

Aus dem Department für Biomedizinische Wissenschaften
der Veterinärmedizinischen Universität

Institut für Physiologie, Pathophysiologie und Biophysik
(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Dr.med. Reinhold Erben)

Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionsschadens im equinen Gastrointestinaltrakt

—

aktueller Wissensstand und neue Forschungsfelder

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität

vorgelegt von

Katharina Rumpl

Wien, im April 2023

Betreuerin: Ass.-Prof. Dr.med.vet. Franziska Dengler
Institut für Physiologie, Pathophysiologie und Biophysik
Department für Biomedizinische Wissenschaften
Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachterin: Dipl.ECEIM Univ.-Prof. Dr.med.vet. Jessika-Maximiliane Cavalleri
Klinische Abteilung für Interne Medizin Pferde
Universitätsklinik für Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Arbeit selbstständig verfasst, und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle übernommenen Textstellen aus fremden Quellen wurden kenntlich gemacht.

Ich habe die entscheidenden Arbeiten selbst durchgeführt, und alle zuarbeitend Tätigen mit ihrem Beitrag zur Arbeit angeführt.

Die vorliegende Arbeit wurde nicht an anderer Stelle eingereicht oder veröffentlicht.

Wien, den 12.04.2023

Katharina Rumpl

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während dem Studium in jeglicher Art und Weise unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Ass.-Prof. Dr.med.vet. Franziska Dengler für ihre tolle Betreuung, ihr Engagement und ihre freundlichen Worte.

Ich möchte mich auch vor allem bei meiner Familie bedanken, die immer an mich geglaubt, und mir dieses Studium ermöglicht hat.

Zusammenfassung

Koliken aufgrund gastrointestinaler Erkrankungen stellen ein häufig auftretendes Problem in der Pferdemedizin dar. Insbesondere der Ischämie- und Reperfusionsschaden, welcher im Rahmen von Koliken entstehen kann, ist therapeutisch schwer beherrschbar, was auch am mangelnden Wissen zur Pathophysiologie des Ischämie- und Reperfusionsschadens liegt. Von außerordentlicher Wichtigkeit für die Prognose der Patienten ist die Aufrechterhaltung der Integrität des intestinalen Epithels, als wichtige Barriere zwischen Körperinnerem und Außenwelt. Bei Schädigungen der epithelialen Barriere wird die Durchlässigkeit für Mikroorganismen erhöht. Folge einer solchen erhöhten Permeabilität kann die Endotoxämie sein. In dieser Arbeit soll der aktuelle Wissensstand zur Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionsschadens im intestinalen Epithel erläutert, sowie Forschungslücken aufgezeigt werden. Dabei wird auf die anatomischen und histologischen Besonderheiten des equinen Gastrointestinaltrakts eingegangen, und auf Prädilektionsstellen für Erkrankungen, die mit Ischämie-Reperfusionsschäden einhergehen, hingewiesen. Darüber hinaus wird auf aktuell verwendete und potenzielle neue Therapiemöglichkeiten eingegangen. Hier wird insbesondere auf die Bedeutung von ischämischer und pharmakologischer Prä- und Postkonditionierung hingewiesen, und deren Anwendungsmöglichkeiten in der Pferdemedizin diskutiert. Als innovatives Modell für zukünftige Forschungsarbeiten stellen equine Enteroide eine attraktive Ersatz- und Ergänzungsmethode zum Tierversuch dar. Deren Einsatz wird ebenfalls in dieser Arbeit erläutert.

Abstract

Colic due to gastrointestinal diseases is a frequent problem in equine medicine. In particular, the resulting ischemia-reperfusion injury is difficult to control therapeutically, which is also due to the lack of knowledge about the pathophysiology of the ischemia-reperfusion injury. Maintaining the integrity of the intestinal epithelium as an important barrier between the body's interior and the outside environment is of utmost importance for the patient's prognosis. If the epithelial barrier is damaged the permeability for microorganisms is increased, resulting in endotoxemia. In this thesis, the current state of knowledge on the pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in the intestinal epithelium is explained and research gaps are pointed out. The anatomical and histological peculiarities of the equine gastrointestinal tract are discussed, and parts of the equine gastrointestinal tract that are predestined for colic and ischemia-reperfusion injury are highlighted. In addition, not only currently used therapies but also potential new therapeutic options are discussed. In particular, the importance of ischemic and pharmacological pre- and post-conditioning is pointed out and their possible applications in equine medicine are described. Equine enteroids as an innovative model for future research represent an attractive tool to replace and reduce animal experiments. Hence, the use of equine enteroids is also explained in this thesis.

Abkürzungsverzeichnis

AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
DMSO	Dimethylsulfoxid
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIF1α	Hypoxie-induzierter Faktor 1 α
IRI	Ischämie-Reperfusionsschaden
IPC	Ischämische Präkonditionierung
IPoC	Ischämische Postkonditionierung
LPS	Lipopolysaccharid
LBP	LPS-bindendes Protein
PAMPs	Pathogen-assoziierte molekulare Muster
PPC	Pharmakologische Präkonditionierung
PRRs	Mustererkennungsrezeptoren
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAA	Serum Amyloid A

List of abbreviations

AMPK	AMP-activated protein kinase
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
H&E stain	Hematoxylin and eosin staining
HIF1α	Hypoxia-inducible factor 1 α
IRI	Ischemia-reperfusion injury
IPC	Ischemic preconditioning
IPoC	Ischemic postconditioning
LPS	Lipopolysaccharide
LBP	LPS-binding protein
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PPC	Pharmacological preconditioning
PRRs	Pattern-recognition receptors
ROS	Reactive oxygen species
SAA	Serum amyloid A

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht.....	2
2.1	Kolik	2
2.2	Anatomie des equinen Gastrointestinaltrakts und damit verbundene Pathologien ...	5
2.3	Histologie des equinen Gastrointestinaltrakts.....	7
2.4	Ischämie-Reperfusionsschaden	9
2.4.1	Vorkommen.....	9
2.4.2	Molekulare Mechanismen des IRI	11
2.5	Zelluläre Anpassungsmechanismen an IRI	13
2.6	Endotoxämie als Folge des IRI.....	14
2.7	Die Widerstandsfähigkeit des Colons	16
2.8	Therapieansätze	19
2.8.1	NSAIDs und Lidocain	19
2.8.2	DMSO und Polymyxin B.....	19
2.8.3	Präkonditionierung	20
2.8.4	Postkonditionierung.....	21
3	Diskussion.....	23
4	Literaturverzeichnis	26
5	Abbildungsverzeichnis.....	39

1 Einleitung

Während der Begriff „Kolik“ im Allgemeinen abdominale Schmerzen beschreibt, denen unterschiedlichste Ursachen zugrunde liegen können, sind diese beim Pferd zu einem überwiegenden Anteil in gastrointestinalen Erkrankungen begründet (1). Koliken können in den meisten Fällen konservativ behandelt werden. Dennoch ist bei bestimmten Kolikursachen eine chirurgische Intervention notwendig (2, 3). Vor allem strangulierende Obstruktionen sind immer noch mit hohen Mortalitätsraten verbunden (4). Der damit einhergehende Ischämie-Reperfusionsschaden (engl. *ischemia-reperfusion injury*, IRI) spielt dabei eine große Rolle (5). Vor allem das intestinale Epithel ist außerordentlich anfällig für IRI (6). Da bei Schädigungen der epithelialen Barriere nicht nur die Absorption von Wasser und Nährstoffen gestört, sondern auch die Permeabilität für Mikroorganismen erhöht wird, spielt eine intakte Darmbarriere eine entscheidende Rolle für die Prognose des Patienten (7, 8).

Da es bis dato aber noch keine Behandlungsmöglichkeiten für Gewebe, welches durch IRI geschädigt wurde, gibt (9), bedarf es alternativer Strategien, um die schwerwiegenden Komplikationen von IRI zu reduzieren (10). Zellen scheinen über Anpassungsmechanismen zu verfügen, um sich an Herausforderungen wie IRI anzupassen (11). Diese sind zwar noch nicht vollständig verstanden, könnten aber therapeutische Ansatzpunkte sein (7). Damit im Zusammenhang stehen die Konzepte der Prä- und Postkonditionierung, die in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnen. Im Jahr 2020 erschien dazu die erste Studie im Bereich der Pferdemedizin (12).

In dieser Arbeit soll der gegenwärtige Kenntnisstand zur Pathophysiologie des IRI im equinen intestinalen Epithel sowie bestehende und mögliche neue Therapieoptionen dargelegt werden. Forschungslücken bzw. neue Forschungsfelder werden dabei ebenfalls aufgezeigt. Obwohl auch die Immunreaktion und andere beteiligte Strukturen einen Einfluss auf Behandlung und Prognose der Patienten haben, wird in der vorliegenden Arbeit aus oben genannten Gründen das Hauptaugenmerk auf die im Epithel stattfindenden Prozesse gelegt.

2 Literaturübersicht

2.1 Kolik

Das Wort „Kolik“ wird vom Begriff „Kolon“ abgeleitet, und ist keine Krankheit an sich, sondern steht lediglich für das Auftreten von akuten Abdominalschmerzen (1). Das Auftreten einer Kolik ist der häufigste Grund für eine tierärztliche Notfallbehandlung beim Pferd (13). Im Rahmen einer großen Studie wurden insgesamt 2469 Pferde über einen langen Zeitraum hinweg gesundheitlich überwacht. Die Resultate zeigten, dass die Kolik beim Pferd nicht nur eine der häufigsten Krankheiten, sondern auch eine der häufigsten Todesursachen war (14). Die Ursachen einer Kolik sind vielfältig. Somit erfordert deren Therapie eine genaue Diagnostik (1).

Je nach Kolikart und Schmerzgrad können unterschiedliche Symptome auftreten. Generell zeigen die Tiere Anzeichen von Unruhe, treten gegen den Bauch, scharren, flehmen, schwitzen und schauen sich zur Flanke um. Häufig legen sich kolikende Pferde immer wieder hin, wälzen sich oder nehmen besondere (Schon-)Haltungen ein (1).

Prädisponierende Faktoren, die eine Kolik begünstigen können, sind vielfältig. Eine Studie, die von 1990 bis 2008 hauptsächlich in den USA und im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde, zeigte mehrere Hauptfaktoren auf, die häufig mit Koliksymptomen in Verbindung standen. Veränderungen im Fütterungsmanagement, sowie hohe Aufnahmemengen an Kohlenhydraten (>2,5 kg / Tag) waren zwei der Hauptrisikofaktoren. Darüber hinaus spielten auch Veränderungen in Bezug auf das Stallmanagement eine große Rolle (13). Dazu kommen äußere Faktoren (Wetterwechsel, Stress), Wurmbefall und Fütterungsfehler (Verfüttern von verdorbenem oder verschimmeltem Futter) (1).

Die Universitätsklinik in Kopenhagen klassifizierte alle Pferde, die von 1994 bis 1997 aufgrund von Kolik vorgestellt wurden, nach ihrer Kolikursache (8). Wie aus Abb. 1 hervorgeht, wurden 367 von den insgesamt 512 Pferden (72 %) mit einer nicht-strangulierenden, nicht-entzündlichen Obstruktion diagnostiziert. Bei 80 Pferden wurde die Diagnose einer strangulierenden Obstruktion oder Infarzierung gestellt (16 %). Eine Colitis oder eine Peritonitis wurde bei 43 Pferden als Kolikursache angegeben, und bei 17 Pferden war eine intestinale Ruptur ursächlich. Fünf Pferde wurden bezüglich ihrer Kolikursache nicht klassifiziert (8).

Kolikursachen nach Thoenner et al.

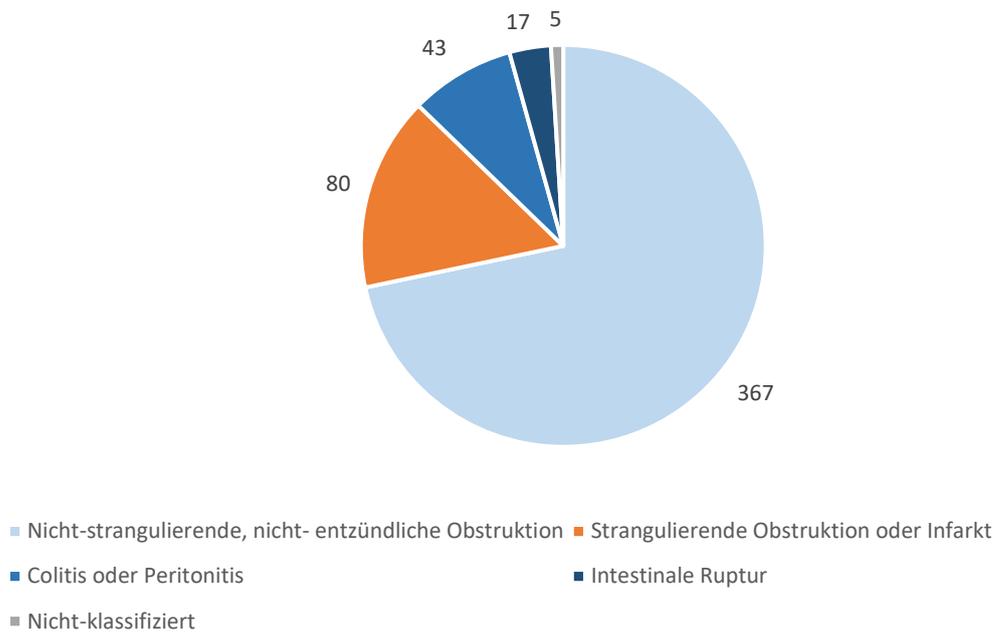


Abbildung 1: Kolikursachen nach Thoenner et al. (8)

Kolikursachen nach Curtis et al.

