

Aus der
Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie
Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

**Paralytischer Ileus und Reperfusionstörung
beim Pferd
Literaturübersicht und retrospektive Fallanalyse**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Stefanie Siciliano
Tierärztin aus Ravensburg

Berlin 2008

Journal-Nr. 3222

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. Leo Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Arthur Grabner
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Holger Martens
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Eberhard Schein

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Horses; horse diseases; digestive disorders; gastrointestinal disease; intestinal motility; therapy

Tag der Promotion: 28.10.2008

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-86664-514-1

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2008

Dissertation, Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Coverbild © © Martyn Starkey - Fotolia.com

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© mensch und buch verlag 2008

Nordendstr. 75 - 13156 Berlin – 030-45494866

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie

INHALT

A. Einleitung.....	1
B. Literaturübersicht	2
1. Informationsübertragung im Gastrointestinaltrakt.....	2
1.1. Rezeptoren.....	2
1.2. Transmitter und ihre Rezeptoren im equinen Gastrointestinaltrakt.....	3
1.3. Steuerung der gastrointestinalen Motilität	9
1.3.1. Myogene Kontrolle	10
1.3.2. Enterisches Nervensystem.....	11
1.3.3. Vegetatives Nervensystem	13
2. Physiologische Motilität des Magen-Darm-Traktes	14
2.1. Physiologische Passagezeiten	14
2.2. Motilitätsmuster des equinen Gastrointestinaltrakts.....	15
2.3. Magenmotorik	15
2.4. Dünndarmmotorik	16
2.5. Dickdarmmotorik.....	17
3. Methoden zur Beurteilung der Darmtätigkeit.....	20
3.1. In Vivo.....	20
3.1.1. Elektromyographie und Druckmessung.....	20
3.1.2. Bestimmung der Darmpassagezeit mit Markern	20
3.1.3. Fistulierung bestimmter Darmabschnitte	21
3.1.4. Sonographie	21
3.1.5. Auskultation der Darmgeräusche.....	21
3.2. In Vitro.....	22
4. Pathophysiologie.....	23
4.1.1. Pathogenese der ischämischen Schädigung der Darmzellen.....	24
4.1.2. Pathohistologie.....	25
4.2. Reperfusionstörung	26
4.2.1. Pathogenese der Reperfusionstörung.....	26
4.3. Paralytischer Ileus.....	27
4.3.1. Pathogenese des Paralytischen Ileus.....	28
5. Klinisches Bild des Paralytischen Ileus.....	33
6. Therapie des Paralytischen Ileus	34
6.1. Dekompression des Magens.....	34

6.2. Infusionstherapie	35
6.3. Pharmakotherapie	35
6.3.1. Analgetika	35
6.3.2. Spasmolytika.....	38
6.3.3. Prokinetika	39
6.3.3.1. Parasympathomimetika.....	39
6.3.3.2. Sympatholytika.....	42
6.3.3.3. Serotonin(5-HT)rezeptor-Agonisten	43
6.3.3.4. Dopaminrezeptor-Antagonisten.....	47
6.3.3.5. Motilinrezeptor-Agonisten	47
6.3.3.6. Lokalanästhetika.....	49
C. Eigene Untersuchungen.....	51
2. Methodik	53
3. Ergebnisse.....	56
3.1. Anamnese	56
3.1.1. Kolikdauer vor Einlieferung in die Klinik.....	56
3.1.2. Medikamentöse Vorbehandlung durch den einweisenden Tierarzt.....	57
3.2. Diagnose	58
3.2.1. Betroffener Abschnitt des Gastrointestinaltraktes.....	58
3.2.2. Primäre Diagnose.....	59
3.3. Magensondierung.....	62
3.3.1. Refluxmenge	62
3.4.2. Zeitpunkt der ersten positiven Magensondierung	62
3.4. Labordiagnostische Untersuchungen	63
3.4.1. Hämatokrit	63
3.4.2. Plasmagesamtprotein.....	66
3.4.3. Hämatokrit und Plasmagesamtprotein	66
3.4.4. Basenexzess	67
3.5. Operationsbefunde in den Untergruppen 2 und 3.....	68
3.5.1. Operationsdauer.....	68
3.5.2. Makroskopische Beurteilung des Darms	69
3.5.3. Operative Eingriffe	70
3.6. Postoperative Befunde der Untergruppen 2 und 3.....	71
3.6.1. Postoperative Komplikationen	71
3.6.2. Erster Kotabsatz p. op.....	72

3.7. Pharmakotherapie mit Prokinetika	72
3.7.1. Verwendete Pharmaka	72
3.7.2. Applikationsmethode	73
3.7.3. Dosierungsfrequenz und Anwendungsdauer	73
3.8. Aufenthaltsdauer in der Klinik	74
3.9. Letalität	75
3.9.1. Krankheitsausgang	75
3.9.2. Letalität und Diagnose	75
3.9.3. Letalitätsaspekte der Untergruppen 2 und 3	77
3.9.3.1. Letalität in Bezug auf die Art des operativen Eingriffs	77
3.9.3.2. Zeitpunkt der Euthanasie in Bezug auf die Operation	78
3.9.3.3. Letalität und postoperative Komplikationen	79
3.10. Falldarstellung der Patienten aus Untergruppe 1	80
3.10.1. Anamnese und klinische und labordiagnostische Einganguntersuchung	80
3.10.2. Weiterer Verlauf und prokinetische Pharmakotherapie	81
D. Diskussion	83
1. Signalement der Patienten	83
2. Inzidenz	83
3. Einteilung in Untergruppen	84
4. Ergebnisse der konservativ therapierten Ileuspatienten	84
4.1. Letalität	85
4.2. Rückschlüsse auf die Pathogenese	85
4.3. Prokinetische Pharmakotherapie	88
5. Ergebnisse der Pferde mit postoperativem Ileus	89
5.1. Risikofaktoren	89
5.2. Letalität	95
5.3. Rückschlüsse auf die Pathogenese	98
5.4. Prokinetische Pharmakotherapie	100
E. Zusammenfassung	104
F. Summary	106
G. Literaturverzeichnis	108

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Acepromazin
AT	Atropin
ATP	Adenosintriphosphat
BER	basaler elektrischer Rhythmus
BET	Bethanechol
BUS	N-Butylscopolamin
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CIS	Cisaprid
DET	Detomidin
DOM	Domperidon
DTI	Dauertropfinfusion
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
FM	Flunixin meglumin
GIP	gastric inhibitory polypeptide
h	Stunden
ICC	interstitielle Cajalzellen (interstitial cells of Cajal)
i.m.	intra muskulär
i. OP	intra operationem
ISA	irregular spiking activity
i.v.	intra venös
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
l	Liter
MCP	Metoclopramid
MET	Metamizol
mg	Milligramm
min	Minute

ml	Milliliter
MMC	migrating myoelectric complex
NANC	nichtadrenerg-nichtcholinerg
NEO	Neostigmin
NKA	Neurokinin A
NKB	Neurokinin B
NO	Stickstoffmonoxid
NSA	nil spiking activity
NSAID	nichtsteroidales Antiphlogistikum
NSS	Nasenschlundsonde
PB	Phenylbutazon
PE	proximale Enteritis
PI	paralytischer Ileus
POI	postoperativer Ileus
Post OP	post operationem
RSA	regular spiking activity
SP	Substanz P
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
XYL	Xylazin
YOH	Yohimbin
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Die Verschaltung des peristaltischen Reflexes (aus ENGELHARDT, BREWES 2000).....	12
Abb. 2:	Pacemaker aus der Muskulatur des großen Colons (aus REED, BAYLY 1998).....	18
Abb. 3:	Behandlungsmethode aller stationär behandelten Kolikern.....	51
Abb. 4:	Schema des Boxplots	54
Abb. 5:	Krankheitsdauer vor Einlieferung in die Klinik in Stunden.....	56
Abb. 6:	Lokalisation der Primärerkrankung.....	58
Abb. 7:	Anatomische Lokalisation der Läsion.....	59
Abb. 8:	Refluxmenge innerhalb 24 h nach der ersten positiven Magensondierung	62
Abb. 9:	Zeitpunkt der ersten positiven postoperativen Magensondierung post OP	63
Abb. 10:	Hämatokritwerte der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung aufgeteilt hinsichtlich der Untergruppen-Zugehörigkeit.....	64
Abb. 11:	Hämatokritwerte und Krankheitsdauer der Untergruppen.....	64
Abb. 12:	Hämatokritwerte der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung aufgeteilt hinsichtlich der Rassezugehörigkeit.....	65
Abb. 13:	Plasmagesamtprotein der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung der Untergruppen	66
Abb. 14:	Darstellung der Hämatokritwerte in Korrelation auf das Plasmagesamtprotein	67
Abb. 15:	Basenexzesswerte der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung der Untergruppen	67
Abb. 16:	Operationsdauer.....	68
Abb. 17:	Makroskopische Beurteilung des Darms i. op.....	69
Abb. 18:	Aufenthaltsdauer der geheilt entlassenen Ileuspatienten in der Klinik	74
Abb. 19:	Letalität hinsichtlich durchgeführter Operationsmethode	77
Abb. 20:	Zeitpunkt der Euthanasie post OP.....	78
Abb. 21:	Strangulierende Dünndarmerkrankung - Volvulus jejuni (aus ACVS, FIGURE 10).....	90
Abb. 22:	Abdominozentese in der Linea alba (aus GRABNER 2007).....	94

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Übersicht über die medikamentöse Vorbehandlung der Hauptgruppe.....	57
Tab. 2:	Diagnosen der Untergruppe 1 nach rektaler Untersuchung und Magensondierung.....	59
Tab. 3:	Operationsdiagnosen der Untergruppen 2 und 3	60
Tab. 4:	Operative Eingriffe bei Pferden der Untergruppen 2 und 3	70
Tab. 5:	Darstellung der durchgeführten Operationstechnik mit der entsprechenden Diagnose	70
Tab. 6:	Postoperative Komplikationen	71
Tab. 7:	Angaben über Kotabsatz in den ersten 24 h p. op.	72
Tab. 8:	Übersicht über die applizierten Prokinetika.....	72
Tab. 9:	Angewandte Applikationsmethode	73
Tab. 10:	Übersicht über den Krankheitsausgang	75
Tab. 11:	Letalität in Bezug auf die postoperativen Komplikationen.....	79
Tab. 12:	Klinische und labordiagnostische Eingangsuntersuchung.....	80
Tab. 13:	Weiterer Verlauf und Behandlung mit Prokinetika.....	81

A. Einleitung

Der paralytische Ileus ist definiert als ein Verlust der propulsiven Motilität des Gastrointestinaltraktes und tritt bei Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie Obstruktionen, Peritonitis, Proximaler Jejunitis und der Graskrankheit auf. Und obwohl sich die Operations- und Narkosemethoden stark verbessert haben, ist der postoperative Ileus immer noch die am häufigsten auftretende Komplikation nach chirurgischen Eingriffen im Bereich der Bauchhöhle. Nach RAKESTRAW (2002) sind 40% der Todesfälle nach einer Kolikoperation dem Paralytischen Ileus zuzuschreiben. Bis heute sind die pathophysiologischen Gründe für das Entstehen eines paralytischen Ileus nicht eindeutig geklärt. Als Folge daraus ergibt sich auch, dass unterschiedliche Ansichten hinsichtlich der prokinetischen Pharmakotherapie des paralytischen Ileus bestehen.

Die Literaturübersicht dieser Arbeit gibt einen Überblick über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse über Physiologie und Pathologie der gastrointestinalen Motilität des Pferdes. Mit den Kenntnissen über die Informationsübertragung im Magendarmtrakt und der Steuerung der gastrointestinalen Motilität wird klar, dass es viele Angriffspunkte für eine Beeinflussung der gastrointestinalen Motorik gibt: einerseits in der Pathogenese des paralytischen Ileus, andererseits in der pharmakologischen Beeinflussung dieser Motilitätsstörung. Diese Arbeit stellt die aktuellen Theorien zur Pathogenese des paralytischen Ileus dar. Anhand von bereits durchgeführten Untersuchungen soll besonders der Einfluss von histopathologischen und biochemischen Veränderungen während intestinaler Ischämie und Reperfusion auf die Entstehung des paralytischen Ileus erläutert werden. Ein Überblick über die derzeit eingesetzten Analgetika und Prokinetika erfolgt unter besonderer Beachtung ihrer Wirksamkeit auf die Motilität des Gastrointestinaltraktes.

Diese retrospektive Studie zeigt das Auftreten eines paralytischen Ileus an der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin in den Jahren 2000 bis 2006 sowie den Einsatz von Prokinetika in der Therapie dieser Motilitätsstörung auf. Anhand der Ergebnisse aus dieser retrospektiven Analyse und den Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur sollen Hinweise auf die Pathogenese des paralytischen Ileus erarbeitet werden. Bisher wurden nur wenige klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von Prokinetika durchgeführt. Aus diesem Grund ist es eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit zu überprüfen, ob aus der aktuellen Literatur heraus und den Resultaten der vorliegenden Fallanalyse die Erarbeitung einer zielgerichteten prokinetischen Pharmakotherapie des paralytischen Ileus möglich ist.

B. Literaturübersicht

1. Informationsübertragung im Gastrointestinaltrakt

1.1. Rezeptoren

Durch die Bindung spezifischer Liganden (z. B. Neurotransmitter, Hormone, Mediatoren, oder auch Pharmaka) an einen Rezeptor werden bestimmte Signale vermittelt (PSCHYREMBEL 2004).

Rezeptortypen

Die Rezeptoren der interzellulären Kommunikation können in vier Gruppen gegliedert werden:

I. ligandenaktivierte Ionenkanäle oder ionotrope Rezeptoren:

Durch die Bindung eines Transmitters bzw. Liganden können Ionenkanäle geöffnet oder geschlossen werden. Eine entscheidende Rolle spielt dies im Ablauf der Erregungsübertragung an exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen der motorischen Endplatte. Signalerkennung und –übersetzung finden hier in einem Makromolekül statt, die rezeptorvermittelte Wirkung tritt innerhalb von Millisekunden ein. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise die Nicotinrezeptoren für Acetylcholin, die ionotropen Glutamatrezeptoren und der GABA-Rezeptor (FICHTEL, FÜLGRAFF et al. 1998).

II. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren:

Die Rezeptoren übertragen ihre vom Liganden ausgelöste Konformationsänderung auf G-Proteine (Guanin-Nucleotid-bindende Proteine), mit denen sie in der Membran vergesellschaftet sind. Eine Aktivierung der G-Proteine durch einen ligandenträgenden Rezeptor führt zur Weiterleitung des Signals. Es können Ionenkanäle geöffnet oder geschlossen, oder auch Membranenzyme aktiviert werden (KARLSON, DOENECKE, KOOLMAN 1994). Die Informationsübertragung läuft hier über drei separate Makromoleküle: Rezeptor, G-Protein, Effektor. Der Wirkungseintritt liegt im Bereich von Minuten. Beispiele hierfür sind die Muscarinrezeptoren für Acetylcholin, die Adrenozeptoren für Noradrenalin und Adrenalin, sowie die meisten Serotoninrezeptoren (FICHTEL, FÜLGRAFF et al. 1998). Im Gastrointestinaltrakt gehören die meisten Rezeptoren für Neurotransmitter der Peptidklasse zu dieser Gruppe (SCHNEIDER, SAYEGH 2002).

III. Rezeptor-Tyrosinkinasen:

Auf der extrazellulären Seite werden die Liganden gebunden. Dadurch wird an der cytoplasmatischen Seite eine Enzymdomäne aktiviert, meist eine Tyrosinkinase (KARLSON, DOENECKE, KOOLMAN 1994). Zu diesem Typ gehören zum Beispiel der Insulin-Rezeptor und der Rezeptor für Immunglobulin E (FICHTEL, FÜLGRAFF et al. 1998).

IV. intrazelluläre Rezeptoren:

Diese Rezeptoren sind nicht membrangebunden. Über sie kann unter anderem die Genexpression reguliert werden. Beispiele hierfür sind die Rezeptoren für lipophile Hormone wie Steroide und Thyroxin, oder lipophile Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO), die leicht die Zellmembran passieren können (FICHTEL, FÜLGRAFF et al. 1998).

1.2. Transmitter und ihre Rezeptoren im equinen Gastrointestinaltrakt

Der Gastrointestinaltrakt besitzt eine Vielfalt an signalübertragenden Substanzen, welche die vielen unterschiedlichen Funktionsmechanismen koordinieren und regulieren (SCHNEIDER, SAYEGH 2002). Es werden mehr als 25 Neurotransmitter oder neuromodulierende Substanzen im Enteralen Nervensystem vermutet (WOOD 1987). Es ist jedoch sehr schwierig, die physiologische Aufgabe der betreffenden Substanzen aufzuklären, da sie oft zu Molekülgruppen gehören, die weitreichende hormonelle und parakrine Funktionen haben, und zusätzlich als zentrale und periphere Neurotransmitter fungieren können (ROMAN, GONELLA 1987). Die Regulation der gastrointestinalen Motilität kann in ein neurales und ein hormonelles System gegliedert werden (SASAKI, YAMADA, HARA 2003). In den folgenden Abschnitten werden einige Transmitter des Enteralen Nervensystems dargestellt, von denen einerseits ein Nachweis im Magen-Darm-Trakt des Pferdes möglich war, und andererseits die physiologische Funktion weitgehend geklärt werden konnte.

Neurotransmitter

Acetylcholin

Acetylcholin gehört zur Stoffklasse der Amine. Es wird im Cytoplasma der Nervenendigungen aus Cholin und Acetyl-Coenzym A synthetisiert und in Speichervesikel aufgenommen. Die Signaltransduktion erfolgt über die exocytotische Freisetzung des Transmitters in den synaptischen Spalt und dessen Bindung an Rezeptoren in der postsynaptischen Membran (BRECHT 1975). Die Inaktivierung des freigesetzten Acetylcholins erfolgt durch die Acetylcholinesterase (STARKE 1998 a). Es gibt zwei Gruppen von Cholinrezeptoren (Rezeptoren für Acetylcholin), jeweils benannt nach dem selektiven Agonisten:

a) Nicotinrezeptoren: Sie gehören zur Typklasse I ligandengesteuerte Ionenkanäle (FICHTEL, FÜLGRAFF et al. 1998). Im somatomotorischen System sind Nicotinrezeptoren in der postsynaptischen Membran der neuromuskulären Endplatte vorhanden, sie werden als muskuläre Nicotinrezeptoren bezeichnet. Eine Stimulation durch Acetylcholin oder einen Agonisten führt über die elektromechanische Kopplung zur Kontraktion der quergestreiften Muskulatur. Nicotinerge Cholinrezeptoren an der postsynaptischen Membran vegetativer Ganglien sind Nicotinrezeptoren vom neuronalen Typ. Eine Stimulation führt hier zur Erregung postganglionärer sympathischer bzw. parasympathischer Axone. Es kommt zur Freisetzung von Noradrenalin bzw. Acetylcholin an den jeweiligen Erfolgsorganen (LÖSCHER 1996).

b) Muskarinrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Typ II). Sie kommen an allen Neuronen und Zellen vor, die parasympathisch oder durch das Darmnervensystem innerviert sind. Es gibt drei Untertypen: M₁-Rezeptoren führen zur Erregung von Nervenzellen, M₂-Rezeptoren sind besonders auf Herzmuskelzellen lokalisiert. Eine Aktivierung senkt die Sinusknotenfrequenz und die Kontraktilität. Eine Stimulation der M₃-Rezeptoren auf Drüsen- und glatten Muskelzellen führt zur Sekretion und Kontraktion (STARKE 1998 b).

Im Gastrointestinaltrakt ist Acetylcholin der dominierende exzitatorische Neurotransmitter. Die Informationsübertragung erfolgt über die Bindung an Muskarinrezeptoren auf den glatten Muskelzellen (LESTER 2004). MALONE et al. (1999) konnten an jejunalen Muskelfasern des Pferdes nachweisen, dass Acetylcholin aus dem Plexus myentericus freigesetzt wird. Auch sie bestätigten, dass Acetylcholin vorwiegend als exzitatorischer Neurotransmitter fungiert und zur Kontraktion der glatten Muskulatur führt. Ist der Tonus der Darmmuskulatur jedoch sehr hoch, stellten MALONE et al. (1999) fest, dass Acetylcholin eine Relaxation der Zirkulärmuskulatur induziert, der Effekt auf die Longitudinalmuskulatur war hingegen ausschließlich von kontraktilem Charakter. Diese unterschiedliche Reaktion weist darauf hin, dass die beiden Muskelschichten Unterschiede in ihrer Besetzung mit Neuronen und/oder Rezeptoren haben müssen (MALONE et al. 1999). Es wird vermutet, dass Acetylcholin, wie FURCHGOTT und ZAWADZKI (1980) an Blutgefäßen bereits beobachtet hatten, die Freisetzung des inhibitorischen Transmitters Stickstoffmonoxid (NO) stimuliert und somit indirekt zur Muskelrelaxation führt. Dieser natürliche inhibitorische Feedback- Mechanismus soll die kontraktilem Reaktionen einschränken und starke spastische Kontraktionen verhindern (FOX et al. 1984).

Noradrenalin

Noradrenalin ist ein wichtiger Überträgerstoff der postganglionär- sympathischen Neurone. Auch im ZNS kommt es als Transmitter vor (STARKE 1998 b). MALONE et al. (1999) konnten

Noradrenalin als bedeutenden Neurotransmitter im equinen Jejunum nachweisen. Er spielt eine große Rolle in der Regulation der glatten Muskelkontraktibilität. Die Synthese erfolgt aus der Aminosäure Tyrosin. Ein Zwischenprodukt ist Dopamin. Durch die Decarboxylierung von Dopamin entsteht Noradrenalin (KARLSON, DOENECKE, KOOLMAN 1994). Alle Rezeptoren für Noradrenalin sind G-Protein-gekoppelt. Es wird zwischen α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Adrenoceptoren unterschieden. Die α_1 -Typen kommen an vielen glatten Muskelzellen vor, und bewirken deren Kontraktion, z. B. im Bereich der Harnblase, an den Blutgefäßen, und für uns von besonderem Interesse, führen sie zur Kontraktion der Sphinkteren im Magen-Darm-Trakt. Aktivierte α_2 -Adrenoceptoren vermitteln im ZNS eine Dämpfung des Sympathikotonus, es kommt damit zur Blutdrucksenkung und zur Bradykardie (STARKE 1998 b). Im Gastrointestinaltrakt wird die glatte Muskulatur indirekt, über die Hemmung cholinergischer Neurone, durch α_2 -Rezeptoren relaxiert (WOOD 1987; YAMAMOTO et al. 1999; LESTER 2004). SELLERS et al. (1984) gelang es, α_2 -Adrenoceptoren im equinen Gastrointestinaltrakt nachzuweisen. Auch die präsynaptischen, hemmenden Autorezeptoren auf noradrenergen Neuronen gehören zum Typ α_2 (STARKE 1998 b). Beide β -Adrenoceptoren inhibieren direkt die glatte intestinale Muskulatur, und führen somit zur Relaxation (RE, BELLOLI, BADINO et al. 1997). Im Bereich des Herzens kommen vor allem β_1 -Rezeptoren vor. Eine Aktivierung durch Noradrenalin wirkt positiv chronotrop, positiv dromotrop, positiv inotrop und positiv lusitrop. Auf β_2 -Adrenoceptoren hat Noradrenalin nur eine geringe Wirkung (STARKE 1998 b).

Substanz P

Substanz P (SP) ist ein nichtadrenerger- nichtcholinerg (NANC) Neurotransmitter. Der Transmitter gehört zur Stoffklasse der Neuropeptide, und besteht aus 11 Aminosäuren (KARLSON, DOENECKE, KOOLMAN 1994). Er gehört neben Neurokinin A (NKA) und Neurokinin B (NKB) zur Familie der Tachykinine, die so genannt werden, weil sie zur schnellen Kontraktion glatter Muskulatur führen. Ihnen stehen die Bradykinine gegenüber, welche die glatte Muskulatur nur langsam kontrahieren (STARKE 1998 b). Die Informationsübertragung erfolgt hauptsächlich über die Bindung an G-Protein-gekoppelte Neurokinin1(NK)-Rezeptoren (MUSSAP, GERAGHTY, BURCHER 1993). Der NK1-Rezeptor konnte im Bereich der Beckenflexur des Colons (SONEA et al. 1997) und auch in anderen Wirkungen von SP sind vielseitig: im Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt fördert es die Kontraktion der glatten Muskulatur. Es wirkt vasodilatatorisch und stimuliert die glanduläre Sekretion (MUSSAP, GERAGHTY, BURCHER 1993). Neben anderen Cotransmittern ist es auch an der Entstehung der „neurogenen Entzündung“ beteiligt und führt zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität und zur Freisetzung von Histamin und Prostaglandinen (STARKE 1998 b).

MALONE et al. (2000) zeigten, dass Tachykinine von depolarisierten myenterischen Neuronen des Pferdes freigesetzt werden. Auch konnte SP immunhistochemisch im Plexus myentericus (MALONE et al. 2000; KOTZÉ, VAN ASWEGEN 1990) und im Plexus submucosus (KOTZÉ, VAN ASWEGEN 1990) lokalisiert werden. Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass SP (neben anderen Tachykininen) an der Regulation der Kontraktionsvorgänge im großen Colon (SELLERS et al. 1985; SONEA et al. 1997) und im Jejunum (MALONE et al. 2000) beteiligt ist. SONEA et al. (1985) konnten in ihrer Studie am Colon des Pferdes auch den vasodilatatorischen Effekt von SP beobachten. BELLOLI et al. (1994) stellten fest, dass der Dünndarm auf Tachykinine sensibler reagiert, als der Dickdarm. Weiterhin zeigten sie, dass eine Kontrolle der Darmmotilität durch Tachykinine vorwiegend auf die Zirkulärmuskulatur beschränkt ist. Dies wurde durch die Untersuchungen von MALONE et al. (2000) bestätigt: SP führte zur Kontraktion der glatten Darmmuskulatur, die zirkuläre Muskelschicht reagierte jedoch weitaus stärker als die longitudinale. Sie stellten weiterhin fest, dass SP vor allem dann aus dem Plexus myentericus freigesetzt wird, wenn die glatte Muskulatur unter einem hohen Tonus steht. Auch BARTHO et al. (1982) zeigten in ihrer Studie am Meerschweinchen-Ileum, dass bei geringem Muskeltonus die peristaltische Aktivität durch Atropin, einem Acetylcholin-Antagonisten, inhibiert werden kann. Steht die Darmmuskulatur jedoch unter einem hohen Tonus, hat die peristaltische Aktivität eine Atropin-unempfindliche Komponente. Eine Inhibition kann jedoch durch einen SP-Antagonisten erreicht werden. SP kann aber auch zur Relaxation der glatten Muskulatur führen: beim Hund bindet SP präsynaptisch an cholinerge Neurone. Eine verminderte Ach-Freisetzung führt zur Relaxation des Ileums (FOX et al. 1984). Beim Meerschweinchen konnte gezeigt werden, dass ein großer Anteil NO(Stickstoffmonoxid)-Synthase-enthaltende Neurone, ebenfalls NK1-Rezeptoren tragen (PORTBURY et al. 1996). MALONE et al. (2000) vermuten, dass beim Pferd eine SP-induzierte Inhibition der Darmmotilität über diesen Mechanismus vermittelt wird. SP spielt somit eine Rolle in der Modulation der Kontraktilität der Darmmuskulatur. Es fungiert als kontrahierender oder auch als relaxierender Neurotransmitter, abhängig von der Intensität der Stimulation und auch von der Beteiligung anderer Neurotransmitter. SP kann präsynaptisch die Freisetzung anderer Neurotransmitter stimulieren (MALONE et al. 2000).

Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid (NO) wurde Anfang der 80er Jahre als „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) identifiziert (FURCHGOTT und ZAWADZKI 1980), und gehört ebenfalls zu den NANC-Transmittern. NO wird mit Hilfe der NO-Synthase aus L-Arginin synthetisiert. Eine Isoform des Enzyms kommt in Endothelzellen, eine andere in Nervenzellen vor (STARKE 1998 b). Die NO-Synthase konnte in einer Subpopulation von Neuronen des Plexus myentericus, des Plexus submucosus, und auch in Nervenfasern zwischen den beiden enterischen Muskelschichten identifiziert werden (WARD, XUE, SANDERS 1994). RAKESTRAW

et al. (2000) gelang es, am Jejunum des Pferdes nachzuweisen, dass nur die Neurone, und nicht die glatten Muskelzellen NO-Synthase enthalten. Es wird vermutet, dass beim Eintreffen eines Aktionspotentials in den Nervenendigungen der enterischen Neurone das Enzym durch den Ca^{2+} -Einstrom aktiviert wird (SANDERS, WARD 1992). NO unterscheidet sich durch zwei Besonderheiten von anderen Neurotransmittern: erstens diffundiert es leicht durch biologische Membranen und kann nicht in Vesikeln gespeichert werden. Zweitens ist der Rezeptor weder ionotrop noch G-Protein-gekoppelt (STARKE 1998 b). Nach der Diffusion durch die Zellmembran der glatten Muskelzelle, stimuliert NO die Guanylatcyclase, die wiederum intrazellulär die Konzentration von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) erhöht. Das cGMP aktiviert unter anderem spannungsabhängige K^+ -Kanäle und führt so zu einer Hyperpolarisation der Membran (FRANCK et al. 1997). Daraufhin werden spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle geschlossen. Es kommt zur Erniedrigung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und damit zur Relaxation der Muskulatur (RAKESTRAW et al. 1996).

RAKESTRAW et al. (1996) konnten nachweisen, dass NO aus den intrinsischen Neuronen des equinen Jejunums freigesetzt wird und als ein wichtiger inhibitorischer Transmitter an der Regulation der jejunalen Motilität beteiligt ist. NO führt neben anderen Co-Transmittern zu einer Hemmung der zirkulären Muskelschicht (RAKESTRAW et al. 1996).

Hormone

Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)

VIP ist eine gerade Polypeptidkette, die aus 28 Aminosäuren aufgebaut ist. Die Sequenz ist nahezu homolog zu Sekretin und GIP (gastric inhibitory polypeptide).

Die Rezeptoren für VIP werden als „VIP-preferring“ Rezeptoren bezeichnet, da auch Sekretin an diese Rezeptoren gebunden werden kann, jedoch mit einer geringeren Affinität. Immunhistochemisch konnte VIP in enteroendokrinen Zellen, in enteralen Nervenzellen, aber auch außerhalb des Gastrointestinaltrakts, in Gehirn, Rückenmark, Herz, Lunge, und im Urogenitaltrakt nachgewiesen werden (SCHNEIDER, SAYEGH 2002). BURNS und CUMMINGS (1993) gelang dieser Nachweis in Jejunum, Caecum und Colon des Pferdes. In dieser Studie fiel ein vermehrtes Auftreten von VIP-reaktiven enteroendokrinen Zellen im linken, dorsalen Colon und in der Beckenflexur auf. Auch war es beim Pferd im Speziellen möglich, eine VIP-spezifische Immunreaktivität in den Nervenfasern der enteralen Zirkulärmuskulatur (RAKESTRAW et al. 1996) und in Nervenzellen und -fasern beider enteraler Nervenplexus (PEARSON 1994) zu erkennen. VIP ist beteiligt an der neuromuskulären Inhibition der zirkulären Darmmuskulatur (RAKESTRAW et al. 1996, 2000; SCHNEIDER, GALLIGAN 2000). Die Aktivierung von VIP-preferring Rezeptoren führt über die Öffnung der K^+ -Kanäle zur Hyperpolarisation und damit zur Relaxation der glatten Muskelzellen (SCHNEIDER, SAYEGH

2002). Außerdem wurde vermutet, dass VIP die Produktion des inhibitorischen Transmitters NO in gastrointestinalen glatten Muskelzellen stimuliert (SCHNEIDER, SAYEGH 2002; GRIDER et al. 1992). RAKESTRAW et al. (1996) konnten dies in ihrer Studie an der equinen jejunalen Muskulatur nicht bestätigen. Eine Inhibition der NO-Synthese führte nicht zu einer Verminderung der inhibitorischen Wirkung von VIP. Sie unterstützen jedoch weiterhin die Hypothese, dass VIP und NO als inhibitorische Cotransmitter fungieren.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

1948 wurde von Rapport, Green und Page aus Rinderblutserum eine kristalline Substanz mit darmstimulierender Wirkung extrahiert. Sie nannten diesen Stoff „Enteramin“. 1952 konnte das Enteramin als 5-Hydroxytryptamin (syn. Serotonin) identifiziert werden (GIERTZ et al. 1998). 5-HT ist ein biogenes Amin, das aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert wird. Bei den meisten Säugetieren ist 90% des 5-HT in den enterochromaffinen Zellen des Darms lokalisiert (GOLBS, SCHERKL 1996). 5-HT spielt darüber hinaus eine wichtige Rolle als Neurotransmitter im ZNS, und wird außerhalb des Gastrointestinaltraktes auch in den Thrombocyten gespeichert (GIERTZ et al. 1998). CECCARELLI et al. (1995) gelang es, Serotonin-enthaltende, enterochromaffine Zellen im equinen Gastrointestinaltrakt nachzuweisen. Dabei fiel ein sehr unterschiedliches Verteilungsmuster auf: die meisten enterochromaffinen Zellen befanden sich im Bereich des Pylorus des Magens. Etwa ein Drittel dieser Zelldichte konnte in der Fundus-Region nachgewiesen werden. Nur wenige Zellen waren im proximalen Duodenum nachweisbar. In den weiter distal gelegenen Darmabschnitten war kein Nachweis enterochromaffiner Zellen möglich (CECCARELLI et al. 1995). Das Pferd unterscheidet sich mit diesem Verteilungsmuster grundlegend von anderen Haussäugetieren: PERANZI und LEHY (1984) konnten bei Hund, Katze und Affe enterochromaffine Zellen in allen Darmabschnitten nachweisen.

Die biologischen Effekte des 5-HTs werden durch die Stimulierung spezifischer 5-HT-Rezeptoren hervorgerufen (GOLBS, SCHERKL 1996). Bisher konnten 7 Subtypen identifiziert werden, wobei die meisten Rezeptoren, nämlich 5-HT_{1,2,4-7} G-Protein-gekoppelt sind. Der Subtyp 5-HT₃ ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal (GIERTZ et al. 1998). Beim Pferd konnten 5-HT-Rezeptoren im Bereich des Ileums und der Beckenflexur des Colons (WEISS et al. 2002), sowie im Jejunum (NIETO et al. 2000) nachgewiesen werden. WEISS et al. (2002) vermuten, dass am equinen Darm eine Informationsübertragung über den 5-HT₃- und den 5-HT₄-Rezeptor stattfindet. Eine Aktivierung der Rezeptoren durch 5-HT führt zu einer Steigerung der gastrointestinalen Motilität (NIETO et al. 2000; SASAKI et al. 2003; SELLERS et al. 1984; WEISS et al. 2002). SELLERS et al. (1984) konnten neben der stark dosis-abhängigen Druckzunahme im großen Colon, eine Steigerung des Blutflusses in dem entsprechenden Darmabschnitt feststellen. Auch WEISS et al. (2002) stellten fest, dass die Wirkungen sehr von der Konzentration des Transmitters abhängen. 5-HT führt zu einer erhöhten Frequenz und auch

zu einer Verstärkung der Kontraktionen. Dies deutet darauf hin, dass 5-HT nicht nur verstärkte segmentale Mischbewegungen hervorruft, sondern auch eine propulsive Peristaltik fördern kann (WEISS et al. 2002).

Motilin

1967 wurde Motilin aus dem Duodenum isoliert. Die chemische Struktur konnte 1974 vollständig bestimmt werden: es ist ein aus 22 Aminosäuren aufgebautes Polypeptid. Motilin konnte bisher, im Gegensatz zu den meisten anderen enteralen Hormonen, zu keiner strukturellen Familie der Darmpeptide zugeordnet werden (SCHNEIDER, SAYEGH 2002). KITAMURA et al. (1984) konnten bei ihrem Nachweis von endokrinen Zellen im Gastrointestinaltrakt des Pferdes nur im Bereich des Duodenums motilin-immunoreaktive, enteroendokrine Zellen identifizieren. Dies deckt sich mit Untersuchungen an anderen Säugetieren, wo Motilin-Zellen primär im proximalen Dünndarm lokalisiert werden konnten (ITOH 1997). Motilin-Rezeptoren befinden sich jedoch im gesamten Intestinaltrakt des Pferdes: die meisten Rezeptoren sind im Duodenum vorhanden, und mit absteigender Anzahl in Jejunum, großen Colon und Caecum nachgewiesen worden (KOENIG et al. 2001, 2002). Rezeptor-gebundenes Motilin wirkt motilitätssteigernd (ITOH 1997). Beim Pferd konnten durch IV-appliziertes Motilin starke Phase-III-Kontraktionen an Jejunum und Ileum ausgelöst werden (COATNEY, ADAMS 1988; SASAKI, YOSHIHARA 1999). Neben dem direkten Effekt auf die glatte Darmmuskulatur wird vermutet, dass die Motilitäts-Steigerung vorwiegend durch die von Motilin induzierte Freisetzung anderer Neurotransmitter hervorgerufen wird (MILLER et al. 2000).

1.3. Steuerung der gastrointestinalen Motilität

Es können grundsätzlich drei messbare Parameter der gastrointestinalen Motilität unterschieden werden:

1. die myoelektrische Aktivität,
2. die mechanische Aktivität und
3. der intraluminale Transit von Ingesta (ROUSSEL, 1994).

Für den geregelten Transport ist eine Kopplung der Aktivität der einzelnen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes ausschlaggebend (KOENIG, COTE 2006). Generell erfolgt die Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität auf drei Ebenen: Myogen auf der Ebene der Schrittmacherzellen, lokal neural durch das enterische Nervensystem sowie zentral unter der Mitwirkung des vegetativen Nervensystems sowie spinaler Afferenzen (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

1.3.1. Myogene Kontrolle

Bei der vom Gastrointestinaltrakt erzeugten myoelektrischen Aktivität sind zwei Grundformen zu unterscheiden: die „slow waves“ oder auch Schrittmacherpotential genannt, und die „spike potentials“, die Aktionspotentiale (NAVARRE, ROUSSEL 1996).

Im Membranpotential der Darmmuskelzellen sind zyklische Schwankungen zu beobachten, die durch Verschiebungen von Na⁺-Ionen hervorgerufen werden (JENSEN, 1980). Sie werden als „slow waves“, basaler elektrischer Rhythmus (BER) oder auch als Schrittmacherpotential bezeichnet (DAVIES 1989). Diese rhythmische Depolarisation der Zellen ist zwar immer unerschwellig, jedoch wird das Ruhepotential immer weiter in Richtung Schwellenpotential verschoben. Wie alle Muskelzellen im Körper, braucht auch die glatte Darmmuskelzelle einen überschwellig elektrischen Impuls, damit eine Kontraktion (=mechanische Aktivität) hervorgerufen wird (FENGER et al. 1998). Kommt synchron mit den „slow waves“, eine erregende Depolarisation hinzu, wird ein Aktionspotential und somit eine Muskelkontraktion hervorgerufen (CLARK 1990). Die „slow waves“ kontrollieren also die Frequenz der Kontraktionen und werden deshalb auch Schrittmacherpotential genannt (RUCKEBUSCH 1981).

Bei den proximalen Darmmuskelzellen ist die Frequenz der Schwankungen im Membranpotential am höchsten, so dass die „slow waves“ immer oralwärts initiiert werden und sich aboral ausbreiten. Folglich laufen die peristaltischen Wellen nur von oral nach aboral (RAKESTRAW 2002). Diese Form der myoelektrischen Aktivität ist charakteristisch für Magen und Dünndarm. Die Aktivität des Colons unterscheidet sich jedoch von der des Dünndarms, da kein ständig messbarer BER vorhanden ist (DAVIES 1989).

Die Amplitude des BER ist in der Grenzschicht zwischen zirkulärer und longitudinaler Darmmuskulatur am größten (KOBAYASHI et al. 1966). Das Schrittmacherpotential wird folglich durch Zellen initiiert, die zwischen den beiden Muskelschichten sitzen. Sie werden als interstitielle Cajalzellen (interstitial cells of Cajal, ICC) bezeichnet. Sie stellen die unterste Kontrollinstanz für die Steuerung der glatten Muskulatur im Gastrointestinaltrakt dar (TAKAKI 2003). Die ICC sind wiederum über „gap junctions“ mit den Myozyten verbunden (HOROWITZ, WARD, SANDERS 1999). Nach GERRING (1992) gibt es Muskelzellen, bei denen ein intensiverer Zellkontakt besteht und somit eine effektivere Verbreitung des BER möglich ist. Diese Zellen haben darüber hinaus ein weniger negatives Membranpotential, es können somit öfter „slow waves“ gebildet werden. Diese Gebiete sind sehr wichtig für die Koordination von Kontraktion und Relaxation angrenzender Darmabschnitte und werden als Schrittmacherareale (Pacemakers) bezeichnet (GERRING 1992). Nach DAVIES (1989) gibt es solche Schrittmachergebiete im Corpus caeci und in der Flexura pelvina des Colons. Zusätzlich existieren Pacemakerareale in der großen Kurvatur des Magens (KING, GERRING

1988), in der gastroduodenalen Verbindung, im Bereich Ileum/Caecum/Colon (GERRING, 1992) sowie im Colon ventrale dextrum (ROSS et al. 1990).

KOBAYASHI et al. (1966), PROSSER und MANGEL (1982) und MALONE et al. (1996) zeigten durch die Blockade von Neuronen des Plexus myentericus mit Tetrodotoxin, dass der BER myogenen Ursprungs ist. Er kann jedoch durch neurale und humorale Veränderungen beeinflusst werden (DAVIES 1989).

1.3.2. Enterisches Nervensystem

Die weitestgehende und differenzierteste Kontrolle der gastrointestinalen Motorik erfolgt durch das enterische Nervensystem (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007). Es ist außerhalb des zentralen Nervensystems die größte Ansammlung an Nervenzellen im Organismus und umfasst ungefähr die gleiche Anzahl an Neuronen wie das Rückenmark (WOOD 1987). Das enterische Nervensystem erstreckt sich innerhalb der Wand des gesamten Magen-Darm-Kanals (BROOKES, COSTA 2006). Anatomisch, wie auch funktionell liegt eine Zweiteilung vor: Ein als Plexus myentericus bzw. Auerbach-Plexus bezeichnetes Nervengeflecht liegt zwischen Längs- und Zirkulärmuskulatur, der Plexus submucosus bzw. Meißner-Plexus befindet sich mehr lumenorientiert zwischen Zirkulärmuskulatur und Mukosa. Während der Auerbach-Plexus primär die Aktivität der Muskulatur steuert, kontrolliert der Meißner-Plexus die verschiedensten Mukosafunktionen, wie Sekretion und Resorption (SCHEMANN 2000). Eine besonders hohe Dichte an Neuronen des Plexus myentericus befinden sich in Ileum, Beckenflexur, der linken dorsalen Lage des Colons, und im Colon transversum (BURNS, CUMMINGS 1991; SCHUSSER, WHITE, 1997).

Funktionell wird zwischen sensorischen Neuronen, Interneuronen und Motoneuronen unterschieden (SCHEMANN, 2000; BROOKES, COSTA 2006). Die Motoneurone innervieren die glatte Muskulatur direkt. Durch die Ausschüttung von hemmenden und erregenden Neurotransmittern im Bereich der glatten Muskulatur werden Kontraktionen oder Relaxationen im Bereich der glatten Muskulatur induziert (BROOKES, COSTA 2006).

Der peristaltische Reflex basiert auf enterischen Schaltkreisen, die durch Sympathikus und Parasympathikus beeinflusst werden können (WOOD 1987). Die spezielle Anordnung von erregenden und hemmenden motorischen Neuronen, in Verbindung mit sensorischen Neuronen und Interneuronen im myenterischen Plexus bildet hierfür die neuroanatomische Grundlage (BROOKES 2001).

Beim reflektorischen Ablauf der propulsiven Peristaltik werden zunächst sensorische Nervenzellen durch die passive Dehnung der Darmwand oder chemisch durch Inhaltsstoffe der Nahrung erregt. Die Folge ist eine Aktivierung von exzitatorischen und inhibitorischen Motoneuronen (BROOKES 2001). Die erregenden Motoneurone ziehen dabei oralwärts und schütten Acetylcholin und Substanz P aus; die hemmenden Motoneurone projizieren aboral und schütten Stickstoffmonoxid, Vasoaktives Intestinales Peptid und ATP aus (SCHEMANN 2000).

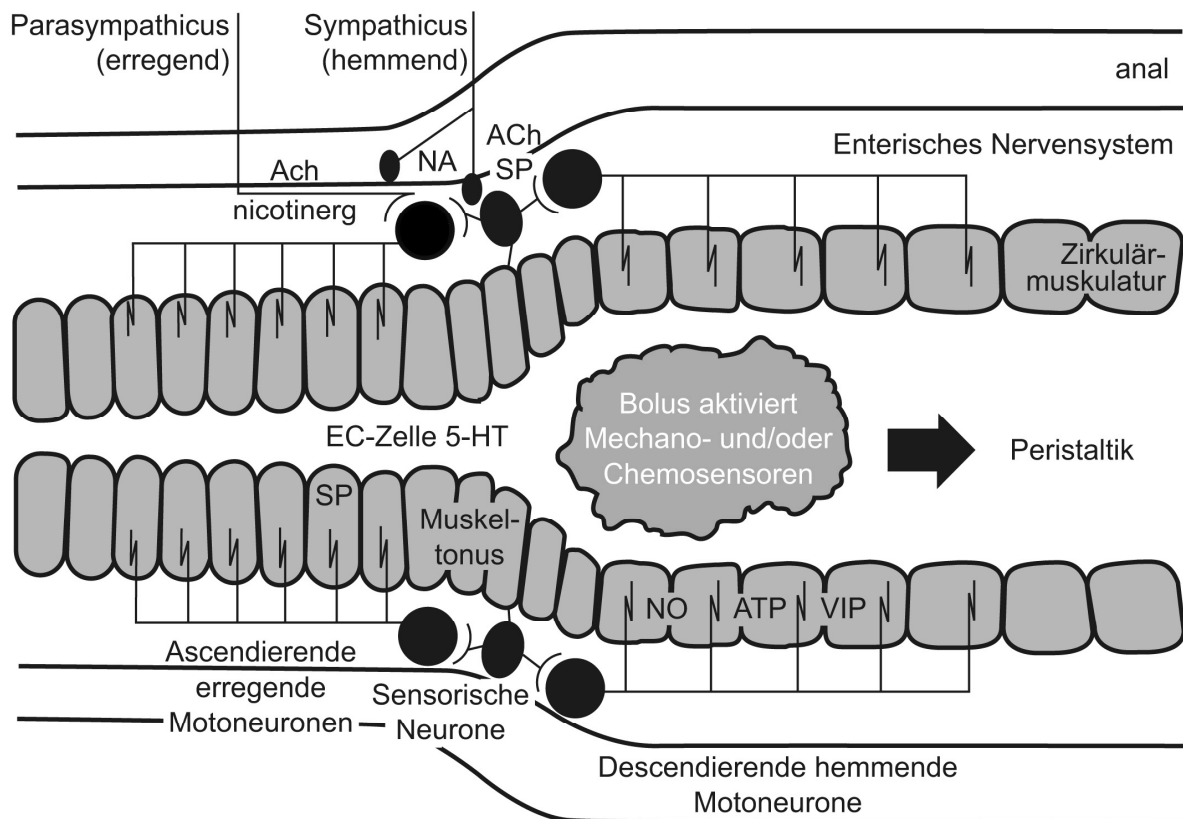


Abb. 1: Die Verschaltung des peristaltischen Reflexes (aus ENGELHARDT, BREWES 2000)

Das entsprechende Motilitätsmuster setzt sich aus einer Kontraktion der Ringmuskulatur oral eines Ingestabolus und einer Relaxation der Ringmuskulatur aboral des Bolus zusammen. Der Bolus wird dadurch in aboraler Richtung weitergeschoben (BROOKES, COSTA 2006). Neben anderen Motilitätsmustern, stellt dies die generelle Basis für eine propulsive Peristaltik dar.

