

ZIN EN ONZIN VAN HET GEBRUIK VAN DMSO IN DE DIERGENEESKUNDE

Aantal woorden: 16153

Lars Defever

Studentennummer: 01300237

Promotor: Prof. dr. Piet Deprez

Promotor: Dr. Laurence Lefère

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2018 – 2019

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

Voorwoord

Graag zou ik enkele mensen willen bedanken voor hun hulp bij het schrijven van deze masterproef.

In de eerste plaats wil ik graag mijn promotor, professor Dr. P. Deprez, bedanken voor zijn begeleiding doorheen het jaar. Ik vond het moeilijk om aan een taak zoals deze te beginnen, maar door zijn ondersteuning groeide het werk langzaam uit tot deze studie. Wanneer ik vroeg of ik langs kon komen om mijn vooruitgang te bespreken, was ik altijd welkom. Na de bespreking kon ik altijd vlot verderwerken aan de hand van de gekregen feedback.

Ook wil ik mijn co-promotor Dr. L. Lefère bedanken om het werk na te lezen en te verbeteren. Dankzij haar inzicht heb ik de tekst nog kunnen verfijnen en structureren. Bij onzekerheden of vragen kon ik me ook steeds tot haar wenden.

Verder zou deze literatuurstudie weinig opleveren indien er geen literatuur voorhanden was om dit onderzoek te doen. Daarom bedank ik ook de schrijvers van de geraadpleegde artikels voor hun publicaties en kennis.

Tot slot zou ik ook graag mijn ouders bedanken, die mij niet alleen gedurende het jaar maar tijdens mijn hele opleiding hebben gesteund. Hierbij in het bijzonder mijn mama, die nog speciaal de tijd heeft genomen om alles na te lezen en nog enkele kleine fouten heeft opgemerkt.

Inhoud

Samenvatting.....	6
Inleiding	7
Geschiedenis	7
Werkingen.....	7
Literatuurstudie	9
Methode	9
Literatuurstudie	10
Voortplanting	10
Oog.....	11
Oor.....	11
Respiratoir	11
Oncologie	12
Analgesie.....	12
Dermatologie en wondheling.....	13
Cardiologie	14
Urinstelsel.....	15
Orthopedie.....	16
Neurologie	18
Gastro-intestinaal	20
Conclusies uit de literatuur	22
Indicaties	22
Veiligheid voor de gebruiker	23
Discussie	25
Conclusie	26
Literatuurlijst	27

Afkortingen

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
AP1	Activating Protein 1
DMSO	Dimethylsulfoxide
EHV1	Equine Herpesvirus 1
EPM	Equine protozoale myeloencephalitis
FDA	Food and Drug Administration
IARC	International Agency for Research on Cancer
I/R	Ischemie/ Reperfusie
LPS	Lipopolysacchariden
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa B
NOAEL	No Observable Adverse Effects Limit
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drug
NTP	National Toxicology Program
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
RCT	Randomised Control Trial
TNF α	Tumor Necrosis Factor Alpha

Samenvatting

Dimethylsulfoxide of DMSO is een geneesmiddel dat al meerdere decennia gebruikt wordt voor de behandeling van verschillende aandoeningen bij zowel mensen als dieren. Toch is er ondanks al deze jaren ervaring twijfel over de werking en veiligheid van het product.

In dit onderzoek wordt in verschillende wetenschappelijke databanken gezocht naar literatuur omtrent de toediening, werking en mogelijke toxiciteit van DMSO, waarbij vooral interesse is voor toepassingen in de diergeneeskunde bij paarden.

De wetenschappelijke literatuur rond DMSO en zijn effecten werd opgezocht en geëvalueerd, om na te gaan wat er nu precies over geweten is. Het oorspronkelijke doel was om een meta-analyse op te stellen, maar hiervoor zijn voldoende statistisch solide artikels nodig.

Een probleem bij onderzoeken met DMSO is dat deze moeilijk dubbelblind uit te voeren zijn door de karakteristieke knoflook geur die op te merken is in de adem van behandelde patiënten.

De geselecteerde artikels werden verdeeld naargelang de aandoeningen of systemen waarop onderzoek werd uitgevoerd. Hierna werden deze besproken in een korte samenvatting.

Verder werden ook opmerkingen en studies in verband met de toxiciteit of veiligheid van dimethylsulfoxide voor de gebruiker bekeken met als doel om hierover een uitspraak te kunnen doen.

Het was vaak moeilijk om aan de hand van de gevonden literatuur een uitspraak te doen omdat voor sommige indicaties niet veel onderzoek beschikbaar was en omdat de statistische waarden van de onderzoeken vaak laag was.

Ondanks deze moeilijkheden kan besloten worden dat de penetratie verbeterende werking van DMSO ervoor zorgt dat geneesmiddelen die in combinatie gegeven worden, een betere werking hebben dan wanneer ze niet gecombineerd worden met DMSO. Verder werd gezien dat vooral voor neurologische en orthopedische problemen positieve effecten beschreven werden. Analgesie en verbetering van gastro-intestinale aandoeningen kunnen mogelijks aan de werking van DMSO toegeschreven worden, terwijl andere indicaties vrij weinig voordeel hebben bij het gebruik van dimethylsulfoxide.

Tot slot kan besloten worden dat het geneesmiddel een lage toxiciteit heeft en dat er weinig risico is voor de persoon die DMSO toedient. Het dragen van handschoenen wordt aangeraden om accidentele opname van DMSO en andere producten in het eigen lichaam tegen te gaan.

Inleiding

Dimethylsulfoxide of ook wel DMSO genoemd is een middel dat sinds zijn ontdekking in 1866 meermaals de aandacht trok. Het 'wondermiddel' zoals men het wel eens noemde bezat vele functies waaronder een anti-inflammatoire werking, betere penetratie door de huid, diuretische werking en werking als cryopreservatief. Maar in 1965 stelden onderzoekers vast dat het toedienen van DMSO bij onder andere honden, ratten en konijnen voor afwijkingen in het oog kon zorgen. Hierdoor daalde het enthousiasme over het product al snel.

Sindsdien zijn een groot aantal onderzoeken gebeurd om na te gaan waarvoor dimethylsulfoxide nu precies gebruikt kan worden en of er toxische eigenschappen of sterke neveneffecten kunnen voorkomen bij dit product. Ondanks de vele studies zijn er vrij weinig definitieve conclusies getrokken over dit middel.

Dit onderzoek heeft tot doel om de literatuur rond dimethylsulfoxide op te zoeken en te vergelijken om na te gaan welke conclusies er kunnen getrokken worden over het nut van dit product voor verschillende aandoeningen.

Geschiedenis

De ontwikkeling van dimethylsulfoxide werd voor het eerst beschreven in 1867, toen de Russische wetenschapper Alexander Saytzeff begon met het oxideren van dimethylsulfide, een nevenproduct bij het maken van papier (Brayton, 1986). Grote interesse in het product kwam er pas rond 1940, waarbij DMSO werd gebruikt als oplosmiddel in verschillende industriële processen. Ook herbiciden, fungiciden en pesticiden zagen nut in dit oplosmiddel om betere penetratie te krijgen in het plantaardig materiaal (Brayton 1986).

De medische toepassing van DMSO startte als bewaarmiddel voor onder andere trombocyten en organen bij lage temperaturen (Wright et al., 1966). In 1964 begon de eerste farmacologische toepassing van DMSO bij patiënten met spieraandoeningen, pijn en ontstekingen (Soma et al., 2018). Een jaar later, in 1965, werden studies naar het gebruik van DMSO abrupt stopgezet nadat veranderingen in de ogen van proefdieren vastgesteld waren in een andere studie door Rubin en Barnett (1967). De volgende jaren werd de toepassing van dimethylsulfoxide langzaam terug toegelaten nadat geen oogproblemen bij de mens werden vastgesteld en kon het product ook voor bepaalde veterinaire toepassingen aangewend worden (Brayton, 1986).

Werkingen

Het gebruik van DMSO wordt bij een groot aantal aandoeningen vernoemd, vooral omwille van de vele verschillende werkingen van het product.

Een van de voornaamste functies is waarschijnlijk de anti-inflammatoire werking, waarbij dimethylsulfoxide een 'radical scavenger' functie uitoefent.

Bij een ontstekingsproces worden vrije radicalen vrijgesteld door macrofagen, neutrofielen of beschadigde cellen, die verdere schade in de weefsels kunnen induceren (Dowling, 1999). DMSO en zijn metabooliet dimethylsulfide hebben een superoxide dismutase activiteit, wat de prostaglandine synthese door vrije zuurstofradicalen doet dalen, superoxide radicalen inactieveert en de OH gemedieerde depolymerisatie inhibeert (Kirker-Head en Feldmann, 2014). Door de neutralisatie van de gevormde radicalen wordt de verdere beschadiging van de weefsels tegen gegaan.

Het gebruik van DMSO kan ervoor zorgen dat de steroïden die normaal lysosoom membranen stabiliseren beter beschikbaar zijn en in lagere concentratie nodig zijn (Weissmann et al., 1967).

Een andere interessante functie van dimethylsulfoxide is zijn vermogen om de penetratie van stoffen te verbeteren en ze op deze manier als het ware door de huid heen trekken. Ook andere barrières zoals de bloedhersen barrière, placenta en blaaswand kunnen makkelijker overwonnen worden (Madruga et al., 2017).

Het werkingsmechanisme hierachter berust in het feit dat DMSO tussen de bilipide lagen van de huid komt te zitten en ervoor zorgt dat de hele membraan meer doorlaatbaar is. Zowel hydrofobe als hydrofiële stoffen gaan hierbij makkelijker doorheen de membraan (Marren, 2011). Bij hogere concentraties kunnen zelfs poriën gevormd worden in de bilipide laag waardoor hydrofobe en hydrofiële moleculen kunnen passeren. Zeer hoge concentraties werken nefast en veroorzaken een ruptuur van het membraan (Notman en Anwar, 2013).

Analgesie is beschreven als nog een andere werking, waarbij DMSO de geleiding van C-fibers blokkeerde en reversibele ongevoeligheid veroorzaakte. Deze ongemyeliniseerde vezels werken als gevoelszenuwen die informatie van het perifere zenuwstelsel naar centraal brengen. In onderzoek bleek dat de sterkte van de analgesie vergelijkbaar is met die van morfine, maar dat de werkingsduur langer is: 6-7 uur vergeleken met ongeveer 2 uur bij morfine (Haigler en Spring, 1981).

De behandeling van virale Infecties met dimethylsulfoxide is ook bestudeerd door verschillende onderzoekers. DMSO wordt dan gemengd met bijvoorbeeld Idoxuridine om zo betere penetratie van het product tot in het lichaam te krijgen bij de behandeling van herpesvirusinfecties. Wanneer het herpesvirus in de cornea voorkomt, zou idoxuridine in een fysiologische oplossing beter werken dan wanneer het in DMSO is opgelost. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat DMSO het middel door de aangetaste cornea heen trekt en eigenlijk geen effect meer heeft op deze plaats (Wood en Wood, 1975).

Het effect van dimethylsulfoxide op zich kan ook antiviraal zijn. Het verlaagt de virulentie van het virion en verhindert de replicatie van het virale DNA (Aguilar et al., 2002).

DMSO veroorzaakt ook een vrijstelling van histamine, wat voor vasodilatatie kan zorgen. Hierdoor zal de heling van bijvoorbeeld huidflappen sneller verlopen (Jacob en Herschler, 1986).

In een studie bij patiënten met scleroderma, werd vastgesteld dat een DMSO-behandeling zorgde voor het oplossen van collageen, zonder de elastische vezels aan te tasten (Scherbel et al., 1967).

Bacteriostase is een volgende mogelijke indicatie om DMSO te gebruiken. Uit studies bleek dat onder andere de groei van *M. tuberculosis*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp. en *E.coli* in vitro geremd werd (Brayton, 1986).

Een mogelijke verklaring voor de antibacteriële werking is de productie van methylmethanthiosulfinaat (Tsuchiya et al., 1964). Andere onderzoeken kwamen tot de conclusie dat het voorbehandelen van bepaalde bacteriën met dimethylsulfoxide een effect kon hebben op de resistentie ervan.

Tuberkelbacillen die voordien resistent waren aan hoge dosissen streptomycine of isoniazide werden terug gevoelig voor dezelfde producten in een lagere dosis na behandelen met DMSO (Jacob en Wood, 1967). De werking van DMSO op zich tegen schimmels is niet vastgesteld, maar het is wel effectief in combinatie met anti schimmel preparaten die hierdoor dieper kunnen penetreren (Wood en Wood, 1975).

Het diuretisch effect is volgens Brayton (1986) een gevolg van de snelle eliminatie van DMSO via de nieren en de hygroscopische werking, waarbij water wordt meegetrokken in de urine. Ratten die topicaal werden behandeld met DMSO hadden een 10 maal hoger urinevolume en in de urine werd meer natrium en kalium uitgescheiden (Formanek en Suckert, 1966)

DMSO werkt ook in op de coagulatie van de bloedplaatjes, waarbij het ingrijpt op het prostaglandine-thromboxane systeem en voor verminderde bloedstolling zorgt. Hierdoor wordt verminderde thrombose vorming gezien en wordt het endotheel beschermd. De hypocoagulatieve werking kan nuttig zijn om adhesies na operaties te voorkomen (Brayton, 1986).

Tot slot worden nog enkele andere werkingen vermeld zoals cryopreservatie, radioprotectie, cholinesterase inhibitie, spierrelaxatie, ... (Wood en Wood, 1975; Brayton, 1986; Jacob en Herschler, 1986) Over deze werkingen werden minder onderzoeken gevonden of waren de werkingsmechanismen nog niet goed gekend.

Literatuurstudie

Methode

Om de nodige wetenschappelijke literatuur te vinden werd gebruik gemaakt van vier verschillende databases: SCOPUS, PUBMED, Google Scholar en Web of Science. Aangezien de vraag vooral is waarvoor DMSO wordt gebruikt en of het product veilig is, werd er gekozen voor de volgende sleutelwoorden.

'DMSO' of 'Dimethylsulfoxide' zijn steeds gekozen om zowel de afkorting als volledige naam van het product in te sluiten in de resultaten. Verder worden ze gecombineerd via de Booleaanse operator AND met termen die nuttige informatie kunnen opleveren voor deze studie zoals: 'animal', 'veterinary', 'equine', 'horse', 'safety' en 'toxicity'.

Niet al deze zoektermen hoeven in eenzelfde artikel voor te komen, daarom is ook steeds de Booleaanse operator OR gebruikt tussen deze woorden om een groter aantal resultaten te bekomen. Deze termen werden gekozen om een algemeen overzicht over het gebruik van DMSO te krijgen, waarbij de aandacht meer specifiek ging naar toepassingen bij paarden. Ook studies met betrekking tot andere diersoorten werden onderzocht om ook eventuele verschillen met het paard te vermelden.

