

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2013 - 2014

Maagulcera bij varkens: een multifactoriële aandoening

door

Jolien VAN BOUCHAUTE

Promotoren: Drs. Bosschem I.

Prof. dr. Haesebrouck F.

Literatuurstudie in het kader

van de Masterproef

© 2014 Jolien Van Bouchaute

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden. Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2013 - 2014

Maagulcera bij varkens: een multifactoriële aandoening

door

Jolien VAN BOUCHAUTE

Promotoren: Drs. Bosschem I.

Prof. dr. Haesebrouck F.

Literatuurstudie in het kader

van de Masterproef

© 2014 Jolien Van Bouchaute

VOORWOORD

Graag wil ik iedereen bedanken die mij geholpen heeft bij het maken van deze literatuurstudie. In de eerste plaats mijn promotor Drs. Iris Bosschem voor de goede begeleiding. De hulp die ik van haar heb gekregen, heeft mij een heel eind op weg gezet bij het vervolledigen van dit werk. De vlotte communicatie en de aanbreng van nieuwe ideeën werden ten zeerste geapprecieerd. Daarnaast wil ik Prof. dr. F. Haesebrouck bedanken voor het nalezen van dit werk.

Verder verdienen mijn ouders een woordje van dank voor hun financiële en mentale steun gedurende de voorbije 5 jaar, zonder hen was ik nooit zo ver geraakt. Als laatste wil ik ook mijn vriend Kevin bedanken voor zijn geduld en luisterend oor.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting.....	p.1
Inleiding.....	p.2
Literatuurstudie.....	p.3
1. Algemeen.....	p.3
1.1. Prevalentie.....	p.3
1.2. Pathogenese.....	p.3
1.3. Symptomen.....	p.4
2. Infectieuze oorzaken.....	p.4
2.1. <i>Helicobacter suis</i>	p.4
2.1.1. Nomenclatuur.....	p.4
2.1.2. Eigenschappen.....	p.4
2.1.2.1. Morfologie.....	p.4
2.1.2.2. Cultuur.....	p.5
2.1.2.3. Zoönotisch belang.....	p.5
2.1.3. Verband <i>H. suis</i> en maagulcera.....	p.5
2.1.4. Prevalentie.....	p.6
2.1.5. Pathogenese.....	p.6
2.1.6. Histopathologie.....	p.7
2.1.7. Diagnose.....	p.8
2.2. Andere infectieuze oorzaken.....	p.9
3. Niet-infectieuze oorzaken.....	p.10
3.1. Voeding.....	p.10
3.1.1. Partikelgrootte en vezels.....	p.10
3.1.2. Pellets	p.11
3.1.3. Voederopname en -samenstelling.....	p.12
3.2. Niet-steroidale ontstekingsremmers.....	p.13
3.2.1. Soorten	p.13
3.2.2. Werking	p.13
3.3. Stress.....	p.14
3.4. Huisvesting.....	p.14
3.5. Andere.....	p.15
4. Behandeling.....	p.16
5. Preventie.....	p.17
Bespreking.....	p.18
Referentielijst.....	p.20

SAMENVATTING

Sinds de intensivering van de varkensindustrie wordt men meer en meer geconfronteerd met maagulcera. Deze aandoening heeft een negatieve impact op zowel het dierenwelzijn als de economische belangen van de varkenshouder. Een grondige kennis van de oorzakelijke factoren is dan ook van groot belang. Deze literatuurstudie beschrijft zowel de infectieuze als niet-infectieuze oorzaken die een rol spelen bij de ontwikkeling van maagulcera. De infectieuze factor die vooral op de voorgrond treedt, is *Helicobacter suis*, een zoönotisch agens waarvan de pathogenese nog niet volledig uitgeklaard is. Bij de niet-infectieuze oorzaken is vooral het voeder belangrijk. Hierbij kan algemeen gesteld worden dat factoren die de stevigheid van de maaginhoud verhogen, beschermend werken ten opzichte van maagulcera en factoren die de vloeibaarheid verhogen, het risico op maagulcera doen toenemen. Gepelleteerd, vezelarm voeder met zeer fijne partikels zal op deze manier de maagintegriteit aantasten, maar ook een onderbreking van de voederopname zal dit effect hebben. Deze onderbreking kan veroorzaakt worden door een niet limitatieve lijst van factoren, waaronder infectieuze aandoeningen, stress, transport,... Behandeling van maagulcera is duur en intensief voor deze economische sector, waardoor er vooral zal ingezet worden op preventie.

INLEIDING

De aanwezigheid van ulcera ter hoogte van de pars oesophagea van de varkensmaag is een aandoening die over de hele wereld voorkomt en die grote economische verliezen met zich meebrengt (Friendship, 2006). De incidentie hiervan is zeer sterk toegenomen sinds de intensivering van de varkenshouderij en de daarmee gepaard gaande wijzigingen in voeder en huisvesting (Amory et al., 2006). De productiviteit van varkens is negatief gecorreleerd met de aanwezigheid van maagulcera. Deze veroorzaken een daling van de groeisnelheid en voederconversie door anorexie. Volgens Elbers et al. (1995) zou er gemiddeld zo een 50-75 gram minder gewichtsaanzet zijn bij zwaar aangetaste dieren in vergelijking met onaangetaste. Ook maagbloedingen, anemie en acute sterfte worden hieraan toegeschreven (Friendship, 2006).

De risicofactoren voor het ontstaan van maagulcera zijn divers en vaak onvoldoende onderzocht. Vaak blijkt het te gaan om een combinatie van verschillende factoren (Kowalczyk, 1975).

Het doel van deze literatuurstudie is een kort overzicht te geven van de verschillende oorzaken, zowel infectieus als niet-infectieus die aanleiding geven tot de ontwikkeling van maagulcera bij varkens. Bij de infectieuze oorzaken wordt de nadruk gelegd op *Helicobacter suis* (*H. suis*), een gram-negatieve spiraalvormige bacterie, die voornamelijk de maag van varkens koloniseert en een grote invloed heeft op de ontwikkeling van gastritis en ulcera. De prevalentie van deze kiem is bij vleesvarkens meer dan 60% (Haesebrouck et al., 2009b), en mag dus zeker niet onderschat worden. Bij de niet-infectieuze oorzaken worden onder andere voeding, huisvesting, stress en de niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) besproken. Vervolgens zullen ook prevalentie, pathogenese, symptomen, behandeling en preventie aan bod komen.

LITERATUURSTUDIE

1. ALGEMEEN

1.1. PREVALENTIE

De prevalentie van maaglesies, inclusief parakeratose, erosies en ulcera, loopt bij varkens in moderne huisvestingsomstandigheden vaak op tot 90%, waarbij er een grote bedrijfsvariatie gezien wordt (Friendship, 2006). Een onderzoek uit 2010 in een Engels slachthuis beschreef een prevalentie van 79% waarbij zowel oesophagale ulcera als pre-ulceratieve lesies in acht genomen werden. Desalniettemin was de frequentie van ernstige ulcera slechts 6% (Swaby et al., 2012). Deze resultaten vertonen een afname in prevalentie van ernstige maagulcera in vergelijking met eerdere onderzoeken waar een gemiddelde van 15% werd beschreven (Ramis et al., 2004; Guise et al., 1997; Elbers et al., 1995), maar tegelijk een toename van pre-ulceratieve maaglesies (Swaby et al., 2012; Guise et al., 1997). Maagulcera kunnen elke leeftijdsgroep aantasten, maar ze worden het meest gedetecteerd bij biggen van 3 tot 6 maanden oud (Friendship, 2006) en zeugen rond de partus (Hessing et al., 1992).

1.2. PATHOGENESE

Maagulcera worden bij varkens het frequentst gediagnosticeerd ter hoogte van de pars oesophagea, dit in tegenstelling tot mensen waarbij deze vooral terug te vinden zijn ter hoogte van het antrum (Haesebrouck et al., 2009a). De pars oesophagea is het niet-kliergedeelte van de maag en bestaat uit een verhoornd meerlagig squameus celepitheel dat geen mucus secreteert. Hierdoor zal dit celepitheel zeer gevoelig zijn voor maagenzymen en een lage pH, waaraan het wordt blootgesteld als de pH gradiënt tussen het proximale, neutrale en distale, zure deel van de maag verstoord wordt. Bij beschadiging van het epitheel ontstaat er hyperplasie, wat resulteert in hyperkeratose en verdikken van het epitheel van 10-20 naar 60-80 cellagen. Wanneer deze hyperplasie zeer uitgesproken wordt, ontstaat er een insufficiënte doorstroom van voedingsstoffen naar de cellen. De cellulaire juncties tussen de cellen zullen verzwakken waardoor er maagsappen in de onderliggende weefsels terechtkomen. Dit leidt tot de ontwikkeling van erosies en ulcera. Een dikke inflammatoire kam van oedemateus weefsel vormt hierbij de barrière tussen gezond weefsel in de glandulaire regio en aangetast weefsel in de pars oesophagea (Corrêa et al., 2008; Friendship, 2006; Robertson et al., 2002).

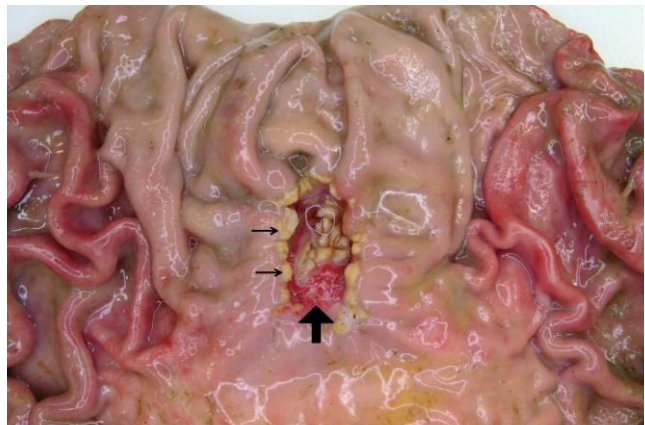


Foto 1: Ontwikkeling van maagulcera ter hoogte van de pars oesophagea. Kleine pijlen: hyperkeratose. Grote pijl: verder ontwikkeling tot een maagulcer (uit Haesebrouck et al., 2009b).

