



Liza Wittenberg-Voges (Autor)

# **Einfluss der $\alpha$ 2-Adrenorezeptor Agonisten Xylazin und Dexmedetomidin allein und in Kombination mit dem peripheren $\alpha$ 2-Adrenorezeptor Antagonisten MK-467 auf die Mikroperfusion und Oxygenierung des Gastrointestinaltrakts des Pferdes in Allgemeinanästhesie**

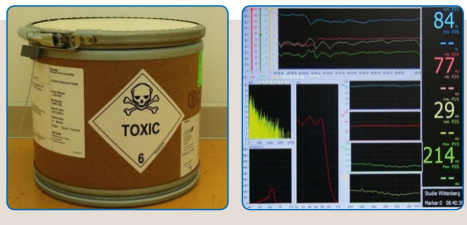
Wissenschaftliche Reihe  
der Klinik für Pferde

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



Liza Wittenberg-Voges

**Einfluss der  $\alpha$ 2-Adrenorezeptor Agonisten Xylazin und Dexmedetomidin allein und in Kombination mit dem peripheren  $\alpha$ 2-Adrenorezeptor Antagonisten MK-467 auf die Mikroperfusion und Oxygenierung des Gastrointestinaltrakts des Pferdes in Allgemeinanästhesie**



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER

**34**

 Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7673>

Copyright:

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

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

---

# 1 Einleitung

Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Perfusion und damit Sauerstoffversorgung des Gewebes ist ein wichtiges Ziel während der Allgemeinanästhesie auch bei Pferden. Viele Faktoren wie die Lagerung während der Anästhesie, das Anästhetikum selbst, das große Eigengewicht der Pferde und eine maschinelle Beatmung beeinflussen die Perfusion des Gewebes negativ (EDNER et al. 2002; EDNER et al. 2005; RAISIS et al. 2005).

$\alpha_2$ -Adrenorezeptoragonisten ( $\alpha_2$ -Agonisten) werden häufig zur Prämedikation und während der Anästhesie eingesetzt, um volatiles Anästhetikum einzusparen und für zusätzliche Analgesie zu sorgen (STEFFEY et al. 2000; GOZALO-MARCILLA et al. 2013; PÖPPEL et al. 2015). Allerdings haben sie einen negativen Einfluss auf das Herzminutenvolumen und die Gewebedurchblutung. Studien konnten zeigen, dass nach Verabreichung eines  $\alpha_2$ -Agonisten der Gewebeblutfluss in unterschiedlichen Organen deutlich abnimmt (LAWRENCE et al. 1996a; ASANO et al. 1997; TALKE et al. 2000). Ein Effekt, der als Folge der vasokonstriktorischen Wirkung der  $\alpha_2$ -Agonisten zustande kommt (ASANO et al. 1997).

Eine verminderte Durchblutung intestinaler Organe kann zu einer Schädigung der Blut-Darmbarriere führen und damit die Translokation von enteralen Bakterien bzw. Endotoxinen bedingen. Als Folge dessen können systemische Organschäden bis hin zum Multiorganversagen entstehen (DEITCH 1992; SCALIA et al. 1992).

Versuche an Schafen konnten zeigen, dass sich der negative Effekt der  $\alpha_2$ -Agonisten auf die Gewebepерfusion durch den  $\alpha_2$ -Antagonisten Atipamezol aufheben lässt. Hierbei wird jedoch auch die sedative Wirkung aufgehoben (TALKE et al. 2000).

Ziel dieser Studie war es, an Pferden zu untersuchen, ob die selektive Aufhebung der peripheren Effekte der  $\alpha_2$ -Agonisten Xylazin und Dexmedetomidin während der Allgemeinanästhesie in der Lage ist, die intestinale Perfusion zu verändern. Hierzu wurde der peripher wirksame  $\alpha_2$ -Antagonist MK-467 eingesetzt, um zu verhindern, dass auch der gewünschte, zentrale Effekt der  $\alpha_2$ -Agonisten aufgehoben wird. Weiterhin sollte untersucht werden, ob ein Unterschied zwischen Xylazin und Dexmedetomidin im Hinblick auf die Perfusion und Oxygenierung des Magen-Darm-Trakts besteht und ob es einen Unterschied in der Reaktion auf den Antagonisten gibt.

