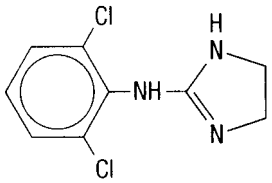
1. Einleitung

1.1 Wissensstand und klinische Anwendung

Clonidin wurde 1966 von Hoefke und Kobinger beschrieben und spielte in der Neuropharmakologie eine große Rolle, z.B. bei der Entdeckung zerebraler α-Adrenozeptoren. Seine Strukturformel wird in Abbildung 1.1 gezeigt.

Abb. 1.1: Strukturformel von Clonidin



Zentral aktiviert Clonidin α_2-Adrenozeptoren in der Medulla oblongata. Es vermindert dadurch die Entladungsfrequenz der prä- und postganglionären sympathischen Neurone und steigert die Entladungsfrequenz in den prä- und postganglionären vagalen Neuronen zum Herzen. Dies ist die Grundlage für den Einsatz Clonidins als Antihypertonikum. Peripher aktiviert Clonidin präsynaptische α_2-Autorezeptoren.

Zunächst wurde mit Clonidin die leichte bis schwere Hypertonie behandelt. Heute wird es in der Intensivmedizin zur Behandlung der Symptome sympathoadrenerger Hyperaktivität (Tremor, Tachykardie, Hypertonie, Schwitzen, Unruhe, Tachypnoe) eingesetzt, z.B. im Rahmen eines akuten Alkohol- oder Opiatentzugssyndroms. Die Sedierung, früher unerwünschte Nebenwirkung, macht man sich heute zunutze. Neben Sedativa und Analgetika ist Clonidin heute ein drittes, wichtiges Standbein in der Analgosedierung (Kulka 2000).

Clonidin ist wirksam in der Behandlung des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms. Clonidin in Augentropfen ist geeignet zur Behandlung der okularen Hypertonie und aller Formen des Glaukoms.

In der Anästhesie spielt Clonidin heute eine wichtige Rolle. Es wird als Adjuvans zur Prämedikation vor Operationen benutzt und wirkt synergistisch mit Benzodiazepinen. Beide Wirkstoffe können oral verabreicht werden. Zudem ist Clonidin ein Adjuvans in der Regionalanästhesie, sodass Lokalanästhetika länger wirken und geringer dosiert werden können (Kulka 2000). So berichten Van Elstraete et al. (2000) über die adjuvante Injektion von Clonidin bei Kaudalblöcken, dass die Analgesie signifikant länger andauert als in einer Vergleichsgruppe ohne Clonidin.

Zalunardo et al. (2001) berichten vom Einsatz Clonidins zur kardiovaskulären Stressprotektion bei endotrachealer Intubation während der Anästhesieeinleitung. Die Gabe Clonidins bei der Narkose führt zu geringerem Anästhetikaverbrauch und hat einen günstigen Effekt auf das postoperative Muskelzittern (Maze et al. 1991). Beispielsweise reduziert Clonidin nach Fehr et al. (2001) den Propofol-Bedarf in der Allgemeinanästhesie.

Der bekannte Injektionsschmerz bei Propofol-Injektion wird laut Yoshikawa et al. (2001) durch Clonidin reduziert.

Die Anwendung von Clonidin an Patienten ist eng verbunden mit der Überwachung kardiovaskulärer Parameter. Clonidin wirkt in vivo bevorzugt über das zentrale Nervensystem, aber auch direkt auf das Herz und die peripheren Gefäße. Genaue Kenntnisse über die Wirkung Clonidins am Herzen selbst sind deswegen wünschenswert. Die vorliegende Arbeit soll dazu einen Teil beitragen.

1.2 Ziel dieser Arbeit

In den letzten 35 Jahren war die Wirkung von Clonidin auf isolierte Vorhöfe, Papillarmuskeln und Myokardzellen von Spezies wie Hund, Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen Gegenstand der Forschung zahlreicher Arbeitsgruppen. Die Ergebnisse dieser Forschungen sind nicht ohne weiteres auf das intakte Herz zu übertragen. Hinsichtlich der inotropen Wirkung von Substanzen besteht häufig ein quantitativ erheblich unterschiedlicher Effekt auf isolierte Myokardzellen bzw. -muskeln und auf das intakte Herz. Bisweilen ergeben sich sogar qualitative Unterschiede, wie z.B. bei Phosphodiesterasehemmern (Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe). Mit Ausnahme bestimmter Vorhofpräparate ist auch der Einfluss der Herzfrequenz bei isolierten Präparaten nicht zu bestimmen. Zusätzlich ist der Einfluss auf die Koronardurchblutung nicht erkennbar, da isolierte Muskelpräparate fast immer per diffusionem ernährt werden. Vorhofpräparate (meist wird der dünnwandige rechte Vorhof benutzt) zeigen unter Einfluss von Substanzen vielfach ein ganz anderes inotropes Verhalten als die Ventrikel, vor allem der linke Ventrikel. Besonders kritisch ist die Beurteilung der lusitropen Wirkung von Substanzen. Hier sind für die Ventrikel aussagekräftige Ergebnisse eigentlich nur am intakten Herzen zu gewinnen. Darum sind wohl keine Angaben über die Wirkung Clonidins auf die Relaxation des linken Ventrikels in der Literatur zu finden. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb nicht nur die inotrope, sondern vor allem auch die lusitrope Clonidin-Wirkung auf intakte Herzen untersucht werden.

