): 77-84
- DONOWITZ, M. et Binder, H.J. (1975):  
Effect of dioctyl sodium sulfosuccinate on colonic fluid and electrolyte movement.  
Gastroenterology 69 (4): 941-950
- DUNN, C.D. (1980):  
Effect of food or water restriction on erythropoiesis in mice: relevance to "anemia" of space flight.  
Am. J. Physiol 238 (5): R301-R305
- DUNNICK, J.K. et Hailey, J.R. (1996):  
Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems.  
Cancer Res. 56 (21): 4922-4926
- DÜSTERDIECK, K.F.; Schott, H.C.; Eberhart, S.W.; Woody, K.A.; Coenen, M. (1999):  
Electrolyte and glycerol supplementation improve water intake by horses performing a simulated 60 km endurance ride.  
Equine Vet. J. Suppl 30: 418-424
- EDWARDS, R.B. (2002):  
Cecal diseases that can result in colic.  
In: Mair, T.S.; Divers, T.J.; Ducharme, N.G.: Manual of Equine Gastroenterology,  
Saunders, Oxford: 267-278
- EWE, K. (1987):  
Effect of bisacodyl on intestinal electrolyte and water net transport and transit. Perfusion studies in men.  
Digestion 37 (4): 247-253
- FILHO, A.J. et Lassman, M.N. (1996):  
Severe hyperphosphatemia induced by a phosphate-containing oral laxative.  
Ann. Pharmacother. 30 (2): 141-143

## Literaturverzeichnis

- FINE, K.D.; Ogunji, F.; Florio, R.; Porter, J.; Ana, C.S. (1998):  
Investigation and diagnosis of diarrhea caused by sodium phosphate.  
Dig. Dis. Sci. 43 (12): 2708-2714
- FISCHER, A.T. (2002):  
Enterolithiasis.  
In: Mair, T.S.; Divers, T.J.; Ducharme, N.G.: Manual of Equine Gastroenterology,  
Saunders, Oxford: 293-296
- FLIG, E.; Hermann, T.W.; Zabel, M. (2000):  
Is bisacodyl absorbed at all from suppositories in man?  
Int. J. Pharm. 196 (1): 11-20
- FORSTER, H.V.; Murphy, C.L.; Brice, A.G.; Pan, L.G.; Lowry, T.F. (1990):  
In vivo regulation of plasma [H<sup>+</sup>] in ponies during acute changes in PCO<sub>2</sub>.  
J. Appl. Physiol. 68 (1): 316-321
- FOX, D.A.; Epstein, M.L.; Bass, P. (1983):  
Surfactants selectively ablate enteric neurons of the rat jejunum.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 227 (2): 538-544
- FRAPE, D. (2010):  
Equine nutrition and feeding.  
Wiley-Blackwell, Chichester
- FREEMAN, D.E.; Ferrante, P.L.; Palmer, J.E. (1992):  
Comparison of the effects of intragastric infusions of equal volumes of water, dioctyl  
sodium sulfosuccinate, and magnesium sulfate on fecal composition and output in  
clinically normal horses.  
Am. J. Vet. Res. 53 (8): 1347-1353
- FREESTONE, J.F.; Carlson, G.P.; Harrold, D.R.; Church, G. (1989):  
Furosemide and sodium bicarbonate-induced alkalosis in the horse and response to oral  
KCl or NaCl therapy.  
Am. J. Vet. Res. 50 (8): 1334-1339
- FREY, H.H. (2007):  
Pharmakologie der Niere.  
In: Frey, H.H.; Löscher, W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die  
Veterinärmedizin, Enke Verlag, Stuttgart: 190-198
- GAGINELLA, T.S.; Haddad, A.C.; Go, V.L.; Phillips, S.F. (1977):  
Cytotoxicity of ricinoleic acid (castor oil) and other intestinal secretagogues on isolated  
intestinal epithelial cells.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 201 (1): 259-266

## Literaturverzeichnis

- GAGINELLA, T.S.; Mascolo, N.; Izzo, A.A.; Autore, G.; Capasso, F. (1994):  
Nitric oxide as a mediator of bisacodyl and phenolphthalein laxative action: induction of nitric oxide synthase.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 270 (3): 1239-1245
- GAL-EZER, S.; Shaoul, R. (2006):  
The safety of mineral oil in the treatment of constipation - a lesson from prolonged overdose.  
Clin. Pediatr. (Phila) 45 (9): 856-858
- GARCIA-LOPEZ, J.M.; Provost, P.J.; Rush, J.E.; Zicker, S.C.; Burmaster, H.; Freeman, L.M. (2001):  
Prevalence and prognostic importance of hypomagnesemia and hypocalcemia in horses that have colic surgery.  
Am. J. Vet. Res. 62 (1): 7-12
- GARRY, D.; Figueroa, R.; Guillaume, J.; Cucco, V. (2000):  
Use of castor oil in pregnancies at term.  
Altern. Ther. Health Med. 6 (1): 77-79
- GENTINA, T.; Tillie-Leblond, I.; Birolleau, S.; Saidi, F.; Saelens, T.; Boudoux, L.; Vervloet, D.; Delaval, P.; Tonnel, A.B. (2001):  
Fire-eater's lung: seventeen cases and a review of the literature.  
Medicine (Baltimore) 80 (5): 291-297
- GERARD, M.P. (2007):  
Diagnosis and treatment of impaction colic.  
Proceedings of the North American Veterinary Conference, Orlando  
[www.ivis.org/proceedings/navc/2007/LA/048.asp?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/navc/2007/LA/048.asp?LA=1)
- GERARD, S.K.; Hernandez, C.; Khayam-Bashi, H. (1988):  
Extreme hypermagnesemia caused by an overdose of magnesium-containing cathartics.  
Ann. Emerg. Med. 17 (7): 728-731
- GERMÁN, A.; Aregall, S.; Boada, L.; Tomás, S. (1995):  
Anaphylactic shock following the ingestion of a laxative. [Spanish]  
Med. Clin. (Barc.) 104 (14): 559
- GOLZARIAN, J.; Scott, H.W.; Richards, W.O. (1994):  
Hypermagnesemia-induced paralytic ileus.  
Dig. Dis. Sci. 39 (5): 1138-1142
- GOODMAN, J.; Pang, J.; Bessman, A.N. (1976):  
Dioctyl sodium sulfosuccinate- an ineffective prophylactic laxative.  
J. Chronic. Dis. 29 (1): 59-63

