



Kathrin Sophia König (Autor)  
**Ischämische und pharmakologische  
Präkonditionierung mit Dexmedetomidin am equinen  
Dünndarm-Ischämie-Reperfusionmodell**

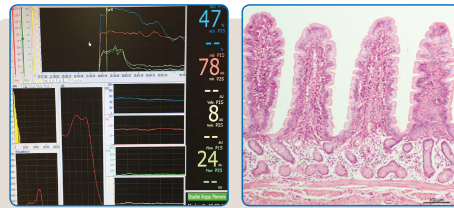
Wissenschaftliche Reihe  
der Klinik für Pferde

Herausgegeben von  
Karsten Feige, Peter Stadler,  
Harald Sieme, Bernhard Ohnesorge



Kathrin Sophia König

**Ischämische und pharmakologische  
Präkonditionierung mit Dexmedetomidin am equinen  
Dünndarm-Ischämie-Reperfusionmodell**



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER

**38**



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7818>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

---

# 1 Einleitung

Die intestinale Kolik zählt beim Pferd zu der häufigsten Ursache für Mortalität und Morbidität (KANEENE et al. 1997; TINKER et al. 1997). Oft sind strangulierende Dünn- und Dickdarmverlegungen ursächlich für eine akute Koliksymptomatik (MAIR u. SMITH 2005). Dabei haben Pferde mit Strangulationen des Dünndarms vergleichsweise schlechtere Überlebenschancen nach einer chirurgischen Maßnahme als nach Dickdarmobstruktionen (DUCHARME et al. 1983; PHILLIPS u. WALMSLEY 1993). Wobei die Prognose nach einer chirurgischen Maßnahme nach Dünndarmstrangulationen laut FREEMAN et al. (2000) gegenüber früheren Untersuchungen besser ist.

Der durch anhaltende Ischämien, aber auch durch Hämorrhagien, Traumata oder operative Maßnahmen hervorgerufene intestinale Ischämie-Reperfusionsschaden (IRS) ist ebenfalls mit einer hohen Mortalität und Morbidität assoziiert (MALLICK et al. 2004).

In den letzten Jahren wurden einige Untersuchungen zum Mechanismus und zur Prävention des Ischämie-Reperfusionsschadens sowie zur Regeneration des betroffenen Gewebes durchgeführt (AKSOYEK et al. 2002; MALLICK et al. 2004). Dabei stellte sich die ischämische Präkonditionierung (IPC) als vielversprechende Methode heraus, die die Toleranz des Darms gegenüber einer mit diesem Insult verbundenen Schädigung erhöht (MALLICK et al. 2004) und zusätzlich den intestinalen Schaden nach einer Ischämie-Reperfusion signifikant reduziert (AKSOYEK et al. 2002). Laut einigen Autoren ist der Darm, vor allem der Dünndarm, das empfindlichste innere Organ gegenüber eines IRSs (GRANGER et al. 1986; SCHOENBERG u. BEGER 1993; YAMAMOTO et al. 2001). Neben der ischämischen Präkonditionierung wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien, vor allem am Ratten- und Mäusemodell, an Darm und Herz zur pharmakologischen Präkonditionierung durchgeführt (FERRER et al. 1998; FRYER et al. 2000; GAN et al. 2013; STRINGA et al. 2013). Derzeit mangelt es jedoch noch an effektiven Behandlungsmöglichkeiten und Pharmaka zum Schutz des Darms und zur Vorbeugung des intestinalen IRSs (SHEN et al. 2016). Deshalb ist vor allem beim Pferd die Untersuchung der Präkonditionierung im Hinblick auf eine mögliche



Postkonditionierung bei der Behandlung einer Darmstrangulation von großer Bedeutung.

Ziel dieser Studie war es daher zu ermitteln, ob eine Präkonditionierung und damit ein gewebesetzender Effekt des equinen Dünndarms pharmakologisch oder mechanisch-ischämisch möglich ist, um dadurch Hinweise für eine Optimierung des Narkoseregimes während einer Kolikoperation mit strangulierendem Ileus zu erlangen.

