

# Einsatz verschiedener nichtsteroidaler Antiphlogistika beim Kolikpatienten – Wo stehen wir heute?

Anna Wogatzki

Universität Giessen, Klinik für Pferde

**Zusammenfassung:** Schäden des Darmes durch Ischämie und Reperfusion infolge von Strangulationen des Darmes wie sie innerhalb eines Kolikgeschehens vorkommen können, führen zu inflammatorischen Reaktionen der betroffenen Darmsegmente mit einer Hochregulierung der COX-Isoformen. In der Koliktherapie werden NSAIDs, deren Angriffspunkt die Cyclooxygenase ist, zur Analgesie, Entzündungshemmung und Behandlung von Endotoxämien eingesetzt. Sie sind die am häufigsten eingesetzten Analgetika in der Tiermedizin und sie haben daher eine große Bedeutung. Die Wirkungen der verschiedenen NSAIDs sind unterschiedlich und aufgrund der Vor- und Nachteile muss bei jedem Patienten individuell evaluiert werden welches das geeignete NSAID zur Therapie sein kann. Hier werden die Grundprinzipien der Funktionsweise der nichtsteroidalen Antiphlogistika beleuchtet und die beim Pferd eingesetzten Medikamente dieser Gruppe aufgezeigt. In einer Literaturübersicht wird speziell auf die Auswirkungen auf die gastrointestinale Motilität und Kontraktilität, Regeneration der Darmbarrierefunktion, Ulcera, lokale und systemische Wirkungen der Cyclooxygenase Inhibition, Neutrophilen Infiltration, Cyclooxygenase-Regulierung und operativer Outcome sowie den paralytischer Ileus eingegangen. Diese Ausführungen werden mit Ergebnissen aus eigenen Studien weiter vertieft. In der Zukunft sollten Studien folgen, die die Effekte selektiver und nicht selektiver NSAIDs nach intravenöser in vivo Applikation weiter untersuchen, um Hilfestellungen in der Wahl eines geeigneten NSAIDs, besonders in der postoperativen Therapie nach Kolikoperationen, bieten zu können.

**Schlüsselwörter:** NSAID, Kolik, Koliktherapie, Analgetika, Schmerz, Schmerzmanagement, COX-Hemmer, Cyclooxygenase, Pferd

## Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colic-therapy

Injuries of the intestine caused by ischemia and reperfusion after strangulation leads to inflammatory reactions of the affected intestinal segment by an upregulation of the COX isoforms. The basic principles of the operation mode of NSAIDs are described and the drugs of this group, which are used in horses are presented. A literature-review focusses on the effects of NSAIDs on gastrointestinal motility and contractility, regeneration of the intestinal barrier function, ulcers, local and systemic effects of cyclooxygenase inhibition, neutrophil infiltration, cyclooxygenase regulatory as well as operative outcome and paralytic ileus. These explanations were deepened by results from own studies. In colic therapy, NSAIDs are applied in order to target the cyclooxygenase, being used for analgesia, anti-inflammatory and treatment of endotoxaemia. Motility disturbances of the intestine lead to severe complications and to death of the equine patients particularly in the post-operative stage. Because of different effects and resulting advantages and disadvantages an evaluation for each individual patient is necessary.

**Keywords:** NSAID, colic, colic-therapy, analgetics, pain, pain management, COX-inhibitors, cyclooxygenase, horse

**Zitation:** Wogatzki A. (2016) Einsatz verschiedener nichtsteroidaler Antiphlogistika beim Kolikpatienten - Wo stehen wir heute? Pferdeheilkunde 32, 508-514

**Korrespondenz:** Dr. Anna Wogatzki, Universität Giessen, Klinik für Pferde, Frankfurter Straße 108, 35392 Giessen; E-Mail: anna.wogatzki@vetmed.uni-giessen.de

## Einleitung

Kolik ist nach dem Alter die zweithäufigste Todesursache bei Pferden mit einer Gesamt mortalität von 7% (Tinker et al. 1997b, White 2006). Der Tod kann aus einer Strangulationsobstruktion des Darmes mit nachfolgender Störung der intestinalen Barrierefunktion, Endotoxämie, Hypovolämie und Schock resultieren (Tinker et al. 1997a). Nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) sind die am häufigsten eingesetzten Analgetika in der Tiermedizin und haben daher eine sehr große Bedeutung (Lonita und Brehm 2010). Sie wirken über die Hemmung der Entzündungsreaktion durch eine Inhibition des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Besonders bei orthopädischen Krankheitszuständen (Baller und Hendrickson 2002, Goodrich 2006), aber auch bei der Kolikbehandlung und dem postoperativen Schmerzmanagement finden NSAIDs in der Pferdemedizin Anwendung. Nichtsteroidale Antiphlogistika werden häufig genutzt um equine Kolikpatienten analgetisch zu versorgen

und die Symptome der Endotoxämie zu vermindern (Baskett et al. 1997). Die unterschiedlichen Wirkstoffe der Gruppe der NSAIDs unterscheiden sich stark in ihren biochemischen Eigenschaften, analgetischen Potential und ihrer Toxizität.

## Wirkungsort und Wirkungsweise

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind Medikamente, welche in der Lage sind die Entzündungskaskade zu hemmen (Moses und Bertone 2002). Die Entzündungsreaktion wird durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase bewirkt. Die Wirkung von NSAIDs ist sehr komplex und umfasst neben COX-abhängigen auch COX-unabhängige Effekte (Little et al. 2007b). Die wichtigsten COX-unabhängigen Angriffsziele der NSAIDs sind die Phosphatidylinositol 3'-kinase-gesteuerten Signalwege (PI3K), Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, PPAR $\gamma$ , NF $\kappa$ B, die mitogen aktivierenden Proteinkinase (MAPKs) und die Hitzeschockproteinantwort (HSP) (Little et al. 2007b).