1.3.3. Vegetatives Nervensystem

Generell wirkt der Parasympathikus im Intestinaltrakt motilitätssteigernd und der Sympathikus inhibierend (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

Im Verhältnis zu der Anzahl der enterischen Neurone innervieren nur wenige tausend efferente Vagusfasern den Magen-Darm-Trakt. Um dies auszugleichen, nutzt der Parasympathikus enterische Nervenbahnen als Zwischenverstärker (SCHEMANN 2000). Besteht eine derartige Vermittlung über das enterische Nervensystem, findet der Kontakt mit den glatten Muskelfasern indirekt über nikotinerge Rezeptoren statt. Ist der Angriff direkt an der glatten Muskulatur, erfolgt die Erregungsübertragung über muskarinerge Rezeptoren (BROOKES, COSTA 2006). Die efferenten, motorischen Vagusfasern schütten nach ihrer Aktivierung den erregenden Transmitter Acetylcholin (siehe Kap. 1.2) aus, der alle nachgeschalteten enterischen Neurone aktiviert. Die enterischen Nervenzellen schütten an den neuromuskulären Endigungen wiederum Acetylcholin aus und aktivieren die Muskelzelle (MALONE et al. 1999).

Eine Aktivierung des Vagus führt zu einer verstärkten Sekretion im Gastrointestinaltrakt, hingegen kann die Wirkung des Parasympathikus auf die Aktivität der Muskulatur erregend, als auch hemmend sein (SCHEMANN 2000). Die Hemmung beruht auf der Ausschüttung der bereits erwähnten Transmitter NO bzw. VIP (siehe Kap. 1.2) (SCHEMANN 2000). So können zum Beispiel im Magenfundus inhibitorische Motoneurone durch den Parasympathikus erregt werden, was zur reflektorischen Speicherung des Speisebreis führt (TACK 2006). Im Dünndarm erfolgt dann eher eine Stimulation über exzitatorische Motoneurone (HASLER 2006). Nach BROOKES und COSTA (2006) scheint der Parasympathikus weniger für die Induktion einzelner Kontraktionen verantwortlich zu sein, als vielmehr den Aktivitätslevel der enterischen Neurone zu erhöhen.

Als Gegenspieler des Parasympathikus setzt der Sympathikus den Aktivitätslevel der glatten Muskulatur und des enterischen Nervensystems herab. Dies erfolgt auch sowohl durch direkten Angriff an den glatten Muskelzellen, als auch indirekt durch Modulation des enterischen Nervensystems und der Parasympathikusaktivität (BROOKES, COSTA, 2006). Vorwiegend indirekt werden die Muskel- und Mukosaaktivität beeinflusst. Die Blutgefäße des Gastrointestinaltraktes hingegen, werden ausschließlich direkt durch den Sympathikus innerviert (SCHEMANN, 2000).

Die Neurotransmitter in der Peripherie sind Noradrenalin und zum Teil auch Adrenalin, welche aus der Nebenniere stammen (BROOKES, COSTA 2006; MALONE et al. 1999). Die Noradrenalinausschüttung sympathischer Nerven hemmt sowohl die Motorik als auch die Sekretion im gesamten Magendarmtrakt (SCHEMANN 2000). Die hemmende Wirkung wird direkt über β_2 -Rezeptoren auf den glatten Muskelzellen und indirekt über α_2 -Rezeptoren auf enterischen Nervenzellen und parasympathischen Endigungen vermittelt. (WOOD 1987;

YAMAMOTO et al. 1999; LESTER 2004; BROOKES, COSTA 2006). Auf die α_1 -Rezeptoren der Muskulatur der Sphinktere hingegen, wirkt Noradrenalin erregend. Dieser Effekt stellt funktionell jedoch auch eine Hemmung dar, da zum Beispiel die Engstellung des Pylorus die Magenentleerung verlangsamt (SCHEMANN 2000).

Während der Parasympathikus vermehrt in Ruhephasen aktiv ist, kommt es unter Anstrengung und Stress zu einer Erhöhung des Sympathikotonus. Dies spielt in vor allem in Belastungssituationen wie bei Schmerzen, sowie prä- und postoperativem Stress eine entscheidende Rolle (GERRING, HUNT 1986).

2. Physiologische Motilität des Magen-Darm-Traktes

Jede Art von motorischer Aktivität des Magen-Darm-Traktes, d.h. antero- oder retrograde peristaltische Wellen, Mischbewegungen, oder auch ein stagnierender Fluss der Ingesta, wird als gastrointestinale Motorik bezeichnet (FENGER, BERTONE, BERTONE 1998). Sie spielt eine entscheidende Rolle in der mechanischen Digestion der aufgenommenen Nahrung, ihrer Zerkleinerung und Durchmischung, wie auch ihrem Transport durch den Verdauungstrakt. Schließlich ist sie auch für die Ausscheidung der Fäzes verantwortlich (SASAKI, YAMADA, HARA 2003).

2.1. Physiologische Passagezeiten

Die Passagedauer innerhalb der verschiedenen Darmabschnitte variiert. Während die Passagezeiten des Dünndarms bei den verschiedenen Spezies nahezu gleiche Dauer aufweisen, unterscheidet sich die Verweildauer im Dickdarm erheblich. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Ernährungsweisen, und damit auch von der Anatomie des Gastrointestinaltraktes abhängig. Das adulte Pferd ist ein nichtkoprophager, monogastrischer Herbivore. Das Colon ascendens ist sehr komplex und voluminös, da dort die für Pflanzenfresser notwendige mikrobielle Verdauung und Fermentation der Faser stattfindet. Folglich ist in diesem Darmabschnitt eine längere Verweildauer der Ingesta erforderlich (ARGENZIO 1975).

Die physiologische Passagezeit von Magen bis zum Anus wird von DAVIES (1989) mit 48 bis 96 Stunden, von BERGNER und KETZ (1969) mit 72 bis 96 Stunden angegeben, je nach Zusammensetzung des Futters. Nach ELLENBERGER (1879) dauert die Passage von Hafer durch den gesamten Intestinaltrakt 96 bis 100 Stunden.

Die Passagedauer durch den Ösophagus beträgt 10 bis 15 Sekunden, während die Verweildauer der Ingesta im Magen durchschnittlich mit 13 Stunden angegeben wird und bis zu 26 Stunden dauern kann (BERGNER und KETZ 1969). Nach ARGENZIO (1975) hatten 75% eines flüssigen Markers den Magen nach 30 Minuten passiert. Im Dünndarm beträgt die

durchschnittliche Verweildauer für feste Bestandteile 6 bis 12 Stunden, für Flüssigkeiten 1,5 bis 2 Stunden (ARGENZIO 1974; BERGNER und KETZ 1969; ELLENBERGER 1879).

Die Aufenthaltsdauer des Chymus im Cäcum wird mit 18 bis 24 Stunden angegeben (BERGNER und KETZ 1969; HILL 1969), Flüssigkeiten hingegen mit nur 5 Stunden (ARGENZIO 1975). Die Passage durch Colon und Rektum dauert 48 bis 84 Stunden (BERGNER und KETZ 1969), ARGENZIO (1975) gibt für Flüssigkeiten bis zu 50 Stunden an. Auch nach MEYER (1992) entfallen 85 % der Passagezeit auf den Dickdarm.

2.2. Motilitätsmuster des equinen Gastrointestinaltrakts

Die Motilitätsmuster des equinen Gastrointestinaltrakts unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Funktion wie auch ihrer anatomischen Lokalisation. Funktionell dienen die Muster in allen Abschnitten drei Zwecken:

1. der Durchmischung des Chymus,
2. dem Weitertransport, und
3. der Speicherung der aufgenommenen Nahrung .

Entsprechend der Aufgabe des jeweiligen Abschnittes des Verdauungstraktes sind die Motilitätsmuster in unterschiedlichem Maße ausgeprägt (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

2.3. Magenmotorik

Die Hauptaufgabe des Magens besteht in der Speicherung der aufgenommenen Nahrung (TACK 2006). In der Longitudinalmuskulatur des Antrums ist wie oben bereits erwähnt, die erste Schrittmacherregion lokalisiert. Diese initiiert slow waves, die sich in einer Frequenz von zwei- bis fünfmal pro Minute aboral über den Fundus zum Pylorus hin ausbreiten (KING, GERRING 1988; PHANEUF, RUCKEBUSCH 1983). Kommen zu diesem BER nun erregende Depolarisationswellen hinzu, wird ein Aktionspotential ausgelöst, das zu einer Kontraktion der gastrischen Muskulatur führt.

Es gibt drei Formen der motorischen Aktivität: die Füllung des Magens, Mischbewegungen und peristaltische Wellen, die zur Entleerung des Magens führen (DAVIES 1989). Diesen kann man drei Formen der myoelektrischen Aktivität zuordnen: am Anfang steht eine Phase der Quieszenz (Ruhephase), die als „nil spiking activity“ (NSA) bezeichnet wird und in der die Füllung des Magens stattfindet (GERRING, HUNT 1986). Die Muskulatur wird hierbei unter dem hemmenden Einfluss des Vagus passiv gedehnt (DAVIES 1989). Darauf folgt die Phase der intermittierenden Spiking-Aktivität (ISA), die eine progressive Motilität in Form von peristaltischen Wellen auslöst. Diese breiten sich von der Cardia in Richtung Pylorus aus. Schließlich kommt es zu einer länger andauernden Periode mit regelmäßigen Spikes (regular

spiking activity, RSA), wobei es zur Durchmischung des Mageninhaltes kommt (GERRING, HUNT 1986).

Nach DAVIES (1989) wird durch die Dehnung des Magenfundus der gastrogastri- sche Reflex ausgelöst. Antrum und Pylorus werden dazu stimuliert, die Entleerung des Magens zu koordinieren. ARGENZIO et al. (1974) und RUCKEBUSCH und VIGROUX (1974) stellen außerdem fest, dass die Dehnung des Magens eine gesteigerte Colonaktivität hervorruft. Sie nannten dies den Gastrocolonreflex.

JENSEN (1980) bezeichnet die Magenentleerung als „pylorische Systole“. Durch die Kontraktion der Magenmuskulatur wird der Inhalt durch den relaxierten Pylorus gedrückt. Kontrahiert sich der Pylorus anschließend, findet durch die Kontraktionen die Mischung der Ingesta statt. Auf diese Weise werden kleinere Partikel und Flüssigkeiten schnell ins Duodenum befördert, während größere Futterbestandteile länger im Magen verweilen (MEYER, THOMSON, COHEN 1979).

Trotz der oben erwähnten adaptiven Relaxation, hat der Pferdemagen im Vergleich zu anderen Spezies mit 8 bis 15 Litern ein relativ geringes Fassungsvermögen (TACK 2006; PFEIFFER, MCPHERSON 1990). In Kombination mit einer entsprechend physiologisch orientierten Fütterung (häufige Aufnahme geringer Futtermengen) führt dieses geringe Magenvolumen zu einer kontinuierlichen Abgabe kleiner Chymusmengen in den Dünndarm (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

2.4. Dünndarmmotorik

Die Hauptaufgabe des Dünndarms besteht einerseits in der Durchmischung der Nahrung, um eine enzymatische Aufbereitung und Resorption der Nahrung zu gewährleisten, andererseits im Weitertransport des Chymus in Richtung Dickdarm (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

Wie im Bereich des Magens gibt es auch am Dünndarm einen stets vorhandenen basalen elektrischen Rhythmus (DAVIES 1989). Er folgt einem koordinierten Muster von Impulsen, welches „migrating myoelectric complex“ (MMC) genannt wird. Immer mit der kontraktile n Aktivität des Magens koordiniert, beginnt der MMC am Duodenum und wandert aboral bis zum terminalen Ileum (FENGER, BERTONE, BERTONE 1998). Magen und Dünndarm folgen somit dem gleichen zyklischen Kontraktionsmuster (GERRING, HUNT 1986).

Nach DAVIES und GERRING (1983) liegt die Dauer eines MMCs zwischen 60 und 120 Minuten. SARNA (1985) gibt sie mit durchschnittlich 90 Minuten an. Der MMC wiederholt sich also ca. 15- bis 20-mal pro Tag (BUENO et al. 1975). Er wird in 4 zyklisch wiederkehrende Phasen eingeteilt: Phase 1 mit NSA ohne Muskelkontraktionen, Phase 2 mit ISA, Phase 3 mit RSA und Phase 4, die durch eine schnell abnehmende elektrische Aktivität gekennzeichnet ist (GERRING, HUNT 1986). Die ISA führt dabei zu progressiver Motilität (SARNA 1985). Dieser aborale Transport der Ingesta wird durch eine ringförmige Konstriktion

von Zirkulär- und Längsmuskulatur erreicht, die sich gleichzeitig über mehrere Zentimeter des Darms erstreckt (DAVIES 1989). Wird der Darm durch die Ingesta passiv gedehnt, werden intestinale Mechanorezeptoren stimuliert, die wiederum über den Plexus myentericus die Peristaltik anregen (GERRING, HUNT 1986). Kommt es schließlich zu einer regelmäßigen Spiking-Aktivität, werden segmentale rhythmische Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur ausgelöst (SARNA 1985). Dadurch kommt es zu einer Durchmischung des Chymus und es wird ein größtmöglicher Kontakt mit den Darmzotten hergestellt. Neben der für den gesamten Dünndarm typischen Phasen I bis III existiert im Ileum noch ein weiteres typisches Motilitätsmuster, das MAPC (migrating actionpotential complex) (ROSS et al. 1990; LESTER et al. 1998c). Der MAPC löst starke, nach aboral wandernde Kontraktionen der Ringmuskulatur aus. KÖNIG und COTE (2006) vermuten, dass dieses Motilitätsmuster der gezielten und schnellen Beförderung des Chymus in das Caecum dient.

Peristaltik und Durchmischung werden intrinsisch durch das Darmnervensystem reguliert. Das extrinsische Nervensystem modifiziert die Frequenz und die Stärke der Kontraktionen und es koordiniert die Bewegungen der unterschiedlichen Darmregionen (GERRING, HUNT 1986).

Nach ROSS et al. (1990) wird der MMC bei Pferden, im Gegensatz zu anderen Spezies, durch die Fütterung nicht beeinflusst. Auch RUCKEBUSCH (1981) und DAVIES (1989) behaupteten, dass bei ad libitum gefütterten Pferden der MMC unabhängig von der Futteraufnahme ablaufe. Da bei uns die Pferde jedoch meist zwei- bis dreimal täglich gefüttert werden, wird vermutet, dass der Rhythmus des MMCs, wie beim Hund und beim Menschen bereits von SARNA et al. (1989) nachgewiesen, durch die Fütterung unterbrochen wird. Auch die Untersuchungen von UHLIG und SCHUSSER (2002) zeigten, dass die Motilität des Duodenums in hohem Maße vom Zeitpunkt der letzten Fütterung abhängt. Und MITCHELL et al. (2005) konnten bei gefütterten Pferden sonographisch eine deutlich höhere motorische Aktivität des Dünndarm feststellen, als bei Pferden, die eine 8-stündige Nahrungskarenz hinter sich hatten.

2.5. Dickdarmmotorik

Im Gegensatz zu Magen und Dünndarm, sind die Motilitätsmuster des Dickdarms komplexer (DAVIES 1989), denn auch die Aufgaben der Dickdarmmotorik sind differenzierter: neben der Durchmischung und dem Weitertransport der Nahrung, muss im Dickdarm der Chymus zur mikrobiellen Umsetzung über eine gewisse Zeit gespeichert werden. Die Verweildauer darf einerseits nicht zu kurz sein, um die luminalen Fermentationsprozesse zu vollenden. Andererseits würde eine zu lange Verweildauer durch die permanente Wasserresorption eine zu starke Eindickung des Chymus hervorrufen (SARNA, SHI 2006).

Die Frequenz der „slow waves“ zeigt eine größere Variabilität (LAMAR, MASTY, ADAMS 1984) und ein BER ist nicht jederzeit nachweisbar (HUNT 1985). Neben lokalen

Mischbewegungen und aboral gerichteter Propulsion, existieren an Caecum und Colon auch retropulsive peristaltische Wellen, die für eine längere Aufenthaltsdauer der Ingesta im jeweiligen Darmabschnitt sorgen (ROSS et al., 1986). Nach SELLERS und LOWE (1986) beträgt die Aufenthaltsdauer des Chymus in Caecum und Colon 48 bis 72 Stunden, ca. 85% der gesamten Dauer der Darmpassage (MEYER 1992). Diese Verzögerungszeit ist notwendig, um die dort stattfindende hydrolytische Spaltung der β -glykosidischen Bindung durch die Mikroorganismen und die mikrobielle Proteinsynthese zu gewährleisten (SELLERS, LOWE 1986).

Ca. 5- bis 7-mal pro Stunde entleert sich das Ileum über das Ostium ileocaecale ins Caecum. Zuerst werden der festere Chymus, anschließend flüssigere Bestandteile in den Blinddarm abgegeben (MUUSS 1980). An der Einmündung des Ileums in das Caecum ist ein besonderer Verschlussmechanismus in Form der Papilla ilealis vorhanden (KÖNIG, GERHARDS 1998). Sie weist die anatomischen und funktionellen Charakteristika eines Sphinkters auf. Kontrahiert sich die Blinddarmbasis, verstärkt sich der Tonus der Ilealpapille, so dass ein Rückfluß der Ingesta weitgehend verhindert wird (ROGER, MALBERT 1989).

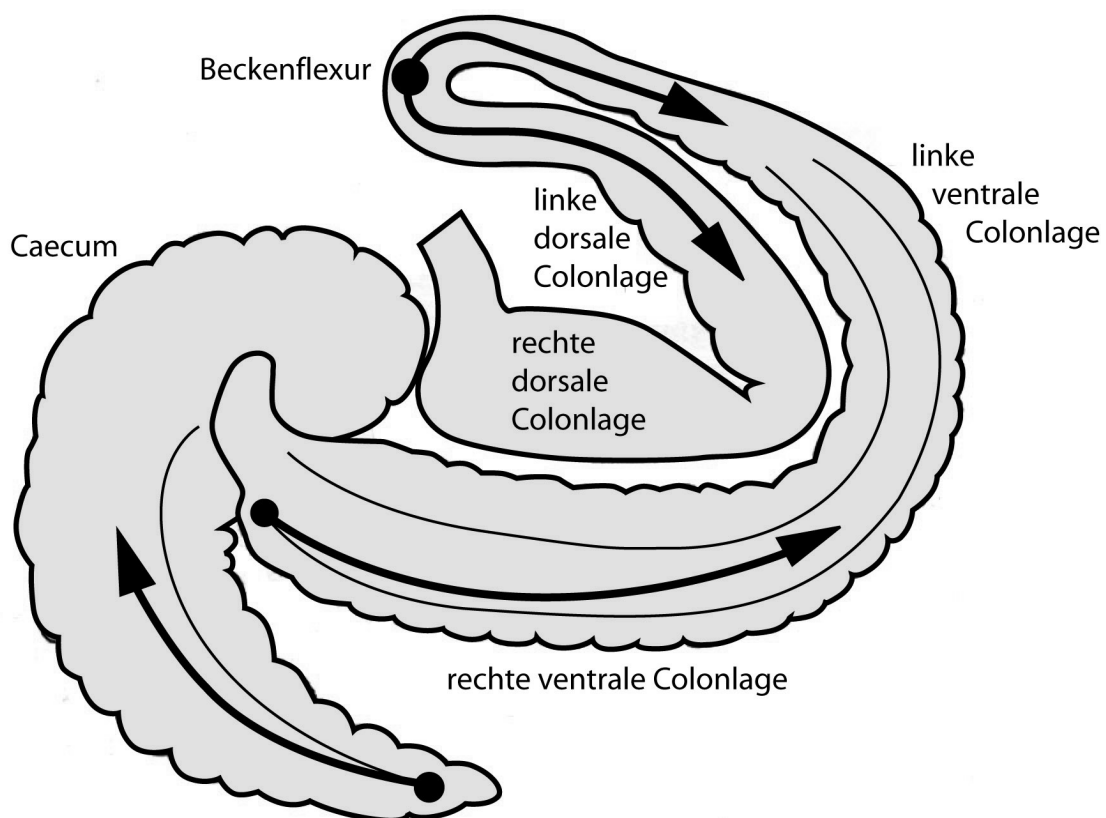


Abb. 2: Pacemaker aus der Muskulatur des großen Colons (aus REED, BAYLY 1998)

2- bis 3-mal pro Minute finden am equinen Caecum sogenannte „to-and-fro-Bewegungen“ statt. Diese sind nur von sehr geringer Dauer (2 bis 5 Sekunden) und die Ingesta wird über nur sehr kurze Distanzen, von Haustrum zu Haustrum transportiert (SELLERS, LOWE 1986). Sie können aboral wie auch nach oral gerichtet sein, und es findet keine Erhöhung des intraluminalen Druckes statt (SELLERS et al. 1984). Diese lokalen Haustrum-zu-Haustrum-Bewegungen wurden am Corpus, wie auch an der Basis caeci beobachtet (SELLERS, LOWE, RENDANO 1982).

Wesentlich seltener, alle 4 Minuten, kontrahiert sich die Zirkulär- wie auch die Longitudinalmuskulatur stark. Ausgehend von der Blinddarmspitze, in der auch der caecale Schrittmacher vermutet wird, wandern sie über das Corpus bis hier zur Basis caeci (DYCE, HARTMAN 1973). Durch diese Kontraktionen wird eine starke Peristaltik nach aboral erzeugt, und die Ingesta wird über die Plica dorsalis des Blinddarms ins Colon befördert. Während dieser propulsiven Aktivität ist der zäkokolische Sphinkter geöffnet. Ein kontrahierter Sphinkter verhindert einen Rückfluss der Ingesta vom Colon ins Caecum (ROGER, BARDON, RUCKEBUSCH 1994).

Das Colon hat ein ähnliches Bewegungsmuster wie das Caecum, häufige Haustrenbewegungen mit geringer Druckzunahme, und starke, progressive Kontraktionen alle 4 Minuten. Im Colon ventrale dextrum sind diese rhythmisch an die des Blinddarms angepasst (SELLERS, LOWE, RENDANO 1982). Nach ROSS et al. (1986) kann der Anfangsabschnitt des rechten ventralen Colons auch eine Schrittmacherfunktion übernehmen, und bei Pferden mit gestörter Blinddarmmotorik Ursprung propulsiver Kontraktionen sein. Dies würde auch die klinischen Befunde eines voluminösen, angeschoppten Caecums mit anschließendem leeren rechten ventralen Colon bei Pferden mit Blinddarmanschoppungen erklären.

Ein weiterer Pacemaker befindet sich im Bereich der Beckenflexur des Colons (SELLERS, LOWE 1986). Dieser initiiert bidirektionale Depolarisationen, die einerseits zu propulsiven Kontraktionswellen ins linke dorsale Colon, und andererseits zu oral gerichteten Wellen ins linke ventrale Colon führen (SELLERS et al. 1979, 1982). Durch dieses Zusammenspiel von Propulsion und Retropulsion entstehen in Caecum, ventralem, dorsalem und kleinem Colon separate Mischkammern (SELLERS et al. 1982). In diesen findet eine optimale physikalische Trennung der Ingesta statt. Schlecht verdaute Nahrungsbestandteile werden durch orale Kontraktionen in den Mischkammern zurückgehalten, während feine, gut verdaute Partikel aboral weitertransportiert werden (SELLERS et al. 1979, 1982, 1984). Es findet also eine durchschnittlich höhere Verstoffwechslung von schlecht verdaulicher Nahrung statt.

Die starken peristaltischen Wellen versanden schließlich im Colon transversum. Durch schwächere Kontraktionen wird der eingedickte Chymus Richtung Anus geschoben (HILL 1952).

3. Methoden zur Beurteilung der Darmtätigkeit

3.1. In Vivo

3.1.1. Elektromyographie und Druckmessung

ADAMS et al. (1984) implantierten vier gesunden Ponys bipolare Edelstahl Elektroden an die antimesenteriale Seite von Jejunum und Colon. Die Elektroden wurden zur Messung der myoelektrischen Aktivität, als auch zur Druckmessung in den entsprechenden Darmteilen herangezogen. Neben der physiologischen Darmtätigkeit wurde auch der Effekt von Neostigmin, Xylazin, Flunixin Meglumin, Metamizol, Panthenol und Atropin untersucht. Auch CLARK und MOORE (1989), ROGER et al. (1994), wie auch LAMAR et al. (1984) arbeiteten mit extraluminale Elektroden.

ROGER et al. (1985) platzierten die Elektroden in die Darmwand der Beckenflexur des Colons, um insbesondere die Bewegungen der Zirkulärmuskelschicht zu messen.

Nach DAVIES (1989) ist jedoch die extraluminale Platzierung der Meßelektroden die geeignetere Methode, da diese weniger invasiv in die physiologischen Vorgänge in der Darmwand eingreift. Er betont, dass die Elektromyographie, wie auch die Druckmessung in den entsprechenden Darmabschnitten mit einer propulsiven Peristaltik korreliert. Auch RUCKEBUSCH und ROGER (1988) fanden heraus, dass die myoelektrische Spiking- Aktivität gleichzeitig mit den segmentalen Kontraktionen, die durch die Druckmessgeräte festgestellt wurden, auftritt. Die Elektromyographie kann demnach genutzt werden, um passende Dosierungen und Darreichungsformen für Prokinetika herauszufinden. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine physiologisch arbeitende glatte Muskulatur.

3.1.2. Bestimmung der Darmpassagezeit mit Markern

Kriterien für einen Marker, der zur Passagezeitmessung eingesetzt werden soll, sind eine gute Durchmischung mit dem Futter, eine nahezu gleiche Dichte wie der Darminhalt, eine gute Darstellbarkeit in der Fäzes (ALVAREZ 1928, ALEXANDER 1946), eine fehlende Resorption und eine 100%ige Wiederfindungsrate (CHANDLERR et al. 1964). Weiterhin darf der physiologische Verdauungsablauf, wie etwa durch schlechte Akzeptanz oder Beeinflussung der Darmmotilität nicht abgeändert werden (SCHINDELBECK et al. 1990).

Es wurden schon viele unterschiedliche Marker eingesetzt: GERRING und HUNT (1986) verabreichten den Pferden 200 Plastik-Kügelchen (Durchmesser 4 mm) per NSS und bestimmten die Zeit, bis 100% der Kügelchen ausgeschieden waren. In dieser Studie wurden zusätzlich Messelektroden und Druckmessgeräte implantiert. Auch LESTER et al. (1998) kombinierten den Einsatz von Markern mit der Elektromyographie. Sie verwendeten jedoch

ein flüssiges Gemisch aus Hühnerei- Albumin, Wasser und den Radioisotopen von Technetium und Indium, und bestimmten dann per Szintigraphie die vollständige Passagezeit des Markers.

Früher wurden verschiedene Farbstoffe, wie z. B. Malachitgrün, Bordeauxrot oder Methylenblau zu Untersuchungen zur Verdaulichkeit eingesetzt (SCHEUNERT 1906, SCHNEIDERHEINZE 1910). Diese Markersubstanzen waren jedoch höchst toxisch, so dass eine Tötung der Versuchstiere erforderlich war. Andere nicht- toxische Farbstoffe wie Cochnille- und Karmesinrot wurden ungleichmäßig ausgeschieden und konnten zudem im Kot nicht ausreichend sichtbar gemacht werden (WIGGINS, DAWSON 1961, ROSE 1964). Eine Kombination von röntgendichten Pellets, zur Markierung der partikulären Phase, und mit Berliner Blau gefärbtem Paraffinöl, zur Kennzeichnung der flüssigen Phase, wurde von IFFERT (2000) erfolgreich zur Messung der Darmpassagezeit bei gesunden Pferden und obstipierten Kolikern eingesetzt.

3.1.3. Fistulierung bestimmter Darmabschnitte

GERHARDS et al. (1992) verabreichten jejunumfistulierten Pferden Hafer und Heu und ein zu prüfendes Medikament. Im Anschluß an die vollständige Futteraufnahme wurde die Frequenz der Darmentleerungen über die Fistel, die am Übergang von Jejunum und Ileum (GERHARDS et al. 1991) lag, dokumentiert. Weiterhin wurden die Chymusmenge und der Trockensubstanzgehalt des Chymus bestimmt.

3.1.4. Sonographie

Die Sonographie ermöglicht eine sichere Darstellung einzelner Darmabschnitte. Sie wurde mehrfach zur Diagnostik beim akuten Kolikpferd eingesetzt (MCGLADDERY 1992, KLOHNEN et al. 1996, SCHARNER et al. 2002). UHLIG und SCHUSSER (2002) untersuchten sonographisch die Motilität der Pars descendens des Duodenum während einer 24-stündigen Nahrungskarenz, 4 Stunden nach Beendigung der Futteraufnahme, nach Eingabe von 10 Liter Wasser über NSS und nach der Applikation von Neostigmin bzw. Metoclopramid.

3.1.5. Auskultation der Darmgeräusche

Die Auskultation der Darmgeräusche wird routinemäßig an mindestens vier Stellen der Bauchwand durchgeführt: auf beiden Seiten, hinter dem Rippenbogen und im ventralen Bereich des Abdomens (TAYLOR, HILLYER 2001).

Nach HUSKAMP et al. (1999) sind im dorsalen linken Quadranten die hell glucksenden Dünndarmgeräusche besonders gut zu hören. Sie haben pätschernden Charakter, beginnen

leise, steigen lebhaft an, und klingen in die Ferne hin auslaufend. SASAKI et al. (2003) machen darauf aufmerksam, dass die Dünndarmgeräusche aufgrund der bis zu 30-minütigen Ruhephase (Phase 1 mit NSA) während der Auskultation ausbleiben können, und dies nicht als pathologisch zu bezeichnen ist.

Nach SELLERS und LOWE (1986) entstehen die Darmgeräusche zum größten Teil in Caecum und Colon. Sie können auf beiden Seiten im ventralen Quadranten auskultiert werden. Die lokalen Haustrum-zu-Haustrum-Bewegungen im Blinddarm hören sich gluckernd bis glucksend an. Im Colon sind diese Mischbewegungen zwar etwas häufiger zu hören, jedoch sind sie, wie auch im Bereich des Blinddarms, eher schwach. Lautere Flüssigkeitsgeräusche werden durch die starken Kontraktionen der Longitudinal- und Zirkulärmuskulatur in Blinddarm und Colon erzeugt (TAYLOR, HILLYER 2001). Die Darmgeräusche im gesunden Dickdarm müssen stets vorhanden sein (SASAKI et al. 2003).

Dorsal hinter dem rechten Rippenbogen kann man das ileocaecale Einspritzgeräusch auskultieren. Es sollte beim gesunden Pferd ca. ein bis dreimal pro Minute zu hören sein (HUSKAMP et al. 1999). Da sich im Bereich der Basis caeci stets eine Gasblase befindet (GÜRTLER 1989), können diese Geräusche auch einen klingelnden Charakter aufweisen (SELLERS, LOWE 1986).

In der Praxis ist die abdominale Auskultation die Methode zur Einschätzung der intestinalen Motilität (EHRHARDT, LOWE 1990). Ein Ausbleiben von Darmgeräuschen ist nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit einem amotilen Darm (MCPHAIL et al. 1958; ALOHNEN, WHITE 1966), auch können gute Darmgeräusche keine Garantie für eine propulsive Darmtätigkeit darstellen (GERRING, HUNT 1986). HUSKAMP et al. (1999) ordnen hingegen einer absoluten Stille im Abdomen den paralytischen Ileus zu. Auch machen sie darauf aufmerksam, dass Auskultationsbefunde wenig Bedeutung in der speziellen Diagnostik darstellen, sie aber ihre Bedeutsamkeit in der Verlaufskontrolle finden.

3.2. In Vitro

Die zu untersuchenden Abschnitte des Gastrointestinaltraktes werden unter Vollnarkose oder kurz zuvor euthanasierten Pferden entnommen. Wichtig bei der Untersuchung der physiologischen Vorgänge ist, dass bei den Versuchstieren keine Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes vorliegen (MALONE et al. 1996). Das extrahierte Darmstück wird sofort in eine oxygenierte Nährlösung überführt. Die zu untersuchenden Muskelschichten werden freipräpariert und können isometrisch (MALONE et al. 1996) oder auch unter einer gewissen Spannung (BELLOLI et al. 1994) untersucht werden. Neben Spannungsänderungen der Muskulatur sind Amplitude und Frequenz der Kontraktionen von besonderem Interesse.

In Vitro-Experimente wurden bisher in vielen Studien eingesetzt (DENAC et al. 1993; FREEMAN et al. 1997; KOENIG et al. 2002; LILLICH et al. 2003; MALONE, KANNAN 2001;

MALONE et al. 1999, 2000; NIETO et al. 2000; RAKESTRAW et al. 1996; RE et al. 1997; VAN HOOGMOED et al. 2002; WEISS et al. 2002). Die Methode hat einige wichtige Vorteile: Es kann der Effekt eines individuellen Mediators bzw. Pharmakons oder auch einer Kombination von Stoffen auf die beiden Muskelschichten untersucht werden. Dabei können Zirkulär- und Longitudinalmuskulatur isoliert betrachtet werden. Weiterhin ist es möglich, durch den Einsatz von neuronalen Blockern wie Tetrodotoxin (Na-Kanal-Blocker) zwischen lokalen neurogenen und myogenen Komponenten zu unterscheiden.

Das In-Vitro-Modell kann jedoch nicht eins zu eins in vivo übertragen werden, da der Gastrointestinaltrakt eine Vielfalt an signalübertragenden Substanzen besitzt, welche die vielen unterschiedlichen Funktionsmechanismen koordinieren und regulieren (SCHNEIDER, SAYEGH 2002), und andere Mediatoren die Reaktionen eines einzelnen beeinflussen und verändern.

4. Pathophysiologie

4.1. Intestinale Ischämie

Ischämie ist eine kritische Reduktion der Blutversorgung aufgrund einer funktionellen Konstriktion oder mechanischen Obstruktion der Blutgefäße. Sie verursacht eine unzureichende Gewebep erfussion und Oxygenation. Die Folgen sind erhöhte Permeabilität der Zellmembranen, erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität, Ödematisierung, Einwanderung von Entzündungszellen, Hämorrhagien und schließlich Nekrotisierung der Darmwand (MOORE et al. 1995).

Eine Strangulation des Darms führt neben der Verlegung des Darmlumens zur Okklusion der Gefäße und resultiert in einer ischämischen Schädigung der Darmmukosa (MESCHTER et al. 1986, WHITE et al. 1980). Der Grad der Schädigung der Darmmukosa hängt vom Typ der intestinalen Obstruktion und von der Dauer der Obstruktion ab (GERARD et al. 1999). Während sich die meisten wissenschaftlichen Studien entweder der „Low-Flow“-Ischämie (MOORE et al. 1994, 1995; VATISTAS et al. 1998), bei der der intestinale Blutfluss einheitlich auf 20% des physiologischen Levels reduziert wird oder der totalen Ischämie (REEVES et al. 1990; SNYDER et al. 1988), bei der die intestinale Blutversorgung komplett unterbunden wird, widmen, kann der natürlich auftretende Strangulationsileus keiner der beiden Kategorien zugeordnet werden (BLIKSLAGER 2003).

In den meisten Fällen wird aufgrund des niedrigeren Blutdruckes, zuerst der venöse Abfluss unterbunden. Da aber weiterhin arterielles Blut ins Gewebe gepumpt wird, kommt es zu einer hochgradigen Hyperämie im betroffenen Gewebe, auch hämorrhagische Infarzierung genannt (SNYDER et al. 1990). Durch ein stetiges Ansteigen des interstitiellen Druckes kollabieren

schließlich auch die arteriellen Gefäße. Das betroffene Gewebe ist nun mit desoxygeniertem Blut gefüllt, stark verdickt und bläulich verfärbt (SNYDER et al. 1990).

Weniger häufig ist die Strangulation von Anfang an so stark, dass Venen und Arterien gleichzeitig abgedrückt werden. Der betroffene Darmabschnitt stellt sich blass, mit geringgradigen Ödemen dar. Solche ischämischen Strangulationen findet man meist bei einer rasch eintretenden Torsio coli um 360° (SNYDER et al. 1990).

Wandernde Parasitenlarven in der Darmwand können auch ohne Strangulation durch Thrombembolien zum Verschluss der Gefäße, und somit zu ischämischen Infarkten führen (WHITE 1981).

4.1.1. Pathogenese der ischämischen Schädigung der Darmzellen

Eine signifikante Reduktion des Blutflusses unterbricht den physiologischen Zellmetabolismus und die bioenergetischen Stoffwechselwege (MOORE et al. 1995). Die Hypoxie führt zu einer Reihe von Stoffwechselfvorgängen, die zu zellulären Schäden und schließlich zum Zelltod führen können (FANTONE 1990). Der Hauptteil des zellulären Sauerstoffverbrauchs findet in den Mitochondrien statt, wobei Sauerstoff durch den Transport von Elektronen zu Wasser reduziert wird. Dieser Vorgang ist an die Synthese von Adenosintriphosphat (ATP) gekoppelt, dem wichtigsten Energieträger der meisten Zellen. Ein Sauerstoffmangel führt zum Erliegen der oxidativen Phosphorylierung und damit zu einer verminderten ATP-Produktion. Durch die anaerobe Glykolyse versucht die Zelle ihre Funktionen aufrecht zu erhalten. Sie ist jedoch relativ ineffizient in der Synthese von ATP (MCANULTY et al. 1997) und es kommt durch die Akkumulation von Laktat zur Azidose, die wiederum die ATP-Produktion inhibiert (MOORE et al. 1995). Sind die Energiereserven der Zelle erschöpft, kann auch die ATP-abhängige Na-K-Pumpe in den Membranen die physiologischen Ionenkonzentrationen nicht mehr erhalten. Die intrazelluläre Homöostase kann nicht mehr gewährleistet werden, es kommt zum Zellödem (GRUM 1990). Schließlich werden lysosomale Proteasen und Lipasen freigesetzt, die eine Autolyse der Zellorganellen initiieren. Mit diesen Veränderungen wird die Zellschädigung irreversibel, die Zelle stirbt ab (MOORE et al. 1995).

Nach GRANGER et al. (1982, 1983) kann sich der Darm teilweise an eine reduzierte Oxygenation anpassen, indem die Sauerstoff-Freisetzung aus Hämoglobin erhöht wird. Da die Epithelzellen der Darmmukosa aber einen sehr hohen Energieumsatz haben, kann eine Reduktion der Blutversorgung sehr schnell zur Zellschädigung, bzw. zum Zelluntergang führen (MOORE et al. 1995).

4.1.2. Pathohistologie

Der spezies-spezifische Verlauf der Blutgefäße in der Mukosa des equinen Dünndarms machen diesen Darmabschnitt besonders anfällig für ischämische Schädigungen (SHEPARD, GRANGER 2001). Die Epithelzellen sämtlicher Dünndarmabschnitte stülpen oberflächlich einen dichten Mikrovillibesatz aus, der die resorptionsaktive Darmoberfläche entscheidend vervielfältigt (LIEBICH 1993). Beim Pferd haben diese Villi eine zentrale Arteriole, die sich im Bereich der Spitze des Villus aufzweigt und in die peripheren Venulen übergeht (DART et al. 1992). Der Sauerstoff diffundiert von der Arteriole ins Gewebe und die folgenden Venulen, was zu einer relativ hypoxischen Villusspitze führt. Kommt es zu einer Reduktion des arteriellen Blutflusses, wird die Villusspitze sehr schnell anämisch (BLIKSLAGER 2003), es entsteht ein subepitheliales Ödem. Von der Villusspitze ausgehend, löst sich das Epithel von der Basalmembran. Dieser Ablösungsprozess greift dann auch auf die Krypten über. Die Verbindungen unter den Epithelzellen bleiben dabei bestehen. Dies führt zu einer Ablösung von großen epithelialen Zellverbänden, wobei die einzelnen Zellen keine pathologischen Veränderungen aufweisen (WHITE et al. 1980). Die Lamina propria liegt somit frei. Es kommt zu Hämorrhagien in die Lamina propria mucosae und die Submukosa (LAWS, FREEMAN 1994). Nach einer 4- bis 5-stündigen Ischämie kommt es zur kompletten Nekrose des Schleimhautepithels, und nach 6 bis 7 Stunden greift der Degenerationsprozess auf die Muskelschichten über (MOORE et al. 1995).

Auch im Bereich des Colons ruft eine Ischämie schnell Veränderungen an der Darmmukosa hervor. Jedoch werden hier, im Gegensatz zum Dünndarm, kleine Gruppen von 3 bis 5 Epithelzellen nekrotisch und lösen sich daraufhin von ihren Nachbarzellen und der Lamina propria (SNYDER et al. 1988). Anders als im Bereich des Dünndarms findet die Degeneration der Epithelzellen vor der Ablösung von der Lamina propria statt (SNYDER et al. 1992). Zur irreversiblen Schädigung der Colonschleimhaut kommt es nach 3 bis 4 Stunden dauernder Ischämie. Die Lamina propria wird hämorrhagisch und ödematös, der Abstand zwischen den Krypten wird größer. Aufgrund der erhöhten Permeabilität der Kapillaren kommt es zum interstitiellen Ödem. VAN HOOGMOED et al. (2000) stellten fest, dass eine 5-stündige Ischämie eine 100%ige Ablösung der glandulären und superfiziellen Epithelzellen von der Basalmembran hervorruft. Daraufhin zieht sich die Lamina propria zusammen und es kommt zum Austritt von interstitieller Flüssigkeit und Erythrozyten ins Darmlumen des Colons (SNYDER et al. 1988).

4.2. Reperfusionstörung

Die chirurgische Korrektur eines Strangulationsileus ermöglicht die Reperfusion des ischämischen Darmabschnittes. Obwohl die Bereitstellung von Sauerstoff und Nährstoffen damit wieder gewährleistet wird, kommt es doch zu biochemischen Reaktionen, die weitere Schädigungen des Gewebes hervorrufen (PARKS, GRANGER 1986). Das Phänomen der fortschreitenden Schädigung von ischämischem Gewebe nach Reoxygenation wird als Reperfusionstörung bezeichnet (MOORE et al. 1994).

In zahlreichen Studien an Pferden und Ponys wurden bereits die histopathologischen, biochemischen und hämodynamischen Veränderungen während intestinaler Ischämie und Reperfusion untersucht. Hingehend der Entwicklung einer Reperfusionstörung im Gastrointestinaltrakt konnten jedoch keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden (MOORE 1997). Einige Untersuchungen (HORNE et al. 1994; MOORE et al. 1994b, 1994c; PRICHARD et al. 1991) wiesen eindeutig auf die Entstehung einer intestinalen Reperfusionstörung nach vorangehender Ischämie hin, während andere Autoren (MCANULTY et al. 1997; LAWS, FREEMAN 1995) die fortschreitende Schädigung nach Reoxygenation als einen kontinuierlichen Prozess der vorangehenden ischämischen Beeinträchtigung des betroffenen Darmabschnittes ansehen. Im Folgenden sollen die Mechanismen, die zur Entstehung der Reperfusionstörung beitragen, aufgezeigt werden.

4.2.1. Pathogenese der Reperfusionstörung

Da während der Ischämie die Produktion von ATP sistiert (Kap. 2.7.1.1.), wird ATP zu AMP und schließlich zu Hypoxanthin metabolisiert (BLIKSLAGER 2003). Es kommt zur Akkumulation von Hypoxanthin in den Endothelzellen und den Epithelzellen der Darmmukosa (MOORE 1997). Unter physiologischen Bedingungen wird Hypoxanthin durch die Xanthindehydrogenase zu Xanthin und Harnsäure abgebaut, die dann über die Nieren ausgeschieden wird (COHEN 1989).

Eine indirekte Schädigung erfolgt durch die Störung der intrazellulären Calciumhomöostase. Der Energiemangel führt zur Deaktivierung der Ca^{2+} -ATPase. Zusätzlich wird Ca^{2+} aus dem Endoplasmatischen Retikulum freigesetzt (ERNSTER 1988). Dieser Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration führt zur Aktivierung von Calpain, einer Protease, die Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase umwandelt (PRICHARD et al. 1991; FLAHERTY, WEISFELDT 1988).

PRICHARD et al. (1991) zeigten in ihrer Studie am equinen Dünndarm, dass bereits nach einer einstündigen Ischämie die Umwandlung von Xanthindehydrogenase in Xanthinoxidase stattfindet. Wird das Gewebe nun wieder mit sauerstoffreichem Blut versorgt, wird Hypoxanthin durch die Xanthinoxidase zu Superoxidradikalen und Wasser abgebaut,

Sauerstoff dient dabei als Elektronenakzeptor (GRISHAM et al. 1986). Superoxid wird weiter zu Wasserstoffperoxid metabolisiert. Ist das körpereigene Abwehrsystem, bestehend aus enzymatischen Antioxidantien (Superoxid-Dismutase, Katalase und Glutathion-Peroxidase) und nichtenzymatischen Antioxidantien (α -Tocopherol, Ascorbinsäure und β -Carotin) erschöpft, kommt es durch die Haber-Weis-Reaktion zur Entstehung von Hydroxylradikalen (FLAHERTY, WEISFELDT 1988).

Diese übermäßige Produktion von Sauerstoffradikalen während der Reperfusion führt zur direkten Gewebeschädigung. Es kommt zur Peroxidation der Phospholipidmembranen, die zur Lyse der Zellen und ihren Organellen führt. Hydroxylradikale induzieren die Oxidation von Proteinen und Nukleinsäuren. Enzyme werden inaktiv und es kommt zur Bildung fehlerhafter DNA-Sequenzen. Schließlich kommt es durch die Superoxidradikale zur Formation von Zytokinen wie Leukotrien B₄ und Platelet-activating-Factor (PAF). Diese Entzündungsmediatoren führen zur rapiden Aggregation von neutrophilen Granulozyten im postischämischen Gewebe (PRICHARD et al. 1991; GRISHAM et al. 1986). Sie schädigen passiv, indem sie sich an das Endothel anheften, durch die Gefäßwand migrieren und die mikrovaskuläre Permeabilität erhöhen (ZIMMERMANN, GRANGER 1990). MOORE et al. (1994a) konnten in ihrer Studie am Colon ascendens des Pferdes, nach 15-minütiger Reperfusion, einen signifikanten Anstieg der Anzahl an neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria der Darmmukosa feststellen. Die Studie von HENNIGER et al. (1992) am Colon ascendens des Pferdes zeigte, dass eine 2-stündige Ischämie gefolgt von einer 30-minütigen Reperfusion eine signifikante Erhöhung der Gefäßpermeabilität verursacht. Dadurch kommt es zu Ödemen in der Mukosa, Infiltration von Erythrozyten und zum Anschwellen der subepithelialen Endothelzellen der Kapillaren. Nach der Auflösung der endothelialen Tight-Junctions wird das kapilläre Endothel völlig zerstört (DABAREINER et al. 1995).

BLIKSLAGER (2003) betont, dass neben der Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten und der Migration von neutrophilen Granulozyten, möglicherweise weitere Mechanismen bestehen, die zur Entwicklung der Reperfusionsstörung beitragen. Beispielsweise wurden von MCANULTY et al. (1997) markante Veränderungen im Metabolismus der Darmmukosa beobachtet, die durch ein ischämisches Ereignis ausgelöst wurden, und auch nach Reperfusion nicht zur physiologischen Funktion zurückkehren konnten.

4.3. Paralytischer Ileus

Der paralytische Ileus ist definiert als eine funktionelle Obstruktion des gastrointestinalen Transits der Ingesta (WOOD, 1987), bedingt durch den Verlust von koordinierter propulsiver Motilität von Magen und Darm (GERRING, HUNT 1986, KING, GERRING 1989). Die Folge ist eine Akkumulation von Ingesta und Gas (SMITH et al. 1977).

Laut SCHLAG (1997) werden in der Literatur Synonyme wie postoperativer paralytischer, adynamischer, ideopathischer oder auch atonischer Ileus verwendet. HUSKAMP und BONFIG (1987) teilen den postoperativen paralytischen Ileus in einen Frühileus, der in den ersten 24 h post operationem auftritt und in einen Spätileus, der sich vom 2. bis zum 7. Krankheitstag entwickelt, ein. DART und HODGSON (1998) entwickelten 3 Kategorien, wobei die Einteilung aufgrund der klinischen Manifestation der Motilitätsstörung nach dem chirurgischen Eingriff erfolgte: Pferde mit klinisch unkomplizierter Rekonvaleszenz, Pferde, die eine transiente Phase des postoperativen Ileus durchmachen und solche, bei denen sich der paralytische Ileus als therapieresistent darstellt. Auch LESTER (2004) teilt in einen einfachen oder unkomplizierten postoperativen Ileus und einen komplizierten oder paralytischen Ileus ein.