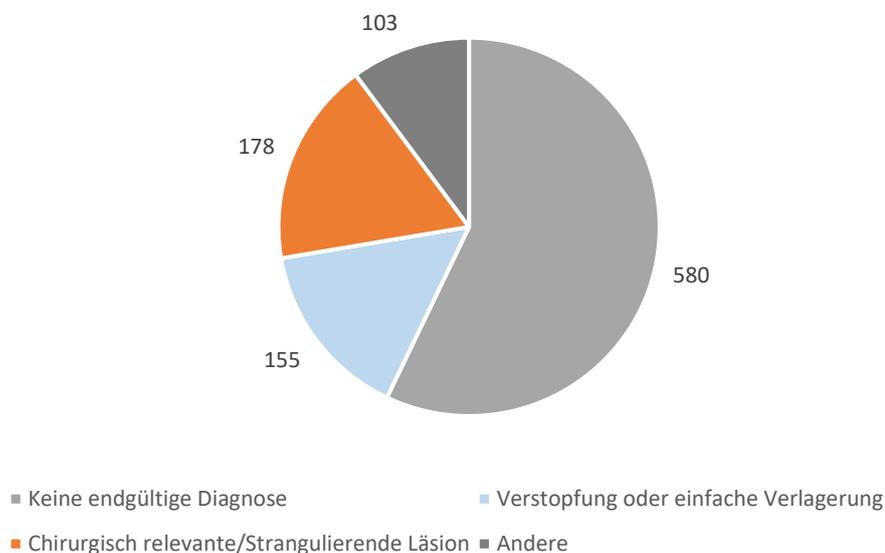


Abbildung 2: Kolikursachen nach Curtis et al. (2)

Im Rahmen einer weiteren Studie wurden 1016 Pferde nach ihrer Kolikursache klassifiziert (2). Dafür wurden Erstuntersuchungen, erhoben von praktizierenden Tierärzten im Vereinigten Königreich, herangezogen. Wie in Abb. 2 dargestellt, konnte bei einem Großteil der Pferde keine definitive Diagnose gestellt werden. Es muss angemerkt werden, dass diese Gruppe Gaskoliken und spastische Darmkrämpfe beinhaltet (2). Spastische Koliken werden auch als katarrhalische Darmkrämpfe bezeichnet. Hierbei handelt es sich um eine funktionelle Störung, bei der wahrscheinlich ein erhöhter Vagotonus und daraus folgend eine verstärkte Peristaltik

mit Darmkrämpfen eine zentrale Rolle spielt. Wenn es zu keinen zusätzlichen Komplikationen, wie z. B. einem Volvulus kommt, lässt sich diese Form der Kolik mit Spasmoanalgetika behandeln (1).

Obstipationen des großen Colons stellten mit 121 Fällen den größeren Anteil der Gruppe „Verstopfung oder einfache Verlagerung“ dar. Der kleinere Anteil wurde von Verlagerungen des großen Colons gebildet (inklusive Verlagerung des linken und rechten dorsalen Colons, Retroflexion der *Flexura pelvina* und rektale Palpation von abnormalen Tänien) (2).

Bei der Gruppe „Chirurgisch relevante bzw. strangulierende Läsion“ machten Läsionen des Dünndarms mit 72 Fällen den Großteil aus. In 36 Fällen war es in dieser Studie eine Läsion des Dickdarms (2). Die Gruppe der anderen Kolikursachen beinhaltet Koliken aufgrund von Magengeschwüren, Neoplasien, parasitären Ursachen, Peritonitiden, Enteritiden etc. (2).

Das Management und die Behandlung von Pferden mit Kolik hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert und weiterentwickelt (4, 15). Bei einem überwiegenden Anteil der Koliken ist eine konservative Therapie erfolgreich. Bestimmte Kolikursachen benötigen aber eine schnelle chirurgische Intervention und intensivmedizinische Betreuung (2, 3). In einer Studie aus Dänemark wird angegeben, dass in 77,1°% der Fälle in dieser Studie eine konservative Behandlung durchgeführt wurde. In 22,9°% der Fälle wurde chirurgisch behandelt (15). Im Rahmen dieser Studie wurden von 2010 bis 2018 Daten zu Überlebensraten bis zur Heimgabe erhoben (15). Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 1752 Pferde aufgrund von Kolik an der Universitätsklinik Kopenhagen vorgestellt. Davon wurden 355 aufgrund von wirtschaftlichen Limitierungen oder aufgrund von sofortiger Euthanasie exkludiert. Das Zeitfenster von 2010 bis 2018 wurde in zwei Perioden unterteilt (Periode A: Jänner 2010 bis Juni 2014; Periode B: Juli 2014 bis Dezember 2018). Die Überlebensrate bis zur Heimgabe war in Periode B signifikant höher (Periode A: 78,8°, Periode B: 85,5°). Die Ergebnisse der Studie wurden mit Ergebnissen einer früheren Studie verglichen, welche auch an der Universitätsklinik Kopenhagen, im Zeitraum von 2000 bis 2009, durchgeführt wurde (16). Die durchschnittliche Überlebensrate bis zur Heimgabe lag in der vorigen Studie bei 68°, in der neueren Studie wurde eine durchschnittliche Überlebensrate von 83,0° angegeben. Auch in anderen Studien werden durchschnittliche Überlebensraten bis zur Heimgabe mit 68–70° angegeben (5, 17). Während die Überlebensrate für Pferde, die konservativ behandelt wurden, in der Vorgängerstudie bei 87° lag, wurde in der neuen Studie eine Überlebensrate von 89,7° angegeben. Auch im Bereich der chirurgischen Intervention verbesserte sich die Überlebensrate über die Jahre hinweg. In der von 2010 bis 2018 durchgeführten Studie lag diese bei 60,6°, während diese in der Vorgängerstudie noch mit 42° angegeben wurde (15, 16). Bezüglich den Überlebensraten bei konservativer und

chirurgischer Behandlung werden auch in anderen Studien ähnliche Überlebensraten angegeben (17–19).

Koliken, die mit einem intestinalen Volvulus einhergehen, sind immer noch mit relativ hohen Sterblichkeitsraten verbunden (4). Eine Studie aus dem Vereinigten Königreich untersuchte Überlebensraten bis zur Heimgabe und Komplikationsraten bei 300 Pferden, die einer Kolikoperation unterzogen wurden. Hierbei hatten die Pferde mit einer Obstruktion des Dünndarms niedrigere Überlebensraten als jene mit Obstruktionen des Dickdarms. Eine deutlich höhere Überlebensrate ergab sich für Pferde mit einfachen Obstruktionen des Dünndarms (79,6 %) als für Pferde mit strangulierenden Obstruktionen des Dünndarms (54,8 %). Was Läsionen des Dünndarms betrifft, hatten generell die Pferde mit strangulierenden Läsionen und jene mit Resektionen des Dünndarms niedrigere Überlebensraten. Als die häufigsten postoperativen Komplikationen wurden neben persistierendem Schmerz (32,1 %) postoperativer Ileus (18,2 %) und endotoxämischer Schock (13,9 %) dokumentiert (4).

Eine fundierte Kenntnis der Anatomie des equinen Gastrointestinaltrakts und charakteristischer Prädilektionsstellen für Erkrankungen ist unabdingbar. Die Grundzüge dessen sollen im folgenden Kapitel erläutert werden.

2.2 Anatomie des equinen Gastrointestinaltrakts und damit verbundene Pathologien

Der Gastrointestinaltrakt nimmt einen großen Teil des equinen Abdomens ein und wird in verschiedene Abschnitte unterteilt. Jeder einzelne Abschnitt kann charakteristische Pathologien entwickeln und so Koliksymptome hervorrufen.

Der Magen des Pferdes weist im physiologischen Zustand ein Fassungsvermögen von 12–15 L auf (20). Magengeschwüre beim Pferd können eine Ursache für intermittierende leichte Koliken sein (21). Auf diese Kolikursache wird in dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen. Die im Magen begonnenen Verdauungsprozesse werden im Dünndarm fortgesetzt, und beim Pferd erst in den Fermentationskammern des Dickdarms zu Ende geführt. Die Gesamtlänge des Darmes entspricht beim Pferd etwa der zehnfachen Körperlänge. Somit hat es als Pflanzenfresser einen vergleichsweise kurzen Darm. Wiederkäuer haben im Gegensatz dazu eine Darmlänge, die der 20–25fachen Körperlänge entspricht. Dafür weisen beim Pferd Zäkum und Colon sehr große Durchmesser auf (20). Als Pflanzenfresser benötigen Pferde Fermentationskammern, in denen die Verwertung pflanzlicher Nahrung unter Mithilfe von Mikroorganismen vonstattengeht (22). Im Gegensatz zu den Wiederkäuern, bei welchen die Fermentation in den Vormägen stattfindet, erfolgt die Fermentation bei Pferden im Zäkum und im *Colon ascendens* (23).

Der Dünndarm wird in Duodenum, Jejunum und Ileum gegliedert (24). Das Jejunum ist der längste Abschnitt des Dünndarms, und ist beim Pferd bis zu 25 m lang (24). Das lange Gekröse des Jejunums schafft eine große Bewegungsfreiheit (23). Bedingt durch diese Tatsache ist es möglich, dass Teile des Jejunums in physiologische Öffnungen wie das *Foramen epiploicum* eintreten. Darüber hinaus besteht aber auch die Möglichkeit des Eintretens in Bruchpforten, wie es bei Skrotal-, Inguinal-, und Umbilikalhernien passiert. Sind vorgefallene Darmteile inkarziert, bedarf es einer schnellen chirurgischen Versorgung. In solchen Fällen werden die eingeklemmten Darmstücke schnell nekrotisch (20).

Auch bei einem Dünndarmvolvulus bedarf es einer schnellen chirurgischen Behandlung. Hierbei drehen sich Dünndarmschlingen um ihr eigenes Gekröse. Ist ein Dünndarmabschnitt stark gefüllt oder tympanisch, fungiert das betroffene Mesenterium als Achse, um das sich bei starker Peristaltik die Dünndarmschlingen drehen können. Begünstigend wirkt auch hier das lange Dünndarmgekröse (1). Nach chirurgischer Retorsion des Dünndarms bedarf es nicht selten einer Resektion irreversibel geschädigter Darmanteile (1).

Eine weitere Pathologie des Dünndarms ist die Dünndarmobstipation. Häufigste Lokalisation hierfür ist das Ileum (20). Dieses ist ca. 50 cm lang, und durch einen dicken Muskelmantel charakterisiert, der dazu neigt, das Lumen zu verengen (24).

Wie schon erwähnt, erfolgt beim Pferd in den Fermentationskammern des Dickdarms die mikrobielle Verdauung komplexer Kohlenhydrate aus Pflanzenfasern. So werden kurzkettige Fettsäuren gebildet und resorbiert. Eine dieser Fermentationskammern ist das Zäkum mit einem Fassungsvermögen von ungefähr 30 L (23). Auch im Zäkum kann es zu Obstipationen kommen. Weiters kann es auch zu Strangulationsnekrosen kommen, wenn sich die Blinddarmspitze verlagert (20).

Das *Colon ascendens* trägt auch den Namen „großes Colon“ und macht seinem Namen alle Ehre, denn das Fassungsvermögen beträgt ca. 80 L (23). Im Bauchraum liegt es in einer Doppel-Hufeisen-Konfiguration. Während die beiden ventralen Lagen große Fermentationskammern darstellen, liegt die Hauptaufgabe der dorsalen Lagen in der Absorption von Flüssigkeit (6). Im großen Colon gibt es mehrere Prädilektionsstellen für Obstipationen. Die häufigste Lokalisation von Obstipationen ist die linke ventrale Längslage. An der Beckenflexur, welche die linke ventrale Längslage und die linke dorsale Längslage verbindet, kommt es ebenfalls häufig zu Obstipationen. Hier nimmt der Durchmesser von der linken ventralen Längslage auf weniger als die Hälfte in der linken dorsalen Längslage ab (20). Unverdaulicher Darminhalt wie z. B. Sand lagert sich eher weiter distal ab, zwischen dem rechten dorsalen Colon und dem *Colon transversum*, und kann hier ebenso Obstipationen hervorrufen (6).

Der Großteil des *Colon ascendens* liegt beweglich in der Bauchhöhle, und ist prädestiniert für Verlagerungen (23). Vor allem die linken Längslagen, wie auch die Beckenflexur, sind im Bauchraum frei beweglich. Die frei bewegliche Beckenflexur kann nach kranial abknicken, oder sich quer vor den Beckeneingang legen. Teile des *Colon ascendens* können sich auch über das Milz-Nieren-Band stülpen. Kommt es zu einer Obstipation der dorsalen Längslage, kann diese absinken und die prästenotische, gasgefüllte ventrale Längslage kann aufsteigen. Somit ist es möglich, dass sich die frei beweglichen, linken Längslagen um ihre Längsachse verdrehen. Drehungen bis zu 180° können sich selbst korrigieren, wenn sich die Obstipation auflöst. Torsionen über 180° bedürfen auf jeden Fall einer chirurgischen Intervention (20). Dabei sind nach erfolgter Retorsion, wenn notwendig, Resektionen vorzunehmen (1).

2.3 Histologie des equinen Gastrointestinaltrakts

Neben dem makroskopischen ist auch der mikroskopische Aufbau des Gastrointestinaltrakts wichtig für das Verständnis der ablaufenden pathophysiologischen Prozesse. Aufgebaut ist der Darm aus einer äußeren Serosa, zwei Muskelschichten (einer inneren zirkulären und einer äußeren longitudinalen Muskelschicht), der Submukosa und der innersten Schicht, der Mukosa (25). Die Mukosa besteht aus einer *Lamina epithelialis mucosae*, dem Epithel, einer *Lamina propria mucosae* und einer *Lamina muscularis mucosae* (25) (siehe Abb. 3 und 4). Einerseits soll die Schleimhaut des Darms die Wasser- und Nährstoffaufnahme sicherstellen, und andererseits das Eindringen von Bakterien und Toxinen verhindern (26). Das Darmepithel bildet eine Barriere zwischen potenziell gefährlichem intraluminalen Inhalt, inklusive kommensaler und pathogener Mikroorganismen und deren Toxinen, und dem Rest des Körpers (27, 28). Diese Barriere ist somit ein essenzieller Faktor für die systemische Gesundheit des gesamten Organismus (7) und besteht aus mehreren Instanzen (11).

Die erste Barriere stellt die Schleimschicht dar, welche als chemisches und physikalisches Hindernis dient (29). Der Mukus verhindert das Anheften von Mikrobiota ans Darmepithel und blockiert infolge dessen die Translokation potenzieller Pathogene und deren Toxine (11). Spezialisierte Becherzellen in Dün- und Dickdarmepithel sezernieren hierfür Muzine (11).

Das Epithel, die luminale Oberfläche der Schleimhaut, welche aus säulenförmigen Epithelzellen besteht (26), stellt die zweite Darmbarriere dar (11). Fest verbunden durch Tight Junctions dichten sie den parazellulären Weg ab (28). Entlang des gesamten Dick- und Dünndarms formiert das Epithel Einsenkungen, die als Lieberkühn-Krypten bezeichnet werden (25). Das Epithel des Dünndarms bildet zusätzlich zu den Lieberkühn-Krypten Zotten, die in das Lumen reichen (25), und so die absorptive Oberfläche vergrößern (6). An der Kryptenbasis befinden sich undifferenzierte Stammzellen (30). Nebenan befinden sich Vorläuferzellen, und

insgesamt wird dieser Bereich der Krypten als Stammzellnische bezeichnet (30). Enterozyten dienen aber nicht nur als physikalische Barriere, sondern sind auch Teil des angeborenen Immunsystems. Sie arbeiten als Sensoren für mikrobielle Pathogene und kommensale Mikroorganismen (27). Dies basiert auf der Erkennung von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (engl. *pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) durch Mustererkennungsrezeptoren (engl. *pattern-recognition receptors*, PRRs) (31). PAMPs werden durch pathogene und kommensale Mikroorganismen exprimiert. Die PAMPs umfassen Lipopolysaccharide, Lipoproteine und Peptidoglykane (27).