Die COX und ihre Isoformen sind mit die am meisten studierten und erforschten Oxygenasen der Säugetiere. Sie katalysieren die bis-Dioxygenierung und Reduktion der Arachidonsäure zu Prostaglandin (PG) PGG<sub>2</sub> und PGH<sub>2</sub>. PGH<sub>2</sub> ist eine Ausgangssubstanz für weitere Hormone wie PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> und Thromboxan A<sub>2</sub>. Wirkungsort ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (Brookes und Costa 2006). Es sind drei Isoformen der COX bekannt, die hauptsächlich konstitutive COX-1, die vorwiegend induktive COX-2 und die COX-3, eine Variante der COX-1, die lediglich im Gehirn vorkommt und hier nicht näher betrachtet werden soll (Chandrasekharan et al. 2002). Das analgetische Potential entwickeln NSAIDs vorwiegend durch die lokale antiphlogistische Wirkung. Eine zentralnervöse analgetische Wirkung wurde für etliche COX-Hemmer nachgewiesen und kann aufgrund der ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften auch für Tiere angenommen werden. Gemein ist den NSAIDs die saure Struktur, die zu einer Akkumulation in entzündetem Gewebe und damit dort zu einer verstärkten Wirkung führt (Moses und Bertone 2002). Die hepatische Metabolisierung und renale Elimination stellt eine weitere Gemeinsamkeit aller NSAIDs dar (Baller und Hendrickson 2002).

Neben entzündlichen Reaktionen sind PG wichtig für eine Reihe von Prozessen, die zur Homeostase des Körpers beitragen. Dies sind die physiologischen Wirkungen der Prostaglandine im Magendarmtrakt und der Nieren. Beim Pferd kommt es hauptsächlich im Bereich des Gastrointestinaltraktes zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. So stellen die Nebenwirkungen Ulzera im gastrointestinalen Trakt in Zusammenhang mit Gastritis und Kolitis, Erosionen im Bereich der Maulschleimhaut, sekundäre Hypoproteinämie und Diarrhoe dar. Außerdem kann es zu Störungen in der Nierendurchblutung, als auch zu Gerinnungshemmungen kommen (Macallister et al. 1993, Read 1983, Reed et al. 2006).

Ursprünglich wurde postuliert, dass die COX-1 ausschließlich homeostatische und die COX-2 ausschließlich entzündungshemmende Funktionen aufweisen. Unterdessen weiß man, dass dieses Gebiet sehr komplex ist. Dennoch basieren die meisten Nebenwirkungen auf der Blockade beider relevanter Isoformen der COX, meist mit einer starken Affinität zur COX-1 und behindern damit physiologische Zellfunktionen in hohem Maße (Moses und Bertone 2002). Theoretisch kann es bei der Anwendung von präferenziellen und selektiven COX-2-Hemmern zu einer Minderung der beschriebenen unerwünschten Wirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes kommen (Ionita und Brehm 2010).

## Einteilung der NSAIDs

Zumeist erfolgt eine Einteilung der COX-Hemmer nach ihrer COX-Affinität. Hierzu wird ein Quotient aus der Dosis, welche benötigt wird, um die COX-1 zu hemmen und die nötig ist um die COX-2 zu hemmen, berechnet. Je höher dieser Quotientenwert desto höher ist dann auch die Selektivität des Wirkstoffes für die COX-2. Idealerweise wird dieser Test im Blut der zu untersuchenden Zielspezies durchgeführt weil COX-Selektivitäten starke speziesspezifische Unterschiede zeigen. Zusätzlich sollten Werte aus unterschiedlichen Testsystemen nur vorsichtig verglichen werden. Gemessen an der COX-Selektivität werden die NSAIDs empirisch in drei Gruppen unterteilt:

- Nicht selektive COX-Hemmer: Diese Gruppe beinhaltet die traditionellen COX-Hemmer. Ihre Affinität ist zu COX-1 höher als für COX-2 und sie weisen daher die höchste Toxizität auf (Baller und Hendrickson 2002). Vertreter dieser Gruppe sind Phenylbutazon, Flunixin-Meglumin und Ketoprofen.
- Präferenzielle COX-2 Hemmer: Hier kommt es zu einer Hemmung beider Enzyme in fast gleichem Maße. Jedoch kommt es bei ihnen zu einer stärkeren Blockade der COX-2 als bei den Vertretern der ersten Gruppe, hieraus resultieren auch weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In diese Gruppe gehören unter anderem Meloxicam und Carprofen, welche häufig in der Pferdemedizin eingesetzt werden (Baller und Hendrickson 2002, Goodrich 2006, Toutain und Chester 2004).
- Selektive COX-2 Hemmer: Hier besteht eine wesentlich höhere Affinität zur COX-2 als zur COX-1. Vertreter stellen beispielsweise Firocoxib, Deracoxib und Valdecoxib dar.

Welche NSAIDs uns in Deutschland zu Verfügung stehen, zeigt die Tabelle 1

## Wirkungen der NSAIDs auf den Kolikpatienten

### Viszerale Analgesie und Entzündungshemmung

Das COX-2 selektive Firocoxib bewirkte eine effektive viszerale Analgesie bei Pferden, die einer experimentellen Ischämie mit anschließender Reperfusion des Jejunums unterzogen wurden (Cook et al. 2009a). Auch konnte bei den mit Firocoxib behandelten Probanden ein signifikanter Anstieg des TER (transepithelialer Widerstand) am ischämisch geschädigten Jejunum mit einer vollständigen Regeneration der Darmbarrierefunktion 18 Stunden nach Beendigung der Ischämie festgestellt werden (Cook et al. 2009a). Zudem konnte keine signifikante Erhöhung der Permeabilität für LPS (Lipopolysaccharide) festgestellt werden (Cook et al. 2009a).