## Literaturverzeichnis

- GREENE, H.M.; Wickler, S.J.; Anderson, T.P.; Cogger, E.A.; Lewis, C.C.; Wyle, A. (1999):  
High-altitude effects on respiratory gases, acid-base balance and pulmonary artery pressures in equids.  
Equine Vet. J. Suppl. 30: 71-76
- GREVEMEYER, B. (1996):  
Zur Obstipatio coli ascendens des Pferdes.  
Pferdeheilkunde 12 (5): 765-772
- GROSCHKE, A. et Schusser, G.F. (2003):  
Flüssigkeitsdefizit bei akuter Kolik.  
Tierarztl. Prax. 31 (1): 57-65
- HÄNSEL, R. (2002):  
Arzneidrogen in der Medizin heute.  
In: Dingermann, T.; Hänsel, R.; Zündorf, I.: Pharmazeutische Biologie: molekulare Grundlagen und klinische Anwendung, Springer Verlag, Berlin: 1-136
- HÄNSEL, R.; Keller, K.; Rimpler, H.; Schneider, G. (1992):  
Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Drogen A-D, Band 4.  
Springer-Verlag, Berlin
- HALBMAYR, E. (2004):  
Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Pferden.  
Schattauer, Stuttgart: 74-75
- HALLOWELL, G.D. (2008):  
Retrospective study assessing efficacy of treatment of large colonic impactions.  
Equine Vet. J. 40 (4): 411-413
- HAMMOCK, P.D.; Freeman, D.E.; Baker, G.J. (1998):  
Failure of psyllium mucilloid to hasten evacuation of sand from the equine large intestine.  
Vet. Surg. 27 (6): 547-554
- HANSON, C.M.; Kline, K.H.; Foreman, J.H.; Frey, L.P. (1993):  
The effects of sodium bicarbonate administered nasogastrically on plasma volume, electrolytes and blood gases in resting quarter horses.  
J. Equine Vet. Sci. 13 (10): 593-596
- HANSON, R.R. (2002):  
Diseases of the large colon that can result in colic.  
In: Mair, T.; Divers, T.; Ducharme, N.G.: Manual of Equine Gastroenterology, Saunders, Oxford: 279-298

## Literaturverzeichnis

HARDY, J. (2009):

Specific Diseases of the Large Colon.

In: White, N.A.; Moore, J.N.; Mair, T.S.: The Equine Acute Abdomen, Teton NewMedia, Jackson: 627-647

HASSELBALCH, K.A. (1916):

Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl.

Biochem. Z. 78: 112-144

HENDERSON, L. J. (1908):

The theory of neutrality regulation in the animal organism.

Am. J. Physiol. 21: 427-428

HENNINGER, R.W. et Horst, J. (1997):

Magnesium toxicosis in two horses.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 211 (1): 82-85

HESS, T.M.; Kronfeld, D.S.; Williams, C.A.; Waldron, J.N.; Graham-Thiers, P.M.; Greiwe-Crandell, K.; Lopes, M.A.; Harris, P.A. (2005):

Effects of oral potassium supplementation on acid-base status and plasma ion concentrations of horses during endurance exercise.

Am. J. Vet. Res. 66 (3): 466-473

HINTZ, H.F. et Schryver, H.F. (1972):

Magnesium metabolism in the horse.

J. Anim. Sci. 35 (4): 755-759

HOSPES, R.; Bleul, U. (2007):

The effect of extended preoperative fasting in mares undergoing surgery of the perineal region.

J. Equine Vet. Sci. 27 (12): 542-545

HOTWAGNER, K. et Iben, C. (2008):

Evacuation of sand from the equine intestine with mineral oil, with and without psyllium.

J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl) 92 (1): 86-91

HUSKAMP, B.; Kopf, N.; Scharner, D. (2003):

Die rektale und die sonographische Untersuchung beim Kolikpferd.

wak Verlag, Gescher

HUSKAMP, B.; Kopf, N.; Scheidemann, W. (2006a):

Krankheiten des Magens.

In: Dietz, O. et Huskamp, B.: Handbuch Pferdepraxis, Enke Verlag, Stuttgart: 431-438

## Literaturverzeichnis

- HUSKAMP, B.; Kopf, N.; Scheidemann, W. (2006b):  
Obstipation.  
In: Dietz, O. et Huskamp, B.: Handbuch Pferdepraxis, Enke Verlag, Stuttgart: 461-472
- IKARASHI, N.; Mochiduki, T.; Takasaki, A.; Ushiki, T.; Baba, K.; Ishii, M.; Kudo, T.; Ito, K.; Toda, T.; Ochiai, W.; Sugiyama, K. (2011):  
A Mechanism by which the osmotic laxative magnesium sulphate increases the Intestinal aquaporin 3 expression in HT-29 cells.  
Life Sci. 88 (3-4): 194-200
- ISLAM, M.S. et Sakaguchi, E. (2006):  
Sorbitol-based osmotic diarrhea: possible causes and mechanism of prevention investigated in rats.  
World J. Gastroenterol. 12 (47): 7635-7641
- IZZO, A.A.; Mascolo, N.; Autore, G.; Di Carlo, G.; Capasso, F. (1993):  
Increased ex-vivo colonic generation of PAF induced by diphenylmethane stimulant laxatives in rats, mice, guinea-pigs and rabbits.  
J. Pharm. Pharmacol. 45 (10): 916-918
- IZZO, A.A.; Gaginella, T.S.; Mascolo, N.; Capasso, F. (1994):  
Nitric oxide as a mediator of the laxative action of magnesium sulphate.  
Br. J. Pharmacol. 113 (1): 228-232
- IZZO, A.A.; Gaginella, T.S.; Capasso, F. (1996):  
The osmotic and intrinsic mechanisms of the pharmacological laxative action of oral high doses of magnesium sulphate. Importance of the release of digestive polypeptides and nitric oxide.  
Magnes. Res. 9 (2): 133-138
- JOHANSON, J.F. (2007):  
Review of the treatment options for chronic constipation.  
MedGenMed. 9 (2): 25
- JOHNSON, C.M.; Cullen, J.M.; Roberts, M.C. (1993):  
Morphologic characterization of castor oil-induced colitis in ponies.  
Vet. Pathol. 30 (3): 248-255
- JORDAN, J.F.; Dietlein, T.S.; Krieglstein, G.K. (2007):  
Medikamentöse Glaukom-Therapie.  
Arzneimitteltherapie 25 (2): 54-62
- KARACAN, O.; Yilmaz, I.; Eyuboglu, F.O. (2006):  
Fire-eater's pneumonia after aspiration of liquid paraffin.  
Turk. J. Pediatr. 48 (1): 85-88