Scopus

Bij deze database zijn de bovenvermelde termen gebruikt in combinatie met enkel de artikels in het Nederlands of Engels en binnen de categorie 'Veterinary'. Hiermee worden 365 resultaten bekomen. Na het screenen van de artikels blijven 48 publicaties over die relevant kunnen zijn voor het onderzoek.

Web of Science

Weer worden dezelfde termen vermeld en op deze manier bekomt men 3259 resultaten. Wanneer ook hier op artikels in het Engels gezocht wordt en voor de categorie 'veterinary sciences' wordt gekozen, resteren nog 223 resultaten. 43 bronnen, waarvan 18 reeds in een andere database worden gezien, worden genoteerd om verder te bestuderen.

Google Scholar

In Google scholar werd via het geavanceerd zoeken gezocht naar artikels waar DMSO of dimethylsulfoxide in de titel voorkomt in combinatie met ten minste een van de keywords. Dit geeft 6 verschillende zoekopdrachten, waarbij telkens de citaties en patenten uitgesloten worden: 'equine' geeft 7 resultaten en 'horse' 5, waarbij respectievelijk 3 en 2 artikels al eens voorgekomen zijn in een andere database. 'Safety' geeft 7 resultaten, waaronder 3 nieuwe artikels en een reeds gezien onderzoek. 'Toxicity' resulteerde in 40 titels met 4 reeds geziene artikels en nog een ongezien artikel. 'Veterinary' gaf geen resultaten en 'animal' 3, beiden zonder relevante artikels.

Uiteindelijk blijven nog 11 studies over die kunnen bijdragen tot dit onderzoek, maar vele hiervan zijn al eens verschenen bij het zoeken in de andere databanken. Het aantal resultaten voor Google Scholar is lager omdat er meer specifiek moet gezocht worden om het aantal studies te beperken tot een redelijk aantal.

Het zou beter zijn om dit ook tot één enkele zoekopdracht te beperken, maar dit lukte niet zoals gewenst.

PubMed

Pubmed geeft met dezelfde zoektermen als eerder vermeld zeer veel resultaten, waardoor een meer precieze zoekopdracht nodig is.

Bij het geavanceerd zoeken werd gekozen om te zoeken naar artikels met DMSO of dimethylsulfoxide in de titel of het abstract en als bijkomende voorwaarde dat een van de woorden equine, horse, animal, veterinary, toxicity of safety ook in de titel of het abstract moet staan.

Verder is beslist om artikels aangaande de bewaring van cellen of weefsels opgelost in

dimethylsulfoxide weg te filteren aangezien dit niet echt tot het onderwerp van deze studie hoort. Hiervoor werd 'NOT cryopres*' aan de zoekopdracht toegevoegd. De asterisk kan een der welke aanvulling van het woord zijn, bijvoorbeeld cryopreservation of cryopreservative. Sperm en embryo* worden ook nog gebruikt voor het verder verkleinen van de resultaten.

Uiteindelijk blijven er nog 1440 Engelstalige artikels over, waarbij 22 studies interessant waren om verder te onderzoeken. 21 andere studies zijn al ergens anders gevonden.

Wetenschappelijke tijdschriften en boeken

Om andere bronnen te raadplegen buiten deze 4 grote databanken, kan ook gezocht worden naar relevante boeken die mogelijks interessante studies kunnen bevatten. Via de catalogus van de universiteitsbibliotheek Gent werd gezocht naar boeken die handelen over de veterinaire farmacologie en toxicologie. Hierbij komen weer veel artikels terug die al gevonden waren in de wetenschappelijke databases en zijn er ook 4 nieuwe artikels gevonden.

Uiteindelijk zijn ongeveer 110 wetenschappelijke artikels gevonden die relevante informatie bevatten om deze review op te stellen. Artikels die gerefereerd werden in de gevonden literatuur zijn ook verder bestudeerd.

De geselecteerde artikels werden overlopen en vervolgens onderverdeeld in groepen op basis van het betreffende onderwerp. Na de indeling werden per indicatie de literatuur gelezen en werd een samenvatting opgesteld over de bekomen informatie omtrent dat onderwerp. De bedoeling is om zo alle gelijkaardige info bij elkaar te zetten en een overzicht te bekomen per indicatie. Niet alle mogelijke onderwerpen werden besproken, maar er werd vooral gekeken naar de meest voorkomende en degene waar enkele onderzoeken voor bestonden.

Litertuurstudie

Voortplanting

Met betrekking tot het voortplantingsstelsel werden 7 relevante artikels gevonden. 2 van deze artikels waren reviews die vooral naar het onderzoek van enkele andere gevonden studies refereerden. In 2 studies door Ley et al. (1989 en 1990) werd besloten dat DMSO in concentraties van 10 tot 30 % intra-uterien toegediend aan merries, geen histologische schade toebracht aan de baarmoeder en zorgde voor een significante verbetering van de biopsiegraad. De drachtigheid was ook niet aangetast door de behandeling, wanneer vergeleken werd met meer traditionele behandelingen (Ley et al., 1989). Er werd geen significant verschil gevonden voor verschillende parameters van polymorfonucleaire functie testen wanneer intra-uteriene DMSO vergeleken werd met een fysiologische oplossing (Ley et al., 1990).

Deze resultaten werden deels tegengesproken in een ander onderzoek waaruit bleek dat periglandulaire fibrose bij merries niet verbeterd was na intra-uterien toedienen van DMSO. Er werd gestart met een dosis van 75% en hierna werd verder behandeld met een concentratie van 25% (Frazer et al., 1988).

Het mucolytisch effect van DMSO is ook onderzocht bij paarden en runderen. Voor paarden werd vastgesteld dat een 30 % dimethylsulfoxide oplossing E. Coli en K. Pneumoniae samen met hun biofilmvorming, significant kon reduceren in vitro (Loncar et al., 2017).

Bij runderen zag men in onderzoek ook een vermindering van biofilmvorming, maar deze werd niet als significant aangeduid. Er werd wel vastgesteld dat na de DMSO-behandeling antibiotica beter konden inwerken op de uterus (Ahmadi et al., 2017).

Tot slot werd in een review door Katila (2016) vermeld dat nu vooral N-acetylcysteine wordt gebruikt als mucolyticum en dat DMSO hier niet de voorkeur heeft omwille van de slechte geur en mogelijks allergische, neurotoxische en carcinogene werking in te hoge dosissen. In de verschillende onderzoeken die geraadpleegd zijn, zijn geen negatieve effecten op het dier vastgesteld buiten mogelijke irritatie en ulceraties indien hoge dosissen (> 50%) werden toegediend (Frazer et al., 1988).

Oog

Een van de eerste studies die de mogelijks negatieve effecten van het langdurig gebruik van dimethylsulfoxide beschreef, werd uitgevoerd door Rubin in 1965. In dit onderzoek werden veranderingen aangetoond in de ogen van verschillende soorten proefdieren (Rubin en Barnett, 1967). Het was vooral door deze studie dat de Food and Drug Administration (FDA) besloot om verdere studies naar het gebruik van DMSO te stoppen. Een jaar later werden verschillende onderzoeken terug toegestaan om de klinische behandeling van verschillende aandoeningen te bestuderen.

Artikels die specifieke proeven met DMSO en het oog beschreven werden niet veel teruggevonden in deze studie. Alle 3 de artikels waren case controls uitgevoerd op honden of paarden. De toediening van DMSO in combinatie met het immunosuppressieve Tacrolimus werd bestudeerd bij honden met chronische superficiële keratitis. Het aanbrengen van oogdruppels met deze producten verminderde de ontsteking en vorming van nieuwe bloedvaten in het oog. De aanwezige pigmentatie verminderde in sommige cases maar nam toe in andere. Hoewel het voornaamste effect bij Tacrolimus lag, zorgde de toevoeging van DMSO ervoor dat de penetratie ervan verbeterde. Het anti-inflammatoire effect van dimethylsulfoxide was ook een meerwaarde voor het gebruik bij het behandelen van chronische superficiële keratitis. De enige bijwerking die werd opgemerkt, was de irritatie kort na het toedienen van de oogdruppels. Deze irritatie verdween weer na ongeveer 5 minuten en de dieren bleken hieraan te wennen na meerdere dagen toediening (Balicki, 2012). In 2 andere studies werden itraconazole en DMSO toegediend aan de ogen van paarden. Zowel een in vivo studie (Ball et al., 1997) als een in vitro experiment (Mathes et al., 2010) werden in deze studie teruggevonden. De penetratie verhogende werking van DMSO hielp om een verhoogde concentratie itraconazole in het corneaweefsel te bereiken. Het anti-inflammatoire effect zou synergistisch kunnen werken met het antimycoticum. Buiten een milde irritatie, soms gepaard met traanvorming, werden geen neveneffecten genoemd. Itraconazole in combinatie met DMSO gaf geen nadelige effecten op de keratocyten.

Oor

Veel artikels betreffende het oor werden niet tussen de zoekresultaten teruggevonden, waardoor hierover weinig te besluiten valt.

Het belangrijkste is waarschijnlijk dat voor een acute of chronische otitis bij de hond, Synotic® wordt gebruikt als therapie. Het product bevat zowel DMSO als fluocinolone acetonide en zorgt voor verminderde inflammatie, pruritis en pijn bij patiënten met een oorontsteking (Gotthelf, 2004; Brayton, 1986).

Alle drie de studies bevestigden dat er geen ototoxiciteit gezien werd bij lokale toediening in het oor. De studie van Freeman (1976) stelde vast in verschillende onderzoeken dat bij het gebruik van 90% DMSO op humane patiënten er geen antibacteriële of anti mycotische effecten in vitro gezien werden, geen verbetering van alkaloiden werking in combinatie met DMSO was en dat ook een anti-inflammatoire werking niet optrad wanneer dimethylsulfoxide toegediend werd in het externe oor kanaal. In hetzelfde artikel schreef de auteur ook dat er weinig indicaties voor het gebruik van DMSO in de diergeneeskunde waren, wat sinds de publicatie in 1976 natuurlijk kan veranderd zijn.

Respiratoir

Over respiratoire problemen waarbij dimethylsulfoxide een toepassing kan hebben, werden vrijwel geen artikels teruggevonden.

Een case report over een paard met een fungale rhinitis vermeldde het gebruik van een oplossing waaraan naast fluconazole en fysiologische oplossing ook DMSO werd toegevoegd. Met deze oplossing voerde men een sino-nasale lavage uit gedurende 1 uur. Waarschijnlijk werd DMSO hier gebruikt om de inflammatie te doen verminderen (Lean en Ahern, 2018).

De 2 andere studies zijn uitgevoerd bij proefdieren zoals ratten, muizen en apen. Takeda et al. (2016) stelden een onderzoek op naar de effecten van een toenemende dosis DMSO op het respiratoir stelsel van muizen. Hierin zag men dat intra peritoneale DMSO-toediening een dosis afhankelijke depressie van het ademhalingsstelsel kon teweegbrengen. 3,5 g/kg werd bepaald als bovenste limiet, waaronder er geen of weinig effecten op de respiratie werden waargenomen. Vanaf 7,5 g/kg begon men respiratoire insufficiëntie en een verminderd tidaal volume te zien.

Hoe dimethylsulfoxide precies deze effecten veroorzaakt is nog niet bekend, mogelijks heeft het analgetisch effect van DMSO ook een werking op het ademhalingsstelsel.

Bij een ander onderzoek op ratten werd 3,5 g/kg DMSO intra peritoneaal toegediend, terwijl een respiratoire depressie uitgelokt werd in een hypoxisch milieu. Het bleek dat de ratten behandeld met dimethylsulfoxide meer resistent waren en beter overleefden dan bijvoorbeeld dieren die doxapram hadden gekregen. Dit kan erop wijzen dat DMSO mogelijks voor een betere diffusie van zuurstof naar het weefsel zorgt of de zuurstof consumptie ervan vermindert.

Een andere test met ongeveer dezelfde producten (50% DMSO aan 2 g/kg) werd ook uitgevoerd op apen, waarbij vooral naar het ademhalingsvolume en de ademhalingsfrequentie werd gekeken. Het resultaat was dat het tidaal volume kort na toediening van DMSO eerst snel daalde, maar daarna sterk steeg tot ongeveer 3 maal de originele waarde. In het navolgende uur normaliseerde de waarde terug. De ademhalingsfrequentie steeg met 50% en bereikte opnieuw een normale waarde na ongeveer 25 minuten. Het respiratoir centrum kan dus gestimuleerd worden bij toediening van DMSO (de la Torre et al., 1975)

Oncologie

Aangezien dimethylsulfoxide een middel is waaraan vele verschillende eigenschappen zijn toegeschreven, werd er ook gekeken of het een eventuele hulp kan zijn bij het behandelen van tumoren.

Over de werking werden slechts 2 artikels gevonden met wisselend succes qua behandeling.

Een eerste onderzoek betrof een case control studie waarin muizen met melanoma 4 maal per dag een 70% DMSO-oplossing topicaal werd toegediend. Uit voorgaand onderzoek bleek dat *in vitro* cel proliferatie daalde en de melanine concentratie in de cel steeg na het toedienen van DMSO aan een concentratie van 1- 1,5 %.

In tegenstelling tot deze resultaten, werd *in vivo* geen effect op de groei van de melanomen gezien. Een mogelijke verklaring voor dit verschil is dat bepaalde cytokinen geïnhibeerd kunnen worden door DMSO en het immuunsysteem de tumorgroei niet voldoende kan inhiberen. Ook zouden er minder anti-tumor M1 fenotypen van de macrofagen actief zijn door het effect van DMSO (Elisia et al., 2016).

Cisplatine is een middel dat in de diergeneeskunde als chemotherapeuticum gebruikt wordt. Een nadeel van het product is de nefrotoxiciteit die hiermee gepaard kan gaan. Dimethylsulfoxide kan in combinatie gegeven worden om hypoxie en vrije radicalen vorming tegen te gaan. Bij de mens stimuleert deze combinatie het human liver Dnaj-like proteïn (HLJ1) dat voor verminderde proliferatie van adenocarcinoma kan zorgen (Madruga et al., 2017).

In een studie bij honden werd gekeken naar de concentratie van paclitaxel in de blaas om later eventueel blaastumoren te behandelen met dit middel (Chen et al., 2003). Het chemotherapeuticum paclitaxel werd gecombineerd met Cremophor, wat dienstdoet als emulsievormer. Een probleem is dat het chemotherapeuticum vast kan blijven zitten in de Cremophor micellen. Door DMSO toe te voegen aan deze producten wordt meer paclitaxel uit de micellen gehaald en stijgt de vrije fractie van het chemotherapeuticum, wat een betere delivery aan de cellen van de blaas geeft. (Madruga et al., 2017).