### Endotoxämie

Traditionell gilt Flunixin-Meglumin als ein wichtiges Medikament in der Endotoxämie-therapie der equinen Kolikpatienten (Shuster et al. 1997) und ist in der Lage eine effektive Reduktion der endotoxininduzierten Synthese von Prostaglandinen im Plasma zu bewirken (Bottoms et al. 1982, Semrad et al. 1987, Baskett et al. 1997). Die Applikation von Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KGW (Körpergewicht)) bewirkt eine signifikante Prävention der durch Endotoxine verursachten hämodynamischen Veränderung. Insbesondere werden der Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks und eine periphere Vasodilatation durch die Applikation von Flunixin-Meglumin verhindert, die Folge ist eine verbesserten Versorgung der Organe (Bottoms et al. 1981, 1982). Das klinisch gemessene Allgemeinbefinden verbessert sich bei der Applikation von Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KGW) stark. Zu beobachten ist hierbei nach einem initialen Anstieg eine signifikante Reduktion von Tachykardie und Tachypnoe, Rektaltemperatur und Hämatokrit (King und Gerring 1989, Baskett et al. 1997). Auch konnte eine Studie zeigen, dass Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg KGW) zu einer signifikanten Antagonisierung der durch Endotoxine verursachten Unterbrechung von Magen-, Dünn- und Dickdarmmotilität führt (King und Gerring 1989). NSAIDs sind demnach gut geeignet um Kolik-

symptome wie Schmerz und Endotoxämie zu behandeln. Beim Einsatz von NSAIDs bei unklarer Diagnose muss jedoch immer die Gefahr der Maskierung bedacht werden.

#### Auswirkungen auf die gastrointestinale Motilität und Kontraktilität

In einer Studie von Menozzi et al. im Jahre 2009 wurde der Effekt selektiver und nicht-selektiver COX-Hemmer auf die

Dünndarmkontraktilität bei Pferden untersucht. Dafür wurden Gewebestreifen des Ileums *in vitro* in Organbädern beobachtet. Die nicht-selektiven NSAIDs Indomethacin und Flunixin-Meglumin zeigten bis zu einer Konzentration von 0,1 µM keine maßgeblichen Effekte. Erst in höheren Konzentrationen zeigte Flunixin-Meglumin eine signifikante Reduktion der tonischen Kontraktion, während Indomethacin keinen Effekt auf diesen Parameter zeigte. Weder Flunixin-Meglumin noch Indomethacin veränderten signifikant die Amplitude der Kontraktionswellen.

**Tab. 1** Pharmakologische Übersicht über für die Pferdepraxis zugelassene NSAIDs mit Relevanz für den equinen Kolikpatienten (Tabelle modifiziert nach Hopster 2012)

Wirkstoff	COX-Selektivität	Handelsname	Dosierung	Zugelassene Indikationen (in Deutschland)
Acetylsalicylsäure	nicht-selektiv	ASS® Aspirin®	Oral: 19 mg/kg 1 × täglich über 7 bis 10 Tage (Lees 1987); i.v.: 15 - 100 mg/kg (Robinson und Sprayberry 1997)	in Deutschland nicht für das Pferd zugelassen
Firocoxib	COX-2 selektiv	Equioxx®	Oral: 0,1 mg/kg 1xtgl. über maximal 14 Tage i.v.: 0,09 mg/kg 1xtgl.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis / Arthrose</li> </ul>
Flunixin	nicht-selektiv	Cronyxin® RPS, Finadyne® Flunidal® Meflosyl® Parafloxin RPS®	Oral oder i.v.: 1,1 mg/kg 1-2xtgl. (Orthopädie: über 3-5 Tage; Kolik: einmalig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute und subakute entzündliche Erkrankungen und Schmerzen des Bewegungsapparates</li> <li>kolikbedingten Schmerzzuständen</li> </ul>
Ketoprofen	nicht-selektiv	Romefen® Ketoprosol®	i.v.: 2,2 mg/kg 1xtgl. über 3-5 Tage; bei Kolik: 1-2xtgl.	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute, schmerzhafte Entzündungszustände des Bewegungsapparates</li> <li>Kolikbehandlung</li> </ul>
Meloxicam	präferenziell COX-2	Emdocam® Metacam® Rheumocam® Melosolute®	Oral oder i.v.: 0,6 mg/kg 1xtgl. über max. 14 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entzündung und Schmerzen bei akuten und chronischen Erkrankungen des Bewegungsapparates</li> <li>Kolikschmerzen</li> </ul>
Metamizol	zentral? nicht sicher geklärt	Metamizol WDT® Metapyrin® Novacen® Novalgin® Vetalgin® Novaminsulfon®	streng intravenös! 20-50 mg/kg IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerzbehandlung bei Kolik</li> <li>Fieber</li> <li>sonstige spastische Zustände des Gastrointestinaltrakts (bspw. Schlundverstopfung)</li> </ul>
Phenylbutazon	nicht-selektiv	Butasan Oraldoser® Equipalazone® Equipalazone® Pulver Hippopalazon® Phenylbutarium® Phenylbutazon-Gel® Phenylbutazon-Injektion® Phenylbutazon-Injektionslös. 20%®	Oral: 1. Tag 4 mg/kg 2×tgl., 2.-5. Tag 2 mg/kg 2×tgl., anschließend 2 mg/kg 1×tgl.; i.v.: 1. Tag 4 mg/kg verteilt auf 3 Einzeldosen, max. 4 g/Tier tgl., Behandlungsdauer max. 5 Tage.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entzündliche Schwellungen</li> <li>entzündlich-schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparates</li> </ul>
Suxibuzon	Prodrug nicht-selektiv	Danilon®	Pferd: 12,5 mg/kg 1xtgl. für 2d, anschließend 6,25mg/kg 1xtgl. für 3d; danach 3,1 mg/kg 1xtgl. Pony: 6,25mg/kg 1xtgl. für 2d, anschließend 3,1 mg/kg 1xtgl. 3d	Entzündliche Erkrankungen und Schmerzen des Bewegungsapparates
Vedaprofen	nicht-selektiv	Quadrisol®	Oral: Initialdosis = 2 mg/kg gefolgt von Erhaltungsdosis = 1 mg/kg 2xtgl.	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates</li> <li>Gewebstraumen (verletzungsbedingt und chirurgisch)</li> <li>Kolikschmerzen</li> </ul>

Die COX-2 selektiven Inhibitoren Celecoxib, DUP-398 und NS-697 hingegen zeigten eine dosisabhängige Hemmung sowohl der tonischen Kontraktion als auch der spontanen Motilitätsamplitude. Zu einer signifikanten Beeinflussung der elektrisch stimulierten Kontraktionen kam es nicht. Als mögliche Gründe für dieses Ergebnis diskutierten die Autoren eine eher limitierte Rolle der Prostaglandine bei der Kontrolle der equinen intestinalen Motilität *in vitro*, da eine *In vitro*-Zugabe von PG keinen Effekt erzielte. Die unterschiedlichen Messergebnisse bei nichtselektiven NSAIDs könnten auf eine von der COX-Inhibition unabhängige, direkte Interaktion der Wirkstoffe mit der kontraktilen Einheit begründet sein. Die hemmenden Effekte der COX-2 selektiven NSAIDs könnten auf eine Mitbeteiligung der COX-2-Isoform an der equinen intestinalen Motilität zurückzuführen sein (Menozzi et al. 2009).