1.3. SYMPTOMEN

Het is belangrijk dat de varkenshouder vertrouwd is met de klinische presentatie van maagulcera. Hierbij moet men beducht zijn op bleke, zwakke varkens met een versnelde ademhaling en zwarte, teerachtige faeces die gedaald zijn in volume. Infecties met verschillende infectieuze agentia (bv. *Salmonella*) kunnen eveneens resulteren in fecaal bloedverlies, maar deze zijn geassocieerd met diarree wat niet het geval is bij maagulcera. Wanneer de uitmonding van de slokdarm in de maag door littekenweefsel kleiner wordt, zullen de varkens na voederopname frequent regurgiteren wat een vertraagde groei in de hand werkt (Friendship, 2004). Maagzweren kunnen eveneens acute sterfte veroorzaken (Friendship, 2004), waarbij men op autopsie een met bloed gevulde maag zal vaststellen waarvan de oorzaak gelegen is in een diep erosief letsel ter hoogte van de pars oesophagea (Friendship et al., 1997). De mortaliteit ten gevolge van maagulcera bedraagt gemiddeld 1 à 2% (Friendship, 2006) hoewel uitzonderlijk tot 5% kon worden waargenomen. Bij elk acuut sterfgeval zijn er gemiddeld 2 à 3 anemisch, zwakke biggen aanwezig in dezelfde toom (Friendship et al., 1997).

2. INFECTIEUZE OORZAKEN

2.1. *HELICOBACTER SUIS*

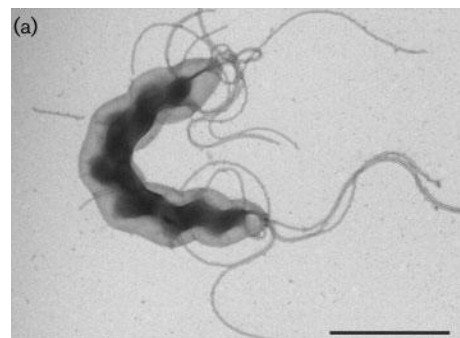
2.1.1. NOMENCLATUUR

De spiraalvormige bacterie, aangetoond in de maag van de mens, werd voor het eerst omschreven als *Gastrospirillum hominis*, toen duidelijk werd (aan de hand van het sequencen van de 16S rRNA genen) dat ze behoorde tot het genus *Helicobacter*, werd de naam omgevormd naar *H. heilmannii*, waarvan er 2 types waren. *H. heilmannii* type 1 bleek identiek aan de helicobacters in de maag van varkens die eerst de naam "*Gastrospirillum suis*" en later "*candidatus H. suis*" kregen. Hierbij slaat het voorzetsel "*candidatus*" op het feit dat ze niet kon gekweekt worden in het laboratorium. Tegenwoordig kan men ze wel in vitro kweken en worden ze benoemd als *H. suis* (Haesebrouck et al., 2009a; Baele et al., 2008).

2.1.2. EIGENSCHAPPEN

2.1.2.1. MORFOLOGIE

H. suis is een spiraalvormige/kurkentrekkervormige gram-negatieve bacterie. Het aantal windingen kan oplopen tot zes. De bacterie is gemiddeld 2,3 – 6,7 µm lang en 0,9 – 1,2 µm breed. *H. suis* beweegt zich voort via flagellen die voorkomen in groepjes van 4 tot 10 aan beide uiteinden van de cel (Baele et al., 2008).



Figuur 1: Transmissie-elektronenmicroscop beeld van *H. suis* (uit Baele et al., 2008). (Bar = 2 µm)

2.1.2.2. CULTUUR

H. suis is moeilijk te kweken in het laboratorium. Groei wordt gezien op Brucella agar na toevoeging van 20% foetaal kalfsserum, 5 mg amphotericine B/l, Campylobacter selectief supplement (vancomycine, trimethoprim lactaat en polymyxine B) en Vitox supplement. De pH van de agar wordt naar 5 gebracht na toevoeging van HCl. Brucella broth, ook met een pH van 5, wordt op de agar aangebracht om bifasische cultuur condities te bekomen. Na 3 dagen incuberen bij 37°C en onder micro-aërobe omstandigheden (85% N₂, 10% CO₂, 5% O₂) kunnen de spiraalvormige bacteriën onder de microscoop bekeken worden. Vóór isolatie behandelt men de maag met zuren om zo de meeste andere aanwezige micro-organismen af te doden. Het is ook van belang om geactiveerd houtskool toe te voegen aan het medium zodat toxische componenten verwijderd worden (Baele et al., 2008).

2.1.2.3. ZOÖNOTISCH BELANG

H. suis is de meest voorkomende niet *Helicobacter pylori* helicobacter (NHPH) in de maag van mensen met gastrale klachten (Van den Bulck et al., 2005). Het is een zoönotisch agens dat aanleiding geeft tot gastritis, maagzweren en mucosa geassocieerd lymfoïd weefsel (MALT) tumoren van de maag (Hellems et al., 2007b; Morgner et al., 1995). Nauw contact met besmette varkens blijkt een risicofactor voor infectie met *H. suis*. Zo is er een geval beschreven waarbij een varkensdierenarts lijdend aan reflux oesophagitis en dyspeptische klachten gediagnosticeerd werd met een *H. suis* infectie (Joosten et al., 2013). Recent is door De Cooman et al. (2013) aangetoond dat *H. suis* bacteriën minstens 48 uur overleven in experimenteel geïnfecteerd varkensvlees en dat dus ook de consumptie van besmet varkensvlees zou kunnen zorgen voor overdracht van deze bacterie.

2.1.3. VERBAND *H. SUIIS* EN MAAGULCERA

Het verband tussen *H. suis* en het voorkomen van maagulcera bij varkens is niet eenduidig. Sommige auteurs beschrijven een duidelijk verband (Barbosa et al., 1995; Queiroz et al., 1996; Roosendaal et al., 2000; Choi et al., 2001), anderen niet (Grasso et al., 1996; Krakowka et al., 1998; Melnichouk et al., 1999; Park et al. 2000). Recent is echter wel aangetoond door Haesebrouck et al. (2009a) dat varkens die experimenteel geïnfecteerd werden met *H. suis* maagulcera van de pars oesophagea gingen gaan vertonen. Waar men het wel over eens is, is het feit dat *H. suis* gastritis veroorzaakt bij zowel natuurlijk als experimenteel geïnfecteerde varkens (Proietti et al., 2010). Naast de aanwezigheid van gastritis konden De Bruyne et al. (2012) eveneens een duidelijk verminderde gewichtsaanzet vaststellen bij dieren die geïnoculeerd waren met *H. suis*, wat belangrijke economische gevolgen met zich meebrengt.

2.1.4. PREVALENTIE

Hellemans et al. onderzochten in 2007 de prevalentie van *Helicobacter suis* bij varkens van verschillende leeftijden door gebruik te maken van 2 verschillende testen: de polymerasekettingreactie (PCR) en de snelle urease test. De stalen werden genomen ter hoogte van de fundus en het antrum van de maag. Hieruit bleek dat de prevalentie toeneemt van 2% bij zuigende biggen tot 90% bij volwassen dieren (Hellemans et al., 2007b). Dit is in overeenstemming met voorgaande onderzoeken (Queiroz et al., 1990; Barbosa et al., 1995; Grasso et al., 1996; Utriainen and Hänninen, 1998; Cantet et al., 1999; De Groote et al., 2000; Park et al., 2000; Roosendaal et al., 2000; Choi et al., 2001). De resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Age group*	Herd	Stomach	Number positive/number examined (%)				Remarks
			PCR Antrum	Fundus	Rapid urease test Antrum Fundus		
1	1	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1-2 weeks of age; 4 litters
1	2	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1-2 weeks of age; 3 litters
1	3	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1-2 weeks of age; 1 litter
1	4	1/8	1/8 (13)	1/8 (13)	ND	ND	28 days of age; 5 litters
1	5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1-2 weeks of age; 3 litters
Total		1/48 (2)	1/48 (2)	1/48 (2)	ND	ND	
2	5	12/24 (50)	11/24 (46)	10/24 (42)	11/24 (46)	2/24 (8)	12 weeks of age
2	6	19/115 (17)	14/113 (12)	13/115 (11)	ND	ND	5-10 weeks of age
Total		31/139 (22)	25/137 (18)	23/139 (16)	ND	ND	
3	6	51/60 (85)	45/60 (75)	48/60 (80)	ND	ND	13-16 weeks of age
3	7	26/30 (87)	26/30 (86)	25/30 (83)	9/30 (30)	8/30 (27)	Slaughterhouse pigs
3	8	28/30 (93)	19/30 (63)	24/30 (80)	3/30 (30)	6/30 (20)	Slaughterhouse pigs
3	9	23/29 (79)	15/29 (52)	17/29 (59)	7/29 (24)	8/29 (28)	Slaughterhouse pigs
3	10	21/29 (72)	21/29 (72)	20/29 (69)	9/29 (31)	4/29 (14)	Slaughterhouse pigs
3	11	20/20 (100)	18/20 (90)	20/20 (100)	2/20 (10)	ND	Slaughterhouse pigs
3	12	14/20 (70)	14/20 (70)	12/20 (60)	6/20 (30)	ND	Slaughterhouse pigs
Total		183/218 (84)	158/218 (72)	166/218 (76)	ND	ND	
Total 4	13-22	47/52 (90)	31/52 (60)	46/52 (89)	ND	ND	Boars and sows

* 1 Suckling pigs, 2 Nursery pigs, 3 Growing-finishing pigs, 4 Adult pigs
ND Not determined

Tabel 1: Prevalentie van *H. suis* bij biggen van verschillende leeftijd, afkomstig van 22 bedrijven, gebaseerd op PCR analyses en snelle urease testen op stalen afkomstig van het antrum en de fundus (uit Hellemans et al., 2007b).

Deze resultaten zouden mogelijks een onderschatting zijn van de ware prevalentie. Varkens die experimenteel geïnfecteerd werden met *H. pylori* vertoonden een ongelijke verdeling van de bacteriën in de mucosa (Engstrand et al., 1992) en dit zou eveneens het geval kunnen zijn voor *H. suis* (Grasso et al., 1995), waardoor er afhankelijk van de staalname meer of minder bacteriën gedetecteerd worden (Hellemans et al., 2007b). Opvallend is ook de beperkte infectiegraad bij zuigende biggen ondanks het grote infectiegevaar uit de omgeving (volwassen dieren), hierdoor rijst het vermoeden dat maternale bescherming hierin meespeelt (Hellemans et al., 2007b).