## Literaturverzeichnis

- KARAUS, M.; Sarna, S.K.; Ammon, H.V.; Wienbeck, M. (1987):  
Effects of oral laxatives on colonic motor complexes in dogs.  
Gut 28 (9): 1112-1119
- KAUPKE, C.; Sprague, T.; Gitnick, G.L. (1977):  
Hypernatremia after the administration of lactulose.  
Ann. Intern. Med. 86 (6): 745-746
- KELLUM, J. A. (2000):  
Determinants of blood pH in health and disease.  
Crit Care 4 (1): 6-14
- KERR, M.G. et Snow, D.H. (1982):  
Alterations in haematocrit, plasma proteins and electrolytes in horses following the feeding of hay.  
Vet. Rec. 110 (23): 538-540
- KHALILI, B.; Bardana, E.J., Jr.; Yunginger, J.W. (2003):  
Psyllium-associated anaphylaxis and death: a case report and review of the literature.  
Ann. Allergy Asthma Immunol. 91 (6): 579-584
- KIEN, C.L.; Murray, R.D.; Qualman, S.J.; Marcon, M. (1999):  
Lactulose feeding in piglets: a model for persistent diarrhea and colitis induced by severe sugar malabsorption.  
Dig. Dis. Sci. 44 (7): 1476-1484
- KIEN, C.L.; Blauwiekel, R.; Williams, C.H.; Bunn, J.Y.; Buddington, R.K. (2007):  
Lactulose feeding lowers cecal densities of clostridia in piglets.  
J. Parenter. Enteral Nutr. 31 (3): 194-198
- KINGSTON, J.K. et Bayly, W.M. (1998):  
Effect of exercise on acid-base status of horses.  
Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 14 (1): 61-73
- KLINE, K.; Frey, L.P.; Foreman, J.H.; Lyman, J.T. (2005):  
Effects of Intravenous Sodium Bicarbonate and Sodium Acetate on Equine Acid-Base Status.  
J. Equine V. Sci. 25 (8): 349-354
- KOLTS, B.E.; Lyles, W.E.; Achem, S.R.; Burton, L.; Geller, A.J.; MacMath, T. (1993):  
A comparison of the effectiveness and patient tolerance of oral sodium phosphate, castor oil, and standard electrolyte lavage for colonoscopy or sigmoidoscopy preparation.  
Am. J. Gastroenterol. 88 (8): 1218-1223
- KOTHA, P.; Rake, M.O.; Willatt, D. (1980):  
Liver damage induced by oxyphenisatin.  
Br. Med. J. 281: 1530

## Literaturverzeichnis

- KRONFELD; D.S.; Ferrante, P.L.; Taylor, L.E.; Tiegs, W. (1999):  
Partition of plasma hydrogen ion concentration changes during repeated sprints.  
Equine Vet. J. Suppl. 30: 380-383
- LANDES, A.D.; Hassel, D.M.; Funk, J.D.; Hill, A. (2008):  
Fecal sand clearance is enhanced with a product combining probiotics, prebiotics, and psyllium in clinically normal horses.  
J. Equine Vet. Sci. 28 (2): 79-84
- LANG, F. (2005a):  
Atmung, Säure-Basen-Haushalt.  
In: Silbernagl, S. et Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart: 66-91
- LANG, F. (2005b):  
Niere, Salz-Wasser-Haushalt.  
In: Silbernagl, S. et Lang, F.: Taschenatlas der Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart: 92-133
- LATSON, K.M.; Nieto, J.E.; Beldomenico, P.M.; Snyder, J.R. (2005):  
Evaluation of peritoneal fluid lactate as a marker of intestinal ischaemia in equine colic.  
Equine Vet. J. 37 (4): 342-346
- LATZKA, W.A. et Sawka, M.N. (2000):  
Hyperhydration and glycerol: thermoregulatory effects during exercise in hot climates.  
Can. J. Appl. Physiol. 25 (6): 536-545
- LEE, J.; McCallion, K.; Acheson, A.G.; Irwin, S.T. (1999):  
A prospective randomised study comparing polyethylene glycol and sodium phosphate bowel cleansing solutions for colonoscopy.  
Ulster Med. J. 68 (2): 68-72
- LEWIS, L.D. (2005):  
Harvested Feeds for Horses.  
In: Lewis, L.D.: Feeding and care of the horse, Blackwell Publishing, Ames: 62-102
- LINDEMAN, R.D. (1976):  
Hypokalemia: causes, consequences and correction.  
Am. J. Med. Sci. 272 (1): 5-17
- LLOYD, D.R. et Rose, R.J. (1995):  
Effects of sodium bicarbonate on fluid, electrolyte and acid-base balance in racehorses.  
Br. Vet. J. 151 (5): 523-545
- LÖFFLER, G. (2001):  
Kohlenhydrate.  
In: Löffler, G.: Basiswissen Biochemie, Springer-Verlag, Berlin: 49-90

## Literaturverzeichnis

- LOPES, M.A.F.; Moura, G.S.; Filho, J.D. (1999):  
Treatment of large colon impaction with enteral fluid therapy.  
Proceedings of the 45<sup>th</sup> AAEP Annual Convention, Albuquerque: 99-102
- LOPES, M.A.F.; Walker, B.L.; White, N.A.; Ward, D.L. (2002):  
Treatments to promote colonic hydration: enteral fluid therapy versus intravenous fluid therapy and magnesium sulphate.  
Equine Vet. J. 34 (5): 505-509
- LOPES, M.A.F.; White, N.A.; Donaldson, L.; Crisman, M.V.; Ward, D.L. (2004):  
Effects of enteral and intravenous fluid therapy, magnesium sulfate, and sodium sulfate on colonic contents and feces in horses.  
Am. J. Vet. Res. 65 (5): 695-704
- LORENZ, W.; Schmal, A.; Schult, H.; Lang, S.; Ohmann, C.; Weber, D.; Kapp, B.; Luben, L.; Doenicke, A. (1982):  
Histamine release and hypotensive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids: analysis of various components in cremophor EI and development of a compound with reduced toxicity.  
Agents Actions 12 (1-2): 64-80
- LÖSCHER, W. (2007):  
Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems.  
In: Frey, H.H. et Löscher, W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, Enke Verlag, Stuttgart: 33-86
- LÜLLMANN, H.; Mohr, K.; Hein, L. (2006):  
Verdauungstrakt.  
In: Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L.: Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, Stuttgart: 221-234
- MACKAY, R.J. (2004):  
Brain injury after head trauma: pathophysiology, diagnosis, and treatment.  
Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 20 (1): 199-216
- MACLEOD, A.J.; Duncan, K.A.; Pearson, R.H.; Bleakney, R.R. (1998):  
A comparison of Fleet Phospho-soda with Picolax in the preparation of the colon for double contrast barium enema.  
Clin. Radiol. 53 (8): 612-614
- MAIR, T. et Edwards, B. (1998):  
Medical treatment of equine colic.  
In Practice 20: 578-584