---

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Intestinale Kolik

#### 2.1.1 Ileus

Der Dünndarmileus wird unterteilt in den mechanischen und den paralytischen Ileus und unterscheidet sich vor allem in Hinblick auf die Ätiologie. Im Weiteren wird der mechanische Ileus in den Strangulations- und den Obturationsileus unterteilt (WHITE et al. 2009; BREHM et al. 2016). Als strangulierende Obstruktion wird die Unterbrechung der intestinalen Blutversorgung mit gleichzeitiger Verlegung des Darmlumens bezeichnet (STORER u. SCHWARTZ 1969). Eine Strangulation des Dünndarms entsteht meist infolge eines Volvulus, eines Lipoms oder einer Inkarzeration durch einen mesenterialen Spalt oder eine physiologische Öffnung (MAIR u. SMITH 2005). Daraus resultiert eine Ischämie des betroffenen Darmabschnittes. Diese ist als eine kritische Reduktion der Blutversorgung durch eine funktionelle Konstriktion oder eine mechanische Obstruktion der zuführenden Blutgefäße definiert, welche zur inadäquaten Gewebepfusion und -oxygenierung führt (FANTONE 1990). Unterschieden werden die warme und die kalte Ischämie. Der gleichzeitige vollständige Verschluss der zu- und abführenden Arterien und Venen führt zu einer kalten Ischämie. Bezeichnet wird dies auch als ischämische Strangulationsobstruktion (SULLINS et al. 1985; SNYDER 1989; BLIKSLAGER 2008). Die warme Ischämie hingegen entsteht infolge eines unvollständigen Verschlusses der Blutgefäße, wobei es zunächst zum Verschluss des venösen Gefäßsystems kommt (BLIKSLAGER 2008). Aufgrund der länger bestehenden arteriellen Blutzufuhr führt dies zur hämorrhagischen Infarzierung des Darms (SNYDER 1989; BLIKSLAGER 2008) und wird auch als hämorrhagische Strangulation bezeichnet (SULLINS et al. 1985). Experimentell wurde in den 1950er Jahren als letale Dauer einer Ischämie durch Okklusion der Mesenterialarterien eine Zeit von vier Stunden ermittelt (NELSON u. KREMEN 1950; MEDINS u. LAUFMAN 1958). Auch BUSSEMAKER u. LINDEMAN (1972) bestätigen in einer Studie an Hunden, dass die Dauer der anhaltenden Ischämie am Darm entscheidend für die Veränderungen und die Überlebensfähigkeit sowohl des Darms selbst als auch des Tieres ist. Dabei bestimmt auch der Grad der Ischämie das Ausmaß der



Darmschädigung mit (GLOTZER et al. 1962). Eine etwa achtstündige vollständige Ischämie führt zur Gangränbildung mit und ohne Darmrupturen (GLOTZER et al. 1962).

### 2.1.2 Ischämie-Reperfusionsschaden

Der IRS am Darm geht sowohl bei chirurgischen Patienten als auch bei Traumapatienten mit hoher Mortalität und Morbidität einher (KOIKE et al. 1993). Paradoxe Weise initiiert die Wiederherstellung des Blutflusses in ischämischem Gewebe eine Kaskade, die zusätzliche Zellschäden hervorruft (MALLICK et al. 2004), den ursprünglichen ischämischen Insult übersteigt (PARKS u. GRANGER 1986; STALLION et al. 2002) und zum sogenannten IRS führt (MOORE et al. 1995). Geht der Reperfusion eine warme (partielle) Ischämie voraus, entstehen signifikant höhere Gewebeschädigungen als nach einer kalten Ischämie (PARK et al. 1990). Infolge erhöhter ischämie-reperusionsbedingter intestinaler Hyperpermeabilität (AKSOYEK et al. 2002) kann es zur Translokation von Bakterien und Endotoxinen kommen (NOLAN u. ALI 1972; GANS u. MATSUMOTO 1974). Das kontinuierliche Ansteigen der LDH-Konzentration bis 30 Minuten nach Einleiten der Reperfusion spiegelt ein progressives Fortschreiten der Gewebeschädigung wider (HOTTER et al. 1996). Weiterhin begünstigt die vermehrte Produktion von Peroxiden, Superoxiden und proinflammatorischen Zytokinen, wie der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) (ROCK u. YAO 2002), IL-1b und IL-18 die Entstehung einer systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) (CEPPA et al. 2003). Als weitere Folge kann der intestinale IRS zu pulmonaler Neutrophileninfiltration führen, wodurch das akute Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome: ARDS) ausgelöst wird (XIAO et al. 1997).

Letztendlich sind Sepsis, Schock oder Multiorganversagen (MOD - multiple organ dysfunction) (MALLICK et al. 2004) mögliche Folgen und eine chirurgische Resektion des betroffenen Darmabschnittes ist unausweichlich (WHITE et al. 1980).