Die dritte Form der Abwehr bilden die Paneth-Zellen, hochspezialisierte Epithelzellen, die sich in den Dünndarmkrypten zwischen den Stammzellen befinden (32, 11). Sie sind die Hauptquelle für antimikrobielle Proteine im Dünndarm (33, 11). Diese Proteine werden in Granula in den Paneth-Zellen gespeichert, und ins Kryptenlumen freigesetzt (34), um eine mikrobielle Invasion zu verhindern (35, 36).

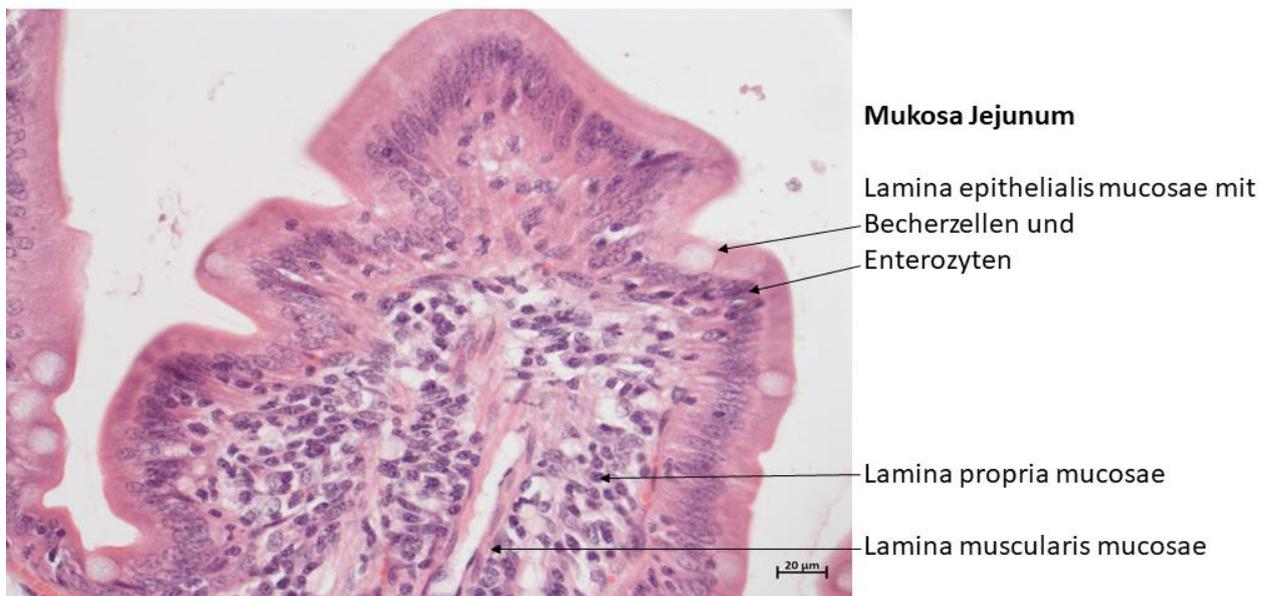


Abbildung 3: Jejunum in HE-Färbung: Zellkerne werden in der HE-Färbung blau angefärbt, das Zytoplasma rot.
Quelle: C. Windhaber, Vetmeduni Vienna

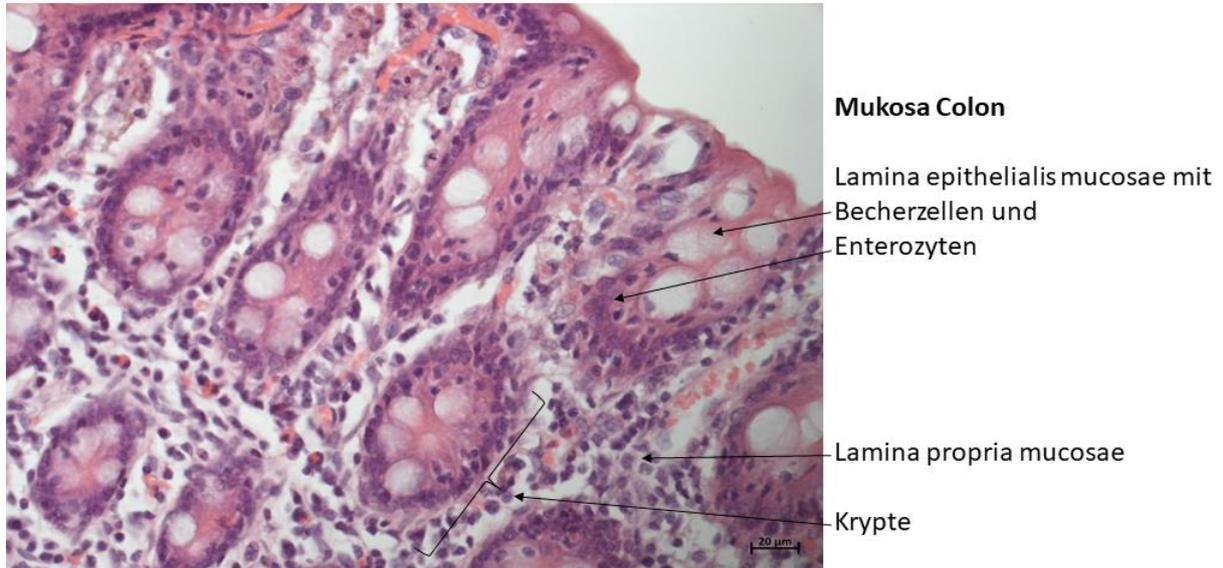


Abbildung 4: Colon in HE-Färbung: Zellkerne werden in der HE-Färbung blau angefärbt, das Zytoplasma rot.
Quelle: C. Windhaber, Vetmeduni Vienna

Der luminale Kontakt mit der Außenwelt stellt eine andauernde Bedrohung dar. Aufgrund dessen ist eine ständige Erneuerung der Darmepithelzellen außerordentlich wichtig. Um eine intakte Epithelbarriere aufrechtzuerhalten, ist somit das Gleichgewicht zwischen Zellverlust und Zellerneuerung essenziell. Unter physiologischen Bedingungen kommt es etwa alle fünf bis sieben Tage zur Bildung einer weitgehend neuen Darmschleimhaut (6).

Das intestinale Epithel ist besonders anfällig für IRI (6). Damit spielt die Integrität der Darmbarriere eine große Rolle bezüglich der Prognose des Patienten (7). Kommt es zu Schädigungen der epithelialen Barriere, wird nicht nur die Absorption von Wasser und Nährstoffen gestört, sondern auch die Permeabilität für Mikroorganismen erhöht. Folgen können Endotoxämie und Sepsis sein (8) (siehe auch Kapitel 2.6 *Endotoxämie als Folge des IRI*).

2.4 Ischämie-Reperfusionsschaden

2.4.1 Vorkommen

Der IRI spielt im Zusammenhang mit Koliken beim Pferd eine große Rolle (5). Die Okklusion von mesenterialen Gefäßen steht bei diesen Geschehen im Fokus (6, 37). Bei strangulierenden Obstruktionen werden die Sauerstoff- aber auch Nährstoffversorgung des Gewebes behindert, was als Ischämie bezeichnet wird. Ein gestörter venöser Abfluss mit folgender hämorrhagischer Infarzierung und Akkumulation von Metaboliten kommt erschwerend hinzu und führt zu schweren Schädigungen bzw. Nekrosen des betroffenen

Darmteils (23). Neben strangulierenden Hernien, arteriellen Thrombembolien im Zuge von Parasitosen und dem Auftreten von *Lipoma pendulans* ist vor allem der intestinale Volvulus ursächlich bedeutsam (38, 39). Aber nicht nur im Rahmen von strangulierenden Obstruktionen kann es zu ischämischen Situationen kommen. Auch im Zusammenhang mit einfachen Obstruktionen kann der IRI eine Rolle spielen, da es hierbei unbehandelt zu ischämischen Nekrosen infolge des zunehmenden intraluminalen Drucks, welcher die Durchblutung der Darmwand verhindert, kommen kann (39, 38). Als einfache Obstruktionen werden Obstruktionen beschrieben, welche durch intraluminale Massen, wie z. B. Ingesta oder verschlucktes Fremdmaterial, hervorgerufen werden. Auch Enterolithen können einfache Obstruktionen verursachen. Diese intraluminalen Massen stören zwar die Passage von Ingesta und Flüssigkeit, jedoch unterbrechen sie zunächst nicht den intestinalen Blutfluss. Zumindest geschieht dies nicht in der Anfangsphase einer einfachen Obstruktion. Persistiert die Obstruktion jedoch, sammeln sich Flüssigkeit, Gas und Ingesta proximal der Obstruktion an. Dies kann in einem erhöhten intraluminalen Druck resultieren. Im weiteren Verlauf werden so intramurale Blutgefäße komprimiert, und es kann zu einer muralen intestinalen Ischämie kommen (23).

Kommt es zu einer kompletten Okklusion von mesenterialen Gefäßen spricht man von einer No-Flow-Ischämie. Die partielle Okklusion dieser Gefäße wird als Low-Flow-Ischämie bezeichnet. Es wird angenommen, dass die Okklusion von mesenterialen Gefäßen bei strangulierenden Obstruktionen nicht zur Gänze erfolgt. Doch klinische Daten zu dieser Thematik fehlen (7).

Schwer geschädigte Darmteile, die im Zuge von strangulierenden Läsionen entstehen, werden normalerweise reseziert. Leicht ischämische Darmteile, die nach erfolgter Reposition vital erscheinen, verbleiben jedoch oft im Patienten (7). Bis jetzt gibt es aber noch keine therapeutischen Möglichkeiten, bereits aufgetretene oder nach Reposition erfolgende Schäden zu behandeln bzw. zu vermeiden (9).

Auch in der Humanmedizin ist die intestinale Ischämie eine ähnlich dramatisch verlaufende Erkrankung (40, 41). Die hohen Mortalitätsraten sind teilweise auf das begrenzte Wissen über die Pathophysiologie der intestinalen Ischämie und Reperfusion zurückzuführen. Aber auch der Mangel an präventiven und/oder therapeutischen Möglichkeiten, und die begrenzte Verfügbarkeit an diagnostischen Markern tragen dazu bei (11). Die intestinale Ischämie ist aber nicht nur ein im pathologischen Zustand auftretendes Phänomen, sondern kann sich auch im physiologischen Zustand, wie z. B. bei körperlicher Aktivität, darstellen (42, 43). Hierbei kann es zu einer signifikanten intestinalen Hypoperfusion mit einer bis zu 80 % reduzierten mesenterialen Durchblutung kommen, da das Blut an Muskeln und lebenswichtige Organe umverteilt wird (42, 44). Im pathologischen Zustand tritt die akute mesenteriale Ischämie

aufgrund einer mesenterialen arteriellen Embolie oder einer venösen Thrombose auf (11). Auch bei schwerem Blutverlust und/oder Hypovolämie spielen intestinale Ischämie und Reperfusion eine große Rolle, da in diesen Situationen die lebenswichtigen Organe, inklusive Herz und Gehirn, das meiste Blut benötigen (11). Darüber hinaus ist auch bekannt, dass die intestinale Ischämie eine große Bedeutung im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen hat (45, 46).

2.4.2 Molekulare Mechanismen des IRI

Der IRI beginnt mit einer Hypoperfusion, die eine Ischämie hervorruft. Die Ischämie geht mit einer verminderten Sauerstoffversorgung sowie einer mangelhaften Nährstoffversorgung des betroffenen Gewebes einher. Dieser Vorgang verhindert die ATP-Produktion durch oxidative Phosphorylierung. Durch den ATP-Mangel kommt es zur limitierten Funktion von Ionenpumpen in den Zellmembranen. Kalzium-Überladung und Zelltod in Form von Nekrose und Apoptose sind die Folge. Darüber hinaus führt die Ischämie zu Konformationsänderungen von Enzymen wie der Xanthin-Oxidase und zur Bildung von Entzündungsmediatoren. Weiters wird durch die Ischämie die Expression von Adhäsionsmolekülen induziert, welche in weiterer Folge die Leukozyten/Endothelzell-Adhäsionswechselwirkungen fördern (47).

Das Besondere am IRI ist, dass eine größere Gewebeschädigung erst eintritt, wenn wieder Sauerstoff bereitgestellt wird, also während der Reperfusion. Die Reperfusion stellt die zweite Komponente des IRI dar und führt durch die Reperfusion mit Sauerstoff zur Bildung von Reaktiven Sauerstoffspezies (engl. *reactive oxygen species*, ROS) (47). Der Hauptproduktionsort von ROS sind die Mitochondrien (48). Darüber hinaus werden ROS auch durch Oxidantien-produzierende Enzyme wie z. B. der Xanthin-Oxidase, NADPH-Oxidasen und Cyclooxygenasen/Lipoxygenasen produziert (47). Kommt es zu einer Dysbalance zwischen Produktion und Verbrauch von ROS, spricht man von oxidativem Stress. Die übermäßige Produktion von ROS führt zu Schäden an Proteinen, DNA und Lipiden und im Endeffekt zu Zellschäden (49, 50). ROS verhalten sich aber ambivalent, indem sie einerseits für Zellschäden während der Reperfusion verantwortlich sind, aber andererseits Signalübertragungsfunktionen aufweisen, die im Zuge von Fibrose, Angiogenese und Gefäßremodellierung in der Reparaturphase aktiviert werden. Zusätzlich können ROS auch Zellüberlebensprogramme im Zuge einer Präkonditionierung unterstützen, wenn Gewebe kurzen ischämischen Stimuli ausgesetzt ist (47) (siehe Kapitel 2.8.3 *Therapieansätze – Präkonditionierung*). Weiters kommt es durch Chemotaxis in der postischämischen Mukosa sehr schnell zur Aggregation von Neutrophilen Granulozyten (6). Entzündungszellen wie die Neutrophilen Granulozyten spielen im Zusammenhang mit dem IRI ebenfalls eine große Rolle, werden jedoch in dieser Arbeit nicht näher betrachtet.