4.3.1. Pathogenese des Paralytischen Ileus

Ein paralytischer Ileus kann durch Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie Obstruktionen, Peritonitis (HADROWSKI 1983), Duodenitis/Proximale Jejunitis (JOHNSTON, MORRIS 1987), der Graskrankheit (BISHOP et al. 1984) ausgelöst werden, stellt aber auch die am häufigsten auftretende Komplikation nach chirurgischen Eingriffen im Bereich der Bauchhöhle dar (HUNT et al. 1986; HUSKAMP, BONFIG 1987; RAKESTRAW 2002). Dabei stehen Strangulationen im Bereich des Dünndarms im Vordergrund, gefolgt von Torsionen des Colon ascendens (RAKESTRAW 2002; HUNT et al. 1986).

Zwar stellt eine Allgemeinnarkose beim Pferd schon allein einen potenten Inhibitor der gastrointestinalen Motilität dar, aber die hemmenden Einflüsse sind reversibel und dauern nur kurz über die Länge der Narkose hinaus an (LESTER et al. 1992).

In diversen Studien wurden bereits die Effekte von Ischämie und Reperfusion auf die Motilität des Gastrointestinaltraktes untersucht: DAVIES und GERRING (1986) stellten fest, dass beim Pferd, von der ersten Stunde an, eine verminderte Durchblutung der Dünndarmabschnitte zu einer signifikanten Reduktion von Frequenz und Amplitude der Kontraktionen führt. Hingegen beschrieben SULLINS et al. (1985) eine initiale Zunahme der spontanen Darmbewegungen während einer ischämischen Schädigung der Darmwand. Auch ARDEN et al. (1989) konnten in den ersten 5 Minuten einer kompletten Ischämie eine signifikante Zunahme der rhythmischen Kontraktionen feststellen, die dann progressiv abnahm und während der ersten 5 Minuten der Reperfusion wieder von verstärkten Kontraktionen begleitet wurde. Diese unproportionale Zunahme der intestinalen Motilität während der Phase der reaktiven Hyperämie wurde auch von GRANGER und NYHOF (1982) beschrieben. In einer Studie von WHITE et al. (1980) war die Darmmotorik bereits eine Stunde nach einem ischämischen Ereignis wieder annähernd physiologisch, nach 2 Stunden nahm die Motilität jedoch wieder bedeutend ab.

GERRING (1991) betont, dass ein paralytischer Ileus nicht unbedingt mit einer vollständigen Sistieren der Motilität gleichgesetzt werden darf. Ausschlaggebend ist das Fehlen einer propulsiven Darmmotorik.

Da multiple Faktoren die gastrointestinale Motilität beeinflussen, sollen im Folgenden die unterschiedlichen Ansätze zur Ätiologie des paralytischen Ileus aufgezeigt werden:

Gewebetrauma

Nach TÜRLER et al. (2002) spielt die lokale Entzündung eine zentrale Rolle bei der Entstehung des intestinalen Ileus. Dabei führen nicht nur primäre Darmerkrankungen, wie Duodenitis/Proximale Jejunitis oder Colitis, sondern auch Überdehnung, Ischämie, Reperfusion, oder auch einfaches Handling des Darmes durch den Chirurgen zu lokalen Traumata. Am Dün- und Dickdarm der Ratte konnte gezeigt werden, dass schon während der Manipulation des Darms intra operationem eine Aktivierung der lokalen Makrophagen stattfindet. Dadurch kommt es einerseits durch eine vermehrte Expression von P-Selectin und Interzellulärem Adhesion-Molecul 1 in den Endothelzellen der Gefäße der Tunica muscularis zu einer Migration der Neutrophilen Granulozyten ins Interstitium (KALFF et al. 1999; TÜRLER et al. 2002). Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren führt schließlich zur Beeinträchtigung der intestinalen Motilität (HARDY et al. 2002). Andererseits exprimieren diese Gewebemakrophagen eine induzierbare Form der NO-Synthase. Kommt es durch Zytokine zur Enzym-Induktion, wird NO freigesetzt, das als einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter auf die Darmmuskulatur einwirkt (RAKESTRAW et al. 1996). Nach CHOU und GRASSMICK (1978), sowie HUSKAMP und KOPF (1978) führt die fortschreitende Distension zur Ischämie im betroffenen Darmabschnitt. Der Sauerstoffmangel der Darmmuskulatur führt zur Paralyse.

Störungen der myoelektrischen Aktivität

Durch die Resektion von makroskopisch veränderten Darmabschnitten wird versucht, nur vitale und damit motile Darmmuskulatur zu erhalten. Doch eine mangelnde propulsive Darmaktivität während eines Ileus wird nicht nur durch pathologische Veränderungen an der glatten Muskulatur selbst, sondern auch durch eine Fehlfunktion der intrinsischen oder extrinsischen elektrischen Aktivität hervorgerufen. Dies kann zu unkoordinierten regionalen Darmkontraktionen, einer Dissoziation von elektrischen und mechanischen Ereignissen, oder gar zum vollkommenen Ausbleiben von Muskelkontraktionen aufgrund fehlender Bildung von erregenden Aktionspotentialen führen (FENGER et al. 1998). WOOD (1987) beschreibt ebenfalls, dass beim paralytischen Ileus das zyklisch wiederkehrende Schrittmacherpotential erhalten bleibt, es aber bedeutend seltener zum Erreichen des Schwellenpotentials, und damit zur Initiation von Aktionspotentialen kommt. GERRING und HUNT (1986) konnten bei ihrer Untersuchung an einem Ileus-Modell beim Pferd feststellen, dass eine Laparotomie eine

Unterbrechung der MMCs auslöst. Auch beim Hund, kam es für 24 h nach einer Colon-Resektion zum vollkommenen Ausbleiben der MMCs (BUENO et al. 1987). Diese Untersuchungen lassen vermuten, dass es während eines paralytischen Ileus zu Störungen bei der Initiation und Fortleitung des MMCs kommt. Da die Fortleitung der MMCs normalerweise unabhängig von der extrinsischen Innervation ist, muss entweder eine aktive Inhibition des enteralen Nervensystems durch das extrinsische System, oder eine Störung innerhalb des enteralen Nervensystems selbst vorliegen (FENGER et al. 1998). Im Folgenden sollen die möglichen Ursachen aufgezeigt werden:

Erhöhter Sympathikotonus

Vorwiegend durch die Aktivierung von α_2 -Rezeptoren führt eine erhöhte Stimulation des Sympathikus zu einer Verminderung der propulsiven Darmperistaltik (MALONE et al. 1998; FREEMAN 1999; GERRING, HUNT 1986). Die Katecholamine vermindern durch die Bindung an α_2 -Rezeptoren die Freisetzung von exzitatorischen Transmittern wie Acetylcholin und Substanz P (BARTHO et al. 1983). Eine Stimulation des sympathischen Nervensystems ist weiterhin verantwortlich für die Auslösung des physiologisch inhibierenden intestino-intestinalen Reflexes (FURNESS, COSTA 1974; WOOD 1987). In mehreren Untersuchungen am Pferd wurde festgestellt, dass adrenerge Agonisten die Aktivität der glatten Muskulatur im Bereich der Beckenflexur des Colons (SELLERS et al. 1982), des Jejunums (MALONE et al. 1996), des Ileums (ROGER et al. 1995), des Caecums und des Colons (MALBERT, ROGER, 1989) hemmen. Nach GERRING und HUNT (1986) spielt die adrenerge Hyperaktivität vor allem bei der Hemmung der Magen- und Colonmotorik eine Rolle. Da aber eine Blockade der adrenergen Rezeptoren nicht zur Wiederherstellung einer propulsiven Darmmotorik führte, vermuteten diese Autoren, dass noch andere Faktoren in der Pathogenese des adynamischen Ileus eine Rolle spielen müssen.

Dopaminerge Hyperaktivität

Neben der adrenergen Stimulation spielt die dopaminerge Hyperaktivität eine zentrale Rolle in der Ätiologie des paralytischen Ileus. Da eine dopaminerge Stimulation zum Verlust der gastroduodenalen Koordination führt, hat dies einen besonders schädigenden Effekt für die propulsive Motilität (GERRING, HUNT 1986). Studien über den Einfluss von Dopamin auf die Magendarmmotilität beim Pferd zeigten, dass die Wirkung von Dopamin dosisabhängig ist: geringe Mengen von Dopamin hatten keinen (CLARK, MOORE 1989) oder gar motilitätssteigernden (KING, GERRING 1988) Einfluss auf die Motilität, während höhere Mengen an Dopamin einen potenten inhibitorischen Einfluss auf die Motilität ausübten (CLARK, MOORE 1989; KING, GERRING 1988). Einen ähnlichen Effekt konnten SAHYOUN et al. (1982) am Magen des Meerschweinchens feststellen, und auch beim Schaf führte Dopamin zur Inhibition des MMCs (BUENO, FIORAMONTI 1983).

Verminderter Parasympathikotonus

DAVISON (1979) vermutete, dass auch eine verminderte Stimulation des Parasympathikus zur Entstehung des paralytischen Ileus beiträgt. Dies konnte jedoch von GERRING und HUNT (1986) nicht bestätigt werden: in ihrer Studie führte eine cholinerge Stimulation zwar zu einer geringen Steigerung der Darmaktivität, der Effekt war jedoch nicht so gravierend, dass von einer vorangegangenen Verminderung der parasympathischen Aktivität ausgegangen werden kann. Ihre Untersuchungen zeigten außerdem, dass Cholinergika zwar direkt zur Steigerung der Motilität führten, es kam jedoch nicht zu koordinierten Kontraktionen, und auch nicht zur Magenentleerung.

Endotoxine

Endotoxämie spielt bei der Ätiologie gastrointestinaler Erkrankungen eine entscheidende Rolle (LESTER et al. 1992). Endo- und Exotoxine führen zur Reduktion der myoelektrischen Aktivität des Darmes. Somit wird die Dauer der Darmpassage verlängert und die Proliferation und Invasion von Bakterien erleichtert (MATHIAS et al. 1982). KING und GERRING (1991) stellten in ihrer Studie am Pferd fest, dass durch die Gabe von low-dose Endotoxin (0,1µg/kg) eine starke Inhibition der Motilität des Magens, der linken dorsalen Colonlage, des kleinen Colons ausgelöst werden. Auch im Dünndarm führte die Applikation zu abnormalen Motilitätsmustern. Sie konnten jedoch keine signifikante Verlängerung der Passagezeit bestätigen. Eine Erklärung hierfür könnten die Ergebnisse der Studie von SCHMALL et al. (1983) liefern, die neben der Motilität auch den Einfluss von Endotoxinen auf die Sekretion in den einzelnen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes untersuchten: neben der Abnahme der Magenentleerung konnten sie eine Verminderung der Magensekretion feststellen. Und auch im Bereich des Dünndarms kam es zur Inhibition der Darmtätigkeit. Jedoch wurde im Caecum die Sekretion erhöht, was zu einer Beschleunigung des Transits im großen Colon führte, und somit eine Kompensation der verlängerten Passagezeit im restlichen Magendarmtrakt darstellen würde.

Da Konzentrationen von 0,1µg/kg Endotoxin bei Kolikern festgestellt wurden, die einen adynamischen Ileus entwickelten, kann den Endotoxinen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des POI zugeschrieben werden. Schon BURROWS (1981) vermutete, dass die Wirkung der Endotoxine indirekt über die Produktion von „Second messenger“ vermittelt wird. Da ein verzögertes Einsetzen der ersten gastrointestinalen, wie auch der systemischen Symptome nach der intravenösen Applikation der Endotoxine stattfand, konnten KING und GERRING (1989, 1990, 1991) diese Vermutung bestätigen. Sie nehmen an, dass die Effekte von Endotoxin neben Prostaglandinen (PGE₂, PGF₂α, PGI₂) auch über Platelet activating factor (PAF) übermittelt werden. Auch KUNZE und NODEN (1986) stellten eine Zunahme der Plasmakonzentrationen von PGE₂ und PGF₂α nach der Gabe von Endotoxin beim Pferd fest. Um aber die genauen Effekte der einzelnen Prostaglandine als Mediatoren im

Gastrointestinaltrakt untersuchen zu können, sind selektive Rezeptorantagonisten oder Syntheseinhibitoren erforderlich. Zusätzlich können Änderungen in der Durchblutung und auch gastrointestinale Hormone bei der Wirkung von Endotoxinen auf den Verdauungstrakt eine Rolle spielen (KING, GERRING 1991).

Elektrolytimbalancen

Es gibt eine Reihe Untersuchungen, die der Kaliumhomöostase eine entscheidende Rolle in der Entstehung des PI einräumen. Bei Elektrolytverlusten werden zunächst die osmotischen Verhältnisse durch Flüssigkeitsverschiebungen ausgeglichen. Längerfristige Elektrolytverluste verursachen jedoch bedeutende Elektrolytverschiebungen zwischen den Verteilungsräumen (WIRTH 1999).

Während der ischämischen Phase führt der Energiemangel zu einem Ausfall der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase, es kommt zum Kalium-Verlust in den extrazellulären Raum. Dies wird durch die fortschreitende Gewebeschädigung potenziert: Zell-Lysis und Erhöhung der Membranpermeabilität setzen wiederum K^+ aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum frei (ARDEN et al. 1989; REIMER, JENNINGS 1982). ARDEN et al. (1989) konnten die Beobachtungen früherer Untersuchungen (BERGAN et al. 1964; VAN DER MEER et al. 1986) durch ihre Studien bestätigen: der größte Kaliumverlust der Zellen ist zu Beginn der Reperfusion ischämischen Darmgewebes zu beobachten.

Folglich entwickelt sich in der Zelle eine Hypokali und extrazellulär eine Hyperkaliämie. Der Quotient intra- zu extrazellulärem Kalium nimmt ab. Das Membranpotential der Nervenzellen wird weniger negativ, die Erregbarkeit der Muskulatur wird vorerst erhöht (ARDEN et al. 1989; ROUSSEL et al. 2003; WIRTH 1999). Dies erklärt die von diversen Autoren (ARDEN et al. 1989; GRANGER, NYHOF 1982; SULLINS et al. 1985; WHITE et al. 1980) beschriebene Hyperperistaltik zu Beginn der ischämischen Schädigung der Darmwand.

Durch die fortschreitende Gewebeschädigung kommt es schließlich zum Flüssigkeits- und Elektrolytverlust ins Darmlumen. Der Kaliumgehalt des Extrazellulärtraums sinkt hierbei stärker als der intrazelluläre Kaliumgehalt (WIRTH 1999). Somit steigt der Quotient intra- zu extrazellulärem Kalium. Das Ruhemembranpotential wird stärker negativ. Die Erregbarkeit der Muskelzellen nimmt ab. Paralysen der glatten Darmmuskulatur sind die Folge (ARDEN et al. 1989; ROUSSEL et al. 2003; WIRTH 1999).

Nach GERRING und HUNT (1986) haben Veränderungen der Plasmaelektrolyte im Ileusmodell keinen Einfluss auf die gastrointestinale Aktivität. Sie berufen sich dabei auch auf die Ergebnisse der klinischen Fälle von HUNT et al. (1985) und behaupten, dass bisher besonders die Bedeutung der Hypokaliämie in der Pathogenese des PI in der Literatur überschätzt wurde. Ein Grund für diese Schlussfolgerung könnten die Schwierigkeiten in der tatsächlichen Beurteilung des Kaliumstatus eines Patienten sein, da stets ein Ausgleich zwischen dem intra- und extrazellulären Raumes stattfindet. Bei deutlicher Hypovolämie

durch Flüssigkeitsentzug aus dem Extrazellulärraum können Kaliumverluste der Zelle auftreten, es kommt zur Hypokali. Die Kaliumkonzentration im Blut ist jedoch scheinbar im unteren Normalbereich, eine Hypokaliämie ist somit schwer nachzuweisen (GRABNER 2008). GERRING und HUNT (1986) betrachten die Hypochlorämie als einen Faktor, der zur Entstehung des PI beitragen könnte. Der Mechanismus hängt vermutlich mit der Calcium-Verfügbarkeit in der glatten Muskulatur zusammen. Untersuchungen an der glatten Muskulatur des Meerschweinchens zeigten, dass die Calcium- Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum durch Chlorid-Mangel inhibiert wird (RANGACHARI et al. 1982).

Endokrinologie

Bisher ist die Beteiligung der intestinalen Peptide an der Pathogenese des equinen PI weitgehend unerforscht. Es wird jedoch vermutet, dass durch die zunehmende Freisetzung der inhibitorischen Hormone VIP oder Somatostatin und/ oder den Mangel an exzitatorischen Hormonen wie Cholecystokinin und Motilin zur Entstehung des PI beigetragen werden kann (FENGER et al. 1998; GERRING, HUNT 1986; KING, GERRING 1991).

5. Klinisches Bild des Paralytischen Ileus

Die an paralytischem Ileus erkrankten Pferde zeigen ein gestörtes Allgemeinbefinden mit anfangs meist milden Koliksymptomen, die sich im Krankheitsverlauf jedoch verstärken können (HARDY, RAKESTRAW 2002).

Tachykardie (60-80 Schläge/min), Tachypneu, injizierte bis gerötete Schleimhäute und eine verlängerte kapilläre Wiederfüllungszeit (> 2 sec) sind Anzeichen der beginnenden Kreislauf-zentralisation (HARDY, RAKESTRAW 2002; HUSKAMP, Bonfig 1987; BAXTER 1992). Die innere Körpertemperatur ist meist normal, bis leicht erhöht (37,5 - 38,5°C), kann jedoch bei ausgeprägtem Schock in die Hypothermie absinken (HUSKAMP et al. 1999).

Die klinische Laboruntersuchung zeigt aufgrund des Flüssigkeitsverlustes in das Darmlumen, eine Hämokonzentration mit erhöhtem Hämatokritwert und einer Erhöhung des totalen Plasmaproteins (BARTOL 2002; HARDY, RAKESTRAW 2002; HUNT et al. 1986; HUSKAMP und BONFIG 1987). Bei der Bewertung dieser Laborparameter müssen das Alter des Pferdes und die rasseabhängigen Referenzbereiche beachtet werden. Der Hämatokritwert beträgt bei Vollblütern 0,35 - 0,50 bei Warmblütern 0,33 - 0,45, bei Kaltblütern 0,32 - 0,44 und bei Ponys 0,30 - 0,40. Das Plasmagesamtprotein verhält sich reziprok. Der gesamte Referenzbereich reicht von 55 bis 75 g/l, wobei die edleren Rassen Werte zwischen 55 und 65 g/l aufweisen und Pony und schwerere Rassen hohe Werte erreichen (GRABNER 2006; KRAFT, DÜRR 2005). Die Dehydratation bewirkt eine verminderte Gewebepfusion. Zusammen mit dem Verlust von Bicarbonat ins Darmlumen führt dies zu einer metabolischen Azidose

(pH<7,2; HCO_3^- <10 mmol/l) (BARTOL 2002). Weiterhin kommt es durch Elektrolytverschiebungen zur Hypochlorämie (Cl^- < 95 mmol/l), Hypocalcämie (Ca^{2+} < 2,5 mmol/l) und Hypokaliämie (K^+ < 2,8 mmol/l) (BARTOL 2002; GERRING, HUNT 1986; HARDY, RAKESTRAW 2002).

Die Auskultation des Abdomens zeigt verminderte bis vollkommen ausbleibende Darmgeräusche. Aufgrund der verminderten Darmperistaltik setzen die Pferde keinen Kot ab. Bei der rektalen Untersuchung sind schlaffe, flüssigkeitsgefüllte bis pralle, aufgegaste Dünndarmschlingen zu palpieren (BAXTER 1992; HARDY, RAKESTRAW 2002; HUNT et al. 1986; HUSKAMP, BONFIG 1987; HUSKAMP et al. 1999). Ist auch das große Colon betroffen, kann ein generalisierter Meteorismus bei der rektalen Palpation festgestellt werden (HARDY, RAKESTRAW 2002).

Bei der Sondierung des Magens wird eine Akkumulation von Flüssigkeit festgestellt. Die Flüssigkeitsmenge variiert von 2 bis zu mehr als 10 Litern (BAXTER 1992; HARDY, RAKESTRAW 2002; HUSKAMP, BONFIG 1987). Eine Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich bedeutet, dass neben einer ausbleibenden Magenentleerung, bereits ein Reflux von Darminhalt aus dem Jejunum stattfindet (HUSKAMP et al. 1999).

6. Therapie des Paralytischen Ileus

6.1. Dekompression des Magens

Beim paralytischen Ileus kommt es durch den Verlust der gastroduodenalen Koordination zum Ausbleiben der Magenentleerung, sowie zum Reflux von Dünndarminhalt in den Magen (GERRING, HUNT 1986). Dies führt zur sekundären Magendilatation. Magenflüssigkeitsvolumina von 5- 20 Litern und eine Anhebung des pH-Wertes im Magen (pH 5-8) führen zur Erhöhung des Plasmagastrinspiegels (SCHUSSER, OBERMAYER-PIETSCH 1992). Gastrin wiederum steigert über Pepsinogen die Elektrolyt- und Wassersekretion des Magens (SCHNEIDER, SAYEGH 2002; SCHUSDZIARRA 1985; SCHUSSER, OBERMAYER-PIETSCH 1992). Nur über eine Sondierung des Magens kann dieser Teufelskreis unterbrochen werden. Eine Dekompression des Magens über die Nasenschlundsonde sollte nach HUSKAMP et al. (1999) alle 3 bis 5, laut BAXTER (1992) und HUNT (1986) alle 2 bis 4 Stunden zur Prävention einer Magenruptur durchgeführt werden. Auch wird durch die Behebung der akuten sekundären Magendilatation der vagale und intrinsische Reflex unterbrochen und die endokrine Gastrinsekretion reduziert (SCHUSSER, OBERMAYER-PIETSCH 1992).

HUSKAMP et al. (1999) empfehlen, bei starker Gasbildung die Nasenschlundsonde im Magen des Pferdes liegen zu lassen, da dadurch eine fortlaufende Druckentlastung möglich ist. Bei mit Flüssigkeit gefülltem Magen ist eine Dauersonde nach HUSKAMP et al. (1999) jedoch kontraindiziert, da die Gefahr einer Aspirationspneumonie erhöht wird. Nach TODHUNTER et

al. (1986) kommt es durch eine länger belassene Nasenschlundsonde zur Aerophagie, die zu einer weiteren Dilatation des Magens führt. Die Sonde sollte zu jeder therapeutischen Maßnahme neu geschoben werden.

6.2. Infusionstherapie

Da während des paralytischen Ileus die Pferde nicht getränkt oder gefüttert werden, und zudem ein hoher Flüssigkeits- und Elektrolytverlust über den Reflux in den Magen besteht, muss die innere Homöostase über Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution aufrecht erhalten werden (BAXTER 1992; GERRING 1992; SCHUSSER, OBERMAYER-PIETSCH 1992). Bei der Flüssigkeitstherapie müssen neben dem Erhaltungsbedarf (50ml/kg/d), das aktuelle Volumendefizit, als auch die fortlaufenden Verluste ausgeglichen werden. Auch müssen Elektrolytimbalancen und die Korrektur des Säuren-Basen-Haushaltes durch entsprechende Substitution beachtet werden.

GERRING et al. (1991), sowie HARDY und RAKESTRAW (2002) sehen neben der Dekompression des Magens über die Nasenschlundsonde, die Flüssigkeitssubstitution und den Ausgleich der Elektrolytimbalancen als wichtigsten Bestandteil der Therapie des paralytischen Ileus.

6.3. Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie des paralytischen Ileus kann in drei Gruppen gegliedert werden: Analgetika, Spasmolytika und Prokinetika (ADAMS et al. 1984). Da meist jedoch nicht nur ein Wirkungsmechanismus vorliegt, bzw. auch Nebenwirkungen bestehen, kann der Übergang der Gruppen fließend sein. Um ein Pferd mit paralytischem Ileus erfolgreich zu therapieren, ist es notwendig, sich mit dem gesamten Wirkungsspektrum eines Pharmakons auseinander zu setzen.

6.3.1. Analgetika

α_2 -Adrenoceptor-Agonisten

Durch Stimulation der zentralen α_2 -Adrenoceptoren wird eine Sedation hervorgerufen (KITZMANN et al. 1984). Weiterhin kommt es durch die Dämpfung des Sympathikotonus, im ZNS zur Blutdrucksenkung und zur Bradykardie (STARKE 1998 b). Im Gastrointestinaltrakt wird die glatte Muskulatur indirekt, über die Hemmung cholinergischer Neurone, durch α_2 -Adrenoceptor-Agonisten relaxiert (WOOD 1987; YAMAMOTO et al. 1999; LESTER 2004).

Xylazin (XYL)

XYL wird als Sedativum mit potenten analgetischen Eigenschaften bei Kolikern angewendet (FREEMAN, 1999). In zahlreichen Studien wurde eine sehr gute viszerale Analgesie nachgewiesen. Im Vergleich mit Opiaten und NSAIDs zeigte sich XYL als das am besten wirksamste Analgetikum bei viszeralem Schmerz (KALPRAVIDH et al. 1984; LOWE 1978; MUIR, ROBERTSON 1985; PIPPI, LUMB 1979). Bei einer Dosis von 2,2 mg/kg KM i.m. wurde eine Wirkungsdauer von 65 min (LOWE 1978) bis zu 4 Stunden (KALPRAVIDH et al. 1984) erreicht.

Nach RUTKOWSKI et al. (1989) werden die guten analgetischen Eigenschaften von XYL über die Inhibition der Motilität bzw. über die Relaxation der betroffenen Darmabschnitte erreicht. Studien über die Auswirkungen von XYL auf die Darmperistaltik beim Pferd zeigten, dass schon geringere Dosen (0,5 mg/kg – 1,1 mg/kg KM) die propulsive Motilität im Bereich des Duodenums (MERRITT et al. 1998), des distalen Jejunums (ADAMS et al. 1984; SASAKI et al. 2000), des Caecums (ROSS et al. 1985a; SASAKI et al. 2000) und der Beckenflexur (ADAMS et al. 1984) und des rechten, ventralen Colons (SASAKI et al. 2000) für bis zu 140 Minuten inhibieren. Die Studie von SASAKI et al. (2000) deckt sich mit klinischen Erfahrungen (EDWARD 1998; HANSON et al. 1996): der inhibitorische, d.h. auch analgetische Effekt wirkt stärker im Bereich des Dickdarms als im Bereich des Dünndarms. Weiterhin wird vermutet, dass XYL bei der Entwicklung der postanästhetischen Entleerungsstörung des Caecums eine Rolle spielt (ROSS et al. 1985b).

Der wiederholte Einsatz von XYL kann demnach die physiologische gastrointestinale Motilität derart beeinflussen, dass ein aboraler Transport nicht mehr gewährleistet ist (KOHN, MUIR 1988). Beim Hund wurde durch XYL (1 mg/kg KM) die Darmpassagezeit von Bariumsulfat um das 17fache verlängert (MCNEEL, HSU 1984). Bisher wurden die Auswirkungen von XYL bei der Entstehung des equinen paralytischen Ileus nicht untersucht. Ein Analgetikum mit motilitätsinhibierenden Eigenschaften ist zur Schmerztherapie des paralytischen Ileus nicht das Mittel der Wahl. Auch sind die kardiovaskulären (Neben-) Wirkungen von XYL, periphere Vasodilatation und Bradykardie, die zur Hypotension führen, besonders bei hypovolämischen Patienten nicht wünschenswert.

Detomidin (DET)

Die Wirkungsweise entspricht der von XYL. 5 µg/kg DET i.v. bewirkten eine Analgesie von ca. 13-14 Minuten, 20 µg/kg DET i.v. zeigten eine Wirkungsdauer von 45 Minuten. Bei stärkerem abdominalen Schmerz ist jedoch eine Dosis von 20–40 µg/kg notwendig, um eine ausreichende Analgesie hervorzurufen (LOWE, HILFIGER 1986). 10-20 µg/kg führen bei den meisten Pferden zu einer adäquaten Sedation (CLARKE, TAYLOR 1986). Selbst eine niedrige Dosis von DET (5 µg/kg) führt bereits zum Ausbleiben der caecalen Kontraktionen (KOHN,

MUIR 1988). Bei einem Vergleich der Wirkung von XYL und DET, löste DET eine stärkere und verlängerte Inhibition der Motilität des Duodenums aus (MERRITT et al. 1988).

NSAIDs

Die wichtigste pharmakodynamische Wirkung der NSAIDs ist eine Hemmung der Cyclooxygenase und damit der Prostaglandinsynthese. Sie wirken somit analgetisch, antiphlogistisch und antipyretisch (GOLBS, SCHERKL 1996). Da Prostaglandine bei der Pathogenese des paralytischen Ileus eine Rolle spielen (siehe Kap. 2.7.3.1.3.), kann die Applikation von NSAIDs die Produktion von Entzündungsmediatoren verringern, die direkt die glatte Muskelkontraktilität inhibieren (HARDY, RAKESTRAW 2002).

Flunixin meglumin (FM)

In einer Studie an 118 Pferden mit Koliksymptomatik zeigte FM bei 68% eine analgetische Wirkung. 0,5- 1,0 mg/kg FM i.v. führten zu einer viszeralen Analgesie für bis zu 8 h (VERNIMB, HENNESSEY 1977). HIGGINS et al. (1986) berichten von einer 36-stündigen Wirkung bei einer Dosis von 1,1 mg/kg i.v. ADAMS et al. (1984) bezeichnen FM (1,1mg/kg) als ein sehr effektives Analgetikum ohne negative Auswirkungen auf die Darmperistaltik. In ihrer Studie beeinträchtigte die Applikation von FM weder die myoelektrische noch die mechanische Aktivität in Jejunum und der Beckenflexur des Colons. FM (1,1 mg/kg i.v.) antagonisierte signifikant den motilitätsinhibierenden Effekt von Endotoxin auf Magen, sowie auf Dünn- und Dickdarm, und zeigte besonders gute Wirkung bei der Blockade von Endotoxin-induzierter Kreislaufdepression. FM reduzierte initial den Anstieg von Hämatokrit, Plasmalaktat, Rektaltemperatur, Herz- und Atemfrequenz. Doch genau dies kann sich problematisch in der Verlaufskontrolle einer Kolik herausstellen. Wichtige kardiovaskuläre Parameter werden maskiert, es kann zu einem verspäteten chirurgischen Eingriff bei einem Strangulationsileus kommen (KING, GERRING 1989). Niedrigere Dosen von FM (0,25 mg/kg) lassen eine bessere Beurteilung der Vitalfunktionen zu (SEMRAD et al. 1987). Nach GRABNER et al. (2004) setzt der Einsatz von FM eine exakte klinische Diagnose voraus und ist für eine initiale Schmerztherapie bei Kolik nicht geeignet.

Phenylbutazon (PB)

4,4 mg/kg PB i.v. zeigten eine analgetische und antiphlogistische Wirkung von bis zu 48 h (GERRING et al. 1981). PB hat einen stimulatorischen Effekt auf die normale Darmmotorik (KING, GERRING 1989). VALK et al. (1998) hingegen konnten durch PB (4,4 mg/kg) keine Wirkung auf die Magenentleerung bei gesunden Pferden feststellen. Eine Übereinstimmung findet sich jedoch in der Wirkung von PB auf die Endotoxin-induzierten Inhibition der Magen-Darmmotilität: PB blockiert die verspätete Magenentleerung (VALK et al. 1998), und antagonisiert signifikant die inhibierende Wirkung von Endotoxin auf die Magen-, Dünn- und

Dickdarmmotorik (KING, GERRING 1989). Im Vergleich zu FM stellte sich hier PB als das besser wirksamere Mittel im Magen-Darmtrakt dar, während FM stärkere Wirksamkeit im kardiovaskulären System zeigte. KING und GERRING (1989) betrachten PB als das Mittel der Wahl bei akuter Koliksymptomatik, da es trotz guter Antagonisierung der Endotoxin-Wirkung auf den Verdauungstrakt, eine gute Beurteilung der Kreislaufsituation zulässt. GRABNER et al. (2004) hingegen lehnen den Einsatz von PB wegen potenziell hoher toxischer Auswirkungen beim Koliker ab.

Metamizol (Dipyrone, MET)

MET wird sehr häufig als viszerales Analgetikum bei Pferden eingesetzt, obwohl die Effizienz des Pharmakons fraglich ist (LOWE, 1978).

In einer Studie wurde die analgetische und spasmolytische Wirksamkeit an Ponys mit einer experimentell erzeugten Caecumtympanie getestet: bei nur 2 von 5 Tieren konnte eine gute viszerale Analgesie erzielt werden (25 mg/kg MET i.v.), die 50 Minuten andauerte. In Kombination mit Butylscopolamin (0,2 mg/kg i.v.) wurde eine bessere analgetische Wirkung erzeugt: alle Tiere zeigten eine Schmerzlinderung für 20 – 50 Minuten (ROELVINK et al. 1991). Die Applikation von MET beeinflusst weder die mechanische, noch die elektrische Aktivität von Jejunum und Colon (LOWE et al. 1980), und auch ADAMS et al. (1984) konnten keine Wirkung auf die physiologische Magen-Darmmotilität feststellen. Auch GRAY und YANO (1975) zeigten in ihrer In Vitro- Studie an Darmpräparationen von Hund, Katze, Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen, dass MET keinen Einfluss auf die spontane Motilität hat. Sie konnten aber eine Antagonisierung des Bradykinin-induzierten Darmspasmus feststellen. Auch nach UNGEMACH (2007) ist MET neben FM das einzige in der Kolikbehandlung eingesetzte Analgetikum, das keinen hemmenden Effekt auf die Darmperistaltik ausübt. Durch eine Hemmung der Schmerzübertragung im Rückenmark besitzt MET gute analgetische Wirkung bei leichten bis mäßigen viszeralen Schmerzen mit konsekutiver spasmolytischer Wirkung (UNGEMACH 2007).

6.3.2. Spasmolytika

Parasympatholytika

Durch ihre Affinität zu Muscarinrezeptoren, sind diese Substanzen kompetitive Antagonisten gegen freigesetztes Acetylcholin. Sie entfalten ihre Wirkung nur dort, wo sie Acetylcholin verdrängen können (STARKE, 1998a).

Atropin (AT)

ADAMS et al. (1984) betrachten den Gebrauch von AT in der Kolikbehandlung beim Pferd als grundsätzlich kontraindiziert. Nach der Applikation von AT (0,044mg/kg) konnten 30 min

lang keine Darmgeräusche auskultiert werden, 30% der gesunden Ponys entwickelten Koliksymptome (DUCHARME, FUBINI 1983). 0,125 mg/kg AT führten zu einer verlängerten Darmpassage bei klinisch gesunden Ponys (ROBERTS, ARGENZIO 1986). ADAMS et al. (1984) zeigten in ihrer elektromechanischen Studie eine signifikante Reduktion der entstehenden Aktionspotentiale und der mechanischen Aktivität von Jejunum und der Beckenflexur des Colons durch die Verabreichung von 0,044 mg/kg AT. Sie vermuten auch, dass AT indirekt durch Herabsetzung des Parasympathikotonus eine Erhöhung des Sphinktertonus hervorrufen kann. AT eignet sich nicht als Spasmolytikum in der Koliktherapie bei Pferden (DUCHARME, FUBINI 1983).

N-Butylscopolamin (BUS)

In einem balloon-induzierten Kolikmodell wurde der spasmolytische Effekt von BUS getestet: bei 6 von 8 Ponys konnte eine Spasmolyse durch 0,3 mg/kg BUS erreicht werden (BOATWRIGHT et al. 1996). In einem ähnlichen Modell hingegen, wurde durch 0,2 mg/kg BUS keine signifikante viszerale Analgesie erzielt. Lediglich durch eine Kombination mit MET konnte die analgetische Wirkung verbessert werden. Die Applikation von BUS und BUS in Kombination mit MET führte zum Ausleiben der caecalen Kontraktionen für 20, bzw. 24 min (ROELVINK et al. 1991). GERHARDS et al. (1992) konnten durch die Gabe von 0,36 mg/kg BUS in der ersten darauffolgenden Stunde eine Verminderung des Chymusflusses feststellen, danach stellte sich jedoch ein kompensatorisch höherer Chymusfluß ein. Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der Darmentleerungen. Ebenso in der Studie von DAVIES und GERRING (1983) führte eine Kombination von 0,3 mg/kg BUS mit 40 mg/kg MET zu einer verminderten Anzahl von Darmentleerungen. Die Kombination der beiden Medikamente bewirkt eine verminderte Peristaltik durch eine Reduktion der Anzahl produktiver Kontraktionen, ohne jedoch die myoelektrische Aktivität des Darms zu beeinflussen. Es kommt zu einem verminderten Darmtonus. Da der Flüssigkeitstransport jedoch weitgehend unverändert bleibt, gehen DAVIES und GERRING (1983) davon aus, dass der Ingestafluß passiv durchs Darmlumen stattfindet. Aus diesem Grund erachten die Autoren den Einsatz dieser Medikamente bei Obstipationskoliken für sinnvoll. Weiterhin wird durch die Gabe von BUS die rektale Untersuchung erleichtert, da es zu einer Relaxation des Rektums führt (MURRAY 2004).

6.3.3. Prokinetika

6.3.3.1. Parasympathomimetika

Substanzen, die zu einer Stimulation cholinergere Rezeptoren führen, werden als Parasympathomimetika bezeichnet. Da die muscarinartigen Rezeptoren eine höhere

Empfindlichkeit aufweisen, als die nicotinartigen, stehen die muscarinartigen Wirkungen im Vordergrund. Erst bei Überdosierung führen die Parasympathomimetika auch zu nicotinergen Wirkungen (LÖSCHER 1996).

Da vermutlich ein verminderter Parasympathikotonus in der Pathogenese des paralytischen Ileus eine Rolle spielt, werden Parasympathomimetika zur Pharmakotherapie eingesetzt (RAKESTRAW 1998).

Direkt wirkende Parasympathomimetika

Agonisten an cholinergen Rezeptoren werden als direkt wirkende Parasympathomimetika bezeichnet (LÖSCHER, 1996).

Bethanechol (BET)

BET ist ein synthetischer Muscarinrezeptor - Agonist, der nicht durch die Cholinesterase abgebaut wird und somit eine längere Wirkungsdauer als Acetylcholin aufweist (LESTER 2004). Eine Stimulation der Muscarinrezeptoren führt zur Kontraktion der glatten Muskelzellen im Gastrointestinaltrakt (RAKESTRAW 1998).

BET (0,025 mg/kg s.c.) steigert die Kontraktilität des Magens bei gesunden Pferden (THOMSON et al. 1994). Die gleiche Dosis BET beschleunigt die Entleerung von flüssigen und festen Bestandteilen aus dem Magen gesunder Pferde (RINGGER et al. 1996) und löst im Bereich des Ileums einen MMC der Phase 3 aus (LESTER et al. 1998). Auch im Bereich des Caecums führt BET zu einer beschleunigten Entleerung; diese war begleitet von einer Verstärkung und auch einer verlängerten Dauer der Kontraktionen in Caecum und rechter ventraler Colonlage (MURRAY 2004).

Die Nebenwirkungen von BET ergeben sich aus einem verstärkten Parasympathikotonus: abdominale Krämpfe, Diarrhoe, Salivation und verstärkter Magensekretion (HARDY, RAKESTRAW 2002). Bei einer Dosis von 0,025 mg/kg BET s.c. zeigten die Pferde jedoch lediglich eine verstärkte Salivation, keine Koliksymptome oder Unruhe wurden ausgelöst (RINGGER et al. 1996).

GERRING und HUNT (1986) stellen die Effektivität von BET in ihrer Studie mit experimentell induzierter, gastrointestinaler Motilitätsstörung beim Pferd in Frage. Aufgrund der prokinetischen Wirkung bei gesunden Pferden und auch einem erfolgreichen Einsatz von BET bei Ileuspatienten in der Praxis, unterstützt RAKESTRAW (2002) die Anwendung von BET bei bestimmten Motilitätsstörungen, wie paralytischem Ileus und Caecumobstipation. Er gibt eine Dosierung von 0,025mg/kg BET i.v. oder s.c., alle 4 bis 6 h an.

Indirekt wirkende Parasympathomimetika

Die Wirkung der indirekt wirkenden Parasympathomimetika beruht auf der Hemmung der Cholinesterasen und führen damit zu einer Erhöhung der endogenen Konzentration von

Acetylcholin, was einer Tonuszunahme des parasympathischen Systems entspricht (LÖSCHER 1996).

Neostigmin (NEO)

NEO gehört zur Gruppe der reversiblen Cholinesteraseinhibitoren (LÖSCHER 1996). Nach DAVIS (1980) führt es auch zur direkten Stimulation cholinergischer Rezeptoren.

In einer Studie an gesunden Pferden führte NEO zu einer signifikanten Verzögerung der Magenentleerung (ADAMS, MACHARG 1985). Während ADAMS et al. (1984) keine Zunahme der propulsiven Motilität des Jejunums durch die Gabe von NEO beobachten konnten, zeigten PARKS und STICK (1986) und PARKS et al. (1989) am Jejunum anästhesierter Ponys, dass NEO am gedehnten und entspannten Dünndarm zur gesteigerten Motilität und zu einer vermehrten Sauerstoffaufnahme in ruhende und aktive glatte Muskelzellen führt. Bei der sonographischen Untersuchung der Pars descendens des Duodenums stellten UHLIG und SCHUSSER (2002) fest, dass NEO zwar eine signifikante Steigerung der Peristaltik hervorruft, diese jedoch krampfartig und wenig propulsiv erschien. GERHARDS et al. (1992) konnten durch 0,015 mg/kg NEO i.v. eine signifikante Steigerung des Chymusflusses im Jejunum bewirken. In der Beckenflexur des Colons kam es durch 0,022 mg/kg NEO i.v. zur Zunahme der propulsiven Motilität (ADAMS et al. 1984, RUTKOWSKI et al. 1989). Da die Applikation von NEO in beiden Studien regelmäßig zur Defäkation führte, vermuten RUTKOWSKI et al. (1989), dass NEO auch zur Steigerung der Propulsion im kleinen Colon und im Rektum führt. LESTER et al. (1998) konnten durch 0,025 mg/kg NEO s.c. eine Zunahme der myoelektrischen Aktivität in Caecum und Colon mit starken Muskelkontraktionen induzieren, die zu einer schnelleren Entleerung des Blinddarms führten.

Eine Dosis von 0,022 mg/kg kann häufig abdominale Krämpfe mit Kolihsymptomatik auslösen (ADAMS et al. 1984; RAKESTRAW 2001). GERHARDS et al. (1992) konnten bei einer geringeren Dosierung (0,015 mg/kg) bei 50% der Pferde einen Anstieg der Atem- und Herzfrequenz und Schwitzen feststellen.

Der Einsatz von NEO in der Praxis wird kontrovers diskutiert. HUSKAMP (1982) setzt NEO routinemäßig in der postoperativen Behandlung bei laparotomierten Pferden ein. Andere Autoren machen eine NEO-Medikation von der Lokalisation der gastrointestinalen Motilitätsstörung abhängig und halten NEO für ein effektives Pharmakon zur Therapie von Motilitätsstörungen im großen Colon (RAKESTRAW 2003) bzw. im gesamten Dickdarm (BAXTER 1992). Bei Dysfunktionen des Dünndarms stellen beide die Effektivität von NEO in Frage. GRABNER (2008) setzt NEO in geringen Dosen (0,0045 bis 0,009 mg/kg) in Kombination mit MET bei retrograden Tympanien des Colons hinter einer Obstipation ein. Auch HARDY und RAKESTRAW (2002) halten den Einsatz von NEO bei Motilitätsstörungen im Bereich des großen Colons mit der Akkumulation von Gas und Flüssigkeit für sinnvoll. Da NEO jedoch starke Kontraktionen des Dickdarms hervorruft, kann die eine bereits

angegriffene Darmwand eines obstipierten Darmabschnittes stark geschädigt werden (HARDY, RAKESTRAW 2002). LESTER et al. (1998) setzten deshalb NEO nur zur Förderung der Peristaltik in Caecum und Colon ein, wenn Obstipationen und starker Meteorismus ausgeschlossen werden kann. Der Einsatz von NEO kann das Risiko einer spontanen Caecumruptur bei starker Aufgasung des Blinddarms erhöhen (ROSS et al. 1985).

ADAMS und MACHARG (1985) und HUNT et al. (1986) sprechen sich gegen eine Neostigmintherapie aus. DART und HODGSON (1998) sehen den Einsatz von NEO bei paralytischem Ileus sogar als kontraindiziert. Auch GERHARDS et al. (1992) erachten NEO zur Therapie des paralytischen Ileus als ungeeignet, da bei paralytischen Darmlähmungen bereits große Flüssigkeitsmengen im Darmlumen vorhanden sind und NEO die Flüssigkeitssekretion weiter verstärkt.

6.3.3.2. Sympatholytika

Ein erhöhter Sympathikotonus spielt vermutlich in der Pathogenese des paralytischen Ileus eine entscheidende Rolle (siehe Kap. 2.7.3.1.2.). Dies spricht für den Einsatz von sympatholytisch wirksamen Substanzen (GERRING, HUNT 1986, RAKESTRAW 1998).

nicht-selektive α -Antagonisten

Acepromazin (ACE)

Die Effektivität von ACE in der Therapie des paralytischen Ileus basiert bislang ausschließlich auf klinischen Erfahrungen: in einer Dosis von 0,01 mg/kg i.m. alle 4 h mindert ACE die Symptomatik des postoperativen Ileus bei Pferden mit Dünndarmproblematik (HARDY, RAKESTRAW 2002; RAKESTRAW 2003). DAVIES und GERRING (1983) untersuchten in ihrer Studie an gesunden Ponys die Auswirkungen von ACE auf die Motilität des Dünndarms. Obwohl die Applikation von ACE (0,04 mg/kg) durch eine Herabsetzung des Schrittmacherpotentials zu einer Verminderung der myoelektrischen Aktivität führte, wurde das Volumen des aboralen Ingesta-Transports signifikant erhöht. Die Autoren erklären dies durch eine Verminderung des tubulären Widerstandes, da durch die spasmolytische Wirkung eine Vergrößerung des Darmlumens hervorgerufen wird. Da die Studie jedoch an klinisch gesunden Ponys durchgeführt wurde, ist die Wirksamkeit bei Ileuspatienten daraus nicht abzusehen. Die interessante Frage, ob ACE die adrenerge Hyperaktivität blockieren kann, bleibt offen.

Da ACE ein nicht-selektiver α -Antagonist ist, wird durch die Blockade der α_1 -Rezeptoren eine periphere Vasodilatation und damit eine Hypotension hervorgerufen. ACE kann demnach nur bei gut hydrierten Patienten angewendet werden (HARDY, RAKESTRAW 2002; RAKESTRAW 2003). Einige Kliniker betrachten ACE aufgrund dieser vasodilatatorischen

Wirkung als effektive postoperative Medikation, da dadurch das Risiko einer Hufrehe-Erkrankung gesenkt werden kann (VAN HOOGMOED 2003).

α_2 -Antagonisten

Yohimbin (YOH)

YOH ist ein kompetitiver, selektiver α_2 -Antagonist und hat demnach nicht die unerwünschte hypotensive Wirkung an den peripheren α_1 -Rezeptoren wie das nicht-selektive ACE (HARDY, RAKESTRAW 2002; VAN HOOGMOED 2003).

In ihrer Studie an klinisch gesunden Ponys zeigten LESTER et al. (1998), dass YOH (0,075 mg/kg i.v. über 10 min) eine signifikante Wirkung auf die intestinale myoelektrische Aktivität ausübt: es führte zum vermehrten Auftreten von Aktionspotentialen besonders im Bereich der glatten Muskulatur des Ileums. Eine mildere und etwas verzögerte Reaktion wurde in Caecum und Colon beobachtet. EADES und MOORE (1993) zeigten, dass 0,075 mg/kg YOH (langsam i.v.) die suppressive Wirkung von Endotoxin auf die mechanische Aktivität und den Blutfluß von Caecum und Colon beseitigen konnte. Auch bei dem von GERRING und HUNT (1986) experimentell herbeigeführten Ileusmodell zeigte YOH (0,15 mg/kg i.v.) allein, oder in Kombination mit BET, einen prokinetischen Effekt auf den Dünndarm. Die Wiederherstellung der unterbrochenen Synchronisation von Magen und Duodenum wurde durch YOH jedoch nicht erreicht.

Obwohl der Einsatz von YOH anhand dieser Studien sinnvoll erscheint, wird es sehr selten in der Therapie des PI eingesetzt. Ein Grund hierfür könnte sein, dass es bislang keine klinischen Studien über den Einsatz von YOH als prokinetisch wirksames Therapeutikum gibt (MURRAY 2004).

