



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
2	Literaturübersicht.....	14
<b>2.1</b>	<b>Intestinale Motilität</b> .....	<b>14</b>
2.1.1	Die myogene Kontrolle der gastrointestinalen Motilität .....	14
2.1.2	Das enterische Nervensystem .....	15
2.1.3	Der Einfluss des vegetativen Nervensystems .....	17
2.1.4	Physiologische gastrointestinale Motilität.....	19
2.1.5	Die Motorik des Dünndarms.....	19
2.1.6	Methoden zur Kontraktilitäts- und Motilitätsbestimmung.....	20
<b>2.2</b>	<b>Störungen der intestinalen Funktion</b> .....	<b>21</b>
2.2.1	Ischämie und Reperfusion .....	21
2.2.1.1	Ischämie .....	21
2.2.1.1.1	Pathogenese der Ischämie .....	21
2.2.1.1.2	Pathohistologie der Ischämie .....	22
2.2.1.2	Reperfusion .....	24
2.2.1.2.1	Pathogenese Reperfusionsstörung .....	24
2.2.1.2.2	Pathohistologie der Reperfusion .....	26
2.2.2	Der Ileus.....	27
2.2.2.1	Pathogenese des Ileus.....	28
<b>2.3</b>	<b>Cyclooxygenasen (COX)</b> .....	<b>32</b>
2.3.1	Die Cyclooxygenase und ihre Isoformen .....	32
2.3.2	COX-1 .....	33
2.3.3	COX-2.....	34
2.3.4	Prostaglandinsynthasen.....	35
<b>2.4</b>	<b>Eikosanoide</b> .....	<b>35</b>
2.4.1	Effekte von Eikosanoiden im Dünndarm .....	36
2.4.2	Effekte auf die Motilität des Dünndarms .....	37
<b>2.5</b>	<b>Die COX-Inhibition</b> .....	<b>38</b>
2.5.1	Auswirkungen auf die gastrointestinale Motilität und Kontraktilität.....	38
2.5.2	Lokale und systemische Wirkungen der COX-Inhibition .....	40
2.5.3	Der Einsatz von NSAIDs bei equinen Patienten .....	41
2.5.4	Wirkung der NSAIDs.....	41
2.5.5	Cyclooxygenase unabhängige Wirkungsmechanismen der NSAIDs .....	42



2.5.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der NSAIDs .....	42
<b>2.6</b>	<b>Einteilung der COX-Hemmer</b> .....	42
<b>2.7</b>	<b>Fenamate und Anthranilsäurederivate</b> .....	43
<b>2.8</b>	<b>Furanone und Furanonderivate</b> .....	48
<b>3</b>	<b>Ziel und Hypothese</b> .....	51
<b>4</b>	<b>Material und Methode</b> .....	52
<b>4.1</b>	<b>Die Probanden</b> .....	52
4.1.1	Stallmanagement und Vorbehandlungen.....	52
4.1.2	Die Voruntersuchung zur Allgemeinanästhesie .....	53
4.1.3	Venöser Venenverweilkatheter .....	53
<b>4.2</b>	<b>Narkosevorbereitung</b> .....	53
<b>4.3</b>	<b>Induktion der Allgemeinanästhesie</b> .....	54
<b>4.4</b>	<b>Erhaltung der Allgemeinanästhesie</b> .....	54
<b>4.5</b>	<b>Randomisierung der Probanden</b> .....	55
<b>4.6</b>	<b>Versuchsdurchführung</b> .....	56
4.6.1	Lagerung, aseptische Vorbereitung und Eröffnung Bauchhöhle.....	56
<b>4.7</b>	<b>Ischämie und Reperfuisionsmodell</b> .....	56
<b>4.8</b>	<b>Zeitplan der Probenentnahme</b> .....	58
<b>4.9</b>	<b>O2C oxygen to see: Übersicht der Methodik</b> .....	60
4.9.1	Messbare Parameter des O2C (Abb. 6 u. 7).....	61
<b>4.10</b>	<b>Grundlagen der Pulsoxymetrie</b> .....	64
<b>4.11</b>	<b>Probenaufbereitung</b> .....	65
<b>4.12</b>	<b>Kammeraufteilung: 1. Versuch</b> .....	68
<b>4.13</b>	<b>Kammeraufteilung: 2. Versuch</b> .....	68
<b>4.14</b>	<b>Statistik</b> .....	72
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	74
<b>5.1</b>	<b>Allgemeinanästhesie</b> .....	74
<b>5.2</b>	<b>Versuchsdurchführung</b> .....	74
<b>5.3</b>	<b>Die basale, kontraktile Aktivität</b> .....	75
<b>5.4</b>	<b>Versuch 1: in vitro Applikation der Wirkstoffe</b> .....	76
5.4.1	Die Kontraktilität der Longitudinalmuskulatur.....	76
5.4.1.1	Frequenz der Kontraktionen der Longitudinalmuskulatur .....	76
5.4.1.2	Amplitude der Kontraktionen der Longitudinalmuskulatur .....	80
5.4.1.3	Mittlere Kraft der Kontraktionen der Longitudinalmuskulatur .....	83