No-Flow und Low-Flow-Modelle wurden in experimentellen Studien miteinander verglichen (51, 7). In einer jüngst durchgeführten Studie wurde bei sieben Pferden in Allgemeinanästhesie der lokale intestinale Blutfluss um 80 % reduziert, und bei weiteren sieben Pferden um 100 % (51). Der jeweils 120 min. andauernden Ischämie folgte eine Reperfusion von 120 Minuten. Die intestinale Mikroperfusion, Sauerstoffsättigung im Gewebe und der Hämoglobin-Gehalt wurden mittels Laser-Doppler-Fluxmetrie und Spektrophotometer evaluiert. Darüber hinaus wurden Gewebe-Proben vor, während und am Ende der Ischämie genommen, als auch während und am Ende der Reperfusion. Farbe und Wanddicke der Gewebeproben wurden adspektorisch und palpatorisch erfasst. Die Proben wurden histologisch bezüglich Separation des Epithels von der Lamina propria und bezüglich Hämorrhagien untersucht. Weiters wurden die Proben immunhistochemisch auf Apoptosemarker und Entzündungszellen gescreent. Die Permeabilität der Mukosa wurde mit Hilfe von Ussing-Kammer-Experimenten untersucht. Die Sauerstoffsättigung im Gewebe war bei der No-Flow-Versuchsgruppe signifikant geringer als bei der Low-Flow-Gruppe. Die Low-Flow-Proben wiederum zeigten nicht nur bei der Sauerstoffsättigung im Gewebe eine hohe Variabilität, sondern auch bei den Schädigungen der Mukosa. Bei der histologischen Untersuchung konnten bei der Low-Flow-Gruppe mehr Hämorrhagien festgestellt werden. Die Gewebsleitfähigkeit während der Reperfusion war aber bei der No-Flow-Gruppe signifikant höher, was auf eine eingeschränkte Barrierefunktion hinweist. Es wird angenommen, dass das Low-Flow-Modell repräsentativer für strangulierende Obstruktionen ist (51).

Was die potenzielle Formierung von ROS betrifft, ergibt sich zwischen Low-Flow-Ischämie und No-Flow-Ischämie ein wichtiger Unterschied. In No-Flow-Szenarien könnte es durch das gänzliche Fehlen von Sauerstoff zu einer verstärkten Produktion von ROS in der Reperusionsphase kommen. Bei Low-Flow-Ischämie könnte es allerdings durch die lediglich verringerte Sauerstoffversorgung sofort zur Bereitstellung von ROS kommen (52). Dengler et al. berichten in der oben beschriebenen Studie höhere ROS-Werte zu Beginn der Ischämie in der Low-Flow-Gruppe. Die Werte blieben jedoch während der folgenden Ischämie auf dem gleichen Niveau wie auch in der No-Flow-Gruppe (7). Dieses Ergebnis widerspricht der allgemeinen Meinung, dass die ROS-Werte während der Ischämie, und vor allem während der Reperfusion, erhöht sind (53, 54). Dengler et al. merken an, dass die Ergebnisse durch die Methode der Probenahme, der Lagerdauer oder durch andere methodische Fehler verzerrt sein könnten. Jedoch wird die Rolle der ROS im Rahmen von IRI bei Pferden schon lange als fraglich erachtet (7). Hauptsächlich wurden Nagetiermodelle für die Untersuchungen zur Bildung von ROS herangezogen. Mehrere Autoren berichten jedoch davon, dass die Konzentrationen an Xanthin-Dehydrogenase und Xanthin-Oxidase im Pferdedünndarm signifikant niedriger sind als in Nagetiermodellen (55–58). Blikslager et al. berichten, dass die Konzentrationen von Xanthin-Dehydrogenase und Xanthin-Oxidase im Pferdedünndarm ca.

zehnmal niedriger sind (6). Darüber hinaus wird auch angegeben, dass sich die Konzentrationen der Xanthin-Oxidase vom Duodenum bis zum Ileum verringern (59, 6, 60). Blikslager et al. erwähnen auch, dass Pferde eine geringere Anzahl an Neutrophilen in der Mukosa haben als Nagetiere (59, 6). Dies ist insofern bedeutsam, als dass residente Neutrophile, die sich bereits in der Lamina propria befinden, für den Großteil der Reperfusionsschäden bei Nagetieren verantwortlich sind (61).

2.5 Zelluläre Anpassungsmechanismen an IRI

Zellen verfügen jedoch über Mechanismen, um sich an Herausforderungen wie den IRI anzupassen (11), wie die protektive Effekte von Prä- und Postkonditionierung zeigen (62, 63, 12) (siehe Kapitel 2.8.3 *Präkonditionierung* und 2.8.4 *Postkonditionierung*.) Die Mechanismen, welche das zelluläre Überleben sichern, sind noch nicht vollständig verstanden, könnten aber neue therapeutische Ansatzpunkte aufzeigen (7).

Die Antwort der Zellen auf den IRI hängt vom Schweregrad der Gewebläsion ab (64). Während moderate Schäden eine Dysfunktion der Zellen aufgrund von Autophagie hervorrufen, und „Wiederherstellungssysteme“ für das Überleben der Zellen aktivieren können, kann bei schweren Schäden über apoptotische oder nekrotische Wege der Zelltod eingeleitet werden (65). Die Autophagie ist das wichtigste intrazelluläre Abbausystem. Zytoplasmatische Materialien werden an das Lysosom geliefert und abgebaut. Die Autophagie zerstört aber nicht einfach Zellbestandteile, sondern arbeitet als „Recyclingsystem“ für die Herstellung von Bausteinen für die Zellerneuerung (66). Der Grad der Autophagie im Verlauf des IRI könnte entscheidend für das zelluläre Überleben sein (67–70, 53). Jedoch steht bis jetzt noch nicht fest, ob die Autophagie vorteilhaft oder schädlich ist. Darüber gibt es kontroverse Ergebnisse (70, 71, 68, 72–74).

Dengler et al. untersuchten in o.g. *in vivo* Studie die Aktivierung verschiedener Anpassungsmechanismen in No-Flow- und Low-Flow-Modellen (7). In der Studie konnte gezeigt werden, dass der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF) 1 α im Jejunumepithel, sowohl bei No-Flow als auch bei Low-Flow, aktiviert wurde. Die Aktivierung erfolgte in dieser Studie abhängig von Intensität und Dauer der Ischämie. Auch die Ergebnisse einer weiteren Studie weisen darauf hin, dass HIF1 α eine Rolle im Zuge der intestinalen Reaktion auf ischämische Verhältnisse bei Pferden spielt (75). Des Weiteren konnte eine Tendenz für die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) gefunden werden. AMPK ist eigentlich ein Sensor für den Energiehaushalt der Zelle (76, 77). In verschiedenen Studien konnte aber gezeigt werden, dass AMPK auch unter hypoxischen Zuständen aktiviert wird (77, 78). Auch wird in der Studie auf eine erhöhte Mitophagierate hingewiesen, welche möglicherweise Schäden durch ROS,

produziert von Mitochondrien, verhindert (7). AMPK aktiviert auch die Makroautophagie der Zellen, vor allem aber auch die Mitophagie, also den gezielten Abbau von geschädigten Mitochondrien (79–81).

2.6 Endotoxämie als Folge des IRI

Eine Endotoxämie kann beim Pferd als Folge des IRI auftreten, und ist als das Vorhandensein von Endotoxinen im Blutkreislauf definiert (82). Dies geht mit einer unverhältnismäßig starken Entzündungsreaktion einher, mit der das angeborene Immunsystem auf Endotoxine reagiert (82).

Das Endotoxin Lipopolysaccharid (LPS) ist eines der am besten untersuchten bakteriellen Oberflächenmoleküle (83). Es ist ein Bestandteil der Zellwand aller Gram-negativen Bakterien (82) und fungiert als Teil der äußeren Zellwandmembran als Barriere gegen äußere Schadstoffe (82). Der Aufbau von LPS-Molekülen (siehe Abb. 5) ist für die Virulenz Gram-negativer Bakterien essenziell (82).

Die Endotoxinmoleküle werden bei Bakterienwachstum und in großer Menge bei bakteriellem Zelltod freigesetzt (84). Die equine Darmflora beinhaltet große Mengen an Gram-negativen, anaeroben Bakterien. Infolge dessen kommt es zur Bildung von Endotoxinen im Darmlumen (85). Aufgrund der kontinuierlichen Exposition mit Mikroorganismen und deren Produkten ist eine angemessene Immunreaktion auf LPS essenziell für die Erhaltung der Gesundheit eines Individuums (86).

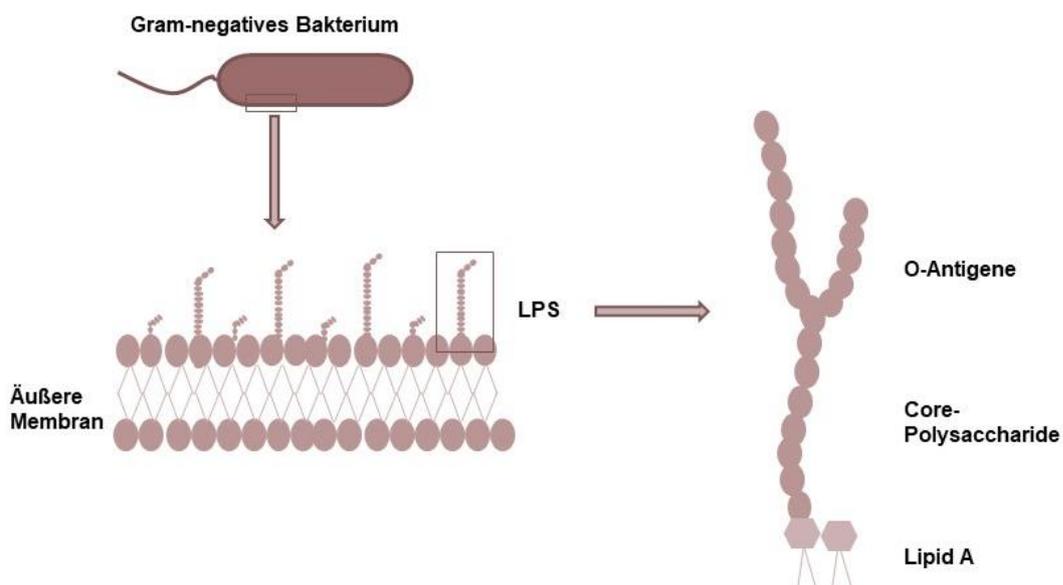


Abbildung 5: Zellwandaufbau Gram-negativer Bakterien und Aufbau LPS: Das LPS-Molekül besteht aus drei Komponenten. Die Lipid-A-Einheit bildet den hydrophoben Anteil, und ist mit der äußeren Membran verankert (87). Lipid A ist für die toxischen Wirkungen von Infektionen mit Gram-negativen Bakterien verantwortlich (88). Die zwei anderen Einheiten, die Core-Polysaccharide und die O-Antigene, befinden bilden die Oberfläche des LPS-Moleküls (87).

Wie schon erwähnt, fungiert die intakte intestinale Mukosa als Barriere zwischen dem Darminhalt und dem inneren Milieu des Körpers (11, 89). Als Translokation wird der Übertritt von Bakterien und Bakterienprodukten aus dem Magen-Darm-Trakt in das umliegende Gewebe bezeichnet. In weiterer Folge kommt es auch zum Auftreten solcher im systemischen Blutkreislauf (90). Auch bei einer intakten intestinalen Mukosa durchdringen wahrscheinlich geringe Mengen an Endotoxinen die epitheliale Barriere und gelangen in Pfortader und Leber (91). In solchen Fällen kommt es jedoch nur zu einer lokalen und begrenzten Aktivierung des Immunsystems. Die Moleküle werden durch das mononukleäre Phagozytensystem in der Leber beseitigt (82). Bei pathologischen Zuständen wie dem IRI kann jedoch die intestinale Permeabilität erhöht sein, und infolge dessen auch die Translokation von Endotoxinen (89, 82). Bei einer übermäßigen Endotoxin-Translokation ist das mononukleäre Phagozytensystem der Menge zu beseitigender Moleküle nicht mehr gewachsen, oder die Kapazität der Leber zur Entgiftung von LPS wird überschritten (82).

Die Pathophysiologie der Endotoxämie beginnt mit der Aktivierung von LPS-responsiven Zellen. Dies führt zu veränderten Zellfunktionen und einer erhöhten Expression von Entzündungsmediatoren. Eine wichtige Rolle in der Auslösung der Immunreaktion hat das LPS-bindende Protein (engl. *LPS-binding protein*, LBP) (92). Das LBP ist ein Akut-Phase-Protein (93, 94), und wird hauptsächlich von den Hepatozyten synthetisiert (95). Die Hauptaufgabe des LBP besteht darin, LPS zu LPS-sensitiven Zellen zu transportieren. Zu den LPS-sensitiven Zellen gehören mononukleäre Phagozyten, Lymphozyten, Neutrophile Granulozyten und Endothelzellen (82). Darüber hinaus hat das LBP auch eine Funktion in der Opsonierung (96), und beteiligt sich so an der Phagozytose durch Neutrophile Granulozyten und Makrophagen (97, 98). Weiters ist das LBP am Transport von LPS zu Lipoproteinen, wie z. B. den High Density Lipoproteinen, beteiligt. Diese können LPS neutralisieren (99). Dieser Mechanismus kann bei Vorhandensein von großen Mengen an LPS wichtig werden (82). In basalen Konzentrationen stimuliert das LPS-bindende Protein die entzündliche Immunantwort. Dies geschieht durch Präsentation von LPS an den Rezeptoren. In hohen Konzentrationen jedoch ist das LBP in der Lage LPS zu neutralisieren. So kann es eine überschießende Entzündungsreaktion verhindern (100). Dies wurde in einer Studie, die an einem murinen Bakteriämiemodell durchgeführt wurde, gezeigt. Hierbei wurde Mäusen im septischen Schock LBP intraperitoneal injiziert. Dies führte zu einer gehemmten LPS-vermittelten Zytokinfreisetzung, und verminderte signifikant die Mortalitätsrate (101). Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem möglichen therapeutischen Nutzen von LBP (102, 103). Eine Studie, welche den prognostischen Nutzen von LBP untersuchte, betrachtete Serum Amyloid A (SAA) und LBP im Serum von kolikenden Pferden. Hierbei konnte keine Korrelation zwischen der Serumkonzentration von LBP und dem Ausgang der Kolik hergestellt werden (104).