#### 2.1.2.1 Klinische und makroskopische Veränderungen

Mit dem Einsetzen einer Ischämie am Darm kommt es zur Blauverfärbung der Serosa und einer Pulslosigkeit der Blutgefäße am Darm. Eine zunächst verstärkte Peristaltik und ziehharmonikaähnliche Kontraktionen der Muskulatur werden beobachtet. Bei einer dauerhaften Ischämiephase wird der Darm zunehmend



zyanotischer und ist mit fokalen Ekchymosen gekennzeichnet (GLOTZER et al. 1962). Eine vollständige Ischämie führt letztlich zur Blaugrau-Verfärbung der Serosa (SNYDER et al. 1988) und milder Ödembildung in der Darmwand und dem Mesenterium (FREEMAN et al. 1988). Stauungen und Dickenzunahme der entsprechenden Darmsegmente werden durch den vollständigen Gefäßverschluss verhindert (SULLINS et al. 1985). Eine partielle Ischämie hingegen zeigt sich in einer Dunkelrot- bis Schwarzfärbung der Serosa mit ausgeprägter Ödembildung und einer Verdickung der Darmwand (MORTON et al. 2009) auf das Zwei- bis Dreifache (SULLINS et al. 1985). Die Ausbildung eines Ödems ist ein Indikator dafür, dass die Degeneration voranschreitet und wird als wichtiges Kriterium für die Determinierung des Überlebens des Darms gesehen (VAUGHAN 1972).

Bei der ischämischen Strangulation wird durch mechanische Stimulation eine annähernd physiologische, jedoch fast stationäre Kontraktionswelle angeregt (SULLINS et al. 1985). Ein hierbei häufig vorkommender steigender Muskeltonus, welcher durch eine Hypoxie bedingt ist (MOORE u. WHITE 1982), resultiert in einem sinkenden Durchmesser des Darmlumens (SULLINS et al. 1985). Vermutlich ist dieser hypoxische Effekt für die zunehmende muskuläre Aktivität und die ortsständigen Kontraktionsreaktionen während der Ischämie verantwortlich (SULLINS et al. 1985).

Auftretende Ödeme (WHITE et al. 1980; SULLINS et al. 1985; MESCHTER et al. 1986) entstehen bei dieser Form durch interstitielle Flüssigkeitsansammlung, resultierend aus lymphatischer Obstruktion, einem Ungleichgewicht zwischen hydrostatischem und onkotischem Gefäßdruck oder Veränderungen der Gefäßpermeabilität (GRANGER u. BARROWMAN 1983). Die mikrovaskuläre Permeabilität verdoppelt sich nach einer Stunde warmer Ischämie und verfünffacht sich nach ebenso langer Ischämiedauer mit anschließender Reperfusion (GRANGER et al. 1980). Ischämische Läsionen bleiben selten auf die strangulierten Darmsegmente beschränkt, geringgradige Veränderungen finden sich auch an benachbarten Darmabschnitten (FREEMAN et al. 1988).

Im Vergleich zur hämorrhagischen Strangulationsobstruktion erholt sich das Jejunum nach einer ischämischen Strangulationsobstruktion wesentlich schneller und gleicht nach einer etwa fünfminütigen Reperfusion makroskopisch nahezu dem ungeschädigten Darm, wobei geringgradige Hyperämie und geringgradige Ödeme



bestehen bleiben (FREEMAN et al. 1988). Die Wiederherstellung der physiologischen Serosafarbe, der arteriellen Pulsation, sowie der Motilität des entsprechenden Darmabschnittes erlauben jedoch keine zuverlässige Vorhersage zur Überlebensfähigkeit des betroffenen Darmabschnitts (CAREY et al. 1970; BUSSEMAKER u. LINDEMAN 1972; WHITE et al. 1980).