5.4.2	Die Kontraktilität der Zirkulärmuskulatur .....	86
5.4.2.1	Frequenz der Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur .....	86
5.4.2.2	Amplitude der Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur.....	89
5.4.2.3	Mittlere Kraft der Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur .....	92
<b>5.5</b>	<b>Versuch 2: in vivo Applikation der Wirkstoffe</b> .....	<b>95</b>
5.5.1	Applikation der NSAIDs .....	95
5.5.2	Die Kontraktilität der Longitudinalmuskulatur.....	95
5.5.2.1	Frequenz der Kontraktionen der Longitudinalmuskulatur .....	95
5.5.2.2	Amplitude der Kontraktionen der Longitudinalmuskulatur .....	98
5.5.2.3	Mittlere Kraft der Kontraktionen der Longitudinalmuskulatur .....	100
5.5.3	Die Kontraktilität der Zirkulärmuskulatur .....	102
5.5.3.1	Frequenz der Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur .....	102
5.5.3.2	Amplitude der Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur.....	104
5.5.3.3	Mittlere Kraft der Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur .....	106
<b>5.6</b>	<b>Kontrollproben im ersten und zweiten Versuch</b> .....	<b>108</b>
<b>5.7</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b> .....	<b>110</b>
5.7.1	In vitro Applikation der Wirkstoffe.....	110
5.7.2	In vivo Applikation der Wirkstoffe .....	111
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>112</b>
<b>6.1</b>	<b>Material und Methode</b> .....	<b>112</b>
6.1.1	Probandengut .....	112
6.1.2	Ischämie und Reperfusionsmodell .....	114
6.1.3	Mediane Laparotomie und Allgemeinanästhesie .....	116
6.1.4	Transport und Lagerung der Proben.....	117
6.1.5	Die Gewebekammern .....	119
6.1.6	Reinsubstanzen und Lösungsmittel .....	119
6.1.7	Konzentrationsstufen .....	120
<b>6.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>121</b>
6.2.1	Auswirkungen von Ischämie/Reperfusion auf die Kontraktilität.....	122
6.2.2	Auswirkungen der COX-Hemmung.....	125
6.2.2.1	Auswirkungen der Prostacyclin-Konzentration .....	128
6.2.2.2	Auswirkungen von Prostaglandin Metaboliten.....	129
6.2.2.3	Auswirkung unterschiedlicher Inhibition der COX-Isoformen.....	130
6.2.3	COX-unabhängige Mechanismen .....	134



6.2.3.1	Auswirkungen der Stickstoffmonoxidsynthese .....	134
6.2.3.2	Auswirkungen direkter Wirkstoffinteraktionen.....	135
6.2.3.3	Auswirkungen des toxischen/pharmakologischen Effektes .....	136
<b>6.3</b>	<b>Schlußfolgerungen</b> .....	<b>138</b>
7	Zusammenfassung .....	140
8	Summary .....	143
9	Literaturverzeichnis .....	146