In einer anderen Studie hatten Flunixin und Metamizol keinen Effekt auf die mechanische oder myoelektrische Aktivität des Jejunums und der Beckenflexur bei darmgesunden Ponys (Lowe et al. 1980, Adams et al. 1984). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls, dass nichtselektive NSAIDs wie Flunixin-Meglumin und Metamizol keinen Effekt auf die *in vivo* Motilität des Jejunums bei Ponys hatten (Kohn und Muir 1988).

Die *In vitro*-Zugabe von Flunixin-Meglumin zu Muskelproben des dorsalen und ventralen Kolons sowie der Beckenflexur führte in einer Studie zu einer Reduktion der Kontraktionskraft. Der Effekt variierte bezüglich der Stärke bei der Zirkulär- und Longitudinalmuskelschicht in Abhängigkeit von der Lokalisation im Kolon (van Hoogmoed et al. 2000). Andere nichtspezifische NSAIDs, wie Phenylbutazon, induzierten in diesen Studien ebenfalls eine konzentrationsabhängige Erniedrigung der kontraktilen Aktivität in Relation zu den Werten der Basalfrequenz im dorsalen Kolon, ventralen Kolon und in der Beckenflexur (van Hoogmoed et al. 1999, 2000). Diesen Studien zufolge könnte eine Langzeittherapie mit NSAIDs zu einer Prädisposition dieser Pferde für Motilitätsstörungen im Besonderen im Kolon und zu einer dadurch bedingten Impaktbildung führen. *In vivo*-Untersuchungen anderer Studien ergaben keinen signifikanten Effekt von NSAIDs auf die Motilität des Dickdarmes (Adams et al. 1984, Lester et al. 1998b, Roger und Ruckebusch 1987, Lowe et al. 1980).

COX-2 präferenzielle NSAIDs, wie das Pro-Pharmakon Nabumeton und nichtselektive COX-Inhibitoren wie Indomethacin, hatten einen dosisabhängigen hemmenden Effekt auf die *in vitro* Kontraktilität des ventralen und dorsalen Kolons in einer weiteren Studie (van Hoogmoed et al. 2002). Indomethacin zeigte dabei einen stärker hemmenden Effekt. Das COX-2 selektive Etodolac zeigte in der gleichen Studie erst in hohen Dosierungen einen inhibitorischen Effekt auf die Darmmuskulatur *in vitro*. Etodolac hatte hier einen signifikant niedrigeren inhibitorischen Effekt auf die Kontraktilität als Nabumeton und Indomethacin. Klinischen Eindrücken zufolge kam es nach NSAID Applikationen häufiger zu Obstipationen im Dickdarm bei equinen Patienten (Ross et al. 1985). Widersprüchlich dazu stehen neuere Ergebnisse von Studien: Durch die Hemmung der Cyclooxygenase wurde die Synthese von Prostaglandinen, welche bei der Pathogenese des paralytischen Ileus eine Rolle spielen könnten, deutlich verringert. Demnach könnte die Applikation von NSAIDs, durch die Verringerung der Synthese der Entzündungsmediatoren, welche die glatte Muskulatur in ihrer Kontraktilität inhibieren,

die Motilität des Gastrointestinaltraktes fördern bzw. aufrecht erhalten (Hardy und Rakestraw 2002).

Die Ergebnisse einer eigenen Studie (Wogatzki et al. 2016) zum Effekt von NSAIDs (Flunixin und Firocoxib) auf die *in vitro* Kontraktilität von durch Ischämie und Reperfusion geschädigtem, equinen Jejunum stellten sich folgendermaßen dar: Nach der *in vitro* Applikation von Flunixin bei den Longitudinalmuskelseifen kam es bei der Frequenz nicht zu signifikanten Effekten. Amplitude und mittlere Kraft wurden durch die *in vitro* Zugabe von Flunixin auf etwa das Niveau der Kontrolle (bei höchster Wirkstoffkonzentration) reduziert. Bei den Zirkulärmuskelseifen führte die *In vitro*-Flunixingabe in der höchsten Dosierung zu einer signifikanten Reduktion der Frequenz, der Amplitude und der mittleren Kraft unter die Werte der Kontrolle. Die Kontraktilitätsmessungen erfolgten *in vitro* durch Einspannung der Muskelseifen in Organbädern und Verbindung mit einem Kraftaufnehmer. Da der hemmende Effekt nur bei der höchsten Wirkstoffkonzentration und auch nur bei der *In vitro*-Applikation auftrat, ist ein toxikologischer Effekt sehr wahrscheinlich, *in vivo* werden diese Gewebekonzentrationen bei der vom Hersteller empfohlenen Dosierung vermutlich nie erreicht. Ebenso muss der direkte Gewebekontakt, der bei *In vitro*-Applikation erfolgt und so nicht auf die *in vivo* Situation übertragbar ist, als mögliche Erklärung der Ergebnisse in Betracht gezogen werden. Firocoxib zeigte nach der *in vitro* Applikation in den drei gemessenen Parametern (Frequenz, Amplitude und mittlere Kraft) sowohl in den Longitudinal- als auch Zirkulärmuskelseifen keine signifikanten Unterschiede zu der unbehandelten Ischämie und Reperfuionsprobe.