Analgesie

Enkele studies over een mogelijks analgetische werking van DMSO zijn te vermelden in verband met dit onderzoek.

Een eerste proef vergeleek het effect van DMSO en morfine qua analgesie bij ratten. Het intra peritoneaal of intraveneus toedienen van dimethylsulfoxide aan 5,5 g/kg zorgde voor een duidelijke analgesie, zonder een algemeen anesthesisch effect te veroorzaken. Wanneer de poten van de rat in een klein volume werden ondergedompeld, ontstond enkel een lokaal effect op de poten zelf. In een groter volume werd er ook een mindere gevoeligheid van de staart vastgesteld, terwijl die niet in contact kwam met DMSO. Dit suggereert dat er zowel een lokale als systemische werking bestaat. Vergeleken met morfine geeft dimethylsulfoxide een gelijkaardige anesthesie, maar de werkingsduur van DMSO is veel langer dan die van morfine (6 uur vergeleken met minder dan 2 uur). Een laatste vaststelling in het onderzoek was dat naloxone, een opioïde antagonist, het analgetisch effect van DMSO niet kon omkeren. De ratten behandeld met morfine reageerden wel op de naloxone. Hierdoor werd vermoed dat morfine en DMSO wel een gelijkaardig effect hebben, maar dat de producten via een ander systeem werken (Haigler en Spring, 1981).

Het overzichtartikel van Brayton (1986) vermeldt onder andere de vorige studie en refereert naar vele case reports over verminderde pijn bij acute en chronische spieraandoeningen, postoperatieve pijn en andere etiologiën waarbij pijn aanwezig is. DMSO alleen zou geen significante lokale anesthesie geven bij topicale toediening aan mensen of dieren indien vergeleken met een lokale infiltratie met producten afgeleid van procaïne. Testen *in vitro* met een DMSO-oplossing van 25% geven aanleiding tot verminderde zenuwgeleiding, die reversibel is. Het werkingsmechanisme was niet helemaal bekend: blokkade van de zenuwen werd voorgesteld, maar concentraties die hoog genoeg zijn, zouden moeilijk te bereiken zijn *in vivo*.

In een review van Wichtel et al. (1999) wordt DMSO genoemd als een therapie in het geval van pijn bij artritis, maar ook bij andere gevallen zoals brandwonden, wonden of verstuikingen. Door het blokkeren van de perifere C-zenuwvezels zal de prikkelgeleiding dalen. Dit werd onderzocht op de nervus suralis bij katten, waarbij een concentratie van 5 tot 9% DMSO een betrouwbare block van de zenuw veroorzaakte. Hieruit werd besloten dat dimethylsulfoxide een effectief topicaal analgeticum kan zijn omdat de meeste topicale middelen snel de huid penetreren en in concentraties van 70 tot 90% beschikbaar zijn (Evans et al., 1993).

Verder werd nog een positief analgetisch effect van DMSO op pijn beschreven in een review door Madruga et al. (2017), waarin een systemische review over de topicale behandeling met dimethylsulfoxide tot dit besluit kwam (Duimel- Peeters et al, 2003). Buiten deze review werd er nog verwezen naar reeds eerder besproken artikels van Brayton (1986) en Evans et al. (1993) in het onderzoek van Lamont et al. (2008).

Dermatologie en wondheling

DMSO kan in verschillende formulaties topicaal toegediend worden bij verschillende huidproblemen. Over de dermatologische indicaties en effecten van de behandeling werden 9 artikels gevonden, waarin regelmatig naar dezelfde onderzoeken werd verwezen.

Een eerste review kijkt naar het antibacteriële effect van dimethylsulfoxide. Hierin worden meerdere studies vermeld waarbij DMSO in combinatie met verschillende antibacteriële producten geen verbetering van de werking ervan geeft. Wanneer vergeleken met een placebo is er geen verbeterde collageen synthese, teruggroei van het epitheel of vermindering van het aantal bacteriën (Brumbaugh, 2005).

Een onderzoek bij pythiase aan de ledematen van paarden, waarbij behandeld is met amfotericine B opgelost in 10% DMSO, geeft goede resultaten. Een vorige studie (Doria et al., 2012) bewees al dat amfotericine B toegediend via intraveneuze regionale perfusie effectief was in de behandeling van pythiase. De toevoeging van DMSO helpt met het verminderen van inflammatie, verhinderen van trombosevorming en vasodilatatie. Hieruit wordt niet besloten dat DMSO op zich de infectie bestrijdt, maar wel dat het synergistisch werkt met de amfotericine B (Doria et al., 2015).

In een review van Madruga et al. (2017) wordt bij het gebruik van dimethylsulfoxide een positief effect gezien bij topicale toediening aan patiënten met ischemische ulcera. De flexibiliteit van de huid stijgt en de pijn neemt af, wat zorgt voor een betere range of motion. Patiënten met een hoger risico op

drukwonden kunnen in een vroeg stadium DMSO aanbrengen om de wonden te verminderen (Lishner et al., 1985).

Duimel-Peeters et al. (2003) rapporteerden in een systemische review dat het gebruik van DMSO een positief effect had op wondheling, ontsteking en verminderen van pijn. In de diergeneeskunde wordt DMSO vooral gebruikt na trauma om de acute zwelling tegen te gaan. De auteur haalt ook aan dat er vaak geen hoge validiteit van deze studie is en controles met onbehandelde dieren of andere geneesmiddelen vaak ontbreken.

Het onderzoek van Capriotti en Capriotti (2012) naar het gebruik van dimethylsulfoxide in de dermatologie verwijst ook naar de vorige studies van Duimel-Peeters et al. (2003) en Lishner et al. (1985).

Een andere studie in deze review kijkt naar de combinatie van 90% DMSO en 10% alfa-tocoferol om de extravasatie van antineoplastische middelen tegen te gaan. Bij een profylactische topicale toediening worden ernstige weefselschade en ulcera voorkomen (Ludwig et al., 1987). Ook de huidnecrose die ontstaat na een accidentele extravasatie van mitomycine C kan sneller helen doormiddel van DMSO-toediening (Alberts en Dorr, 1991).

De review van Pope en Oliver (1966) geeft voor toepassing bij huidaandoeningen nog 2 studies. Patiënten met sclerodermie zien een betere genezing van de huid na het aanbrengen van een 90% oplossing DMSO direct op de letsels. De afbraak van collageen in de huid werd gezien in histopathologisch onderzoek, maar het is hierbij nog niet duidelijk of DMSO zelf het collageen afbreekt of dat DMSO ervoor zorgt dat meer proteolytische enzymen vrijgesteld worden (Scherbel et al., 1965). Dezelfde concentratie dimethylsulfoxide had geen effect op wondheling bij geïnduceerde, niet geïnfecteerde brandwonden na een topicale behandeling (Kligman, 1965).

Het overzichtsartikel van Brayton (1986) somt verschillende soorten huidproblemen op waarvoor onderzoeken met DMSO bestaan. Verbeterde heling kan gezien worden bij verschillende soorten ulcera, brandwonden en huidgreffes. De combinatie van DMSO en andere geneesmiddelen zoals antibiotica en corticosteroïden kan vooral bij chronische en moeilijk helende wonden een oplossing zijn.

Drie testen in verband met de penetratie door de huid worden hierna nog besproken. Een case control met een combinatie van 50% DMSO en lidocaïne werd uitgevoerd op de huid van het paard *in vitro*. De penetratie was gestegen in vergelijking met de controlegroep omdat DMSO de vet doorlaatbaarheid doet stijgen en lidocaïne zo makkelijker opgenomen kan worden (Sthal en Kietzmann, 2014).

Een gelijkaardige studie werd opgesteld voor de huid van het schaap: zowel een 50% als 100 % DMSO-oplossing in combinatie met lidocaïne werd *in vitro* toegediend op de huid. 100% DMSO gaf de beste resultaten qua penetratie, maar omdat neveneffecten zoals irritatie, toxiciteit en de karakteristieke geur geassocieerd zijn met hoge concentraties, wordt een lagere dosis van minstens 50% aangeraden in de studie. Eventuele verschillen in de penetratie kunnen afhankelijk zijn van de plaats van toediening en de behandelde diersoort. De dichtheid van de haarfollikels of thermodynamische activiteit zouden hier een rol kunnen spelen (Bayldon et al., 2013).

Amichai et al. (2009) onderzocht het effect van terbinafine HCl, waaraan 3% DMSO toegevoegd werd, in de behandeling van onychomycosis. De concentratie terbinafine HCl was hoger wanneer DMSO aanwezig was, maar in het onderzoek werd tegelijk ook gebruik gemaakt van iontoforese om de geneesmiddelen beter door de nagels te doen dringen. Het effect van dimethylsulfoxide en terbinafine HCl alleen is dus niet bekend.

Cardiologie

Het effect van DMSO op het hart en de geassocieerde parameters werd in enkele artikels besproken. Uit onderzoek door Clifford et al. (1983) bij enkele honden werd gezien dat de intraveneuze toediening van 100 mg/kg DMSO enkele veranderingen teweegbracht. Er werd een significante stijging van zowel de cardiac output, het slagvolume en de centrale veneuze druk gezien. Op hetzelfde moment daalde ook de hartfrequentie en de totale perifere weerstand, waarvan alleen de hartfrequentie significant

was. De gemiddelde arteriële druk en polsdruk bleven ongeveer gelijk.

Het toedienen van DMSO kan vasodilatatie, hypotensie (Domer et al., 1977) en een inotrop effect uitlokken (Shlafer et al., 1974). Het effect kan negatief of positief inotrop zijn, maar ook helemaal geen effect hebben, afhankelijk van verschillende factoren zoals de diersoort en de toegediende concentratie. Ditzelfde geldt ook voor het chronotrope effect op de hartfrequentie. Tot slot wordt nog opgemerkt dat de cardiac output en het slagvolume stijgen zonder dat de bloeddruk gaat stijgen.

Een review van Jacob en de la Torre (2009) verzamelde enkele studies die het effect van dimethylsulfoxide op hartaandoeningen onderzoeken. DMSO werd gebruikt in de behandeling van een gesimuleerd myocardiaal infarct bij honden, waarbij de cardiac output daalde door een ligatie van een coronaire arterie. Het toedienen van een lage dosis DMSO in bolus gaf een verbeterde cardiac output en systemische vasculaire weerstand, maar de bloedvloeï naar de hersenen steeg eveneens. Vooral de stijging van de cardiac output kan belangrijk zijn voor de eventuele behandeling van verschillende hartproblemen (Levett et al., 1987).

Recent onderzoek toonde aan dat DMSO een beschermende werking heeft op de expressie van weefselfactor van de humane endotheelcellen. Deze weefselfactor is belangrijk voor de activatie van coagulatie, wat voor thrombusvorming kan zorgen bij bijvoorbeeld myocardiale infarcten (Camici et al., 2006). Een behandeling met DMSO kan deze aandoeningen dus helpen voorkomen.

Aangezien DMSO de instroom van Na^+ en Ca^{2+} in de cellen kan blokkeren, is het mogelijk interessant om dit te gebruiken bij aritmieën en myocardiale infarcten. Deze aandoeningen zorgen voor een toevoer van natrium en calcium in de myocyten, wat voorkomen kan worden door DMSO en tegelijk geen verandering in de kalium concentraties veroorzaakt.

De resultaten bij coronaire trombose en myocardiale infarcten uit de vorige studies worden ook aangehaald in een review van Madruga et al. (2017), samen met een onderzoek waarin een behandeling met DMSO beschreven wordt bij ischemische hartproblemen (Garcia-Aguirre et al., 2008). De beschermende effecten van DMSO op het myocard zijn toegeschreven aan de anti-inflammatoire, antioxidant en natrium kanaal blokkerende werking (Takeda et al., 2016).

Verder werd nog een retrospectieve studie gevonden over de behandeling van veneuze lucht embolieën bij paarden. DMSO werd hier samen met NSAID's, corticosteroiden, sedatie en zuurstof supplementatie als een algemene behandeling beschreven (Parkinson et al., 2018). DMSO werd ook toegediend bij een aantal geanestheeserde en wakkere paarden om de effecten op het cardiopulmonaire stelsel te onderzoeken. Het intraveneus toedienen van 10% DMSO aan 1 g/kg gaf weinig tot geen veranderingen in de cardiopulmonaire parameters, variaties werden eerder toegeschreven aan stress of recovery uit de anesthesie (Lin et al., 2004).

Urinstelsel

Een van de weinige indicaties waarbij het gebruik van DMSO goedgekeurd is door de Food and Drug Administration is interstitiële cystitis bij de mens.

Een systemische review (Rawls et al., 2016) en een literatuurstudie, die meer praktijkgericht is (Parkin et al., 1997), leggen uit dat de eerste behandelingen met DMSO bij interstitiële cystitis gebeurden door het suprapubicaal toedienen van een topicale dimethylsulfoxide oplossing. Aangezien DMSO via de urine uitgescheiden wordt, zou het penetrerende vermogen kunnen helpen om door de blaaswand heen te dringen. De resultaten van deze behandeling waren minimaal en dus werd er verder gezocht naar een andere manier. Het toedienen van een 50% DMSO-oplossing via intravesiculaire weg, eventueel aangevuld met heparine of steroiden, gaf betere resultaten. DMSO wordt hiervoor gekozen omwille van zijn anti inflammatoire en analgetische werking, collageen inhibitie en relaxatie van de gladde spieren.

Een alternatieve behandeling van interstitiële cystitis wordt vergeleken met het toedienen van DMSO in een onderzoek van Cervigni et al. (2017). Een combinatie van hyaluronzuur en chondroitine sulfaat werkt even goed vergeleken met DMSO, heeft een beter veiligheidsprofiel en de kosten van de behandeling zijn lager. Het overzicht geschreven door Brayton (1986), legt ook uit dat DMSO gebruikt wordt bij humane interstitiële cystitis.

Experimentele studies bij honden en ratten tonen aan dat intraveneuze toediening voor of na renale ischemie kunnen zorgen voor een betere perfusie van het orgaan. Dit kan een toepassing vinden bij bijvoorbeeld chirurgie aan de nieren of een niertransplantatie.

De intravesicale toediening voor huisdieren is niet goedgekeurd door de FDA, maar het gebruik bij katten werd toen al beschreven. Een later artikel (Barsanti et al., 1992) voerde een case control studie uit bij mannelijke katten met een infectie van de urethra of blaas na de plaatsing van een urinaire blijfkatheter. DMSO werd hier gekozen voor zijn anti inflammatoir effect en omdat het de mogelijkheid heeft om in vitro bacteriën af te doden bij een concentratie van meer dan 40%. Histologisch werd geen verbetering van de ontsteking gezien en ook het antibacteriële effect werd niet vastgesteld.