6.3.3.3. Serotonin(5-HT)rezeptor-Agonisten

Metoclopramid und Cisaprid sind Agonisten an 5-HT₄- und kompetitive Antagonisten an 5-HT₃-Rezeptoren, die beide im Darmnervensystem lokalisiert sind. Die Stimulation der 5-HT₄-Rezeptoren führt zu einer gesteigerten Freisetzung von Acetylcholin und damit zur Zunahme des Tonus der glatten Muskulatur. Die Bedeutung der 5-HT₃-Rezeptoren für die gastrointestinale Motorik ist bisher unklar (KILBINGER 1998).

(Zur Verteilung der 5-HT-Rezeptoren im equinen Gastrointestinaltrakt siehe auch Kap. 2.4.2.2.)

Metoclopramid (MCP)

Neben der agonistischen Wirkung an 5-HT-Rezeptoren wirkt MCP als Dopamin- und α_2 -Adreno-Antagonist (ALIBI, MCCALLUM 1983; DOWLING 1995; HALL, WASHABAU 1997;

HARDY, RAKESTRAW 2002; KOHN, MUIR 1988; LESTER 2004; RAKESTRAW 2002, 2003). Alle drei Wirkungsmechanismen könnten möglicherweise eine propulsive Motilität bewirken (RAKESTRAW 2002). GERRING und HUNT (1986) vermuten, dass die prokinetische Wirkung von MCP beim Pferd vorwiegend durch die Inhibition von Dopaminrezeptoren verursacht wird. Diese Autoren schreiben der dopaminergen Hyperaktivität eine zentrale Rolle in der Pathogenese des paralytischen Ileus zu.

Da MCP die Blut-Hirn-Schranke passiert, zeigen sich die antagonistischen Effekte nicht nur an peripheren, sondern auch an zentralen Dopaminrezeptoren: es können extrapyramidale Nebenwirkungen, wie Aufregung, Aggression, Muskelspasmen und Schwitzen auftreten (DOWLING 1995; LESTER 2004; RAKESTRAW 2002). Bei anderen Spezies bewirkt der zentrale Dopaminantagonismus den antiemetischen Effekt (DOWLING 1995).

MCP stimuliert und koordiniert die Aktivität des Ösophagus, des Magens, des Pylorus und des Duodenums. Es steigert den Tonus des distalen Sphinkters des Ösophagus und stimuliert die Magenmotorik, während Pylorus und Duodenum relaxiert werden. Dies beschleunigt die Magenentleerung (DOWLING 1995). In einer Studie an gesunden Ponys stimulierte MCP (0,25 mg/kg/h) die Magenentleerung und die Dünndarmaktivität. Die Wirkung auf das Ileum war dabei stärker als auf das Jejunum. Es waren keine Effekte auf Caecum und Colon festzustellen (HUNT, GERRING 1986). MCP beschleunigte die Entleerung von Flüssigkeit aus dem Magen gesunder Ponys (DOHERTY et al. 1998). SOJKA et al. (1988) zeigten in ihrer Messung der myoelektrischen Aktivität am equinen Jejunum und der Beckenflexur des Colons, dass MCP wirkungslos auf die Motilität dieser Darmabschnitte ist. Die Wirkung von MCP ist vermutlich auf Magen und proximales Duodenum limitiert (GUILFORD 1990; SOJKA et al. 1988). Auch bei der sonographischen Untersuchung der Peristaltik des Duodenums erhöhte MCP (0,75 mg/kg s.c.) die Zahl der peristaltischen Wellen. Die Motilität war durchschnürend und propulsiv. Es wurde jedoch keine Aktivitätssteigerung von Caecum und rechter dorsaler Colonlage nachgewiesen (UHLIG, SCHUSSER 2002). SNYDER et al. (2000) testeten den prokinetischen Effekt von MCP an isolierten physiologischen und überdehnten Darmabschnitten. Dabei steigerte MCP in beiden Fällen die Motilität in Magen, Duodenum und Jejunum. Die proximalen Abschnitte reagierten jedoch bereits bei geringeren Dosierungen. Und auch eine weitere In-Vitro-Studie bestätigte die motilitätsfördernde Wirkung von MCP auf den equinen Darm, wobei wiederum die proximalen Teile des Gastrointestinaltraktes, Magen und Duodenum die größte Sensibilität zeigten (NIETO et al. 2000).

In ihrem Versuch an Ponys mit experimentell herbeigeführtem paralytischen Ileus, kommen GERRING und HUNT (1986) zu der Schlussfolgerung, dass MCP effektiver als alle anderen Pharmaka dazu beiträgt, die physiologische gastrointestinale Koordination wieder herzustellen. Sie betonen aber auch, dass eine propulsive Motilität durch MCP nur im proximalen Magendarmtrakt erzeugt werden kann und eine Kombination mit anderen Prokinetika (evtl. Cholinomimetika) erforderlich ist. DART et al. (1996) führten eine klinische

Studie über die Wirksamkeit von MCP in der Therapie des paralytischen Ileus beim Pferd durch. Sie stellten ebenfalls die positiven Effekte von MCP auf die kontinuierliche Magenentleerung und Dünndarmreinigung fest und empfehlen den Einsatz von MCP zur Prävention und Therapie des paralytischen Ileus. Auch HUNT et al. (1986) und RAKESTRAW (1998, 2002) unterstützen den Einsatz von MCP in der Therapie des paralytischen Ileus.

Wie oben bereits erwähnt, passiert MCP die Blut-Hirn-Schranke und kann extrapyramidale Nebenwirkungen am ZNS hervorrufen. LESTER (2004) sieht dies als Begründung für die schlechte Akzeptanz von MCP beim Pferd in der Praxis. GERRING und HUNT (1986) konnten bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg/h MCP, verabreicht in einer 30-minütigen Dauertropfinfusion in einzelnen Fällen zentralnervöse Nebenwirkungen feststellen. Eine klinische Studie ergab, dass die beste Darreichungsform von MCP eine kontinuierliche Dauertropfinfusion mit 0,04 mg/kg/h MCP ist. Diese Dosis führte signifikant zur Reduktion von Volumen und Dauer des gastrointestinalen Reflux ohne zentralnervöse Nebenwirkungen auszulösen (DART et al. 1996).

Cisaprid (CIS)

Neben der indirekten Wirkung auf die glatte Muskulatur über die Stimulation der 5-HT₄-Rezeptoren, hat CIS auch einen direkten Effekt über die Steigerung des Ca²⁺-Einstroms in die glatte Muskelzelle (SCHUURKES, VAN NUETEN 1987). Es führt weiterhin zur Zunahme der Motilin-Konzentration und zu einer verminderten Produktion von Substanz P (KOOP et al. 1986). Im Gegensatz zu MCP ist CIS kein Dopaminantagonist, passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke und führt demnach auch nicht zu zentralnervösen Nebenwirkungen (PARADIS, 1999). CIS hat keinen Einfluss auf die gastrointestinale Sekretion (KING, GERRING 1988).

Während die Wirkung von MCP vorwiegend auf den proximalen Gastrointestinaltrakt beschränkt ist, reicht der prokinetische Effekt von CIS vom gastroösophagealen Sphinkter bis zum Colon descendens (WASHABAU, HALL 1995). In einer Studie von KING und GERRING (1988b) an gesunden Ponys rief die Applikation von CIS gesteigerte Kontraktionsaktivität in Magen und Jejunum hervor. Dabei wurde eine signifikante Zunahme der ISA (irregular spiking activity) am Jejunum beobachtet, die laut BUENO et al. (1975) am wichtigsten für den aboralen Transport der Ingesta ist. CIS verstärkt somit die für den Ingestafluss wichtigste Phase im Dünndarm. Die jejunale Motorik fand dabei in Koordination mit den Magenkontraktionen statt. Weiterhin wurde die elektrische und kontraktile Aktivität im linken dorsalen und kleinen Colon gesteigert. Während die Reaktion in Magen und Jejunum dosisabhängig (0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg und 0,25 mg/kg) anstieg, war die mittlere Dosis im Colon am effektivsten. RUCKEBUSCH und ROGER (1988) untersuchten den prokinetischen Effekt von CIS am Übergang Ileum, Caecum und Colon. 0,1 mg/kg CIS riefen dabei progressive Kontraktionen im gesamten Caecum hervor, ausgehend vom Blindarmkörper bis zur Basis caeci und über das Ostium caeco-colicum hin zum rechten ventralen Colon. Nach 4

bis 5 Minuten konnten auch in Ileum und Colon verstärkte Kontraktionen gemessen werden. Auch die In-Vitro-Studie von SNYDER et al. (2000) am isolierten equinen Jejunum zeigte, dass CIS die Motilität im mittleren Jejunum steigert.

Die Studie von VALK et al. (1998) zeigte zwar, dass CIS keinen Einfluss auf die Magenentleerung gesunder Pferde hat, eine Vorbehandlung mit CIS konnte jedoch die durch Endotoxin verursachte verzögerte Magenentleerung blockieren. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den klinischen Studien von GERRING et al. (1991) und VAN DER VELDEN und KLEIN (1993), die postulieren, dass CIS bei Endotoxin-bedingtem Ileus geringere Wirksamkeit hat. GERRING et al. (1991) empfehlen in solchen Fällen eine Vorbehandlung mit NSAIDs. Die frühe Applikation von Phenylbutazon ist hierbei der Gabe von Flunixin meglumin vorzuziehen (KING und GERRING 1989).

GERRING und KING (1989) untersuchten die Wirkung von CIS bei Ponys mit experimentell induziertem paralytischen Ileus und an klinischen Fällen, die aufgrund von Kolik laparotomiert werden mussten: in beiden Fällen erwies sich CIS (0,1 mg/kg i.m.) sicher und effektiv in der Prophylaxe des postoperativen bzw. paralytischen Ileus. In einer weiteren klinischen Studie (GERRING et al. 1991) war der Einsatz von CIS (0,1 mg/kg i.m.) in 70% der Fälle prophylaktisch wirksam und ein postoperativer Ileus konnte verhindert werden. Bei 17% waren bereits vor der ersten Applikation von CIS gute Darmgeräusche festzustellen, und bei 7% der Patienten war CIS wirkungslos. Diese Pferde starben aufgrund eines Endotoxinschocks oder Peritonitis. Die Autoren gingen demnach davon aus, dass CIS bei Endotoxin-bedingtem Ileus keine Wirkung hat (s.o.). VAN DER VELDEN und KLEIN (1993) überprüften die Wirksamkeit von CIS an 70 klinischen Fällen, die aufgrund von Dünndarmproblematik operiert werden mussten: im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe reduzierte CIS die Prävalenz von postoperativem Ileus und die postoperative Behandlungsdauer. Auch De GEEST et al. (1991) setzten CIS erfolgreich in der Prophylaxe des postoperativen Ileus bei klinischen Patienten ein. Sie konnten durch CIS eine signifikant verbesserte Behandlung erzielen, besonders wenn die Kolik aufgrund von pathologischen Veränderungen am Dünndarm hervorgerufen wurde.

Die Anwendung von CIS führt nur gelegentlich zu geringgradigen Nebenwirkungen. Es wurden selten milde Koliksymptome (GERRING und KING 1988b; RUCKEBUSCH und ROGER 1988) mit erhöhter Herzfrequenz (GERRING und KING 1988b), verstärkten Darmgeräuschen und vermehrter Defäkation (KING und GERRING 1988) festgestellt.

Problematisch erwies sich die Applikation von CIS, da in den USA CIS nur in Tablettenform erhältlich war. Die Bioverfügbarkeit war bei gesunden Pferden mit der oralen Gabe ausreichend, jedoch konnte keine Effektivität einer oralen Medikation bei Pferden mit großen Mengen gastrojejunaalem Reflux erzielt werden (PARADIS 1999). Zwar wurde auch mit der rektalen Verabreichung von CIS kein therapeutischer Serumspiegel erreicht, die Autoren

beschrieben jedoch eine Methode zur Herstellung einer parenteralen Form aus den Propulsid-Tabletten (CABLE et al. 1998).

Da beim Menschen die Applikation von CIS gravierende Nebenwirkungen auf die Herzfunktion mit paroxysmalem Kammerflattern auslöste, wurde CIS in den USA und schließlich auch in Europa vom Markt genommen (MURRAY 2004).

6.3.3.4. Dopaminrezeptor-Antagonisten

Domperidon (DOM)

DOM ist ein selektiver, peripherer D₂-Antagonist, der nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passiert und deshalb auch nur sehr selten zentrale unerwünschte Wirkungen hervorruft (FORTH, RUMMEL 1998; PETZINGER 1996).

Bisher wurde der prokinetische Effekt von DOM nur wenig untersucht, jedoch setzten GERRING und KING (1989) das Pharmakon erfolgreich in einem paralytischen Ileusmodell bei Ponys ein. Dabei reduzierte DOM (0,2 mg/kg bid i.v.) effektiv die postoperative Periode, in der die Magendarmtätigkeit und die Zeit der Darmpassage wieder physiologische Werte erreichten effektiv. Da die Wirkung von DOM ausschließlich auf die peripheren Dopaminrezeptoren beschränkt ist, sehen die Autoren hiermit ihre Vermutung bestätigt, dass die dopaminerge Hyperaktivität den wichtigsten Punkt in der Pathogenese des paralytischen Ileus darstellt. DOM wirkt ausschließlich im Bereich des Magens und des proximalen Duodenums. Auch hierin sehen GERRING und KING (1989) eine Bestätigung ihrer Hypothese, die besagt, dass der Verlust der gastroduodenalen Koordination die Hauptursache für den Verlust der propulsiven Motilität ist. Die Beeinträchtigung der Motorik des Dickdarms ergibt sich demnach sekundär aus der fehlenden Koordination der proximalen Darmabschnitte (BROLIN, REDELL 1985; GERRING, KING 1989). GERRING und KING (1989) sehen in der Wirksamkeit von DOM einen möglichen Beweis für die Existenz von inhibierenden Dopaminrezeptoren im gastroduodenalen Bereich, die einen hemmenden Einfluss auf cholinerge Interneurone ausüben (GERRING, KING, OOMS 1989).

Um jedoch einen sicheren und effektiven Einsatz von DOM in der Praxis zu gewährleisten sind weitere Untersuchungen zu diesem Pharmakon notwendig (DART, HODGSON 1998).

6.3.3.5. Motilinrezeptor-Agonisten

Erythromycin (ERO)

ERO ist ein makrozyklisches Lakton-Antibiotikum. Sein prokinetischer Effekt auf den Gastrointestinaltrakt wird einerseits durch die Wirkung als direkter Motilinrezeptor-Agonist (KÖNIG et al. 2001, 2002), andererseits durch die Bindung an Serotonin(5-HT)-Rezeptoren eine Freisetzung von Acetylcholin aus dem enteralem Nervensystem hervorgerufen (LESTER

2004; PEETERS 1993; RAKESTRAW 2002, 2003; REYNOLDS, PUTMAN 1992). KÖNIG et al. (2002) wiesen in ihrer In Vitro-Studie an equinen Darmsegmenten die Bindung von ERO an Motilinrezeptoren in Duodenum, Jejunum, Caecum und großem Colon nach. Die höchste Dichte an Motilinrezeptoren konnte beim Pferd im Duodenum nachgewiesen werden (KÖNIG et al. 2001).

(Zur genauen Verteilung der Motilin- und 5-HT-Rezeptoren im equinen Gastrointestinaltrakt siehe auch Kap. 2.4.2.2.)

Die prokinetische Wirksamkeit von ERO scheint stark dosisabhängig zu sein: Untersuchungen in der Humanmedizin zeigten, dass geringere Dosen eine weitaus höhere Effizienz als höhere haben (SARNA et al. 1991). Auch beim Pferd führten 0,1 oder 1 mg/kg ERO i.v. signifikant zur beschleunigten Entleerung von Feststoffen aus dem Magen gesunder Pferde (RINGGER et al. 1996), wohingegen die erforderliche antibakteriell-wirksame Dosis von 5 mg/kg i.v. auf die Magenentleerung wirkungslos erschien (DOHERTY et al. 1998). Dosierungen über 10 mg/kg unterbrechen nach HARDY und RAKESTRAW (2002) die propulsive Darmtätigkeit. Nach RINGGER et al. (1996) beträgt die erforderliche Dosis von ERO zur Stimulation der gastrointestinalen Motorik bei 1/50 der antimikrobiell wirksamen Dosis.

Neben der stimulierenden Wirkung auf die Magenentleerung, konnte durch die Applikation von 1 mg/kg ERO bei gesunden Pferden eine verstärkte Kontraktilität auch in Dünndarm und Caecum erzeugt werden (LESTER et al. 1998b). Eine Studie über den Einfluss von ERO beim Pferd in der postoperativen Phase zeigte, dass ERO (0,5 mg/kg) eine Steigerung der myoelektrischen Aktivität in Ileum, Caecum und Colon hervorruft. Dabei war eine gesteigerte Aktivität im Bereich des Ileums nur in direkten postoperativen Phase, d.h. bis 24 h post OP nachzuweisen, während das Caecum erst in der Genesungsphase, d.h. 24 h post OP bis 8 Tagen post OP auf die Applikation von ERO positiv reagierte. Die Beckenflexur des Colons zeigte in beiden postoperativen Phasen eine gesteigerte myoelektrische Aktivität (ROUSSEL et al. 2000). NIETO et al. (2000a) untersuchten den Einfluss von ERO auf den equinen Gastrointestinaltrakt in vitro. ERO führte zur Kontraktion der Zirkulärmuskulatur des mittleren Jejunums und der Längsmuskulatur des Pylorus, während es die Zirkulärmuskulatur des Pylorus durch die Ausschüttung von NO und VIP inhibierte. Nach RAKESTRAW (2001) vermag diese Wirkungskombination die gastroduodenale Koordination wiederherzustellen. Obwohl bisher keine experimentellen Daten über den Einfluss von ERO auf die Blinddarm-Entleerung unter klinischen Bedingungen vorliegen, befürwortet MURRAY (2004) aufgrund positiver Erfahrungen in der Praxis den Einsatz von ERO (0,5 mg/kg i.v. alle 8 h) in der Prävention und Therapie der Caecumobstipation.

Wiederholter Einsatz von ERO in hohen Dosierungen führt zu einer verminderten Sensibilität der Motilinrezeptoren und damit zur Tachyphylaxie (HARDY, RAKESTRAW 2002; LESTER 2004; PARKMAN et al. 1995; PEETERS 1993). Weiterhin liegt eine Studie an Pferden aus

Schweden vor, bei der die Applikation von niedrig dosiertem ERO clostridiale Enterocolitis induzierte (GUSTAFSSON et al. 1997). Aus diesen Gründen sollte die Anwendung von ERO gut überwacht und eine Applikation über mehrere Tage vermieden werden (HARDY, RAKESTRAW 2002; LESTER 2004).

6.3.3.6. Lokalanästhetika

Lidocain (LID)

LID wird in der Veterinärmedizin häufig als Lokalanästhetikum eingesetzt. Nach effektivem Einsatz in der Humanmedizin bei der Behandlung von POI (RIMBACK et al. 1990), wird es auch in der Therapie von POI und proximaler Enteritis (PE) beim Pferd eingesetzt (DART, HODGSON 1998; MALONE et al. 2006).

Folgende Wirkungsmechanismen rufen durch die systemischen Applikation von LID einen prokinetischen Effekt auf die gastrointestinale Motorik hervor:

- Reduktion der Konzentration von zirkulierenden Katecholaminen durch sympathoadrenale Inhibition;
- Suppression der Aktivität des primären afferenten Neurons, welches für die reflektorische Inhibition der Darmaktivität verantwortlich ist;
- direkte Stimulation der glatten Muskulatur;
- Antiphlogistische Wirkung im Bereich der Darmwand durch Hemmung der Prostaglandinsynthese, Inhibition der Granulozytenmigration und der Bildung von freien Radikalen;
- Signifikante Verminderung der Schmerzwahrnehmung durch die Unterdrückung der Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen in myelinisierten und unmyelinisierten Nervenfasern (RIMBACK et al. 1990).

Weiterhin sind diese analgetischen Eigenschaften von LID von Vorteil, da sie den Einsatz anderer Analgetika, welche die gastrointestinale Aktivität negativ beeinflussen, vermindern oder gar vollkommen ersetzen können (HARDY, RAKESTRAW 2002).

NIETO et al. (2000) führten eine In Vitro-Studie an isolierten Muskelfasern des Pferdes durch. Die Inkubation mit LID steigerte die Kontraktilität der Zirkulärmuskulatur des proximalen Duodenums und hatte minimalen prokinetischen Effekt auf das mittlere Jejunum. BRINCEAU et al. (2002) untersuchten die Wirkung von LID in einer klinischen Studie an 28 Pferden, die aufgrund intestinaler Problematik operiert werden mussten, intra operationem und 24 h post op. Die Initialdosis betrug 0,65 mg/kg LID 2% i.v. intra op, gefolgt von einem zweiten Bolus von 1,3 mg/kg kurz nach der Aufwachphase, dem sich eine 24-stündige Infusion von 1 % LID (0,05 mg/kg/h) anschloss. Das Ergebnis zeigte, dass LID einen wünschenswerten Effekt auf die Ausdehnung des Jejunums und die Akkumulation peritonealer Flüssigkeit hat. Da in dieser Studie jedoch wenige Pferde mit Dünndarmproblematik (29 %) beteiligt waren und nur

2 Pferde einen POI entwickelten, kann hieraus keine Schlussfolgerung über die Wirksamkeit von LID in der Therapie des paralytischen Ileus gezogen werden. Erst kürzlich wurde eine doppel-blind kontrollierte Studie an 32 Pferden mit der Diagnose POI oder PE durchgeführt (MALONE et al. 2006). Die Initialdosis betrug hier 1,3 mg/kg LID i.v. als Bolus, gefolgt von einer LID-Infusion (0,05 mg/kg/h) über 24 h. 65 % der mit LID behandelten Pferde zeigten nach 30 h keinen jejunogastralen Reflux mehr. Der Prozentsatz der Kontrollgruppe betrug hierin nur 27 %. Zusammenfassend konnte durch die Behandlung mit LID eine kürzere Aufenthaltsdauer der überlebenden Pferde in der Klinik erreicht werden. Intravenös appliziertes LID verbesserte signifikant die Therapie von Pferden mit jejunogastralem Reflux. In beiden oben erwähnten Studien kam es nur zu geringen reversiblen Nebenwirkungen: bei BRINCEAU et al. (2002) entwickelte eines der Pferde Muskelzittern mit mittelgradiger Ataxie, bei MALONE et al. (2006) zeigten 3 Pferde (18 %) Muskelzittern. Neben Muskelzittern und Ataxie, kann die Applikation von LID zu Bradykardie und aufgrund der analgetischen Eigenschaften zur verspäteten Diagnose von Hufrehe führen (MALONE et al. 1998). Entwickelt sich aus dem Muskelzittern eine Ataxie, liegt ein Serumspiegel von 2,4 bis 2,6 mg/l vor, und die Dosis sollte bereits bei ersten Anzeichen von Muskelzittern reduziert werden (MALONE et al. 1994). Da LID, wie Cimetidin und Metronidazol über das P-450-System der Leber metabolisiert wird, kann durch eine simultane Applikation von beispielsweise Cimetidin und LID, ein toxischer Serumspiegel von LID trotz korrekter Dosierung erreicht werden (PARADIS 1999). Es sollte demnach niemals eine gleichzeitige Applikation von LID mit Cimetidin oder Metronidazol erfolgen (RAKESTRAW 2002). RAKESTRAW (2001) setzt LID prophylaktisch bei Pferden mit Dünndarmproblematik in der postoperativen Phase ein. Auch bei proximaler Enteritis ist LID für ihn das Prokinetikum der Wahl (RAKESTRAW 2003). Die Umfrage von VAN HOOGMOED et al. (2004) bei 58 Chirurgen in 44 Pferdekliniken zeigte, dass LID das am häufigsten angewandte Pharmakon in der Therapie des PI ist. Die Dosierung und Dauer der Verabreichung waren bei den befragten Klinikern nahezu identisch.

C. Eigene Untersuchungen

1. Material

In der retrospektiven Studie wurde das Patientengut der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin in den Jahren von 2000 bis 2006 anhand der schriftlichen Aufzeichnungen in den Krankenakten untersucht. In diesen 7 Jahren wurden 1134 Pferde mit der Diagnose Kolik stationär untersucht und behandelt. In der Regel wurden die Patienten von niedergelassenen Tierärzten vorbehandelt und schließlich an die Klinik für Pferde der FU Berlin überwiesen.

Von diesen 1134 Kolikern wurden 886 (76,4%) konservativ und 250 (22,0%) chirurgisch therapiert. Bei 18 Pferden (1,6%) wurde trotz tierärztlicher Empfehlung von den Besitzern keine OP-Erlaubnis erteilt.

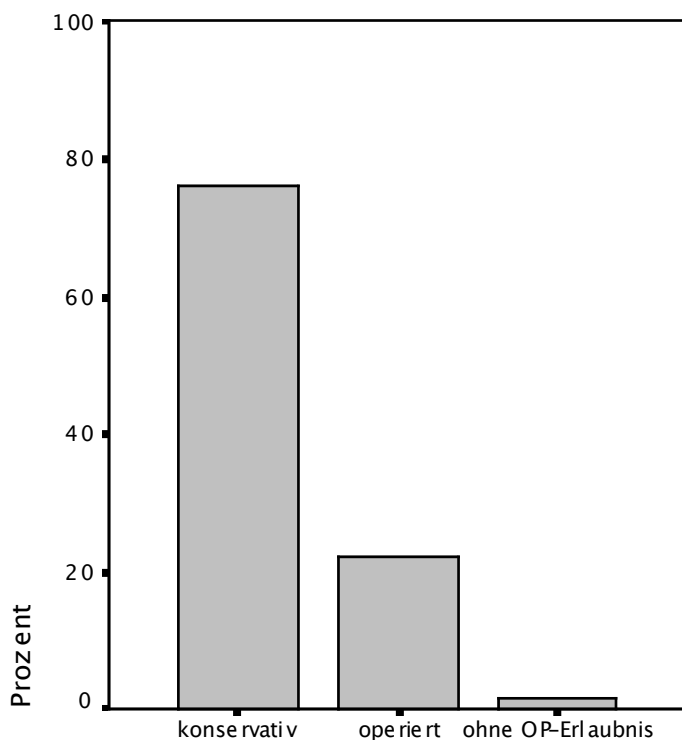


Abb. 3: Behandlungsmethode aller stationär behandelten Kolikern

Diese 1134 stationär aufgenommenen Koliker wurden hinsichtlich der Entwicklung eines paralytischen Ileus untersucht. Die Diagnose „Paralytischer Ileus“ wurde dann erteilt, wenn innerhalb 24 Stunden nach Auftreten gastrojejunalen Refluxes die Menge des abgeheberten Mageninhaltes mehr als 14 Liter, beziehungsweise eine einzelne Sondierung mehr als 5 Liter betrug. Zwei Patienten erhielten die Diagnose „Paralytischer Ileus“, obwohl keine

Akkumulation von Flüssigkeit im Magen festgestellt werden konnte. Bei diesen beiden Pferden konnten bei der rektalen Untersuchung mehrfach Dünndarmschlingen palpirt werden und es konnten keine Darmgeräusche auskultiert werden. Von 1134 Kolikern entwickelten demnach 50 (4,4%) einen paralytischen Ileus.

Aus den schriftlichen Dokumentationen der Ileuspatienten wurden folgende klinische bzw. labordiagnostische Parameter berücksichtigt, die im Untersuchungszeitraum regelmäßig erhoben wurden:

Anamnese:

Die Erhebung der Anamnese erfolgte meist während der telefonischen Einweisung durch den vorbehandelnden Tierarzt, oder auch schriftlich über einen kurzen Bericht. Hiervon waren folgende Parameter für die Studie interessant:

- Kolikdauer vor Einlieferung in die Klinik
- Medikamentöse Vorbehandlung durch den einweisenden Tierarzt

Klinische Untersuchung bei Einlieferung in die Klinik:

- Signalement (Alter, Geschlecht, Rasse)
- Koliksymptome
- kapilläre Wiederfüllungszeit
- Maulschleimhautfarbe
- Atemfrequenz
- Pulsfrequenz
- Körpertemperatur
- Darmperistaltik
- Rektale Untersuchung

Diagnose:

Die exakte Diagnosestellung erfolgte bei den operierten Kolikern intra operationem, bei den konservativ behandelten Kolikern aufgrund der rektalen Untersuchung, bzw. der Ergebnisse der Magensondierung.

Magensondierung:

- Zeitpunkt des Auftretens von Reflux postoperativ
- Menge des Reflux innerhalb 24 h nach Auftreten der ersten positiven Magensondierung

Labordiagnostische Eingangsuntersuchung:

- Hämatokrit
- Plasma-Gesamtprotein
- Basenexzeß

Operationsbefunde:

Bei den operativ behandelten Ileuspatienten wurden zusätzlich Befunde während der Laparotomie festgehalten:

- makroskopische pathologische Veränderungen des Darms
- Resektion veränderter Darmabschnitte

Verabreichung von Prokinetika:

Von der medikamentösen prokinetischen Behandlung der Ileuspatienten konnte festgehalten werden:

- Wirkstoff
- Applikationsart
- Dosierung
- Applikationsdauer

Sonstige für die Studie bedeutsame Parameter waren:

- Kotabsatz p. op.
- Aufenthaltsdauer in der Klinik
- Behandlungsart
- Letalität

Unter den 50 ausgewählten Patienten befanden sich 38 (76%) Warmblüter, 6 (12%) Traber, 5 (10%) Ponys und ein (2%) Vollblüter. Das Alter der 25 (50%) Wallache, 19 (38%) Stuten und 6 (12%) Hengste lag zwischen 2 und 35 Jahren, wobei das Durchschnittsalter $10,01 \pm 6,095$ Jahre betrug.

2. Methodik

Bei den 50 an paralytischem Ileus erkrankten Pferden wurden im Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und Entlassung 6 (12%) konservativ und 44 (88%) chirurgisch behandelt. Aus der Gruppe der chirurgisch versorgten Pferde wurde der postoperative Ileus bei 28 Pferden (56%) konservativ, bei 16 Pferden (32%) operativ, d.h. durch ein- oder auch mehrmalige Relaparotomie therapiert.

Je nach Behandlungsart wurden die 50 Patienten in 3 Untergruppen eingeteilt:

Untergruppe 1: 6 nichtoperierte Pferde, die einen paralytischen Ileus entwickelt haben

Untergruppe 2: 28 Pferde mit postoperativem Ileus, die konservativ therapiert wurden

Untergruppe 3: 16 Pferde mit postoperativem Ileus, die relaparotomiert wurden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte über das Statistikprogramm SPSS für Windows®, Version 11 der Firma SPSS Inc. Die einzelnen numerischen Parameter wurden als Medianwerte mit den Perzentilen bei 25% und 75% sowie gelegentlich auch als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung angegeben.

Zur graphischen Darstellung der numerischen Daten wurde der Boxplot gewählt, um einen Eindruck über Zentrum, Streuung, Symmetrie und Schiefe der einzelnen Wertausprägungen der Variablen zu erhalten.

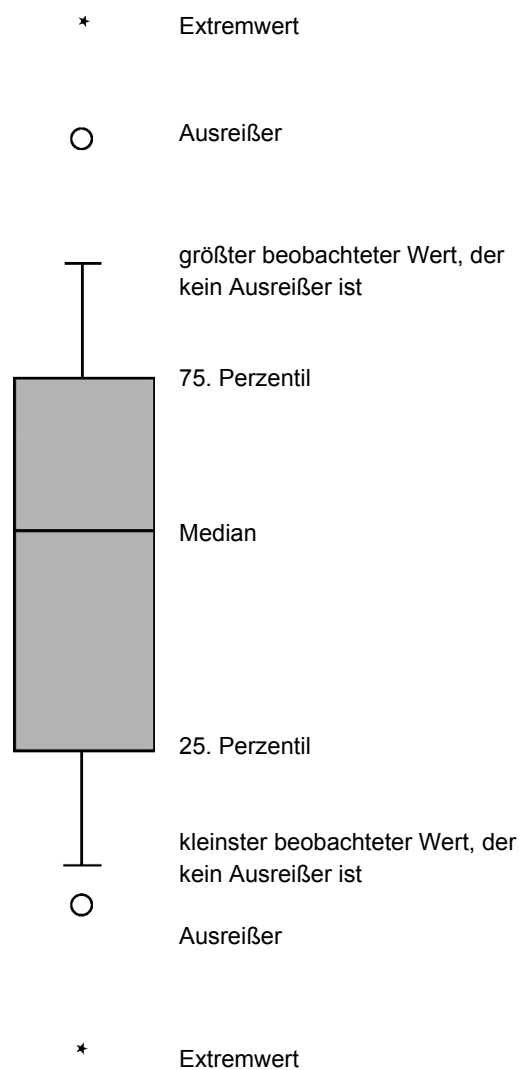


Abb. 4: Schema des Boxplots

50% der vorkommenden Werte liegen innerhalb des grauen Kastens. Die Entfernung von Ausreißern zum grauen Kasten beträgt zwischen dem 1,5fachen und dem Dreifachen der Boxhöhe, Extremwerte liegen dagegen mehr als das Dreifache der Boxhöhe über dem 75%-Perzentil bzw. unter dem 25%-Perzentil. In der Grafik werden Ausreißer durch Kreise und Extremwerte durch Sternchen gekennzeichnet.

Aufgrund der geringen Anzahl von Fällen beschränkte sich die statistische Auswertung der Ergebnisse der Untergruppe 1 lediglich auf die deskriptive Statistik und eine genaue Falldarstellung der 6 Patienten dieser Untergruppe.

Um den Vergleich zwischen den Untergruppen 2 und 3 zu ermöglichen, wurden Untersuchungsergebnisse gewählt, die zu einem ähnlichen Zeitpunkt stattgefunden haben (Einganguntersuchung, Operationsbefunde, Untersuchungen post operationem). Für die Darstellung der Gruppenunterschiede für quantitative Parameter wurde der Median bestimmt und der nichtparametrische U-Test für unverbundene Stichproben nach Mann-Whitney verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgelegt.

Der Zusammenhang zwischen Parametern wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho bestimmt.

Für die Untergruppen 2 und 3 wurden weiterhin die Letalitätsraten bestimmt und Letalitätsaspekte hinsichtlich der unterschiedlichen Parameter dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Anamnese

3.1.1. Kolikdauer vor Einlieferung in die Klinik

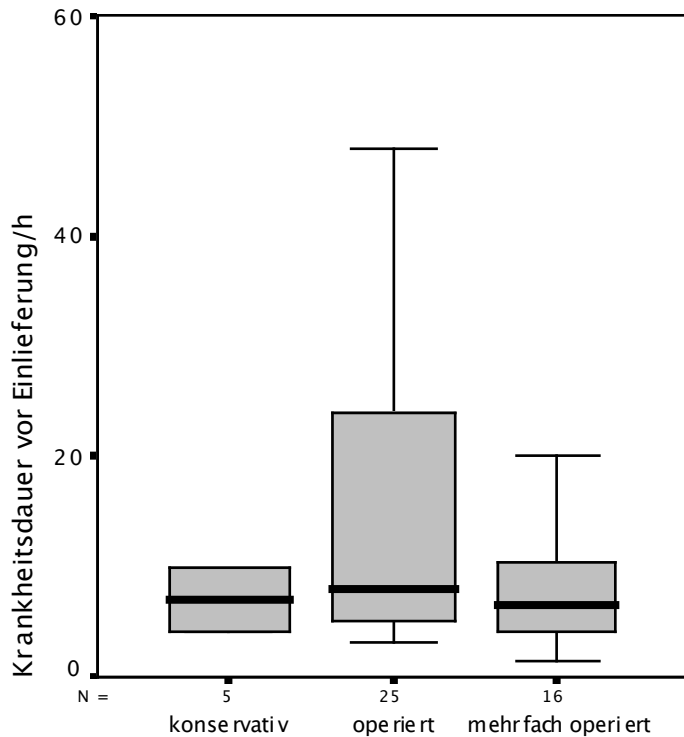


Abb. 5: Krankheitsdauer vor Einlieferung in die Klinik in Stunden

Die konservativ behandelten Ileuspatienten waren vor Einlieferung in die Klinik zwischen 2 und maximal 84 Stunden (nicht in der Abbildung dargestellt) erkrankt, der Median lag bei 7 Stunden. Die mehrfach operierten Pferde (Untergruppe 3) wurden nach einer Krankheitsdauer von 2 bis maximal 20 Stunden eingeliefert. Der Median in dieser Untergruppe betrug 6,5 Stunden. Eine größere Spannweite zeigten die Werte der einfach operierten Ileuspatienten (Untergruppe 2): sie variierten von 3 bis maximal 48 Stunden, der Median lag hier bei 8 Stunden.

Der Vergleich der Untergruppen 2 und 3 zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Krankheitsdauer vor Einlieferung.

3.1.2. Medikamentöse Vorbehandlung durch den einweisenden Tierarzt

Tab. 1: Übersicht über die medikamentöse Vorbehandlung der Hauptgruppe

Eingesetzte Pharmaka	Häufigkeit	Prozent
keine medikamentöse Vorbehandlung	18	36,0
N-Butylscopolamin	21	42,0
N-Butylscopolamin, Metamizol	1	2,0
Metamizol, Flunixin meglumin	1	2,0
Metamizol	3	6,0
N-Butylscopolamin, Flunixin meglumin	2	4,0
Metamizol, Dexamethason	1	2,0
Metamizol, Atropin	1	2,0
Metamizol, Prednisolon	1	2,0
N-Butylscopolamin, Metamizol, Dexamethason	1	2,0
N-Butylscopolamin, Metamizol, Flunixin meglumin	1	2,0
Gesamt	50	100,0

18 (36%) Ileuspatienten erhielten vor Einweisung in die Klinik keine medikamentöse Behandlung. Das am häufigsten verabreichte Pharmakon war N-Butylscopolamin mit 21 (42%) behandelten Patienten, gefolgt von Metamizol, das alleine oder in Kombination mit anderen Pharmaka 10 Pferden (20%) appliziert wurde. Eine Kombination aus N-Butylscopolamin und Flunixin meglumin wurde 2 Pferden (4%) verabreicht. Mit allen anderen angegebenen Kombinationen wurde jeweils nur einem Pferd behandelt.

3.2. Diagnose

3.2.1. Betroffener Abschnitt des Gastrointestinaltraktes

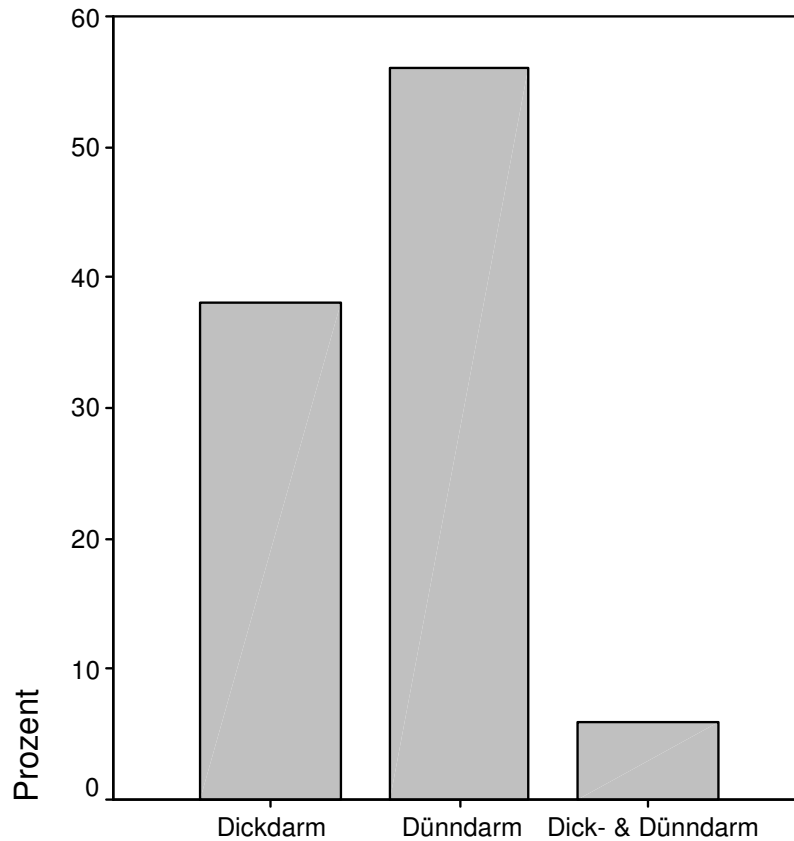


Abb. 6: Lokalisation der Primärerkrankung

Der am häufigsten betroffene Darmabschnitt aller Ileuspatienten (n=50) war mit 56% (28 Pferde) der Dünndarm. Bei 38% (19 Pferde) lag die Primärerkrankung im Bereich des Dickdarms. 3 Pferde (6%) zeigten Primärerkrankungen an Dick- und Dünndarm.

In der Untergruppe 1 war der am häufigsten betroffene Darmabschnitt der Dickdarm: das Colon ascendens war bei 66,7% (4 Fälle) erkrankt. Der Dünndarm, genauer das Jejunum, war bei 33,3% (2 Fälle) betroffen.

Im Gegensatz hierzu standen die Untergruppen 2 und 3. Hier war am häufigsten (Untergruppe 2: 60,7% und Untergruppe 3: 56,3%) die Läsion im Bereich des Dünndarms zu finden: Bei Untergruppe 2 war dies bei 16 Pferden (57,1%) das Jejunum, bei einem Pferd (3,6%) das Ileum.

In der Untergruppe 3 war die Veränderung bei 8 Fällen (50,0%) im Bereich des Jejunums und ebenfalls bei einem Fall (6,3%) im Bereich des Ileums zu finden.

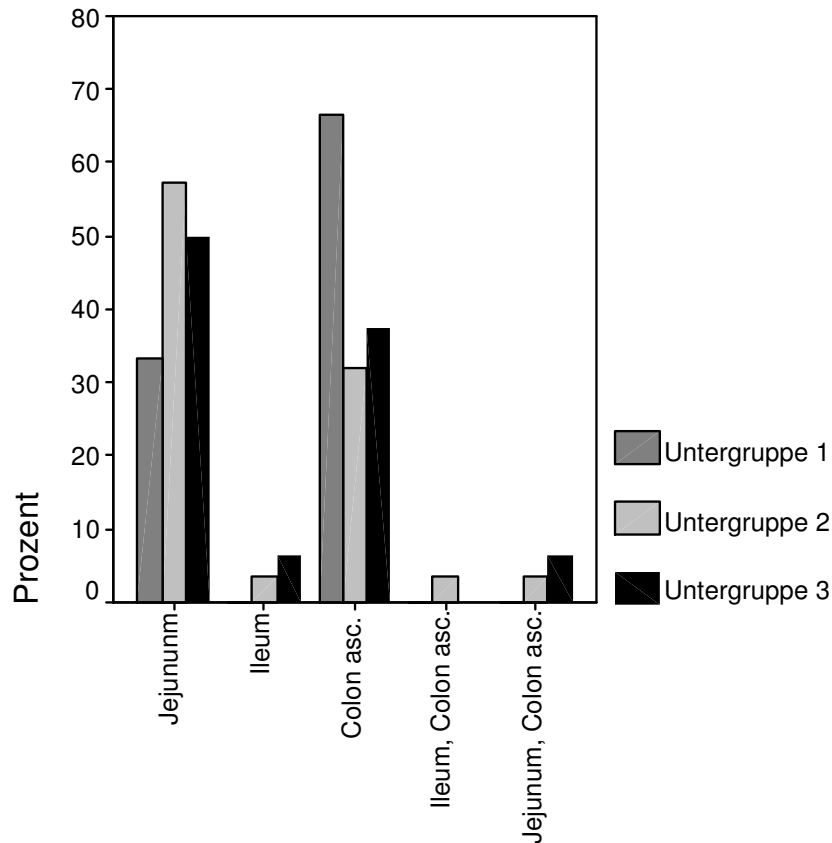


Abb. 7: Anatomische Lokalisation der Läsion

Der Dickdarm, im besonderen das Colon ascendens war in der Untergruppe 2 bei 9 Pferden (32,1%), in der Untergruppe 3 bei 6 Pferden (37,5%) betroffen. 2 Pferde (7,2%) aus der Untergruppe 2 hatten Veränderungen an zwei Lokalisationen: eines an Colon ascendens und Ileum, eines an Colon ascendens und Jejunum. Auch aus der Untergruppe 3 zeigte ein Pferd (6,3%) pathologische Veränderungen an den beiden Darmabschnitten Colon ascendens und Jejunum.

3.2.2. Primäre Diagnose

Tab. 2: Diagnosen der Untergruppe 1 nach rektaler Untersuchung und Magensondierung

Darmabschnitt	Diagnose	Häufigkeit	Prozent
Erkrankungen des Colons	Obstipatio coli ascendentis	4	66,7
Erkrankungen des Jejunums	proximale Jejunitis	2	33,3
	Gesamt	6	100,0

Bei 4 Pferden (66,7%) der Untergruppe 1 wurde durch rektale Untersuchung eine Obstipation des Colon ascendens diagnostiziert. 2 Pferde (33,3%) litten an proximaler Jejunitis. Dies wurde anhand des Rektalbefundes und des Ergebnisses der Magensondierung festgestellt.

Tab. 3: Operationsdiagnosen der Untergruppen 2 und 3

Darmabschnitt	Diagnose	Untergruppe 2 n = 28	Untergruppe 3 n = 18	Untergruppe 2 + 3 n = 44
Verlagerungen des Colons	Dislocatio coli ascendentis	2 (7,1%)	1 (6,3%)	3 (6,8%)
	Dislocatio coli ascendentis, Obstipatio ilei	1 (3,6%)	-	1 (2,3%)
	Dislocatio coli ascendentis, proximale Jejunitis	1 (3,6%)	1 (6,3%)	2 (4,5%)
	Hernia spatii renolienalis	3 (10,7%)	-	3 (6,8%)
	Torsio coli	2 (7,1%)	5 (31,3%)	7 (15,9%)
Obstipationen	Obstipatio coli ascendentis	2 (6,7%)	-	2 (4,5%)
	Obstipatio ilei	1 (3,6%)	1 (6,3%)	2 (4,5%)
Verlagerungen des Jejunums	Hernia foraminis omentalis	4 (14,3%)	1 (6,3%)	5 (11,4%)
	Hernia inguinalis	2 (7,1%)	3 (18,8%)	5 (11,4%)
	Volvulus nodosus jejuni	3 (10,7%)	2 (12,5%)	5 (11,4%)
	Volvulus nodosus jejuni, Torsio coli m. Obturationsileus durch Sand	1 (3,6%)	-	1 (2,3%)
	Invaginatio jejuni	-	1 (6,3%)	1 (2,3%)
Verschiedene Ursachen	Lipoma pendulans	2 (7,1%)	1 (6,3%)	3 (6,8%)
	Stricturea jejuni	1 (3,3%)	-	1 (2,3%)
	prox. Jejunitis	1 (3,6%)	-	1 (2,3%)
	Strangulatio jejuni durch Tumor	1 (3,6%)	-	1 (2,3%)
	Parascaridose	1 (3,6%)	-	1 (2,3%)
		Gesamt	28 (100,0%)	18 (100,0%)

Bei den Patienten mit postoperativem Ileus (Untergruppe 2 und 3) wurden die Diagnosen intra operationem gestellt. Betrachtet man die beiden Gruppen zusammen, wurde am häufigsten mit 15,9% eine Torsio coli festgestellt (7 Pferde), gefolgt von der Hernia foraminis omentalis und des Volvulus nodosus jejuni mit je 13,% (6 Pferde). Bei 5 Pferden (11,%) wurde eine Hernia inguinalis diagnostiziert. Dies waren zwei Wallache, bei denen die Hernie nach der Kastration auftrat und drei Hengste. Als Ursache der Kolik konnten bei je 3 Pferden (6,8%) eine Dislocatio coli ascendens, eine Hernia spatii renolienalis, sowie ein pendelndes Lipom festgestellt werden. Bei 4 Pferden lag eine Obstipation vor, jeweils 2 Pferde (4,5%) hatten eine Ileumobstipation, bzw. eine Obstipation des großen Colons. Eine Invaginatio jejuni, eine Strictura jejuni, eine Parascaridose, sowie eine Strangulation des Jejunums durch einen Tumor wurden bei je einem Patienten (2,3%) diagnostiziert. Bei 3 Pferden wurden zwei Diagnosen gestellt: einmal Dislocatio coli ascendens mit Ileumobstipation, einmal eine Dislocatio coli ascendens mit proximaler Jejunitis und einmal eine Volvulus nodosus jejuni mit einer Torsio coli, wobei zusätzlich ein Obturationsileus durch Sand festgestellt werden konnte (je 2,3%).