Nach der *In vivo*-Applikation der Wirkstoffe konnten hingegen folgende Ergebnisse beobachtet werden: Bei den Longitudinalmuskelseifen führte die *In vivo*-Applikation von Flunixin-Meglumin bei den durch Ischämie und Reperfusion geschädigten Proben zu einer signifikanten Steigerung der Frequenz im Vergleich zu den Proben mit der Applikation von Firocoxib und der Kontrollproben. Die Amplitude der Longitudinalmuskelseifen wurde durch die Applikation von Firocoxib bei den geschädigten Proben im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant gesteigert. Die mittlere Kraft nach Flunixin-Meglumin- und Firocoxib-Applikation bei den geschädigten Proben unterschied sich nicht signifikant voneinander. War aber höher als die der ungeschädigten Kontrolle und die der ungeschädigten Proben nach Flunixin-Meglumin- und Firocoxib-Applikation. Bei den Zirkulärmuskelseifen zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt eine signifikant höhere Frequenz der geschädigten Proben mit Flunixin-Meglumin im Vergleich zu den Kontrollproben. Signifikante Unterschiede bezüglich der Amplitude aller Proben lagen nicht vor. Die mittlere Kraft war bei den mit Flunixin-Meglumin behandelten Ischämie und Reperfuionsproben signifikant höher als die der anderen Proben. Die ungeschädigte Probe mit Flunixin-Megluminbehandlung zeigte die geringste mittlere Kraft. Zusammengefasst scheint es eine kontraktilitätssteigernde Wirkung durch Flunixin-Meglumin am durch Ischämie und Reperfusion geschädigten, equinen Jejunum zu geben. Diese Ergebnisse sind aufgrund des Applikationsweges, der zunächst intravasalen Verteilung im Körper und Konzentrationen im Gewebe einem Einsatz bei einem tatsächlichen equinen Kolikpatienten wesentlich näher und daher leichter auf die *In vivo*-Situations eines an Kolik erkrankten Pferdes übertragbar. Dennoch sind auch diese Ergebnisse nicht einfach extrapolierbar, da in

vitro nur die Kontraktilität aber nicht die gerichtete Motilität gemessen werden konnte (Wogatzki et al. 2016).

Über die Auswirkungen des NSAID Einsatzes auf die gastro-intestinale Motilität kann zusammenfassend gesagt werden, dass In vitro-Studien eher auf kontraktilitätshemmende Effekte von NSAIDs hindeuten, dies kontrastiert mit In vivo-Studien und den klinischen Eindrücken. Insgesamt ist die Evidenzlage im Moment deshalb als noch unklar einzustufen.

#### *Regeneration der Darmbarrierefunktion*

Prostaglandine haben eine wichtige Funktion für die Wiederherstellung der Darmbarriere. Im Dünndarm scheinen besonders die Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> involviert zu sein. Der transepitheliale Widerstand (TER) wird oft zur Beurteilung der Integrität der Darmbarriere hinzugezogen. Eine Studie am ischämisch geschädigten Schweineileum hat einen synergistischen Effekt der Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> bei der Wiederherstellung der Darmbarriere durch die Zunahme des transepithelialen Widerstandes (TER) festgestellt (Blikslager et al. 1997). Bei alleiniger Gabe von PGE<sub>2</sub> oder PGI<sub>2</sub> konnte nur eine sehr moderate Erhöhung des TER beobachtet werden (Blikslager et al. 1997). Die Erholung der Darmbarriere scheint dabei auf den Wiederverschluss der durch Ischämie vergrößerten Interzellulär-Räume zurückführbar zu sein. Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es bei Applikation des nicht selektiven NSAIDs Indomethacin bei mehr als 75% der Tight-junctions zu einer Erweiterung kommt. Diese Erweiterung ist bei Gabe der Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> nur selten zu beobachten (Blikslager et al. 1999). Ähnliche Ergebnisse zeigen Ischämie-Studien am equinen Jejunum. Dort kommt es nach Gabe des nicht selektiven NSAID Flunixin-Meglumin zu einer Hemmung der PGE<sub>2</sub>- und PGI<sub>2</sub>-Produktion und zu einer Hemmung der Erholung der Darmwandbarriere, gemessen am TER. Bei Applikation des selektiven NSAIDs Etodolac werden ein signifikanter Anstieg von PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> sowie eine signifikante Zunahme des TER beobachtet (Campbell und Blikslager 2000). Ebenfalls am equinen Jejunum wird eine erhöhte Darmpermeabilität nach der Applikation des nicht selektiven NSAIDs Flunixin-Meglumin beobachtet, die bei der Zugabe von PGE<sub>1</sub> nicht mehr beobachtet werden konnte (Tomlinson und Blikslager 2005). In Ischämie-Reperfusionstudien an der Tunica mucosa des Jejunums von Pferden zeigte sich bei den mit Flunixin-Meglumin behandelten Probanden eine Hemmung der Regeneration der Darmbarriere (Campbell und Blikslager 2000, Tomlinson et al. 2004, Tomlinson und Blikslager 2005, Cook et al. 2009a). Die Gabe von Flunixin-Meglumin beeinträchtigt hingegen die Regeneration der Darmbarriere im ischämisch geschädigten Dickdarm nicht (Matyjaszek et al. 2009). In einer In vitro-Studie, in der das rechte dorsale Kolon mit hypochloriger Säure geschädigt wurde, führten die beiden nicht selektiven NSAIDs Indomethacin und Phenylbutazon zu keiner Hemmung der Regeneration der Mucosa (Rötting et al. 2004). Die Studienergebnisse deuten demnach auf Unterschiede zwischen equinem Dün- und Dickdarm in Bezug auf die Reaktion auf unterschiedliche NSAIDs hin. Ischämie-Studien mit selektiven NSAIDs am equinen Jejunum kamen zu unterschiedlichen Resultaten. Beim Einsatz selektiver NSAIDs (Etodolac/Deracoxib) kam es ebenfalls zu einer Hemmung der Regeneration der Darmbarriere (Tomlinson et al. 2004, Tomlinson und Blikslager 2005).

Andere Studien hingegen konnten nach Gabe eines selektiven NSAIDs (Meloxicam, Firocoxib, Robenacoxib, Etodolac) keine Erniedrigung der TER und daraus rückschließend auch keine Hemmung der Regeneration der Darmbarriere nach ischämischer Schädigung beobachten (Campbell und Blikslager 2000, Little et al. 2007b, Cook et al. 2009a, Marshall et al. 2011). Mehrere Studienautoren schlagen deshalb vor für die Koliktherapie des Pferdes den selektiveren NSAIDs den Vorrang vor Flunixin-Meglumin zu geben.