## Literaturverzeichnis

- MAIR, T. (2002):  
Medical therapies for colic.  
In: Mair, T.; Divers, T.J.; Ducharme, N.G.: Manual of Equine Gastroenterology, Saunders, London: 119-125
- MALAGELADA, J.R.; Holtermuller, K.H.; McCall, J.T.; Go, V.L. (1978):  
Pancreatic, gallbladder, and intestinal responses to intraluminal magnesium salts in man.  
Am. J. Dig. Dis. 23 (6): 481-485
- MANABE, N.; Cremonini, F.; Camilleri, M.; Sandborn, W.J.; Burton, D.D. (2009):  
Effects of bisacodyl on ascending colon emptying and overall colonic transit in healthy volunteers.  
Aliment. Pharmacol. Ther. 30 (9): 930-936
- MATRO, R.; Shnitser, A.; Spodik, M.; Daskalakis, C.; Katz, L.; Murtha, A.; Kastenberg, D. (2010):  
Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: a randomized controlled single-blind study.  
Am. J. Gastroenterol. 105 (9): 1954-1961
- MATSUZAWA, T.; Sakazume, M. (1994):  
Effects of fasting on haematology and clinical chemistry values in the rat and dog.  
Comp. Haematol. Int. 4 (3): 152-156
- McCONNICO, R.S.; Weinstock, D.; Poston, M.E.; Roberts, M.C. (1999):  
Myeloperoxidase activity of the large intestine in an equine model of acute colitis.  
Am. J. Vet. Res. 60 (7): 807-813
- McCONNICO, R.S.; Argenzio, R.A.; Roberts, M.C. (2002):  
Prostaglandin E2 and reactive oxygen metabolite damage in the cecum in a pony model of acute colitis.  
Can. J. Vet. Res. 66 (1): 50-54
- McRORIE, J.; Pepple, S.; Rudolph, C. (1998a):  
Effects of fiber laxatives and calcium docusate on regional water content and viscosity of digesta in the large intestine of the pig.  
Dig. Dis. Sci. 43 (4): 738-745
- McRORIE, J.W.; Daggy, B.P.; Morel, J.G.; Diersing, P.S.; Miner, P.B.; Robinson, M. (1998b):  
Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation.  
Aliment. Pharmacol. Ther. 12 (5): 491-497
- MERRITT, A.M.; Panzer, R.B.; Lester, G.D.; Burrow, J.A. (1995):  
Equine pelvic flexure myoelectric activity during fed and fasted states.  
Am. J. Physiol. 269 (2): G262-G268

## Literaturverzeichnis

- MEYER, H. et Ahlswede, L. (1979):  
Untersuchungen über den Na-Stoffwechsel des Pferdes.  
Zentralbl. Veterinarmed. A 26A (3): 212-220
- MEYER, H.; Muuss, H.; Guldenhaupt, V.; Schmidt, M. (1982a):  
Intestinaler Wasser-, Natrium- und Kaliumstoffwechsel beim Pferd.  
Fortschr. Tierphysiol. Tierernähr. 13: 52-60
- MEYER, H.; Schmidt, M.; Lindemann, G.; Muuss, H. (1982b):  
Praecaecale und postileale Verdaulichkeit von Mengen- (Ca, P, Mg) und Spurenelementen  
(Cu, Zn, Mn) beim Pferd.  
Fortschr. Tierphysiol. Tierernähr. 13: 61-69
- MEYER, H.; Lindner, A.; Teleb, H. (1986):  
Untersuchungen über den Einfluß von Natrium- und Magnesiumsulfat auf den intestinalen  
Wasserumlauf beim Pferd.  
Pferdeheilkunde 2 (5): 275-278
- MEYER, H.; Stadermann, B.; Radicke, S.; Kienzle, E.; Nyari, A. (1993):  
Untersuchung zum Einfluß der Futterart auf Füllung und Zusammensetzung des  
Verdauungskanals sowie postprandiale Blut- und Harnparameter.  
Pferdeheilkunde 9 (1): 15-25
- MEYER, H. et Coenen, M. (2002):  
Pferdefütterung.  
Parey, Berlin
- MITCHELL, C. F.; Malone, E.D.; Sage, A.M.; Nicksich, K. (2005):  
Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler  
ultrasonography.  
Can. Vet. J. 46 (2): 134-140
- MOFFATT, R.E.; Kramer, L.L.; Lerner, D.; Jones, R. (1975):  
Studies on dioctyl sodium sulfosuccinate toxicity: clinical, gross and microscopic  
pathology in the horse and guinea pig.  
Can. J. Comp. Med. 39 (4): 434-441
- MOORE, R.M. (2006):  
Principles of medical management of colic.  
Proceedings of the North American Veterinary Conference, Gainesville  
[www.ivis.org/proceedings/navc/2006/LA/065.asp?LA=1](http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/LA/065.asp?LA=1)
- MORGAN, J.W. (1938):  
Mineral oil as a laxative.  
Cal. West Med. 49 (6): 461-462

## Literaturverzeichnis

- MORIARTY, K.J.; Kelly, M.J.; Beetham, R.; Clark, M.L. (1985):  
Studies on the mechanism of action of dioctyl sodium sulphosuccinate in the human jejunum.  
Gut 26 (10): 1008-1013
- MÜLLER, S.; Francesconi, C.F.; Maguilnik, I.; Breyer, H.P. (2007):  
Randomized clinical trial comparing sodium picosulfate with mannitol on the preparation for colonoscopy in hospitalized patients.  
Arq. Gastroenterol. 44 (3): 244-249
- MUKHOPADHYAY, M.J.; Saha, A.; Dutta, A.; De, B.; Mukherjee, A. (1998):  
Genotoxicity of sennosides on the bone marrow cells of mice.  
Food Chem. Toxicol. 36 (11): 937-940
- MURPHY, D.; Reid, S.W.; Love, S. (1998):  
Breath hydrogen measurement in ponies: a preliminary study.  
Res. Vet. Sci. 65 (1): 47-51
- MURRAY, M.J. (2004):  
Drugs acting on the gastrointestinal system.  
In: Bertone, J.J.; Horspool, L.J.I.: Equine Clinical Pharmacology, Saunders, London: 85-120
- NANJI, A.A. et Lauener, R.W. (1984):  
Lactulose-induced hypernatremia.  
Drug Intell. Clin. Pharm. 18 (1): 70-71
- NAPPERT, G. et Johnson, P.J. (2001):  
Determination of the acid-base status in 50 horses admitted with colic between December 1998 and May 1999.  
Can. Vet. J. 42 (9): 703-707
- NAVARRO, M.; Monreal, L.; Segura, D.; L. Armengou, L.; Anor, S. (2005):  
A comparison of traditional and quantitative analysis of acid-base and electrolyte imbalances in horses with gastrointestinal disorders.  
J. Vet. Intern. Med. 19 (6): 871-877
- NAYLOR, J.M.; Poirier, K.L.; Hamilton, D.L.; Dowling, P.M. (2006):  
The effects of feeding and fasting on gastrointestinal sounds in adult horses.  
J. Vet. Intern. Med. 20 (6): 1408-1413
- NELSON, D.C.; McGrew, W.R., Jr.; Hoyumpa, A.M., Jr. (1983):  
Hypernatremia and lactulose therapy.  
JAMA 249 (10): 1295-1298