### 2.1.2.2 Histopathologische Veränderungen

Histologisch werden am Ischämie-geschädigten Dünndarm eine Atrophie der Zotten mit subepithelialen Flüssigkeitsansammlungen sowie Ödeme in der *Tunica mucosa* und *Tela submucosa* beobachtet. Des Weiteren kommen eine Erythrozytenextravasation, Leukozyteninfiltration, kapilläre Stauung und Verlust von Epithelzellen der Mukosa hinzu (MESCHTER et al. 1986). Mit zunehmender Dauer der Ischämie nehmen zudem die pathologischen Veränderungen zu (SULLINS et al. 1985). Nach zweistündiger warmer Ischämie ist eine signifikante Infiltration des equinen Jejunums mit neutrophilen Granulozyten zu verzeichnen (GRISHAM et al. 1986), die während der Reperfusion nochmals weiter ansteigt (GRISHAM et al. 1986; GROSCHE et al. 2008) und dreißig Minuten nach Beginn der Reperfusion ein Maximum in den Venolen der *Tela submucosa* erreicht (GROSCHE et al. 2008). Am empfindlichsten reagiert die Mukosa (SALEHI et al. 2003), insbesondere deren Enterozyten an der Zottenspitze, auf eine Ischämie (MALLICK et al. 2004). Die erhöhte Empfindlichkeit wird auf die Lokalisation der Zellen am Ende des Versorgungsgebietes der Arteriolen und somit auf eine, im Vergleich zu den Enterozyten der Krypten, geringere Sauerstoffversorgung zurückgeführt (TAKEYOSHI et al. 1996; BLENNERHASSETT et al. 1998). Eine Studie aus dem Jahr 2002 am Rattenmodell konnte zeigen, dass die Empfindlichkeit der Enterozyten abhängig vom Grad der Differenzierung der Zellen ist (HINNEBUSCH et al. 2002). Die Degeneration und das Abheben der Enterozyten von der unterliegenden Basalmembran beginnt an der Zottenspitze (GLOTZER et al. 1962) und setzt sich Richtung Zottenbasis fort. Aufgrund der Zell-Zell-Verbindungen lösen sich die Zellen vermehrt plattenweise, seltener einzeln von der *Lamina propria mucosae* ab (AHO et al. 1973). Veränderungen in der Darmwand resultieren aus der Sauerstoffarmut aufgrund des ATP-Verlusts. Infolge der Sauerstoffarmut und der damit verbundenen fehlerhaften oxidativen Phosphorylierung sowie der sinkenden ATP-Produktion (MOORE et al. 1995), können energiebedürftige Strukturen der Epitheloberfläche,



wie zum Beispiel die *Tight junctions*, die Zellen nicht mehr zusammenhalten (VARGA et al. 2011). Es kommt zur Lückenbildung im Epithel, welche bis zur Basalmembran reicht, mit der Folge einer Hyperpermeabilität der intestinalen Barriere. Das Epithel löst sich, die *Lamina propria mucosae* der Zotten liegt frei (VARGA et al. 2011) und es kommt zu deren Degeneration (WHITE et al. 1980). Durch Kontraktion der glatten Muskulatur werden die Zotten kürzer und dicker (SULLINS et al. 1985).

Unmittelbar nach Einsetzen der Reperfusion schreiten Zellschwellung und Desquamation der Epithelzellen voran. In den Gefäßen der *Tela submucosa* nimmt die Endothelzellintegrität weiter ab und zudem kann eine Adhäsion aktivierter Leukozyten, vor allem der neutrophilen Granulozyten, beobachtet werden (GLOTZER et al. 1962; VATISTAS et al. 1998; CARDEN u. GRANGER 2000). Darüber hinaus kommt es zur Aktivierung, nicht jedoch zu einem vermehrten Ansteigen von Mastzellen, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten in der Mukosa (GROSCHKE et al. 2011). Zunehmende Extravasation von Erythrozyten und fortschreitende Ödembildung in der Submukosa und der Serosa sind zu verzeichnen (SULLINS et al. 1985; VATISTAS et al. 1998). Die zentrale Lymphkapillare der Zotte füllt sich mit proteinreichem Material, die Serosa zeigt steigende zelluläre Infiltration, Hämorrhagie und vergrößerte Lymphgefäße mit erhöhtem Lymphfluss (DABAREINER et al. 1995). Sowohl die Darmzottenhöhe als auch die Kryptentiefe und infolgedessen die Mukosadicke, nehmen signifikant ab (KUBES et al. 1992; ERLING JUNIOR et al. 2013). Demgegenüber stehend nimmt das Volumen der Submukosa und der Serosa am equinen Jejunum signifikant zu. Dies ist vermutlich aufgrund steigender mikrovaskulärer Permeabilität nach Ischämie und Reperfusion und damit verbundener intraluminaler Flüssigkeitsansammlung (DABAREINER et al. 1995). In der initialen Reperfusionsphase kommt es schnell zu endothelialen Dysfunktionen, welche jedoch ohne sichtbare morphologische Zellschäden auftreten können (CARDEN u. GRANGER 2000). Die Reepithelisierung beginnt am equinen Colon eine Stunde nach Einleiten der Reperfusion (GROSCHKE et al. 2011). FREEMAN et al. (1988) zeigten zwölf Stunden nach Ende der Ischämie in einer Studie an Ponys bei 50 Prozent der Probanden eine komplette Reepithelisierung. Eine vollständige Regeneration des Dünndarms von Hunden nach zweistündiger Ischämie wird 24 Stunden nach Wiedereinsetzen der Durchblutung beobachtet (GLOTZER et al. 1962).