Betrachtet man die einzelnen Untergruppen, war die häufigste Ursache in Untergruppe 2 mit 14,3% die Hernia foraminis omentalis, bei Untergruppe 3 hingegen die Torsio coli mit 31,3%. Weiteres ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

3.3. Magensondierung

3.3.1. Refluxmenge

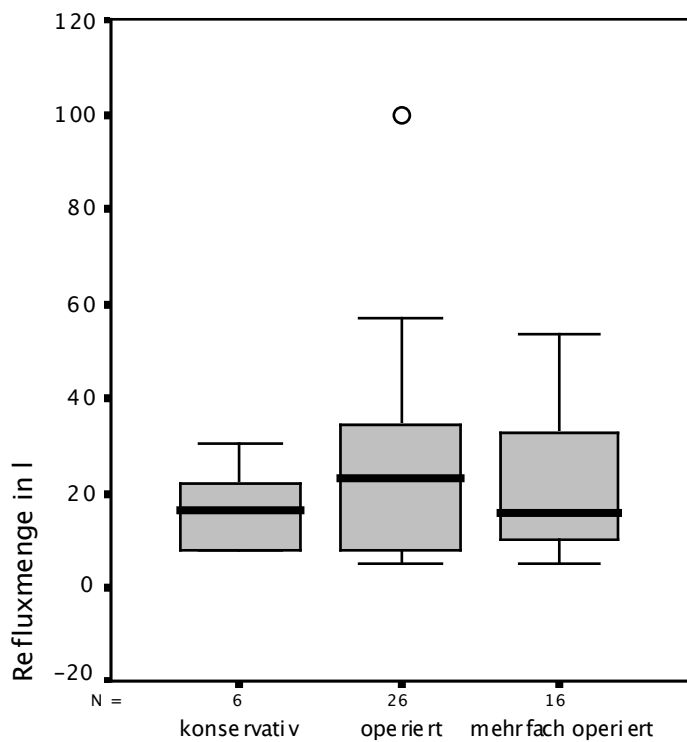


Abb. 8: Refluxmenge innerhalb 24 h nach der ersten positiven Magensondierung

In Untergruppe 1 lag die Menge des Reflux, der innerhalb der ersten 24 Stunden nach der ersten positiven Sondierung abgehebert werden konnte bei einem Median von 16,5 Litern Flüssigkeit. Die Werte reichten in dieser Gruppe von 8 bis maximal 30 Liter. Der Median der Untergruppe 3 liegt mit 16,0 l im ähnlichen Bereich. Die Werte reichten von minimal 5 bis maximal 54 l. Mehr Reflux konnte bei Untergruppe 2 innerhalb der ersten 24 Stunden abgehebert werden: der Median betrug hier 23,5 l. Die Flüssigkeitsmengen variierten von 5 bis maximal 100 l. Zwei Pferde aus dieser Untergruppe zeigten keinen Reflux.

Der Gruppenvergleich zwischen Untergruppe 2 und 3 konnten jedoch keinen Unterschied hinsichtlich der Refluxmenge in den ersten 24 Stunden nach Auftreten feststellen.

3.4.2. Zeitpunkt der ersten positiven Magensondierung

Der Median der Untergruppe 2 liegt mit 9,5 h p. op. unter dem Median der Untergruppe 3 mit 11,5 h p. op. Die Werte der Untergruppe 2 variierten stärker: von 1,5 h bis maximal 48 h. Bei einem Patienten dieser Untergruppe (Ausreißer) konnte erst nach 456 h, d.h. 19 Tage p. op. Reflux abgehebert werden. In der Untergruppe 3 lag der Zeitpunkt der ersten positiven

Magensondierung p. op. zwischen 1,5 und maximal 72 h. Beim Gruppenvergleich konnte kein Unterschied im Zeitpunkt der ersten positiven Magensondierung festgestellt werden.

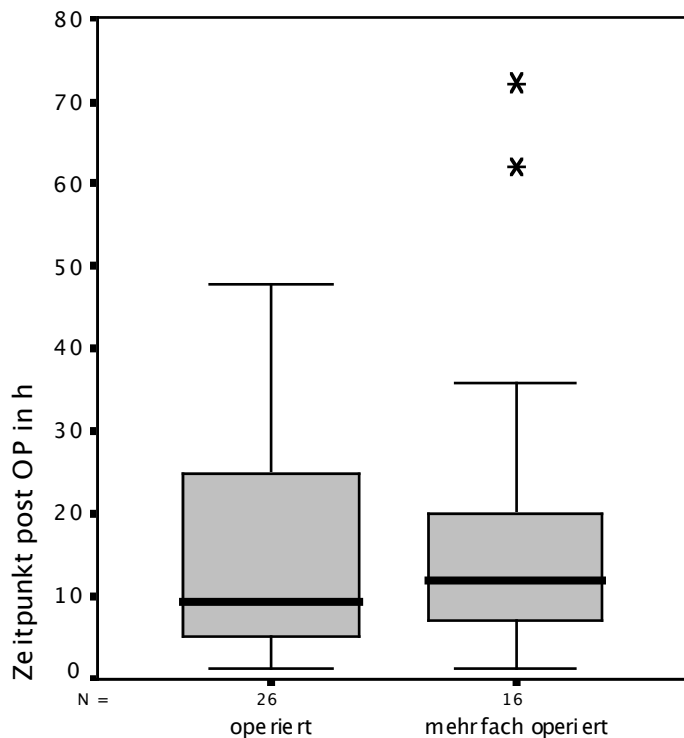


Abb. 9: Zeitpunkt der ersten positiven postoperativen Magensondierung post OP

Aus Untergruppe 2 entwickelten demnach 73,1% (19 Pferde) einen Früh- und 26,9% (7 Pferde) einen Spätileus. In Untergruppe 3 konnten sogar 81,3% (13 Pferde) dem Frühileus und nur 28,7% (drei Pferde) dem Spätileus zugeordnet werden.

3.4. Labordiagnostische Untersuchungen

3.4.1. Hämatokrit

Bei allen Pferden der Hauptgruppe wurde der Hämatokrit des venösen Blutes während der Eingangsuntersuchung bestimmt.

Der Median der Hämatokritwerte der ausschließlich konservativ therapierten Ileuspatienten (Untergruppe 1) betrug 0,415. Die Werte reichten von 0,34 bis 0,52. Die einfach operierten Pferde (Untergruppe 2) hatten Hämatokritwerte von 0,26 bis 0,64 und zeigten damit die größte Spannweite der Werte. Ihr Median lag bei 0,39. Die Hämatokritwerte der mehrfach operierten Ileuspatienten (Untergruppe 3) variierten von 0,32 bis maximal 0,48, der Median betrug 0,38.

Ein Vergleich zwischen Untergruppe 2 und 3 zeigte keinen Unterschied.

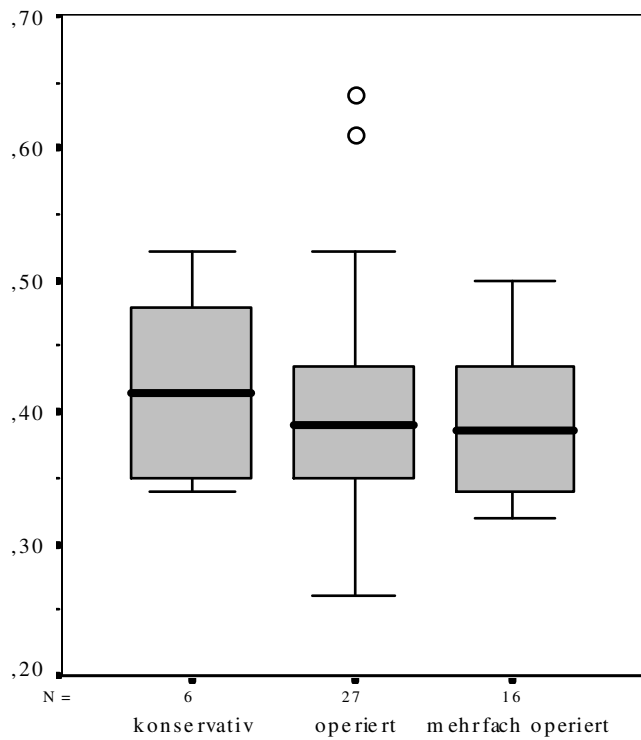


Abb. 10: Hämatokritwerte der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung aufgeteilt hinsichtlich der Untergruppen-Zugehörigkeit

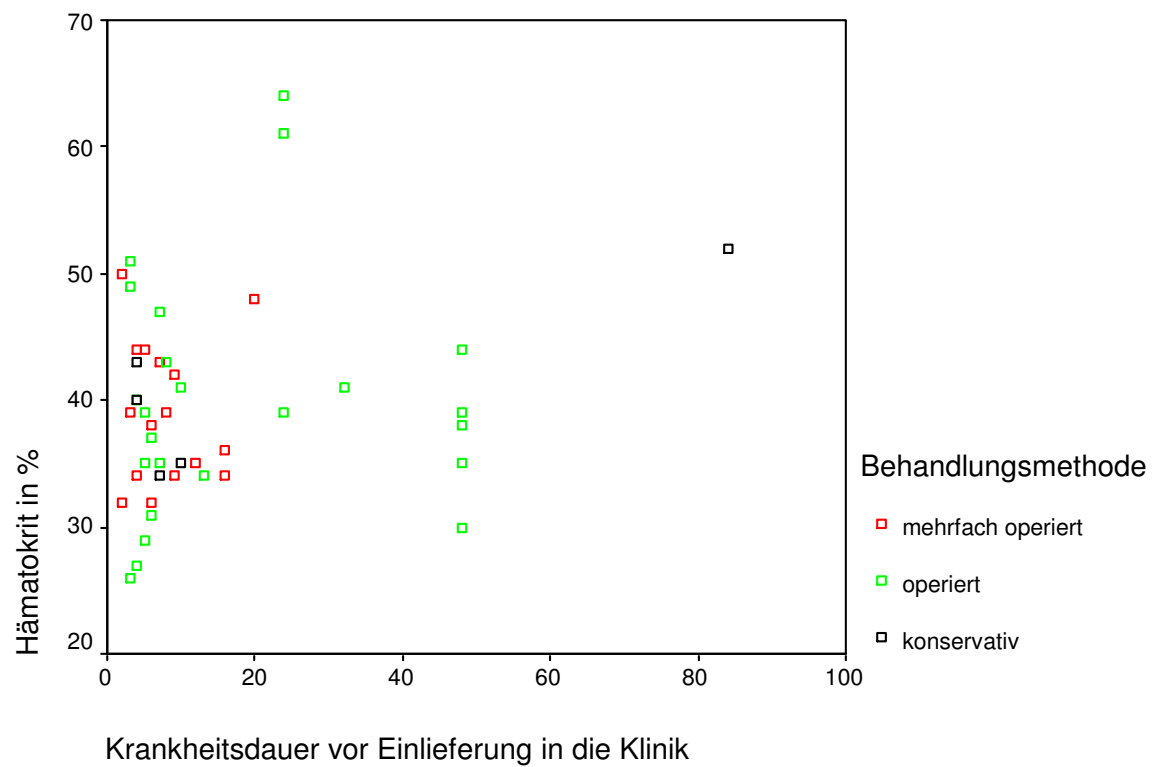


Abb. 11: Hämatokritwerte und Krankheitsdauer der Untergruppen

Aus den Abbildungen 4 und 9 geht hervor, dass die Werte der singular operierten Koliker (Untergruppe 2) in den Parametern Krankheitsdauer vor Einlieferung in die Klinik, sowie Hämatokritwerte der Eingangsuntersuchung im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen eine größere Spannweite aufweisen. Wie die Abbildung 10 verdeutlicht, stehen die Parameter in keinem direkten Zusammenhang.

Es wird jedoch sichtbar, dass 9 Patienten aus der Untergruppe 2 diese große Spannweite hervorrufen.

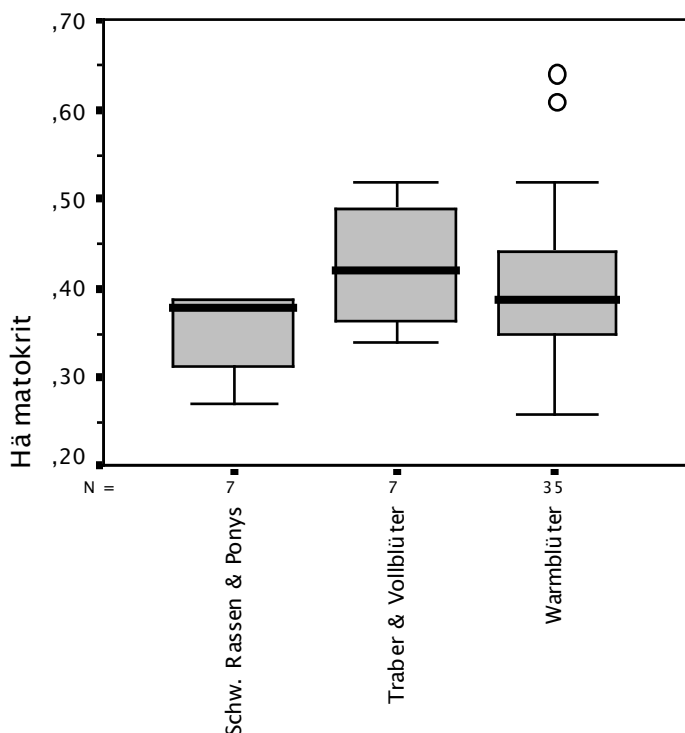


Abb. 12: Hämatokritwerte der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung aufgeteilt hinsichtlich der Rassezugehörigkeit

Betrachtet man die Hämatokritwerte hinsichtlich der Rassezugehörigkeit, erhält man folgende Gruppen: Die Werte schwererer Rassen und Ponys ($n = 7$) lagen zwischen 0,27 und maximal 0,39, der durchschnittliche Hämatokrit bei $0,35 \pm 0,0513$, und damit weit niedriger als der Mittelwert der Traber und Vollblüter ($n = 7$), der bei $0,4271 \pm 0,0752$ lag. Die Hämatokritwerte der edleren Rassen variierten von 0,34 bis 0,52. Mit $0,4031 \pm 0,0820$ liegt der Hämatokrit der Warmblüter ($n = 35$) zwischen den beiden. Die Werte reichen von 0,26 bis 0,52, zwei Ausreißer waren bei 0,62 und 0,64 zu verzeichnen.

3.4.2. Plasmagesamtprotein

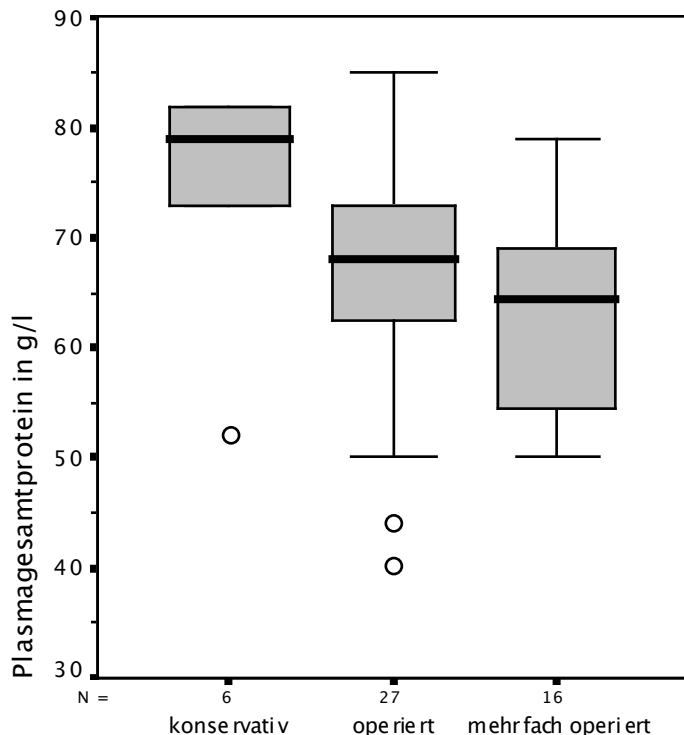


Abb. 13: Plasmagesamtprotein der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung der Untergruppen

Nur ein Gesamtproteinwert der konservativ therapierten Ileuspatienten liegt mit 73 g/l im Referenzbereich, vier der Werte liegen über 78 g/l, ein Wert liegt unter 55 g/l bei 52 g/l. Der Median beträgt dementsprechend 79 g/l. Die einfach operierten Koliker (Untergruppe 2) haben einen Median von 68 g/l. Die Werte variieren von 40 bis 85 g/l. Der Median der mehrfach operierten Patienten (Untergruppe 3) liegt etwas niedriger bei 64,5 g/l. Hier reichen die Werte von 50 bis maximal 79 g/l.

Der Vergleich der beiden Untergruppen 2 und 3 zeigt keinen Unterschied hinsichtlich dieses Parameters.

3.4.3. Hämatokrit und Plasmagesamtprotein

Die Darstellung der Hämatokritwerte in Bezug auf die Plasmaproteinwerte der einzelnen Patienten, wie auch die Überprüfung der Korrelation nach Spearman-Rho mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,454 zeigt eine geringe Korrelation der Werte. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant.

Auffällig sind auch vier Patienten der einfach operierten Ileuspatienten.

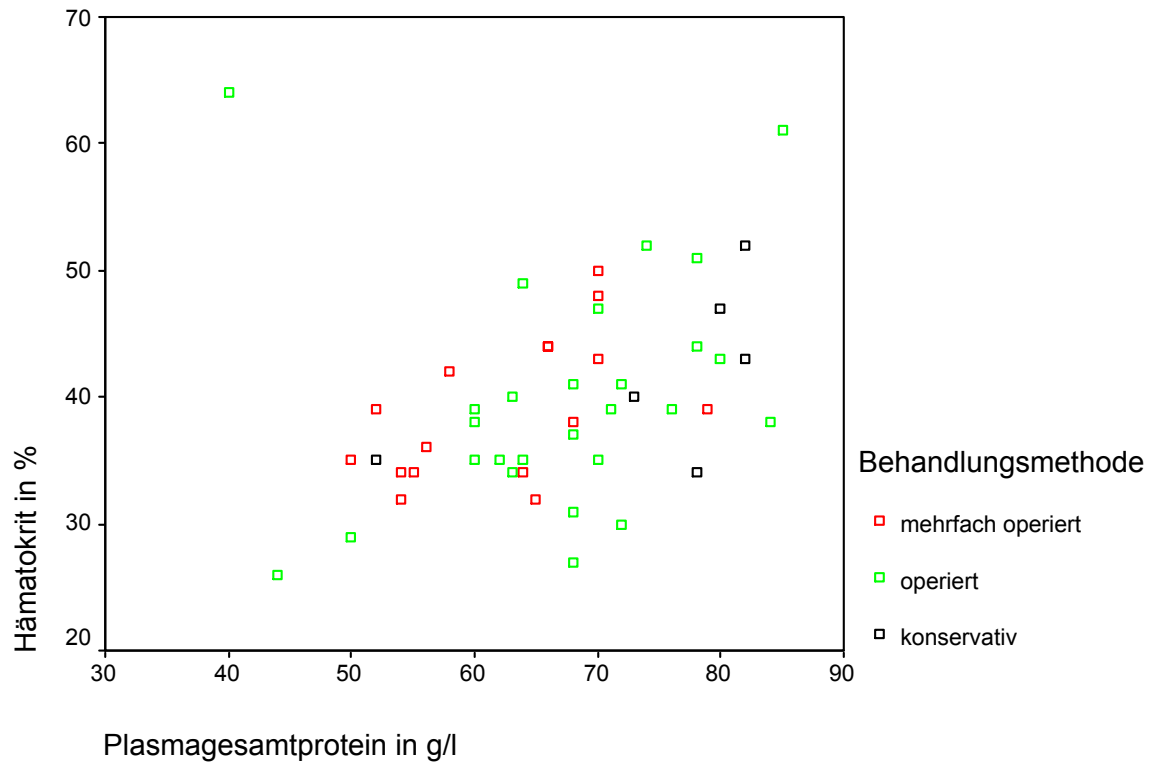


Abb. 14: Darstellung der Hämatokritwerte in Korrelation auf das Plasmagesamtprotein

3.4.4. Basenexzess

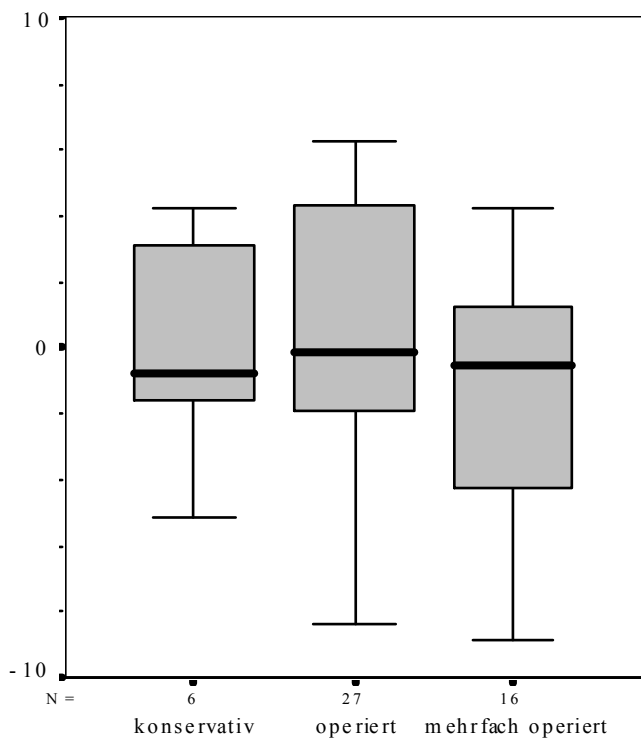


Abb. 15: Basenexzesswerte der labordiagnostischen Eingangsuntersuchung der Untergruppen

Bei der Eingangsuntersuchung wurde eine Blutgasanalyse des venösen Blutes durchgeführt. Dabei wurde der pH-, pCO₂-, der HCO₃-Wert und der Basenexzess bestimmt, um den Säuren-Basen-Haushalt beurteilen zu können.

Die Basenexzesswerte der konservativ behandelten Ileuspatienten variierten von -5,1 bis +4,2 mmol/l, der Median lag bei -0,75 mmol/l. Die einfach operierten Pferde hatten Basenexzesswerte zwischen -8,4 und +6,3 mmol/l und einen Median von +0,10 mmol/l. Die Werte der mehrfach operierten Pferde lagen zwischen -8,9 und +4,2 mmol/l. Ihr Median betrug -0,550 mmol/l.

Ein Vergleich der Untergruppen 2 und 3 zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Basenexzesswerte.

3.5. Operationsbefunde in den Untergruppen 2 und 3

3.5.1. Operationsdauer

Leider konnte die exakte Operationsdauer der ersten Operation bei nur 17 Patienten der Untergruppe 2, und 7 Patienten der Untergruppe 3 ermittelt werden.

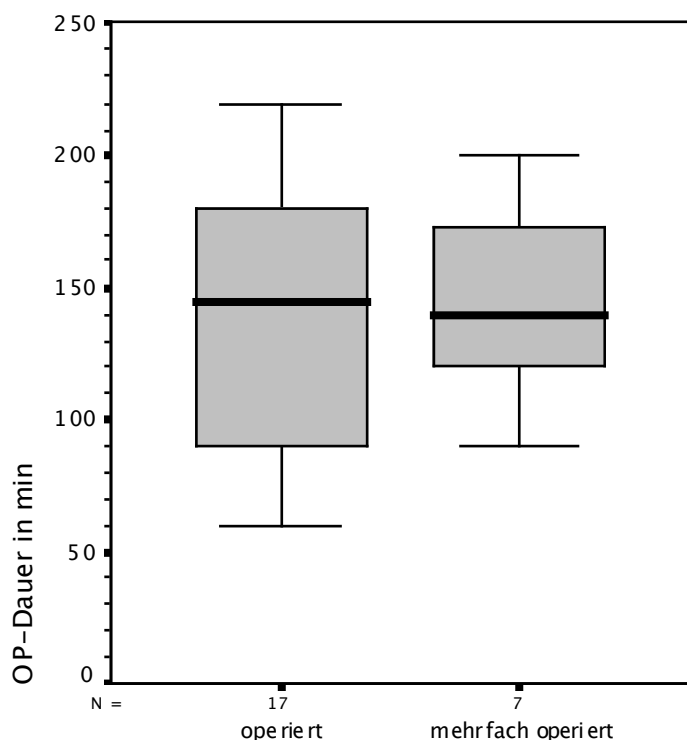


Abb. 16: Operationsdauer

Der Median der Operationsdauer beider Untergruppen beträgt 142,5 Minuten. In Untergruppe 2 reichte die Dauer der Operation von 60 bis maximal 220 Minuten. Der Mittelwert lag bei

130,6 min \pm 50,8. Bei Untergruppe 3 dauerte die Operation im Mittel 145 min \pm 39,7. Die Werte variierten zwischen 90 und maximal 200 Minuten.

3.5.2. Makroskopische Beurteilung des Darms

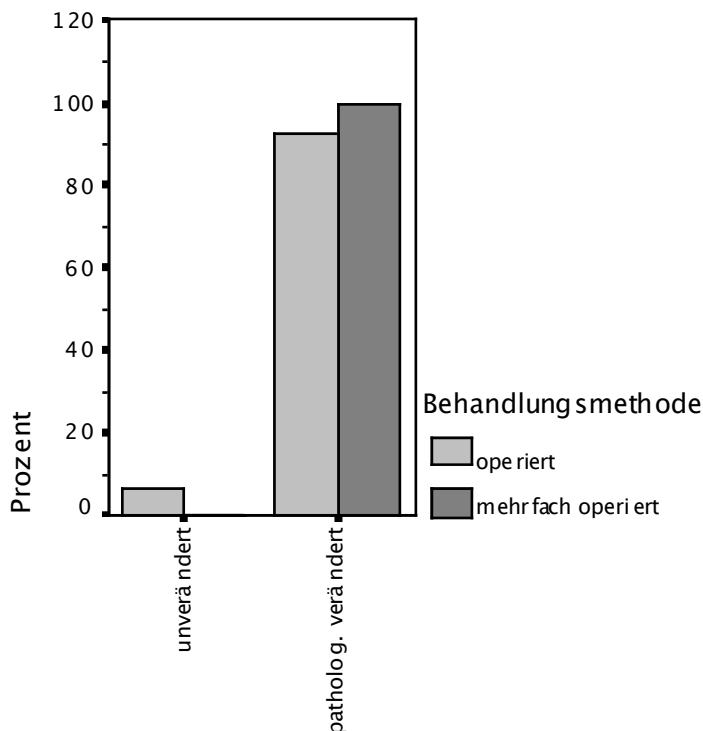


Abb. 17: Makroskopische Beurteilung des Darms i. op.

In Untergruppe 2 zeigte die makroskopische Beurteilung des Darms i. op. bei 92,86% eine pathologische Veränderung. Die zwei Pferde (7,14%), bei denen der Darm als makroskopisch unverändert beurteilt wurde, litten an einer Dislocatio coli ascendens und an proximaler Enteritis. In Untergruppe 3 war der Darm bei allen Pferden makroskopisch pathologisch verändert.

Die Beurteilung des betroffenen Darmabschnittes in den Operationsberichten umfasst folgende pathologisch-anatomische Veränderungen: Ödematisierung, Dilatation, Hyperämie, hämorrhagische Infarzierung, petechiale Blutungen, Zyanose, fibrinöse Auflagerungen, Obstipation, Atonie, Hypertrophie, Nekrose und Adhäsionen mit anderen Darmteilen.

3.5.3. Operative Eingriffe

Tab. 4: Operative Eingriffe bei Pferden der Untergruppen 2 und 3

Gruppe	Untergruppe 2 n = 28	Untergruppe 3 n = 14	Untergruppe 2 + 3 n = 44
keine Enterotomie durchgeführt	20 (71,4%)	11 (85,71%)	31 (70,5%)
Resectio jejuni	6 (21,4%)	4 (25,0%)	10 (22,7%)
Colon-Enterotomie	2 (7,1%)	1 (6,3%)	3 (6,8%)
Gesamt	28 (100,0%)	14 (100,0%)	44 (100,0%)

Bei 70,5% der operierten Pferde wurde der Darm im Falle einer pathologischen Lageveränderung reponiert, aber es wurde keine Resektion bzw. Enterotomie durchgeführt. Bei 10 Pferden (22,7%) wurde eine Resectio jejuni vorgenommen.

Tab. 5: Darstellung der durchgeführten Operationstechnik mit der entsprechenden Diagnose

Primäre Diagnose	Operationstechnik	
	Resectio jejuni	Colon-Enterotomie
Dislocatio coli ascendentis	-	1
Hernia inguinalis	1	-
Hernia inguinalis nach Kastration	1	-
Invaginatio jejuni	1	-
Jejunumstrangulation durch Tumor	1	-
Lipoma pendulans	2	-
Obstipatio coli ascendentis	-	1
Stricturea jejuni	1	-
Volvulus nodosus jejuni	3	-
Volvulus nodosus jejuni, Torsio coli m. Obturationsileus d. Sand	-	1
	10	3

Der zu resezierende Darmabschnitt wurde in den Operationsberichten als hämorrhagisch infarziert bis nekrotisch bezeichnet. Die Länge des zu resezierenden Jejunum-Abschnittes lag

zwischen 8 cm und maximal 400 cm. Das Jejunum wurde durchweg durch eine End-zu-End-Anastomose verbunden. Bei 3 Pferden (6,8%) war eine Colon-Enterotomie infolge einer Dislokation der linken ventralen Colonlage, einer hochgradigen Obstipation im Bereich der Colonampulle und eines durch Sandakkumulation verursachten Obturationsileus mit Torsio coli angezeigt.

3.6. Postoperative Befunde der Untergruppen 2 und 3

3.6.1. Postoperative Komplikationen

Bei 26 Pferden (59,1%) der Untergruppen 2 und 3 konnte entweder schon während der Operation oder in der postoperativen Phase eine Peritonitis diagnostiziert werden. 2 dieser Pferde litten zusätzlich an Typhlocolitis, 5 an einer Wundheilungsstörung an der Laparotomiewunde.

Tab. 6: Postoperative Komplikationen

	Untergruppen 2 +3	Untergruppe 2	Untergruppe 3
keine Komplikationen	14 (31,8%)	11 (39,3%)	3 (18,7%)
Peritonitis	19 (43,2%)	10 (35,7%)	9 (56,3%)
Peritonitis, Wundheilungsstörung Laparotomiewunde	5 (11,4%)	3 (10,7%)	2 (12,4%)
Peritonitis, Typhlocolitis	2 (4,5%)	1 (3,6%)	1 (6,3%)
Wundheilungsstörung Laparotomiewunde	2 (4,5%)	2 (7,1%)	-
Thrombophlebitis	1 (2,3%)	1 (3,6%)	-
Thrombophlebitis, Wundheilungsstörung Laparotomiewunde	1 (2,3%)	-	1 (6,3%)
Gesamt	44 (100%)	28 (100%)	16 (100%)

Unter den 18 Pferden (40,9%), die keine Peritonitis entwickelten, litten zwei Pferde postoperativ an einer Thrombophlebitis und drei Pferde zeigten eine Wundheilungsstörung an der Laparotomiewunde.

3.6.2. Erster Kotabsatz p. op.

Tab. 7: Angaben über Kotabsatz in den ersten 24 h p. op.

Gruppe		Untergruppe 2 n = 28	Untergruppe 3 n = 16	Untergruppe 2 + 3 n = 44
Gültig	kein Kotabsatz	11 (39,3%)	8 (50%)	19 (43,2%)
	Kotabsatz	17 (60,7%)	8 (50%)	25 (56,8%)
	Gesamt	28 (100%)	16 (100%)	44 (100%)

43,2% der Pferde aus den Untergruppen 2 und 3 setzten in den ersten 24 Stunden p. op. keinen Kot ab, während 56,8% Kotabsatz zeigten.

3.7. Pharmakotherapie mit Prokinetika

3.7.1. Verwendete Pharmaka

Tab. 8: Übersicht über die applizierten Prokinetika

Pharmakon, bzw. Kombination	Alle Ileuspatienten n = 50	Untergruppe 1 n = 6	Untergruppe 2 n = 28	Untergruppe 3 n = 16
Neostigmin	3 (6%)	1 (16,7%)	1 (3,6%)	1 (6,25%)
Metoclopramid	5 (10%)	2 (33,3%)	2 (7,1%)	1 (6,25%)
Lidocain, Neostigmin	1 (2%)	-	1 (3,6%)	-
Metoclopramid, Neostigmin	20 (40%)	3 (50,0%)	10 (35,7%)	7 (43,75%)
Metoclopramid, Lidocain	2 (4%)	-	2 (7,1%)	-
Metoclopramid, Lidocain, Neostigmin	19 (38%)	-	12 (42,9%)	7 (43,75%)
Gesamt	50 (100%)	6 (100,0%)	28 (100,0%)	16 (100,0%)

Es kamen drei unterschiedliche Prokinetika zum Einsatz. Während Neostigmin und Metoclopramid auch als einziges Medikament eingesetzt wurden, wurde Lidocain nur in Kombination mit einem oder auch beiden dieser Pharmaka verwendet. Die allen Ileuspatienten am häufigsten verabreichte Kombination war Metoclopramid und Neostigmin mit 40% (20 Pferde), gefolgt von der Kombination Metoclopramid, Lidocain und Neostigmin, die 19 Pferden (38%) appliziert wurde. Eine Kombination von Metoclopramid und Lidocain, wie auch Metoclopramid als einzig eingesetztes Prokinetikum erhielten 10% der Patienten

(n=5). Neostigmin allein wurde an 6% der Ileuspatienten (n=3) verabreicht. Bei nur einem Pferd (2%) wurde Lidocain mit Neostigmin kombiniert.

3.7.2. Applikationsmethode

Metoclopramid (MCP) wurde am häufigsten, bei 26 Patienten (56,5%), s.c. und i.v. appliziert. Dabei wurde zuerst ein Bolus von 50 oder 100 mg MCP s.c. injiziert, und anschließend 50 oder 100 mg in 3- 10 l Ringerlösung per Dauertropfinfusion (DTI) verabreicht. Die Dauer der Infusion variierte dabei zwischen 30 min und 3 h. Bei 5 Pferden (10,9%) wurde der initiale Bolus von 50 oder 100 mg i.m. injiziert, und anschließend wiederum 50 oder 100 mg per DTI gegeben. 23,9% (11 Pferde) erhielten MCP ausschließlich s.c., 5,5% (3 Pferde) ausschließlich i.v. und nur 2,2% (ein Pferd) ausschließlich intramuskulär.

Tab. 9: Angewandte Applikationsmethode

Pharmakon	Applikationsmethode	Metoclopramid n = 46	Neostigmin n = 31	Lidocain n = 18
	s.c., i.v.	26 (56,5%)	-	-
	i.m., i.v.	5 (10,9%)	-	-
	i.m.	1 (2,2%)	5 (12,9%)	-
	s.c.	11 (23,9%)	34 (87,1%)	-
	i.v.	3 (5,5%)	-	22 (100%)
Gesamt		46 (100%)	39 (100%)	22 (100%)

Neostigmin wurde bei 39 der Pferde (87,1%) s.c. und bei nur 4 Pferden (12,9%) i.m. verabreicht.

Lidocain wurde bei 22 Pferden ausschließlich i.v. injiziert. In den meisten Fällen wurde Lidocain in 3-8 l Ringerlösung per Dauertropfinfusion verabreicht.

3.7.3. Dosierungsfrequenz und Anwendungsdauer

Metoclopramid (MCP)

MCP wurde alleine, oder in Kombination mit einem oder auch beiden der eingesetzten Prokinetika, an 46 Pferde der Hauptgruppe in der postoperativen Phase verabreicht. Nur 2 Pferde erhielten MCP während der Operation. Ein Pferd bekam 0,09 mg/kg MCP, das andere 0,18 mg/kg MCP. Der Mittelwert der Dosierung des postoperativ verabreichten MCPs betrug 0,10 mg/kg \pm 0,037. Maximal wurde eine Dosis von 0,18 mg/kg injiziert. Im Mittel wurde MCP dreimal täglich am ersten Tag p. op. verabreicht, maximal wurde MCP 12-mal täglich appliziert. Die längste Behandlungsdauer betrug 5 Tage.

Neostigmin (NEO)

NEO wurde, alleine oder in Kombination, ausschließlich in der postoperativen Phase an 31 Ileuspatienten verabreicht. Die mittlere Dosierung lag bei $0,007 \text{ mg/kg} \pm 0,002$. Der Median der Frequenz der täglichen Applikationen betrug 3-mal täglich, maximal wurde NEO 12-mal pro Tag appliziert. Die mittlere Behandlungsdauer war $1,3 \text{ Tage} \pm 0,83$, die längste 3 Tage.

Lidocain (LID)

18 Patienten erhielten LID, alleine oder in Kombination mit anderen Prokinetika in der postoperativen Phase, lediglich 4 Pferde erhielten LID intra operationem. Die Dosierung i. op. war mit einem Mittelwert von $1,27 \text{ mg/kg} \pm 0,441$ deutlich höher als das postoperativ verabreichte LID, das im Mittel mit $0,67 \text{ mg/kg} \pm 0,197$ dosiert wurde. LID wurde durchschnittlich zweimal täglich gegeben, die maximale Behandlungsfrequenz lag bei 12-mal täglich. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei $1,17 \text{ Tagen} \pm 0,467$. Die längste Therapie erstreckte sich über 2 Tage.

3.8. Aufenthaltsdauer in der Klinik

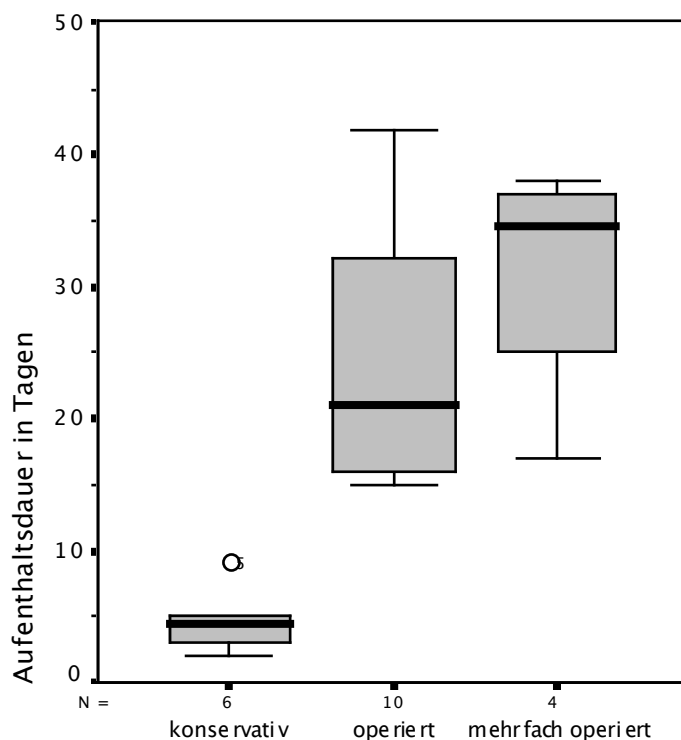


Abb. 18: Aufenthaltsdauer der geheilt entlassenen Ileuspatienten in der Klinik

Die 6 Patienten aus Untergruppe 1 konnten alle geheilt entlassen werden. Die Aufenthaltsdauer variierte von 2 bis maximal 9 Tage, der Median lag bei 4,5 Tagen.

Die 10 Pferde aus der Untergruppe 2, die geheilt entlassen werden konnten, blieben im Mittel 23,9 Tage \pm 8,9, und damit bedeutend länger in der Klinik. Die früheste Entlassung aus der Klinik erfolgte in dieser Untergruppe nach 15 Tagen, die längste Aufenthaltsdauer betrug 42 Tage.

In der Untergruppe 3 wurden 4 Pferde nach durchschnittlich 31,0 Tagen \pm 9,56 geheilt entlassen. Ein Pferd dieser Untergruppe wurde bereits nach 17 Tagen entlassen, während die anderen 3 Pferde einen 33-, 36-, bzw. 38-tägigen Aufenthalt in der Klinik hatten.

3.9. Letalität

3.9.1. Krankheitsausgang

Tab. 10: Übersicht über den Krankheitsausgang

Gruppe	Alle Ileuspatienten n = 50	Untergruppe 1 n = 6	Untergruppe 2 n = 28	Untergruppe 3 n = 16
geheilt entlassen	20 (40%)	6 (100%)	10 (35,7%)	4 (25,0%)
Exitus	1 (2%)	-	-	2 (6,2%)
Euthanasie	25 (50%)	-	18 (64,3%)	7 (43,8%)
Euthanasie intra Relaparotomie	4 (8%)	-	-	4 (25,0%)
Gesamt	50 (100%)	6 (100%)	28 (100,0%)	16 (100,0%)

Betrachtet man die Gesamtheit aller Ileuspatienten (n=50) konnten 20 (40%) geheilt entlassen werden, 30 (60%) überlebten die Erkrankung nicht. Alle Pferde (n=6) aus Untergruppe 1 wurden geheilt. In Untergruppe 2 (n=28) konnten 10 Patienten (35,7%) geheilt entlassen werden, während 18 (64,3%) aus tierschützerischen Gründen, bzw. infauster Prognose euthanasiert wurden. In der Untergruppe 3 lag die Überlebensrate bei nur 25,0% (4 Pferde), 75% starben.

3.9.2. Letalität und Diagnose

Betrachtet man zunächst die Lokalisation der Läsion, war die höchste Letalität (100%) bei den Patienten zu verzeichnen, die an Dick- und Dünndarm erkrankt waren. Alle 3 Pferde starben. Bei den Pferden mit Dünndarmerkrankungen (n=28) starben 67,9% (19 Pferde), nur 32,1% (9 Pferde) wurden geheilt entlassen. Anders verhielt es sich bei den primären Dickdarmerkrankungen (n=19): 57,9% (11 Pferde) konnten geheilt entlassen werden, 42,1% (9 Pferde) überlebten nicht.

Die höchste Überlebensrate von 100% war mit der Diagnose Obstipatio coli ascendentis verbunden. Die insgesamt 6 Pferde, 4 aus der Untergruppe 1, und 2 aus Untergruppe 2, konnten alle geheilt entlassen werden.

Im Folgenden wird die Letalität hinsichtlich der Diagnosen in % und die zugehörige Anzahl der jeweils erkrankten Pferde angegeben. Da bei 3 Pferden jeweils zwei Primärerkrankungen festgestellt wurden, beinhaltet die Gesamtzahl der Diagnosen sowohl alleinbetroffene, wie auch mitbetroffene Darmabschnitte.

Eine Einteilung erfolgt aufgrund des betroffenen Abschnitts des Gastrointestinaltraktes.

Jejunum (n=28):

Hernia foraminis omentalis: 66,7% (6), Volvulus nodosus jejuni: 83,4% (6), Hernia inguinalis: 60% (5), Proximale Jejunitis: 60% (5), Lipoma pendulans: 33,4% (3), Invaginatio jejuni: 100% (1), Parascaridose: 100% (1), Stricture jejuni: 100% (1)

Ileum (n=3):

Obstipatio ilei: 100% (3)

Colon ascendens (n=22):

Torsio coli: 87,5% (8), Obstipatio coli ascendentis 0% (6), Dislocatio coli ascendentis: 60% (5), Hernia spatii renolienalis 33,4% (3)

3.9.3. Letalitätsaspekte der Untergruppen 2 und 3

3.9.3.1. Letalität in Bezug auf die Art des operativen Eingriffs

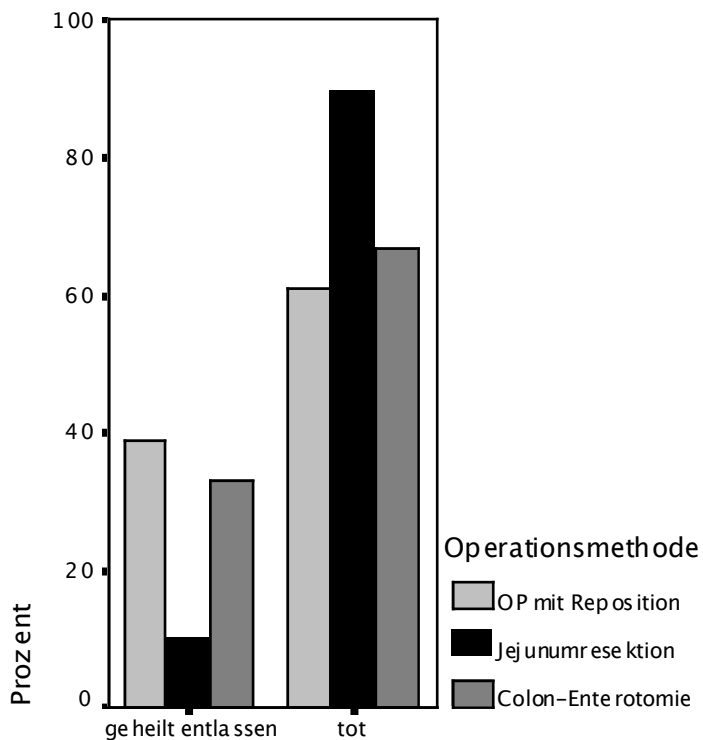


Abb. 19: Letalität hinsichtlich durchgeführter Operationsmethode

Bei 31 der operierten Pferde (Untergruppe 2: 20 und Untergruppe 3: 11) wurde lediglich eine Laparotomie mit Reposition des Darmes durchgeführt. Die Letalitätsrate betrug insgesamt 63,2%, in Untergruppe 2 55%, in Untergruppe 3 sogar 72,7%.

Wurde eine Jejunumresektion durchgeführt (10 Pferde), lag die Letalitätsrate bei 90%. In der Untergruppe 2 starben alle 6 Patienten, in Untergruppe 3 konnte nur ein Patient von vieren geheilt entlassen werden.

Bei den 3 Pferden, bei denen eine Colonenterotomie durchgeführt wurde, war die Letalität bei 66,7%, nur ein Patient aus der Untergruppe 2 konnte geheilt entlassen werden.

3.9.3.2. Zeitpunkt der Euthanasie in Bezug auf die Operation

In der folgenden Abbildung wird der Zeitpunkt der Euthanasie in Bezug auf die vorangehende Operation dargestellt. In der Untergruppe 2 (einfach operierte Patienten) liegt die Stunde 0 unmittelbar p. op., in der Untergruppe 3 (mehrfach operierte Patienten) liegt dieser Zeitpunkt unmittelbar nach der zuletzt stattgefundenen Relaparotomie.

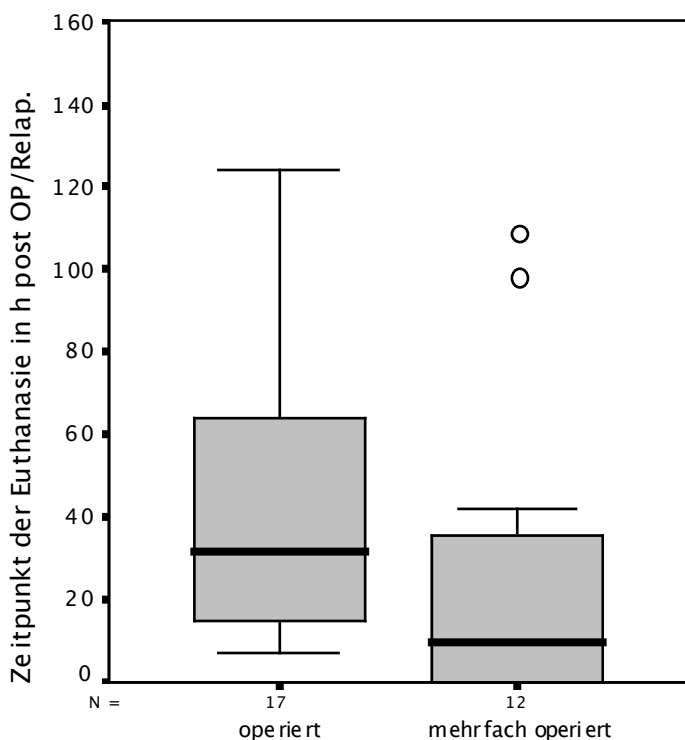


Abb. 20: Zeitpunkt der Euthanasie post OP

In der Gruppe der singularär Operierten lag der zeitliche Abstand zwischen OP und Euthanasie bei minimal 7 bis maximal 460 Stunden (Ausreißer, der in der Abbildung nicht dargestellt ist). Diese lange Zeitspanne war bei einem Patienten zu verzeichnen, der erst 456 Stunden p. op. einen paralytischen Ileus entwickelte. Der Median in dieser Untergruppe 2 lag bei 32 Stunden p. op.