2.1.5. PATHOGENESE

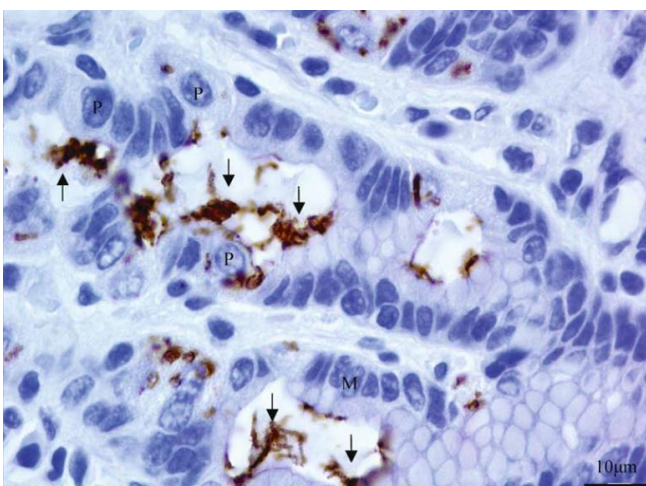
Maagulcera veroorzaakt door *H. suis* worden voornamelijk teruggevonden ter hoogte de pars oesophagea, hoewel de bacteriën vooral het antrum en de fundus van de maag koloniseren en af en toe ook de cardia (Hellemans et al., 2007a). Dit in tegenstelling met maagzweren bij de mens waarbij vooral het corpus en antrum van de maag zijn aangetast (Kusters et al., 2006).

Net als alle andere gastrale *Helicobacter* species, produceert *H. suis* urease. Dit urease hydrolyseert ureum tot ammonium en koolstofdioxide. Ammonium neutraliseert het HCl zuur van de maag, waardoor er een neutrale micro-omgeving geproduceerd wordt rond de bacterie, wat de kolonisatie van de maag door de bacterie bevordert. Urease speelt ook een rol in het ontstekingsproces en zou mee verantwoordelijk zijn voor de vorming van ulcera (Haesebrouck et al, 2009a). *H. suis* zou bovendien aanleiding geven tot een verhoogde zuursecretie door nauw contact met de pariëtaalcellen waardoor het epitheel van de pars oesophagea in contact komt met hogere concentraties HCl. Volgens een onderzoek van Sapierzynski et al. (2007) zou een *H. suis* infectie zorgen voor een verhoogd aantal gastrine-producerende cellen en een gedaald aantal somatostatine-producerende cellen, daar deze hormonen de HCl productie door pariëtaalcellen respectievelijk stimuleren en inhiberen, zou dit eveneens zorgen voor een verhoogde zuursecretie. Dit wordt echter niet bevestigd door Silva et al. (2002) die geen verhoogde postprandiale serum gastrine concentraties detecteerden bij varkens met oesophagale ulcera.

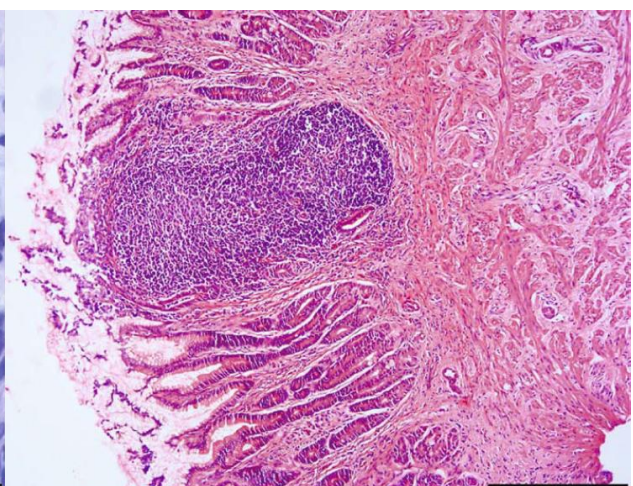
Een onderzoek van Bracarense et al. (2013) heeft de associatie aangetoond tussen een *Helicobacter* spp. infectie bij varkens, een toegenomen proliferatie van de mucosa van het kliergedeelte van de maag en een afname van de E-cadherine expressie. Aangezien E-cadherine belangrijk is voor de mucosale integriteit, intercellulaire adhesie en cellulaire proliferatie, zorgt dit proces voor een beschadiging van de maagwand.

2.1.6. HISTOPATHOLOGIE

Bij een experimentele infectie met *H. suis* werden focale lymfoplasmacytaire cellulaire infiltraten en lymfoide follikels met germinale centra gevonden in de antrale mucosa. Gezien de grootte van deze follikels worden ze in verband gebracht met een aantasting van de maagklieren. *H. suis* koloniseert vooral de mucus die het oppervlakte epitheel bedekt en de foveola. De bacteriën bevinden zich in nauw contact met de mucusproducerende- en parietaalcellen. (Hellemans et al, 2007a)



Figuur 2: Immunohistochemie: clusters van *Helicobacter* bacteriën in de maag bij *H. suis* geïnfecteerde biggen (pijlen). De positie van *H. suis* wijst op een waarschijnlijke vasthechting van de bacteriën aan het maagepitheel (M= mucusproducerende cellen en P= parietaalcellen). (uit Hellemans et al., 2007a) (Bar = 10 μm)



Figuur 3: Lymfefollikel in het antrum van de maag van een varken bij een experimentele infectie met *H. suis*. (uit Hellemans et al., 2007a) (Bar = 100 μm)

2.1.7. DIAGNOSE

1) PCR

De polymerase chain reaction (PCR) blijkt nuttig voor het aantonen van *H. suis* in maagstalen, maar blijkt minder nauwkeurig om de kiem aan te tonen in speeksel- of meststalen (Proietti et al., 2010). PCR is de meest sensitieve diagnostische methode (De Groote et al., 2000), al de andere testen zouden de aanwezigheid van *H. suis* onderschatten (Hellemans et al., 2007b).

2) Snelle urease test

Zoals eerder vermeld, produceert *H. suis* urease dat ureum omzet tot ammoniak en koolstofdioxide waarbij een neutrale omgeving rond de bacterie wordt gevormd. Van deze verandering in pH wordt gebruikt gemaakt in de snelle urease test (De Groote et al., 2000). De urease test heeft een lagere sensitiviteit dan de PCR test (De Groote et al., 2000), maar de resultaten zijn gekend binnen het uur, wat beduidend sneller is dan bij de PCR test (Hellemans et al., 2007b). Een langere incubatieperiode maakt de test meer sensitief, maar doet de specificiteit dalen, waarschijnlijk door de aanwezigheid van andere urease producerende organismen (De Goote et al., 2000). De snelle urease test heeft een hoge positief en negatief voorspellende waarde voor antrum stalen bij gespeende biggen (beide 100%), waardoor hij kan gebruikt worden als pre-screeningstest. Bij biggen op slachtleeftijd is de positief voorspellende waarde 84.2%, zodat hij in theorie gebruikt zou kunnen worden als snelle en eenvoudige screeningstest in het slachthuis (Hellemans et al., 2007b).

3) Immunohistochemie

Bij immunohistochemie wordt gebruik gemaakt van polyclonale antistoffen tegen *H. suis*. Bacteriën worden gezien als lange, bruine, sterk opgewonden organismen. Ze liggen apart of in fijne clusters onregelmatig verspreid over het staal. Een staal wordt als positief geclassificeerd wanneer verschillende, morfologisch typerende bacteriën gevonden worden. Immunohistochemie vertoont een goede sensitiviteit en een uitstekende specificiteit (De Groote et al., 2000).

4) Histologie met Giemsa kleuring

Hierbij worden strak opgekrulde *H. suis*-like organismen opgemerkt, die ofwel apart of in kleine clusters voorkomen ter hoogte van de maagcrypten in de antrale regio (De Groote et al., 2000). De Giemsa kleuring vertoont een hoge specificiteit, maar een lage sensitiviteit (veel vals negatieven) (Proietti et al., 2010).

Test	% Positive pigs	Comparison with the following benchmark tests:											
		PCR			Immuno			Urease (20 h p.i.)			Giemsa staining		
		SE (%)	SP (%)	κ	SE (%)	SP (%)	κ	SE (%)	SP (%)	κ	SE (%)	SP (%)	κ
PCR	77				100	52	0.54	90	44	0.35	100	34	0.25
Immuno	56	72	100	0.54				70	67	0.01	100	66	0.56
Urease (3 h p.i.)	36	44	93	0.03	48	76	0				62	60	0
Urease (20 h p.i.)	61	71	72	0.35	77	56	0.01				83	50	0.25
Giemsa staining	33	42	100	0.25	59	100	0.56	44	86	0.25			

^a Abbreviations: Immuno, immunohistochemistry; SE, sensitivity; SP, specificity; κ, Cohen's kappa coefficient.

Tabel 2: Vergelijking van de sensitiviteit en specificiteit tussen verschillende testen voor de detectie van H. suis (uit De Groote et al., 2000).

2.2. ANDERE INFECTIEUZE OORZAKEN

Het porcine circovirus (PCV) type 2 is de essentiële infectieuze component van het multisystemic wasting syndrome (PMWS), een economisch belangrijke aandoening bij biggen. Een onderzoek van Corrêa et al. (2008) toonde via immunohistochemie een verband aan tussen PCV type 2 antigenen en de glandulaire mucusproducerende cellen. Wanneer men de hypothese volgt dat het PCV type 2 de mucusproducerende cellen van de glandulaire zone aantast, kan de necrose van deze cellen in verband worden gebracht met het gestoorde bicarbonaat buffersysteem waardoor de pH van de maag daalt en er maagulcera ontstaan ter hoogte van de pars oesophagea (Corrêa et al., 2008).