Zusammenfassend kann es beim NSAID-Einsatz es zu Verzögerungen und Hemmungen in der Regeneration der Darmbarrierefunktion kommen. Hierbei scheint die Störung der Wiederherstellung bei dem Einsatz nichtselektiver NSAIDs größer zu sein.

#### *Ulcera*

Im Gastrointestinaltrakt gesunder Tiere kommt es nur bei einer gleichzeitigen Hemmung der COX-1 und COX-2 zu hämorrhagischen Erosionen im Magen (Wallace et al. 2000; Gretzer et al. 2001) und Dünndarm (Tanaka et al. 2002a, b). Bei alleiniger Hemmung der COX-1 oder COX-2 werden diese nicht beobachtet. Bei Ratten kann bei induzierter Kolitis ein deutlicher Anstieg der induzierbaren COX-2 beobachtet werden. Erfolgt nun eine Behandlung der Tiere mit einem selektiven COX-2-Inhibitor, kommt es zu einer Verschlimmerung der Kolitis, die bei Applikation eines selektiven COX-2-Inhibitors über eine Woche zum Durchbruch des Darms führt (Reuter et al. 1996). Auch bei der Behandlung von Ratten mit Magenerosionen mit einem selektiven COX-2-Hemmer kommt es zu einer verzögerten Heilung der Magenerosionen (Schmassmann et al. 1998). Die Studien deuten auf eine essentielle Rolle der durch COX-2 synthetisierten Prostaglandine hin. Zudem kommt es zu einer interessanten Regulation der COX-2 bei der Hemmung der COX-1. Die Hemmung der COX-1 infolge des Einsatzes eines nicht selektives NSAID oder eines selektiven COX-1-Inhibitors führt bei Ratten zu einer Erhöhung der COX-2-mRNA-Expression in der Magen- und Dünndarmmucosa (Tanaka et al. 2001, 2002b). Dieser Anstieg der COX-2 resultiert vermutlich aus dem durch die COX-1-Hemmung verursachte Prostaglandindefizit und die COX-2 dient der Kompensation dieses Defizits (Tanaka et al. 2001). Bei Ratten kommt es bei selektiver Hemmung der COX-1 zu einer Reduktion des Blutflusses in der Magenmucosa (Wallace et al. 2000), was auch beim Menschen in Magen und Dünndarm festgestellt werden konnte (Taha et al. 1993). Veränderungen im Gastrointestinaltrakt bei Ratten wie Magenerosionen (Wallace et al. 2000) und Dünndarmläsionen (Tanaka et al. 2002b, Takeuchi et al. 2003) konnten nach nichtselektiver NSAID-Gabe (Indomethacin) beobachtet werden. Die Forschungsgruppe um Monreal stellten 2004 bei Pferden, die über zwei Wochen mit Phenylbutazon behandelt wurden Magenerosionen im Bereich der Pars glandularis fest. Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Einsatz sowohl von nichtselektiven als auch selektiven NSAIDs zu Ulcera führen kann.

#### *Lokale und systemische Wirkungen der COX-Inhibition*

Die intravenöse Gabe von Flunixin-Meglumin führt zu einer Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdruckes und zu

einem erhöhten intestinalen vaskulären Widerstand. Den jejunalen Blutfluss reduziert die Gabe von Flunixin signifikant eine Stunde nach Applikation. Die intestinale Motilität, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und der Sauerstoffverbrauch werden durch Flunixin nicht beeinflusst (Stick et al. 1988). NSAIDs haben demnach auch systemische Kreislaufwirkungen.

#### Neutrophilen Infiltration und COX-Regulierung

Bei mechanischer Manipulation der Serosa des equinen Kolons wurde ein signifikanter Anstieg an neutrophilen Granulozyten in der zirkulären Muskelschicht im Vergleich zur Kontrollprobe festgestellt. In der Längsmuskelschicht kam es zu keiner signifikanten Zunahme der neutrophilen Granulozyten (Hopster-Iversen et al. 2011). In einer weiteren Studie konnte nach experimenteller Ischämie und Reperfusion ein deutlicher Anstieg der COX-2-Expression im Vergleich zu der ungeschädigten Jejunumproben festgestellt werden (Franz et al. 2013). Zudem kam es nach Ischämie und Reperfusion zu einem signifikanten Anstieg der Infiltration mit neutrophilen Granulozyten im Vergleich zu ungeschädigten Proben. Die In vivo-Applikation der NSAIDs Flunixin-Meglumin und Firocoxib zeigte in Ischämie- und Reperfusionsgeschädigten Proben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der neutrophilen Infiltration untereinander. Eine Schädigung im Darm führt demnach zu einer erhöhten COX-2 Expression und Neutrophilen Infiltration.

#### Operatives Ergeniss und postoperativer Ileus

In einer Untersuchung von Naylor et al. (2014) wurden Flunixin-Meglumin und Meloxicam im post operativem Management von 60 Pferden mit strangulierenden Dünndarm Läsionen verglichen. Die Pferde waren alle einer medianen Laparotomie unterzogen worden und erhielten 1,1 mg/kg Körpergewicht Flunixin-Meglumin oder 0,6 mg/kg Körpergewicht Meloxicam i.v. alle 12 Stunden. Verglichen wurden operatives Resultat sowie klinische- und Laborparameter, die auf endotoxämisches Geschehen hinweisen. Die Gesamtüberlebensrate betrug 81%. Unterschiede bezüglich der Überlebensrate oder der Inzidenz eines postoperativen Ileus beider Gruppen gab es nicht. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Plasma Lipopolysaccharide (LPS) Konzentration in beiden Gruppen festgestellt werden. Jedoch kam es zu einer signifikant höheren Infiltration mit Neutrophilen in der Gruppe der mit Meloxicam als der mit Flunixin-Meglumin Behandelten. Auch zeigten die Pferde im verblindeten Schmerzscore mehr Anzeichen für Schmerzen in der Meloxicamgruppe als in der mit Flunixin-Meglumin behandelten Gruppe. Die Autoren kamen zu der Annahme, dass die Wahl eines selektiven oder nichtselektiven NSAIDs den klinischen Outcome und die Inzidenz eines paralytischen Ileus bei Pferden mit strangulierenden Dünndarm Läsionen als Kolikursache nicht beeinflusst. Die Wahl des eingesetzten NSAIDs beeinflusst also offenbar das operative Ergebnis und die Inzidenz eines paralytischen Ileus nicht.