Verscheidene andere onderzoeken bij mensen en dieren werden nog beschreven in een volgende review (Madruga et al., 2017). Dimethylsulfoxide kan gebruikt worden bij renale amyloidose bij mensen, waarbij de proteïnurie daalde en de creatinine klaring steeg (Ravid et al., 1982). Een experimentele behandeling van renale ischemie met DMSO werd uitgevoerd (Garcia- Aguirre et al., 2008), maar andere studies bij mensen en honden tonen meer neveneffecten wanneer dimethylsulfoxide gebruikt wordt als behandeling van een chronische nierinsufficiëntie (Crivellenti et al., 2013) (Zenhausen et al., 2000).

Voor toepassingen bij het paard werd maar 1 case report gevonden van een paard met een secundaire cystitis na een infectie met *Corynebacterium matruchotii*. Via cystoscopie waren een soort calcificaties in de blaas te zien, veroorzaakt door de bacteriële infectie. De therapie bestond uit het intravesicaal toedienen van DMSO (0,5 g/kg) opgelost in een verwarmde elektrolytoplossing. De anti inflammatoire werking, analgesie en antibacteriële werking van DMSO waren de reden dat dit geneesmiddel gekozen werd (Sualez et al., 2005).

Orthopedie

Vergeleken met de andere indicaties, lijken er wat meer artikels te vinden over de toepassing van dimethylsulfoxide bij orthopedische klachten.

Bij de mens werd verbetering gezien na behandeling van onder andere osteoarthritis, bursitis, musculoskeletale problemen en reumatoïde arthritis (Pope en Oliver, 1966). Een topicale behandeling gebeurt met DMSO in een concentratie van 60-90%, waarbij het gebruikte volume afhankelijk van de toedieningsplaats was. De therapie zorgt voor verminderde periarticulaire zwelling en subcutaan oedeem, maar effusies in het gewricht of de bursa bleven onveranderd (Bottomly et al., 1964). Indien acute gevallen behandeld werden met DMSO, werd een verlichting van de pijn en een verbeterde beweeglijkheid vastgesteld. Chronische problemen zagen een reductie van de symptomen na een tweemaal daagse behandeling gedurende 3 maanden. In een systemische review over het gebruik van DMSO bij osteoarthritis bij de mens, werden ongeveer dezelfde vaststellingen gedaan (Brien et al., 2008).

Orale toediening van NSAID's kan voor gastro-intestinale klachten zorgen, waardoor onderzoek naar een andere manier van toedienen nuttig kan zijn. Het gebruik van DMSO om een NSAID via de huid toe te kunnen dienen is een mogelijke toepassing. De aangeraden dosis voor behandeling met topicale DMSO is 60-90% en dient gedurende 3 maanden gegeven te worden. Het celmembraan stabiliserende effect en de radicaal capterende functie zorgen voor verminderde ontsteking in het gewricht en gaan mogelijks de degeneratieve veranderingen van osteoarthritis tegen.

2 Artikels van Roth et al. (2004 en 2011) bekijken het gebruik van DMSO als een manier om de penetratie van diclofenac te verbeteren bij primaire osteoarthritis van de knie bij de mens. De werking van de combinatie was even goed als een orale diclofenac behandeling. Het verlichtte de pijn en stijfheid van het gewricht en verbeterde de functie ervan. Grote neveneffecten werden niet gezien, alleen een voorbijgaande irritatie van de huid op de plaats van toediening en wat maagklachten. Het probleem van de werking op het gastro-intestinaal stelsel door orale NSAID's is met een topicale behandeling dus nog niet volledig opgelost.

In een volgende studie (Simon et al., 2009) werd het gebruik van alleen DMSO en de combinatie DMSO en diclofenac met elkaar vergeleken. Ook hierin werd besloten dat de combinatie therapie een goed effect had op osteoartrose van de knie. Een behandeling met enkel DMSO had geen therapeutisch effect, wat erop wijst dat de rol van DMSO hier vooral is om de diclofenac beter door de huid te doen dringen. Er werd ook nog kort vermeld dat naast de droge huid geen afwijkingen gezien werden bij toediening. Dit omdat bij studies op proefdieren gezien was dat afwijkingen aan het oog ontstonden na langdurige toediening van DMSO.

De behandeling van artritis bij muizen werd bekeken in een studie door Elisia et al. (2016), waarbij een auto-immune artritis geïnduceerd werd. Het topicaal toedienen van 70% DMSO, 2 maal per dag geeft een verminderde ontsteking en een verlaging van pro inflammatoire cytokinen in het gewricht. Dit laatste gebeurt omdat DMSO de genregulatie kan moduleren van enkele cytokinen. Wanneer DMSO enkel werd toegediend aan de achterpoten van muizen, werden ook in de voorste gewrichten en het plasma concentraties DMSO teruggevonden. Deze systemische diffusie werd ook aangetoond door het lager aantal witte bloedcellen, vooral lymfocyten en monocyten, dat gezien werd in het bloed.

Een onderzoek bij paarden, waar een inflammatie ter hoogte van de hals werd uitgelokt, bekeek de behandeling met corticosteroïden opgelost in DMSO. De gebruikte concentraties DMSO werden niet vermeld, maar na topicale toediening van het mengsel verdween de pijn en nam het ontstane oedeem af. Verder onderzoek naar de toepassing van DMSO en corticosteroïden werd opgesomd in een lijst waar een werking gezien werd bij onder andere de heling van open wonden, osteoartritis, periostitis, bursitis, synovitis, tendinitis, 'bucked shin' en zwelling of bloeding na trauma (Teigland en Saurino, 1967).

Een intra articulaire toediening van DMSO werd in verschillende studies bekeken. Zowel Lugo en Gaughan (2006), Matthews et al. (1998) en Smith et al. (2000) bekeken welk effect DMSO had op chondrocyten *in vitro*. Concentraties vanaf 5% deden het lactaat metabolisme en de proteoglycaan synthese dalen afhankelijk van de dosis en blootstellingsduur. Deze waarden bereikten terug normale niveaus na een recovery periode. Het chondrocyt metabolisme daalde, zonder dat het aantal chondrocyten veranderde. Het effect van DMSO is niet schadelijk voor het gewrichtskraakbeen, maar reversibele veranderingen treden toch op (Smith et al., 2000).

Een gelijkaardig onderzoek op het gewrichtskraakbeen van kalveren werd uitgevoerd met DMSO aan een concentratie van 10%. De resultaten hiervan kwamen grotendeels overeen met de vorige studie. Proteoglycaan synthese daalde ook, maar geen significante verandering voor proteoglycaan degradatie werd gezien. Ook was het percentage levende cellen significant verlaagd en werd een lager watergehalte gezien in het gewrichtskraakbeen (Matthews et al., 1998).

In de review van Lugo en Gaughan (2006) werd verwezen naar de 2 voorgaande studies en werd door één van de auteurs een intraveneuze behandeling van 10% DMSO (0,25-1 g/kg) voor maximaal vijf dagen aangeraden bij een gewrichtsontsteking. Een andere review over het gebruik van DMSO als anti-inflammatoire stof topicaal en intra articulaire bij het paard (Schleining en Reinertson, 2007) somt enkele bronnen op die het effect hiervan bespreken.

Topicaal gebruik van een 90% oplossing DMSO bij een geïnduceerde synovitis geeft een significante daling van het aantal witte bloedcellen in het gewricht, terwijl de totale synoviale eiwitten en mankheidsscore niet veranderen (Smith et al., 1998). Hetzelfde resultaat werd gezien bij een intra-articulaire toediening van 40% DMSO, waar de ontsteking van het gewricht wel daalde, maar de mankheid niet verbeterde (Welch et al., 1991).

Post mortem onderzoek van diezelfde concentratie toont aan dat er geen grote verandering zijn in het gewrichtskraakbeen of kapsel en dat de systemische witte bloedcellen en het totaal eiwit gelijk blijven. Hieruit werd geconcludeerd dat op korte termijn geen nadelig effect te zien waren na injectie van DMSO in het gewricht (Welch et al., 1989).

De radical scavenger functie van DMSO helpt het gewrichtsvocht te beschermen tegen degradatie door ontsteking, maar de therapeutische dosis die hiervoor nodig is, zou niet te bereiken zijn met de aangeraden dosis (Auer et al., 1991).

Onderzoeken waarin geen bewijs voor de werking van intra-articulaire DMSO-therapie gezien werden, vonden dat een lavage van het gewricht met ringer lactaat, 10% of 30% DMSO evenveel ontsteking gaf (Adair et al., 1991) en dat 10% DMSO zelfs genoeg was om histopathologische veranderingen onder de vorm van minder cellen en degeneratie van de kernen te zien (Moses et al., 2001).

De behandeling van laminitis met dimethylsulfoxide bij paarden is ook onderzocht, maar de resultaten hiervoor zijn minder positief. De werking als radicaal scavenger, trombocyt aggregatie inhibitor en anti inflammatoir middel zouden nuttig zijn, maar de werking hiervan bij de behandeling van laminitis is in onderzoek nog niet bevestigd (Bailey en Eades, 2016). Ook Brumbaugh et al. (1999) zegt dat het voordeel van de werking van DMSO nog bewezen moet worden.

Een laatste studie kijkt naar het gebruik van 20% DMSO in combinatie met corticosteroïden als een conservatieve therapie bij paarden met een fractuur van het kootbeen. Een intra-articulaire toediening in het kogelgewricht en intra synoviale toediening in de buigpeeschede, gecombineerd met immobilisatie en boxrust, geeft een kortere helingsduur en zorgt voor minder degeneratieve veranderingen in het gewricht (Mostafa et al., 2015).

Neurologie

De verschillende werkingsmechanismen van dimethylsulfoxide hebben ervoor gezorgd dat ook voor neurologische problemen vaak gebruik gemaakt wordt van dit geneesmiddel.

Een eerste review (Jacob en de la Torre, 2009) toont een overzicht van de effecten van DMSO op factoren zoals de calcium influx, ontsteking, cerebraal oedeem, intracraniale druk, trombose ... en legt de werking van DMSO bij enkele neuronale aandoeningen verder uit.

De studies waar hierin naar verwezen werd, zijn vooral uitgevoerd op proefdieren of mensen maar onderzoek bij paarden kwam hierin niet aan bod.

Traumatische hersenschade bij mensen ging gepaard met een verhoogde intracraniale druk, die vlot gereduceerd werd na het toedienen van DMSO (Karaca et al., 1991). Een synergetische werking werd gezien bij het toedienen van fructose 1, 6-difosfaat (FDP) en DMSO aan muizen met cerebraal oedeem na een geïnduceerd hersentrauma (de la Torre et al., 1975).

Dezelfde combinatie gaf ook positieve resultaten bij humane patiënten die een beroerte hadden (Karaca et al., 2002) en proefdieren met geheugenproblemen na hypoperfusie van de hersenen (de la Torre, 1995).

Konijnen waarbij de abdominale aorta gedurende 30 minuten werd afgeklemd om ischemie/reperfusie van het ruggenmerg te bekomen, werden vooraf behandeld met 0,1 ml/kg DMSO. Na een neurologische evaluatie werd het ruggenmerg van deze dieren microscopisch onderzocht.

Verbeteringen werden gezien in vergelijking met de controlegroep, maar waren niet significant verschillend. Een voordelig effect werd in deze studie dus gevonden, maar er wordt ook vermeld dat andere gelijkaardige studies verschillende resultaten hadden (Turan et al., 2008).

De la Torre et al. (1975) voerden verschillende experimenten uit bij apen en honden, om de behandeling van ruggenmergtrauma, occlusie van de middelste cerebrale arterie, en trauma van het hoofd met DMSO te onderzoeken. Tijdelijke hypoxie van de hersenen werd geïnduceerd om het voorkomen van een hematoom te simuleren. Hierna werd 50% DMSO aan 2g/kg intraveneus toegediend en werden de intracraniale druk en andere parameters gemeten.

Na een initiële toename van de intracraniale druk, nam deze geleidelijk af in de groep behandeld met DMSO. 14 Van de 15 dieren overleefden de ingreep en bij deze dieren werden na het experiment geen pathologische verschillen of neurologische problemen gezien. Het afklemmen van de middelste cerebrale arterie gedurende 4 uur werd ook bij apen uitgevoerd, waarna deze behandeld werden met 50% DMSO aan 1g/kg, hemodilutie, hyperbare zuurstof of een combinatie van 2 behandelingen. De hyperbare oxygenatie en DMSO-toediening na het gecreëerde trauma gaven even goede resultaten

en waren significant beter dan de controlegroep. Het is mogelijk dat DMSO de schade die veroorzaakt wordt door de ischemie kan verhinderen en het gevormde oedeem kan oplossen.

Honden waarbij experimenteel ruggenmergtrauma werd geïnduceerd, werden microscopisch en elektronenmicroscopisch onderzocht. De grijze stof en myelineschede was bij alle dieren aangetast, maar het minste bij de dieren die kort na het trauma DMSO toegediend hadden gekregen. De functionele werking van de zenuwen keerde ook sneller terug bij de behandelde dieren. De auteur concludeert dat bij de gebruikte diersoorten een behandeling met DMSO nut kan hebben bij ruggenmergtrauma, acute extradurale lesies en occlusie van de middelste cerebrale arterie.

Acuut ruggenmerg trauma bij honden is ook onderzocht in een review van Olby (2010), waar enkel één artikel het gebruik van DMSO en ϵ -aminocapronzuur beschrijft. Bij een behandeling met deze producten werd geen beterschap gezien bij de patiënten (Parker en Smith, 1979).

Madruca et al. (2017) haalt de positieve effecten bij het behandelen van craniaal trauma, ruggenmerg trauma, beroertes en geheugenproblemen (Jacob en de la Torre, 2009) aan en verwijst naar een studie waar zelfs immunologische afwijkingen zoals myasthenia gravis bij proefdieren behandeld kan worden met dimethylsulfoxide (Lotan et al., 1984). Maar er wordt op gewezen dat onderzoek ook nadelige effecten heeft aangetoond, waaronder apoptose van lymfoïd weefsel *in vitro* en *in vivo* en apoptose van het centraal zenuwstelsel (Hanslick et al., 2009).

Het beschermende radicaal capterende effect van DMSO op celmembranen zorgt ervoor dat de myeline schede en axonen beter bestand zijn tegen schade (Janssens, 1991). In deze review wordt wederom vermeldt dat zowel gunstige resultaten als geen resultaten werden gezien in verschillende onderzoeken.

Perinatale asfyxie bij veulens kan schade aan het centraal zenuwstelsel toebrengen. Om aantasting van de hersenen te voorkomen kan DMSO (1g/kg) intraveneus of via een slokdarmsonde toegediend worden aan een concentratie van 20% of minder (Galvin en Collins, 2004). Een review door Dowling (1999) verwijst naar een artikel waarin men ook uitlegt dat DMSO het gevormde hersenoedeem bij veulens met neonatale hypoxie vermindert (Korterbra, 1996).