## Literaturverzeichnis

- OBERLEITHNER, H.; Greger, R.; Lang, F. (1982):  
The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat.  
Eur. J. Clin. Invest. 12 (6): 451-455
- OGILVIE, T.H.; Butler, D.G.; Gartley, C.J.; Dohoo, I.R. (1983):  
Magnesium oxide induced metabolic alkalosis in cattle.  
Can. J. Comp. Med. 47 (2): 108-111
- ORIAS, M.; Mahnensmith, R.L.; Perazella, M.A. (1999):  
Extreme hyperphosphatemia and acute renal failure after a phosphorus-containing bowel regimen.  
Am. J. Nephrol. 19 (1): 60-63
- OZTAS, E.; Bektas, M.; Kurt, M.; Onal, I.K.; Ozden, A. (2009):  
Oral Fleet Phospho-Soda laxative induced symptomatic hypocalcemia in an adult patient with celiac disease.  
Am. J. Gastroenterol. 104 (6): 1607-1608
- PATEL, V.; Nicar, M.; Emmett, M.; Asplin, J.; Maguire, J.A.; Santa Ana, C.A.; Fordtran, J.S. (2009):  
Intestinal and renal effects of low-volume phosphate and sulfate cathartic solutions designed for cleansing the colon: pathophysiological studies in five normal subjects.  
Am. J. Gastroenterol. 104 (4): 953-965
- PEARSON, A.J.; Grainger, J.M.; Scheuer, P.J.; McIntyre, N. (1971):  
Jaundice due to oxyphenisatin.  
Lancet 1 (7707): 994-996
- PETZINGER, E. (2007):  
Pharmakologie der Verdauung.  
In: Frey, H.H.; Löscher, W.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, Enke Verlag, Stuttgart: 228-279
- PINTO, A.; Calignano, A.; Mascolo, N.; Autore, G.; Capasso, F. (1989):  
Castor oil increases intestinal formation of platelet-activating factor and acid phosphatase release in the rat.  
Br. J. Pharmacol. 96 (4): 872-874
- RALSTON, S.L. (1994):  
The effect of diet on acid-base status and mineral excretion in horses.  
Equine Practice 16: 10-13
- REHM, M.; Conzen, P.F.; Peter, K.; Finsterer, U. (2004):  
Das Stewart-Modell. "Moderner" Ansatz zur Interpretation des Säure-Basen-Haushalts.  
Anaesthesist 53 (4): 347-357

## Literaturverzeichnis

- REICHELDERFER, M.; Pero, B.; Lorenzsonn, V.; Olsen, W.A. (1984):  
Magnesium sulfate-induced water secretion in hamster small intestine.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 176 (1): 8-13
- RIVAS, L.J.; Hinchcliff, K.W.; Kohn, C.W.; Sams, R.A.; Chew, D.J. (1997a):  
Effect of sodium bicarbonate administration on blood constituents of horses.  
Am. J. Vet. Res. 58 (6): 658-663
- RIVAS, L.J.; Hinchcliff, K.W.; Kohn, C.W.; Sams, R.A.; Chew, D.J. (1997b):  
Effect of sodium bicarbonate administration on renal function of horses.  
Am. J. Vet. Res. 58 (6): 664-671
- ROBERTS, M.C.; Clarke, L.L.; Johnson, C.M. (1989):  
Castor-oil induced diarrhoea in ponies: a model for acute colitis.  
Equine Vet. J. Suppl 7: 60-67
- ROGER, T. et Ruckebusch, Y. (1987):  
Pharmacological modulation of postprandial colonic motor activity in the pony.  
J. Vet. Pharmacol. Ther. 10 (4): 273-282
- ROTH, W. et Beschke, K. (1988):  
Pharmakokinetik und laxierende Wirkung von Bisacodyl nach Gabe verschiedener  
Zubereitungsformen.  
Arzneimittelforschung 38 (4): 570-574
- RUMBAUGH, G.E.; Carlson, G.P.; Harrold, D. (1982):  
Urinary production in the healthy horse and in horses deprived of feed and water.  
Am. J. Vet. Res. 43 (4): 735-737
- RUPPERT-SEIPP, G. (2003):  
Ärzte Merkblatt Obstipation.  
Deutsches Grünes Kreuz e.V., Marburg
- RUSSMANN, S.; Lamerato, L.; Marfatia, A.; Motsko, S.P.; Pezzullo, J.C.; Olds, G.; Jones,  
J.K. (2007):  
Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving  
either oral sodium phosphate or polyethylene glycol.  
Am. J. Gastroenterol. 102 (12): 2655-2663
- SAUNDERS, D.R.; Sillery, J.; Rachmilewitz, D. (1975):  
Effect of dioctyl sodium sulfosuccinate on structure and function of rodent and human  
intestine.  
Gastroenterology 69 (2): 380-386

## Literaturverzeichnis

- SAUNDERS, D.R.; Haggitt, R.C.; Kimmey, M.B.; Silverstein, F.E. (1990):  
Morphological consequences of bisacodyl on normal human rectal mucosa: effect of a prostaglandin E1 analog on mucosal injury.  
Gastrointest. Endosc. 36 (2): 101-104
- SCARRATT, W.K. et Warnick, L.D. (1998):  
Effects of oral administration of lactulose in healthy horses.  
J. Equine Vet. Sci. 18 (6): 405-408
- SCARRATT, W.K.; Moon, M.L.; Sponenberg, D.P.; Feldman, B. (1998):  
Inappropriate administration of mineral oil resulting in lipid pneumonia in three horses.  
Equine Vet. J. 30 (1): 85-88
- SCHANG, J.C.; Hémond, M.; Hébert, M.; Pilote, M. (1986):  
Changes in colonic myoelectric spiking activity during stimulation by bisacodyl.  
Can. J. Physiol. Pharmacol. 64 (1): 39-43
- SCHELLING, J.R. (2000):  
Fatal hypermagnesemia.  
Clin. Nephrol. 53 (1): 61-65
- SCHMOHL, M. (2007):  
Vergleichende Untersuchungen zum Säuren-Basen-Status beim Pferd nach dem Stewart-Modell und dem Henderson-Hasselbalch-Modell.  
Vet. Med. Diss., Freie Universität Berlin
- SCHÖRKHUBER, M.; Richter, M.; Dutter, A.; Sontag, G.; Marian, B. (1998):  
Effect of anthraquinone-laxatives on the proliferation and urokinase secretion of normal, premalignant and malignant colonic epithelial cells.  
Eur. J. Cancer 34 (7): 1091-1098
- SCHOTT, H.C.; Patterson, K.S.; Eberhart, S.W. (2001):  
Glycerol hyperhydration in resting horses.  
Vet. J. 161 (2): 194-204
- SCHOTT, H.C. (2004):  
Drugs acting on the urinary system.  
In: Bertone, J.J.; Horspool, L.J.I.; Equine clinical pharmacology, Saunders, London: 155-176
- SCHUSSER, G. F. et White, N.A. (1997):  
Morphologic and quantitative evaluation of the myenteric plexuses and neurons in the large colon of horses.  
J. Am. Vet. Med. Assoc. 210 (7): 928-934