Aufgrund oben detailliert beschriebener Untersuchungsergebnisse und den aufgezählten Vor- und Nachteile verschiedener NSAIDs ist es im Moment nicht möglich eine allgemein gültige Empfehlung bezüglich der Wahl eines geeigneten

NSAIDs in der Koliktherapie zu geben. Zusätzlich ist bekannt, dass beim Menschen und beim Kleintier der analgetische Effekt, sowie die Nebenwirkungen starke individuelle Unterschiede zeigen. Deshalb muss bei jedem individuellen Fall die Wahl des NSAID aufgrund seiner Vorzüge und Risiken getroffen werden. Weiterführende Forschung in diesem Bereich in Form von Motilitätsstudien, Ermittlung des analgetischen Potentials mit Hilfe geeigneter Schmerzscores und Langzeitstudien wäre daher interessant und sinnvoll.

#### Literatur

- Adams S. B., Lamar C. H., Mast J. (1984) Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: Effect of six drugs. *Am. J. Vet. Res.* 45, 795-799
- Baller L. S., Hendrickson D. A. (2002) Management of equine orthopedic pain. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 117-131
- Baskett A., Barton M. H., Norton N., Anders B., Moore J. N. (1997) Effect of pentoxifylline, flunixin meglumine, and their combination on a model of endotoxemia in horses. *Am. J. Vet. Res.* 58, 1291-9
- Blikslager A. T., Roberts M. C., Rhoads J. M., Argenzio R. A. (1997) Prostaglandins I2 and E2 have a synergistic role in rescuing epithelial barrier function in porcine ileum. *J. Clin. Invest.* 100, 1928-1933
- Blikslager A. T., Roberts M. C., Argenzio R. A. (1999) Prostaglandin-induced recovery of barrier function in porcine ileum is triggered by chloride secretion. *Am. J. Physiol.* 276, G28-36
- Bottoms G., Fessler J., Roesel O., Moore A., Frauenfelder H. (1981) Endotoxin-induced hemodynamic changes in ponies: effects of flunixin meglumine. *Am. J. Vet. Res.* 42, 1514-1518
- Bottoms G., Templeton C., Fessler J., Johnson M., Roesel O. (1982) Thromboxane, prostaglandin I2, and the haemodynamic changes in equine endotoxic shock. *Am. J. Vet. Res.* 43, 999-1002
- Brookes S. J. H., Costa M. (2006) Functional histoanatomy of the enteric nervous system. in: *Physiology of the Gastrointestinal tract* 4. Auflage, Elsevier, Oxford, S. 577-602
- Campbell N. B., Blikslager A. T. (2000) The role of cyclooxygenase inhibitors in repair of ischaemic-injured jejunal mucosa in the horse. *Equine Vet. J. Suppl.* 32, 59-64
- Chandrasekharan N. V., Dai H., Roos K. L., Evanson N. K., Tomsik J., Elton T. S., Simmons D. L. (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 13926-13931
- Cook V. L., Meyer C. T., Campbell N. B., Blikslager A. T. (2009) Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *Am. J. Vet. Res.* 70, 992-1000
- Goodrich L. R. (2006) Osteomyelitis in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 22, 389-417
- Franz S. (2013) Effekt selektiver und nicht selektiver nichtsteroidaler Antiphlogistika auf die Entzündungsreaktion von durch Ischämie und Reperfusion geschädigtem equinen Jejunum. *Diss. Med. Vet. hannover*, [http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/franz\\_ws13.pdf](http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/franz_ws13.pdf)
- Gretzer B., Maricic N., Respondek M., Schuligoi R., Peskar B. M. (2001) Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. *Br. J. Pharmacol.* 132, 1565-1573
- Hardy J., Rakestraw P. C. (2002) Postoperative management for colics. *Clin. Tech. Equine Pract.* 1, 188-197
- Hopster K. (2012) Pharmakologische Übersicht über für die Pferdepraxis zugelassene NSAIDs. *Pferdespiegel* 2012
- Hopster-Iversen C., Hopster K., Staszyc C., Rohn K., Freeman D., Rötting A. K. (2011) Influence of mechanical manipulations on the local inflammatory reaction in the equine colon. *Equine Vet. J. Suppl.* 39, 1-7
- Ionita J. C., Brehm W. (2010) In der Pferdeorthopädie eingesetzte NSAIDs – ein Überblick. A current review of the NSAIDs used in equine orthopedy. *Pferdespiegel* 13, 116-123