De veel voorkomende rondworm bij varkens, *Ascaris suum*, zou eveneens aanleiding kunnen geven tot maagulcera. Biggen die tweemaal geïnoculeerd werden met geëmbryoneerde eieren van *A. suum*, ontwikkelden namelijk ulcera 8 tot 10 dagen na de tweede inoculatie (Gaafar et al., 1972). De ontwikkeling van oesophagogastrale ulcera ontstond ook bij een (vermoedelijk) spontane herinfectie met *Ascaris* larven wanneer een toom van 3 maand oude biggen verplaatst werd naar een nieuwe omgeving (Qureshi et al., 1978). Men denkt dat een immunologisch mechanisme aan de basis ligt hiervan, aangezien *Ascaris* extracten sterk antigenetisch zijn en de ulcera pas ontwikkelden bij de tweede inoculatie (Qureshi et al., 1978). De verhoogde productie van histamine door schade aan lever en longen tijdens de migratie van de *Ascaris* larve zou eveneens kunnen meespelen in dit proces (Häni et al., 1979). Autopsie resultaten toonden onder veldomstandigheden echter geen significant verband aan tussen *Ascaris* besmettingen en maagulcera (Häni et al., 1979).

Uit een onderzoek van Krakowa et al. (1998) bleek dat de combinatie van een koolhydraatrijk dieet en fermentatieve bacteriën (*Bacillus* en *Lactobacillus* sp.) de ontwikkeling van maagulcera in de hand werkten. Afzonderlijk bleken deze factoren niet ulcerogeen te zijn.

Sporadisch wordt in de literatuur ook verwezen naar *Hyostrogylus rubidus* (Dodd, 1960), de larvaire stadia van *Sarcophaga bullata* en *Musca domestica* (Andrews et al., 1944), *Ollulanus tricuspis* en *Gnathostoma hispidum* (Jubb et al., 1970) als oorzaak van gastrale ulcera bij varkens.

3. NIET INFECTIEUZE OORZAKEN

3.1. VOEDING

3.1.1. PARTIKELGROOTTE EN VEZELS

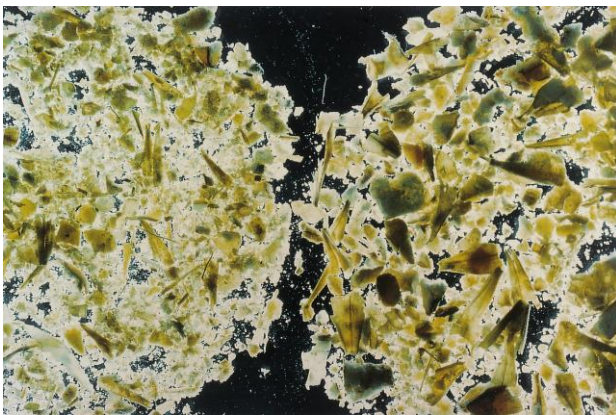
Het zeer intens malen van voeder heeft een negatieve impact op de integriteit van de maagmucosa. Een mogelijke verklaring hiervoor is het feit dat fijnere partikels een meer vloeibare maaginhoud geven, waardoor de pH gradiënt tussen de proximale, neutrale en de distale, zure delen van de maag kan teniet gedaan worden (Cappai et al., 2013). Normaal gezien komt het niet-kliergedeelte (proximaal) in contact met een maaginhoud met pH 4 en het kliergedeelte (distaal) met een pH van 2 en lager (Liesner et al., 2008). Anatomisch is het proximale deel van de maag, de pars non glandularis, gepredisponeerd voor aantasting van de mucosa, door de afwezigheid van mucus producerende cellen. Een meer zure maaginhoud in deze regio zal dus leiden tot een daling van de mucosale integriteit (Cappai et al., 2013; Friendship, 2006). Regina et al. (1999) toonden aan dat fijn gemalen voeder aanleiding gaf tot een gestegen pepsine hoeveelheid in deze proximale regio waarschijnlijk door terugvloeit uit de distale delen.

In een studie van Millet et al. (2012), werd de invloed van partikelgrootte en ruwe celstof op de maagmucosa onderzocht. Hierbij kwam men tot de vaststelling dat een vezelrijk voeder met grove partikels significant beter scoort dan andere diëten. Hier tegenover staat wel het feit dat het grof gemalen, vezelrijk voeder een inferieure karkaskwaliteit oplevert. De prevalentie van *H. suis* (positieve urease test) was hoger in het voeder met fijne partikels in vergelijking met het grove voeder. De resultaten worden weergegeven in onderstaande tabel.

Fibre content Particle size	Low		High		P		
	Fine	Coarse	Fine	Coarse	CF	Particle size	CF particle size
Lesion score 0	4.3	2.1	0.0	46.8			
Lesion score 1	8.5	12.8	25.5	27.7			
Lesion score 2	55.3	53.2	59.6	19.1			
Lesion score 3	21.3	17.0	6.4	2.1	<0.001	<0.001	
Lesion score 4	4.3	8.5	0.0	2.1			
Lesion score 5	6.4	6.4	8.5	2.1			
Positive urease tests	91.5	72.3	89.4	76.6	0.978	0.006	0.579

Tabel 3: Frequentie van maaglesie scores (%) en positieve urease testen bij varkens gevoederd met een vezelrijk/vezelarm dieet; fijn of grof gemalen (uit Millet et al., 2012). CF = ruwe celstof

Wanneer de gemiddelde partikelgrootte kleiner wordt dan 0,7 mm, zal de prevalentie van maagulcera problematisch worden. Deze grootte wordt gemeten aan de hand van een standaardtest, gebruik makend van een reeks zeven met kleiner wordende openingen (Friendship, 2004). Wondra et al. (1995) toonden echter aan dat wanneer men de partikelgrootte doet toenemen van 0,5 naar 1 mm, de voederefficiëntie met 10 % daalt. De partikelgrootte wordt mede bepaald door de gebruikte graansoort, het maal- en productieproces. Waar haver en gerst voornamelijk beschermend werken, zullen maïs en tarwe eerder ulcerogeen zijn doordat deze laatste meer de neiging hebben om uit elkaar te vallen in kleine partikels tijdens het malen (Friendship, 2006). Het gebruik van een rolmolen wordt in dit opzicht ook verkozen boven een hamermolen. Zo zal het voeder na gebruik van een hamermolen 2 keer zoveel partikels bevatten kleiner dan 0,5 mm in vergelijking met een rolmolen en zal het na gebruik van een rolmolen 3 keer zoveel partikels groter dan 1 mm bevatten in vergelijking met een hamermolen (Nielsen and Ingvartsen, 2000).



Figuur 4: Gerst na gebruik van een hamermolen (links) en een rolmolen (rechts). (uit Nielsen and Ingvartsen, 2000)

Vezelrijke voeders reduceren het risico op maagulcera, maar doen de retentietijd van het voeder in de maag stijgen met een snellere verzadiging tot gevolg. Vezels zouden ook de verteerbaarheid van andere voedingsstoffen compromitteren, waardoor ze een negatieve impact hebben op de groeiprestaties (Millet et al., 2012).

3.1.2. PELLETS

Er is aangetoond dat een stijging van de proportie grove partikels in het voeder geen bescherming biedt tegen maagulcera wanneer er ook een groot aantal zeer fijne partikels (<0,4 mm) aanwezig is. Dit is vooral het geval bij pellets, waar grovere partikels het voeder onstabiel maken. Het is dus het aantal zeer fijne partikels aanwezig in het voeder dat beslissend is bij de ontwikkeling van ulcera. Hierbij moet de grootte van de verschillende partikels onderzocht worden na het pelleteken van het voeder. Het is namelijk zo dat het malen voor het pelleteken bijdraagt tot de partikelgrootte, maar het pelleteken zelf dit vervolledigt. Voor deze meting maakt men best gebruik van de natte zeef methode, aangezien de droge zeef methode bij gepelleteerd voeder een onderschatting van het aantal zeer fijne partikels geeft (Cappai et al., 2013). In een studie van Liesner et al. (2008) resulteerde voeder waarbij 30% van de partikels kleiner waren dan 0,4 mm in een grotere kans op gastrale ulcera. De

omgekeerde redenering, dat een minimum aan grove partikels beschermend zou werken, bleek niet op te gaan. Dit wordt echter tegengesproken door Millet et al. (2012). Zij vonden een evenredig aantal partikels kleiner dan 0,3 mm in een grof en fijn gemalen vezelrijk voeder, waarbij het grof gemalen voeder significant minder maaglesies veroorzaakte. Daardoor ging men er van uit dat het aantal grote partikels eerder van belang zou zijn dan het aantal zeer fijne partikels.

Men veronderstelt dat de gelatinisatie van zetmeel in het voeder veroorzaakt kan worden door het pelleting proces aangezien hiervoor hoge temperaturen en druk nodig zijn (Liesner et al., 2008). Door deze gelatinisatie zou de viscositeit van de maaginhoud en hierdoor ook het contact tussen de inhoud en de mucosa van de pars oesophagea toenemen met beschadiging van de maagwand tot gevolg (Cappai et al., 2013).

Naast de negatieve impact op de maagintegriteit geven pellets in vergelijking met meel wel een betere voederconversie en gewichtsaanzet, wat voor veehouders van groot belang is (Cappai et al., 2013).

3.1.3. VOEDEROPNAME EN –SAMENSTELLING

Factoren die zorgen voor een onderbreking van de voederopname zijn positief gecorreleerd met maaglesies (Friendship et al., 1997). Een verhoogde maagsapsecretie en toegenomen vermenging van maaginhoud zouden aan de basis van het probleem liggen. Hierbij denken we onder andere aan hittestress, onsmakelijk voeder, geblokkeerde voederbakken of drinkbakken, te weinig voederplaatsen, te vaak hergroeperen, partus... (Friendship, 2006; Friendship et al., 1997). Ook een acute uitbraak van een respiratoire aandoening, zoals influenza of porcien reproductief en respiratoir syndroom (PRRS) zal door de gedaalde voederopname de incidentie van maagulcera gevoelig doen toenemen (Friendship et al., 1997), hetzelfde geldt voor de aanwezigheid van mycotoxines in het voeder (Friendship et al., 2000).