## Literaturverzeichnis

- SCHUSSER, G. F.; Scheidemann, W.; Huskamp, B. (2000):  
Muscle thickness and neuron density in the caecum of horses with chronic recurrent caecal impaction.  
Equine Vet. J. Suppl. 32: 69-73
- SCHUSSER, G. F. et Scheidemann, W. (2006):  
Viszerale Neuropathie.  
In: Dietz, O. et Huskamp, B.: Handbuch Pferdepraxis, Enke Verlag, Stuttgart: 506-509
- SCHUSSER, G.F. et Spallek, A. (2009):  
Treatment of impaction of left ventral large colon with isotonic solution of sodium sulphate.  
Abstracts of the 3<sup>rd</sup> ECEIM Congress, Barcelona  
J. Vet. Intern. Med. 23 (2): 436
- SCHWENK, E.F. (2000):  
Sternstunden der frühen Chemie: Von Johann Rudolph Glauber bis Justus von Liebig.  
Beck'sche Reihe, München
- SELLERS, A.F.; Lowe, J.E.; Brondum, J. (1979):  
Motor events in equine large colon.  
Am. J. Physiol. 237 (5): E457-E464
- SHARIF, F.; Crushell, E.; O'Driscoll, K.; Bourke, B. (2001):  
Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation.  
Arch. Dis. Child 85 (2): 121-124
- SKOOG, S.M.; Bharucha, A.E.; Camilleri, M.; Burton, D.D.; Zinsmeister, A.R. (2006):  
Effects of an osmotically active agent on colonic transit.  
Neurogastroenterol. Motil. 18 (4): 300-306
- SMILKSTEIN, M.J.; Steedle, D.; Kulig, K.W.; Marx, J.A.; Rumack, B.H. (1988):  
Magnesium levels after magnesium-containing cathartics.  
J. Toxicol. Clin. Toxicol. 26 (1-2): 51-65
- SMITHURST, K. J. (2003):  
A quantitative analysis of the effects of feeding and daily variation on plasma acid-base status in resting horses.  
Master of Science Thesis, University of Guelph
- SOPER, H.W. (1925):  
The story of magnesium sulphate with special reference to its use in biliary drainage.  
Am. J. Med. Sci. 169 (3): 398-406

## Literaturverzeichnis

SPALLEK, A. et Schusser, G.F. (2009):

Einfluss von Laxantien auf den Wasser- und Elektrolythaushalt des gesunden Pferdes.  
34. Leipziger Fortbildungsveranstaltung Labordiagnostik in der Bestandsbetreuung,  
Leipzig

[www.vmf.uni-leipzig.de/ik/wmedizin/laborfortbildung/leipziger\\_laborfortbildung\\_09.pdf](http://www.vmf.uni-leipzig.de/ik/wmedizin/laborfortbildung/leipziger_laborfortbildung_09.pdf)

STÄMPFLI, H.R.; Misiaszek, S.; Lumsden, J.H.; Carlson, G.P.; Heigenhauser, G.J. (1999):

Weak acid-concentration Atot and dissociation constant Ka of plasma proteins in  
racehorses.

Equine Vet. J. Suppl. 30: 438-442

STEWART, J.J.; Gaginella, T.S.; Olsen, W.A.; Bass, P. (1975):

Inhibitory actions of laxatives on motility and water and electrolyte transport in the  
gastrointestinal tract.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 192 (2): 458-467

STEWART, P. A. (1983):

Modern quantitative acid-base chemistry.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 61 (12): 1444-1461

STULL, C.L. et Rodiek, A.V. (2000):

Physiological responses of horses to 24 hours of transportation using a commercial van  
during summer conditions.

J. Anim Sci. 78 (6): 1458-1466

SUFIT, E.; Houpt, K.A.; Sweeting, M. (1985):

Physiological stimuli of thirst and drinking patterns in ponies.

Equine Vet. J. 17 (1): 12-16

TACHÉ, S.; Parnaud, G.; Van Beek, E.; Corpet, D.E. (2006):

Polyethylene glycol, unique among laxatives, suppresses aberrant crypt foci, by  
elimination of cells.

Scand. J. Gastroenterol. 41 (6): 730-736

TASKER, J.B. (1966):

Fluid and electrolyte studies in the horse. II. An apparatus for the collection of total daily  
urine and feces from horses.

Cornell Vet. 56 (1): 77-84

TASKER, J.B. (1967a):

Fluid and electrolyte studies in the horse. III. Intake and output of water, sodium, and  
potassium in normal horses.

Cornell Vet. 57 (4): 649-657

TASKER, J. B. (1967b):

Fluid and electrolyte studies in the horse. IV. The effects of fasting and thirsting.

Cornell Vet. 57 (4): 658-667

## Literaturverzeichnis

TORTEN, M. et Schalm, O.W. (1964):

Influence of the equine spleen on rapid changes in the concentration of erythrocytes in peripheral blood.

Am. J. Vet. Res. 25: 500-504

UDDIN, M.K.; Reignier, S.G.; Coulter, T.; Montalbetti, C.; Granas, C.; Butcher, S.; Krog-Jensen, C.; Felding, J. (2007):

Syntheses and antiproliferative evaluation of oxyphenisatin derivatives.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 17 (10): 2854-2857

UNGEMACH, F.R. (2010):

Magen-Darm-wirksame Pharmaka.

In: Löscher, W.; Ungemach, F.R.; Kroker, R.: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Enke Verlag, Stuttgart: 217-243

VANDER NOOT, G.W.; Fannesbeck, P.V.; Lydman, R.K. (1965):

Equine metabolism stall and collection harness.