### 2.1.2.2.1 Apoptose und Nekrose

Mit dem Einleiten der Reperfusion beginnt die Apoptose der Zellen im zuvor ischämischen Gewebe (GOTTLIEB et al. 1994). Die Reperfusion ist dabei unabdingbar, um den anaeroben Zelltod nach einer Ischämie zu verhindern (DESHMUKH et al. 1997). Beim Zelltod werden die Apoptose und die Nekrose unterschieden (MAJNO u. JORIS 1995):

Die Zellnekrose ist ein unkontrollierter, irreversibler Prozess und wird durch ATP-Abbau, Zellschwellung und Verlust der Membranintegrität charakterisiert (MAJNO u. JORIS 1995). Die Apoptose hingegen ist ein Prozess, der es dem Organismus ermöglicht unerwünschte Zellen im Laufe der Entwicklung, während einer Krankheit oder zur Erhaltung der Homöostase zu eliminieren (THOMPSON 1995). Es handelt sich dabei um einen kontrollierten Zelltod unter Energieverbrauch (NICOTERA u. LEIST 1997), der durch Zellschrumpfen, Chromatinkondensation, DNA-Fragmentierung und membrangebundene *apoptotic bodies* charakterisiert ist (KERR et al. 1972). Im Dünndarm ist die Apoptose hauptsächlich auf die Zellen der Zottenspitze lokalisiert (RAMACHANDRAN et al. 2000). Die Apoptose wird dabei in die Einleitungsphase, die Effektorphase und die Degradationsphase unterteilt (SARASTE u. PULKKI 2000) und dauert etwa eine bis drei Stunden (GAVRIELI et al. 1992). In der dritten Phase werden die Kennzeichen der Apoptose, die morphologischen Veränderungen sowie die DNA-Fragmentierung erst offensichtlich (SARASTE u. PULKKI 2000). Letzteres erfolgt spät in der Apoptosekaskade (COLLINS et al. 1997).

Für den Ablauf sind die Caspasen (cystein-aspartic acid protease) essentiell. Sie werden in Initiator- (Caspasen 2, 9, 8, 10) und Effektorcaspasen (3, 6, 7) (WANG u. LENARDO 2000) eingeteilt und werden als enzymatisch inaktive Procaspasen im Gewebe synthetisiert (WOLF u. GREEN 1999). Die Caspase-3, eine Effektorcaspase, hat als Proenzym eine Größe von 32 kDa und im aktivierten Zustand zwei kleine (12kDa) und zwei große Untereinheiten à 17 kDa (SCHLEGEL et al. 1996). Die Procaspase-3 ist meist in den Zellen zugegen (PORTER u. JÄNICKE 1999) und sowohl im Zytosol als auch zu einem beträchtlichen Anteil in den Mitochondrien lokalisiert (MANCINI et al. 1998; ZHIVOTOVSKY et al. 1999). Die aktivierte Form befindet sich im Zytosol, den Mitochondrien und dem Zellkern (ZHIVOTOVSKY et al. 1999). Sie stellt eine häufig aktivierte Protease während des



kontrollierten Zelltodes dar (POLVERINO u. PATTERSON 1997) und wird in der frühen Apoptose aktiviert (FALEIRO et al. 1997). Die Caspase-3 führt zur Abspaltung des DNA-Fragmentierungsfaktors (DFF)-45 aus einem Komplex mit dem DFF-40 (LIU et al. 1997). Das Freiwerden des DFF-40 aus diesem Komplex führt zur DNA Fragmentierung und Chromatinkondensierung (LIU et al. 1998).