2.7 Die Widerstandsfähigkeit des Colons

Das Colon scheint bezüglich des IRI widerstandsfähiger als der Dünndarm zu sein (105). Die zugrundeliegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, es gibt aber einige Theorien.

Das Colonepithel muss sich noch mehr an unterschiedliche Sauerstoffgehalte bzw. Minderdurchblutung anpassen, denn das Colon ist grundsätzlich weniger gut perfundiert als der Dünndarm (106–108). Auf der anderen Seite herrschen im Darmlumen anaerobe Verhältnisse, was sich insbesondere im Colon in der Besiedlung mit einer großen Masse an anaeroben Bakterien eindrucksvoll zeigt. Der Anteil an Anaerobiern im Colon macht über 90 % aus, die verbleibenden (fakultativ) aeroben Mikroorganismen halten das anaerobe Milieu aufrecht. Diese anaerobe Umgebung stellt die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren sicher, und trägt somit zur metabolischen und funktionellen Aktivität des Dickdarms bei (109). Im Endeffekt scheint das Darmepithel Mechanismen zu besitzen, um mit diesen hypoxischen Perioden, die auch als „Physiologische Hypoxie“ bezeichnet werden, umgehen zu können (110). Allerdings scheinen sich diese Anpassungsmechanismen im Dünn- und Dickdarm zu unterscheiden.

Eine humane *in vivo* Studie konnte aufgrund der Tatsache durchgeführt werden, dass bei spezifischen Operationen am Dünndarm auch gesunde Segmente des Jejunums reseziert werden (11). Dafür wurde ein gesundes jejunales Segment mit einer zentralen mesenterialen Arteriole und Venole durch Transsektion an beiden Enden isoliert. Dieses Segment wurde verschiedenen langen ischämischen Phasen durch Anlegen von Gefäßklemmen am Mesenterium ausgesetzt. Bei kurzen ischämischen Phasen ab 15 Minuten zeigte sich am Dünndarm das Ausbilden von subepithelialen Räumen, welche als Gruenhagen-Räume bezeichnet werden (11). Das Auftreten dieser Räume ist nach einer 30-minütigen Ischämie noch ausgeprägter (44, 111, 11). Diese Gruenhagen-Räume entstehen durch die Ablösung der oberen geschädigten Epithelzellen von der Basalmembran. Gleichzeitig kontrahieren sich die Muskelfasern der Basalmembran, welche bis in die Zottenspitzen reichen (112, 113). Eine entsprechende Ablösung der Epithelzellen wurde in dieser Studie nur an den Zottenspitzen gesehen (11). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine schlechtere Sauerstoffversorgung in den Zotten bedingt durch einen Gegenstromblutfluss in den Zotten (45). Auch durchlaufen die Enterozyten, wenn sie zur Zottenspitze wandern, eine Apoptose am Ende ihres Lebenszyklus und werden in das Darmlumen abgestoßen. Dies wird als *Anoikis* bezeichnet (114, 115). In der Studie zeigte sich, dass die abgelösten Epithelschichten, aber nicht direkt die Epithelauskleidung zerstört wurde (11). Diese wurden nach Beginn der Reperfusion zusammengezogen (44, 111). Grootjans et al. nehmen an, dass dies durch phosphorylierte Myosin-Leichtketten an der basalen Seite der losen Epithelzellen zustande kommt (111). Die

Kontraktion der ischämisch geschädigten Epithelzellen an den Zottenspitzen führte zu einer Reduktion der Läsionsgröße im Dünndarm (11). In Kombination führten diese drei Mechanismen (Villus-Retraktion, Zusammenziehen der Epithelzellen und Verschluss der Epitheldefekte) zu einer morphologisch wiederhergestellten Epithelauskleidung innerhalb von 120 Minuten nach der Reperfusion (11). Dies könnte an der Begrenzung der bakteriellen Translokation bei einer kurzen Ischämie, wie z. B. bei der intestinalen Hypoxie bei körperlicher Betätigung, beteiligt sein (116). Im Gegensatz zu kurz andauernden Ischämien beginnt sich die epitheliale Barriere bei ischämischen Phasen, die länger als 45 Minuten dauern aufzulösen. Während der Reperfusion setzt sich die Schädigung der Zottenspitzen weiter fort (11). Die erwähnten Mechanismen scheinen bei länger andauernden Ischämien nicht zu wirken (117). Bei der Untersuchung des Colons blieb die epitheliale Auskleidung auch nach 60-minütiger Ischämie, mit oder ohne Reperfusion, intakt (11). Weiters war die Apoptose der Colonozyten nur auf wenige Zellen an der Oberfläche des Epithels beschränkt. Dahingegen ging Ischämie und nachfolgende Reperfusion im Jejunum mit schwerwiegenden Apoptosen in Krypten und Zottenspitzen einher (35, 117, 118).

Im Rahmen einer anderen *in vivo* Studie wurde im Zuge von Darmoperationen eine ischämische Situation durch Abklemmen von mesenterialen Gefäßen nachgestellt, und nachfolgend eine Reperfusion rekonstruiert (105). Die histologische Untersuchung der Darmwand zeigte, dass sich im Zuge einer 30-minütigen Ischämie sowohl im Colon als auch im Dünndarm subepitheliale Lücken bilden, verursacht durch das Loslösen von Epithelzellen von der Basalmembran. Ein interessanter Unterschied zwischen diesen beiden Geweben ergab sich jedoch bei länger andauernden Ischämien ab 45 Minuten. Hier zeigte sich im Dünndarm eine deutliche Unterbrechung der Epithelschicht. Eine nachfolgende Reperfusion führte zu einem Verlust von Epithelzellen ins Lumen. Die Epithelschicht des Colons blieb jedoch auch bei einer länger andauernden Ischämie zum Großteil intakt. Mit Hilfe eines Apoptosemarkers konnte gezeigt werden, dass es nach länger andauernden Ischämien (60 Minuten) zu Apoptosen sowohl in den Dünndarmzotten als auch in den -krypten kommt. Die Apoptose im Colon ist im Gegensatz dazu ausschließlich auf die oberflächlichen Epithelzellen beschränkt, welche den Kontakt zur Basalmembran verloren hatten (105). Die Frage, die sich hier stellt, ist welche Mechanismen das Colon nun widerstandsfähiger machen.

Einige Autoren berichten davon, dass das Colon durch die erwähnte schwächere und schwankende Perfusion auch in physiologischen Zuständen, eine Form von ischämischer Präkonditionierung erfährt (107, 106). Die ischämische Präkonditionierung (IPC) beschreibt die Aktivierung intrinsischer Zellüberlebensprogramme durch Exposition mit ischämischen Stimuli (12) und wird im Kapitel 2.8.3 *Therapiansätze – Präkonditionierung* näher erläutert.

Wie schon erwähnt beherbergt das Colon eine Vielzahl an Mikroorganismen. Diese tragen zur Fermentation komplexer Kohlenhydrate zu kurzkettigen Fettsäuren, wie Acetat, Propionat und Butyrat bei. Zahlreiche Studien zeigen auf, dass vor allem Butyrat protektive Effekte im Darm haben kann (119, 120). In einer *in vitro* Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass Butyrat die Colonozyten vor hypoxischen Schäden schützen kann (121). Dafür wurde isoliertes Colonepithel vom Schwein hypoxischen Schäden ausgesetzt. Bei einer länger andauernden Hypoxie konnte eine erhöhte transepitheliale Leitfähigkeit nachgewiesen werden, wie auch eine Abnahme der Viabilität des Epithels. Das vorherige Inkubieren mit Butyrat verbesserte diese Veränderungen des Epithels signifikant. Es wird angenommen, dass durch intrazelluläre Signalwirkungen der kurzkettigen Fettsäuren die Colonozyten vor hypoxischen Schäden geschützt werden (121). Darüber hinaus zeigt die therapeutische Anwendung von Butyrat in Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wie der Inflammatory Bowel Disease, Vorteile (120), die es wert sind noch weiter erforscht zu werden (121).

Eine andere Hypothese bezüglich der Widerstandsfähigkeit des Colons ergibt sich aus den Unterschieden des Schleims in Dünndarm und Colon. Der Schleim im Dünndarm besteht lediglich aus einer Schicht, während die Schleimschicht im Colon aus einem zweischichtigen System besteht (105). Die innere Schicht des Schleims, welche dem Epithel anhaftet, wird unter physiologischen Bedingungen als undurchlässig für Bakterien beschrieben (122, 123). Die äußere Schicht dagegen beinhaltet kommensale Bakterien (124). Somit können im Dünndarm zwar leichter Nährstoffe absorbiert werden, jedoch stellt die einschichtige Schleimschicht auch eine schwächere physikalische Barriere gegenüber Bakterien und anderem Darminhalt dar (105). Es wird beschrieben, dass die Ischämie im Colon zu einer Unterbrechung der Schleimschicht führt. Infolgedessen kommt es zu einer Exposition des Epithels mit intraluminalen Inhalt. Darüber hinaus wird auch das Eindringen von Bakterien erleichtert (125). Es wird angegeben, dass es hierbei jedoch durch eine erhöhte sekretorische Aktivität der Becherzellen zu einem Ausschwemmen von Bakterien aus den Krypten kommt. Nachfolgend kommt es bei folgender Reperfusion zur Wiederherstellung der Schleimbarriere und Folge dessen zu einer verminderten Entzündungsreaktion (125). Hierbei muss aber erwähnt werden, dass dieses Mukussystem nur für Ratten- und Menschenmodelle beschrieben ist, jedoch nicht für das Pferd (105).

Eine neuere Theorie stellt die Selbstverdauungs-Hypothese dar. Laut dieser Theorie machen Enzyme des Pankreas den Dünndarm anfälliger für IRI. Eine Studie zeigte, dass Mucin, das Hauptprotein in der protektiven Schleimschicht des Dünndarms, eine wesentliche Rolle für den Erhalt der Darmbarriere darstellt. Darüber hinaus wird in dieser Studie erklärt, dass es in frühen Phasen einer Ischämie zur Störung dieser Schleimschicht kommt. Infolgedessen gelangen pankreatische Enzyme wie Trypsin mit dem Dünndarmepithel in Kontakt, und können so die Integrität des Epithels stören und eine erhöhte Permeabilität hervorrufen (126).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Mechanismen, welche das Colon weniger anfällig für IRI machen als das Jejunum, noch nicht eindeutig geklärt und bekannt sind. Auf diesem Gebiet muss in Zukunft noch weiter geforscht werden.

2.8 Therapieansätze

2.8.1 NSAIDs und Lidocain

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind hoch effektiv bei der Behandlung von Schmerzen beim Pferd und werden standardmäßig in der Pferdemedizin, vor allem auch bei Koliksymptomen, eingesetzt (127). Jedoch zeigten Studien, dass der nichtselektive COX-Hemmer Flunixin-Meglumine die Regeneration der Barrierefunktion des Darmepithels verzögert (128, 129). Es wird beschrieben, dass Flunixin-Meglumine dies auf parazellulärem Weg, d.h. im Zusammenhang mit der Integrität von Tight Junctions, verursacht (130). Darüber hinaus beschreibt eine Studie, dass die Anwendung von Flunixin-Meglumine zu einem signifikanten Anstieg von Neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria führte (131). Die gleichzeitige Gabe von Lidocain verminderte in dieser Studie die Einwanderung von Neutrophilen Granulozyten in die Mukosa. Auch eine weitere Studie zeigte, dass die zusätzliche Anwendung von Lidocain die hemmende Wirkung von Flunixin-Meglumine auf die Regeneration der epithelialen Barriere verminderte (132). Postoperativ werden Pferde nach Kolik-Operationen häufig mit Flunixin-Meglumin und einer Lidocain-Dauertropfinfusion behandelt. Deshalb ist dieses Ergebnis von besonderer Wichtigkeit für die Anwendung im klinischen Praxisalltag (6). Die genauen Wirkmechanismen von Lidocain sind in dieser Hinsicht jedoch noch nicht vollständig geklärt (6). Die Anwendung von Lidocain erfolgte bislang, um das Auftreten eines möglichen postoperativen Ileus vorzubeugen bzw. zu behandeln (131). In diesem Zusammenhang bringt die Anwendung mit Lidocain noch den Vorteil der Darmmotilitätssteigerung mit sich (133, 134).

2.8.2 DMSO und Polymyxin B

In der Pferdemedizin werden vielseitige therapeutische Optionen angewandt. Neben der Anwendung von Polymyxin B wird auch Dimethylsulfoxid (DMSO) bei der Behandlung von Kolikern postoperativ verwendet, um Endotoxämien zu verhindern. Bislang gibt es allerdings kaum Studien, welche die Wirksamkeit belegen (135). In einer Studie verbesserte die Anwendung von DMSO jedoch minimal die klinischen Anzeichen einer Endotoxämie (135). Für Polymyxin B auf der anderen Seite beschreiben mehrere Studien positive Effekte auf verschiedenen Ebenen (136–138).

2.8.3 Präkonditionierung

Die ischämische Präkonditionierung (engl. *ischemic preconditioning*, IPC) beschreibt die Aktivierung intrinsischer Zellüberlebensprogramme durch Exposition mit kurzen ischämischen Stimuli bevor ein längerer ischämischer Insult stattfindet, sodass sich eine Toleranz ausbildet (139). Das Konzept der Präkonditionierung ist schon lange bekannt. Bereits 1986 kam man zur Erkenntnis, dass die Größe eines Myokardinfarkts bei Hunden schrumpfte, wenn zuvor kurze Ischämie-Stimuli angewandt wurden (140). Im Jahr 1997 wurde es erstmals am Skelettmuskel angewandt, um den Umfang an nekrotischem Gewebe zu reduzieren. Es stellte sich heraus, dass die Anwendung am Skelettmuskel noch effektiver war als am Myokard (141). Interessanterweise kann eine kontrollierte wiederholte Ischämie an einer Extremität auch ischämische Schäden an entfernten Organen, wie z. B. dem Gehirn, mindern. Dieser Mechanismus wird als *Remote Ischemic Preconditioning* bezeichnet (142). Im Bereich der Humanmedizin gewinnt die Anwendung der Präkonditionierung immer mehr an Bedeutung (142, 139). Auch bei Transplantaten kann es durch IRI zu Transplantatdysfunktionen und –abstoßungen kommen, sodass das Konzept der ischämischen Präkonditionierung auch in diesem Bereich zunehmend Aufmerksamkeit erlangt (143). Die genauen Mechanismen sind noch ungewiss. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Aktivierung von Adenosinrezeptoren eine gewisse Rolle spielt. Bei der Anwendung der ischämischen Präkonditionierung am Herzen wird vermutet, dass ATP-sensitive Kaliumkanäle zu diesem Phänomen beitragen (144). Im Skelettmuskel und im Dünndarm wiederum wird die Hemmung der Leukozytenadhäsion und –emigration beschrieben (144).