Een andere aandoening bij paarden waarvoor dimethylsulfoxide nut kan hebben is equine protozoale myeloencephalitis (EPM). Volgens dezelfde review wordt in acute stadia aangeraden intraveneus of via een slokdarmsonde DMSO toe te dienen vanwege zijn goede anti-inflammatoire werking. Het toedienen van breed spectrum antibiotica in combinatie met 40% DMSO aan 1g/kg, zorgde voor een niet significante stijging van de concentratie trimethoprim en sulfamethoxazole in het cerebrospinaal vocht van behandelde paarden. Mocht het antibioticum beter door de bloed/hersen barrière penetreren met de hulp van dimethylsulfoxide, dan zou dit kunnen helpen in de behandeling van bacteriële en protozoaire infecties van het centraal zenuwstelsel bij paarden (Green et al., 1990).

Voor de behandeling van EPM stelt Bedenice en Johnson (2018) voor om kort NSAID's, corticosteroiden of DMSO te geven, eventueel zelfs gecombineerd. De anti inflammatoire werking van deze producten moet ervoor zorgen dat de neurologische problemen niet erger worden.

Voor een equine herpesvirus myeloencephalopathie (EHM) wordt een corticosteroiden behandeling gedurende enkele dagen aangeraden, eventueel gecombineerd met DMSO, aspirine of heparine om trombo-embolieën te voorkomen (Pusterla et al., 2014). Een eerdere review van Pusterla et al. (2009) over EHM, zegt dat een 10-20% oplossing DMSO typisch intraveneus wordt toegediend gedurende 3 dagen (Henninger et al., 2007).

Klinische evaluaties zijn er niet om de effectiviteit te bewijzen, maar de mogelijkheid van dimethylsulfoxide om vrije radicalen op te vangen en trombocytenuitstroom te inhiberen, zijn zaken die het gebruik ervan bij equine herpesvirus myeloencephalopathie ondersteunen. Verdere artikelen raden een gelijkaardige dosis en behandelingschema aan: 10-20% DMSO (1g/kg) intraveneus toegediend gedurende 3 dagen, 1 of 2 maal per dag (Wichtel et al., 1999; Mackay, 2004; Reed en Toribio, 2004).

Een laatste artikel (Apley, 2015) kijkt naar de mogelijkheid om dimethylsulfoxide te gebruiken bij de behandeling van bovine polioencephalomalacie. Het cerebraal oedeem dat hier optreedt, kan aangepakt worden door bijvoorbeeld DMSO (Linnabary et al., 1990). Meer onderzoek naar deze

toepassing van DMSO zou moeten gebeuren, vooral omdat we hier over voedselproducerende dieren spreken.

Gastro-intestinaal

Een survey bij verschillende clinici van het American College of Veterinary Medicine en American College of Veterinary Surgeons toonde aan dat DMSO regelmatig wel eens gebruikt werd bij gastro-intestinale problemen bij het paard (Shuster et al., 1997). Het probleem is dat in deze studies, ondanks dat het product vaak gebruikt wordt, tegenstrijdige resultaten naar voren komen naar de effectiviteit van dimethylsulfoxide. In de artikels die zijn onderzocht voor deze studie, worden ook verschillende resultaten gezien.

Positieve resultaten werden eerder gezien bij proefdieren, wanneer vergeleken met onderzoek bij paarden. Ravid et al. (1983) stelde een proef op om het effect van DMSO bij een experimentele ischemie in de darmen van ratten te onderzoeken.

Aangezien dimethylsulfoxide een beschermende werking had tegen ischemische schade van de hersenen (De la Torre et al., 1977) en nieren (Kedar et al., 1981), zou ischemie na het afklemmen van de mesenteriale arterie of een segment van de darm ook behandeld kunnen worden met DMSO. Bij het toedienen van 3g/kg DMSO aan een concentratie van 20% intraveneus en 100% intra peritoneaal, werden bij zowat alle dieren normale darmen teruggevonden. Na microscopisch onderzoek werd een lichte inflammatie van de mucosa gezien en soms wat oedeem of een lichte kleurverandering. Macroscopisch werden occasioneel wat fibrineuze adhesies opgemerkt. De controledieren ontwikkelden bijna allemaal necrose van de darm als gevolg van de ischemie.

Het geven van DMSO tijdens of na een ischemische periode bij ratten kan de veroorzaakte schade beperken, waarbij het resultaat na intraveneuze toediening iets beter is dan na intra peritoneale toediening. Deze studie werd ook aangehaald in een review door Brayton (1986), waar wordt voorgesteld dat DMSO gebruikt kan worden in aansluiting met chirurgische behandelingen van het gastro-intestinaal stelsel, obstructies of strangulaties. Dit gecombineerd met de positieve resultaten, gezien in een studie waar intestinale adhesies na abdominale chirurgie bij ratten significant verminderden na intra-operatieve toediening van DMSO, deed de auteur vermoeden dat de therapie mogelijks nut kan hebben bij paarden met koliek.

De precieze werking van dimethylsulfoxide wanneer gebruikt bij endotoxemie of ischemie/ reperfusie, werd bekeken in een review van Werners (2016). DMSO zorgt voor modulatie van NF- κ B en doet de mRNA expressie voor verschillende cytokines dalen bij muizen macrofagen behandeld met lipopolysacchariden (Kelly et al., 1994), vermindert de activatie van NF- κ B, AP1 en septicemie geïnduceerde mRNA expressie van ICAM 1 (Chang et al., 2001) en heeft een beschermend effect op de pulmonaire endotheelcellen van ratten bij een LPS geïnduceerde pulmonaire disfunctie (Breen et al., 1983). Deze resultaten konden niet gezien worden bij andere diersoorten zoals het paard.

In Kelmer et al. (2008) werd verwezen naar 2 studies die opnieuw positieve resultaten aantoonde bij studies op proefdieren. DMSO inhibeert de vrijstelling van lysosomale enzymen en neutraliseert de gevormde radicalen bij ratten met endotoxemie (Breen et al., 1993 en Brackett et al., 1991) Een ander artikel van dezelfde auteur (Kelmer, 2009) verwijst nog naar een verlaagde IL8 productie bij mensen na behandelen met DMSO (DeForge et al., 1992) en verminderde adhesie van neutrofielen aan endotheelcellen bij behandelde ratten (Sekizuka et al., 1989).

Tot slot werden in een review van McMichael (2004) nog enkele artikels gevonden die tonen dat de neutrofiel infiltratie en permeabiliteit van de bloedvaten daalt wanneer katten en ratten met ischemie/reperfusie voorbehandeld worden met DMSO (Parks et al., 1984; Sekizuka et al., 1989; Zimmerman et al., 1990).

Wanneer gekeken wordt naar studies bij paarden is de mening over de effectiviteit van dimethylsulfoxide bij de behandeling van gastro-intestinale problemen zeer verdeeld.

Een geïnduceerde ischemie en reperfusie bij veulens werd behandeld met DMSO (20 mg/kg intraveneus, 2 maal per dag toegediend). Geen enkel veulen in de groep die DMSO toegediend kreeg ontwikkelde darm-darm adhesies, terwijl dit wel voorkwam in de controlegroep. De conclusie in deze

studie was dat het geven van DMSO vóór de reperfusie, de inflammatoire respons deed dalen, waardoor mucosa schade en littekenvorming beperkt werd (Sullins et al., 2004). Het jejunum van volwassen paarden, dat behandeld werd met DMSO (20 mg/kg intraveneus) na een partiële ischemie gedurende 60 minuten, werd macro- en microscopisch onderzocht (Dabareiner et al., 2005). De serosa was wat roder, een lichte verdikking werd gezien en de micro vasculaire permeabiliteit was verlaagd na de behandeling met DMSO. Microscopisch werd een normale mucosa gezien. Hierdoor besluit de auteur dat het gebruik van dimethylsulfoxide, toegediend vóór de reperfusie, bij patiënten met ontsteking of andere problemen van de darmen voordelen kan hebben.

Enkele tegenstrijdige studies worden ook vermeld: Moore et al. (1995) gebruikte 1g/kg DMSO en ondervond geen voordelige effecten na behandeling van ischemie (2,5 uur) bij het paard. De auteur merkt op dat het verschil in resultaat te maken kan hebben met een te hoge dosis of te sterke ischemie, die in de studie gebruikt werd. Dezelfde dosis gegeven na 1 uur ischemie, kon de mucosa schade in de dunne darm ook niet voorkomen (Arden et al., 1989).

Een eerder vermeld artikel van Kelmer et al. (2008) kijkt naar het effect van 2 verschillende dosissen DMSO (1g/kg en 20 mg/kg) toegediend aan paarden samen met lipopolysacchariden, om een experimentele endotoxemie te bekomen. Een dosis afhankelijke verbetering van klinische parameters zoals bloedglucose en lactaat, witte bloedcel telling en plasma TNF- α werd gezien, maar deze was niet significant. De symptomen van endotoxemie (abdominale pijn, spierrillingen, tachycardie) traden nog altijd op, ondanks de behandeling. Enkel de koorts verminderde in de groep behandeld met een hoge dosis dimethylsulfoxide (1g/kg).

Verder werd in dit artikel de tegenstelling met succesvolle studies bij proefdieren vermeld, wat verklaard kan worden door de diersoort specifieke gevoeligheid voor lipopolysacchariden. De auteur concludeert dat aan de hand van deze studie het gebruik van enkel DMSO niet kan aangeraden worden voor de behandeling van endotoxemie bij het paard.

Het kan wel klinisch belang hebben bij ischemie (Dabareiner et al., 2005) en adhesies (Sullins et al., 2004) van de darmen en heeft een mogelijke rol in de behandeling van laminitis die hier vaak op volgt (Belknap en Black, 2005).

Werners (2016) besluit in een review dat het gebruik van DMSO geen grote voordelen heeft voor het behandelen van paarden met endotoxemie. Dit vooral gebaseerd op de bevindingen van het hierboven beschreven artikel van Kelmer et al. (2008) en enkele andere studies die besloten dat dimethylsulfoxide geen effect had op de schade veroorzaakt door ischemie/reperfusie in de dikke darm (Reeves et al., 1990) en het jejunum (Horne et al., 1994). De verhoogde vasculaire weerstand veroorzaakt door ischemie en reperfusie werd ook verhinderd (Arden et al., 1989).

Deze 3 artikels komen regelmatig terug in reviews van andere onderzoekers. Southwood (2004) vertelt dat DMSO een van de enige antioxidanten is die klinische gebruikt wordt bij een volvulus van het colon. Buiten deze 3 studies werd nog het onderzoek van Moore et al. (1995) aangehaald waarin bij het toedienen van 10% DMSO (1g/kg) na ischemie zelfs meer schade aan de mucosa werd gezien vergeleken met een onbehandelde controlegroep.

De review van McMichael (2004) besluit dat er geen studies zijn die het voordelige effect van een behandeling met dimethylsulfoxide bij paarden met ischemie/reperfusie aantonen. DMSO kan gebruikt worden bij abdominale chirurgie omwille van zijn anti-inflammatoire en antibacteriële effect. Hierdoor wordt minder fibrine geproduceerd en zal de vorming van adhesies dalen. Hoewel er geen bewijzen zijn voor de klinische werking, kan men bij paarden waar ischemie vermoed wordt een 10% oplossing DMSO (100mg/kg) geven (Eggleston en Mueller, 2003).

In een ander artikel van Southwood en Baxter (1997) legt men uit dat tijdens of na een abdominale ingreep een behandeling met DMSO 10% aan een dosis van 0,1 tot 1 g/kg kan ingesteld worden om de inflammatie en vorming van adhesies tegen te gaan.

Op basis van beschikbare data raadt Jones (2003) af om gevallen van gastro-intestinale problemen bij paarden te behandelen met antioxidanten zoals DMSO. Gelijkaardige conclusies worden getrokken door Blikslager (2003) en Brumbaugh et al. (1999), waarin ook verwezen wordt naar eerdergenoemde artikels die geen positieve effecten zagen. Door het opvangen van gevormde radicalen en het voorkomen van microthrombi vorming, kan DMSO nut hebben bij gevallen van endotoxemie (Sykes en Furr, 2005). De voorgestelde behandeling is hier ook weer 10-20% DMSO intraveneus, om de 12 uur

gegeven aan een dosis tot maximaal 1g/kg. Een laatste review vat vele van de besproken onderzoeken samen door aan te raden DMSO aan hoge dosissen niet te gebruiken zolang er geen klinisch bewijs is voor de werking ervan bij paarden met gastro-intestinale problemen. Dimethylsulfoxide aan een lage dosis kan wel gebruikt worden, ondanks dat er ook hier geen eenduidig bewijs voor is (Kelmer, 2009).

Conclusies uit de literatuur

Indicaties

Aan de hand van de overzichten die zijn opgesteld, werd er gekeken in welke situaties het gebruik van dimethylsulfoxide nuttig kan zijn. Eenmalige vermeldingen kunnen misschien een positief of negatief effect beschrijven, maar het is moeilijk om op basis van 1 of enkele bronnen een uitspraak te doen over de effectiviteit.

In verschillende artikels is het gebruik van DMSO in combinatie met een ander product beschreven met vaak positieve resultaten. De verbeterde penetratie van geneesmiddelen zoals itraconazole en Tacrolimus werd gezien bij toediening aan het oog (Ball et al., 1997; Balciki, 2012). Een topicale toediening van DMSO zorgde voor een betere opname van lidocaïne doorheen de huid van zowel paarden als schapen *in vitro* (Sthal en Kietzmann, 2014; Bayldon et al., 2013). Klinische studies bij de mens tonen aan dat diclofenac en DMSO een goede werking hebben in de bestrijding van osteoarthritis van de knie (Roth et al., 2004 en 2011). Gelijkaardige resultaten werden ook gezien bij proefdieren (Elisia et al., 2016), maar studies bij paarden kwamen niet voor.

Otitis bij de hond kan behandeld worden door middel van een combinatie van dimethylsulfoxide en fluocinolone acetonide, zonder dat toxiciteit werd vastgesteld (Gotthelf, 2004). Resultaten bij andere diersoorten werden niet gevonden en het gebruik ervan bij humane patiënten zou geen goede resultaten hebben volgens Freeman (1976).

Andere topicale toepassingen zoals een verbeterde heling van ulcera, drukwonden en sclerodermie werden gezien in studies bij mensen (Duimel-Peeters et al., 2003; Scherbel et al., 1965). Over de effecten van DMSO bij de wondheling van dieren werd niet veel literatuur gezien. Voor het paard werd een studie gevonden die geen verbeterde collageen synthese of epidermale groei zag na het toedienen van DMSO bij wonden van het paard (Brumbaugh, 2005). Een eenduidige conclusie is hier voor de diergeneeskunde nog niet uit te trekken.