In der Gruppe der mehrfach operierten Ileuspatienten wurden 4 Patienten (33,4%) bereits während der Relaparotomie euthanasiert. Die Werte variierten demnach zwischen minimal 0 bis maximal 108 Stunden, der Median lag weit unter dem der Untergruppe 2 bei 9,25 Stunden.

Die Untergruppen 2 und 3 unterschieden sich bei diesem Parameter signifikant mit $p=0,029$.

3.9.3.3. Letalität und postoperative Komplikationen

Von den Ileuspatienten, die keine postoperativen Komplikationen entwickelten (n=14), konnten dennoch nur 4 Pferde geheilt entlassen werden, 10 überlebten nicht.

Aus der Gruppe der Pferde, die ausschließlich an Peritonitis erkrankten (n=19), starben 17 (89,5%), jedoch konnten alle Patienten, die postoperativ an einer Wundheilungsstörung erkrankten (n=8), geheilt entlassen werden. Und dies, obwohl 5 dieser Pferde zusätzlich an Peritonitis und eines an einer Thrombophlebitis erkrankten.

Beide Pferde, die an Peritonitis und Typhlocolitis erkrankten, starben Auch ein Pferd, das ausschließlich an einer Thrombophlebitis erkrankte, überlebte nicht.

Tab. 11: Letalität in Bezug auf die postoperativen Komplikationen

Postoperative Komplikationen	Untergruppe 2 + 3		Untergruppe 2		Untergruppe 3	
	geheilt entlassen	tot	geheilt entlassen	tot	geheilt entlassen	tot
keine Komplikationen	4	10	3	8	1	2
Peritonitis	2	17	2	8	-	9
Peritonitis, Wundheilungsstörung Laparotomiewunde	5	-	3	-	2	-
Peritonitis, Typhlocolitis	-	2	-	1	-	1
Wundheilungsstörung Laparotomiewunde	2	-	2	-	-	-
Thrombophlebitis	-	1	-	1	-	-
Thrombophlebitis, Wundheilungsstörung Laparotomiewunde	1	-	-	-	1	-
	14	30	10	18	4	12

Die Ergebnisse, aufgeteilt in die jeweilige Untergruppe sind in der Tabelle 12 dargestellt. Besonders auffällig ist, dass alle ausschließlich an Peritonitis erkrankten Pferde der Untergruppe 3 nicht überlebten.

3.10. Falldarstellung der Patienten aus Untergruppe 1

3.10.1. Anamnese und klinische und labordiagnostische Einganguntersuchung

Tab. 12: Klinische und labordiagnostische Eingangsuntersuchung

P	Alter (J.)	Kolik seit / h	Medikamentöse Vorbehandlung	RT (°C)	P (min)	KFZ (sec)	SH-Farbe	Kolik-symptome	Hkt. (%)	PGP (g / l)	Darm-peristaltik	Diagnose
1	4	keine Angabe	keine	39,2	72	2	blaß	ggrd.	47	8,0	+ / -	Proximale Jejunitis
2	12	7	keine	37,6	50	3	blaßrosa	hgrd.	34	7,8	+ / -	Proximale Jejunitis
3	10	10	keine	37,4	88	3	blaßrosa	hgrd.	35	5,2	-	Obstipatio coli ascend.
4	6	4	Buthylscopolamin, Flunixin meglumin	37,5	48	2	cyan.	mgrd.	43	8,2	+ / -	Obstipatio coli ascend
5	5	84	Metamizol, Atropin	38,4	60	3	gerötet	ggrd.	52	8,2	-	Obstipatio coli ascend, mit Sand
6	35	4	Buthylscopolamin	k. A.	80	3	ikt./verw.	keine	40	7,4	(+)	Obstipatio coli ascend

Bei einem Patienten (1) war die Dauer der Kolikerkrankung nicht angegeben. Patient 5 war schon seit 84 h erkrankt, die längste Erkrankungsdauer aller Ileuspatienten. Die anderen vier Patienten gruppierten sich um den Median von 7 h. 50% der Pferde waren nicht medikamentös vorbehandelt, während die Patienten 4 bis 6 mit mindestens einem Pharmakon bereits vor Einlieferung behandelt waren.

Bei 3 Pferden befand sich die Körpertemperatur im Normalbereich, ein Pferd (1) hatte Fieber und bei einem Pferd (6) war keine Rektaltemperatur angegeben. Die Pulsfrequenz war bei allen Pferden erhöht. Bei drei Pferden (1; 3; 6) lag die Pulsfrequenz über 70/min. Besonders auffällig ist hier das 35-jährige Pferd Nr.6, das bei einem Puls von 80/min keinerlei Koliksymptome zeigte. Pferd Nr. 5 zeigte bei der Eingangsuntersuchung deutliche Anzeichen einer Kreislaufzentralisation. Bei allen Pferden ergab die Auskultation der Darmgeräusche eine verminderte Darmperistaltik.

Die labordiagnostische Eingangsuntersuchung zeigte bei vier Pferden (1; 4; 5; 6) eine Dehydration mit erhöhten Hämatokrit- und Gesamtproteinwerten. Pferd Nr. 5, das bereits seit 84 h an Kolik erkrankt war, hatte bei der Aufnahme in die Klinik einen Hämatokritwert von 52% und eine Gesamtprotein von 8,2 (g/l). Nur bei dem 35-jährigen Patienten Nr. 6 wurde zu diesem Zeitpunkt ein Differentialblutbild angefertigt. Die gemessenen Parameter Hämoglobin 15,2 g/dl, Leukozyten $9,6 \times 10^9/l$ und Erythrozyten $9,18 \times 10^6/l$ lagen alle im Referenzbereich.

Anhand der rektalen Untersuchung und den Ergebnissen der Magensondierung wurde bei den Pferden 1 und 2 eine proximale Jejunitis, und bei den Pferden 3 bis 6 eine Obstipatio coli ascendens diagnostiziert. Bei Pferd Nr. 5 zeigte die Kotaufschwemmung Sandbeimengungen im Kot.

3.10.2. Weiterer Verlauf und prokinetische Pharmakotherapie

Tab. 13: Weiterer Verlauf und Behandlung mit Prokinetika

P	Diagnose	Refluxmenge, erste MS (in l)	Weiterer Reflux innerhalb 24 h (in l)	Kotabsatz innerhalb 24 h nach Einlieferung?	Pharmakotherapie mit Prokinetika	Frequenz der Anwendung	Aufenthalts-Dauer in der Klinik (in Tagen)
1	Proximale Jejunitis	8	-	kein KA	25 mg MCP in 6 l Ringer per DTI	2 x in 12 h	5
2	Proximale Jejunitis	4	4	ja	50 mg MCP in 5 l NaCl 0,9% per DTI, 2,5 mg Neostigmin s.c.	beides einmalig	2
3	Obstipatio coli ascend.	20	10	ja	2,5 mg Neostigmin s.c.	einmalig	3
4	Obstipatio coli ascend.	10	5	12 h nach Einlieferung	25 mg MCP i.v. / 25 mg MCP s.c., 3,75 mg Neostigmin s.c.	beides einmalig	5
5	Obstipatio coli ascend., mit Sand	12	22	ja, mit Sand	25 mg MCP i.v. / 25 mg MCP s.c., 2,5 mg Neostigmin s.c.	beides einmalig	9
6	Obstipatio coli ascend.	18	-	kein KA	50 mg MCP s.c.	einmalig	4

MS = Magensondierung; KA = Kotabsatz; DTI = Dauertropfinfusion

Bei der ersten Magensondierung konnte eine Reflux-Menge zwischen 4 und 20 Litern abgehebert werden. Die Pferde Nr. 1 und 6 hatten in den folgenden 24 Stunden keinen Reflux mehr, bei den Pferden 2 bis 5 lagen die Mengenangaben bei 4 bis 22 Litern. Das Pferd 5 mit der Sandkolik hatte die größte Menge an Reflux innerhalb der ersten 24 h. Bei allen Pferden war nach diesen 24 h keine sekundäre Magenüberladung mehr festzustellen.

Zwei Pferde (1; 6) setzten innerhalb der ersten 24 Stunden in der Klinik keinen Kot ab, während die anderen vier Patienten Kotabsatz zeigten. Der Kot des Pferdes Nr. 5 hatte eindeutige Sandbeimengungen.

Alle Pferde der Untergruppe 1 wurden mit Prokinetika behandelt. Die Patienten 2, 4 und 5 erhielten MCP und Neostigmin. Bei Pferd 2 mit Proximaler Jejunitis wurde MCP doppelt so hoch dosiert, wie bei den anderen Patienten (alle 6 Pferde waren Warmblüter mit ca. 500 bis 550 kg Körpergewicht). Die Patienten 2, 4 und 5 wurden einmalig mit diesen Prokinetika behandelt. Pferd Nr. 1 erhielt 2 mal 25 mg MCP über Dauertropfinfusion, Pferd 6 bekam einmalig 50 mg MCP s.c., Pferd Nr. 3 wurde einmalig mit 2,5 mg Neostigmin s.c. behandelt.

Alle 6 Patienten konnten geheilt entlassen werden. Die Aufenthaltsdauer in der Klinik reichte von nur 2 Tagen (Pferd Nr. 2 mit Proximaler Jejunitis) bis zu 9 Tagen (Pferd Nr. 5 mit Sandkolik). Diese längere Verweildauer war notwendig, um die feste Sand-Obstipation mit Laxantien, Flüssigkeit und Mukofalk per Nasenschlundsonde zu lösen.

D. Diskussion

Zielsetzung der Arbeit war, anhand der aktuellen Literatur und den dort beschriebenen Studien, sowie den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven Analyse, weitere Hinweise auf die Krankheitsabläufe, sowie die Wirksamkeit der prokinetischen Therapie des PI zu bekommen. Erst die genaue Kenntnis der Entwicklung des PI führt zu einer zielgerichteten Therapie. Darüber hinaus sollte aufgezeigt werden, welche Faktoren als letalitätsfördernd betrachtet werden können.

1. Signalement der Patienten

Die vorliegende Studie zeigt, dass zum größten Teil Warmblüter (76%) an paralytischem Ileus erkrankt waren, gefolgt von den Trabern mit 12% und den Ponys mit 10%. Nur einer der Ileuspatienten war ein Vollblüter (2%). Diese Rasseverteilung deckt sich in etwa mit der in Sachsen durchgeführten Studie von SCHLAG (1997), bei der ebenfalls hauptsächlich Pferde der Rasse Warmblut (86,7%) am paralytischen Ileus erkrankten. Traber (5,4%), Vollblüter (4,4%) und Ponys (3,5%) waren nur selten betroffen. Die in Amerika (Texas und Florida) durchgeführte Studie von COHEN et al. (2004) ergab, dass den größten Anteil der Ileuspatienten die Quarter Horses mit 48,8% ausmachten, gefolgt von den Vollblütern mit 29,8%. Andere Rassen waren mit 23,4% vertreten. Diese Ergebnisse sind offenbar durch die unterschiedliche Rasseverteilung innerhalb der Pferdepopulationen der beiden Staaten zu erklären.

Die Geschlechterverteilung der in dieser Studie untersuchten Patienten mit 50% Wallachen, 38% Stuten und 12% Hengsten, sowie das durchschnittliche Alter von $10 \pm 6,1$ Jahren entspricht in etwa den Ergebnissen von COHEN et al. (2004) und SCHLAG (1997).

2. Inzidenz

Im untersuchten Zeitraum (2000- 2006) wurden 1134 Pferde mit der Diagnose Kolik an der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin stationär behandelt. 50 dieser Patienten entwickelten einen paralytischen Ileus. Betrachtet man die Untergruppen gemeinsam, liegt die Inzidenzrate bei 4,4%.

Unterteilt man die Koliker nach konservativ und chirurgisch therapiert, erkrankten von 884 konservativ behandelten Kolikern 6 Tiere (Untergruppe 1) am paralytischen Ileus. Dies ergibt

eine Inzidenzrate von 0,7% für die konservativ therapierten Koliker. EBERT (1993) gibt für seine Studie eine Inzidenzrate für rein konservativ therapierte Ileuspatienten mit 1,5% an. In der vorliegenden Studie wurden 250 Koliker chirurgisch behandelt, 44 entwickelten einen postoperativen Ileus (Untergruppe 2 und 3). Die Inzidenzrate beträgt demnach 17,6%. Dies reiht sich in die Untersuchungsergebnisse von HUNT et al. (1986) mit 17,7% MCCARTHY et al. (1988) mit 17,9%, und MACDONALD et al. (1989) mit 16% für operierte Kolikpatienten ein. In der Studie von SCHLAG (1997) lag die Inzidenz mit 10,3% und in der von PROUDMAN et al. (2002) mit 9,6% deutlich unter obigen Ergebnissen. Eine jüngere Studie von COHEN et al. (2004) ergab jedoch wiederum eine Inzidenzrate von 19%. SMITH et al. (2005) beschäftigten sich in ihrer Studie ausschließlich mit Pferden, die aufgrund eines pendelnden Lipoms operiert wurden und einen POI entwickelten. Diese Studie ergab eine bedeutend höhere Inzidenzrate von 32,5%. Dieses Resultat ist wiederum den Ergebnissen von FRENCH et al. (2002) ähnlich, die das Erkrankungsrisiko für Patienten mit der primären Diagnose „Lipoma pendulans“ dreimal so hoch wie bei anderen kolikoperierten Pferden angeben. Es ist jedoch schwierig, einen direkten Vergleich durchzuführen, da die Einschlusskriterien der einzelnen Studien teilweise unterschiedlich waren.

3. Einteilung in Untergruppen

Da die Fragestellung dieser Arbeit sich zu einem wesentlichen Anteil mit der Erkennung einer adäquaten prokinetischen Pharmakotherapie des PI beschäftigt, wurde die Hauptgruppe unter dem Gesichtspunkt der durchgeführten Therapie in Untergruppen eingeteilt. Die kleine Untergruppe 1 (n=6) der rein konservativ therapierten PI-Patienten, die Untergruppe 2 (n=28) der einmal operierten PI-Patienten und die Untergruppe 3 (n=16) mit operierten Kolikpatienten, bei denen der PI durch eine einmalige, oder auch mehrmalige Relaparotomie behandelt wurde.

Die vorgenommene Einteilung erlaubt aufgrund der unterschiedlichen Gruppengröße und des unterschiedlichen Schweregrades der Krankheitssituation nur einen Vergleich zwischen der Untergruppe 2 und der Untergruppe 3, da nur bei den Patienten dieser Untergruppen eine Laparotomie durchgeführt werden musste. Obwohl die Patienten der Untergruppe 1 ebenfalls einen PI aufwiesen, der mit prokinetischen Pharmaka behandelt werden musste, sind deren medizinische Geschehensabläufe nicht mit laparotomierten Kolikern zu vergleichen.

4. Ergebnisse der konservativ therapierten Ileuspatienten

Die mir bekannten Studien über den paralytischen Ileus beim Pferd befassen sich ausschließlich mit dem postoperativ auftretenden paralytischen Ileus (BLINKSLAGER et al.

1994; COHEN et al. 2004; DART et al. 1996; MACDONALD et al. 1989; MCCARTHY, HUTCHINS 1988; ROUSSEL et al. 2001; SCHLAG 1997; SMITH et al. 2005; VAN HOOGMOED et al. 2004). Unter den hier erfassten 50 Patienten befanden sich 6 nichtoperierte, an paralytischem Ileus erkrankte Pferde (Untergruppe 1).

4.1. Letalität

In EBERTS (1993) wie auch in der vorliegenden Studie konnten alle konservativ therapierten, an PI erkrankten Pferde als geheilt entlassen werden. Die Überlebensrate beträgt demnach 100%. In einer Studie an der Medizinischen Tierklinik Leipzig (GROSCHKE 2001) konnten 78,9% (n=19) der rein konservativ therapierten PI-Patienten als geheilt entlassen werden.

4.2. Rückschlüsse auf die Pathogenese

Die Diagnose „Proximale Jejunitis“ wurde bei den Patienten 1 und 2, die Diagnose „Obstipatio coli ascendens“ bei den Patienten 3 bis 6 festgestellt.

Die Proximale Jejunitis ist eine katarrhalisch-hämorrhagische, in schweren Fällen auch nekrotisierende Entzündung des Duodenums und des proximalen Jejunums, und meist auch des Magens. Das betroffene Gewebe ist stark gerötet und ödematisiert. Durch das Sistieren der Darmperistaltik kommt es in Verbindung mit der Hypersekretion der Verdauungsdrüsen zu umfangreichen Flüssigkeitsansammlungen im Darmlumen und in sehr kurzer Zeit zur sekundären Magenüberladung. Histopathologisch zeigt sich das Gewebe hyperämisch, ödematisiert und infiltriert von neutrophilen Granulozyten. Schließlich kommt es zur Degeneration der Darmmukosa (PARADIS, 1999). Bei der Proximalen Jejunitis konnten bisher keine mechanischen oder myoelektrischen Ursachen gefunden werden, welche die Motilitätsstörung hervorrufen (COHEN et al. 1995). Die Durchblutung des Darmes ist bei diesen entzündlichen Darmerkrankungen initial nicht beeinträchtigt.

Die beiden Pferde 1 und 2 der Untergruppe 1 zeigten eine milde Verlaufsform der Proximalen Enteritis. Patient Nr. 2 hatte nur geringste Symptome einer Dehydration und zeigte aber hochgradige Koliksymptome. Nach HUSKAMP et al. (1999) werden die Schmerzen vor allem durch die Magen- und Dünndarmdilatation verursacht. Pferd Nr. 2 hatte neben Fieber (39,2°C) deutlichere Anzeichen eines hypovolämischen Schocks: erheblich erhöhte Pulsfrequenz bei 72 Schlägen pro Minute, erhöhter Hämatokrit (0,48) und erhöhtes Plasmagesamtprotein (80 g/l). Die Erhöhung von Hämatokrit und Gesamtprotein zeigt jedoch an, dass noch kein Eiweißverlust, der bei nekrotisierenden, also schweren Verlaufsformen auftritt, stattgefunden hat. Auch die vergleichsweise geringen Mengen an angestauten Reflux (in einer Studie von HUSKAMP et al. 1999 betrug die durchschnittliche Menge 18 l) bei der

ersten Magensondierung beider Patienten (8 bzw. 4 l) lassen auf eine kurze Erkrankungsdauer, die Ergebnisse der zweiten Sondierung (0 bzw. 4 l) auf das Einsetzen der Peristaltik schließen.

Nach TÜRLER et al. (2002) spielt die lokale Entzündung, die bei der Proximalen Jejunitis vorwiegend im Bereich der atonischen Darmabschnitte besteht, eine zentrale Rolle bei der Entstehung des intestinalen Ileus. Durch die vermehrte Expression von Entzündungsmediatoren kommt es zur Aktivierung von Neutrophilen Granulozyten, sowie Gewebsmakrophagen, welche durch die induzierbare NO-Synthase die Freisetzung des inhibitorischen Transmitters Stickstoffmonoxid (NO) hervorrufen (HARDY et al. 2002; RAKESTRAW et al. 1996). Auch DABARAINER et al. (2001) und PARKS et al. (1993) zeigten, dass eine 2-stündige Dilatation des Jejunums durch Flüssigkeit eine Reduktion der Perfusion der seromuskulären Schicht hervorruft und eine Infiltration von neutrophilen Granulozyten ausgelöst wird. Nach TAKAHASHI (2003) kann eine Hypomotilität wesentlich durch Erregung enterischer inhibitorischer Neurone induziert werden. Die Freisetzung von NO erfolgt dabei nicht nur aus dem enterischen Nervensystem, sondern auch von Gefäßendothelien und den Entzündungszellen selbst (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

Eine weitere wichtige Ursache - für HUSKAMP et al 2005, die wichtigste Ursache des Pils - der Hypoperistaltik stellt auch die starke Dünndarm- und Magendilatation dar, die als Folge der Hypersekretion und der bereits verminderten Peristaltik entsteht. DAVENPORT (1982) vermutete, dass die Distension des Dünndarms die intestinale Motilität durch einen intestinalen Reflex hemmt. Meiner Meinung nach könnten die Störungen auch bereits auf der Ebene der myogenen Kontrolle (siehe Kap. 1.3.1. Myogene Kontrolle) liegen: da bei den proximalen Darmmuskelzellen die Frequenz der Schwankungen im Membranpotential am höchsten ist, werden die „slow waves“ immer oralwärts initiiert und breiten sich aboral aus. Folglich laufen die peristaltischen Wellen nur von oral nach aboral (RAKESTRAW 2002). Da aber die proximalen Myozyten sich durch die übermäßige Dilatation nicht kontrahieren können, kann sich keine peristaltische Welle entwickeln, der gesamte proximale Darmabschnitt reagiert paralytisch. Erfolgt eine Dekompression des Magens und des Dünndarms, fällt diese Hemmung weg und die Peristaltik kann, vorausgesetzt keine weiteren Störungen sind vorhanden, wieder einsetzen. Da Patient 1 bereits nach der ersten, Patient 2 nach der zweiten Magendekompression keinen weiteren Reflux zeigten und auskultatorisch die Darmgeräusche wieder einsetzten, ist diese Form der Pathogenese denkbar.

Bei schweren Verlaufsformen der Proximalen Enteritis kommt es zur nekrotisierenden Entzündung (EBERT 1993). Die ischämisch-nekrotischen Veränderungen der Darmwand führen schließlich zur Endotoxinresorption und damit zur Toxämie (GRABNER 2006). Endo- und Exotoxine führen zur Reduktion der myoelektrischen Aktivität des Darmes. Somit wird die Dauer der Darmpassage verlängert und die Proliferation und Invasion von Bakterien erleichtert (MATHIAS et al. 1982). KING und GERRING (1991) zeigten, dass besonders

Prostaglandin E₂ eine hemmende Wirkung auf die Darmmotilität ausübt. Prostaglandin E₂ hemmt mechanische und elektrische Aktivität im gesamten Intestinaltrakt, wobei die Wirkung auf die proximalen Abschnitte des Dünndarms ausgeprägter ist (HUNT, GERRING 1985). Neben der lokalen Wirkung am Darm, führt die Toxämie zum Endotoxinschock. Durch die Kreislaufzentralisation kommt es zur hypoxischen Schädigung der Darmwand.

Bei den anderen 4 Pferden der Untergruppe 1 wurde eine Obstipation des großen Colons festgestellt. Hier führte der sich ansammelnde Darminhalt bei Erhaltung der Blutzufuhr zu einem einfachen Darmverschluss. Die daraus folgende Erhöhung des intraluminalen Drucks beeinträchtigt zunächst den venösen Abfluss des Darms. Es entsteht ein Schleimhautödem (EBERT 1993) und es kommt zum Flüssigkeitsverlust in die Darmwand. Dies bestätigt sich durch die Ergebnisse der labordiagnostischen Einganguntersuchung der Patienten 4-6: Erhöhung von Hämatokrit und Gesamtprotein. Besteht diese Situation über einen Zeitraum über 24 Stunden hinaus, ist der intraluminale Druck so stark erhöht, dass auch der arterielle Blutzufluss unterbunden wird, der betroffene Darmabschnitt wird ischämisch (WHITE 1990). Nach den Angaben der Besitzer bzw. des einweisenden Tierarztes waren die Pferde 4 und 6 seit 4 Stunden, Pferd 3 seit 10 Stunden, und Pferd 5 bereits seit 84 Stunden erkrankt. Nach COFFMANN (1975) findet bei einer Dickdarmpstenose erst nach 48 Stunden gastrojejunalen Reflux statt. Die erste Magensondierung der 4 Patienten ergab jedoch eine Refluxmenge von 10 l bis zu 20 l. Dies lässt entweder vermuten, dass die eigentliche Dauer des pathologischen Zustandes früher als angegeben begann, oder dass nicht der sich entwickelnde mechanische Ileus allein ausschlaggebend für den Rückfluss von Darminhalt war, sondern andere Faktoren zur Dünndarmparalyse beigetragen haben.

Allen voran ist der intestino-intestinale Reflex genannt. Hierbei kommt es zur reflektorischen Hemmung der Peristaltik bei starker lokaler Überdehnung. Besonders die Obstipation der magenähnlichen Erweiterung des Colons hat inhibierende Wirkung auf die Motorik der proximalen Darmabschnitte (FURNESS, COSTA 1974; WOOD 1987). Der physiologische Schutzreflex trägt somit zur Entstehung des PI bei.

Die über einen längeren Zeitraum bestehende Obstipation stellt einen Reiz dar, der, besonders im Falle der Sandansammlung zu Schleimhautschädigungen und damit zur lokalen Entzündungen führt. Über die vermehrte Expression von Entzündungsmediatoren kommt es, wie oben bei der proximalen Enteritis beschrieben, zur Freisetzung des inhibitorischen Transmitters NO (HARDY et al. 2002; RAKESTRAW et al. 1996; TÜRLER et al. 2002).

Entstehen in Folge der intraluminalen Druckzunahme ischämisch-nekrotische Veränderungen der Darmwand, kommt es durch die Toxämie zur Inhibition der Darmperistaltik. KING und GERRING (1989, 1990, 1991), wie auch KUNZE und NODEN (1986) nehmen an, dass die hemmende Wirkung der Endotoxine neben Prostaglandinen (PgE₂, PGF₂ α , PGI₂) auch über Platelet activating factor (PAF) übermittelt werden.

Zwar soll in dieser Arbeit nicht näher auf die Pathogenese der Colon-Obstipation eingegangen werden, eine interessante Studie von FINTL et al. (2004) zeigte jedoch, dass bei Pferden mit obstruktiven Erkrankungen des Colons eine verminderte Dichte an interstitiellen Cajalzellen (interstitial cells of Cajal, ICC) nachgewiesen werden konnte.

4.3. Prokinetische Pharmakotherapie

Die Behandlung der 6 Pferde erfolgte rein konservativ. Neben der regelmäßigen Magendekompression, dem Ausgleich von Dehydratation und Elektrolytverlusten, der analgetisch-antiphlogistischen Medikation erfolgte eine prokinetische Pharmakotherapie.

Bei den 4 Pferden mit Colon-Obstipation wurden nach dem Einsetzen einer koordinierten Magen-Duodenummotorik auch Laxantien und Flüssigkeit per Nasenschlundsonde eingegeben, um die Obstipation zu lösen. Pferd Nr. 5 mit der Sandanschoppung bekam zusätzlich Schleimstoffe in Form von Psylliumsamensamen verabreicht.

Beide Pferde (1; 2) mit Proximaler Jejunitis und drei Pferde mit Colon-Obstipation (4-6) wurden kurz nach der Eingangsuntersuchung mit MCP behandelt. Die genaue Verabreichungsform und Dosierung ist der Tabelle 14 zu entnehmen. Pferd Nr. 1 wurde als einziges mit einer zweiten Dosis nach 12 Stunden erneut behandelt. Pferd 2 bekam gleichzeitig mit MCP auch Neostigmin verabreicht. Die Pferde 4 und 5 bekamen 2 bzw. 3 Tage nach Aufnahme einmalig Neostigmin s.c. appliziert. Zu diesem Zeitpunkt war bei beiden Pferden die Obstipation der Beckenflexur nicht mehr palpierbar. Pferd Nr. 3 wurde lediglich einmal, ein Tag nach Aufnahme mit Neostigmin behandelt.

In mehreren Studien am Pferd (DART et al. 1996; DOHERTY et al. 1998; DOWLING 1995; HUNT, GERRING 1986; GUILFORD 1990; SOJKA et al. 1988; UHLIG, SCHUSSER 2002) wie auch In-Vitro-Studien (NIETO et al. 2000; SNYDER et al. 2000) an isolierten Darmabschnitten konnte die prokinetische Wirkung von MCP auf die proximalen Darmabschnitte, Duodenum und Jejunum, wie auch den Magen gezeigt werden, während keine Aktivitätssteigerung von Caecum und Colon nachgewiesen werden konnte. In ihrem Versuch an Ponys mit experimentell herbeigeführtem paralytischen Ileus, kommen GERRING und HUNT (1986) zu der Schlussfolgerung, dass MCP effektiver als alle anderen Pharmaka dazu beiträgt, die physiologische gastrointestinale Koordination wieder herzustellen. Sie betonen aber auch, dass eine propulsive Motilität durch MCP nur im proximalen Magendarmtrakt erzeugt werden kann und eine Kombination mit anderen Prokinetika (evtl. Cholinomimetika) erforderlich ist. Diese Wirkung von MCP auf den proximalen Magen-Darmtrakt war bei der Behandlung aller 6 konservativ therapierten Ileuspatienten wünschenswert und hilfreich. Da alle Pferde aus

dieser Untergruppe nur einmal 50 mg MCP, Pferd Nr. 1 zweimal 25 mg innerhalb 12 h bekamen, waren keine zentralnervösen Nebenwirkungen zu erwarten.

Neostigmin führte in zwei Studien (ADAMS et al. 1984; RUTKOWSKI et al. 1989) zu einer Zunahme der propulsiven Motilität der Beckenflexur des Colons. Auch LESTER et al. (1998) konnten nachweisen, dass Neostigmin durch eine Zunahme der myoelektrischen Aktivität in Caecum und Colon starke Muskelkontraktionen induziert, die zu einer schnelleren Entleerung des Blinddarms führten. Der Einsatz von Neostigmin in der Praxis wird jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert. Während viele Autoren (BAXTER 1992; HARDY und RAKESTRAW 2002; HUSKAMP 1982; RAKESTRAW 2003; RUTKOWSKI et al. 1989) den Einsatz von Neostigmin bei Motilitätsstörungen im Bereich des Caecums und des Colons empfehlen, wird die Effektivität von NEO bei Dysfunktionen des Dünndarms in Frage gestellt. Auch kann die bereits angegriffene Darmwand eines obstipierten Darmabschnittes durch die starken Kontraktionen, die durch Neostigmin ausgelöst werden, stark geschädigt werden (HARDY, RAKESTRAW 2002). Der Einsatz von NEO kann das Risiko einer spontanen Caecumruptur bei starker Aufgasung des Blinddarms erhöhen (ROSS et al. 1985).

Meiner Meinung nach ist der Einsatz von Neostigmin bei den 4 Pferden mit Colon-Obstipation dann zu vertreten, wenn die Anschoppung durch die Flüssigkeitsgaben per Nasenschlundsonde bereits sehr weich ist, und eine Schädigung der angegriffenen Darmwand ausgeschlossen werden kann. Bei den Patienten 3, 4 und 5 war dies zum Zeitpunkt der Applikation der Fall. Da jedoch bei einer Verflüssigung des Darminhaltes meist die propulsive Darmtätigkeit wieder einsetzt, ist der Einsatz von Neostigmin nicht erforderlich.

Im Allgemeinen war der Einsatz von Prokinetika in dieser Untergruppe selten. MCP, wie auch Neostigmin wurde nur einmalig, MCP bei Pferd Nr. 2 in niedriger Dosierung zweimalig verabreicht. Es ist fraglich, ob das Wiedereinsetzen der Peristaltik aufgrund der prokinetischen Pharmakotherapie erzielt wurde, da in Wirksamkeitsstudien die angewendeten Pharmaka (ADAMS et al. 1984; DART et al. 1996; GERHARDS et al. 1992; GERRING, HUNT 1986; HUNT, GERRING 1986; LESTER et al. 1998; RUTKOWSKI et al. 1989; UHLIG, SCHUSSER 2002) in einer höheren Dosis und häufigerer Frequenz eingesetzt wurden.

5. Ergebnisse der Pferde mit postoperativem Ileus

5.1. Risikofaktoren

Viele Studien beschäftigten sich mit der Ermittlung von Risikofaktoren (COHEN et al. 2004; ROUSSEL et al. 2001; SCHLAG 1997), die ein laparotomiertes Pferd für die Entwicklung eines PI prädisponieren. Dies war nicht das Ziel dieser Studie. Auch wurde kein Vergleich zu einer

Kontrollgruppe durchgeführt. Ich möchte aber kurz darstellen, inwieweit die Patienten der vorliegenden Studie derartige Risikofaktoren erfüllen.

Ort der Läsion

Betrachtet man die Lokalisation der Primärläsion im Gastrointestinaltrakt, stehen nach HUNT et al. (1986) und RAKESTRAW (2002) Strangulationen im Bereich des Dünndarms im Vordergrund, gefolgt von Torsionen des Colon ascendens. Die Studie von COHEN et al. (2004) zeigte, dass vor allem Pferde mit Läsionen im Bereich des Dünndarms von der Entwicklung eines PIs betroffen waren. Bei nichtstrangulierenden Veränderungen des Dickdarms erkrankten 13% der Pferde, kurioserweise bei strangulierenden Läsionen des Dickdarms nur 5% der Pferde an POI.



Abb. 21: Strangulierende Dünndarmerkrankung - Volvulus jejuni (aus ACVS, FIGURE 10)

Pferde mit nichtstrangulierenden Dünndarm-Erkrankungen erkrankten zu 46%. Fand eine Strangulation des Dünndarms statt, waren es sogar 51% der Pferde, die an POI erkrankten. Die Frage, ob eine strangulierende Veränderung des Darms vorlag oder nicht, war also weitaus weniger von Bedeutung, als die Lokalisation der Läsion. Auch die Studie von SCHLAG (1997) zeigte, dass besonders Pferde mit einer Dünndarmerkrankung gefährdet sind, an PI zu erkranken.

In der vorliegenden Studie litten ebenfalls 60,4% der Ileuspatienten primär an einer Dünndarmerkrankung. 45,8% an einer strangulierenden Dünndarmläsion, nur 14,5% an einer nichtstrangulierenden Veränderung. Bei 39,6% der PI-Patienten war primär der Dickdarm betroffen: hier lagen jedoch, wie in der Studie von COHEN et al. (2004), zum größeren Anteil mit 22,9% nichtstrangulierende und mit nur 16,6% strangulierende Veränderungen des

Dickdarms vor. In Untergruppe 2 war die am häufigsten gestellte Diagnose die Hernia foraminis omentalis (14,2% der Pferde), in Untergruppe 3 die Torsio coli mit 31,1% der Pferde. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von HUNT et al. (1986) und RAKESTRAW (2002).

Medikamentöse Vorbehandlung

ROUSSEL et. al. (2001) und COHEN et al. (2004) konnten in ihren Studien zur Ermittlung von Risikofaktoren zeigen, dass die Art der analgetischen Medikation in der präoperativen Phase keinen Einfluss auf die Entwicklung eines POIs hat. Das am häufigsten in der vorliegenden Studie präoperativ eingesetzte Analgetikum war N-Buthylscopolamin (21 behandelte Pferde), gefolgt von Metamizol (MET), das alleine oder in Kombination mit N-Buthylscopolamin (BUS) 10 Pferden verabreicht wurde. Mit Flunixin-Meglumin (FM) allein oder in Kombination wurden 3 Pferde behandelt. In klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Applikation von MET weder die mechanische, noch die elektrische Aktivität von Jejunum und Colon beeinflusst (LOWE et al. 1980) und keine Wirkung auf die physiologische Magen-Darmmotilität nachzuweisen war (ADAMS et al. 1984). BUS hingegen bewirkte in der ersten Stunde nach der Applikation eine Verminderung des Chymusflusses. Danach stellte sich jedoch ein kompensatorisch höherer Chymusfluß ein (GERHARDS et al. 1992). ROELVINK et al. 1991 zeigten, dass die Kombination von MET und BUS zum Ausleiben der caecalen Kontraktionen für 20 bzw. 24 min führte. In der Studie von DAVIES und GERRING (1983) führte diese Kombination zu einer verminderten Anzahl von Darmentleerungen. Da der Flüssigkeitstransport jedoch weitgehend unverändert blieb, gehen die Autoren jedoch davon aus, dass der Ingestafluss passiv durchs Darmlumen stattfindet, was den Einsatz dieser Medikamente bei Obstipationskoliken rechtfertigt. In der Studie von ADAMS et al. (1984) beeinträchtigte die Applikation von FM weder die myoelektrische noch die mechanische Aktivität in Jejunum und der Beckenflexur des Colons.

Die Ergebnisse obiger Studien wie auch die Tatsache, dass 36% der hier untersuchten Ileuspatienten ohne medikamentöse Vorbehandlung in die Klinik eingewiesen wurden, unterstützt die These von ROUSSEL et. al. (2001) und COHEN et al. (2004), dass die Art der medikamentösen Vorbehandlung keinen Einfluss auf die Entwicklung eines PIs hat.

Operationsdauer

Die Studie von SCHLAG (1997) ergab, dass Pferde mit einer Operationsdauer über 120 min mit erhöhter Wahrscheinlichkeit postoperativ an PI erkrankten. Auch ROUSSEL et. al. (2001) zeigten in ihrer Studie, dass das PI-Risiko signifikant mit der Anästhesie- bzw. Operationsdauer anstieg. Jede Stunde unter Vollnarkose verdoppelte die Wahrscheinlichkeit, dass das Pferd einen postoperativen Ileus entwickeln würde. Da aber, wie von LESTER et al. (1992) bereits nachgewiesen, der hemmende Einfluss der Anästhesie auf die myoelektrische

Aktivität der glatten Darmmuskulatur 9 Stunden post OP verschwindet, vermuten ROUSSEL et. al. (2001), dass der Effekt der Anästhesie allein, minimal ist. Die Operationsdauer ist von weitaus größerer Bedeutung. Genauer wird auf dieses Thema in der Diskussion der Pathogenese eingegangen. Der Median der Operationsdauer der POI-Gruppe betrug in der Studie von ROUSSEL et. al. (2001) 135 Minuten.

In der vorliegenden Studie lag der Median der Operationsdauer der operierten Ileuspatienten (Untergruppe 2 und 3) etwas höher bei 142,5 Minuten.

Hämatokrit und Plasmagesamtprotein

Beim akuten Ileuszustand und auch bei anhaltenden Subileussituationen aufgrund atonisch-paralytischer Vorgänge am Dickdarm entsteht das klinische Bild der akuten Dehydratation. Die Messung des Hämatokrits und die Bestimmung der Plasmaprotein-Konzentration sind von großer Bedeutung, um die Dehydratation infolge einer hypovolämischen Schocksituation sowie Proteinverluste infolge Ischämie und Nekrose und gegebenenfalls auch Blutverluste bestimmen zu können (GRABNER 2007). Einige Studien (BLINKSLAGER et al. 1994; COHEN et al. 2004; ROUSSEL et. al. 2001; SCHLAG 1997) zeigten, dass Pferde, die an POI erkrankten, bei der Eingangsuntersuchung signifikant höhere Hämatokrit- und höhere Gesamtproteinwerte aufwiesen als Pferde die postoperativ nicht an paralytischem Ileus erkrankten. Die Studie von ROUSSEL et. al. (2001) zeigte, dass für Pferde mit einem Hämatokrit $\geq 0,45$ die Wahrscheinlichkeit, an POI zu erkranken fünf Mal höher war, als für Pferde, bei denen der Hämatokritwert unter 0,45 lag. Dies deckt sich in etwa mit den Ergebnissen von BLINKSLAGER et al. (1994), die für Pferde mit einem Hämatokritwert über 0,48 eine 6,9-fach erhöhte Erkrankungs-Wahrscheinlichkeit angeben. SCHLAG (1997) gibt an, dass ein Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit an POI erkrankt, wenn die labordiagnostische Eingangsuntersuchung ein Plasmagesamtprotein über 75 g/l und einen Hämatokritwert über 0,42 ergibt. Der Median der Hämatokritwerte der an POI erkrankten Pferde lag in der Studie von COHEN et al. (2004) bei 0,425 %, der Median des Plasmagesamtproteins bei 71 g/l.

In der vorliegenden Studie lag der Median der Hämatokritwerte bei 0,39, der Median des Plasmagesamtproteins bei 68 g/l. Diese Ergebnisse sind bedeutend niedriger als die Werte der oben genannten Studien. Es ist jedoch schwierig, einen direkten Vergleich dieser Laborparameter durchzuführen, da mehrere Faktoren die Werte beeinflussen. Dies sind z.B. Krankheitsdauer, Ort und Art der Läsion im Gastrointestinaltrakt, vorherige Sedation und auch rassebedingte Unterschiede der physiologischen Ausgangswerte von Hämatokrit und Gesamtprotein.

In Abbildung 10 auf Seite 64 sind Hämatokritwerte und Krankheitsdauer aller Ileuspatienten vor Einlieferung dargestellt. Die Grafik lässt keinen direkten Zusammenhang zwischen beiden Parametern erkennen. In der Untergruppe der singularär operierten Koliker weichen die Werte am stärksten auseinander. Die Abbildung 13 auf Seite 67 zeigt eine Korrelation der

Hämatokritwerte und des Plasmagesamtproteins. Folgende Pferde liegen in Abbildung 10 außerhalb und „verursachen“ die große Spannweite dieser Untergruppe. Vier dieser Pferde liegen auch in der Abbildung 13 außerhalb der häufig auftretenden Werte:

- drei Patienten mit POI und Hämatokritwerten $\leq 0,30$ bei einer Krankheitsdauer ≤ 5 Stunden

Alle drei Pferde litten an einer strangulierenden Läsion des Dünndarms (Volvulus nodosus jejuni, Lipoma pendulans, Hernia foraminis omentalis). Zwei der Patienten, ein Pony und ein Lippizaner, hatten vermutlich schon rassebedingt physiologisch niedrigere Hämatokritwerte vor der Erkrankung. Im OP-Bericht des Lippizaners und des dritten Patienten (ein Warmblüter) wurde von blutig verfärbter Peritonealflüssigkeit berichtet. Bei dem Lippizaner musste aufgrund nekrotischen Jejunums eine Darmresektion vorgenommen werden. Bei diesen beiden Patienten fand vermutlich, aufgrund stark geschädigten Darmgewebes, bereits ein Verlust von zellulären Bestandteilen statt. Dies zeigt auch der Gesamtproteinwert des Warmblüters, der bei 44 g/l lag. Alle drei Pferde sind in der Abbildung 13 aufgrund des niedrigen Hämatokritwertes im unteren Bereich zu finden.

- drei Patienten mit POI und Hämatokritwerten $\geq 0,48$ und einer Krankheitsdauer ≤ 5 Stunden

Alle drei Pferde zeigten Strangulationen, zwei der Pferde im Bereich des Jejunums (Hernia inguinalis, Volvulus nodosus jejuni) ein Pferd hatte eine Torsio coli ascendens. Die Strangulation rief hier eine hämorrhagische Infarzierung hervor, die zur erheblichen Extravasation von Plasma und Elektrolyten führte (GRABNER 2007). Sehr rasch kam es zu einer Erhöhung des Hämatokritwertes.

- zwei Ileuspatienten mit Hämatokritwerten $\geq 0,60$ und einer Krankheitsdauer von ca. 24 Stunden

Bei diesen Patienten bestand die oben genannte Hämokonzentration schon über einen längeren Zeitraum, die Hämatokritwerte stiegen weiter an. Da beide Pferde an einer nicht-strangulierenden Läsion (Obstipatio ilei, Retroflexio coli) erkrankt waren, fand in diesem Zeitraum noch keine Nekrotisierung des betroffenen Darmabschnittes statt. Auffällig war bei dem Pferd (ein Warmblüter) mit der Ileumobstipation, dass das Gesamteiweiß trotz eines Hämatokritwertes von 0,64 bei nur 40 g/l lag. Das Pferd zeigte bei der Eingangsuntersuchung deutliche Schocksymptome: eine Herzfrequenz von 94/min, zyanotische Kopfschleimhäute, eine Kapillarfüllungszeit von 3 bis 4 Sekunden und eine Rektaltemperatur von nur 36,2 °C. Da bei diesem Patienten keine weiteren Blutuntersuchungen durchgeführt wurden, sind keine Angaben über das Albumin/Globulin-Verhältnis vorhanden. Einerseits kann eine Leukozytopenie aufgrund erhöhten Leukozytenverbrauchs durch Schock oder eine

perakute Peritonitis (KRAFT, DÜRR 2005) vorgelegen haben. Nach TAYLOR und HILLYER (2001) kann andererseits auch eine gastrointestinale Krise mit fortschreitender Dehydratation von einem Albuminverlust begleitet sein. Dieses Pferd liegt in Abbildung 13 weit außerhalb der gedachten Korrelationslinie.



Abb. 22: Abdominozentese in der Linea alba (aus GRABNER 2007)

Eine Abdominozentese erlaubt bei solchen Pferden eine bessere Beurteilung des Zustandes der serösen Häute und der intraabdominalen Organe. Anhand der Untersuchung der Peritonealflüssigkeit kann festgestellt werden, ob tatsächlich ein Obturationsileus oder eine Toxämie solche Kreislaufbefunde hervorruft (GRABNER 2007).

- Fünf der einfach operierten Ileuspatienten mit der in dieser Untergruppe längsten Krankheitsdauer von 48 Stunden

Vier dieser Pferde litten an einer nicht-strangulierenden Darmerkrankung. Die Hämatokritwerte sind trotz der langen Krankheitsdauer relativ niedrig (0,30 bis 0,39). Bei einem Pferd wurde intra operationem ein Volvulus jejuni diagnostiziert. Hier lag der Hämatokritwert bei 0,44. Das Jejunum war hier so stark geschädigt, das eine Jejunumresektion vorgenommen werden musste.

- Das Pferd mit der weitaus längsten Krankheitsdauer von 84 Stunden gehörte der Untergruppe 1 an und wurde bereits im Kapitel D.4 beschrieben.

5.2. Letalität

Nur 31,8% der an POI erkrankten Pferde konnten geheilt entlassen werden. Die Letalität lag somit bei 68,2%. In der Untergruppe der singular operierten Koliker konnten 10 (35,7%) Pferde geheilt entlassen werden. In der Untergruppe 3 überlebten sogar nur 4 (25,0%) der Pferde die Erkrankung.

Während in einer älteren Studie von HUNT et al. (1986) eine weitaus höhere Letalität angegeben (85,7%) wird, liegen neuere Studien - teilweise weit - unter der in der vorliegenden Studie angegebenen Letalität:

- BLIKSLAGER et al. (1994): 13%
- SCHLAG (1997): 46%
- FREEMANN et al (2000): 14% (mehrfach operierte PI-Patienten: 36%)
- Roussel et al. (2001): 15,9%
- COHEN et al (2004): 41%

Eine Erklärung für die derart niedrigen Letalitätsraten in den Studien von BLIKSLAGER et al. (1994) und FREEMANN et al (2000) könnten die „milderen“ Einschlusskriterien dieser Studien sein, die definieren, dass ein Pferd an POI erkrankt ist. In der Studie von BLIKSLAGER et al. (1994) wurde die Diagnose POI gestellt, wenn einmalig postoperativ mehr als 2 Liter Reflux aus dem Magen abgehebert werden konnten. Bei FREEMANN et al (2000) wurden Pferde in die Gruppe der POI-erkrankten Pferde aufgenommen, wenn bei der Magensondierung Reflux gewonnen werden konnte, ohne Volumen-Einschränkung. Es könnten demnach weniger schwer erkrankte Pferde in die POI-Population aufgenommen worden sein, die eine höhere Heilungsrate erklären können.

Die Kriterien der Studien von SCHLAG (1997), Roussel et al. (2001) und COHEN et al (2004), welche zur Diagnosestellung POI erfüllt werden mussten, kamen den Kriterien der vorliegenden Studie hingegen sehr nahe. Es ist jedoch schwierig, einen direkten Vergleich zu führen, da unterschiedliche statistische Auswertungen durchgeführt bzw. die Ergebnisse nicht ausreichend genau dargestellt wurden.

Mehrfache Laparotomie

Allen Studien gemein ist, dass die Pferde, welche wiederholt laparotomiert wurden, eine geringere Überlebensrate hatten, als einmalig operierte Patienten.

Einerseits kann dies dadurch erklärt werden, dass eine Relaparotomie in vielen Fällen aufgrund mangelnden Ansprechens auf die Therapie bzw. Verschlechterung des Allgemeinbefindens der letzte Schritt vor einer möglichen Euthanasie ist. Intra operationem

wird dann anhand der makroskopischen Befunde entschieden, ob eine weitere Behandlung möglich ist, oder ob der Darm soweit geschädigt ist, dass die Aussicht auf Heilung infaust wird. 25% der mehrfach operierten PI-Patienten der vorliegenden Studie wurden während der Relaparotomie euthanasiert. Dies trägt sicherlich bedeutend zur Entstehung des signifikanten Unterschiedes zwischen den Untergruppen hinsichtlich dieses Parameters bei.