Im Jahr 2020 erschien die erste Studie, die dieses Konzept in der Pferdechirurgie beschreibt (12). Für diese Studie wurden 15 Pferde unterschiedlicher Rassen in drei Gruppen zu je fünf Pferden eingeteilt. Die Pferde wurden einer Laparotomie unterzogen und Darmproben wurden vor Eintritt der Ischämie, nach 90-minütiger Ischämie und nach 30-minütiger Reperfusion genommen. Die Ischämie erfolgte durch Okkludieren der intestinalen Gefäße in ca. einem Meter Jejunum. In der Gruppe „IPC“ wurden die Gefäße vor Eintritt der eigentlichen Ischämie wiederholt okkludiert und reperfundiert. Die Gruppe „Pharmakologische Präkonditionierung“ (engl. *pharmacological preconditioning*, PPC) wurde mit einer Dauertropfinfusion mit Dexmedetomidin (0,007 mg/kg/h) während der gesamten Laparotomie infundiert. Bei der Kontrollgruppe erfolgte weder eine Präkonditionierung durch Okkludieren der Gefäße noch durch Dexmedetomidin.

Das Ergebnis der Studie zeigt, dass nicht nur ischämische Präkonditionierung protektive Effekte auf den Dünndarm hat, sondern auch die pharmakologische Präkonditionierung mit Dexmedetomidin. Bei den Gruppen IPC und PPC wurde die Progression der Gewebeschädigung (zwischen Ischämie und Reperfusion) verhindert. Zusätzlich war auch die

Anzahl an apoptotischen und nekrotischen Zellen bei PPC reduziert, wie auch die Invasion von Entzündungszellen (12).

Die genaue Wirkungsweise von Dexmedetomidin ist noch nicht komplett erforscht (12). Verschiedene Autoren berichten davon, dass Dexmedetomidin die Lipidperoxidation der Zellmembranen in unterschiedlichen Geweben inhibiert und so vor Reoxygenierungsschäden schützt (145, 146).

Im Rahmen einer anderen Studie wurde untersucht, ob Xylazin und Lidocain eine präkonditionierende Wirkung haben (147). Dafür wurden fünfzehn Pferde in drei Gruppen zu je fünf Pferden eingeteilt. Fünf davon wurden mit Xylazin präkonditioniert, und fünf mit Lidocain. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe wiesen die mit Xylazin-präkonditionierten Pferde in der Mukosa eine geringere Anzahl an apoptotischen Zellen nach der ischämischen Phase und weniger Entzündungszellen nach der Reperfusion auf. Jedoch kam es hier in Bezug auf histomorphologische Schädigungen zu keinen Unterschieden zwischen den Gruppen. Da hier keine eindeutige Aussage getroffen werden kann, ob die Präkonditionierung mit Xylazin von klinischer Relevanz ist, bedarf es noch weiterer Untersuchungen. Der Einsatz von Lidocain zeigte hier keine nennenswerten Vorteile (147).

2.8.4 Postkonditionierung

Unter ischämischer Postkonditionierung (engl. *ischemic postconditioning*, IPoC) versteht man die mehrmalige kurze Unterbrechung des Blutflusses zu Beginn der Reperfusion. Dadurch werden körpereigene endogene Anpassungsmechanismen ausgelöst, die protektiv gegen IRI wirken (148, 149). In der Humanmedizin wird diese Methode im Rahmen von Herzinfarkt-Operationen angewandt. Hier wird die Postkonditionierung durch wiederholte Reokklusion der Koronararterie nach erfolgter Thrombolyse umgesetzt (69, 150). Im Bereich der Pferdemedizin könnte diese Methode durch erneutes Okkludieren der beteiligten Gefäße nach Auflösen der strangulierenden Läsionen erfolgen (10).

Im Jahr 2021 wurde dazu erstmals eine Studie an Pferden durchgeführt (63). Dafür wurde bei 14 Pferden unter Allgemeinanästhesie eine Ischämie im Jejunum durch Okklusion der arteriellen und venösen Mesenterialgefäße simuliert. Bei sieben Pferden wurden die Mesenterialgefäße nach der ischämischen Phase wiederholt reokkludiert, um so eine vollständige sofortige Reperfusion zu verhindern, während die übrigen Pferde auf herkömmliche Weise direkt reperfundiert wurden. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass bei der Postkonditionierungsgruppe die Anzahl an apoptotischen Zellen in der Mukosa gegenüber der Kontrollgruppe vermindert war. Bei den anderen untersuchten Parametern (Anzahl an Entzündungszellen, neuronaler Zelltod, oxidativer Stress und Hitzeschockproteine) gab es allerdings keine nennenswerten Unterschiede (63).

Eine Folgestudie zeigte, dass das Reokkludieren der Mesenterialgefäße erstens die intestinale Mikroperfusion reduzierte. Zweitens resultierte die Postkonditionierung in einer signifikant niedrigeren parazellulären Permeabilität, bestimmt durch Mannitol-Flussraten *ex vivo*. Und drittens konnte durch histomorphologische Untersuchungen gezeigt werden, dass die angewandte Postkonditionierung zu weniger epithelialen Veränderungen führte. Die klinische Relevanz ist jedoch noch unklar, und es bedarf weiterer Forschung in diesem Bereich (10).

3 Diskussion

Für durch IRI geschädigtes Gewebe gibt es derzeit noch keine Behandlungsmöglichkeiten (9). Da das genaue Verständnis der Pathophysiologie aber Grundlage für potenzielle Therapieansätze ist, bedarf es hier noch weiterer Untersuchungen. Vor allem wird es aber auch wichtig sein, die zellulären Mechanismen des IRI in Zukunft noch genauer zu untersuchen.

Im Jahr 2020 erschien die erste Studie, die das Konzept der Präkonditionierung in der Pferdechirurgie beschreibt (12). Das Ergebnis der Studie zeigte, dass nicht nur die ischämische Präkonditionierung protektive Effekte auf den Dünndarm hatte, sondern auch die pharmakologische Präkonditionierung mit Dexmedetomidin. In beiden Fällen wurde die Progression der Gewebeschädigung (zwischen Ischämie und Reperfusion) verhindert. Darüber hinaus war auch die Anzahl an apoptotischen und nekrotischen Zellen bei der Präkonditionierung mit Dexmedetomidin reduziert, als auch die Invasion von Entzündungszellen (12). Die genaue Wirkungsweise ist aber bis dato noch nicht erforscht (12).

Standardmäßig werden in der Pferdemedizin die Alpha-2-Agonisten Detomidin und Xylazin zur Allgemeinanästhesie verwendet. In Hinblick auf die positiven Effekte von Dexmedetomidin sollten weitere Untersuchungen gemacht werden, um Dexmedetomidin eventuell in das Narkoseprotokoll implementieren zu können.

Während die Präkonditionierung aufgrund des unberechenbaren Auftretens von Koliken und der Zeitspanne, die zwischen dem Auftreten erster Symptome sowie der Vorstellung in der Klinik üblicherweise liegt, kaum alltagstauglich sein dürfte, könnte die Postkonditionierung eine vielversprechende Option bei chirurgischen Interventionen darstellen. Denn ischämische Postkonditionierung erfordert keinen Handlungsbedarf vor der einsetzenden Ischämie, Präkonditionierung im Gegensatz dazu schon. Wiederholtes Okkludieren der Gefäße kann kurz vor Einsetzen der Reperfusion einfach umgesetzt werden (139). Somit wäre die ischämische Postkonditionierung einfacher in den Klinikalltag zu integrieren als die Präkonditionierung. Im Jahr 2021 wurde das erste Mal eine Studie zum Thema Postkonditionierung bei Pferden durchgeführt (63). Diese Studie zeigte jedoch gemischte Resultate, sodass die klinische Relevanz dieser Ergebnisse noch nicht sicher ist (63).

Verhaar et al. erwähnen, dass die Methode der Postkonditionierung in der Pferdechirurgie durch wiederholtes kurzes Okkludieren der beteiligten Gefäße nach Auflösen der strangulierenden Läsionen erfolgen könnte (10). Es wird vorgeschlagen, ischämische Postkonditionierung im Rahmen von Kolik-Operationen bei jenen Fällen anzuwenden, bei denen von milden bis moderaten IRI ausgegangen werden kann. In diesen Fällen könnte die ischämische Postkonditionierung weitere Schädigungen am Gewebe potenziell reduzieren,

und post-operative Komplikationen vermindern (10). Es muss erwähnt werden, dass es sich sowohl bei den erwähnten Präkonditionierungs-Studien, als auch bei den hier genannten Postkonditionierungs-Studien um kleine Versuchsgruppen handelt (10). Weiters wird bei den genannten Studien die Langzeitwirkung außer Acht gelassen (10).

Aber nicht nur im Bereich der Pferdemedizin, sondern auch in der Kleintiermedizin spielt der IRI eine bedeutende Rolle. Im Zuge von Magendrehungen beim Hund erweisen sich der IRI und eine nachfolgende systemische Entzündungsreaktion als eine der schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen. Trotz chirurgischer Behandlung liegt die Mortalitätsrate bei Hunden mit Magendrehung bei 10–28 % (151). Zur Anwendung von ischämischer Postkonditionierung existieren dem Wissen der Autorin nach bislang keine Studien. Dies wäre aber ein interessanter Ansatzpunkt für etwaige Studien.

Viele Studien im Bereich der Pferdemedizin werden *in vivo* durchgeführt, wie auch die Studien zur Präkonditionierung und Postkonditionierung. Die Forschung sollte aber danach streben, Tierversuche zu reduzieren (51). *In vitro* Techniken wie Zellkulturen (152) oder Organoide (153, 154) werden immer beliebter. Diese könnten in Zukunft einige *in vivo* Studien ersetzen (152) bzw. ergänzen, um pathophysiologische Mechanismen auf molekularer Ebene zu untersuchen.

In vitro Zellkulturen sind daher essenzielle Forschungswerkzeuge. Monolayer-Zellkulturen sind weit verbreitet, können aber der Komplexität der biologischen Prozesse *in vivo* oft nicht gerecht werden, und vorhandene Zelllinien können speziesspezifische Charakteristika kaum abbilden (152). Doch durch große Fortschritte in letzter Zeit konnten dreidimensionale Modelle geschaffen werden, die es möglich machen, Struktur und Funktion der Primärgewebe besser zu untersuchen. Sato et al. beschrieben 2009 erstmals die Etablierung einer langfristigen dreidimensionalen-Kultur von murinen Darmorganoiden (155). Der Begriff „Organoide“ bezeichnet Zellen, die in einer dreidimensionalen Umgebung *in vitro* wachsen. Sie bilden Mini-Cluster von Zellen, differenzieren sich in funktionelle Zelltypen, und können so die Struktur und Funktion eines Organs *in vivo* nachahmen. Dies ist der Grund warum die Organoide auch „Mini-Organ“ genannt werden (153).

Intestinale Organoide sind aus intestinalen Stammzellen *in vitro* gezüchtete drei-dimensionale Kulturen (152). Dazu werden zum Beispiel für Enteroide Stammzellen enthaltende Darmkrypten isoliert und kultiviert. Unter Zuhilfenahme von Wachstumsfaktoren erfolgt die Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen zu allen Zellen des natürlichen Epithelverbands (Abb. 6 und 7) (153). Daraus entstehen dann die dreidimensionalen Modelle für die Forschung (152). Diese „Mini-Därme“ sind fortgeschrittene Tools, um die intestinale Dynamik zu erforschen (6).



Abbildung 6: Equines Jejunum-Enteroid in HE-Färbung: Zellkerne in Hämatoxylin-Eosin-Färbung blau, Cytoplasma rot; Quelle: C. Windhaber, Vetmeduni Vienna

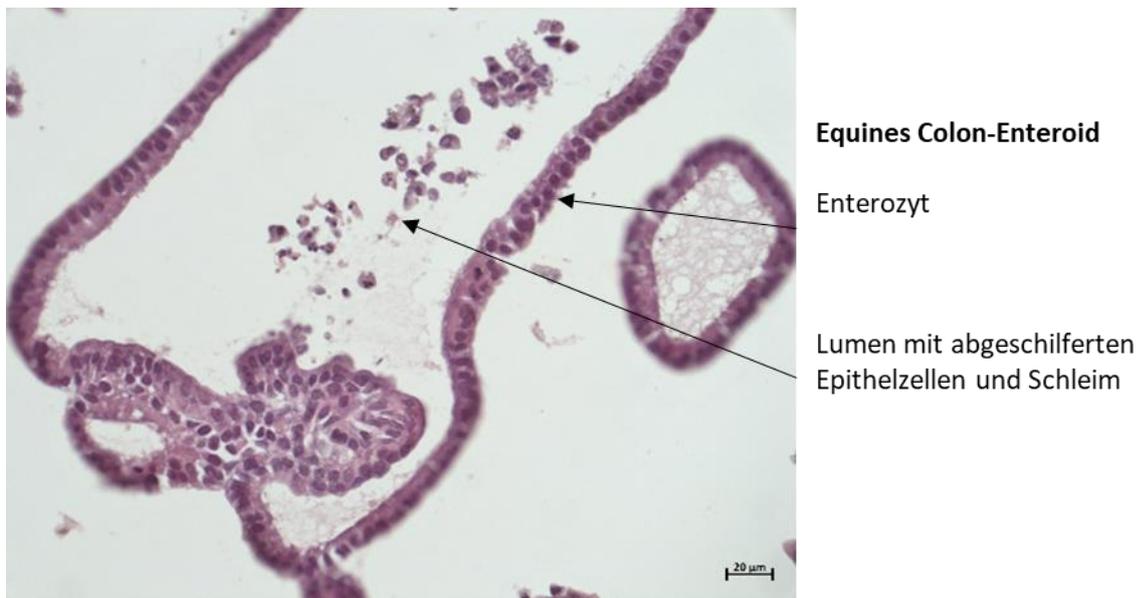


Abbildung 7: Equines Colon-Organoid in HE-Färbung: Zellkerne in Hämatoxylin-Eosin-Färbung blau, Cytoplasma rot; Quelle: C. Windhaber, Vetmeduni Vienna

Auf dem Gebiet der Stammzellen und Organoiden wurde in den letzten Jahren sehr viel geforscht. Im Bereich der Humanmedizin werden Organoiden schon standardmäßig eingesetzt, und sie gewinnen immer mehr an Bedeutung. Die Forschung mit Organoiden verspricht große Hoffnungen für die Zukunft (152). Denn mit diesen *in vitro* Modellen kann nicht nur der Aufbau des intestinalen Epithels dargestellt werden, sondern auch die Fähigkeit zur Absorption von Nährstoffen und die Barrierefunktion des Darms können besser erforscht und verstanden werden (156). Von besonderem Interesse ist auch die Möglichkeit zum besseren Verständnis von Interaktionen des Epithels mit Pathogenen und Entzündungsreaktionen, auch im Zusammenhang mit IRI (152).