De resultaten voor analgesie waren meer conclusief. Zowat alle artikels die de pijnlijkheid na een behandeling met dimethylsulfoxide onderzochten, merkte een analgetisch effect op. Lokale en systemische analgesie kon opgewekt worden bij onder andere ratten en katten (Haigler en Spring, 1981; Evans et al., 1993). Helaas werden ook hier weer geen studies specifiek bij paarden gevonden. Een systemische review van Duimel-Peeters et al. (2003) concludeerde wel dat voor de mens een topicale behandeling met DMSO voor analgesie kan zorgen.

Interstitiële cystitis bij de mens is een andere indicatie voor het gebruik van DMSO. Het werd aangeraden als een tweede stap, na het proberen van een conservatieve aanpak. Ondertussen zijn wel andere behandelingen beschreven die een beter veiligheidsprofiel hebben, financieel gunstiger zijn en toch dezelfde gunstige resultaten hebben (Cervigni et al., 2017).

In de diergeneeskunde werden weinig toepassingen gevonden met betrekking tot het urinestelsel. Een paard met een secundaire cystitis werd succesvol behandeld door middel van een intravasculaire toediening van DMSO (Sualez et al., 2005).

Neurologische aandoeningen bij het paard ondervonden goede resultaten bij therapie met DMSO. Zowel perinatale asfyxie bij veulens, equine herpesvirus 1 infecties en equine protozoale myeloencephalitis reageerden goed op behandelingen met DMSO. Dit was niet het enige geneesmiddel dat hierbij gegeven werd, maar de toediening van dimethylsulfoxide zorgde onder andere voor een afname van cerebraal oedeem en het voorkomen van trombo-embolie vorming (Kortebra, 1996; Bedenice en Johnson, 2018; Pusterla et al., 2014). Onderzoeken, uitgevoerd bij andere diersoorten en de mens, waren divers in aard maar konden vaak geen conclusies trekken.

Vaak heeft de radical scavenger functie van DMSO een belangrijke taak in het verhinderen van schade aan axonen of de myelineschede of moet het de verhoogde intracraniale druk opheffen (Janssens, 1991). Verschillende problemen zoals beroertes, traumatische hersenschade, geheugenproblemen, ruggenmergtrauma en hypoxie van de hersenen werden behandeld met DMSO (Jacob en de la Torre, 2009).

Gewrichtsproblemen bij paarden werden in studies zowel topicaal als intra articulaire behandeld met DMSO. Goede resultaten werden beschreven in deze onderzoeken, waarbij de zwelling en ontsteking van het gewricht wel afnamen terwijl de mankheids score gelijk bleef (Welch et al., 1991; Smith et al., 1998).

Naast deze aandoeningen waar dimethylsulfoxide een mogelijks nuttig effect kan hebben, werden ook een aantal studies gezien waarin geen of zelfs een negatief effect beschreven werd.

Periglandulaire fibrose bij merries verbeterde niet na een intra-uteriene toediening van DMSO (Frazer et al., 1988), hoewel de vruchtbaarheid ongewijzigd bleef en schade aan de baarmoeder niet gezien werd. Een vermindering van biofilmvorming werd gezien *in vitro* (Loncar et al., 2017), maar het gebruik van N-acetylcysteïne heeft hierbij de voorkeur. Dit omwille van mogelijke neveneffecten bij het gebruik van hoge dosissen (Katilla, 2016).

Klinische toepassing met betrekking tot het ademhalingsstelsel werden niet gezien in de literatuur, enkel de effecten van DMSO op de ademhaling van enkele proefdieren werden beschreven (Takeda et al., 2016; de la Torre et al., 1975).

Het gebruik van DMSO als therapie voor tumoren kan ook niet teruggevonden worden. Een synergetische werking met andere chemotherapeutica is beschreven (Madruga et al., 2017). Dimethylsulfoxide op zich kan niet gebruikt worden als anti-kanker therapie.

Het effect bij brandwonden (Kligman, 1965) was minimaal en de behandeling van mannelijke katten met een urethra of urineblaas infectie gaf ook negatieve resultaten (Barsanti et al., 1992).

Voor verschillende indicaties was ook geen conclusie te trekken aangezien er maar 1 of zeer tegenstrijdige artikels teruggevonden werden in de literatuurstudie. Onder andere het gebruik van dimethylsulfoxide ter preventie van aritmieën en myocardiale infarcten (Jacob en de la Torre, 2009), polioencephalomalacie bij het rund (Apley, 2015), kootbeenfracturen (Mostafa, 2015) en laminitis (Bailey en Eades, 2016) bij het paard.

Het gebruik van DMSO voor de behandeling van gastro-intestinale problemen gaf ondanks het grotere aantal artikels geen conclusief resultaat. Zowel positieve (Sullins et al., 2004; Dabareiner et al., 2005) als negatieve resultaten (McMichael, 2004; Werners, 2016) zijn gevonden voor de effectiviteit van het geneesmiddel bij paarden. Ondanks het feit dat de resultaten in deze onderzoeken tegenstrijdig zijn, wordt er toch gebruik gemaakt van DMSO bij dieren met endotoxemie of ischemie (Sykes en Furr, 2005; Eggleston en Mueller, 2003).

Vele andere studies die DMSO hebben gebruikt om een aandoening te behandelen bestaan, maar worden in dit onderzoek niet verder besproken omwille van het geringe onderzoek hieromtrent.

Veiligheid voor de gebruiker

Tot nu toe werd in deze studie gekeken naar verschillende aandoeningen waarbij een therapie met dimethylsulfoxide nuttig kan zijn. Over het algemeen wordt het product goed verdragen door verschillende diersoorten en de mens, zolang dat de vermelde dosissen en behandelingsschema's toegepast worden. De toxiciteit is laag en gevolgen op lange duur zoals neoplasieën en chronische aantastingen, werden zelden gezien.

Er wordt echter weinig gesproken over de gevaren voor de persoon die het geneesmiddel toedient. Studies bij mensen zijn wel uitgevoerd, maar dit meestal bij mensen met een te behandelen aandoening.

Een manier om hier meer over te weten te komen, is om te kijken naar de safety data sheet van DMSO¹. Hierin vermeldt men de mogelijke gevaren van het product en wat te doen bij accidentele blootstelling eraan. Inhalatie van DMSO geeft een irritatie van de luchtwegen en kan in hoge concentraties voor een verlies van bewustzijn zorgen. Contact met de ogen geeft zwelling en irritatie. Het branderige gevoel dat voorkomt verdwijnt na ongeveer 24 uur. Bij langdurig contact van DMSO in het oog, werden veranderingen in het oog gezien bij proefdieren. Toediening bij primaten of de mens, zag deze veranderingen niet en zelfs bij hogere dosissen werd nog geen klinische toxiciteit van het oog gezien in onderzoeken.

Blootstelling van de huid aan DMSO geeft ook zwelling, irritatie, jeuk en een branderig gevoel. De symptomen nemen af na het stoppen van het contact. Ingestie van het product kan leiden tot gastro-intestinale irritatie, buikpijn, misselijkheid, braken of diarree, afhankelijk van de dosis en hoeveelheid die is opgenomen.

Men raadt in de data sheet aan om beschermende kleding, handschoenen en een veiligheidsbril te dragen, maar dit zal vooral van toepassing zijn in laboratoria waar met DMSO wordt gewerkt. Voor de dierenarts of eigenaar lijkt enkel het gebruik van handschoenen nodig.

DMSO bevat geen carcinogenen of mogelijk carcinogene stoffen die worden beschreven door organisaties zoals ACGIH, IARC, OSHA en NTP. Studies naar de carcinogeniteit werden niet uitgevoerd omdat bij de onderzoeken doorheen de jaren nergens tekenen van carcinogeniteit werden gezien en de genotoxiciteit laag was.

Het effect op vruchtbaarheid en ontwikkeling werd ook onderzocht en een NOAEL (no observable adverse effects level) van 1000 mg/kg/dag werd gesteld. De ontwikkeling van de organen bij ratten en konijnen was niet aangetast door DMSO onder deze waarde.

In de gevonden literatuur werd vooral gesproken over neveneffect bij de patiënten, maar zelden over de risico's voor degene die het product aanbrengt. De huidirritatie en een droge huid worden het meeste vermeld (Pope en Oliver, 1966) (Rubin, 1975). Een interessante opmerking in het overzicht van Brayton (1986) is dat DMSO ongewild een ander product of geneesmiddel door de eigen huid kan trekken. Daarom is het dragen van handschoenen zeker aan te raden, omwille van mogelijk accidentele opname van een product bij de dierenarts of eigenaar zelf. De karakteristieke knoflookgeur ontstaat door een metaboliet van DMSO die via de ademhaling wordt vrijgesteld. Ook dit kan als een ongewenst effect beschouwd worden (Parkin et al., 1997).

De eerder vermelde oogproblemen bij proefdieren zijn bij zowel de mens als primaten nog niet vastgesteld en DMSO wordt gezien als een product met een lage toxiciteit (Rubin, 1975) (Marren, 2011). Ondanks dat dimethylsulfoxide niet als carcinogeen of mutageen wordt beschouwd, wordt er toch soms aangeraden om op te passen bij toediening aan drachtige dieren (Brayton, 1986) of wanneer de persoon die het product aanbrengt zwanger is (Dowling, 1999).

¹ Valhoma corporation, Dimethyl sulfoxide Safety Data Sheet. <https://www.dmsso.com/PDF/MSDS.pdf>
Laatst geraadpleegd op 14/05/2019

Discussie

Dit onderzoek verzamelt zo veel mogelijk relevante studies over het gebruik van DMSO, waarbij de aandacht eerder gaat naar de diergeneeskunde. Voldoende literatuur was te vinden over dimethylsulfoxide, maar vele onderzoeken werden uitgesloten aangezien ze niet tot het onderwerp van deze studie behoorden.

Het viel op dat vooral reviews of gevallen controle studies teruggevonden werden, wat het maken van de voorgestelde meta-analyse moeilijk maakt. Hiervoor zijn voldoende onderzoeken nodig met een hoge statistisch waarde. Vaak werd het onderzoek ook slechts uitgevoerd bij een beperkt aantal dieren of patiënten, wat tevens voor een lagere betrouwbaarheid zorgt.

Daarom werd er gekozen voor een klassieke review waarbij eerder gekeken werd naar de toepassingen van DMSO binnen de diergeneeskunde, meer gefocust op het paard.

Conclusies over de bewezen werking van DMSO zijn voor sommige onderwerpen moeilijk te stellen. Dit vooral door het lage aantal studies of het feit dat er in de diergeneeskunde geen gebruik werd gemaakt van dimethylsulfoxide voor een bepaalde toepassing.

In dit onderzoek werd een brede zoekopdracht gebruikt, om zoveel mogelijk toepassingen terug te vinden. Hierdoor is het mogelijk dat bepaalde relevante artikels, die niet de algemene zoektermen bevatten, niet zijn voorgekomen tussen de resultaten.

Om meer nauwkeurige zoekresultaten te bekomen kan een specifiekere zoekopdracht gebruikt worden, die de resultaten beperkt tot het gewenste onderwerp.

Ondanks deze maatregelen kan het nog zijn dat er weinig of geen informatie ter beschikking is over de gewenste toepassing. Voor deze onderwerpen is er belang aan meer onderzoek.

De vele verschillende werkingen van dimethylsulfoxide zijn terug te vinden in de literatuur, maar vooral de analgetische werking, verbeterde penetratie door de huid en het anti-inflammatoire effect hebben de meeste toepassingen. Aandoeningen van het zenuwstelsel reageren over het algemeen goed na de toediening van DMSO en ook gewrichtsproblemen zien verbetering van de pijn en zwelling na een behandeling.

Hoewel DMSO in de kliniek gegeven wordt bij gastro-intestinale problemen, werd er weinig overtuigend bewijs gezien in de studies die zijn gelezen. De effecten zouden positief moeten zijn, maar toch werd in verschillende onderzoeken geen verbetering gezien na een toediening aan paarden (Kelmer et al., 2008; Werners, 2016).

Waarschijnlijk is een van de verklaringen hiervoor dat verschillende dosissen en concentraties aan dimethylsulfoxide zijn gebruikt, wat een wisselend effect kan geven. Ook de graad of ernst van de ischemie/ reperfusie kan verschillen en andere resultaten geven.

Over de veiligheid van DMSO bestaan ook vaak vragen, vooral door de initiële veranderingen aan het oog die beschreven werden door Rubin en Barnett (1967). De toxiciteit van het product is laag en neveneffecten die tijdens proeven voorkwamen hadden vooral te maken met een te hoge dosis of te snelle toediening van het product. Enige irritatie of jeuk werd wel vastgesteld bij toediening, maar dit ging voorbij na enkele minuten (Roth en Shainhouse, 2004).

De verbeterde penetratie doorheen de huid kan problemen geven voor personen die bijvoorbeeld DMSO topicaal moeten toedienen bij een dier. Het geneesmiddel kan ongewild door de eigen huid opgenomen worden, eventueel samen met andere stoffen. Het dragen van handschoenen wordt daarom zeker aangeraden om deze accidentele opname te vermijden.

Conclusie

De verschillende functies van dimethylsulfoxide maakten het een interessant product voor de behandeling van allerlei aandoeningen, zowel in de diergeneeskunde als de humane geneeskunde. De veiligheid van het product kwam echter al snel onder vuur te liggen na onderzoek dat veranderingen in de lens aantoonde bij honden (Rubin en Barnett, 1967).

Ondanks deze neveneffecten zijn toch vele onderzoeken opgestart om het mogelijke nut bij verschillende aandoeningen te bepalen.

Niet voor elke toepassing is een oordeel gegeven kunnen worden, vooral omdat de literatuur erover ontbreekt of tegenstrijdige resultaten toont. Desondanks is gezien dat vooral voor neurologische en orthopedische problemen DMSO positieve effecten heeft. Het zorgt ook voor een verbeterde opname van andere geneesmiddelen wanneer deze in combinatie worden toegediend op de huid.

Ondanks het klinisch gebruik van DMSO bij gastro-intestinale aandoeningen van het paard, is er moeilijk een eenduidig antwoord te geven over de effectiviteit hiervan. Veel neveneffecten werden niet gezien, maar volgens verschillende studies zou een postief effect ook niet optreden (Moore et al., 1995; Kelmer et al., 2008; Werners, 2016).