### 2.1.2.3 Biochemische Veränderungen

Während der Ischämie wird zelluläres ATP über AMP, Adenosin und Inosin zu Hypoxanthin abgebaut (GRANGER et al. 1986). Die Hypoxie triggert die Umwandlung der Xanthindehydrogenase (XDH) zu Xanthinoxidase, welches unter Anwesenheit von Sauerstoff das Hypoxanthin umwandelt (GRANGER 1988). Aufgrund des Sauerstoffmangels während der Ischämie kumuliert das Hypoxanthin (COLLARD u. GELMAN 2001). Mit dem Einsetzen der Reperfusion, und somit der Zufuhr von Sauerstoff, kommt es zum schnellen Abbau von Hypoxanthin durch die Xanthinoxidase. Dabei werden die reaktiven Sauerstoffmetaboliten Superoxid ( $O_2^-$ ), Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) und, in Anwesenheit von Eisen, Hydroxylradikal (OH) gebildet (ARNDT et al. 1991; COLLARD u. GELMAN 2001). Außerdem kommt es zu einer erheblichen Infiltration von neutrophilen Granulozyten in das ischämische Gewebe (GRISHAM et al. 1986). Die neutrophilen Granulozyten bilden den Großteil der Radikale (NALINI et al. 1993) in der Reperfusionsphase und tragen damit, neben der Xanthinoxidase, zum IRS bei (NILSSON et al. 1994). Ein Teil der Radikalentstehung ist unbekanntes Ursprungs (NILSSON et al. 1994). Unter physiologischen Bedingungen wird die Schädigung durch Superoxidanionen von der Superoxiddismutase (SOD) gemindert, welche  $O_2^-$  in  $H_2O_2$  umwandelt (HARRISON 2002). Im gesunden Gewebe besteht ein Gleichgewicht zwischen der Produktion der freien Radikale und dem antioxidativen Abwehrsystem. Herrscht ein Ungleichgewicht, resultiert ein oxidativer Schaden, der eine Lipidperoxidation nach sich zieht (THÉROND et al. 2000), wodurch die Membranintegrität der Zellen beeinträchtigt wird (KUYPERS 1998).



## 2.2 Präkonditionierung

### 2.2.1 Allgemein

In der Humanmedizin sind Organtransplantationen von großer Bedeutung. Die Transplantate sind jedoch schon gegenüber kleinen pathologischen Veränderungen sehr empfindlich, was ein großes Hindernis in der Transplantationsmedizin darstellt und somit die Reduktion eines IRSs besonders wichtig ist (VARGA et al. 2011).

In der Veterinärmedizin spielt das Phänomen des IRSs vor allem bei der Kolikerkrankung des Pferdes, insbesondere bei Darmstrangulationen, eine wichtige Rolle. Denn der Ischämie-Reperfusionsschaden am Darm, dem sensitivsten der inneren Organe hinsichtlich eines IRS (GRANGER et al. 1986), ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität des Patienten verbunden (KOIKE et al. 1993). Zusätzlich zur Steigerung des Strangulationsinsults mit dem Einsetzen der Reperfusion (STALLION et al. 2002), können benachbarte, nicht betroffene Darmanteile geschädigt werden (FREEMAN et al. 1988). Bedingt durch eine gesteigerte Darmgewebepерmeabilität kann ein IRS einen septischen und hypovolämischen Schock hervorrufen (MOORE et al. 1994a; SWANK u. DEITCH 1996).

Bereits 1986 hat MURRY et al. (1986) die IPC als erfolgreiche Methode zur Abschwächung des Ischämie-Reperfusionsschadens am Hundeherzen beschrieben. Dabei zeigten die Autoren, dass mehrere kurze aufeinanderfolgende Ischämie-Reperfusionen zu einer Reduktion der Infarktrate um 75% gegenüber der Kontrollgruppe führen. Zehn Jahre später wurde die ischämische Präkonditionierung erstmals erfolgreich am Darm durchgeführt (HOTTER et al. 1996).

### 2.2.2 Möglichkeiten der Präkonditionierung

Der genaue Mechanismus der Entstehung des IRS sowie dessen Limitierung ist Gegenstand vieler Studien. Neben der ischämischen Präkonditionierung wurde auch der präkonditionierende Effekt verschiedener Pharmaka, darunter Antioxidantien, wie das Allopurinol und N-Acetylcystein (FERRER et al. 1998), Stickstoffmonoxid (NO) (Hund, Darm) (KAWATA et al. 2001), die Antikomplementtherapie (Ratten, Darm) (ARUMUGAM et al. 2002), Opioide (FRYER et al. 2000) und volatile Anästhetika (GAN et al. 2013) erfolgreich nachgewiesen.