4 Literaturverzeichnis

1. Brehm W, Gehlen H, Ohnesorge B, Wehrend A, editors. Handbuch Pferdepraxis. 4th ed. Stuttgart: Enke Verlag in Georg Thieme Verlag KG; 2017.
2. Curtis L, Burford JH, Thomas JSM, Curran ML, Bayes TC, England GCW et al. Prospective study of the primary evaluation of 1016 horses with clinical signs of abdominal pain by veterinary practitioners, and the differentiation of critical and non-critical cases. *Acta Vet Scand* 2015; 57:69.
3. Tinker MK, White NA, Lessard P, Thatcher CD, Pelzer KD, Davis B et al. Prospective study of equine colic incidence and mortality. *Equine Vet J* 1997; 29(6):448–53.
4. Mair TS, Smith LJ. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 3: Long-term complications and survival. *Equine Vet J* 2005; 37(4):310–4.
5. van der Linden MA, Laffont CM, van Sloet Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. Prognosis in equine medical and surgical colic. *J Vet Intern Med* 2003; 17(3):343–8.
6. Blikslager A, Gonzalez L. Equine Intestinal Mucosal Pathobiology. *Annu Rev Anim Biosci* 2018; 6:157–75.
7. Dengler F, Sternberg F, Grages M, Kästner SB, Verhaar N. Adaptive mechanisms in no flow vs. low flow ischemia in equine jejunum epithelium: Different paths to the same destination. *Front Vet Sci* 2022; 9:947482.
8. Thoenfer M, Ersbøll A, Jensen A, Hesselholt M. Factor analysis of the interrelationships between clinical variables in horses with colic. *Preventive Veterinary Medicine* 2001; 48(3):201–14.
9. Schmid-Schönbein GW, Chang M. The autodigestion hypothesis for shock and multi-organ failure. *Ann Biomed Eng* 2014; 42(2):405–14.
10. Verhaar N, Breves G, Hewicker-Trautwein M, Pfarrer C, Rohn K, Burmester M et al. The effect of ischaemic postconditioning on mucosal integrity and function in equine jejunal ischaemia. *Equine Vet J* 2022; 54(2):427–37.
11. Grootjans J, Lenaerts K, Buurman WA, Dejong CHC, Derikx JPM. Life and death at the mucosal-luminal interface: New perspectives on human intestinal ischemia-reperfusion. *World J Gastroenterol* 2016; 22(9):2760–70.
12. König KS, Verhaar N, Hopster K, Pfarrer C, Neudeck S, Rohn K et al. Ischaemic preconditioning and pharmacological preconditioning with dexmedetomidine in an equine model of small intestinal ischaemia-reperfusion. *PLoS One* 2020; 15(4):e0224720.

13. Curtis L, Burford JH, England GCW, Freeman SL. Risk factors for acute abdominal pain (colic) in the adult horse: A scoping review of risk factors, and a systematic review of the effect of management-related changes. *PLoS One* 2019; 14(7):e0219307.
14. Kaneene JB, Ross WA, Miller R. The Michigan equine monitoring system. II. Frequencies and impact of selected health problems. *Preventive Veterinary Medicine* 1997; 29(4):277–92.
15. Dybkjær E, Steffensen KF, Honoré ML, Dinesen MA, Christophersen MT, Pihl TH. Short-term survival rates of 1397 horses referred for colic from 2010 to 2018. *Acta Vet Scand* 2022; 64(1):11.
16. Christophersen MT, Dupont N, Berg-Sørensen KS, Konnerup C, Pihl TH, Andersen PH. Short-term survival and mortality rates in a retrospective study of colic in 1588 Danish horses. *Acta Vet Scand* 2014; 56(1):20.
17. van den Boom R, van Sloet Oldruitenborgh-Oosterbaan M. Retrospective evaluation of treatment of horses with colic over a period of 15 years. *PHK* 2018; 34(5):447–53.
18. Wormstrand BH, Ihler CF, Diesen R, Krontveit RI. Surgical treatment of equine colic - a retrospective study of 297 surgeries in Norway 2005-2011. *Acta Vet Scand* 2014; 56(1):38.
19. Immonen IAM, Karikoski N, Mykkänen A, Niemelä T, Junnila J, Tulamo R-M. Long-term follow-up on recovery, return to use and sporting activity: a retrospective study of 236 operated colic horses in Finland (2006-2012). *Acta Vet Scand* 2017; 59(1):5.
20. Salomon F-V, Geyer H, Gille U, editors. *Anatomie für die Tiermedizin*. 2nd ed. Stuttgart: Enke Verlag; 2008.
21. Videla R, Andrews FM. New perspectives in equine gastric ulcer syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009; 25(2):283–301.
22. Aurich C, Engelhardt W von, editors. *Physiologie der Haustiere*. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Enke; 2010. Available from: URL: <https://swbplus.bsz-bw.de/bsz312599056idx.htm>.
23. Blikslager AT, White NA, Moore JN, Mair TS, editors. *The equine acute abdomen*. Third edition. Hoboken, NJ: Wiley, Blackwell; 2017. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781119063254>.
24. Budras K-D, Sack WO, Röck S. *Anatomy of the Horse: With Aaron Horowitz and Rolf Berg*. Sixth edition. Hannover: Schlütersche; 2012. (Vet). Available from: URL: <https://content-select.com/index.php?id=bib&ean=9783842683686>.
25. Dellmann H-D, Brown EM. *Textbook of veterinary histology*. 3 ed. Philadelphia; 1987.
26. Kararli TT. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharm Drug Dispos* 1995; 16(5):351–80.

27. Sansonetti PJ. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(12):953–64.
28. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2(3):61–9.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(6):1131S-1141S.
30. Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat* 1974; 141(4):537–61.
31. Medzhitov R, Janeway CA. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 2002; 296(5566):298–300.
32. Ouellette AJ. Paneth cells and innate mucosal immunity. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(6):547–53.
33. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11(1):76–83.
34. Mukherjee S, Vaishnava S, Hooper LV. Multi-layered regulation of intestinal antimicrobial defense. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(19):3019–27.
35. Grootjans J, Hodin CM, Haan J-J de, Derikx JPM, Rouschop KMA, Verheyen FK et al. Level of activation of the unfolded protein response correlates with Paneth cell apoptosis in human small intestine exposed to ischemia/reperfusion. *Gastroenterology* 2011; 140(2):529-539.e3.
36. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(52):20858–63.
37. Moore RM, Muir WW, Granger DN. Mechanisms of gastrointestinal ischemia-reperfusion injury and potential therapeutic interventions: a review and its implications in the horse. *J Vet Intern Med* 1995; 9(3):115–32.
38. Allen D, White NA, Tyler DE. Morphologic effects of experimental distention of equine small intestine. *Vet Surg* 1988; 17(1):10–4.
39. Dabareiner RM, Sullins KE, Snyder JR, White NA, Gardner IA. Evaluation of the microcirculation of the equine small intestine after intraluminal distention and subsequent decompression. *Am J Vet Res* 1993; 54(10):1673–82.

40. Debus ES, Müller-Hülsbeck S, Kölbel T, Larena-Avellaneda A. Intestinal ischemia. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(9):1087–97.
41. Derikx JPM, Schellekens DHSM, Acosta S. Serological markers for human intestinal ischemia: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31(1):69–74.
42. Perko MJ, Nielsen HB, Skak C, Clemmesen JO, Schroeder TV, Secher NH. Mesenteric, coeliac and splanchnic blood flow in humans during exercise. *J Physiol* 1998; 513 (Pt 3):907–13.
43. van Wijck K, Lenaerts K, van Loon LJC, Peters WHM, Buurman WA, Dejong CHC. Exercise-induced splanchnic hypoperfusion results in gut dysfunction in healthy men. *PLoS One* 2011; 6(7):e22366.
44. Derikx JPM, Matthijsen RA, Bruine AP de, van Bijnen AA, Heineman E, van Dam RM et al. Rapid reversal of human intestinal ischemia-reperfusion induced damage by shedding of injured enterocytes and reepithelialisation. *PLoS One* 2008; 3(10):e3428.
45. Colgan SP, Taylor CT. Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010; 7(5):281–7.
46. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology* 2003; 125(1):58–69.
47. Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol* 2014; 2:702–14.
48. Lee H-L, Chen C-L, Yeh ST, Zweier JL, Chen Y-R. Biphasic modulation of the mitochondrial electron transport chain in myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(7):H1410-22.
49. Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother* 2015; 74:101–10.
50. Walters JW, Amos D, Ray K, Santanam N. Mitochondrial redox status as a target for cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 27:50–5.
51. Grages AM, Verhaar N, Pfarrer C, Breves G, Burmester M, Neudeck S et al. Low Flow versus No Flow: Ischaemia Reperfusion Injury Following Different Experimental Models in the Equine Small Intestine. *Animals (Basel)* 2022; 12(16).
52. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med* 2018; 117:76–89.

53. Wu M-Y, Yiang G-T, Liao W-T, Tsai AP-Y, Cheng Y-L, Cheng P-W et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem* 2018; 46(4):1650–67.
54. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci* 2019; 20(20).
55. Hartmann RM, Licks F, Schemitt EG, Colares JR, do Couto Soares M, Zobot GP et al. Protective effect of glutamine on the main and adjacent organs damaged by ischemia-reperfusion in rats. *Protoplasma* 2017; 254(6):2155–68.
56. Wang A-L, Niu Q, Shi N, Wang J, Jia X-F, Lian H-F et al. Glutamine ameliorates intestinal ischemia-reperfusion Injury in rats by activating the Nrf2/Are signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(7):7896–904.
57. Tahir M, Arshid S, Fontes B, Castro MS, Luz IS, Botelho KLR et al. Analysis of the Effect of Intestinal Ischemia and Reperfusion on the Rat Neutrophils Proteome. *Front Mol Biosci* 2018; 5:89.
58. Gutiérrez-Sánchez G, García-Alonso I, Gutiérrez Sáenz de Santa María J, Alonso-Varona A, La Herrero de Parte B. Antioxidant-Based Therapy Reduces Early-Stage Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(6).
59. Blikslager AT, Roberts MC, Gerard MP, Argenzio RA. How important is intestinal reperfusion injury in horses? *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211(11):1387–9.
60. Prichard M, Ducharme NG, Wilkins PA, Erb HN, Butt M. Xanthine oxidase formation during experimental ischemia of the equine small intestine. *Can J Vet Res* 1991; 55(4):310–4.
61. Kubes P, Hunter J, Granger DN. Ischemia/reperfusion-induced feline intestinal dysfunction: importance of granulocyte recruitment. *Gastroenterology* 1992; 103(3):807–12.
62. VanderBroek AR, Engiles JB, Kästner SBR, Kopp V, Verhaar N, Hopster K. Protective effects of dexmedetomidine on small intestinal ischaemia-reperfusion injury in horses. *Equine Vet J* 2021; 53(3):569–78.
63. Verhaar N, Buhr N de, Köckritz-Blickwede M von, Hewicker-Trautwein M, Pfarrer C, Mazzuoli-Weber G et al. Ischaemic postconditioning reduces apoptosis in experimental jejunal ischaemia in horses. *BMC Vet Res* 2021; 17(1):175.
64. Gottlieb RA. Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16(3-4):233–8.
65. Eefting F, Rensing B, Wigman J, Pannekoek WJ, Liu WM, Cramer MJ et al. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61(3):414–26.

66. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147(4):728–41.
67. Murrow L, Debnath J. Autophagy as a stress-response and quality-control mechanism: implications for cell injury and human disease. *Annu Rev Pathol* 2013; 8:105–37.
68. Hao M, Zhu S, Hu L, Zhu H, Wu X, Li Q. Myocardial Ischemic Postconditioning Promotes Autophagy against Ischemia Reperfusion Injury via the Activation of the nNOS/AMPK/mTOR Pathway. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3).
69. Lou B, Cui Y, Gao H, Chen M. Meta-analysis of the effects of ischemic postconditioning on structural pathology in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Oncotarget* 2018; 9(8):8089–99.
70. El-Malkey NF, Alsemeh AE, Ashour W, Hassan NH, Edrees HM. Fetuin-A exerts a protective effect against experimentally induced intestinal ischemia/reperfusion by suppressing autophagic cell death. *Exp Biol Med (Maywood)* 2021; 246(11):1307–17.
71. Ma S, Wang Y, Chen Y, Cao F. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(2):271–6.
72. Huang Q, Lou T, Wang M, Xue L, Lu J, Zhang H et al. Compound K inhibits autophagy-mediated apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation/reperfusion via regulating AMPK-mTOR pathway in neurons. *Life Sci* 2020; 254:117793.
73. Caleb I, Erlitz L, Telek V, Vecsernyés M, Sétáló G, Hardi P et al. Characterizing Autophagy in the Cold Ischemic Injury of Small Bowel Grafts: Evidence from Rat Jejunum. *Metabolites* 2021; 11(6).
74. Li Y, Luo Y, Li B, Niu L, Liu J, Duan X. miRNA-182/Deptor/mTOR axis regulates autophagy to reduce intestinal ischaemia/reperfusion injury. *J Cell Mol Med* 2020; 24(14):7873–83.
75. Verhaar N, Buhr N de, Köckritz-Blickwede M von, Dümmer K, Hewicker-Trautwein M, Pfarrer C et al. Hypoxia signaling in the equine small intestine: Expression and distribution of hypoxia inducible factors during experimental ischemia. *Front Vet Sci* 2023; 10:1110019.
76. Hardie DG. AMPK--sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metabolism* 2014; 20(6):939–52.
77. Mungai PT, Waypa GB, Jairaman A, Prakriya M, Dokic D, Ball MK et al. Hypoxia triggers AMPK activation through reactive oxygen species-mediated activation of calcium release-activated calcium channels. *Mol Cell Biol* 2011; 31(17):3531–45.
78. Dengler F. Activation of AMPK under Hypoxia: Many Roads Leading to Rome. *Int J Mol Sci* 2020; 21(7).

79. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19(2):121–35.
80. Haq S, Grondin J, Banskota S, Khan WI. Autophagy: roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation. *J Biomed Sci* 2019; 26(1):19.
81. Han X, Tai H, Wang X, Wang Z, Zhou J, Wei X et al. AMPK activation protects cells from oxidative stress-induced senescence via autophagic flux restoration and intracellular NAD(+) elevation. *Aging Cell* 2016; 15(3):416–27.
82. Reed SM, Bayly WM, Sellon DC. *Equine internal medicine*. Fourth edition. St. Louis, Missouri : Elsevier; 2018. Available from: URL: <https://permalink.obvsg.at/UVW/AC15448724>.
83. Bertani B, Ruiz N. Function and Biogenesis of Lipopolysaccharides. *EcoSal Plus* 2018; 8(1).
84. Bradley SG. Cellular and molecular mechanisms of action of bacterial endotoxins. *Annu Rev Microbiol* 1979; 33:67–94.
85. Moore JN, Garner HE, Berg JN, Sprouse RF. Intracecal endotoxin and lactate during the onset of equine laminitis: a preliminary report. *Am J Vet Res* 1979; 40(5):722–3.
86. Elsbach P, Weiss J. Bactericidal/permeability increasing protein and host defense against gram-negative bacteria and endotoxin. *Curr Opin Immunol* 1993; 5(1):103–7.
87. Wang X, Quinn PJ. Lipopolysaccharide: Biosynthetic pathway and structure modification. *Prog Lipid Res* 2010; 49(2):97–107.
88. Galanos C, Lüderitz O, Rietschel ET, Westphal O, Brade H, Brade L et al. Synthetic and natural *Escherichia coli* free lipid A express identical endotoxic activities. *Eur J Biochem* 1985; 148(1):1–5.
89. Haglund U. Gut ischaemia. *Gut* 1994; 35(1 Suppl):S73-6.
90. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212(4):496-510; discussion 511-2.
91. Triger DR, Boyer TD, Levin J. Portal and systemic bacteraemia and endotoxaemia in liver disease. *Gut* 1978; 19(10):935–9.
92. Rietschel ET, Brade H, Holst O, Brade L, Müller-Loennies S, Mamat U et al. Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 216:39–81.
93. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249(4975):1429–31.

94. Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006; 8(3):946–52.
95. Ramadori G, zum Meyer Buschenfelde KH, Tobias PS, Mathison JC, Ulevitch RJ. Biosynthesis of lipopolysaccharide-binding protein in rabbit hepatocytes. *Pathobiology* 1990; 58(2):89–94.
96. Wright SD, Tobias PS, Ulevitch RJ, Ramos RA. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein opsonizes LPS-bearing particles for recognition by a novel receptor on macrophages. *J Exp Med* 1989; 170(4):1231–41.
97. Schiff DE, Kline L, Soldau K, Lee JD, Pugin J, Tobias PS et al. Phagocytosis of gram-negative bacteria by a unique CD14-dependent mechanism. *J Leukoc Biol* 1997; 62(6):786–94.
98. Grunwald U, Fan X, Jack RS, Workalemahu G, Kallies A, Stelter F et al. Monocytes can phagocytose Gram-negative bacteria by a CD14-dependent mechanism. *J Immunol* 1996; 157(9):4119–25.
99. Wurfel MM, Hailman E, Wright SD. Soluble CD14 acts as a shuttle in the neutralization of lipopolysaccharide (LPS) by LPS-binding protein and reconstituted high density lipoprotein. *J Exp Med* 1995; 181(5):1743–54.
100. Richter JM, Schanbacher BL, Huang H, Xue J, Bauer JA, Giannone PJ. LPS-binding protein enables intestinal epithelial restitution despite LPS exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(5):639–44.
101. Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998; 101(10):2065–71.
102. Gabarin RS, Li M, Zimmel PA, Marshall JC, Li Y, Zhang H. Intracellular and Extracellular Lipopolysaccharide Signaling in Sepsis: Avenues for Novel Therapeutic Strategies. *J Innate Immun* 2021; 13(6):323–32.
103. Stasi A, Intini A, Divella C, Franzin R, Montemurno E, Grandaliano G et al. Emerging role of Lipopolysaccharide binding protein in sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(1):24–31.
104. Vandenplas ML, Moore JN, Barton MH, Roussel AJ, Cohen ND. Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharide-binding protein in horses with colic. *Am J Vet Res* 2005; 66(9):1509–16.

105. Leenarts CA, Grootjans J, Hundscheid IH, Schellekens DH, Lenaerts K, Buurman WA et al. Histopathology of human small intestinal and colonic ischemia-reperfusion: Experiences from human IR-models. *Histol Histopathol* 2019; 34(7):711–22.
106. GEBER WF. Quantitative measurement of blood flow in various areas of small and large intestine. *Am J Physiol* 1960; 198:985–6.
107. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol* 1983; 245(2):G285-9.
108. Zheng L, Kelly CJ, Colgan SP. Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A Review in the Theme: Cellular Responses to Hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 309(6):C350-60.
109. Roediger WE. Anaerobic bacteria, the colon and colitis. *Aust N Z J Surg* 1980; 50(1):73–5.
110. Ward JBJ, Keely SJ, Keely SJ. Oxygen in the regulation of intestinal epithelial transport. *J Physiol* 2014; 592(12):2473–89.
111. Grootjans J, Thuijls G, Derikx JPM, van Dam RM, Dejong CHC, Buurman WA. Rapid lamina propria retraction and zipper-like constriction of the epithelium preserves the epithelial lining in human small intestine exposed to ischaemia-reperfusion. *J Pathol* 2011; 224(3):411–9.
112. Blikslager AT, Moeser AJ, Gookin JL, Jones SL, Odle J. Restoration of barrier function in injured intestinal mucosa. *Physiol Rev* 2007; 87(2):545–64.
113. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; 101(4):478–83.
114. Gassler N, Roth W, Funke B, Schneider A, Herzog F, Tischendorf JJW et al. Regulation of enterocyte apoptosis by acyl-CoA synthetase 5 splicing. *Gastroenterology* 2007; 133(2):587–98. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508507011444>.
115. Bullen TF, Forrest S, Campbell F, Dodson AR, Hershman MJ, Pritchard DM et al. Characterization of epithelial cell shedding from human small intestine. *Lab Invest* 2006; 86(10):1052–63.
116. Matthijsen RA, Derikx JPM, Kuipers D, van Dam RM, Dejong CHC, Buurman WA. Enterocyte shedding and epithelial lining repair following ischemia of the human small intestine attenuate inflammation. *PLoS One* 2009; 4(9):e7045.

117. Grootjans J, Lenaerts K, Derikx JPM, Matthijsen RA, Bruïne AP de, van Bijnen AA et al. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model. *Am J Pathol* 2010; 176(5):2283–91.
118. Hundscheid IH, Grootjans J, Lenaerts K, Schellekens DH, Derikx JP, Boonen BT et al. The Human Colon Is More Resistant to Ischemia-reperfusion-induced Tissue Damage Than the Small Intestine: An Observational Study. *Ann Surg* 2015; 262(2):304–11.
119. Liu J, Zhu H, Li B, Lee C, Alganabi M, Zheng S et al. Beneficial effects of butyrate in intestinal injury. *J Pediatr Surg* 2020; 55(6):1088–93.
120. Silva JPB, Navegantes-Lima KC, Oliveira ALB, Rodrigues DVS, Gaspar SLF, Monteiro VVS et al. Protective Mechanisms of Butyrate on Inflammatory Bowel Disease. *Curr Pharm Des* 2018; 24(35):4154–66.
121. Dengler F, Kraetzig A, Gäbel G. Butyrate Protects Porcine Colon Epithelium from Hypoxia-Induced Damage on a Functional Level. *Nutrients* 2021; 13(2).
122. Vadlamudi HC, Raju YP, Yasmeen BR, Vulava J. Anatomical, biochemical and physiological considerations of the colon in design and development of novel drug delivery systems. *Curr Drug Deliv* 2012; 9(6):556–65.
123. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10(6):352–61.
124. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GMH, Schütte A et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260(1):8–20.
125. Grootjans J, Hundscheid IHR, Lenaerts K, Boonen B, Renes IB, Verheyen FK et al. Ischaemia-induced mucus barrier loss and bacterial penetration are rapidly counteracted by increased goblet cell secretory activity in human and rat colon. *Gut* 2013; 62(2):250–8.
126. Chang M, Alsaigh T, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine. *PLoS One* 2012; 7(6):e40087.
127. Ziegler A, Fogle C, Blikslager A. Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. *J Am Vet Med Assoc* 2017; 250(11):1271–4.
128. Tomlinson JE, Blikslager AT. Effects of ischemia and the cyclooxygenase inhibitor flunixin on in vitro passage of lipopolysaccharide across equine jejunum. *Am J Vet Res* 2004; 65(10):1377–83.
129. Tomlinson JE, Blikslager AT. Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. *Equine Vet J* 2005; 37(1):75–80.

130. Tomlinson JE, Wilder BO, Young KM, Blikslager AT. Effects of flunixin meglumine or etodolac treatment on mucosal recovery of equine jejunum after ischemia. *Am J Vet Res* 2004; 65(6):761–9.
131. Cook VL, Jones Shults J, McDowell MR, Campbell NB, Davis JL, Marshall JF et al. Anti-inflammatory effects of intravenously administered lidocaine hydrochloride on ischemia-injured jejunum in horses. *Am J Vet Res* 2009; 70(10):1259–68.
132. Cook VL, Jones Shults J, McDowell M, Campbell NB, Davis JL, Blikslager AT. Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Vet J* 2008; 40(4):353–7.
133. Guschlbauer M, Hoppe S, Geburek F, Feige K, Huber K. In vitro effects of lidocaine on the contractility of equine jejunal smooth muscle challenged by ischaemia-reperfusion injury. *Equine Vet J* 2010; 42(1):53–8.
134. Guschlbauer M, Feige K, Geburek F, Hoppe S, Hopster K, Pröpsting MJ et al. Effects of in vivo lidocaine administration at the time of ischemia and reperfusion on in vitro contractility of equine jejunal smooth muscle. *Am J Vet Res* 2011; 72(11):1449–55.
135. Kelmer G, Doherty TJ, Elliott S, Saxton A, Fry MM, Andrews FM. Evaluation of dimethyl sulphoxide effects on initial response to endotoxin in the horse. *Equine Vet J* 2008; 40(4):358–63.
136. Bauquier JR, Tennent-Brown BS, Tudor E, Bailey SR. Effects of polymyxin-B on TNF- α production in equine whole blood stimulated with three different bacterial toxins. *J Vet Pharmacol Ther* 2018; 41(1):e35-e39.
137. Parviainen AK, Barton MH, Norton NN. Evaluation of polymyxin B in an ex vivo model of endotoxemia in horses. *Am J Vet Res* 2001; 62(1):72–6.
138. Wong DM, Sponseller BA, Alcott CJ, Agbedanu PN, Wang C, Hsu WH. Effects of intravenous administration of polymyxin B in neonatal foals with experimental endotoxemia. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243(6):874–81.
139. Ramzy D, Rao V, Weisel RD. Clinical applicability of preconditioning and postconditioning: the cardiothoracic surgeons's view. *Cardiovasc Res* 2006; 70(2):174–80.
140. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5):1124–36. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3769170/>.
141. Pang CY, Neligan P, Zhong A, He W, Xu H, Forrest CR. Effector mechanism of adenosine in acute ischemic preconditioning of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol* 1997; 273(3 Pt 2):R887-95.

142. Liu J, Gu Y, Guo M, Ji X. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases. *CNS Neurosci Ther* 2021; 27(8):869–82.
143. Farooqui W, Pommergaard HC, Rasmussen A. Remote ischemic preconditioning of transplant recipients to reduce graft ischemia and reperfusion injuries: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32(1):10–5. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955470X16301458>.
144. Ishida T, Yarimizu K, Gute DC, Korthuis RJ. Mechanisms of ischemic preconditioning. *Shock* 1997; 8(2):86–94.
145. Hanci V, Erol B, Bektaş S, Mungan G, Yurtlu S, Tokgöz H et al. Effect of dexmedetomidine on testicular torsion/detorsion damage in rats. *Urol Int* 2010; 84(1):105–11.
146. Arslan M, Metin Çomu F, Küçük A, Oztürk L, Yaylak F. Dexmedetomidine protects against lipid peroxidation and erythrocyte deformability alterations in experimental hepatic ischemia reperfusion injury. *Libyan J Med* 2012; 7.
147. Verhaar N, Pfarrer C, Neudeck S, König K, Rohn K, Twele L et al. Preconditioning with lidocaine and xylazine in experimental equine jejunal ischaemia. *Equine Vet J* 2021; 53(1):125–33.
148. Zhao B-Q, Wang S, Kim H-Y, Storrie H, Rosen BR, Mooney DJ et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med* 2006; 12(4):441–5.
149. Burda J, Danielisová V, Némethová M, Gottlieb M, Matiasová M, Domoráková I et al. Delayed postconditioning initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26(7-8):1141–51.
150. Nepper-Christensen L, Høfsten DE, Helqvist S, Lassen JF, Tilsted H-H, Holmvang L et al. Interaction of ischaemic postconditioning and thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2020; 106(1):24–32.
151. Bruchim Y, Kelmer E. Postoperative management of dogs with gastric dilatation and volvulus. *Top Companion Anim Med* 2014; 29(3):81–5.
152. Hellman S. Generation of equine enteroids and enteroid-derived 2D monolayers that are responsive to microbial mimics. *Vet Res* 2021; 52(1):108.
153. Stewart AS, Freund JM, Gonzalez LM. Advanced three-dimensional culture of equine intestinal epithelial stem cells. *Equine Vet J* 2018; 50(2):241–8.
154. Powell RH, Behnke MS. WRN conditioned media is sufficient for in vitro propagation of intestinal organoids from large farm and small companion animals. *Biol Open* 2017; 6(5):698–705.

155. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009; 459(7244):262–5.

156. Beaumont M, Blanc F, Cherbuy C, Egidy G, Giuffra E, Lacroix-Lamandé S et al. Intestinal organoids in farm animals. *Vet Res* 2021; 52(1):33.

5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kolikursachen nach Thoefner et al.....	3
Abbildung 2: Kolikursachen nach Curtis et al.....	3
Abbildung 3: Jejunum in HE-Färbung	8
Abbildung 4: Colon in HE-Färbung	9
Abbildung 5: Zellwandaufbau Gram-negativer Bakterien und Aufbau LPS	14
Abbildung 6: Equines Jejunum-Enteroid in HE-Färbung	25
Abbildung 7: Equines Colon-Organoid in HE-Färbung.....	25