Als besluit over de veiligheid en toxiciteit kan gesteld worden dat dimethylsulfoxide een lage toxiciteit heeft, waarbij vooral neveneffecten gezien werden bij hoge dosissen of een te snelle toediening. Een milde, voorbijgaande irritatie wordt vaker beschreven bij topicale toedieningen. De onaantrekkelijke knoflook geur die in de adem van behandelde patiënten op te merken is, is een resultaat van metabolieten die via de ademhalingswegen uit het lichaam verwijderd worden.

Het risico voor degene die de DMSO toedient is ook laag, zolang onnodig contact met het eigen lichaam vermeden wordt. Het dragen van handschoenen kan aangeraden worden om geen accidentele opname van andere stoffen te veroorzaken.

Dit onderzoek toonde aan dat dimethylsulfoxide wel degelijk een belang kan hebben bij enkele aandoeningen, maar ook dat er voor verschillende onderwerpen nood is aan meer onderzoeken. Verdere studies over DMSO kunnen dus helpen met het ophelderen van enkele tegenstrijdigheden die nu nog bestaan.

Literatuurlijst

- Adair, H.S., Goble, D.O., Vanhooser, S., Blackford, J.T., Rohrbach, B.W., 1991. Evaluation of use of dimethyl sulfoxide for intra-articular lavage in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research* 52, 333-336.
- Aguilar, J.S., Roy, D., Ghazal, P., Wagner, E.K., 2002. Dimethyl sulfoxide blocks herpes simplex virus-1 productive infection in vitro acting at different stages with positive cooperativity. Application of micro-array analysis. *BMC Infectious Diseases* 2, 1-10.
- Ahmadi, M.R., Derakhshandeh, A., Shirian, S., Daneshbod, Y., Ansari-Lari, M., Nazifi, S., 2017. Detection of bacterial biofilm in uterine of repeat breeder dairy cows. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 6, 136-139.
- Alberts, D., Dorr, R.T., 1991. Case report: topical DMSO for mitomycin-C induced skin ulceration. *Oncology Nursing Forum* 18, 693-695.
- Amichai, B., Mosckovitz, R., Trau H., Sholto, O., Ben-Yaakov, S., Royz, M., Barak, D., Nitzan, B., Shemer, A., 2009. Iontophoretic Terbinafine HCL 1.0% Delivery Across Porcine and Human Nails. *Mycopathologia* 169, 343-349.
- Apley, M.D., 2015. Consideration of Evidence for Therapeutic Interventions in Bovine Polioencephalomalacia. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice* 31, 151-161.
- Arden W.A., Stick, J.A., Parks, A.H., Chou, C.C., Slocombe, R.F., 1989. Effects of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure, and potassium loss. *American Journal of Veterinary Research* 50, 380-387.
- Auer, D.E., Ng, J.C., Reilly, J.S., Seawright, A.A., 1991. Antiinflammatory drugs inhibit degradation of equine synovial fluid induced by free radicals. *Australian Veterinary Journal* 68, 403-405.
- Bailey, S.R., Eades, S.C., 2016. Vasoactive Drug Therapy. In: Belknap, J.K., Geor, R., *Equine Laminitis 1^{ste} editie*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA, pp. 284-290.
- Balicki, I., 2012. Clinical study on the application of tacrolimus and DMSO in the treatment of chronic superficial keratitis in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 4, 667-676.
- Ball, M.A., Rebhun, W.C., Trepanier, L., Gaarder, J., Schwark, W.S., 1997. Corneal concentrations and preliminary toxicological evaluation of an itraconazole/dimethyl sulphoxide ophthalmic ointment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 20, 100-104.
- Barsanti, J.A., Shotts, E.B., Crowell, W.A., Finco, D.R., Brown, J., 1992. Effect of Therapy on Susceptibility to Urinary Tract Infection in Male Cats with Indwelling Urethral Catheters. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 6, 64-70.
- Bayldon, W., Narishetty, S., De Rose, G., Rothwell, J., Mills, P.C., 2013. Effects of eight vehicles on transdermal lidocaine penetration in sheep skin in vitro. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37, 151-160.
- Bedenice, D., Johnson, A.L., 2018. Neurologic Conditions Affecting the Equine Athlete. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 34, 277-297.
- Belknap, J.K., Black, S.J., 2005. Review of the pathophysiology of the developmental stages of equine laminitis. In: Brokken, T.D., *Proceedings of the 51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, American Association of equine Practitioners, Seattle, Washington, USA, pp. 383-388.
- Blikslager, A.T., 2003. Treatment of gastrointestinal ischemic injury. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 19, 715-727.
- Bottomly, D.R., Shimazaki, Y., Bachman, D.M., 1964. Controlled study of Dimethyl Sulfoxide effects in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheumatology* 7, 294.
- Brackett, D.J., Lerner, M.R., Wilson, M.F., 1991. Dimethyl sulfoxide antagonizes hypotensive metabolic, and pathological responses induced by endotoxin. *Circulatory Shock* 33, 156-163.
- Brayton, C.F., 1986. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *The Cornell Veterinarian* 76, 61-90.
- Breen, R.E., Connell, R.S., Harrison, M.W., 1983. The effect of dimethyl sulfoxide on endotoxin-induced pulmonary dysfunction a biochemical and electron microscope study. *Annals of the New York Academy of Sciences* 411, 324-327.

- Brien, S., Prescott, P., Bashir, N., Lewith, H., Lewith, G., 2008. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 16, 1277-1288.
- Brumbaugh, G.W., López, H.S., Sepúlveda, M.L.H., 1999. The pharmacologic basis for the treatment of developmental and acute laminitis. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 15, 345-362.
- Brumbaugh, G.W., 2005. Use of antimicrobials in wound management. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 21, 63-75.
- Camici, G.G., Steffel, J., Akhmedov, A., Schafer, N., Baldinger, J., Schulz, U., Shojaati, K., Matter, C.M., Yang, Z., Lüscher, T.F., et al., 2006. Dimethyl sulfoxide inhibits tissue factor expression, thrombus formation, and vascular smooth muscle cell activation: a potential treatment strategy for drug-eluting stents. *Circulation* 114, 1412-1521.
- Capriotti, K., Capriotti, J.A., 2012. Dimethyl Sulfoxide History, Chemistry, and Clinical Utility in Dermatology. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 5, 24-26.
- Cervigni, M., Sommariva, M., Tenaglia, R., Porru, D., Ostardo, E., Giammò, A., Trevisan, S., Frangione, V., Ciani, O., Tarricone, R. et al., 2017. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourology and Urodynamics* 36, 1178-1186.
- Chang, C.K., Albarillo, M.V., Shumer, W., 2001. Therapeutic Effect of Dimethyl Sulfoxide on ICAM-1 Gene Expression and Activation of NF-kB and AP-1 in Septic Rats. *Journal of Surgical Research* 95, 181-187.
- Chen, D., Song, D., Wientjes, M.G., Au, J.L-S., 2003. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. *Clinical Cancer Research* 9, 363-369.
- Clifford, D.H., Lee, D.C., Lee, M.O., 1983. Effects of dimethyl sulfoxide and acupuncture on the cardiovascular system of dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 411, 84-93.
- Crivellenti, L.Z., Borin-Crivellenti, S., Carvalho, M.B., 2013. Toxicity of dimethyl sulfoxide in healthy dogs and with chronic kidney disease. *Ciencia Rural* 43, 1831-1837.
- Dabareiner, R.M., White, N.A., Snyder, J.R., Feldman, B.F., Donaldson, L.L., 2005. Effects of Carolina rinse solution, dimethyl sulfoxide, and the 21-aminosteroid, U-74389G, on microvascular permeability and morphology of the equine jejunum after low-flow ischemia and reperfusion. *American Journal of Veterinary Research* 66, 525-536.
- De la Torre, J.C., Kawanaga, H.M., Rowed, D.W., Johnson, C.M., Goode, D.J., Kajihara, K., Mullan, S., 1975. Dimethyl sulfoxide in central nervous system trauma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 243, 362-389.
- De la Torre, J.C., Surgeon, J.W., Hill, P.R., Khan, T., 1977. DMSO in the treatment of brain infarction, basic considerations. In: *Undersea Medical Society Report*, Hallenbeck & Breenbaum, pp.138-161.
- De la Torre, J.C., 1995. Treatment of head injury in mice, using a fructose 1,6-diphosphate and dimethyl sulfoxide combination. *Neurosurgery* 37, 273-279.
- DeForge, L.E., Fantone, J.C., Kenney, J.S., Remick, D.G., 1992. Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood. *The Journal of Clinical Investigation* 90, 2123-2129.
- Domer, F.R., Chihal, D.M., Charles, H.C., 1977. Cardiovascular and neuromuscular effects of dimethyl sulfoxide in anesthetized rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66, 269-270.
- Doria, R.G.S., Freitas, S.H., Linardi, R.L., Mendonça, F.S., Arruda, L.P., Boabaid, F.M., Valadão, C.A., 2012. Treatment of pythiosis in equine limbs using intravenous regional perfusion
- Doria, R.G.S., Carvalho, M.B., Freitas, S.H., Laskoski, L.M., Colodel, E.M., Mendonça, F.S., Silva, M.A.G., Grigoletto, R., Neto, P.F., 2015. Evaluation of intravenous regional perfusion with amphotericin B and dimethylsulfoxide to treat horses for pythiosis of a limb. *BMC Veterinary Research* 11, 152.
- Dowling, P.M., 1999. Clinical pharmacology of nervous system diseases. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 15, 575-588.
- Duimel-Peters, I.G.P., Houwing, R.H., Teunisen, C.P., Berger, M.P.F., Snoeckx, L.H.E.H., Halfens, R.J.G., 2003. A Systematic Review of the Efficacy of Topical Skin Application of Dimethyl Sulfoxide on Wound Healing and as an Anti-Inflammatory Drug. *Wounds* 15, 361-370.

- Eggleston, R.B., Mueller, E., 2003. Prevention and treatment of gastrointestinal adhesions. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 19, 741-763.
- Elisia, I., Nakamura, H., Lam, V., Hofs, E., Cederberg, R., Cait, J., Hughes, M.R., Lee, L., Jia, W., Adomat, H.H. et al., 2016. DMSO Represses Inflammatory Cytokine Production from Human Blood Cells and Reduces Autoimmune Arthritis. *PLoS One* 11, 1-24.
- Evans, M.S., Reid, K.H., Sharp, J.B., 1993. Dimethylsulfoxide (DMSO) blocks conduction in peripheral nerve C fibers: a possible mechanism of analgesia. *Neuroscience Letters* 150, 145-148.
- Formanek, K., Suckert, R., 1966. Diuretische wirkung von DMSO. *DMSO Symposium*, 21-24.
- Frazer, G.S., Rosol, T.J., Threlfall, W.R., 1988. Effect of serial intrauterine dimethyl sulfoxide infusions on the incidence of periglandular fibrosis in category II horse endometria. *Theriogenology* 29, 1091-1098.
- Freeman, G.R., 1976. DMSO in otology. *The Laryngoscope* 86, 921-929.
- Galvin, N., Collins, D., 2004. Perinatal asphyxia syndrome in the foal: review and a case report. *Irish Veterinary Journal* 57, 707-714.
- Garcia-Aguirre, J.G., Mercado, H.Q., Reyes, A.R., Sahd, J.L., 2008. Histopathological analysis of the effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) in an experimental model of retinal ischemia. *Revista Mexicana de Oftalmologia* 82, 1-4.
- Gotthelf, L.N., 2004. Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice* 34, 469-487.
- Green, S.L., Mayhew, I.G., Brown, M.P., Gronwall, R.R., Montieth, G., 1990. Concentrations of Trimethoprim and Sulfamethoxazole in Cerebrospinal Fluid and Serum in Mares With and Without a Dimethyl Sulfoxide Pretreatment. *Canadian Journal of Veterinary Research* 54, 215-222.
- Haigler, H.J., Spring, D.D., 1981. DMSO (dimethyl sulfoxide), morphine and analgesia. *Life Sciences* 29, 1545-1553.
- Hanslick, J.L., Lau, K., Noguchi, K.K., Olney, J.W., Zorumski, C.F., Mennerick, S., Farber, N.B., 2009. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Produces Widespread Apoptosis in the Developing Central Nervous System. *Neurobiology of Disease* 34, 1-10.
- Henninger, R.W., Reed, S.M., Saville, W.J., Allen, G.P., Hass, G.F., Kohn, C.W., Sofaly, C., 2007. Outbreak of Neurologic Disease Caused by Equine Herpesvirus-1 at a University Equestrian Center. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 157-165.
- Horne, M.M., Pascoe, P.J., Ducharme, N.G., Barker, I.K., Grovum, W.L., 1994. Attempts to modify reperfusion injury of equine jejunal mucosa using dimethylsulfoxide, allopurinol, and intraluminal oxygen. *Veterinary Surgery* 23, 241-249.
- Jacob, S.W., Wood, D.C., 1967. Dimethyl sulfoxide (DMSO) toxicology, pharmacology, and clinical experience. *American Journal of Surgery* 114, 414-426.
- Jacob, S.W., Herschler, R., 1986. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology* 23, 14-27.
- Jacob, S.W., de la Torre, J.C., 2009. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. *Pharmacological Reports* 61, 225-235.
- Janssens, L.A.A., 1991. Therapeutic aspects of acute spinal cord trauma. *Journal of Small Animal practice* 32, 620-626.
- Jones, S.L., 2003. Treatment of acute and chronic gastrointestinal inflammation. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 19, 697-714.
- Karaca, M., Bilgin, U., Akar, M., de la Torre, J.C., 1991. Dimethyl sulfoxide lowers ICP after closed head trauma. *European Journal of Clinical Pharmacology* 40, 113-114.
- Karaca, M., Kilic, E., Yazici, B., Demir, S., de la Torre, J.C., 2002. Ischemic stroke in elderly patients treated with a free radical scavenger-glycolytic intermediate compound. *Neurological Research* 24, 73-80.
- Katila, T., 2016. Update on endometritis therapy. *Pferdeheilkunde* 32, 39-45.
- Kedar, I., Cohen, E.T., Ravid, J., Ravid, M., 1981. Alleviation of experimental ischemic acute renal failure by dimethyl sulfoxide. *Nephron* 29, 55-58.
- Kelly, K.A., Hill, M.R., Youkhana, K., Wanker, F., Gimble, J.M., 1994. Dimethyl Sulfoxide Modulates NF-KB and Cytokine Activation in Lipopolysaccharide-Treated Murine Macrophages. *Infection and Immunity* 62, 3122-3128.
- Kelmer, G., Dohert, T.J., Elliott, S., Saxton, A., Fry, M.M., Andrews, F.M., 2008. Evaluation of dimethyl sulphoxide effects on initial response to endotoxin in the horse. *Equine Veterinary Journal* 40, 358-363.