---

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 $\alpha_2$ -Agonisten

Die Gruppe der  $\alpha_2$ -Agonisten fasst Wirkstoffe zusammen, die ihren Effekt über die Bindung an  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren vermitteln. In der Pferdemedizin werden  $\alpha_2$ -Agonisten zur Sedierung und Analgesie genutzt. Hierfür werden vor allem die Wirkstoffe Xylazin, Detomidin und Romifidin verwendet (ENGLAND et al. 1992), welche in Deutschland auch als für das Pferd zugelassene Präparate erhältlich sind. Medetomidin und Dexmedetomidin sind zwei  $\alpha_2$ -Agonisten, die in Deutschland für das Kleintier zugelassen sind und dort auch häufig eingesetzt werden. Für das Pferd existieren aber bisher keine zugelassenen Präparate.

#### 2.1.1 $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren

Adrenerge Rezeptoren vermitteln eine Vielzahl von Funktionen, sowohl im Bereich der peripheren Organe, als auch im zentralen Nervensystem. Ihre endogenen Liganden sind das Adrenalin und das Noradrenalin.

Die erste Klassifizierung der adrenotropen Rezeptoren und Unterteilung in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren wurde 1948 vorgenommen (AHLQUIST 1948). Eine weitere Unterteilung der  $\alpha$ -Adrenorezeptoren in  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren wurde zunächst aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation (prä- bzw. postsynaptisches Vorkommen) (LANGER 1974), dann wegen funktioneller Unterschiede (BERTHELSEN u. PETTINGER 1977) und später durch spezielle pharmakologische Subklassifizierung mit spezifischen Agonisten und Antagonisten durchgeführt.

Durch funktionelle-, Radioliganden- und Klonierungs-Studien wurden die  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren ( $\alpha_2$ -Rezeptoren) in weitere Subtypen unterteilt (BYLUND et al. 1994):  $\alpha_{2A/D}$ ,  $\alpha_{2B}$  und  $\alpha_{2C}$ . Hierbei stellt der  $\alpha_{2D}$ -Rezeptor eine Speziesvariante des  $\alpha_{2A}$ -Rezeptors dar und konnte bislang bei der Ratte nachgewiesen werden, während der  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptor bei Mensch und Schwein zu finden ist. Die beiden Rezeptormoleküle sind zwar strukturell sehr ähnlich, unterscheiden sich aber in ihrem Liganden-Bindungs-Profil. Dieser Unterschied wird auf die Substitution einer einzelnen Aminosäure zurückgeführt: Bei der Ratte befindet sich eine Serin-



Aminosäure an Position 201, beim Menschen hingegen eine Cystein-Aminosäure (LINK et al. 1992).

Die Wirkung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren wird über die Aktivierung von membranassoziierten G-Proteinen vermittelt. Auf molekularer Ebene besteht der  $\alpha_2$ -Rezeptor aus sieben hydrophoben, die Zellmembran durchspannenden  $\alpha$ -Helices und je drei hydrophilen, extrazellulären und drei intrazellulären Schleifen. Diese intrazellulären Anteile bilden auch die Verbindungstelle zum G-Protein (DOHLMAN et al. 1991; AANTAA et al. 1995).