- King J. N., Gerring E. L. (1989) Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone. *Equine Vet. J. Suppl.* 7: 38-42
- Kohn C. W., Muir W. W. (1988) Selected aspects of the clinical pharmacology of viszeral analgetics and gut motility modifying drugs in the horse. *J. Vet. Int. Med.* 2, 85-91
- Lester G. D., Merritt A. M., Neuwirth L., Vetro-Widenhouse T., Steible C., Rice B. (1998b) Effect of  $\alpha$ -2-adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am. J. Vet. Res.* 59, 320-327
- Little D., Jones S. L., Blikslager A. T. (2007b) Cyclooxygenase (COX) inhibitors and the intestine. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 367-377
- Lowe J. E., Sellers A. F., Brondum J. (1980) Equine pelvic flexure impaction. A model used to evaluate motor events and compare drug response. *Cornell Vet.* 70, 401-412
- Macallister C. G., Morgan S. J., Borne A. T., Pollet R. A. (1993) Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202, 71-77
- Marshall J. F., Bhatnagar A. S., Bowman S. G., Howard C. M., Morris N. N., Skorich D. A., Redding C. D., Blikslager A. T. (2011) Evaluation of the cyclooxygenase selectivity of robenacoxib and its effect on recovery of ischemia-injured jejunal mucosa in horses. *Am. J. Vet. Res.* 72, 226-232
- Matyjaszek S. A., Morton A. J., Freeman D. E., Grosche A., Polyak M. M., Kuck H. (2009) Effects of flunixin meglumine on recovery of colonic mucosa from ischemia in horses. *Am. J. Vet. Res.* 70, 236-246
- Menozi A., Pozzoli C., Poli E., Dacasto M., Giantin M., Lopparelli R. M., Passeri B., Zullian C., Gobetti T., Bertini S. (2009) Effects of nonselective and selective cyclooxygenase inhibitors on small intestinal motility in the horse. *Res. Vet. Sci.* 86, 129-135
- Monreal L., Sabate D., Segura D., Mayos I., Homedes J. (2004) Lower gastric ulcerogenic effect of suxibuzone compared to phenylbutazone when administered orally to horses. *Res. Vet. Sci.* 76, 145-149
- Moses V. S., Bertone A. L. (2002) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 21-37
- Naylor R. J., Taylor A. H., Knowles E. J., Wilford S., Linnenkohl W., Mair T. S., Johns I. C. (2014) Comparison of flunixin meglumine and meloxicam for post operative management of horses with strangulating small intestinal lesions. *Equine Vet. J.* 46, 427-34
- Read W. K. (1983) Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. *Vet. Pathol.* 20, 662-669
- Reed S. K., Messer N. T., Tessman R. K., Keegan K. G. (2006) Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *Am. J. Vet. Res.* 67, 398-402
- Reuter B. K., Asfaha S., Buret A., Sharkey K. A., Wallace J. L. (1996) Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J. Clin. Invest.* 98, 2076-2085
- Rötting A. K., Freeman D. E., Constable P. D., Eurell J. A., Wallig M. A. (2004) Effects of phenylbutazone, indomethacin, prostaglandin E<sub>2</sub>, butyrate, and glutamine on restitution of oxidant-injured right-dorsal colon of horses in vitro. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1589-1595
- Roger T., Ruckebusch Y. (1987) Pharmacological modulation of postprandial colonic motor activity in the pony. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 10, 273-282
- Ross M. W., Martin B. B., Donawick W. J. (1985) Cecal perforation in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187, 249-253
- Schmassmann A. B. M., Peskar C., Stettler C., Netzer P., Stroff T., Flogerzi B., Halter F. (1998) Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats. *Br. J. Pharmacol.* 123, 795-804
- Semrad S. D., Hardee G. E., Hardee M. M., Moore J. N. (1987) Low dose Flunixin meglumine: Effects on eicosanoid production and clinical signs induced by experimental endotoxaemia in horses. *Equine Vet. J.* 19, 201-206
- Shuster R., Traub-Dargatz J., Baxter G. (1997) Survey of diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine and the American College of Veterinary Surgeons regarding clinical aspects and treatment of endotoxemia in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 87-92
- Stick J. A., Arden W. A., Chou C. C., Parks A. H., Wagner M. A. (1988) Effects of flunixin meglumine on jejunal blood flow, motility, and oxygen consumption in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 49, 1173-1178
- Taha A. S., Angerson W., Nakshabendi I., Beekman H., Morran C., Sturrock R. D., Russell R. I. (1993) Gastric and duodenal mucosal blood flow in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs-influence of age, smoking, ulceration and *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 7, 41-45
- Takeuchi K., Tanaka A., Ohno R., Yokota A. (2003) Role of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *J. Physiol. Pharmacol.* 54 Suppl 4, 165-182
- Tanaka A., Araki H., Komoike Y., Hase S., Takeuchi K. (2001) Inhibition of both COX-1 and COX-2 is required for development of gastric damage in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Physiol.* 95, 21-27
- Tanaka A., Hase S., Miyazawa T., Ohno R., Takeuchi K. (2002a) Role of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibition in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage in rats: relation to various pathogenic events. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303, 1248-1254
- Tanaka A., Araki H., Hase S., Komoike Y., Takeuchi K. (2002b) Up-regulation of COX-2 by inhibition of COX-1 in the rat: a key to NSAID-induced gastric injury. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16, 90-101
- Tinker M. K., White N. A., Lessard P., Thatcher C. D., Pelzer K. D., Davis B., Carmel D. K. (1997b) Prospective study of equine colic incidence and mortality. *Equine Vet. J.* 29, 448-53
- Tomlinson J. E., Blikslager A. T. (2005) Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. *Equine Vet. J.* 37, 75-80
- Tomlinson J. E., Wilder B. O., Young K. M., Blikslager A. T. (2004) Effects of flunixin meglumine or etodolac treatment on mucosal recovery of equine jejunum after ischemia. *Am. J. Vet. Res.* 65, 761-769
- Toutain P. L., Cester C. C. (2004) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and dose response to meloxicam in horses with induced arthritis in the right carpal joint. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1533-1541
- van Hoogmoed L., Rakestraw P. C., Snyder J. R., Harmon F. A. (1999) *Am. J. Vet. Res.* 60, 1004-1009
- van Hoogmoed L. M., Snyder J. R., Harmon F. (2000) In vitro investigation of the effect of prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on contractile activity of the equine smooth muscle of the dorsal colon, ventral colon, and pelvic flexure. *Am. J. Vet. Res.* 61, 1259-1266
- van Hoogmoed L. M., Snyder J. R., Harmon F. A. (2002) In vitro investigation of the effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on contractile activity of the equine dorsal and ventral colon. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1496-1500
- Wallace J. L., McKnight W., Reuter B. K., Vergnolle N. (2000) NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 119, 706-714
- White N. A. (2006) Equine colic. *American Association of Equine Practitioners (AAEP) Proceedings* 52, 109-114
- Wogatzki A. (2016) Effekt selektiver und nicht selektiver nichtsteroidaler Antiphlogistika auf die in vitro Kontraktilität von durch Ischämie und Reperfusion geschädigtem equinen Jejunum. *Diss. Med. Vet. Hannover*, [http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/wogatzki\\_ss16.pdf](http://elib.tiho-hannover.de/dissertations/wogatzki_ss16.pdf)