- Kelmer, G., 2009. Update on treatments for endotoxemia. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 25, 259-270.
- Kirker-Head, C.A., Feldmann, H., 2014. Pharmacotherapy of joint and tendon disease. In: Hinchcliff, K.W., *Equine Sports Medicine and Surgery*, 2^{de} editie, Saunders Elsevier, London, UK, pp. 473-502.
- Korterbra, A.M., 1996. Acute asphyxia in the neonate. In: Smith, B.P., *Large Animal Internal Medicine* 2^{de} editie, Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, pp. 313-315.
- Lamont, L.A., Tranquilli, W., Mathews, K.A., 2008. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice* 38, 1187-1203.
- Lean, N.E., Ahern, B.J., 2018. Antifungal non-invasive soak under general anaesthetic to treat fungal rhinitis in an Australian Quarter Horse gelding at pasture. *Australian Veterinary Journal* 96, 297-301.
- Levett, J.M., Johns, L.M., Grina, N.M., Mullan, B.F., Kramer, J.F., Mullan, J.F., 1987. Effects of dimethyl sulfoxide on systemic and cerebral hemodynamic variables in the ischemic canine myocardium. *Critical Care Medicine* 15, 656-660.
- Ley, W.B., Bowen, J.M., Sponenberg, D.P., Lessard, P.N., 1989. Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology* 32, 263-276.
- Ley, W.B., Ochs, D.L., Metcalf, E.S., Pyle, H., Purswell, B.J., Bowen, J.M., 1990. Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: effect upon uterine-derived neutrophil function. *Theriogenology* 33, 1177-1189.
- Lin, H., Johnson, C.R., Duran, S.H., Waldrige, B.M., 2004. Effects of intravenous administration of dimethyl sulfoxide on cardiopulmonary and clinicopathologic variables in awake or halothane-anesthetized horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225, 560-566.
- Linnabary, R.D., Baldwin, E.W., Silva-Krott, I.U., 1990. Bovine polioencephalomalacia (PEM) with long-term clinical recovery. *Agri-Practice* 11, 21-24.
- Lishner, M., Lang, R., Kedar, I., Ravid, M., 1985. Treatment of diabetic perforating ulcers (mal perforate) with local dimethylsulfoxide. *Journal of the American Geriatrics Society* 33, 41-43.
- Loncar, K.D., Ferris, R.A., McCue, P.M., Borlee, G.I., Hennes, M.L., Borlee, B.R., 2017. In Vitro Biofilm -Disruption and Bacterial Killing Using Nonantibiotic Compounds Against Gram-Negative Equine Uterine Pathogens. *Journal of Equine Veterinary Science* 53, 94-99.
- Lotan, D., Kaplan, B.S., Fong, J.S.C., Goodyer, P.R., de Chadarevian, J.P., 1984. Reduction of protein excretion by dimethyl sulfoxide in rats with passive Heymann nephritis. *Kidney International* 25, 778-788.
- Ludwig, C.U., Stoll, H.R., Obrist, R., Obrecht, J.P., 1987. Prevention of cytotoxic drug induced skin ulcers with dimethyl sulfoxide (DMSO) and alpha-tocopherole. *European Journal of cancer & clinical oncology* 23, 327-329.
- Lugo, J., Gaughan, E.M., 2006. Septic Arthritis, Tenosynovitis, and Infections of Hoof Structures. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 22, 363-388.
- MacKay, R.J., 2004. Brain injury after head trauma: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 20, 199-216.
- Madruga, G.M., Crivellenti, L.Z., Borin-Crivellenti, S., Cintra, C.A., Gomes, L.G., Spiller, P.R., 2017. Comparative use of dimethyl sulphoxide (DMSO) in different animal species. *Veterinarni Medicina* 62, 179-185.
- Marren, K., 2011. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAID's. *The Physician and Sportsmedicine* 39, 75-82.
- Mathes, R.L., Reber, A.J., Hurley, D.J., Dietrich, U.M., 2010. Effects of antifungal drugs and delivery vehicles on morphology and proliferation of equine corneal keratocytes in vitro. *American Journal of Veterinary Research* 71, 953-959.
- Matthews, G.L., Engler, S.J., Morris, E.A., 1998. Effect of Dimethylsulfoxide on Articular Cartilage Proteoglycan Synthesis and Degradation, Chondrocyte Viability, and Matrix Water Content. *Veterinary Surgery* 27, 438-444.
- McMichael, M., 2004. Ischemia-reperfusion injury: assessment and treatment, Part II. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 14, 242-252.
- Moore, R.M., Muir, W.W., Bertone, A.L., Beard, W.L., Stromberg, P.C., 1995. Effects of dimethyl sulfoxide, allopurinol, 21-aminosteroid U-74389G, and manganese chloride on low-flow ischemia and reperfusion of the large colon in horses. *American Journal of Veterinary Research* 56, 671-687.

- Moses, V.S., Hardy, J., Bertone, A.L., Weisbrode, S.E., 2001. Effects of anti-inflammatory drugs on lipopolysaccharide-challenged and unchallenged equine synovial explants. *American Journal of Veterinary Research* 62, 54-60.
- Mostafa, M.B., Abu-Seida, A.M., Abdelgalil, A.I., 2015. Impact of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Combined with Corticosteroid on Repair of Fractures of the Proximal Phalanx in 14 Horses. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances* 10, 789-796.
- Notman, R., Anwar, J., 2013. Breaching the skin barrier – Insights from molecular simulation of model membranes. *Advanced Drug Delivery Reviews* 65, 237-250.
- of amphotericin B. *Veterinary Surgery: VS* 41, 759-765.
- Olby, N., 2010. The pathogenesis and treatment of acute spinal cord injuries in dogs. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice* 40, 791-807.
- Parker, A.J., Smith, C.W., 1979. Lack of functional recovery from spinal cord trauma following dimethylsulphoxide and epsilon amino caproic acid therapy in dogs. *Research in Veterinary Science* 27, 253-255.
- Parkin, J., Shea, C., Sant, G.R., 1997. Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis – a practical approach. *Urology* 49, 105-1077.
- Parkinson, N.J., McKenzie, H.C., Barton, M.H., Davis, J.L., Dunkel, B., Johnson, A.L., MacDonald, E.S., 2018. Catheter-associated venous air embolism in hospitalized horses: 32 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 805-814.
- Parks, D.A., Shah, A.K., Granger, D.N., 1984. Oxygen radicals: effects on intestinal vascular permeability. *American Journal of Physiology* 247, 167-170.
- Pope, D.C., Oliver, W.T., 1966. Dimethyl Sulfoxide (DMSO). *Canadian Journal of Comperative Medicine and Veterinary Science* 30, 3-8.
- Pusterla, N., Wilson, W.D., Madigan, J.E., Ferraro, G.L., 2009. Equine herpesvirus-1 myeloencephalopathy: A review of recent developments. *The Veterinary Journal* 180, 29-289.
- Pusterla, N., Tamez-Trevino, E., White, A., VanGeem, J., Packham, A., Conrad, P.A., Kass, P., 2014. Epidemiology of equine protozoal myeloencephalitis in North America based on histologically confirmed cases. A report. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4, 54-57.
- Ravid, M., Shapira, J., Lang, R., Kedar, I., 1982. Prolonged dimethylsulphoxide treatment in 13 oatietns with systemic amyloidosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 41, 587-592.
- Ravid, M., Van-Dyk, D., Bernheim, J., Kedar, I., 1983. The protective effect of dimethyl sulfoxide in experimental ischemia of the intestine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 411, 100-104.
- Rawls, W.F., Cox, L., Rovner, E.S., 2016. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *Neurourology and Urodynamics* 36, 1677-1684.
- Reed, S.M., Toribio, R.E., 2004. Equine herpesvirus 1 and 4. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 20, 631-642.
- Reeves, M.J., Vansteenhouse, J., Stashak, T.S., Yovich, J.V., Cockerell, G., 1990. Failure to demonstrate reperfusion injury following ischaemia of thee quine large colon using dimethyl sulphoxide. *Equine Veterinary Journal* 22, 126-132.
- Roth, S.H., Shainhouse, J.Z., 2004. Efficacy and Safety of a Topical Diclofenac Solution (Pennsaid) in the Treatment of Primary Osteoarthritis of the Knee. *Archives of Internal Medicine* 164, 2017-2023.
- Roth, S.H., Fuller, P., 2011. Diclofenac Sodium Topical Solution 1.5% w/w with Dimethyl Sulfoxide Compared with Placebo for the Treatment of Osteoarthritis: Pooled Safety Results. *Postgraduate Medicine* 123, 180-188.
- Rubin, L.F., Barnett, K.C., 1967. Ocular effects of oral and dermal applications of dimethyl sulfoxide in animals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 141, 333-345.
- Rubin, L.F., 1975. Toxicity of dimethyl sulfoxide, alone and in combination. *Annals of New York Academy of Sciences* 243, 98-103.
- Scherbel, A.L., McCormack, L.J., Poppo, M.J., 1965. Alteration of collagen in generalized scleroderma after treatment with dimethylsulfoxide: preliminary report. *Cleveland CLinic Quarterly* 32, 47-56.
- Scherbel, A.L., McCormack, L.J., Layle, J.K., 1976. Further observations on the effect of dimethyl sulfoxide in patients with generalized scleroderma. (Progressive systemic sclerosis). *Annals of the New York Academy of Sciences* 141, 613-629.

- Schleining, J.A., Reinertson, E.L., 2007. Evidence for dimethyl sulphoxide (DMSO) use in horses. Part 1: DMSO as a topical and intra-articular anti-inflammatory agent. *Equine Veterinary Education* 19, 545-546.
- Schleining, J.A., Reinertson, E.L., 2007. Evidence for dimethyl sulphoxide (DMSO) use in horses. Part 2: DMSO as a parenteral anti-inflammatory agent and as a pharmacological carrier. *Equine Veterinary Education* 19, 598-599.
- Sekizuka, E., Benoit, J.N., Grisham, M.B., Granger, D.N., 1989. Dimethylsulfoxide prevents chemoattractant-induced leukocyte adherence. *The American Journal of Physiology* 256, 594-597.
- Shlafer, M., Matheny, J.L., Karow, A.M., 1974. Cardiac inotropism of dimethyl sulfoxide: Osmotic effects and interactions with calcium ion. *European Journal of Pharmacology* 28, 276-287.
- 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. *Journal of American Veterinary Medical Association* 210, 87-92.
- Simon, L.S., Grierson, L.M., Naseer, Z., Bookman, A.A.M., Shainhouse, J.Z., 2009. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 143, 238-245.
- Smith, G., Bertone, A.L., Kaeding, C., Simmons, E.J., Apostoles, S., 1998. Anti-inflammatory effects of topically applied dimethyl sulfoxide gel on endotoxin-induced synovitis in horses. *American Journal of Veterinary Research* 59, 1149-1152.
- Smith, C.L., Macdonald, M.H., Tesch, A.M., Willits, N.H., 2000. In vitro evaluation of the effect of dimethyl sulfoxide on equine articular cartilage matrix metabolism. *Veterinary Surgery* 29, 347-357.
- Soma, L.R., Robinson, M.A., You, Y., Boston, R.C., Rudy, J., 2018. Pharmacokinetics, disposition, and plasma concentrations of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the horse following topical, oral, and intravenous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 41, 384-392.
- Southwood, L.L., Baxter, G.M., 1997. Current concepts in management of abdominal adhesions. *The Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 13, 415-435.
- Southwood, L.L., 2004. Postoperative management of the large colon volvulus patient. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 20, 167-197.
- Sualez, M.N., Cebra, C.K., Heidel, J.R., Walker, R.D., Singh, R., Bird, K.E., 2005. Encrusted cystitis secondary to *Corynebacterium matruchotii* infection in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 15, 246-248.
- Sullins, K.E., White, N.A., Lundin, C.S., Dabareiner, R., Gaulin, G., 2004. Prevention of ischaemia-induced small intestinal adhesions in foals. *Equine Veterinary Journal* 36, 370-375.
- Sykes, B.W., Furr, M., 2005. Equine endotoxaemia – A state-of-the-art review of therapy. *Australian Veterinary Journal* 83, 45-50.
- Takeda, K., Pokorski, M., Sato, Y., Oyamada, Y., Okada, Y., 2016. Respiratory Toxicity of Dimethyl Sulfoxide. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 885, 89-96.
- Teigland, M.B., Saurino, V.R., 1967. Clinical evaluation of dimethyl sulfoxide in equine applications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 141, 471-477.
- Tsuchiya, T., Iriyama, S., Umezawa, S., 1964. The formation of methyl methanethiolsulfonate, an antibacterial substance, from dimethylsulfoxide. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 37, 286-287.
- Turan, N.N., Akar, F., Budak, B., Seren, M., Parlar, A.I., Sürücü, S., Ulus, A.T., 2008. How DMSO, a widely used solvent, affects spinal cord injury. *Annals of Vascular Surgery* 22, 98-105.
- Weissmann, G., Sessa, G., Bevans, V., 1967. Effect of DMSO on the stabilization of lysosomes by cortisone and chloroquine in vitro. *Annals of the New York Academy of Sciences* 141, 326-332.
- Welch, R.D., DeBowes, R.M., Liepold, H.W., 1989. Evaluation of the effects of intra-articular injection of dimethylsulfoxide on normal equine articular tissues. *American Journal of Veterinary Research* 50, 1180-1182.
- Welch, R.D., Watkins, J.P., DeBowes, R.M., Liepold, H.W., 1991. Effects of intra-articular administration of dimethylsulfoxide on chemically induced synovitis in immature horses. *American Journal of Veterinary Research* 52, 934-939.

- Werners, A.H., 2016. Treatment of endotoxaemia and septicaemia in the equine patient. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 40, 1-15.
- Wichtel, M.E.G., Buys, E., DeLuca, J., Stringel, G., 1999. Pharmacologic considerations in the treatment of neonatal septicaemia and its complications. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 15, 725-746.
- Wood, D.C., Wood, J., 1975. Pharmacologic and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide. *Annals of the New York Academy of Sciences* 243, 7-19.
- Wright, E.T., Louis, M.D., Winer, M.D., 1966. Topical application of dimethyl sulfoxide (DMSO) to skin of guinea pigs. A histopathological study. *The Journal of Investigative Dermatology* 46, 409-414.
- Zenhausem, R., Tobler, A., Leoncini, L., Hess, O.M., Ferrari, P., 2000. Fatal cardiac arrhythmia after infusion of dimethyl sulfoxide-cryopreserved hematopoietic stem cells in a patient with severe primary cardiac amyloidosis and endstage renal failure. *Annals of Hematology* 79, 523-526.
- Zimmerman, B.J., Grisham, M.B., Granger, D.N., 1990. Role of oxidants in ischemia/reperfusion-induced granulocyte infiltration. *American Journal of Physiology* 258, 185-190.