Aangezien ook transport aanleiding geeft tot een gedaalde voederopname kan hierdoor de pars oesophagea van de maag aangetast worden. Het verstrekken van een grof gemalen voeder zou het varken in staat stellen om deze aantasting op termijn te laten helen. Dit in tegenstelling tot een fijn gemalen voeder die de aantasting zal onderhouden of zelf doen verergeren (Lawrence et al., 1998). Een duidelijke toename in prevalentie en ernst van maagulcera is aangetoond bij varkens die 24 uur werden uitgevast voor het slachten, in vergelijking met varkens van hetzelfde bedrijf die direct geslacht werden bij aankomst in het slachthuis (Swaby et al., 2012; Lawrence et al., 1998). Dit wordt echter tegengesproken door Eisemann et al. (2002) die vooral een toegenomen prevalentie en ernst ondervonden bij de varkens met het laagste karkasgewicht, ongeacht de duur van het vasten.

Het voederregime zou eveneens een invloed hebben op de ontwikkeling van ulcera. Verschillende onderzoeken geven echter contradictorische resultaten. Sommigen vonden minder maaglesies bij varkens die tweemaal daags gevoederd werden, waar anderen in dit opzicht ad libitum voeder prefereerden. Waarschijnlijk is vooral een stabiel voederregime hier van groot belang (Friendship,

2006). Wanneer hoge concentraties koper als groeipromotor worden gevoerd aan biggen, worden er frequent maagulcera opgemerkt. De toevoeging van zink carbonaat aan het dieet, dringt dit probleem terug (O'Brien, 1986). Ook diëten rijk aan maïzena en arm aan proteïnen blijken ulcerogeen te zijn (Wallin et al., 1968; Wesoloski et al., 1975). Een deficiëntie aan vitamine E of selenium zou eveneens een risicofactor zijn door de verhoogde productie van reactieve zuurstofmetabolieten (O'Brien, 1992). Melatonine zou beschermend werken op de maagmucosa. Zo blijken biggen met ernstige gastrale ulcera lagere concentraties melatonine te hebben ter hoogte van de maag in vergelijking met biggen met minder ernstige ulcera. Supplementeren van melatonine in het voeder zou op deze manier de incidentie van maagulcera bij varkens reduceren (Ayles et al., 1999). De drempelwaarde hiervoor zou 2.5 mg/kg voeder zijn (Bubenik et al., 1998).

3.2. NIET-STEROÏDALE ONTSTEKINGSREMMERS

3.2.1. SOORTEN

De niet-steroïdale ontstekingsremmers kunnen onderverdeeld worden in enerzijds de cyclo-oxygenase (cox)-eiwit 1 remmers en anderzijds de cyclo-oxygenase-eiwit 2 remmers. De ontwikkeling van maagulcera door NSAID's zou afhankelijk zijn van de verhouding cox1/cox2 remmer en de formulatie van het welbepaalde farmacon. Het gelijktijdig toedienen van cox 1 en cox 2 remmers veroorzaakt maagulcera. Wanneer enkel een cox 1 remmer wordt toegediend, zal dit zorgen voor een toename van cox 2 en hierdoor ook een stijging van de prostaglandinesecretie, wat de negatieve effecten van de cox 1 remmer neutraliseert. Ook het toedienen van een zuivere cox 2 remmer zal geen schade berokkenen (Takeuchi, 2012).

3.2.2. WERKING

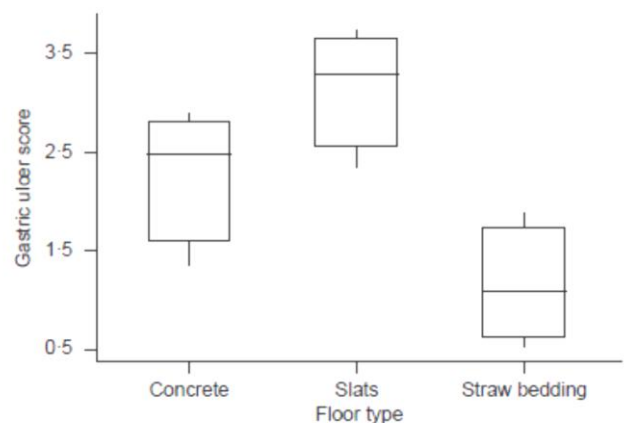
Onder invloed van NSAID's wordt de gastrale prostaglandineproductie onderdrukt, waardoor het beschermende effect van prostaglandines op de maag wegvalt. Dit heeft als gevolg dat er een verhoogde maagmotiliteit ontstaat. Door dit proces neemt de mucosale permeabiliteit toe, zullen meer neutrofielen migreren naar deze plaats en komen er op hun beurt meer zuurstofradicalen vrij. Hierdoor ontstaan op termijn maagulcera (Takeuchi, 2012). Bij een onderzoek van Rainsford et al. (2003), werd aangetoond dat de farmacologische eigenschappen van een NSAID bepalen in hoeverre ze de mucosa van de maag aantasten en op welk gebied van de maag ze zullen inwerken. Bloedverlies als gevolg van een aantasting van de maagmucosa is afhankelijk van de plaatjesaggregatie en zal naar gelang de dosis die toegediend werd meer of minder optreden (Rainsford et al., 2003).

3.3. STRESS

Jensen et al. (1995) toonden aan dat verhoogde corticosteroid gehalten bij varkens geen invloed heeft op de ernst, noch op de incidentie van maagulcera. Stress blijkt dus geen primaire oorzaak te zijn van maagulcera ter hoogte van de pars oesophagea. Dit in tegenstelling met wat O'Brien (1986) beschreef. Volgens hem leidden corticosteroiden, vrijgesteld bij stress, tot een verhoogde maagsapsecretie en het frequenter ontstaan van maagslijmvliesveranderingen. Hessing et al. (1992) toonden wel aan dat varkens die in de rangorde van de groep tot de middenmoot behoorden, significant meer maagslijmvliesveranderingen vertoonden na mengen van verschillende tomen dan dieren die hoog of laag in rang waren. Ook stress voor het slachten zou aanleiding geven tot de ontwikkeling van maagulcera (Amory et al., 2006).

3.4. HUISVESTING

De incidentie van oesophagale maagulcera is dramatisch toegenomen sinds de intensivering van de varkensindustrie. Veranderingen in huisvesting en voeder spelen hierbij een centrale rol. Bij huisvesting op een roostervloer zijn de maagulcera het ernstigst, een volle betonnen vloer geeft al betere resultaten, maar het beste voor de maagintegriteit blijkt een strobedding te zijn (Amory et al., 2006). Amory et al. (2006) vermoeden dat de slechte resultaten van de roostervloer te maken zouden hebben met het feit dat deze geassocieerd zijn met respiratoire en enterale ziektes die op hun beurt de voederopname onderbreken. Zoals eerder beschreven, zorgt de onderbreking van de voederopname inderdaad voor een verhoogd aantal maagulcera. Tevens zouden varkens opgegroeid in een verrijkte omgeving een beduidend lagere prevalentie van maagulcera vertonen in tegenstelling tot een monotone omgeving zoals een roostervloer (Ramis et al., 2005). Het is dus eveneens waarschijnlijk dat het tekort aan stimulatie vanuit de omgeving een stressreactie veroorzaakt die de toename van maagulcera bij varkens gehouden op een roostervloer verklaart (Amory et al., 2006). Een strobedding zou de ernst en de incidentie van maagulcera doen dalen. Het is mogelijk dat het stro hierbij gezien kan worden als een soort verrijking van de omgeving (Amory et al., 2006). Het is evenwel meer waarschijnlijk dat vooral het effect van stro op het dieet hierbij van belang is. Waarbij het stro fungeert als een toegevoegde vezel die de vloeibare inhoud van de maag, als gevolg van het fijn gemalen voeder, compromitteert en op die manier erosies ter hoogte van de pars oesophagea voorkomt (Potkins et al., 1989).



***Figuur 5:** Box en whisker plots van de gemiddelde maagulcera scores voor 8 bedrijven met een volle betonnen vloer als ligplaats voor de biggen, 4 bedrijven met een roostervloer en 4 bedrijven met een strobedding (uit Amory et al., 2006).*

Bij een onderzoek naar het voorkomen van maagulcera op bedrijven variërend in grootte kwam men tot de vaststelling dat de incidentie van maagulcera beduidend hoger was bij grote bedrijven in tegenstelling tot middelmatige en kleine bedrijven. In de eerste plaats denkt men aan de hogere infectiedruk als oorzakelijke factor. Ook het feit dat grote bedrijven biggen met een verschillende afkomst opkopen en mengen, waardoor de gezondheidsstatus daalt, kan van belang zijn. Daarenboven gebruiken grotere bedrijven vaak pellets en voeders verzadigd met bijproducten wat beide ulcerogene factoren zijn. Als laatste punt moet men ook rekening houden met de hogere selectiedruk die van kracht is op grote bedrijven, wat eveneens het risico op maagulcera doet toenemen (Ramis et al., 2004).

De grootte van het hok per big zou volgens sommige onderzoekers meespelen in de ontwikkeling van maagulcera (Pickett et al., 1969), maar heeft volgens andere onderzoekers geen effect hierop (Handlin et al., 1972; Eisemann et al., 1999). De variabele resultaten zouden te wijten zijn aan confounding, waarbij de beschikbare voederruimte en omgevingstemperatuur eerder van belang zouden zijn als risicofactor dan de grootte van het hok (Friendship, 2006).

3.5. ANDERE

Hoewel elke leeftijd aangetast kan worden, zijn biggen van 3 tot 6 maanden oud het meest gevoelig voor maagulcera (Friendship, 2006). Daarnaast zouden alle rassen even vatbaar zijn voor deze aandoening (Kowalczyk, 1975), maar blijken maagslijmvliesveranderingen wel toom gebonden, wat wijst op een bepaalde mate van genetische aanleg (Hessing et al., 1992). Verder is de prevalentie niet significant verschillend tussen mannelijke en vrouwelijke biggen en zijn fokvarkens meer aangetast dan mestvarkens (Robertson et al., 2002).