1975 berichten Constantine und McShane über zentral vermittelte Wirkungen von Clonidin in vivo. Seit 1966 (Hoefke und Kobinger) wird über seine Wirkungen auf isolierte Herzpräparate berichtet. Die hier vorliegende Arbeit stellt die Clonidin-Wirkung auf das isoliert arbeitende Gesamtherz-präparat von 49 Meerschweinchen und zusätzlich drei Ratten unter verschiedenen Versuchs-bedingungen dar (verschiedene Kalzium-Konzentrationen, Hypothermie).

Erste pharmakologische Untersuchungen mit Histamin wurden im Jahr 1910 veröffentlicht. Zunächst wusste man noch nicht, dass es sich dabei um einen körpereigenen Stoff handelt. Erst 1927 wurde Histamin dann im Lungen- und Lebergewebe nachgewiesen (Forth et al. 1996).

1976 beschreiben Karppanen et al. das erste Mal einen möglichen Zusammenhang zwischen Clonidin und dem Histamin-H_2-Rezeptor. Die Literaturangaben, welche Wirkung Clonidin auf H_2-Rezeptoren entfaltet, weichen voneinander ab. Es wird beschrieben, dass Clonidin keinen

Einfluss auf H_2-Rezeptoren hat, aber auch, dass es H_2-Rezeptoren direkt stimuliert oder Histamin aus endogenen Speichern freisetzt und konsekutiv H_2-Rezeptoren durch Histamin stimuliert werden (indirekte Wirkung). Tabelle 4.1 (S. 61) verschafft einen Überblick über die Literaturangaben.

Um in der vorliegenden Arbeit festzustellen, ob und welche Wirkung Clonidin auf H_2-Rezeptoren entfaltet, sollen diese durch Ranitidin blockiert werden. Danach wird eine submaximal wirksame Einzeldosis Clonidin appliziert und gemessen, welchen Effekt Clonidin noch hat. Auch in jüngster Zeit wird das Thema noch diskutiert (z.B. Ally 1998). Die vorliegende Arbeit möchte deshalb zur Klärung der Frage beitragen.

Ergänzend zur Untersuchung der Wirkungsweise Histamins auf isoliert arbeitende Meerschweinchenherzen (Uhlmann 1997) soll die Wirkung von Histamin bei Hypothermie untersucht und auch mit Clonidin verglichen werden. Anlass dazu sind Berichte über eine veränderte Wirkung von Histamin bei Hypothermie, z.B. von Cook et al. (1985). Zudem soll dieser Vergleich weitere Erkenntnisse in der Frage liefern, inwiefern Clonidin den H_2-Rezeptor beeinflusst. Besonders interessiert die Frage, welche relaxierende Wirkung Clonidin bei 31 °C hat, da bei Hypothermie die basalen Relaxationswerte deutlich reduziert sind.

Die Reaktion intakter Herzen beim Auswaschen von Clonidin aus dem Perfusat ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Der Vorgang soll hier untersucht werden. Besonderes Augenmerk soll auf der Adaptationsphase der Herzen liegen. Interessant wird sein, die Ergebnisse mit denen der eigenen Arbeitsgruppe zu vergleichen, in der bereits Auswaschen von Histamin (H_2-Agonist) und Isoprenalin und Noradrenalin (β-Agonisten) untersucht wurde. Die Vergleiche können Hinweise zur Wirkungsweise Clonidins am H_2-Rezeptor ergeben.

Folgende Fragestellungen sollen also beantwortet werden:

1. Wie wirkt Clonidin auf das isoliert arbeitende Gesamtherzpräparat, insbesondere bei verschiedenen Kalzium-Konzentrationen? Hier interessiert neben der Wirkung auf Herzfrequenz und Koronardurchblutung nicht nur der inotrope, sondern auch der lusitrope Clonidin-Effekt.
2. Wie verändert Hypothermie die Wirkung von Clonidin, insbesondere auf die Relaxation?
3. Wie wirken Clonidin und Histamin bei Hypothermie und besteht ein quantitativer oder qualitativer Unterschied zwischen der kardialen Wirkung von Clonidin und Histamin bei 37 °C und 31 °C?
4. Welchen Effekt haben submaximal wirksame Einzeldosen von Clonidin?
5. Findet sich nach raschem Auswaschen von Clonidin nach initialem Abfall ein Wiederanstieg der Inotropie?