Andererseits erfolgt bei einer weiteren Laparotomie eine Manipulation des Darmes, bei der die Serosa wiederum Luft, Kälte und Irritationen ausgesetzt wird. Entweder die Dauer der Irritation (entspricht der Operationsdauer) oder das Ausmaß des Handlings des Darms durch den chirurgischen Eingriff erhöht das POI-Risiko (Roussel et al. 2001) bzw. kann im Falle einer wiederholten Laparotomie eine bereits gestörte Darmmotilität weiter beeinträchtigen. Wie oben bereits geschildert, kamen mehrere Studien bereits zu dem Ergebnis, dass mit der Anästhesie- bzw. Operationsdauer das POI-Risiko signifikant ansteigt (COHEN et al. 2004; ROUSSEL et al. 2001; SCHLAG 1997).

Primäre Läsion und Art des operativen Eingriffs

In der vorliegenden Studie konnten nur 35% der Pferde, bei denen i. op. eine strangulierende Dünndarmläsion (n=20; Hernia foraminis omentalis, Volvulus nodosus jejuni, Hernia inguinalis, Lipoma pendulans) festgestellt wurde, geheilt entlassen werden. Lag eine nicht-strangulierende Dünndarmveränderung vor (n=8; Proximale Jejunitis, Invaginatio jejuni, Parascaridose, Strictura jejuni, Obstipatio ilei) starben sogar alle Pferde. Bei den Dickdarmerkrankungen verhielt es sich reziprok: die Pferde mit strangulierenden Dickdarmveränderungen (n=8; Torsio coli ascendensis) hatten mit 12,5% eine viel niedrigere Heilungsrate, als die Pferde mit nicht-strangulierenden Läsionen (n=10; Obstipatio coli ascendensis, Dislocatio coli ascendensis, Hernia spatii renolienalis): hier konnten immerhin 60% der Pferde geheilt entlassen werden.

Wie es zu den unterschiedlichen Heilungsraten bei strangulierenden Dün- und Dickdarmverlagerungen kam, ist nicht eindeutig zu klären. Ein Gedanke ist, dass es bei einer weitreichenden Schädigung des Dünndarms immer noch die Möglichkeit gibt, den veränderten Darmabschnitt zu reseziieren, in der Hoffnung, dass der verbleibende vitale, motile Dünndarm erneut propulsiv weiterarbeitet. Ein durch die Strangulation stark verändertes Colon kann zwar reponiert werden, eine Resektion wird an diesem Darmabschnitt jedoch nicht durchgeführt. War das Colon noch soweit intakt, dass ein weiterer Therapieversuch möglich erschien, wurde er versucht. Betrachtet man jedoch die Erfolgsraten der POI-Patienten mit Resectio jejuni, konnte nur einer von 10 Patienten geheilt entlassen werden. Die Möglichkeit der Resektion von veränderten Dünndarmabschnitten erbrachte somit keine bessere Heilungsmöglichkeit.

Die vergleichsweise hohe Heilungsrate der nicht-strangulierenden Dickdarmläsionen kann damit erklärt werden, dass bei nicht-strangulierenden Dickdarmverlagerungen die Blutzufuhr

in den Darm auch bei längerer Erkrankungsdauer erhalten bleibt, und es selten zur Ischämie bzw. hämorrhagischen Infarzierung kommt. Der Darm wird also meist nicht irreversibel geschädigt und es bestehen gute Aussichten auf Heilung.

Keiner der POI-Patienten mit nicht-strangulierender Dünndarmläsion überlebte: Ein Pferd hatte multiple Schäden im Bereich des gesamten Jejunums aufgrund einer Parascaridose. Bei zwei Pferden musste aufgrund nekrotischer Veränderungen des Jejunums eine Resektion durchgeführt werden. Auch das Ileum aller drei Pferde, bei denen eine Ileumobstipation diagnostiziert wurde, war geschädigt. Eine Resektion dieses Darmabschnittes ist aus anatomischen Gesichtspunkten nicht möglich. Eines der beiden Pferde mit Proximaler Jejunitis litt zusätzlich an einer Dislocatio coli ascendentis. Bei beiden Pferden wurden während der Operation keine makroskopischen Veränderungen des Darms festgestellt.

Postoperative Komplikationen

Die am häufigsten aufgetretene Komplikation war die Peritonitis: 59,1% der Pferde (n=26) erkrankten postoperativ. Bei 29,8% dieser Pferde wurde schon intra operationem eine Peritonitis diagnostiziert. 89,5% der ausschließlich an Peritonitis, und zwei die zusätzlich an Typhlocolitis erkrankten Pferde starben, während alle 5 Pferde, die neben der Peritonitis an einer Wundheilungsstörung der Laparotomiewunde litten, geheilt entlassen werden konnten. Ein Pferd litt an Thrombophlebitis und überlebte nicht. Hingegen konnte das Pferd, dass neben der Thrombophlebitis eine Wundheilungsstörung der Laparotomiewunde entwickelte, geheilt entlassen werden.

Von 14 Pferden, die postoperativ keine Komplikationen entwickelten, abgesehen vom postoperativen Ileus, starben 10 (71,4%).

Eine Peritonitis in Kombination mit paralytischem Ileus stellt eine sehr hohe Belastung für die Pferde dar: Flüssigkeitsverluste durch den gastrojejunalen Reflux, die mangelnde Flüssigkeits- und Elektrolytresorption über den Darm, sowie Transudation und Proteinverlust in die Bauchhöhle.

Auch die hohe Letalität bei Pferden mit Typhlocolitis ist allgemein bekannt: als Folge der Dickdarmschleimhautentzündung entstehen eine erhöhte Sekretion ins Darmlumen sowie eine mangelhafte Resorption von Wasser und Elektrolyten aus dem Darmlumen (HUSKAMP et al. 2005). Zusammen mit den Flüssigkeitsverlusten durch den POI entsteht eine Hypovolämie, die meist nicht mehr ausgeglichen werden kann. Die hochgradige katarrhalisch-hämorrhagische Enteritis führt zur Endotoxinresorption, die einerseits zur weiteren Darmparalyse, und andererseits zum Endotoxinschock führt. Ein Teufelskreis, der in den meisten Fällen tödlich endet.

Auf den ersten Blick ist hingegen verwunderlich, warum alle Pferde, die neben dem POI an einer Wundheilungsstörung der Laparotomiewunde litten, geheilt entlassen werden konnten. Die pathologischen Veränderungen im Bereich der Wunde tragen sicherlich nicht zur

Besserung des POI bei. Vielmehr ist der Zeitpunkt des Auftretens dieser Erkrankung von Bedeutung. 72,7% der operierten Ileuspatienten entwickelten einen Frühileus, d.h. die Darmatonie trat innerhalb der ersten 24 Stunde post operationem auf (HUSKAMP, BONFIG 1987). Alle 8 Pferde (5 aus der Untergruppe 2, 3 aus der Untergruppe 3), die eine Wundheilungsstörung entwickelten, waren in dieser Gruppe.

Die zweite postoperative Komplikation „Wundheilungsstörung an der Laparotomiewunde“ trat bei diesen Patienten erst 5 bis 9 Tage post OP auf. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von LIPPOLD (2001), der bei 62% der untersuchten Pferde (n=60) eine klinische Wundheilungsstörung zwischen dem 4. und 12. Tag post operationem feststellte. Betrachtet man nun den Zeitpunkt der Euthanasie in Bezug auf die Operation, lag der maximale zeitliche Abstand zur vorangehenden Operation bei 120 Stunden (mit der Ausnahme des nach 456 Stunden p. op. erkrankten Pferdes), also 5 Tagen. Der Median der singular Operierten (Untergruppe 2) lag bei 32 Stunden p. op., der Median der mehrfach Operierten bei nur 9,25 Stunden. Dies bedeutet, dass die Überlebensdauer der Pferde, welche den POI nicht überlebten, post operationem zu kurz war, um überhaupt eine Wundheilungsstörung entwickeln zu können. Bei den 8 Patienten, die postoperativ an einer Wundheilungsstörung erkrankten, war der POI zum Zeitpunkt des Auftretens der pathologischen Veränderungen im Bereich der Laparotomiewunde bereits überwunden.

5.3. Rückschlüsse auf die Pathogenese

Gewebetrauma

Bei 30 Pferden (70,45%) wurden Darmveränderungen festgestellt (Torsio coli ascendens, Hernia foraminis omentalis, Volvulus nodosus jejuni, Hernia inguinalis, Lipoma pendulans, Invaginatio jejuni, Parascaridose, Stricturea jejuni), die nach kürzester Zeit zur Beeinträchtigung der Blutversorgung führten. Die anderen 14 Pferde litten an Darmläsionen, bei denen es nach einer gewissen Erkrankungsdauer ebenfalls zur Beeinträchtigung der Durchblutung kommen kann. Da die Epithelzellen der Darmmukosa einen sehr hohen Energieumsatz haben, kann eine Reduktion der Blutversorgung sehr schnell zur Zellschädigung bzw. zum Zelluntergang führen (MOORE et al. 1995). Während der (im Falle der Untergruppe 3) ersten Operation wurde bei 92,86% der Ileuspatienten der betroffene Darmabschnitt als pathologisch verändert beurteilt. Hinzu kommt die Schädigung des Darms durch die Manipulation und Irritationen der Serosa durch Luft und Auskühlung während der Operation. Eine Studie am Darm der Ratte zeigte, dass die Schwere der entzündlichen Veränderungen des Darms nach einer Laparotomie von dem Ausmaß der Manipulation des Darms während der Operation abhängt (KALFF et al. 1999). Es konnte gezeigt werden, dass schon während der Manipulation des Darms intra operationem eine Aktivierung von Entzündungsmediatoren und eine Migration von neutrophilen Granulozyten ins Interstitium

stattfindet (KALFF et al. 1999; TÜRLER et al. 2002). Wie bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte, entwickelten die Pferde mit höherer Wahrscheinlichkeit einen postoperativen Ileus, die eine längere Operation hinter sich hatten (COHEN et al. 2004; ROUSSEL et al. 2001; SCHLAG 1997). Der hemmende Einfluss der Anästhesie auf die myoelektrische Aktivität des Darms ist gering und von nur kurzer Dauer. 9 Stunden nach Beendigung der Anästhesie ist die Inhibition der Darmmotilität gänzlich verschwunden (COHEN et al. 2004). Es ist plausibel, dass ein größeres Ausmaß chirurgischer Manipulationen bei längeren OPs stärkere entzündliche Veränderungen am Darm verursacht, und dadurch das Risiko für die Entwicklung eines POI ansteigt. Andererseits könnte der Anstieg der Anzahl von neutrophilen Granulozyten auch auf eine Reperfusionstörung im postischämischen Gewebe hinweisen. Die Studie von MOORE et al. (1994a) zeigte, dass bereits 15 Minuten nach der Reoxygenation dieser Anstieg stattfindet.

Die lokale Entzündung führt einerseits zur direkten Schädigung der lokalen Nervenzellen des enterischen Nervensystems, andererseits werden Mediatoren freigesetzt, die durch die Erregung enterischer inhibitorischer Neurone, entscheidend zu Entstehung einer Hypomotilität beitragen können (HARDY et al. 2002; TÜRLER et al. 2002; TAKAHASHI 2003). Auf die Bedeutung von Stickoxid (NO), einem der wichtigsten hemmenden Transmitter im equinen Gastrointestinaltrakt (RAKESTRAW et al. 1996), in der Pathogenese des paralytischen Ileus wies eine Studie zum postoperativen Ileus am Modell der Ratte hin: NO-Syntheseblocker verhinderten die Hemmung des Ingestatransits, verursacht durch ein mechanisches Trauma (DE WINTER et al. 1997). Die verstärkte Freisetzung von NO erfolgt bei lokalen inflammatorischen Vorgängen nicht nur aus hemmenden Nervenzellen, sondern auch von Gefäßendothelien und Entzündungszellen (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

Endotoxine

Die Pferde, welche postoperativ am PI erkrankten, zeigten bei der Eingangsuntersuchung sehr häufig pathologische Veränderungen der Kopfschleimhäute (79,5%) und eine erhöhte Herzfrequenz (Median 60/min). Dies sind eindeutige Schocksymptome, die einerseits durch eine Hypovolämie, andererseits auch durch die Resorption von Endotoxinen über die geschädigte Darmwand, die in allen Fällen akuter Darmerkrankungen mit ischämisch-nekrotischen Veränderungen auftritt (GRABNER 2006), hervorgerufen werden. KING und GERRING (1991) stellten in ihrer Studie am Pferd fest, dass durch die Gabe von low-dose Endotoxin (0,1µg/kg) eine starke Inhibition der Motilität des Magens, der linken dorsalen Colonlagen und des kleinen Colons ausgelöst werden. Auch im Dünndarm führte die Applikation zu abnormalen Motilitätsmustern. Sie nehmen an, dass die Effekte von Endotoxin neben Prostaglandinen (PGE₂, PGF₂α, PGI₂) auch über Platelet activating factor (PAF) übermittelt werden. Nach HELLSTROM et al. (1997) spielt bei der Modulation der Motorik durch Endotoxine auch die Freisetzung von NO eine Rolle.

Erhöhter Sympathikotonus

Während der Parasympathikus vermehrt in Ruhe aktiv ist, kommt es unter Belastung zu einer Erhöhung des Sympathikotonus. Vor allem Belastungssituationen wie Schmerzen sowie prä- und intraoperativer Stress sind bezüglich der Sympathikus-vermittelten Modulation der gastrointestinalen Motorik pathophysiologisch relevant (PFANNKUCHE, GÄBEL 2007).

Bei der klinischen Eingangsuntersuchung zeigten 79,5% der Pferde, die in der vorliegenden Studie postoperativ eine PI entwickelten, Koliksymptome. Diese waren bei 68,5% dieser Pferde von der Intensität mittelgradig bis hochgradig. Die deutliche Erhöhung der Herz- (Median 60/min) und Atemfrequenz (Median 24/min) sind pathophysiologische Folgen des Kolikschmerzes und werden durch eine Aktivierung des sympathikoadrenalen Systems hervorgerufen (GRABNER 2004). Die dadurch ausgelöste, vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen vermindert durch die Bindung an α_2 -Rezeptoren die Freisetzung von exzitatorischen Transmittern wie Acetylcholin und Substanz P (BARTHO et al. 1983) und führt zu einer Verminderung der propulsiven Darmperistaltik (MALONE et al. 1998; FREEMAN 1999, GERRING, HUNT 1986).

Eine Stimulation des sympathischen Nervensystems ist weiterhin verantwortlich für die Auslösung des physiologisch inhibierenden intestino-intestinalen Reflexes. Wie in Kapitel 4.2 schon erwähnt, führt eine starke lokale Überdehnung, besonders im Bereich der magenähnlichen Erweiterung des Colons zur reflektorischen Hemmung der Peristaltik (FURNESS, COSTA, 1974, WOOD 1987). Bei zwei der Ileuspatienten der vorliegenden Studie wurde intra operationem eine Obstipatio coli ascendens diagnostiziert. Bei beiden Pferden konnte durch die Beseitigung der Obstipation wieder eine propulsive Darmperistaltik hergestellt werden. Dies spricht sehr dafür, dass bei diesen Patienten die Paralyse des Darms durch den inhibierenden Reflex ausgelöst wurde.

5.4. Prokinetische Pharmakotherapie

Bei allen Ileuspatienten wurde neben der regelmäßigen Magendekompression, dem Ausgleich von Dehydratation und Elektrolytverlusten, der analgetisch-antiphlogistischen Medikation eine Behandlung mit Prokinetika durchgeführt. Dabei kamen drei verschiedene Prokinetika in unterschiedlichen Kombinationen zum Einsatz: MCP, Lidocain und Neostigmin. Genauere Angaben über Dosierung und Applikationsform sind dem Ergebnisteil Kapitel 3.7 zu entnehmen.

Das weitaus am häufigsten eingesetzte Prokinetikum war MCP. Es wurde alleine (6,8%) oder in Kombination mit Lidocain und/oder Neostigmin (86,4%) bei 41 Pferden (93,3%) angewendet. Nur 2 Pferde mit strangulierenden Dünndarmveränderungen erhielten MCP präventiv während der Operation. 15 Pferde mit unterschiedlichen Diagnosen wurden direkt post OP präventiv mit MCP behandelt. Bei den anderen 24 Ileuspatienten wurde mit der

MCP-Therapie erst nach dem Auftreten von gastrojejunaalem Reflux begonnen. In den meisten Fällen war MCP das erste Prokinetikum, das verabreicht wurde. Im Krankheitsverlauf wurden bei 19 Pferden Neostigmin und Lidocain hinzugezogen. Bei weiteren 17 Pferden wurde neben MCP nur Neostigmin zur prokinetischen Pharmakotherapie eingesetzt.

MCP wirkt an drei unterschiedlichen Rezeptoren: es hat agonistische Wirkung an 5-HT-Rezeptoren und wirkt als Dopamin- und α_2 -Adreno-Antagonist (ALIBI, MCCALLUM 1983; DOWLING 1995; HALL, WASHABAU 1997; HARDY, RAKESTRAW 2002; KOHN, MUIR 1988; LESTER 2004, RAKESTRAW 2002, 2003). Alle drei Wirkungsmechanismen könnten möglicherweise eine propulsive Motilität bewirken (RAKESTRAW 2002). Eine experimentelle Studie von GERRING und HUNT (1986) zeigte, dass MCP effektiver als alle anderen Pharmaka dazu beiträgt, die physiologische gastrointestinale Koordination wieder herzustellen. DART et al. (1996) konnten dies in ihrer klinischen Studie an Ileuspatienten bestätigen: MCP, verabreicht als kontinuierliche intravenöse Infusion, verminderte signifikant die Inzidenz des POI bei Pferden mit Jejunumresektion. Des Weiteren zeigten die behandelten Pferde zwar signifikant mildere Symptome des POI und konnten früher aus der Klinik entlassen werden. In Hinsicht auf die Mortalität konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Mehrere Studien zeigten bereits, dass bei der Applikation von MCP die propulsive Wirkung vorwiegend auf den proximalen Gastrointestinaltrakt besteht (DOWLING 1995; GUILFORD 1990, NIETO et al. 2000; SOJKA et al. 1988). Es wurde keine Aktivitätssteigerung von Caecum und Colon nachgewiesen (UHLIG, SCHUSSER 2002). GERRING und KING (1989) vertreten eine Hypothese, die besagt, dass der Verlust der gastroduodenalen Koordination die Hauptursache für den Verlust der propulsiven Motilität ist, und die Beeinträchtigung der Motorik des Dickdarms sich sekundär aus der fehlenden Koordination der proximalen Darmabschnitte ergibt. Gegen diese Behauptung steht jedoch einerseits die Wirkung des physiologisch inhibierenden intestino-intestinalen Reflexes, wobei eine starke lokale Überdehnung, besonders im Bereich der magen-ähnlichen Erweiterung des Colons zur reflektorischen Hemmung der Peristaltik führt (FURNESS, COSTA 1974; WOOD 1987). Andererseits kann das Sistieren der Flüssigkeitsresorption im Dickdarm, zum Beispiel bei einer Colitis, ebenfalls eine Paralyse des Dünndarms hervorrufen. Die Ergebnisse der klinischen Studie von DART et al. (1996) bekräftigen den Einsatz von MCP, verabreicht als kontinuierliche intravenöse Infusion bereits in der Prävention des POI. Die fehlende propulsive Wirkung von MCP auf die distalen Darmabschnitte macht für die Therapie des PI eine Kombination mit anderen Prokinetika erforderlich. Wie oben bereits erwähnt wurde in der vorliegenden Studie MCP bei 93,3% der Ileuspatienten in Kombination mit Lidocain und/oder Neostigmin verabreicht.

Lidocain wurde ausschließlich in Kombination mit MCP und/oder Neostigmin an 22 Pferde (50,0%) verabreicht. Nur 4 Pferde (9,1%) wurden präventiv intra operationem mit Lidocain

behandelt. Bei allen 4 Patienten lag die primäre Läsion im Bereich des Dünndarms vor, bei 3 dieser Pferde handelte es sich um eine strangulierende Dünndarmerkrankung. Laut HUNT et al. (1986), RAKESTRAW (2002) und COHEN et al. (2004) ist das Risiko einen POI zu entwickeln bei Strangulationen im Bereich des Dünndarms am höchsten. RAKESTRAW et al. (2006) setzen LID prophylaktisch bei Pferden mit Dünndarmproblematik in der intra- und postoperativen Phase ein. Auch bei proximaler Enteritis ist LID für RAKESTRAW (2003) das Prokinetikum der Wahl. Die sympathoadrenale Inhibition durch Lidocain wirkt dabei einerseits der stressbedingten vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen entgegen, andererseits wird durch die Suppression der Aktivität des primären afferenten Neurons die reflektorische Hemmung durch den intestino-intestinalen Reflex unterdrückt. Weitere positive Effekte sind die Hemmung der Prostaglandinsynthese in der Darmwand und die signifikante Verminderung der Schmerzwahrnehmung (RIMBACK et al. 1990). Eine Umfrage über den Einsatz von Prokinetika an 44 amerikanischen Pferdekliniken zeigte, dass Lidocain das am meisten eingesetzte Prokinetikum in der Therapie und Prävention des PI bei primären Dünndarmerkrankungen ist (VAN HOOGMOED et al. 2004). In der hier vorliegenden Studie wurden nur 50,0% der Ileuspatienten mit Lidocain behandelt. Der Zeitpunkt der Behandlung mit Lidocain variierte. Wie oben bereits erwähnt, wurden 4 Pferde bereits während der OP mit Lidocain, weitere vier wurden ebenfalls präventiv 1 bis 4 Stunden post OP behandelt. Bei allen anderen Ileuspatienten kam Lidocain erst nach dem Auftreten von klinischen Anzeichen des PI zum Einsatz. Die von RIMBACK et al. (1990) dargestellten Angriffspunkte von Lidocain zeigen jedoch, dass schon der Einsatz von Lidocain in der Prävention des PIs sinnvoll ist. Dies bestätigte auch die klinische Studie von (COHEN et al. 2004): die intraoperativ mit Lidocain behandelten Koliker erkrankten signifikant seltener an POI. MALONE et al. (2006) konnten die Wirksamkeit von Lidocain in der Therapie des PIs in einer doppel-blind, kontrollierten klinischen Studie an 32 Pferden mit der Diagnose PI zeigen: 65% der mit Lidocain behandelten Pferde zeigten nach 30 Stunden keinen Reflux mehr. In der Kontroll-Gruppe konnte bei nur 27% eine Besserung des PIs erreicht werden.

Neostigmin erhielten 20 Pferde (45,5%). Bei 2 Pferden mit einer während der Operation diagnostizierten Dislocatio coli wurde Neostigmin als einziges Prokinetikum eingesetzt, während die restlichen 18 Pferde eine kombinierte Therapie mit MCP und/oder Lidocain erhielten. Der Einsatz von Neostigmin als Prokinetikum beim Pferd wird häufig in Frage gestellt. In Studien an gesunden Pferden wurde mehrfach gezeigt, dass Neostigmin eine Motilitätssteigerung am Dickdarm hervorruft (ADAMS et al. 1984; LESTER et al. 1998; RUTKOWSKI et al. 1989). Die Gabe von Neostigmin wird aufgrund dieser Ergebnisse bei Anschoppungen im Bereich der Beckenflexur und des Blinddarms (RUTKOWSKI et al. 1989), sowie bei Motilitätsstörungen im großen Colon (RAKESTRAW 2003) bzw. im gesamten Dickdarm (BAXTER 1992) empfohlen. Bei der prokinetischen Behandlung des PI ist jedoch eine propulsiv arbeitende Peristaltik in allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes

erforderlich. Ein weiterer großer Nachteil von Neostigmin in der Therapie des PI sind die negativen Auswirkungen auf die proximalen Bereiche des Magendarmtraktes. Eine Studie an gesunden Pferden zeigte, dass Neostigmin zu einer signifikanten Verzögerung der Magenentleerung führt (ADAMS, MACHARG 1985). Auch am Duodenum verursachte Neostigmin dissoziierte, krampfartige Kontraktionen (UHLIG und SCHUSSER (2002). Pferde der vorliegenden Studie zeigten teilweise verstärkte Koliksymptome nach der Applikation von Neostigmin. Eine weitere unerwünschte Wirkung von Neostigmin ist die Verstärkung der Flüssigkeitssekretion ins Darmlumen. Dies wirkt sich bei Patienten mit PI bei den ohnehin schon bestehenden großen Flüssigkeitsmengen im Darmlumen, weiter negativ auf den Flüssigkeits- sowie Elektrolythaushalt aus (GERHARDS et al. 1992). DART und HODGSON (1998) betrachten den Einsatz von Neostigmin aufgrund der negativen Auswirkungen auf Magen und Dünndarm bei paralytischem Ileus sogar als kontraindiziert.

Die Auswirkungen der in der vorliegenden Studie eingesetzten Kombinationen von Prokinetika auf die Darmmotilität sind anhand der Aufzeichnungen in den Krankenakten nicht zu beurteilen. Eine Auswertung des Krankheitsausganges in Bezug auf die eingesetzten Prokinetika hat keinerlei Aussagekraft hinsichtlich der Wirksamkeit eines Prokinetikums bzw. einer Kombination von Prokinetika, da die „Behandlungsgruppen“, d.h. die Anzahl der Pferde die mit dem gleichen Prokinetikum oder der gleichen Kombination von Prokinetika behandelt wurden, einerseits viel zu klein war. Andererseits variierte der Zeitpunkt der Applikation, die Dosierung und die Frequenz der Verabreichung der Prokinetika zu stark, um eine Gegenüberstellung der Behandlungsgruppen zu ermöglichen. Die unterschiedlichen Ansätze zur prokinetischen Therapie des PI in der vorliegenden Studie verdeutlichen jedoch erneut, dass die Ausarbeitung einer zielgerichteten Pharmakotherapie notwendig ist. Und dies ist nach den Erkenntnissen aus der vorliegenden Studie nur durch prospektive, randomisierte klinische Studien möglich. In wieweit der Ort der primären Läsion im Gastrointestinaltrakt Auswirkungen auf die Wahl des Prokinetikums bei der Therapie des PIs hat, ist fraglich. Die Ergebnisse aus der aktuellen Literatur, wie auch der vorliegenden Studie hinsichtlich der Pathogenese des PI zeigen, dass es durch primäre Noxen, wie zum Beispiel ein lokales Trauma oder ein ischämisches Ereignis schließlich zu einer systemischen Inhibition der Motilität durch hemmende Transmitter kommt. Die vorliegende Studie bekräftigt die Beteiligung von Schmerzen, von prä- und intraoperativem Stress, und von Endotoxinen an der Entstehung des PIs. Der Einsatz von nichtsteroidalen Antiphlogistika ist somit in allen Phasen der Kolikbehandlung unbedingt erforderlich. Bei der Wahl des Pharmakons sind besonders die Auswirkungen auf die Darmperistaltik zu beachten. Nach UNGEMACH (2007) besitzen Metamizol und Flunixin als einzige zur Kolikbehandlung eingesetzten Analgetika keinen hemmenden Effekt auf die Motilität des Magen- Darmtraktes.

E. Zusammenfassung

In der Literaturübersicht werden Grundlagen der Informationsübertragung im Gastrointestinaltrakt unter besonderer Beachtung der beim Pferd nachgewiesenen Transmitter und Rezeptoren dargestellt. Es werden die neuesten Kenntnisse über die Steuerung der gastrointestinalen Motilität durch das enterische und das vegetative Nervensystem, wie auch die physiologischen Motilitätsmuster des equinen Magen-Darm-Traktes vermittelt. Dabei wird deutlich, dass die weitestgehende und differenzierteste Kontrolle der gastrointestinalen Motorik durch das enterische Nervensystem erfolgt.

Die Auswirkungen eines ischämischen Ereignisses auf die Entwicklung einer Motilitätsstörung sind durch zahlreiche Untersuchungen weitgehend geklärt: die durch die Ischämie hervorgerufene lokale Hypoxie führt zum Erliegen der oxidativen Phosphorylierung. Der Mangel an ATP führt direkt zur Darmparalyse, andererseits kann die intrazelluläre Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden. Unterschiedliche Ansichten bestehen jedoch, ob die Zellschädigung nach der Reoxygenation des Gewebes ein kontinuierlicher Prozeß der vorangehenden ischämischen Beeinträchtigung ist, oder ob eine weitere Schädigung der Zelle durch die Entwicklung einer Reperfusionstörung hervorgerufen wird. Der Nachweis, dass beim Pferd während einstündiger Ischämie am Dünndarm die Akkumulation von Xanthinoxidase stattfindet, weist auf die Entstehung einer Reperfusionstörung hin, denn dieses Enzym ist entscheidend bei der Bildung von Sauerstoffradikalen während der Reoxygenation beteiligt. Die Superoxidradikale rufen die Formation von Zytokinen hervor, die zur rapiden Aggregation von neutrophilen Granulozyten und damit zur Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität führen. Beim Pferde gelang es, diesen signifikanten Anstieg der neutrophilen Granulozyten, wie auch die signifikante Erhöhung der Gefäßpermeabilität nach Reperfusion ischämischen Gewebes nachzuweisen.

Hinsichtlich der Ätiopathogenese des PIs gibt es unterschiedliche Thesen und Ansätze. Untersuchungen zur Pathogenese des PIs verdeutlichen, dass die hämodynamischen Veränderungen Einfluß auf die Darmmotilität haben. Es wurde bereits mehrfach nachgewiesen, dass die dadurch hervorgerufene lokale Entzündung entscheidend zur Entstehung des PIs beiträgt. Neben der lokalen Gewebeerstörung kommt es dabei zur Freisetzung von NO, einem der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im enterischen Nervensystem. Die Zerstörung von Zellen, wie auch der Energiemangel während der ischämischen Phase beeinflussen neben dem Flüssigkeitsverlust die Verteilung der Elektrolyte in Extra- und Intrazellulärraum. Für die Entstehung des PIs werden besonders Störungen in der Kaliumhomöostase, aber auch die Hypochlorämie diskutiert. Außer diesen pathologischen Veränderungen an der glatten Muskelzelle selbst, kann eine mangelnde propulsive Darmmotilität auch durch eine Fehlfunktion der intrinsischen und extrinsischen elektrischen Aktivität hervorgerufen werden. Dabei spielen besonders eine Erhöhung des Sympathikotonus, wie auch die dopaminerge Hyperaktivität eine entscheidende Rolle. Des

Weiteren konnte die Hemmung der gastrointestinalen Motilität durch Endotoxine nachgewiesen werden.

Kontroverse Auffassungen liegen hinsichtlich der prokinetischen Pharmakotherapie des PIs vor. Von den dargestellten Prokinetika werden derzeit in der Praxis Neostigmin, Metoclopramid, Lidocain und Erythromycin eingesetzt.

Eigene Untersuchungen über das Vorkommen des paralytischen Ileus an der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin zeigten, dass in retrospektiven Untersuchungen über 7 Jahre bei 1134 stationär aufgenommenen Kolikern insgesamt 50 (4,4%) einen paralytischen Ileus entwickelten. Von diesen 50 Ileuspatienten wurden 6 (12%) ausschließlich konservativ, 28 (56%) durch eine singuläre Laparatomie und 16 (32%) durch zwei- oder mehrmalige Laparotomien therapiert. Die Studie zeigte, dass das Signalement der Ileuspatienten und die Inzidenzrate vorangegangenen Studien ähnlich sind. Auch die Risikofaktoren, die in vorangehenden Studien für laparotomierte Pferde ermittelt wurden, trafen für die Patienten der vorliegenden Studie zu. Dabei bestätigte sich, dass besonders Pferde mit strangulierenden Dünndarmläsionen dazu prädestiniert sind, einen POI zu entwickeln. Während alle 6 konservativ therapierten Ileuspatienten geheilt entlassen werden konnten, war die Letalität von 68,2% der Pferde mit postoperativem Ileus im Vergleich zu anderen Studien hoch. Pferde, welche wiederholt laparotomiert wurden, hatten eine geringere Überlebensrate, als einmalig operierte Patienten. Der einzige signifikante Unterschied der Untergruppen 2 (singulär operierte) und 3 (mehrfach operierte Ileuspatienten) ergab sich lediglich für den Parameter „Zeitpunkt der Euthanasie post OP“ in Bezug auf die Operation. Ein wichtiger Grund für die Entstehung dieses Unterschiedes waren die 4 Pferde (33,4%), welche aufgrund infauster Prognose bereits während der Relaparotomie euthanasiert wurden.

Anhand der vorliegenden retrospektiven Studie konnte die Häufigkeit des Vorkommens des paralytischen Ileus an der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin gezeigt werden. Unter Betrachtung der aktuellen Literatur und den Ergebnissen der Fallanalyse konnte dargestellt werden, dass die lokale Entzündung, eine Erhöhung des Sympathikotonus, wie auch die Endotoxämie bei der Entstehung des PIs bei den untersuchten Ileuspatienten mitgewirkt haben können. Zur prokinetischen Therapie kamen MCP, Lidocain und Neostigmin in unterschiedlichen Kombinationen zum Einsatz. Bei nur 6 Pferden wurden Prokinetika präventiv während der Operation eingesetzt. Hinsichtlich der Wirksamkeit der Prokinetika lässt sich jedoch keine Aussage hinsichtlich ihrer Wirksamkeit treffen, da die „Behandlungsgruppen“, d.h. die Anzahl der Pferde die mit dem gleichen Prokinetikum oder der gleichen Kombination von Prokinetika behandelt wurden einerseits viel zu klein war. Andererseits variierten der Zeitpunkt der Applikation, die Dosierung und die Frequenz der Verabreichung der Prokinetika zu stark, um eine Gegenüberstellung der Behandlungsgruppen zu ermöglichen.

F. Summary

Paralytic ileus and reperfusion injury in horses Overview of previous literature and retrospective analysis of clinical cases

Stefanie Siciliano

The overview of previous literature provides basic knowledge of the transmission of information in the gastrointestinal tract with particular reference to transmitters and receptors found in horses. Latest knowledge of the control of gastrointestinal motility through the enteric nervous system is illustrated, showing that the enteric nervous system executes the most specific manipulation of gastrointestinal motility.

Consequences of enteric ischemia on the pathogenesis of motility disorders have already been demonstrated to a large extent in numerous trials, concluding that local hypoxia induces the disruption of oxidative phosphorylation. ATP deficiency directly causes an intestinal paralysis, whilst, as a more indirect result, intracellular homeostasis cannot be maintained. However, there are different views on whether deterioration of cell damage after reoxygenation is a continuous process of the pre-existing ischemic event or if the degradation develops as a consequence of a reperfusion injury. The fact that an ischemia of 60 minutes induces the accumulation of xanthinoxidase in the equine small intestine points towards the formation of a reperfusion injury, because the enzyme xanthinoxidase essentially generates the formation of superoxide radicals during reoxygenation. These superoxide radicals cause the synthesis of cytokines that rapidly induce the aggregation of granulocytes, which leads to increased microvascular permeability. It was possible to demonstrate this significant increase of neutrophil granulocytes and microvascular permeability after reperfusion of the ischemic intestine in horses.

There are different theses and projections regarding the pathogenesis of the paralytic ileus. Research shows that hemodynamic changes affect intestinal motility. It was multiply demonstrated that the subsequent local inflammation decisively causes intestinal motility disorders. Alongside the local damage of intestinal tissue the release of nitric oxide, one of the most important inhibitory transmitters of the enteric nervous system is also produced. As well as dehydration, the damage of cells and lack of energy during the ischemic period also have an influence on the distribution of electrolytes in the intra- and extracellular space. The disruption of the homeostasis of potassium and hypochloremia are discussed in particular for playing a role in the development of the paralytic ileus. In addition to these pathologic changes of the smooth muscle cell itself, a lack of propulsive motility can also be caused by the dysfunction of the intrinsic and extrinsic electrical activity. A high sympathetic tone as

well as increased dopaminergic activity also play important roles. Furthermore, the inhibitory effect of endotoxins on gastrointestinal motility was proven.

Controversial views exist regarding the use of prokinetic drugs in the therapy of paralytic ileus. From the demonstrated prokinetics, metoclopramide, lidocaine, neostigmine and erythromycin lactobionate are commonly used for the management of paralytic ileus in practice.

My own retrospective research regarding the occurrence of paralytic ileus at the Clinic of Equine, General Radiology and Surgery of the Free University of Berlin demonstrated that, over a period of seven years, 50 (4.4%) out of 1134 horses suffering from colic and treated in the clinic, developed a paralytic ileus. Out of these 50 horses with paralytic ileus, 6 (12%) were treated using solely conservative methods, 28 (56%) underwent a unique abdominal surgery, and in 16 (32%) the laparotomy was repeated twice or more. The study showed that the description of the horses suffering from paralytic ileus as well as the risk factors associated with the development of postoperative ileus are similar to previous trials. The present study confirmed that horses with strangulating small intestinal lesions are predestinated for the development of a postoperative ileus. All of the 6 conservatively treated horses were cured whilst the mortality rate of 68.2% of the horses with postoperative ileus was comparatively high. Horses with repeated laparotomy showed a lower survival rate than those patients who underwent only one surgical treatment. The single significant difference between the group of horses with one single surgery and the group which was treated repetitively was merely the parameter „time of euthanasia after surgery“. An important reason for the appearance of this difference was the euthanasia of 4 horses (33.4%) during relaparotomy due to a poor prognosis.

Due to the present retrospective analysis the incidence of paralytic ileus could be identified at the Clinic of Equine, General Radiology and Surgery of the Free University of Berlin. Considering previous literature and the results of the present study it becomes obvious that local inflammation, a high sympathetic tone and endotoxemia can play a role in the pathogenesis of the paralytic ileus of the examined patients. For prokinetic therapy metoclopramide, lidocaine and neostigmine in different combinations were used. Only six horses received prokinetic treatment intraoperatively. However it is not possible to come to a conclusion regarding the efficacy of prokinetics, because „treatment groups“, meaning the number of horses treated with the same prokinetic drug or the same combination of drugs, were not sufficient in size. Moreover, the variation in time of application as well as dosage and frequency of application was too high in order to enable direct comparison of the treatment groups.

G. Literaturverzeichnis

ADAMS SB, LAMAR CH, MASTY J (1984)

Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: Effect of six drugs.

Am J Vet Res 45(4): 795-799

ADAMS SB, MACHARG MA (1985)

Neostigmine methylsulfate delays gastric emptying of particulate markers in horses.

Am J Vet Res 46: 249-2499

ALBIBI R, MCCALLUM RW (1983)

Metoclopramide: Pharmacology and clinical applications.

Am Intern Med 98: 86-95

ALEXANDER F (1946)

The rate of passage of food residues through the digestive tract of the horse.

J comp Pathol 56: 266-268

ALVAREZ W (1928)

The mechanics of the digestive tract. An introduction to gastroenterology.

2nd Edition

Hoeber, New York, p. 275-282

ARDEN WA, STICK JA, PARKS AH, CHOU CC, SLOCOMBE RF (1989)

Effects of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure, and potassium loss.

Am J Vet Res 50 (3): 380-387

ARGENZIO RA, LOWE JE, PICKARD DW, STEVENS CE (1974)

Digesta passage and water exchange in the equine large intestine.

Am J Physiol 226: 1035-1042

ARGENZIO RA (1975)

Functions of the Equine large intestine and their Interrelationship in disease.

Cornell Vet 65: 303-330

ARGYROPOULOS GD, WHITE MEE (1966)

Gastrointestinal function following vagotomy and pyloroplasty.

Arch Surg 93: 578-582

BARTHO L, HOLZER P, DONNERER J (1982)

Evidence for the involvement of substance P in the atropine-resistant peristalsis of the guinea-pig ileum.

Neuroscience Lett 32: 69-74

- BARTHO L, HOLZER P, LEMBECK F (1983)
Sympathetic control of Substanz P releasing enteric neurons in the guinea-pig ileum.
Neuroscience Lett. 38 : 291-296
- BARTOL JM (2002)
A Review of Duodentis-Proximal Jejunitis in Horses.
Rochester Equine Clinic, Rochester, NH
- BAXTER GM (1992)
Recognizing and managing the postoperative complications of equine abdominal surgery.
Equine Practice 11: 1113-1120
- BELLOLI C, ARIOLI F, BERETTA C, MADONNA M (1994)
In vitro effects of tachykinins on the smooth musculature of horse gut.
J vet Pharmacol Therap 17: 379-383
- BERGNER H, KETZ HA (1969)
Verdauung, Resorption und Intermediärstoffwechsel bei landwirtschaftlichen Nutztieren.
Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin, S.115-134
- BISHOP AE, HODSON NP, MAJOR JH (1984)
The regular peptide system of the large bowel in equine grass sickness.
Experientia 40: 801
- BLIKSLAGER AT (2003)
Treatment of gastrointestinal ischemic injury.
The Veterinary Clinics, Equine Practice 19: 715-727
- BLIKSLAGER AT, BOWMAN KF, LEVINE JF, BRISTOL DG, ROBERTS MC (1994)
Evaluation of factors associated with postoperative ileus in horses: 31 cases (1990-1992).
J Am Vet Med Assoc 205: 1748-1752
- BOATWRIGHT CE, FUBINI SL, GROHN YT, GOOSSENS L (1996)
A comparison of N-butylscopolammonium bromide and butorphanol tartrate for analgesia using a balloon model of abdominal pain in ponies.
Can J Vet Res 60(1):65-68
- BRECHT K (1975)
Die neuromuskuläre Übertragung.
in: Keidel WD (Hrsg.): *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie*, 4.Aufl.,
S.12-27 bis 12-31, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- BRINCEAU P, CHEVALIER H, KARAS A, COURT MH, BASSAGE L, KIRKER-HEAD C, PROVOST P, PARADIS MR (2002)
Intravenous Lidocaine and Small-Intestinal Size, Abdominal Fluid, and Outcome after Colic Surgery in Horses.
J Vet Intern Med 16: 736-741
- BROLIN RE, REDELL MT (1985)
Gastrointestinal myoelectrical activity in mechanical intestinal obstruction.
J Surg Res 38: 515-523
- BROOKES SJH (2001)
Retrograde tracing of enteric neuronal pathways.
Neurogastroenterol Motil 13: 1-18
- BROOKES SJH, COSTA M (2006)
Functional histoanatomy of the enteric nervous system.
in: *Physiology of the Gastrointestinal tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, S. 577-602
- BUENO L, FIORAMONTI J (1983)
Dopaminergic control of gastrointestinal motility.
In Ruckebusch Y: *Vet Pharmacology and Toxicology*, Boston, MTB Press, p. 283
- BUENO L, FIORAMONTI J, RUCKEBUSCH Y (1975)
Rate of flow of digesta and electrical activity of the small intestine in dogs and sheep.
J Physiol, 249: 69-85
- BUENO L, FIORAMONTI J, RUCKEBUSCH Y (1978)
Postoperative intestinal motility in dogs and sheep.
Dig. Diss. 23: 682
- BURNS GA, CUMMINGS JF (1991)
Equine myenteric plexus with special reference to the pelvic flexure pacemaker.
Anat Rec 230: 417-424
- BURNS GA, CUMMINGS JF (1993)
Neuropeptide distributions in the colon, caecum, and jejunum of the horse.
Anat Rec 236: 341-350
- BURROWS GE (1981)
Endotoxemia in the horse.
Equine Vet J 13: 89-94
- CABLE CS, BALL MA, SCHWARAK WS (1998)
Preparation of a parenteral formulation of cisapride from Propulsid tablets and pharmacokinetic analysis after its intravenous administration.
J Equine Vet Sci 18(10): 616-621

- CHANDLER PF, KESSLER EM, MCCARTHY RD (1964)
Polyethylen as a reference substance for digestion studies with young ruminants.
J Dairy Sci 47: 1426-1430
- CHOU CC, GRASSMICK B (1978)
Motility and blood flow distribution within the wall of the gastrointestinal tract.
Am J Physiol 235 (1): H 34-39
- CLARK ES (1990)
Intestinal Motility.
in: White NA, Moore JN: *The equine acute abdomen*, S.36-48
- CLARK ES, MOORE JN (1989)
Effects of dopamine administration on cecal mechanical activity and cecal blood flow in conscious healthy horses.
Am J Vet Res 50(7): 1084-1088
- CLARKE KW, TAYLOR PM (1986)
Detomidine: A new sedative for horses.
Equine Vet J 18(15): 366-370
- COATNEY R, ADAMS S (1988)
The effect of motilin on equine small intestinal motility.
Proceedings. 3rd Equine Colic Res Symp 29
- COHEN MV (1989)
Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: A selective review.
Ann Int Med 111: 918-931
- COHEN ND, LESTER GD, SANCHEZ LC, MERRIT AM, ROUSSEL AJ (2004)
Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses.
J Am Vet Med Assoc 225(7): 1070-1078
- COFFMANN JR (1975)
Monitoring and evaluating the physiological changes in the horse with acute abdominal disease.
J S Afr Vet Ass 46(1): 111-114
- COHEN ND, FABER NA, BRUMBAUGH GW (1995)
Use of bethanechol and metoclopramide in horses with duodenitis/proximal jejunitis: 13 cases (1987-1993).
J of equine Vet Science 15 (11): 492-494

- DABAREINER RM, SNYDER JR, WHITE NA (1995)
Microvascular permeability and endothelial cell morphology associated with low-flow ischemia/reperfusion injury in the equine jejunum.
Am J Vet Res 56: 639-648
- DART AJ, HODGSON DR (1998)
Role of prokinetic drugs for treatment of postoperative ileus in the horse.
Aust Vet J 76(1): 25-30
- DART AJ, PEAUROI JR, HODGSON DR, PASCOE JR (1996)
Efficacy of metoclopramide for treatment of ileus in horses following small intestinal surgery: 70 cases (1989-1992).
Aust Vet J 74: 280-284
- DART AJ, SNYDER JR, JULIAN D, HINDS DM (1992)
Microvascular circulation of the small intestine in horses.
Am J Vet Res 53 (6): 995-1000
- DAVENPORT HW (1982)
Motility of the small intestine.
in: *Physiology of the digestive tract*, Chicago Year Book Medical Publishers Inc: p 70-84
- DAVIES JV (1989)
Normal intestinal motility
Vet Clin North Am Equine Pract 5: 271-281
- DAVIES JV, GERRING EL (1983)
Elektromechanical activity of the equine small intestine and its correlation with transit of fluid through Thiry-Vella loops.
Res Vet Sci 34: 327-333
- DAVIES JV, GERRING EL (1983)
Effect of spasmolytic analgetic drugs on the motility patterns of the equine small intestine.
Res Vet Sci 34: 334-339
- DAVIS LE (1980)
Clinical Pharmacology of the gastrointestinal tract.
In: Anderson NV (Ed.): *Veterinary Gastroenterology*, 1st Edition: 263-292
- DAVISON JS (1979)
Selective damage to cholinergic nerves: possible cause of post-operative Ileus.
Lancet. 8129: 1288
- DE GEEST J, VLAMINCK K, MUYLLE E, DEPRez P, SUSTRONCK B, PICAVET MT (1991)
A clinical study of cisapride in horses after colic surgery.
Equine Vet Educ 3(3): 138-142

- DENAC M, BEBI P, SCHARRER E (1993)
Effect of Various Neurotransmitters and Electrical Field Stimulation on Smooth Muscle Preparations from Esophagus of Horses.
J Vet Med 40: 501-508
- De WINTER BY, BOECKXSTAENS GE, DE MAN JG, MOREELS TG, HERMAN AG, PELCKMANS PA (1997)
Effect of adrenergic and nitrenergic blockade on experiemental ileus in rats.
Br J Pharmacol 120: 464-468
- DOHERTY TJ, ANDREWS FM, PROVENZA MK (1998)
Acetaminophen as a marker of gastric emptying in ponies.
Equine Vet J 30: 349
- DOWLING PM (1995)
Prokinetic drugs: metoclopramide and cisapride.
Can Vet J 36: 115-116
- DUCHARME NG, FUBINI SL (1983)
Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses.
J Am Vet Med Assoc 182: 229-231
- EADES SC, MOORE JN (1993)
Blockade of endotoxin-induced cecal hypoperfusion and ileus with an alpha-2 antagonist in horses.
Am J Vet Res 54: 586-590
- EBERT R (1993)
Differenzierte Prognostik bei der Kolik des Pferdes.
Vet Med Diss, München
- EDWARD DM (1998)
Management of adynamic ileus.
in: Sehaen MR, Warwick MB (Ed.): *Equine Internal Medicine*: p 602-694
W.B. Saunders, Philadelphia
- EHRHARDT EE, LOWE JE (1990)
Observer variation in equine abdominal auscultation.
Equine Vet J 22(3): 182-185
- ELLENBERGER E (1879)
Die physiologische Bedeutung des Blinddarms der Pferde.
Arch. Wiss. Prakt. Tierheilkd. 5: 399-453

ENGELHARDT W, BREVES G (2000)

Physiologie der Haustiere

Enkeverlag, S. 313

ERNSTER L (1988)

Biochemistry of reoxygenation injury.