Het dagelijks injecteren van zeugen tussen dag 7 en dag 21 van de lactatie met 4-8 mg recombinant porcien somatotropine bleek een grote risicofactor te zijn voor de ontwikkeling van maagulcera ter hoogte van de pars oesophagea. Indien 16 mg werd toegediend, veroorzaakte dit 100% sterfte ten gevolge van bloedende ulcera na 2 tot 9 injecties bij lacterende zeugen en 0 % sterfte bij opgroeiende biggen, zelf niet na 28 dagen. Het is niet duidelijk waaraan de hogere sensitiviteit bij lacterende zeugen te wijten is. Leeftijd, fysiologische status en een stimulus vrijgesteld tijdens het zuigen worden naar voor geschoven als mogelijke oorzaken (Smith et al., 1991).

Zoals eerder beschreven ontwikkelen geïnfecteerde varkens in de eerste plaats maagulcera doordat hun voederopname onderdrukt wordt. De vrijstelling van histamine onder invloed van deze infecties blijkt ook een mogelijke oorzaak, daar histamine een stimulator van de maagzuursecretie is (Friendship, 2006).

4. BEHANDELING

De behandeling van maagulcera bij varkens staat, gezien de multifactoriële oorzaken en de onvolledig gekende pathogenese nog niet op punt. Snelle detectie is van cruciaal belang voor succesvol optreden, maar door de snelheid waarmee maagulcera ontstaan en de moeilijke diagnose van subklinisch geïnfecteerde dieren, blijkt dit niet steeds eenvoudig (Friendship, 2006). In eerste instantie zullen bleke en zwakke dieren van de groep gescheiden worden om verwondingen door pestgedrag te voorkomen. Is er reeds veel bloedverlies of heeft er zich een oesophagale strictuur gevormd, dan moet euthanasie overwogen worden (Friendship et al., 1997). Bij meer waardevolle dieren kan men eveneens opteren voor parenterale toediening van glucose met elektrolyten en vitamine K of 8 % gelatine (Kowalczyk, 1975; Friendship et al., 1997; Friendship, 2006). Bloedtransfusies en parenterale toediening van ijzer en B-complex vitamines die de hematopoïese en de eetlust stimuleren, worden meestal gebruikt bij varkens die herstellend zijn van ernstig bloedverlies (Friendship, 2006).

Men zal er naar streven om de zuurproductie te reduceren, hierbij zouden histamine H₂-receptor antagonisten (cimetidine, ranitidine...) gebruikt kunnen worden. Echter, de resultaten zijn in tegenstelling tot wat men bij de mens kon waarnemen bedroevend, vermoedelijk door de beduidend kortere halfwaardetijd bij varkens (Friendship et al., 1997). Sodium bicarbonaat en verschillende andere antacida zijn onderzocht geweest om hun neutraliserende werking op maagzuur na te gaan. Ook hierbij waren de resultaten bedenkelijk. De opname van kleine hoeveelheden sodium bicarbonaat gedurende een bepaalde tijdspanne kan er namelijk voor zorgen dat er meer zuur gesecreteerd wordt, waardoor de bufferende werking van het bicarbonaat te niet gedaan wordt (Friendship et al., 1997; Friendship, 2006). Niet absorbeerbare antacida, zoals aluminium hydroxide en magnesium silicaat zouden hierdoor te verkiezen zijn boven sodium bicarbonaat doordat ze trager werken en zo een verlengde werking vertonen (Friendship et al., 1997). Deze bufferende agentia kunnen beter toegevoegd worden aan het water dan aan het voeder (Ange et al., 2000; Friendship, 2006). Protonpomp inhibitoren (omeprazole, trioprazole,...) en cytoproctanten (bismuth subcarbonaat, kaolien, pectines, sucralfaat,...) zouden eveneens gebruikt kunnen worden voor de behandeling van maagulcera (Friendship et al., 1997).

Het etiologisch aanpakken van een *H. suis* infectie is in de varkenshouderij praktisch onmogelijk gezien de intensiteit van de behandeling en de grote kans op herinfectie vanuit de omgeving (Friendship, 2006). Via een muismodel werd wel aangetoond dat de uitscheiding van *H. suis* DNA afneemt wanneer de dieren behandeld werden met omeprazole en amoxicilline. Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van een *H. suis* infectie is evenwel duur, arbeidsintensief en moet enigszins beperkt worden gezien het gevaar voor resistentie (Hellemans et al., 2005).

5. PREVENTIE

Preventie van maagulcera valt te verkiezen boven behandeling gezien deze benaderingswijze minder duur en arbeidsintensief is (Friendship, 2006). Men moet er wel op beducht zijn dat de kosten de baten niet overtreffen. Maagulcera zijn geassocieerd met de moderne varkenshuishouding en voeding, waarbij de beste bedrijven vaak de hoogste prevalentie zullen hebben (Friendship et al., 1997). Zo zal het doen toenemen van de partikelgrootte in het voeder een positief effect hebben op het voorkomen en de ernst van maagulcera, maar anderzijds een negatief effect hebben op de voederconversie en de groeisnelheid, hetzelfde wordt gezien bij het verwijderen van groeipromotoren uit het voeder en een afname van de bezettingsdichtheid (Kowalczyk, 1975). Algemeen kan men stellen dat de voordelen van een voederwijziging vaak niet opwegen tegen de nadelen, hoewel voedingsfactoren sterk gerelateerd zijn met maagulcera (Friendship et al., 1997). De voedingsindustrie kan hierin echter wel een aardig steentje bijdragen door kwalitatief hoogwaardig voeder op de markt te brengen. Het vermijden van de aanwezigheid van zeer fijne partikels in het voeder en peletteren bij lagere temperaturen om gelatinisatie van zetmeel te voorkomen, kan het ulcer probleem al erg terugschroeven. Ook toevoeging van vetten, met de neiging om ranzig te worden, moet vermeden worden (Friendship, 2006). Toevoegen van s-methylmethionine sulfonium chloride (= vitamine U) aan het dieet bij varkens valt, in tegenstelling tot wat men eerder dacht, niet aan te raden tenzij de lichte verbetering van de ernst van de maagulcera eveneens economische voordelen zoals een gedaalde mortaliteit met zich meebrengt (Kopinski et al., 2007).

Vaccinatie zou een waardevolle benadering zijn om *H. suis* infecties tegen te gaan. Via een muismodel werd reeds aangetoond dat vaccinatie mogelijk is door gebruik van lysaat van *H. suis* of de nauw verwante *H. cynogastricus* en *H. bizzozeronii*. Hierdoor neemt de kolonisatie van de maag af, maar volledige bescherming werd slechts in een minderheid van de gevallen waargenomen. De intranasale methode zou hierbij het meest effectief zijn. Verder onderzoek is nodig om het belang hiervan verder uit te diepen (Flahou et al. 2009; Haesebrouck et al., 2009a).

BESPREKING

Ulcera ter hoogte van de pars oesophagea van de varkensmaag komen over heel de wereld voor en hebben belangrijke economische consequenties. Met prevalenties tot 90 procent is deze aandoening allesbehalve sporadisch te noemen (Friendship, 2006). Onderzoek naar deze prevalentie wordt meestal pas in het slachthuis gevoerd, waarbij men zich de vraag kan stellen of het voorkomen op deze manier niet overschat wordt, daar transport, stress en vasten voor het slachten de maagmucosa op korte termijn kunnen aantasten (Lawrence et al., 1998; Amory et al., 2006). Verder is er een grote variatie tussen de verschillende studies, mogelijks doordat deze op een niet gestandaardiseerde manier verlopen en de beoordeling van letsels een subjectief gegeven is.

De infectieuze oorzaak die de meeste aandacht verdiende in dit werk is *Helicobacter suis*. Lange tijd was het onmogelijk om deze bacterie te kweken in het labo, tegenwoordig kan men dit wel maar het is nog steeds geen sinecure (Baele et al., 2008). Waarschijnlijk is dit één van de oorzaken waarom de pathogenese van *H. suis* infecties nog steeds niet volledig gekend is. Ook over het verband tussen de bacterie en maagulcera zijn er veel tegenstrijdigheden terug te vinden in de literatuur. Steeds meer lijkt men er echter van overtuigd dat *H. suis* een rol speelt in de ontwikkeling van maagulcera (Haesebrouck et al., 2009a). Er werd ook geopperd dat het geen primaire oorzaak van maagulcera zou zijn, maar secundair een vertraagde heling ervan in de hand zou werken (De Bruyne et al., 2012). Verder onderzoek dient hier zeker nog naar te gebeuren, niet in het minst omdat *H. suis* een zoönotisch agens is waarbij het risico zich niet alleen zou manifesteren bij direct contact met geïnfecteerde varkens, maar ook bij het consumeren van besmet varkensvlees (De Cooman et al., 2013). De behandeling van *H. suis* infecties bij varkens met antibiotica is in het licht van de huidige resistentieproblematiek niet verantwoord. Vaccinatie zou een goed alternatief zijn, maar hier moet nog verder onderzoek op gebeuren (Flahou et al., 2009; Haesebrouck et al., 2009a).

Vele andere infectieuze oorzaken, zoals *Ascaris suum* (Gaafar et al., 1972; Qureshi et al., 1978), porcien circovirus type 2 (Corrêa et al., 2008) en fermentatieve bacteriën (Krakowa et al., 1998) worden hier en daar in de literatuur aangehaald. Spijtig genoeg werd er hierover slechts weinig onderzoek gedaan en blijken deze onderzoeken vaak verouderd. Een degelijke conclusie hieromtrent maken is dan ook onmogelijk.

Zeer fijne partikels aanwezig in het voeder hebben een negatieve invloed op de maagintegriteit vermoedelijk doordat deze partikels de maaginhoud meer vloeibaar maken met verlies van de pH gradiënt tot gevolg. Deze zeer fijne partikels worden onder andere veroorzaakt door het intensief malen van voeder of door het pelleting proces. Het grote probleem hierbij is dat het net dit fijn gemalen voeder en deze pellets zijn die de beste voederconversie en gewichtsaanzet veroorzaken. Hetzelfde principe geldt voor vezelarm voeder (Millet et al., 2012; Cappai et al., 2013). Men zal dus moeten afwegen of de economisch voordelen van deze voeders opwegen tegen de negatieve impact op de maagmucosa. De aanwezigheid van maagulcera veroorzaken namelijk ook een daling in de gewichtsaanzet en kunnen zelf acute sterfte tot gevolg hebben (Elbers et al., 1995; Friendship, 2006). Of een minimum aan grove partikels de ontwikkeling van ulcera kan tegengaan is niet duidelijk, daar

de verschillende onderzoekers elkaar op dit punt tegenspreken (Liesner et al., 2008; Millet et al., 2012). Verder zijn alle oorzaken die een onderbreking van de voederopname veroorzaken risicofactoren voor de ontwikkeling van maagulcera. Hierbij dienen vooral infectieuze ziekten, transport en vasten voor het slachten vermeld te worden (Friendship et al., 1997). Met een goed management kan men in deze context al een grote vooruitgang boeken.