Das G-Protein ist ein Heterotrimer, bestehend aus einer  $\alpha$ -,  $\beta$ - und einer  $\gamma$ -Untereinheit. Bindet ein entsprechender Ligand am  $\alpha_2$ -Rezeptor, so wird dieser in seiner Konformation verändert und ist dann in der Lage das G-Protein zu aktivieren. Das aktivierte G-Protein kann in der Folge Second-Messenger-Systeme beeinflussen oder direkt auf Ionenkanäle wirken. Es sind unterschiedliche Isoformen von G-Proteinen bekannt, wobei für den  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor eine Kopplung an  $G_i$  und  $G_o$ -Isoformen beschrieben ist (BIRNBAUMER et al. 1990). Die  $G_i$ -Isoform unterstützt die Hemmung der Adenylatzyklase, einem Enzym, das für die Bildung des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), einem sogenannten Second-Messenger, verantwortlich ist. Die  $G_o$ -Isoform hat hingegen keinen Einfluss auf die cAMP-Synthese (FREISSMUTH et al. 1989). Nicht alle Effekte der  $\alpha_2$ -Rezeptoren werden auf diesem Weg vermittelt, denn z.B. der antinozizeptive Effekt bei der Aktivierung spinaler  $\alpha_2$ -Rezeptoren scheint nicht von einer cAMP Synthese-Hemmung ausgelöst zu werden (UHLÉN et al. 1990). Weitere Mechanismen sind die Beeinflussung der Aktivität von an G-Protein gekoppelten Kalium-Kanälen, was z.B. die hypnotische Wirkung der  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten im zentralen Nervensystem bedingt (DOZE et al. 1990). Außerdem sind eine Verstärkung des Natrium-Wasserstoff-Ionenaustausches, eine vergrößerte Kalzium-Ionen-Verfügbarkeit und eine verstärkte Aktivität der Phospholipase-A<sub>2</sub> (AANTAA et al. 1995) beschrieben.

Die  $\alpha_2$ -Rezeptoren kommen sowohl zentral als auch in der Peripherie vor. Im Gehirn ist z.B. im Vagus Kern (*Nucleus dorsalis nervi vagi*), dem periaquäduktalen Grau, dem lateralen parabrachialen Kern und besonders im *Locus coeruleus* die Dichte an  $\alpha_2$ -Rezeptoren hoch.

In der Peripherie sind  $\alpha_2$ -Rezeptoren sowohl prä- als auch postsynaptisch angesiedelt. Die präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren kommen auf vielen postganglionären sympathischen Neuronen vor und beeinflussen die Freisetzung



des Neurotransmitters Noradrenalin. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt über einen lokalen, negativen Feedback-Mechanismus zu einer Hemmung der stimulations-induzierten Neurotransmitterfreisetzung (ILLES u. NORENBORG 1987). Post- bzw. extrasynaptisch sind  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren zum Beispiel in der glatten Gefäßmuskulatur lokalisiert (LANGER et al. 1980).

### 2.1.2 Xylazin

Xylazin ist ein Thiazinderivat (BERNARDIN et al. 1999), welches in den 1960'er Jahren entdeckt wurde und zunächst unter dem Namen Bay Va 1470 bzw. Bayer 1470 bekannt war (KRONEBERG et al. 1967; SAGNER et al. 1968). Seit 1968 wird es wegen seiner muskelrelaxierenden, sedativen und lokalanästhetischen Wirkung beim Tier eingesetzt (SAGNER et al. 1968). 1971 gelang Heise et. al der Nachweis, dass diese Effekte über einen  $\alpha$ -Adrenorezeptor vermittelt werden (HEISE et al. 1971). Später stellte sich heraus, dass der Großteil der beobachteten Effekte durch die agonistische Wirkung von Xylazin am  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-Subtyp ausgelöst werden. Im Gegensatz zu anderen  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor Agonisten ist Xylazin aber ein weniger selektiver Agonist mit einem  $\alpha_1/\alpha_2$  Selektivitätsverhältnis von 1:160 (SAVOLA et al. 1986; VIRTANEN et al. 1988).