Crit Care Med 16: 947-953

FANTONE JC (1990)

Pathogenesis of ischemia-reperfusion injury: an overview.

In: Zelenock GB (Ed.): *Clinical ischemic Syndromes: Mechanisms and Consequences of Tissue Injury*: 137-145

The C.V. Mosby Company, St. Louis

FENGER CK, BERTONE AL, BERTONE J (1998)

Gastrointestinal Motility and Adynamic Ileus.

In: Reed SM, Bayly WM: *Equine Internal Medicine 1st Edition*, 1998, p.207-215

FICHTL B, FÜLGRAFF G, NEUMANN HG, WOLLENBERG P, FORTH W, HENSCHLER D,

RUMMEL W (1998)

Rezeptor-vermittelte Pharmakonwirkungen.

in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, S.12-21, Spektrum Akademischer Verlag

FINTL C, HUDSON NP, MAYHEW IG, EDWARDS GB, PROUDMAN CJ, PEARSON GT (2004)

Interstitial cells of Cajal (ICC) in equine colic: an immunohistochemical study of horses with obstructive disorders of the small and large intestines.

Equine Vet J 36: 474-479

FLAHERTY JT, WEISFELDT ML (1988)

Reperfusion Injury.

Free Radical Biology & Medicine 5: 409-419

FORTH W, RUMMEL W (1998)

Pharmaka zur Beeinflussung der Funktionen von Magen, Dünn- und Dickdarm.

in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, S.513-539, Spektrum Akademischer Verlag

FOX JET, DANIEL EE, MACDONALD TJ (1984)

Evidence for a muscarinic inhibitory brake activated by peptides in the canine small intestine.

In: Roman C: *International symposium on gastrointestinal motility*, MTP Press Ltd, p.327-333, Lancaster

FRANCK H, SWEENEY KM, SANDERS KM (1997)

Effects of a novel guanylate cyclase inhibitor on nitric oxide-dependent inhibitory neurotransmission in canine proximal colon.

Br J Pharmacol 122: 1223-1229

FREEMAN DE (1999)

Gastrointestinal Pharmacology.

Clinical Pharmacol and therapeutics 15(3): 535-559

FREEMAN DE, HAMMOCK P, BAKER GJ, GOETZ T, FOREMAN JH, SCHAEFFER DJ, RICHTER RA, INOUE O, MAGID JH (2000)

Short- and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse.

Equine Vet J Suppl. 32: 42-51

FREEMAN DE, INOUE O, EURELL TE (1997)

Effects of flunixin meglumine on short circuit current in equine colonic mucosa in vitro.

Am J Vet Res 58(8): 915-919

FRENCH NP, SMITH JE, EDWARDS GB, PROUDMAN CJ (2002)

Equine surgical colic: risk factors for post-operative complications.

Equine Vet J 34: 444-449

FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV (1980)

The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.

Nature 288: 373-376

FURNESS JB, COSTA M (1974)

Adynamic Ileus, its pathogenesis and treatment.

Med Biol 52: 82

GERARD MP, BLIKSLAGER AT, ROBERTS MC, TATE LPJ, ARGENZIO RA (1999)

The characteristics of intestinal injury peripheral to strangulating obstruction lesions in the equine small intestine.

Equine Vet J 31(4): 331-335

GERHARDS H, RADICKE S, HIPPEL K (1991)

Anlage, Pflege und Nutzung von Dünndarmfisteln bei Ponys.

Pferdeheilkunde 7: 243-248

GERHARDS H, RADICKE S, MOA CL (1992)

Einfluss verschiedener Medikamente auf die Passagezeit des Futters im Dünndarm.

Pferdeheilkunde ? : 33-35

- GERRING EL (1991)
Factors affecting gut motility.
Equine Vet Educ 3(3): 146-148
- GERRING EL (1992)
Management of intestinal Ileus in Horses.
Comp Cont Educ 14: 1102-1113
- GERRING EL, HUNT JM (1986)
Pathophysiology of equine postoperative ileus: Effect of adrenergic blockade, parasympathetic stimulation and metoclopramid in an experimental model.
Equine Vet J 18:249-255
- GERRING EL, KING JN (1989)
Cisapride in the prophylaxis of equine postoperative ileus.
Equine Vet J Suppl 7: 52-56
- GERRING EL, KING JN, EDWARDS GB, PEARSON H, WALMSLEY JP, GREET TR (1991)
A multicentre trial of cisapride in the prophylaxis of equine post operative ileus.
Equine Vet Educ 3(3): 143-145
- GERRING EL, KING JN, OOMS L (1989)
The role of dopaminergic hyperactivity in the pathogenesis of equine post operative ileus.
Vet Pharm and Therap
- GERRING EL, LEES P, TAYLOR JBO (1981)
Pharmacokinetics of phenylbutazon and its metabolites in the horse.
Equine Vet J 13: 152-157
- GIERTZ H, FLOH L, GÖTHERT M, PESKAR A, RESCH K (1998)
Mediatoren der Entzündung.
in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, S.319-362, Spektrum Akademischer Verlag
- GOLBS S, SCHERKL R (1996)
Pharmakologie der Entzündung und der Allergie.
in: Frey HH, Löscher W (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, S.424-444, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- GRABNER A (2007)
Praxisbezogene Labordiagnostik in der Beurteilung einer Kolikerkrankung.
Pferdespiegel 1: S. 3-7
- GRABNER A (2008)
Persönliche Mitteilung.

GRABNER A, FERENCZ T, HAMANN J (2004)

Schmerztherapie bei Kolik

Praktischer Tierarzt 85(5): S. 344-347

GRANGER DN, GRANGER HJ (1983)

System analysis of intestinal hemodynamics and oxygenation.

Am J Physiol 245: G786-G796

GRANGER HJ, NYHOF RA (1982)

Dynamics of intestinal oxygenation; interactions between supply and uptake.

Am J Physiol 243: G91-G96

GRAY GW, YANO BL (1975)

A Study of the Actions of Methamprone and of a Commercial Intestinal Extract Preparation on Intestinal Motility.

Am J Vet Res 36(2): 201-208

GRIDER JR, MURTHY JG, JIN JG (1992)

Stimulation of nitric oxide from muscle cells by VIP: prejunctional enhancement of VIP release.

Am J Physiol 262: G774-G778

GRISHAM MB, HERNANDEZ LA, GRANGER DN (1986)

Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia.

Am J Physiol 251: G567-G574

GROSCHKE A (2001)

Kolik bei Pferden - Retrospektive Studie aus dem Patientengut der Medizinischen Tierklinik Leipzig 1994- 1998

Vet Med Diss, Leipzig

GRUM CM (1990)

Cellular Energetics.

In: Zelenock GB (Ed.): *Clinical ischemic Syndromes: Mechanisms and Consequences of Tissue Injury*: 47-62

The C.V. Mosby Company, St. Louis

GÜRTLER LH (1989)

Verdauung.

in: Kolb E (Hrsg.): *Lehrbuch der Physiologie der Haustiere* 1. Teil

Fischer, Stuttgart, New York, S.300-311

GUILFORD G (1990)

The Enteric Nervous System: Function, Dysfunction, and Pharmacological Manipulation.

Seminars in Vet Med and Surg (Small Animal) 5(1): 46-56

GUSTAFSSON A, BAVERUD V, GUNNARSSON A, RANTZIEN MH, LINDHOLM A, FRANKLIN A (1997)

The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden.
Equine Vet J 29(4):314-318

HADROWSKI L (1983)

Paralytic Ileus: Recent advances in pathophysiology and treatment.
Curr Surg 40: 260

HALL JA, WASHABAU RJ (1997)

Gastrointestinal prokinetic therapy: dopaminergic antagonist drugs.
Compend Contin Educ Pract Vet 19: 214-218

HANSON RR, SCHUMACHER J, HUMBURG J, DUNKERERLEY SC (1996)

Medical treatment of horses with ileal impaction.
J Am Vet Med Assoc 208: 898-900

HARDY J, RAKESTRAW PC (2002)

Postoperative Management for Colics.
Clin. Techniques in Equine Practice 1(3): 188-197

HASLER WL (2006)

Small intestinal motility.
in: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, S: 935-964

HEES H (1992)

Verdauungstrakt.
in: Hees H, Sinowatz F: *Histologie* 2.Auflage, S.226-247
Deutscher Ärzteverlag, Köln

HELLSTROM PM, AL-SAFFAR A, LJUNG T, THEODORSSON (1997)

Endotoxin actions on myoelectric activity, transit, and neuropeptides in the gut. Role of nitric oxide.
Dig Dis Sci 42: 1640-1651

HENNINGER DW, SNYDER JR, PASCOE JR (1992)

Microvascular permeability changes in ischemia/reperfusion injury in the ascending colon of horses.
J Am Vet Med Assoc 201: 1191-1196

HIGGINS AJ, LEES P, TAYLOR JBO, EWINS C (1986)

Flunixin meglumine: Quantitative determination in and effects on composition of equine inflammatory exudate.
Brit Vet J 142: 163-169

HILL H (1952)

Die Motorik des Verdauungskanals bei den Equiden mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes.

Beiheft Arch Tierernährg Heft 3, Akademie-Verlag Berlin

HILL H (1969)

Der Ablauf der Verdauung bei den einmägigen Tieren einschließlich der Mechanik des gesamten Verdauungsapparates.

in: Lenkeit, W., Breirem, K. und Crasemann, E. (Hrsg.): Bd. 1: *Handbuch der Tierernährung* Parey, Hamburg, Berlin, S.172-197

HORNE MH, PASCOE PJ, DUCHARME NG (1994)

Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal mucosa using dimethylsulfoxide, allopurinol, and intraluminal oxygenation.

Vet Surg 23: 241-249

HOROWITZ B, WARD SM, SANDERS KM (1999)

Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles.

Annu Rev Physiol 61: 19-43

HUNT JM (1985)

The pathophysiology of equine post-operative ileus.

PhD thesis, University of London

HUNT JM, EDWARDS GB, CLARKE KM (1986)

Incidence diagnosis and treatment of postoperative complications in colic cases.

Equine Vet J 18(4): 264-270

HUNT JM, GERRING EL (1985)

The effect of prostaglandin E1 on motility of the equine gut.

J vet Pharmacol Therap 8: 165-173

HUNT JM, GERRING EL (1986)

A preliminary study of the effects of metocloramide on equine gut activity.

J vet Pharmacol Therap 9: 109-112

HUSKAMP B (1982)

The diagnosis and treatment of acute abdominal conditions in the horse: the various types and frequency as seen at the animal hospital in Hochmoor.

In: *Proceeding. Equine Colic Res Symp*: 261-272

HUSKAMP B, BONFIG H (1987)

Die Relaparotomie als therapeutisches Prinzip bei postoperativen Komplikationen von Kolikpferden.

Pferdeheilkunde 3(2): 59-66

- HUSKAMP B, KOPF N (1978)
Systematische Diagnostik am Kolikpferd.
Der praktische Tierarzt 6: 408-413
- HUSKAMP B, KOPF N, SCHEIDEMANN W (1999)
Koliksymptome - Klinische Untersuchung.
in: Dietz O, Huskamp B: *Handbuch Pferdepraxis* 2. Aufl., S.429
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- HUSKAMP B, KOPF N, SCHEIDEMANN W, SCHUSSER GF (2005)
Magen-Darm-Trakt.
in: Dietz O, Huskamp B: *Handbuch Pferdepraxis* 3. Aufl., S.511-512
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- IFFERT A (2000)
Messung der Magen-Darmpassagezeit bei obstipierten Kolikern und unter physiologischen Bedingungen.
Vet Med Diss, Berlin
- ITOH Z (1997)
Motilin and clinical Application.
Peptides 18: 593-608
- JENSEN D (1980)
Gastrointestinal Motility and its Regulation.
in: *The Principles of Physiology* ed. 2, New York, 1980, S. 774
- JOHNSTON JK, MORRIS DD (1987)
Comparison of duodenitis/proximal jejunitis and small intestinal obstruction in horses: 68 cases.
J Am Vet Med Assoc 191: 849
- KILBINGER H (1998)
Stoffe zur Regulierung gestörter Bewegungsabläufe im Magen-Darm-Trakt.
in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, S.319-362, Spektrum Akademischer Verlag
- KALFF JC, BUCHHOLZ BM, ESKANDARI MK (1999)
Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat.
Surgery 126: 498-509
- KALPRAVIDH M, LUMB WV, WRIGHT M (1984)
Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies.
Am J Vet Res 45: 217-223

- KARLSON P, DOENECKE D, KOOLMAN J (1994)
Membranrezeptoren.
in: Karlson P, Doenecke D, Koolman J: *Biochemie*, 14. Aufl., S.323-341
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- KING JN, GERRING EL (1988a)
Biphasic disruption of fasting equine gut motility by dopamine - a preliminary study.
J Vet Pharmacol Therap 11: 354-361
- KING JN, GERRING EL (1988b)
Actions of the novel gastrointestinal prokinetic agent cisapride on equine bowel motility.
J vet Pharmacol Therap 11: 314-321
- KING JN, GERRING EL (1989)
Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone.
Equine Vet J Suppl 7: 38-42
- KING JN, GERRING EL (1990)
Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine gastrointestinal motility with the platelet-activating factor antagonist WEB 2086.
J. vet. Pharmacol. Therap 13: 333-339
- KING JN, GERRING EL (1991)
The action of low dose endotoxin on equine bowel motility.
Equine Vet J 23(1): 11-17
- KITZMANN JV, WILSON RC, HATCH RC (1984)
Antagonism of xylazine and ketamine anesthesia by 4-aminopyridine and yohimbine in geldings.
Am J Vet Res 45(5): 875-879
- KLOHNEN AA, VACHON A, FISCHER AT (1996)
Use of diagnostic ultrasonography in horses with signs of acute abdominal pain.
J Am Vet Med Assoc 209: 1597-1601
- KOBAYASHI M, NAGAI T, PROSSER CL (1966)
Electrical interaction between muscle layers of cat intestine.
Am J Physiol 211(6): 1281-1291
- KOENIG JB, COTE N, LAMARRE J, HARRIS WH, TROUT DR, KENNEY DG, MONTEITH G (2002)
Binding of radiolabeled porcine motilin and erythromycin lactobionate to smooth muscle membranes in various segments of the equine gastrointestinal tract.
Am J Vet Med 63(11): 1545-1550

- KÖNIG HE, GERHARDS H (1998)
Verdauungsorgane und Milz.
in: Wissdorf H, Gerhards H, Huskamp H: *Praxisorientierte Anatomie des Pferdes*, S. 513-533, Schaper, Alfeld/Leine
- KOENIG J, COTE N (2006)
Equine gastrointestinal motility - ileus and pharmacological modification.
Can Vet J 47: 551-559
- KOENIG J, COTE N, LAMARRE J (2001)
Binding of porcine motilin and erythromycin lactobionate in the equine gastrointestinal tract.
Europ. College of Vet Surg. Proceedings: 222-223
- KOHN CW, MUIR WW (1988)
Selected Aspects of the Clinical Pharmacology of Visceral Analgetics and Gut Motility Modifying Drugs in the Horse.
J Vet Int Med 2(2): 85-91
- KOOP H, MONNIKES H, KOOP L, DIONYSIUS J, SCHWARZ C, ARNOLD R (1986)
Effect of the prokinetic drug cisapride on gastrointestinal hormone release.
Scand J Gastroenterol 21: 907-913
- KOTZ SH, VAN ASWEGEN G (1990)
An immunohistochemical study of various peptide-containing endocrine cells and neurons at the equine ileocaecal junction.
Onderstepoort J Vet Res 57: 13-17
- KRAFT W, DÜRR UM (2005)
Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.
6. Auflage, Schattauer, Stuttgart
- KUNZE DJ, NODEN PF (1986)
Effect of Flunixin Meglumine on Prostaglandin E2 und F levels following endotoxin administration in the pony.
In: Moore JN, White NA, Becht JL (Eds.): *Proc Second Equine Colic Symposium*, Athens, Georgia
- LAMAR CH, MASTY J, ADAMS SB, TACKER WA (1984)
Impedance monitoring of equine intestinal motility.
Am J Vet Res 45: 810-812
- LAWS EG, FREEMAN DE (1994)
Effects of heparin, venous strangulation obstruction of the small intestine, and reperfusion of the small intestine on plasma diamine oxidase activity in horses.
Am J Vet Res 55(2): 185-191

LAWS EG, FREEMAN DE (1995)

Significance of reperfusion injury after venous strangulation obstruction of equine jejunum.
J Invest Surg 8: 26-270

LESTER GD (2004)

Gastrointestinal Ileus.

In: Reed SM, Bayly WM, Sellon D: *Equine Internal Medicine 2nd Edition*, 2004, p.815-821

LESTER GD, BOLTON JR, CULLEN LK (1992)

Effects of general Anesthesia on myoelectric activity of the intestine in horses.

Am J Vet Res 53: 1553-1557

LESTER GD, MERRITT AM, NEUWIRTH L, VETRO-WIDENHOUSE T, STEIBLE C, RICE B (1998a)

Effect of α -2-adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies.

Am J Vet Res 59(3): 320-327

LESTER GD, MERRITT AM, NEUWIRTH L, VETRO-WIDENHOUSE T, STEIBLE C, RICE B (1998b)

Effect of erythromycin lactobionate on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon, and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies.

Am J Vet Res 59(3): 328-334

LESTER GD, MERRITT AM, NEUWIRTH L, VETRO-WIDENHOUSE T, STEIBLE C, RICE B (1998c)

Myoelectric activity of the ileum, ceacum, and right ventral colon, and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies.

Am J Vet Res 59(3): 313-319

LIEBICH HG (1993)

Funktionelle Histologie.

2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York

LIPPOLD BS (2001)

Wundheilungsstörungen nach medianer Laparotomie beim Pferd.

Diss, Veterinär-Medizinische Fakultät Bern

LÖSCHER W (1996)

Pharmakologie des vegetativen Nervensystems.

in: Frey HH, Löscher W (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, S.79-87, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

LOWE JE (1978)

Xylazine, pentazocine, meperidine, and dipyrone for relief of balloon induced equine colic.

A double blind comparative evaluation.

J Eq Med Surg 2: 286-291

- LOWE JE, HILFIGER J (1986)
Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using IV and IM routes of administration.
Acta Vet Scand (Suppl.) 82: 85-95
- LOWE JE, SELLERS AF, BRONDUM J (1980)
Equine pelvic flexure impaction. A model used to evaluate motor events and compare drug response.
Cornell Vet 70: 401-412
- MACDONALD MH, PASCOE JR, STOVER SM, MEAGHER DM (1989)
Survival after Small Intestine Resection and Anastomosis in Horses.
Vet Surg 18(6): 415-423
- MALBERT CH, ROGER T (1989)
Visualisation par échotomographie de la jonction caecocolique chez le poney- réponses pharmacologiques.
Rev Med Vet 140 : 857
- MALONE ED, BROWN DR, TRENT AM, TURNER TA (1996)
Influence of adrenergic and cholinergic mediators on the equine jejunum in vitro.
Am J Vet Res 57(6): 884-890
- MALONE ED, ENSINK J, TURNER T, WILSON J, ANDREWS F, KEEGAN K, LUMSDEN J (2006)
Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus.
Vet Surg 35(1):60-66
- MALONE ED, KANNAN MS (2001)
Effects of intestinal ischemia on in vitro activity of adjacent jejunum in samples obtained from ponies.
Am J Vet Res 62(12): 1973-1978
- MALONE ED, KANNAN MS, BROWN DR, TURNER TA, TRENT AM (1999)
Adrenergic, cholinergic, and nonadrenergic-noncholinergic intrinsic innervation of the jejunum in horses.
Am J Vet Res 60(7): 898-904
- MALONE ED, KANNAN MS, BROWN DR (1998a)
New roles for the classics: A fresh look at acetylcholine and norepinephrine.
Proceedings of the Sixth Equine Colic Research Symposium, Athens: 38
- MALONE ED, KANNAN MS, BROWN DR (2000)
Evaluation of substance P as a neurotransmitter in equine jejunum.
Am J Vet Res 61(10): 1178-1184

- MALONE ED, TURNER TA, WILSON JH (1994)
Intravenous lidocaine for the treatment of ileus in the horse.
Proceedings of the Fifth Equine Colic Research Symposium, Athens:39
- MALONE ED, TURNER TA, WILSON JH (1998b)
Intravenous lidocaine for the treatment of equine ileus.
Proceedings of the Sixth Equine Colic Research Symposium, Athens:42
- MATHIAS JR, NOGUEIRA J, MARTIN JL, CARLSON GM, GIANNELLA RA (1982)
Escherichia coli heat-stable toxin. Its effect on motility of the small intestine.
Am J Physiol 242: G360-363
- MCANULTY JF, STONE WC, DARIEN BJ (1997)
The Effects of Ischemia and Reperfusion on Mucosal Function, Adenosine Triphosphate, Electrolyte and water Content in the Ascending Colon of Ponies.
Vet Surg 26: 172-181
- MCCARTHY RN, HUTCHINS DR (1988)
Survival rates and post-operative complications after equine colic surgery.
Australian Vet J 65(2): 40-43
- MCGLADDERY AJ (1992)
Ultrasonography as an aid to the diagnosis of equine colic.
Equine Vet Educ 4: 248-251
- MCNEEL SV, HSU WH (1984)
Xylazine-induced prolongation of gastrointestinal transit in dogs. Reversal by yohimbine and potentiation by doxapram.
J Am Vet Med Assoc 185(8): 878-881
- MCPHAIL JL, HARDY JD, CONN JH, SHOR J, ROBINSON S (1958)
Studies in postoperative ileus: intestinal motility as reflected in the propulsion of radio-opaque materials.
Surg Forum 2: 471-473
- MERRITT AM, BURROW JA, HARTLESS CS (1998)
Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility.
Am J Vet Res 59(5): 619-623
- MERRITT AM, CAMPBELL-THOMPSON ML, LOWREY S (1989)
Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity.
Am J Vet Res 50(6): 945-948

- MESCHTER CL, TYLER DE, WHITE NA, MOORE J (1986)
Histologic findings in the gastrointestinal tract of horses with colic.
Am J Vet Res 47(3): 598-606
- MEYER JH, THOMSON JB, COHEN MB. (1979)
Sieving of food by the canine stomach and sieving after gastric surgery.
Gastroenterology 76: 804
- MEYER H (1992)
Pferdefütterung
Paul Parey Verlag, 2. Aufl., Berlin
- MILLER P, TRUDEL L, ST-PIERRE S (2000)
Neural and muscular receptors for motilin in the rabbit colon.
Peptides 21: 283-287
- MITCHELL CF, MALONE ED, SAGE AM, NIKSICH K (2005)
Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler ultrasonography.
Can Vet J 46: 134-140
- MOORE RM (1997)
Clinical relevance of intestinal reperfusion injury in horses.
J Am Vet Med Assoc 211(11): 1362-1366
- MOORE RM, BERTONE AL, BAILEY MQ, MUIR WW, BEARD WL (1994a)
Neutrophil accumulation in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion.
Am J Vet Res 55(10): 1454-1463
- MOORE RM, BERTONE AL, BAILEY MQ, MUIR WW, BEARD WL (1994b)
Histopathologic evidence of reperfusion injury in the large colon of horses after low-flow ischemia.
Am J Vet Res 55(11): 1434-1443
- MOORE RM, MUIR WW, BERTONE AL, BEARD WL (1994c)
Characterization of the hemodynamic and metabolic alterations in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion.
Am J Vet Res 55(10): 1444-1453
- MOORE RM, MUIR WW, GRANGER DN (1995)
Mechanisms of Gastrointestinal Ischemia-Reperfusion Injury and Potential Therapeutic Interventions: A Review and Its Implications in the Horse.
J of Vet Intert Med 9(3): 115-132

- MUIR WW, ROBERTSON JT (1985)
Viszeral analgesia: Effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses.
Am J Vet Res 46: 2081-2084
- MURRAY MJ (2004)
Drugs acting on the gastrointestinal system.
in: Bertone JJ, Horspool LJI (Eds): *Equine Clinical Pharmacology*, p: 85-120, Saunders
- MUSSAP CJ, GERAGHTY DP, BURCHER E (1993)
Tachykinin receptors: a radioligand binding perspective.
J Neurochem 60: 1987-2009
- MUSSF H (1980)
Untersuchungen über Entleerung sowie Zusammensetzung des Ileumchymus beim Pferd.
Diss, Tierärztliche Hochschule Hannover
- NIETO JE, RAKESTRAW PC, SNYDER JR, VATISTAS NJ (2000a)
In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramid on smooth muscle from the pyloric antrum proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses.
Am J Vet Res 61: 413-419
- NIETO JE, SNYDER JR, KOLLIAS-BAKER C, STANLEY S (2000b)
In vitro effects of 5-hydroxytryptamine and cisapride on the circular smooth muscle of the jejunum of horses.
Am J Vet Res 61: 1561-1565
- NAVARRE CB, ROUSSEL AJ (1996)
Gastrointestinal Motility and Disease in Large Animals.
J of Vet Intern Med 10(2): 51-59
- PARADIS MR (1999)
Prokinetic drugs in the treatment of proximal enteritis.
Cont EducPract Vet p: 1147-1157
- PARKMAN HP, PAGANO AP, VOZZELLI MA, RYAN JP (1995)
Gastrokinetic effects of erythromycin: myogenic and neurogenic mechanisms of action in rabbit stomach.
Am J Physiol 269: G418-426
- PARKS DA, GRANGER DN (1986)
Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation.
Am J Physiol 250: G749- G753

PARKS DA, STICK JA (1986)

Effects of distension and neostigmine on intestinal vascular resistance, oxygen consumption and motility.

Vet Surg 15: 30

PARKS DA, STICK JA, ARDEN WA, CHOU CC, HENGEMUHLE SM (1989)

Effects of distension and neostigmine on jejunal vascular resistance, oxygen uptake, and intraluminal pressure changes in ponies.

Am J Vet Res 50(1): 54-58

PEARSON GT (1994)

Structural organization and neuropeptide distributions in the equine enteric nervous system: an immunohistochemical study using whole-mount preparations from the small intestine.

Cell Tissue Res 276: 523-534

PEETERS TL (1993)

Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents.

Gastroenterology 105: 1886-1899

PERANZI G, LEHY T (1984)

Endocrine cell population in the colon and rectum of cat, dog and monkey: fine structure, immunocytochemistry and distribution.

Anat Rec 210: 87-100

PETZINGER E (1996)

Pharmakologie der Verdauung.

in: Frey HH, Löscher W (Hrsg.): *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, S.287-343, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

PFANNKUCHE H, GÄBEL G (2007)

Charakteristika und Kontrolle der equinen intestinalen Motilität.

Pferdeheilkunde 23: S. 333-344

PFEIFFER CJ, MCPHERSON (1990)

Anatomy of the gastrointestinal tract and peritoneal cavity.

In: White NA; *The equine acute abdomen*. S 2-24, Lea & Febiger, Philadelphia

PHANEUF LP, RUCKEBUSCH Y (1983)

Physiological, pharmacological and therapeutic aspects of some gastrointestinal disorders in the horse.

In: Ruckebusch Y, Toutain PL, Koritz GD: *Veterinary Pharmacology and Toxicology*, S.371-380

PIPPI NL, LUMB WV (1979)

Objective Tests of analgesic drugs in ponies.

Am J Vet Res 40: 1082-1086

PORTBURY AL, FURNESS JB, YOUNG HM (1996)

Localisation of NK1 receptor immunoreactivity to neurons and interstitial cells of the guinea-pig gastrointestinal tract.

J Comp Neurol 367: 342-351

PRICHARD M, DUCHARME NG, WILKINS PA, ERB HN, BUTT M (1991)

Xanthine Oxidase Formation during Experimental Ischemia of the Equine Small Intestine.

Can J Vet Res 55: 310-314

PROSSER CL, MANGEL AW (1982)

Mechanisms of spike and slow waves pacemaker activity in smooth muscle cells.

in: Carpenter DO: *Cellular Pacemakers*, p.273-301

PROUDMAN CJ, SMITH JE, EDWARDS GB, FRENCH NP (2002)

Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity.

Equine Vet J 34: 432-437

PSCHYREMBEL (2004)

Klinisches Wörterbuch.

260.Auflage, S.1377, Walter de Gruyter, Berlin, New York

RAKESTRAW PC (1998)

Modulation of intestinal motility.

In: White NA, Moore JN (Eds.): *Current Techniques in Equine Surgery and Lameness*, Saunders, p: 303

RAKESTRAW PC (2001)

Postoperative Ileus: What Treatment should we use?

ACVS Symposium Equine and Small Animal Proceedings

RAKESTRAW PC (2002)

Modulation of Intestinal Motility and Ileus

In: Mair, Divers, Ducharme: *Manual of Equine Gastroenterology*

RAKESTRAW PC (2003)

Pathology of the small intestine: motility dysfunction (ileus).

8th Geneva Congress of Equine Med and Surg

RAKESTRAW PC, SNYDER JR, SANDERS KM, SHUTTLEWORTH WC (2000)

Intracellular microelectrode recording to characterize inhibitory neuromuscular transmission in jejunum of horses.

Am J Vet Res 61(4): 362-368

RAKESTRAW PC, SNYDER JR, WOLINER MJ, SANDERS KM, SHUTTLEWORTH WR (1996)

Involvement of nitric oxide in inhibitory neuromuscular transmission in equine jejunum.

Am J Vet Res 57(8): 1206-1213

- RANGACHARI PK, TRIGGLE CR, DANIEL EE (1982)
Chloride removal selectively inhibits phasic contractions of guinea-pig ileal longitudinal smooth muscle.
Can J Physiol Pharmacol 60: 1741-1744
- RE G, BELLOLI C, BADINO P (1997)
Identification of beta-adrenergic receptor subtypes mediating in isolated equine ileum.
Am J Vet Res 58: 621-625
- REEVES MJ, VANSTEENHOUSE J, STASHAK TS, YOVICH JV, COCKERELL G (1990)
Failure to demonstrate reperfusion injury following ischaemia of the equine large colon using dimethyl sulphoxide.
Equine Vet J 22(2): 126-132
- REIMER KA, JENNINGS RB (1982)
Ion and water shifts, cellular.
in: Cowley RA, Trump Be (Eds.): *Pathophysiology of shock, anoxia, and ischemia*. p 132-146
- REYNOLDS JC, PUTMAN PE (1992)
Prokinetic agents.
Gastroenterol Clin North Am 21: 567-596
- RIMBACK G, CASSUTO J, TOLLESSON PO (1990)
Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion.
Anesth Analg 70: 414-419
- RINGGER NC, LESTER GD, NEUWIRTH L, MERRITT AM, VETRO L, HARRISON J (1996)
Effect of bethanochol or erythromycin on gastric emptying in horses.
Am J Vet Res 57(12): 1771-1775
- ROBERTS MC, ARGENZIO A (1986)
Effects of amitraz, several opiate derivatives and anticholinergic agents on intestinal transit in ponies.
Equine Vet J 18: 256-260
- ROELVINK ME, GOOSSENS L, KALSBECK HC, WENSING T (1991)
Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies.
Vet Res 129(17): 370-380
- ROGER T, BARDON T, RUCKEBUSCH Y (1985)
Colonic motor responses in the pony: Relevance of colonic stimulation by opiate antagonists.
Am J Vet Res 46(1): 31-35

- ROGER T, BARDON T, RUCKEBUSCH Y (1994)
Comparative Effects of Mu and Kappa Opiate Agonists on the Cecocolic Motility in the Pony.
Can J Vet Res 58: 163-166
- ROGER T, MALBERT CH (1989)
Caractéristiques anatomo-fonctionnelles de la jonction iléocaecale du poney.
Revue Méd Vét 140: 851-855
- ROGER T, MALBERT CH, BENOUALI-PELISSIER S (1995)
Ileo-caecal junction motility disorder in the horse: A hypothesis of the pathogenesis of intussusception of the ileum in this species.
Revue Méd Vét 146: 29
- ROMAN C, GONELLA J (1987)
Extrinsic control of digestive tract motility.
in: Johnson LR (Ed.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract 2nd Edition*, p. 507-553, Raven Press, New York
- ROSE AG (1964)
Experiences with the use of interrupted carmine red and continuous chromium sesquioxide marking of human faeces with reference to calcium, phosphorus and magnesium.
Gut 5: 274-279
- ROSS MW, CULLEN KK, RUTKOWSKI JA (1990)
Myoelectric activity of the ileum, cecum, and right ventral colon in ponies during interdigestive, nonfeeding, and digestive periods.
Am J Vet Res 51(4): 561-566
- ROSS MW, DONAWICK WJ, SELLERS AF (1985a)
Normal and altered cecocolic motility patterns in ponies.
Vet Surg 14: 63
- ROSS MW, MARTIN BB, DONAWICK WJ (1985b)
Cecal perforation in the horse.
J Am Vet Med Assoc 187: 249-253
- ROSS MW, DONAWICK WJ, SELLERS AF, LOWE JE (1986)
Normal motility of the cecum and right ventral colon in ponies.
Am J Vet Res 47(8): 1756-1762
- ROUSSEL AJ (1994)
Intestinal Motility: A Review.
Comp Cont Educ Pract Vet 16: 1433-1442

- ROUSSEL AJ, HOOPER RN, COHEN ND, BUY AD, HICKS RJ, BOHL TW (2000)
Prokinetic effects of erythromycin on the ileum, cecum, and pelvic flexure of horses during the postoperative period.
Am J Vet Res 61(4):420-426
- ROUSSEL AJ, HOOPER RN, COHEN ND, BUY AD, HICKS RJ, SCHULZE JL (2003)
Evaluation of the effects of penicillin G potassium and potassium chloride on the motility of the large intestine in horses.
Am J Vet Res 64(11): 1360-1363
- RUTKOWSKI JA, ROSS MW, CULLEN K (1989)
Effects of xylazine and/or butorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies.
Am J Vet Res 50(7): 1096-1101
- RUCKEBUSCH Y (1981)
Motor functions of the intestines
Adv Vet Sci Comp Me 25: 341-369
- RUCKEBUSCH Y, ROGER T (1988)
Prokinetic effects of cisapride, naloxone and parasympathetic stimulation at the equine ileo-caeco-colonic junction.
J Vet Pharmacol Therap 11: 322-329
- RUCKEBUSCH Y, VIGROUX P (1974)
Étude électromyographique de la motricité du caecum chez le cheval.
Cahiers Med Vet 42: 128
- SAHYOUN HA, COSTALL B, NAYLOR RJ (1982)
On the ability of domperidone to selectively inhibit Katecholamine-induced relaxation of circular smooth muscle of guinea-pig stomach.
J of Pharmacy and Pharmacology 34: 27-33
- SANDERS KM, WARD SM (1992)
Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission.
Am J Physiol 262: G379-G392
- SARNA SK (1985)
Cyclic motor activity; migrating motor complex.
Gastroenterology 89: 894-913
- SARNA SK, RYAN RP, BRANDON A (1991)
Erythromycin acts on presynaptic neurons to stimulate gastrointestinal motor activity.
Gastroenterology 100: 490

- SARNA SK, SHI XZ (2006)
Function and regulation of colonic contractions in health and disease.
in: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage: S. 965-994, Elsevier, Oxford
- SASAKI N, YAMADA H, HARA S (2003)
Medical Treatment to Equine Gastrointestinal Dysfunctions.
J Equine Sci 14(2): 37-49
- SASAKI N, YOSHIHARA T (1999)
The effect of motilin on the regulation mechanism of intestinal motility in conscious horses.
J Vet Med Sci 61: 167-170
- SASAKI N, YOSHIHARA T, HARA S (2000)
Difference in the Motile Reactivity of Jejunum, Cecum, and Right Ventral Colon to Xylazine and Medetomidin in Conscious Horses.
J of Equine Sci 11(3): 63-68
- SCHARNER D, GERLACH K, RASCH K (2002)
Sonographische Untersuchung des akuten Abdomens beim Pferd.
Pferdeheilkunde 18: 57-63
- SCHEMANN M (2000)
Enterisches Nervensystem und Innervation des Magen-Darm-Traktes.
in: *Physiologie der Haustiere*, Engelhardt, Breves, S. 308-317
- SCHEUNERT A (1906)
Zum Mechanismus der Magenverdauung.
Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 114: 64-92
- SCHINDELBECK NE, KLAUSER AG, MÜLLER-LISSNER SA (1990)
Messung der Colont transitzeit.
Z Gastroenterol 28: 399-404
- SCHLAG C (1997)
Paralytischer Ileus beim Pferd nach Kolikoperation –eine retrospektive Analyse.
Vet Med Diss, Leipzig
- SCHMALL LM, ARGENZIO RA, WHIPP SC (1983)
Effects of intravenous Escherichia coli endotoxin on gastrointestinal function in the pony.
In Byars TD, Moore JN, White NA (Eds.): *Proc First Colic symposium* p. 157-164,
Athens Georgia
- SCHNEIDER DA, GALLIGAN J (2000)
Inhibitory neuromuscular transmission of the equine cecum.
J Vet Intern Med 14: 366

- SCHNEIDER DA, SAYEGH AI (2002)
Gastrointestinal neuroendocrinology.
Vet Clin North Am Equine Pract 18: 205-217
- SCHNEIDERHEINZE J (1910)
Über die Aufenthaltszeiten der Nahrung bzw. ihrer Reste im
Magendarmkanal, speziell im Magen des Schweines.
Vet Med Diss, Bern
- SCHUMMER A, HABERMEHL KH (1995)
Verdauungsapparat- Rumpfdarm des Pferdes
in: Nickel R, Schummer A, Seiferle E: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. II, Eingeweide, 7. unveränderte Auflage*: S. 194-212
- SCHUSDZIARRA V (1985)
Gastrointestinale Hormone und Neuropeptide.
Verlag Kohlhammer, Stuttgart: 27-72
- SCHUSSER GF, WHITE NA (1997)
Morphologic and quantitative evaluation of the myenteric plexus and neurons in the large
colon of the horse.
J Am Vet Med Assoc 210: 928-934
- SCHUURKES JAJ, VAN NUETEN JM (1987)
Stimulation of myenteric cholinergic nerves and gastro-intestinal motility.
Symposium Modern Developments in Cholinergic (Muscarinic) Receptors and Drugs,
Oss 18 Sept 1987. Progress in Pharmacology, Fisher Verlag, Stuttgart
- SELLERS AF, LOWE JE (1986) *Equine Vet J*
Review of large intestinal motility and mechanisms of impaction in the horse.
Equine Vet J 18: 261-263
- SELLERS AF, LOWE JE, BRONDUM J (1979)
Motor events in the equine large colon.
Am J Physiol 237: E457-464
- SELLERS AF, LOWE JE, CUMMINGS JF (1984)
Trials of Serotonin, Substance P and α -adrenergic receptor effects on the equine large colon.
Cornell Vet 75: 319-323
- SELLERS AF, LOWE JE, DROST CJ, RENDANO VT, GEORGI JR, ROBERTS MC (1982)
Retropulsion - propulsion in equine large colon.
Am J Vet Res 43: 390-396

- SELLERS AF, LOWE JE, RENDANO VT (1984)
Equine colonic motility: Interactions among wall motion, propulsion, and fluid flow.
Am J Vet Res 45(2): 357-360
- SELLERS AF, LOWE JE, RENDANO VT,(1982)
The reservoir function of the equine cecum and ventral large colon: its relation to chronic non-surgical obstructive disease with colic.
Cornell Vet 72: 233-241
- SEMRAD SD, HARDEE GE, HARDEE MM, MOORE JN (1987)
Low dose flunixin meglumine. Effects on eicosanoid production and clinical signs induced by experimental endotoxemia in horses.
Equine Vet J 19(3): 201-206
- SHEPARD AP, GRANGER DN (2001)
Metabolic regulation of intestinal circulation.
In: Shepard AP, Granger DN (Ed.): *Physiology of intestinal circulation*: 33-47, Raven Press, New York
- SMITH MA, EDWARDS GB, DALLAP BL, CRIPPS PJ, PROUDMAN CJ (2005)
Evaluation of the clinical efficacy of prokinetic drugs in the management of post-operative ileus: Can retrospective data help us?
Vet J 170: 230-236
- SMITH J, KELLY KA, WEINSHILBOUN RM (1977)
Pathophysiology of postoperative ileus.
Arch Surg 112: 203-209
- SNYDER JR, NIETO JE, VATISTAS NJ (2000)
Experimental Effects of intestinal stimulants on the normal and distended small intestine.
The 2000 Research Report, Center for Equine Health, Davis
- SNYDER JR, OLANDER HJ, PASCOE JR, HOLLAND M, KURPERSHOEK CJ (1988)
Morphologic alterations observed during experimental ischemia of the equine large colon.
Am J Vet Res 49(6): 801-809
- SNYDER JR, PASCOE JR, OLANDER HJ (1992)
Ultrastructural mucosal injury after experimental ischemia of the ascending colon in horses.
Am J Vet Res 53: 1917-1924
- SNYDER JR, PASCOE JR, OLANDER HJ, HINDS DM, YOUNG R, TYLER WS (1990)
Vascular Injury Associated with Naturally Occurring Strangulating Obstructions of the Equine Large Colon.
Vet Surg 19(6): 446-455

- SOJKA JE, ADAMS SB, LAMAR CH, ELLER LL (1988)
Effect of butorphanol, pentazocine, meperidine or metoclopramid on intestinal motility in female ponies.
Am J Vet Res 49(4): 527-529
- SONEA IM, WILSON DV, BOWKER RM (1997)
Tachykinin receptors in the equine pelvic flexure.
Equine Vet J 29: 306-312
- STARKE K (1998 a)
Pharmakologie cholinergischer Systeme.
in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, S.135-159, Spektrum Akademischer Verlag
- STARKE K (1998 b)
Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems.
in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: *Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Auflage, S.101-133, Spektrum Akademischer Verlag
- SULLINS KE, STASHAK TS, MERO KN (1985)
Pathologic changes associated with induced small intestinal strangulation obstruction and nonstrangulating infarction in horses.
Am J Vet Res 46: 913-916
- TACK J (2006)
Neurophysiologic mechanisms of gastric reservoir function.
in: *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 4. Auflage, S. 927-934, Elsevier, Oxford
- TAKAHASHI T(2003)
Pathological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract.
J Gastroenterol 41: 421-430
- TAKAKI M (2003)
Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC).
J Smooth Muscle Res 39: 137-161
- TAYLOR FG, HILLYER MH (2001)
Klinische Diagnostik in der Pferdepraxis.
Schlütersche, Hannover
- THOMPSON LP, BURROW JA, MADISON JB (1994)
Effect of bethanechol on equine gastric motility and secretion.
In: *Proceedings. 5th Equine Colic Res Symp*: 12

- TODHUNTER GJ, ERB HN, ROTH L (1986)
Gastric rupture in horses: a review of 54 cases.
Equine Vet J 18(4): 288-293
- TÜRLER A, MOORE BA, PEZZONE MA (2002)
Colonic postoperative inflammatory ileus in the rat.
Ann Surg 236: 56-66
- UHLIG A, SCHUSSER GF (2002)
Sonographische Untersuchung der Peristaltik des Duodenums (Pars descendens) bei gesunden, erwachsenen Pferden.
Pferdeheilkunde 18(6): 563-568
- UNGEMACH FR (2007)
Pharmakologische Aspekte zur Schmerztherapie bei viszeralen Schmerzen beim Pferd.
Pferdeheilkunde 23: S. 426-427
- VALK N, DOHERTY T, BLACKFORD JT (1998)
Phenylbutazone prevents the endotoxin-induced delay in gastric emptying in horses.
Can J Vet Res 62: 214
- VALK N, DOHERTY T, BLACKFORD JT (1998)
Effect of cisapride on gastric emptying in horses following endotoxin treatment.
Equine Vet J 30: 344
- VAN DER VELDEN MA, KLEIN WR (1993)
The effects of cisapride on the restoration of gut motility after surgery of the small intestine in horses: A clinical trial.
Vet Q 15: 175
- VAN MOOGMOED LM (2003)
Clinical Application of prokinetics.
Vet Clin Equine 19: 729-740
- VAN MOOGMOED LM, NIETO JE, SNYDER JR, HARMON FA (2004)
Survey of Prokinetic Use in Horses with Gastrointestinal Injury.
Vet Surg 33: 279-285
- VAN MOOGMOED LM, SNYDER JR, HARMON FA (2002)
In vitro investigation of the effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on contractile activity of the equine dorsal and ventral colon.
Am J Vet Res 63(11): 1496- 1500
- VAN MOOGMOED LM, SNYDER JR, PASCOE JR, OLANDER H (2000)
Use of Pelvic Flexure Biopsies to Predict Survival After Large Colon Torsion in Horses.
Vet Surg 29: 572-577

VATISTAS NJ, SNYDER JR, NIETO J, HILDEBRAND SV, WOLINER MJ, HARMON FA (1998)
Morphologic changes and xanthine oxidase activity in the equine jejunum during low-flow ischemia and reperfusion.

Am J Vet Res 59(6): 772-776

VERNIMB GD, HENNESSEY PW (1977)

Clinical studies on flunixin meglumine in the treatment of equine colic.

J Equine Med Surg 1: 111-116

WARD SM, XUE C, SANDERS KM (1994)

Localisation of nitric oxide synthase in canine ileocolonic and pyloric sphincters.

Cell Tissue Res 275: 513-527

WASHABAU R, HALL JA (1995)

Cisapride.

J Am Vet Med Assoc 207: 1285

WEISS R, ABEL D, SCHOLTYSIK G, STRAUB R, MEVISSSEN M (2002)

5-Hydroxytryptamine mediated kontractions in isolated preparations of equine ileum and pelvic flexure: pharmacological characterization of a new 5-HT₄ agonist.

J of Pharmacol Therap 25: 49-58

WHITE NA (1981)

Intestinal infarction associated with mesenteric vascular thrombotic disease in the horse.

J Am Vet Med Assoc 178 (3): 259-262

WHITE NA, (1990)

Prognostication of acute abdominal disease.

In: White NA: *The equine acute abdomen*. Lea & Febiger, p 143-151

WHITE NA, MOORE JN, TRIM CM (1980)

Mucosal alterations in experimentally induced small intestinal strangulation obstruction in ponies.

Am J Vet Res 41(2): 193-198

WIGGINS HF, DAWSON AM (1961)

An evaluation of anabsorbable marker in the study of fat absorption.

Gut 2: 373-376

WIRTH W (1999)

Elektrolyte und Säure-Basen-Haushalt.

in: Kraft W, Dürr UM: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. S.159-168

WOOD JD (1987)

Physiology of the enteric nervous system.

in: Johnson LR (Ed.): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, p. 67-109 Raven Press, New York

YAMAMOTO H, KUWAHARA A, YAMAMOTO I, FUJIMURA M, MAEDA T, FUJIMIYA M (1999)

Motor activity of vascularly perfused rat duodenum. 1. Characteristics of spontaneous movement.

Neurogastroenterol. Mot. 11: 227-234

ZIMMERMANN BJ, GRANGER DN (1990)

Reperfusion-induced leukocyte infiltration: role of elastase.

Am J Physiol 259: H390-H394

Danksagung

Meinem unermüdlichen Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arthur Grabner danke ich sehr für die Überlassung des Dissertationsthemas und die herzliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Markus Hassenstein, sowie Frau Dr. Arndt und ihrem Team aus dem Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung möchte ich für ihre große Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Weiterhin danke ich Ruth Lamparter, Petra Siciliano-Weber und Simone Siciliano für die Bereitstellung der Hardware, die ich nach dem Hirntod meines PCs unbedingt gebraucht habe.

Meinen Eltern danke ich sehr für ihre Unterstützung, die sie mir während des Studiums und in all meinen Entscheidungen gewährt haben.

Der größte Dank gebührt meinem geliebten Mann Davide. Er hat mich stets liebevoll unterstützt. Ohne seinen Einsatz wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Gleichzeitig möchte ich mich bei ihm und meinen Kindern Emma und Elia für die vielen Vernachlässigungen entschuldigen.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe.
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch
genommen habe.

München, den 08. April 2008

Stefanie Siciliano