J. Anim. Sci. 24: 691-696

VAN DER VLIET, H.J. et van Bodegraven, A.A. (2004):

Megacolon during treatment with lactulose. [Dutch]

Ned. Tijdschr. Geneesk. 148 (20): 998-1001

VAN GORKOM, B.A.; de Vries, E.G.; Karrenbeld, A.; Kleibeuker, J.H. (1999):

Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects.

Aliment. Pharmacol. Ther. 13 (4): 443-452

VAN ROSENDAL, S.P.; Osborne, M.A.; Fassett, R.G.; Coombes, J.S. (2009):

Physiological and performance effects of glycerol hyperhydration and rehydration.

Nutr. Rev. 67 (12): 690-705

VANDERPERREN, B.; Rizzo, M.; Angenot, L.; Haufroid, V.; Jadoul, M.; Hantson, P. (2005):

Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides.

Ann. Pharmacother. 39 (7-8): 1353-1357

VAN WUIJCKHUISE-SJOUKE, L.A. (1984):

Meconium constipation in foals. [Dutch]

Tijdschrift Voor Diergeneeskunde 109 (7): 292-295

VASWANI, S.K.; Hamilton, R.G.; Valentine, M.D.; Adkinson, N.F., Jr. (1996):

Psyllium laxative-induced anaphylaxis, asthma, and rhinitis.

Allergy 51 (4): 266-268

## Literaturverzeichnis

- VUKASIN, P.; Weston, L.A.; Beart, R.W. (1997):  
Oral Fleet Phospho-Soda laxative-induced hyperphosphatemia and hypocalcemic tetany in an adult: report of a case.  
Dis. Colon Rectum 40 (4): 497-499
- WALLER, A.; Armstrong, S.; Smithurst, K.J.; Lindinger, M.I. (2004):  
Effects of diet, feeding and daily variation on acid-base balance in horses.  
Equine Comp. Exerc. Phys. 1: 153-165
- WALLER, A. et Lindinger, M.I. (2007):  
The effect of oral sodium acetate administration on plasma acetate concentration and acid-base state in horses.  
Acta Vet. Scand. 49: 38-50
- WHITEHAIR, K. J.; Haskins, S.C.; Whitehair, J.G.; Pascoe, P.J. (1995):  
Clinical applications of quantitative acid-base chemistry.  
J. Vet. Intern. Med. 9 (1): 1-11
- WILLIAMS, D.L.; Barrie, K.; Evans, T.F. (2002):  
Glaucoma.  
In: Williams, D.L.; Barrie, K.; Evans, T.F.: Veterinary Ocular Emergencies, Elsevier, Edinburgh: 70-74
- WILSON, J.L. et Dickinson, D.G. (1955):  
Use of dioctyl sodium sulfosuccinate (Aerosol O.T.) for severe constipation.  
J. Am. Med. Assoc. 158 (4): 261-263
- WINTER, R.; Nau, R.; Hacke, W. (1995):  
Treatment of ischemic brain edema with glycerol.  
Nervenarzt 66 (8): 596-602

## **9 ANHANG**

### **9.1 TABELLENVERZEICHNIS**

Tab. 1:	Einteilung der Patienten nach Therapiegruppen	30
Tab. 2:	Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen	31
Tab. 3:	Werte ausgewählter klinischer Parameter bei der Erstuntersuchung	39
Tab. 4:	Ergebnisse zu Darmperistaltik und Kotkonsistenz bei der Erstuntersuchung	40
Tab. 5:	Ergebnisse der rektalen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	40
Tab. 6:	Parameter des Wasserhaushalts zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	41
Tab. 7:	Parameter des Säure-Basen-Haushalts bei der Erstuntersuchung	41
Tab. 8:	Elektrolyte zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	42
Tab. 9:	Ergebnisse der quantitativen Parameter bei der Erstuntersuchung in den beiden Therapiegruppen	46
Tab. 10:	Ergebnisse der rektalen Untersuchung in beiden Therapiegruppen	85

## 9.2      **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abb. 1:	Verhalten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Gruppenvergleich)	43
Abb. 2:	Darmperistaltik zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Gruppenvergleich)	44
Abb. 3:	Diagnosen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Gruppenvergleich)	45
Abb. 4:	Verhalten in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	47
Abb. 5:	Herzfrequenz in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	48
Abb. 6:	Atemfrequenz in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	49
Abb. 7:	Darmperistaltik in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	50
Abb. 8:	Kotkonsistenz in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	51
Abb. 9:	Häufigkeitsverteilung der Kotkonsistenzen in der Glaubersalzgruppe	52
Abb. 10:	Lokalisation und Schweregrad der Obstipationen in der Glaubersalzgruppe	53
Abb. 11:	Hämatokrit in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	54
Abb. 12:	Gesamteiweiß in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	55
Abb. 13:	Albuminwerte in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	56
Abb. 14:	Globulinwerte in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	56
Abb. 15:	Natrium, Kalium und Kalzium (Glaubersalzgruppe) im Zeitverlauf	59
Abb. 16:	Chlorid in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	60
Abb. 17:	SID in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	61
Abb. 18:	Wasseraufnahme in der Glaubersalzgruppe im Zeitverlauf	62
Abb. 19:	Verhalten in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	63
Abb. 20:	Herzfrequenz in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	64
Abb. 21:	Atemfrequenz in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	65
Abb. 22:	Darmperistaltik in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	66
Abb. 23:	Kotkonsistenz in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	67
Abb. 24:	Häufigkeitsverteilung der Kotkonsistenzen in der Bittersalzgruppe	68
Abb. 25:	Lokalisation und Schweregrad der Obstipationen in der Bittersalzgruppe	69
Abb. 26:	Hämatokrit in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	70
Abb. 27:	Gesamteiweiß in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	71
Abb. 28:	Albuminwerte in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	72
Abb. 29:	Globulinwerte in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	72
Abb. 30:	Natrium, Kalium und Kalzium (Bittersalzgruppe) im Zeitverlauf	74
Abb. 31:	Chlorid in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	75
Abb. 32:	SID in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	76

## Anhang

Abb. 33:	Wasseraufnahme in der Bittersalzgruppe im Zeitverlauf	77
Abb. 34:	Vergleichende Darstellung des pH-Werts in beiden Therapiegruppen	80
Abb. 35:	Vergleichende Darstellung des Bikarbonats in beiden Therapiegruppen	81
Abb. 36:	Vergleichende Darstellung des Base Excess in beiden Therapiegruppen	81
Abb. 37:	Vergleichende Darstellung des Magnesiums in beiden Therapiegruppen	82
Abb. 38:	Vergleichende Darstellung des Laktats in beiden Therapiegruppen	83
Abb. 39:	Vergleichende Darstellung der Trockenmasse im Kot in beiden Therapiegruppen	84
Abb. 40:	Prozentuale Veränderung der Parameter Hämatokrit, Bikarbonat und Kalium in beiden Therapiegruppen	87