Hoewel is aangetoond dat cortisol geen direct effect heeft op de ontwikkeling van ulcera (Jensen et al., 1995), en stress dus geen primaire factor is, blijken bepaalde stressreacties toch te leiden tot een verhoogd aantal maaglesies (Hessing et al., 1992; Amory et al., 2006). Vermoedelijk wordt dit veroorzaakt doordat stress in veel gevallen een verlaagde voederopname tot gevolg heeft.

Een strobedding zou voor de maagintegriteit de beste huisvesting zijn. Het stro zou enerzijds fungeren als verrijking van de omgeving en anderzijds als toegevoegde vezel bij het voeder (Amory et al., 2006). Aangezien verrijking van de omgeving sinds 2003 bij wet verplicht is, zou men bij gebruik van stro dus een dubbel positief effect hebben. Helaas is deze bevinding theoretisch mooi, maar voor de intensieve varkenshouderij waarschijnlijk geen optie. De mestproblematiek waarmee men reeds jaren kampt, zou er namelijk nog dramatischer door worden. Daarbij komen nog eens de kosten van het stro en het vele onderhoud, waardoor dit ook economisch niet aantrekkelijk is voor de moderne varkenshouder.

De bestrijding van maagulcera staat nog niet op punt, dit is voornamelijk te wijten aan het feit dat het een multifactoriële aandoening is en de pathogenese nog onvolledig gekend is. Bovendien zijn maagulcera vooral geassocieerd met economisch gunstige factoren, waardoor de preventie en behandeling hiervan niet steeds even eenvoudig blijkt. Men zal er naar moeten streven een goed evenwicht te vinden tussen economische en welzijnsoverwegingen. Doordat de behandeling van maagulcera duur en vaak niet effectief is zullen varkens onder praktijkomstandigheden amper behandeld worden (Friendship, 2006). Preventie is en blijft dus het belangrijkste punt in de bestrijding van deze aandoening en hierbij kan de dierenarts een belangrijke rol spelen.

REFERENTIELIJST

- Amory J.R., Mackenzie A.M., Pearce G.P. (2006). Factors in the housing environment of finisher pigs associated with the development of gastric ulcers. *Veterinary record* 158, 260-264.
- Andrews J.S., Connelly J.W. (1944). Lesions associated with larvae of the blow fly in the stomach of a pig. *Veterinary medicine* 39, 312.
- Ange K.D., Eisemann J.H., Argenzio R.A., Almond G.W., Blikslager A.T. (2000). Effects of feed physical form and buffering solutes on water disappearance and proximal stomach pH in swine. *Journal of animal science* 78, 2344-2352.
- Ayles H.L., Friendship R.M., Bubenik G.A., Ball R.O. (1999). Effect of feed particle size and dietary melatonin supplementation on gastric ulcers in swine. *Canadian journal of animal science* 79, 179-185.
- Baele M., Decostere A., Vandamme P., Ceelen L., Hellemans A., Mast J., Chiers K., Ducatelle R., Haesebrouck F. (2008). Isolation and characterization of *Helicobacter suis* sp. nov. from pig stomachs. *International journal of systematic and evolutionary microbiology* 58, 1350-1358.
- Barbosa A.J.A., Silva J.C.P., Nogueira A.M.M.F., Paulino E., Miranda C.R. (1995). Higher incidence of *Gastrosprillum* sp. in swine with gastric ulcer of the pars oesophagea. *Veterinary pathology* 32, 134-139.
- Bracarense A. P. F. R. L., Yamasaki L., Silva E. O., Oliveira R. L., Alfieri A. A. (2013). *Helicobacter* spp. infection induces changes in epithelial proliferation and E-cadherin expression in the gastric mucosa of pigs. *Journal of comparative pathology* 149, 402-409.
- Bubenik G.A., Ayles H.L., Friendship R.M., Brown G.M., Ball R.O. (1998). Relationship between melatonin levels in plasma and gastrointestinal tissues and the incidence and severity of gastric ulcers in pigs. *Journal of pineal research* 24, 62-66.
- Cantet F., Magras C., Marais A., Federighi M., Megraud F. (1999). *Helicobacter* species colonizing pig stomach: Molecular characterization and determination of prevalence. *Applied and environmental microbiology* 65, 4672-4676.
- Cappai M.G., Picciau M., Pinna W. (2013). Ulcerogenic risk assessment of diets for pigs in relation to gastric lesion prevalence. *BMC Veterinary research* 9: 36.
- Choi Y.K., Han J.H., Joo H.S. (2001). Identification of novel *Helicobacter* species in pig stomachs by PCR and partial sequencing. *Journal of clinical microbiology* 39, 3311-3315.
- Corrêa A.M.R., Zlotowski P., Barcellos D.E.S.N., Cruz C.E.F., Driemeier D. (2008). Gastric ulcers in pigs affected with postweaning multisystemic wasting syndrome. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 28, 601-605.
- De Bruyne E., Flahou B., Chiers K., Meyns T., Smitha K., Vermoote M., Pasmans F., Millet S., Dewulf J., Haesebrouck F., Ducatelle R. (2012). An experimental *Helicobacter suis* infection causes gastritis and reduced daily weight gain in pigs. *Veterinary microbiology* 160, 449-454.
- De Cooman L., Flahou B., Houf K., Smet A., Ducatelle R., Pasmans F., Haesebrouck F. (2013). Survival of *Helicobacter suis* bacteria in retail pig meat. *International journal of food microbiology* 166, 164-167.

- De Groote D., Ducatelle R., van Doorn L.J., Tilmant K., Verschuuren A., Haesebrouck F. (2000). Detection of "*Candidatus Helicobacter suis*" in gastric samples of pigs by PCR: Comparison with other invasive diagnostic techniques. *Journal of clinical microbiology* 38, 1131-1135.
- Dodd D.C. (1960). Hyostrongylosis and gastric ulceration in the pig. *N Z Veterinary journal* 8, 100-103.
- Eisemann J.H., Argenzio R.A. (1999). Effects of diet and housing density on growth and stomach morphology in pigs. *Journal of animal science* 77, 2709-2714.
- Eisemann J.H., Morrow M., See T., Davies P.R., Zering K. (2002). Effect of feed withdrawal prior to slaughter on prevalence of gastric ulcers in pigs. *Journal of the American veterinary medical association* 220, No 4, 503-506.
- Elbers A.R.W., Hessing M.J.C., Tielen M.J.M., Vos J.H. (1995). Growth and esophagogastric lesions in finishing pigs offered pelleted feed ad-libitum. *Veterinary record* 136, 588-590.
- Engstrand L., Rosberg K., Hubinette R., Berglindh T., Rolfsen W., Gustavson S. (1992). Topographic mapping of *Helicobacter pylori* colonization in long-term infected pigs. *Infection and immunity* 60, 653-656.
- Flahou B., Hellemans A., Meyns T., Duchateau L., Chiers K., Baele M., Pasmans F., Haesebrouck F., Ducatelle R. (2009). Protective immunization with homologous and heterologous antigens against *Helicobacter suis* challenge in a mouse model. *Vaccine* 27, 1416-1421.
- Friendship R.M., Deen J. (1997). Treatment and control of gastric ulcers. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 19, S234-S237.
- Friendship R.M., Melnichouk S.I., Dewey C.E. (2000). The use of omeprazole to alleviate stomach ulcers in swine during periods of feed withdrawal. *The Canadian veterinary journal* 41, 925-928.
- Friendship R.M. (2004). Gastric ulceration in swine. *Journal of swine health and production* 12, 34-35.
- Friendship R.M. (2006). Gastric ulcers. In: Straw B.E., Zimmerman J., D'Allaire S. & Taylor D.J. (Editors), *Diseases of Swine*, 9th edition, 891-899. Blackwell Publishing, Ames, Iowa.
- Gaafar S.M., Keittevuti B. (1972). Experimental induction of esophagogastric ulcers with inoculations of *Ascaris suum* eggs in swine. *Gastroenterology* 63, 423-426.
- Grasso G.M., Sammarco L.M., Ripabelli G., Ruberto A., Iannitto G. (1995). In situ mapping of urease-positive areas in porcine gastric mucosa. *Microbios* 82, 245-249.
- Grasso G.M., Ripabelli G., Sammarco M.L., Ruberto A., Iannitto G. (1996). Prevalence of *Helicobacter*-like organisms in porcine gastric mucosa: a study of swine slaughtered in Italy. *Comparative immunology microbiology and infectious diseases* 19, 213-217.
- Guise H.J., Carlyle W.W.H., Penny R.H.C. (1997). Gastric ulcers in finishing pigs: their prevalence and failure to influence growth rate. *Veterinary record* 141, 563-566.
- Haesebrouck F., Pasmans F., Flahou B., Chiers K., Baele M., Meyns T., Decostere A., Ducatelle R. (2009a). Gastric *Helicobacters* in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clinical microbiology reviews* 22, 202-223.