Xylazin wird in einer Dosierung von 0,5-1,1 mg/kg i.v. zur Sedierung für Eingriffe oder Diagnostik am stehenden Pferd (MUIR 2009) verwendet und zum Beispiel in einer Dosierung von 1 mg/kg/Std. als Dauertropfinfusion (DTI) während der Allgemeinanästhesie eingesetzt (PÖPPEL et al. 2015). Diese Untersuchung konnten zeigen, dass ein Xylazin Bolus zur Prämedikation mit anschließender DTI in dieser Dosierung, als Ergänzung zu einem volatilen Anästhetikum (Isofluran), ein klinisch geeignetes Narkoseprotokoll mit akzeptablen Herz-Kreislauf-Nebenwirkungen darstellte. Außerdem war so eine deutliche Einsparung von volatilem Anästhetikum möglich und der Bedarf an Dobutamin deutlich geringer als bei Pferden, die nur Isofluran erhielten (PÖPPEL et al. 2015).

Eine weitere Studie an stehend sedierten Pferden konnte zeigen, dass ein Xylazin-Bolus von 0,5 mg/kg gefolgt von einer DTI in einer Dosierung von 1 mg/kg/Std equisedativ zu einem Dexmedetomidin-Bolus von 3,5  $\mu$ g/kg gefolgt von 7  $\mu$ g/kg/Std als DTI ist (MUELLER et al. 2012).



### 2.1.3 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist ein Enantiomer des Medetomidins, einem Imidazolderivat. Medetomidin ist ein potenter und, mit einem  $\alpha_1/\alpha_2$  Selektivitätsverhältnis von 1:1620, ein selektiver Agonist am  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor (SAVOLA et al. 1986; VIRTANEN et al. 1988). Das Dexmedetomidin als sein D-Enantiomer stellt hierbei die pharmakologisch aktive Komponente dar (SAVOLA u. VIRTANEN 1991). In der Veterinärmedizin wird Dexmedetomidin vielseitig zur Sedierung und Prämedikation, vor allem im Kleintierbereich, eingesetzt. Für das Pferd ist beschrieben, dass mit einem Bolus von 3,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. eine ausreichende Sedation zu erzielen ist (BETTSCHEIDT-WOLFENBERGER et al. 2005).

### 2.1.4 Hypnotische und analgetische Effekte der $\alpha_2$ -Agonisten

Das Auslösen von Hypnose, herabgesetzter motorischer Aktivität und Analgesie sind bekannte Effekte von  $\alpha_2$ -Agonisten (SAGNER et al. 1968; HOLMAN et al. 1971; CORREA-SALES et al. 1992; ENGLAND et al. 1992; STEFFEY et al. 2000).

Diese Effekte werden unter anderem über eine Beeinflussung von  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren im *Locus coeruleus* vermittelt: Die spontane Aktivität noradrenerger Neurone im *Locus coeruleus* wird durch diese Rezeptoren beeinflusst, wahrscheinlich durch eine permanente,  $\alpha_2$ -Adrenorezeptor-vermittelte Hemmung der neuronalen Entladungsrate. Kommt es zu einer Blockierung der dort lokalisierten  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren, wird diese tonische Hemmung aufgehoben und die neuronale Aktivität gesteigert (SIMSON et al. 1988). Werden diese  $\alpha_2$ -Rezeptoren allerdings aktiviert, kommt es zu einer Hyperpolarisation der neuronalen Zellmembranen, was eine verstärkte Hemmung der Noradrenalin-Ausschüttung aus Axon-Terminalen in Thalamus und Großhirnrinde nach sich zieht (ANDRADE u. AGHAJANIAN 1985). Dies führt dazu, dass weniger sensorischer Input diese Areale erreicht bzw. dort weniger intensiv wahrgenommen werden kann.

Die hypnotische Wirkung der  $\alpha_2$ -Agonisten äußert sich beim Pferd unter anderem in einer verminderten Wahrnehmung und Reaktion auf äußere Reize, dem Senken des Kopfes und einem Hängen der Augenlider und der Lippen (ENGLAND et al. 1992).

Weiterhin wirken  $\alpha_2$ -Agonisten analgetisch (ENGLAND u. CLARKE 1996) und üben ihren antinozizeptiven Effekt größtenteils über die direkte Aktivierung von spinalen  $\alpha_2$ -Rezeptoren aus (HAMALAINEN u. PERTOVAARA 1995). Wird Noradrenalin