### 9.3 DATENVERZEICHNIS

Tab. I: Verwendete Formeln zur vergleichenden Berechnung der SID (fett gedruckt: in der vorliegenden Untersuchung verwendete Formel)

Berechnung	Autor
<b>[SID] = [Na<sup>+</sup>] + [K<sup>+</sup>] - [Cl<sup>-</sup>] - [Lac<sup>-</sup>]</b>	FORSTER et al., 1990; KINGSTON et BAYLY, 1998; CARLSON et JONES, 1999; GREENE et al., 1999; KRONFELD et al., 1999; HESS et al., 2005; SCHMOHL, 2007; WALLER et LINDINGER, 2007
[SID] = [Na <sup>+</sup> ] + [K <sup>+</sup> ] + [Ca <sup>++</sup> ] + [Mg <sup>++</sup> ] - [Cl <sup>-</sup> ] - [Lac <sup>-</sup> ]	KELLUM, 2000
[SID] = [Na <sup>+</sup> ] + [K <sup>+</sup> ] + [Ca <sup>++</sup> ] + [Mg <sup>++</sup> ] - [Cl <sup>-</sup> ]	WHITEHAIR et al., 1995
[SID] = [Na <sup>+</sup> ] + [K <sup>+</sup> ] + [Ca <sup>++</sup> ] - [Cl <sup>-</sup> ] - [Lac <sup>-</sup> ]	AGUILERA-TEJERO et al., 2000

([Na<sup>+</sup>] = Natrium, [K<sup>+</sup>] = Kalium, [Ca<sup>++</sup>] = Kalzium, [Mg<sup>++</sup>] = Magnesium, [Cl<sup>-</sup>] = Chlorid, [Lac<sup>-</sup>] = Laktat)

Anhang

Tab. II: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse zur Berechnung der Strong Ion Difference (SID) mittels verschiedener Formeln (MW  $\pm$  SD):

- a)  $[SID] = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [Lac^-]$
- b)  $[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}] - [Cl^-] - [Lac^-]$
- c)  $[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}] - [Cl^-]$
- d)  $[SID] = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] - [Cl^-] - [Lac^-]$

Formel	Gruppe	Zeit					
		0	4	8	12	24	48
a)	1	42,5 $\pm$ 4,63	45,0 $\pm$ 3,45	45,8 $\pm$ 3,31	45,0 $\pm$ 3,00	44,1 $\pm$ 2,82	42,3 $\pm$ 2,80
	2	43,6 $\pm$ 2,68	44,4 $\pm$ 2,09	43,9 $\pm$ 1,83	43,6 $\pm$ 2,55	43,5 $\pm$ 2,20	43,3 $\pm$ 1,91
b)	1	44,8 $\pm$ 4,65	47,2 $\pm$ 3,47	48,0 $\pm$ 3,33	47,1 $\pm$ 2,99	46,3 $\pm$ 2,85	44,6 $\pm$ 2,82
	2	45,8 $\pm$ 2,72	47,0 $\pm$ 2,04	46,4 $\pm$ 1,84	46,0 $\pm$ 2,54	45,9 $\pm$ 2,23	45,7 $\pm$ 1,95
c)	1	46,3 $\pm$ 4,33	48,2 $\pm$ 3,48	48,9 $\pm$ 3,28	47,9 $\pm$ 2,99	47,2 $\pm$ 2,98	45,7 $\pm$ 3,01
	2	47,0 $\pm$ 2,58	47,7 $\pm$ 2,20	47,1 $\pm$ 1,92	46,7 $\pm$ 2,57	46,5 $\pm$ 2,29	46,5 $\pm$ 1,93
d)	1	44,1 $\pm$ 4,63	46,6 $\pm$ 3,44	47,4 $\pm$ 3,30	46,5 $\pm$ 3,00	45,7 $\pm$ 2,81	43,9 $\pm$ 2,81
	2	45,2 $\pm$ 2,71	46,0 $\pm$ 2,10	45,5 $\pm$ 1,83	45,1 $\pm$ 2,53	45,1 $\pm$ 2,20	45,0 $\pm$ 1,93

Gruppe 1: Glaubersalz, Gruppe 2: Bittersalz

## **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.

Gießen, 14.12.2010

Nora Anke Gembicki

## **Danksagung**

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin PD Dr. Kerstin Fey für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Dadurch, dass sie immer ein „offenes Ohr“ für mich hatte, durch ihre stets konstruktive Unterstützung sowie ihre raschen Rückmeldungen hat sie maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank für das Vertrauen in mich und meine Arbeit sowie für die sehr lehrreiche Zusammenarbeit!

Ich danke meinen lieben Kolleginnen und Kollegen, den zahlreichen Famulanten sowie den Pflegern der Klinik für Pferde, Innere Medizin, die durch ihre tatkräftige Hilfe den praktischen Teil dieser Arbeit erst ermöglicht haben. Mein besonderer Dank für die freundschaftliche Unterstützung und Entlastung vor allem in den vergangenen Monaten gilt dabei Frau Dr. Marion Lembcke und der Tierärztin Carolin Ehrmann, außerdem den beiden Tierärztinnen Lisa Held und Janike Forst sowie dem Tierarzt Torben Latki. Frau Dr. Katja Roscher danke ich besonders für ihre Hilfe bei Fragen zu Literatursuche und -verwaltung sowie bei Computerproblemen.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Zentrallabors der Klinik für Kleintiere sowie den Mitarbeiterinnen des Labors der Klinik für Wiederkäuer möchte ich für die Bearbeitung der zahlreichen Blutproben danken.

Prof. Dr. Pallauf danke ich für die freundliche Erlaubnis, die Trockenmassebestimmung in den Labors des Institutes für Tierernährung und Ernährungsphysiologie durchführen zu dürfen. Herrn Helmut Henzel möchte ich für die immer zuverlässige Vor- und Nachbereitung dieser Versuche danken.

Für die Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Dr. Klaus Failing und Frau Marion Sparenberg bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Manuel, der mich stets bestärkt und in schwierigen Phasen zum Durchhalten ermutigt hat, und der mir vor allem in den letzten Monaten den Rücken frei gehalten hat.

Schließlich möchte ich den Menschen danken, ohne deren liebevolle Unterstützung ich nicht die wäre, die ich heute bin: meiner Familie. Dabei danke ich ganz besonders meinen Eltern Heide und Thomas, die mich immer in allen meinen Zielen bestärkt haben und mir mein Studium und damit auch die Erstellung dieser Dissertation ermöglicht haben.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

ISBN: 978-3-8359-5734-3

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



9 78 3 8359 5734 3