- Haesebrouck F., Pasmans F., Flahou B., Meyns T., Vermoote M., Kumar S., Chiers K., Decostere A., Ducatelle R. (2009b). Bacteriën van huisdieren als oorzaak van maagklachten bij de mens. Vlaams diergeneeskundig tijdschrift, 78, 295-299.
- Handlin D.L., Ballington D.A., Skelley G.C., Crook L., Johnston W.E. (1972). Effect of space restriction and ration on the incidence of stomach ulcers in swine. Journal of animal science 35, 767-771.
- Häni H., Indermühle N.A. (1979). Esophagogastric ulcers in Swine infected with *Ascaris suum*. Veterinary pathology 16, 617-618.
- Hellemans A., Decostere A., Haesebrouck F., Ducatelle R. (2005). Evaluation of antibiotic treatment against "*Candidatus Helicobacter suis*" in a mouse model. Antimicrobial agents and chemotherapy 49, 4530-4535.
- Hellemans A., Chiers K., Decostere A., De Bock M., Haesebrouck F., Ducatelle R. (2007a). Experimental Infection of Pigs with '*Candidatus Helicobacter suis*'. Veterinary research communications 31, 385-395.
- Hellemans A., Chiers K., Maes D., De Bock M., Decostere A., Haesebrouck F., Ducatelle R. (2007b). Prevalence of '*Candidatus Helicobacter suis*' in pigs of different ages. Veterinary record 161, 189-192.
- Hessing M.J.C., Geudeke M.J., Scheepens C.J.M., Tielen M.J.M., Schouten W.G.P., Wiepkema P.R. (1992). Slijmvliesveranderingen in de pars oesophagea bij varkens: prevalentie en de invloed van stress. Tijdschrift voor diergeneeskunde 15/16, 445-450.
- Jensen K.H., Pedersen L.J., Nielsen E.K., Heller K.E., Ladewig J., Jorgensen E. (1995). Intermittent stress in pigs: Effects on behavior, pituitary-adrenocortical axis, growth, and gastric ulceration. Physiology and behavior 59, 741-748.
- Joosten M., Flahou B., Meyns T., Smet A., Arts J., De Cooman L., Pasmans F., Ducatelle R., Haesebrouck F. (2013). Case report: *Helicobacter suis* infection in a pig veterinarian. Helicobacter 18, 392-396.
- Jubb K.V.F., Kennedy P.C. (1970). Pathology of domestic animals 2nd edition 2, 75.
- Kopinski J.S., Fogarty R., McVeigh J. (2007). Effect of s-methylmethionine sulphonium chloride on oesophagogastric ulcers in pigs. Australian veterinary journal 85, 362-367.
- Kowalczyk T. (1975). Gastric ulcers. In: Dunne H.W., Leman A.D. (Editors) Diseases of swine 4th edition 53, 978-1010. Iowa State University Press, Ames.
- Krakowka S., Eaton K.A., Rings D.M., Argenzio R.A. (1998). Production of gastroesophageal erosions and ulcers (GEU) in gnotobiotic swine monoinfected with fermentative commensal bacteria and fed high-carbohydrate diet. Veterinary pathology 35, 274-282.
- Kusters J.G., van Vliet A.H.M. Kuipers E.J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clinical microbiology reviews 19, 449-490.
- Lawrence B.V., Anderson D.B., Adeola O., Cline T.R. (1998). Changes in pars esophageal tissue appearance of the porcine stomach in response to transportation, feed deprivation, and diet composition. Journal of animal science 76, 788-795.

- Liesner V.G., Taube V., Leonhard-Marek S., Beineke A., Kamphues J. (2008). Integrity of gastric mucosa in reared piglets – effects of physical form of diets (meal/pellets), pre-processing grinding (coarse/fine) and addition of lignocellulose (0/2.5 %). *Journal of animal physiology and animal nutrition* 93, 373-380.
- Melnichouk S.I., Friendship R.M., Dewey C.E., Bildfell R.J., Smart N.L. (1999). *Helicobacter*-like organisms in the stomach of pigs with and without gastric ulceration. *Swine health and production* 7, 201-205.
- Millet S., Kumar S., De Boever J., Meyns T., Aluwé M., De Brabander D., Ducatelle R. (2012). Effect of particle size distribution and dietary crude fibre content on growth performance and gastric mucosa integrity of growing-finishing pigs. *The veterinary journal* 192, 316-321.
- Morgner A., Bayerdörffer E., Meining A., Stolte M., Kroher G. (1995). *Helicobacter heilmannii* and gastric cancer. *Lancet* 346, 511-512.
- Nielsen E.K., Ingvarsen K.L. (2000). Effect of cereal type, disintegration method and pelleting on stomach content, weight and ulcers and performance in growing pigs. *Livestock production science* 66, 271-282.
- O'Brien J.J. (1986). Gastric ulcers. In: Leman A.D., Straw B., Glock R.D., Mengeling W.L., Penny R.H.C., Scholl E. (Editors) *Diseases of swine*, 6th edition, 725-737. Iowa State University Press, Ames.
- O'Brien J. J. (1992). Gastric ulcers. In: Leman A.D., Straw B.E., Mengeling W.L., D'Allaire S., and Taylor D.J. (Editors) *Diseases of Swine*, 7th edition, 680–691. Iowa State University Press, Ames.
- Park J.H., Lee B.J., Lee Y.S., Park J.H. (2000). Association of tightly spiraled bacterial infection and gastritis in pigs. *Journal of veterinary medical science* 62, 725-729.
- Pickett R.A., Fugate W.H., Harrington R.B., Perry T.W., Curtin T.M. (1969). Influence of feed preparation and number of pigs per pen on performance and occurrence of esophagogastric ulcers in swine. *Journal of animal science* 28, 837-841.
- Potkins Z.V., Lawrence T.L.J., Thomlinson J.R. (1989). Oesophagogastric parakeratosis in the growing pig – effects of the physical form of barley-based diets and added fibre. *Research in veterinary science* 47, 60-67.
- Proietti P.C., Bietta A., Brachelente C., Lepri E., Davidson I., Franciosini M.P. (2010). Detection of *Helicobacter spp.* in gastric, fecal and saliva samples from swine affected by gastric ulceration. *Journal of veterinary science* 11, 221-225.
- Queiroz D.M.M., Rocha G.A., Mendes E.N., Lage A.P., Carvalho A.C.T., Barbosa A.J.A. (1990). A spiral microorganism in the stomach of pigs. *Veterinary microbiology* 24, 199-204.
- Queiroz D.M.M., Rocha G.A., Mendes E.N., deMoura S.B., deOliveira A.M.R., Miranda D. (1996). Association between *Helicobacter* and gastric ulcer disease of the pars esophagea in swine. *Gastroenterology* 111, 19-27.
- Qureshi S.R., Olander H.J., Gaafar S.M. (1978). Esophagogastric ulcers associated with *Ascaris suum* infestation in swine. *Veterinary pathology* 15, 353-357.
- Rainsford K.D., Stetsko P.I., Sirko S.P., Debski S. (2003). Gastrointestinal mucosal injury following repeated daily oral administration of conventional formulations of indometacin and other non-

steroidal anti-inflammatory drugs to pigs: a model for human gastrointestinal disease. *Journal of pharmacy and pharmacology* 55, 661-668.

- Ramis G., Gómez S., Pallarés F.J., Muñoz A. (2004). Influence of farm size on the prevalence of oesophagogastric lesions in pigs at slaughter in south-east Spain. *Veterinary record* 155, 210-213.
- Ramis G., Gómez S., Pallarés F.J., Muñoz A. (2005). Comparison of the severity of esophagogastric, lung and limb lesions at slaughter in pigs reared under standard and enriched conditions. *Animal welfare* 14, 27-34.
- Regina D.C., Eisemann J.H., Lang J.A., Argenzio R.A. (1999). Changes in gastric contents in pigs fed a finely ground and pelleted or coarsely ground meal diet. *Journal of animal science* 77, 2721-2729.
- Robertson I.D., Accioly J.M., Moore K.M., Driesen S.J., Pethick D.W., Hampson D.J. (2002). Risk factors for gastric ulcers in Australian pigs at slaughter. *Preventive veterinary medicine* 53, 293–303.
- Roosendaal R., Vos J.H., Roumen T., van Vugt R., Cattoli G., Bart A., Klaasen H.L.B.M., Kuipers E.J., Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Kusters J.G. (2000). Slaughter pigs are commonly infected by closely related but distinct gastric ulcerative lesion-inducing *gastrospirilla*. *Journal of clinical microbiology* 38, 2661-2664.
- Sapierynski R., Fabisiak M., Kizerwetter-Swida M., Cywinska A. (2007). Effect of *Helicobacter* sp. infection on the number of antral gastric endocrine cells in swine. *Polish journal of veterinary sciences* 10, 65-70.
- Silva J.C.P., Santos J.L., Barbosa A.J.A. (2002). Gastrinaemia, tissue gastrin concentration and G cell density in the antral mucosa of swine with and without gastric ulcer of the pars oesophagea. *Journal of comparative pathology*, 126, 235-237.
- Smith V.G., Leman A.D., Seaman W.J., VanRavenswaay F. (1991). Pig weaning weight and changes in hematology and blood chemistry of sows injected with recombinant porcine somatotropin during lactation. *Journal of animal science* 69, 3501-3510.
- Swaby H., Gregory N.G. (2012). A note on the frequency of gastric ulcers detected during post-mortem examination at a pig abattoir. *Meat science* 90, 269-271.
- Szeredi L., Palkovics G., Solymosi N., Tekes L., Mehesfalvi J. (2005). Study on the role of gastric *Helicobacter* infection in gross pathological and histological lesions of the stomach in finishing pigs. *Acta veterinaria hungarica* 53, 371-383.
- Takeuchi K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World journal of gastroenterology* 18, 2147-2160.
- Utriainen M., Hanninen M.L. (1998). Detection of *Helicobacter*-like bacteria in porcine gastric biopsy samples by amplification of 16S rRNA, ureB, vacA and cagA genes by PCR. *Veterinary research communications* 22, 373-383.
- Van den Bulck K., Decostere A., Baele M., Driessen A., Debonne J.C., Burette A., Stolte M., Ducatelle R., Haesebrouck F. (2005). Identification of non-*Helicobacter pylori* spiral organisms in gastric samples from humans, dogs, and cats. *Journal of clinical microbiology* 43, 2256-2260.

- Wallin R.F., Huber W.G., Jensen A.H. (1968). Esophagogastric ulcers in swine fed diets high in corn starch. *Cornell veterinarian* 59, 561-569.
- Wesoloski G.D., Jensen A.H., Ladwig V.D., Grosser H. (1975). Effects of different concentrations of corn oil, magnesium sulphate and oat hulls in a porcine ulcerogenic ration. *American journal of veterinary research* 36, 773-775.
- Wondra K.J., Hancock J.D., Behnke K.C., Hines R.H., Stark C.R. (1995). Effects of particle size and pelleting on growth performance, nutrient digestibility, and stomach morphology in finishing pigs. *Journal of animal science* 73, 757-763.