

Beeinflussung der Kapillardichte durch Prazosin beim Pferd

R. Straub, H. Hoppeler, H. Claassen und I. Gysin

Klinik für Nutztiere und Pferde der Universität Bern,
Anatomisches Institut der Universität Bern

Einleitung

Prazosin*, ein selektiver Alpha-1-Rezeptorblocker, hat sich bei der Behandlung von Menschen, die an Bluthochdruck und Herzinsuffizienz leiden, als wertvoll erwiesen (Miller et al., 1977; Awan et al., 1977; Stokes et al., 1977). Die Substanz wird auch in letzter Zeit vermehrt bei intermittierenden Kontraktionen der Digitalarterien (Morbus Raynaud) in der Humanmedizin eingesetzt (Colluci, 1982). Die hypotensive Wirkung von Prazosin wird im Gegensatz zu anderen, nicht selektiven Alpha-adrenergen Antagonisten nur wenig von einem Anstieg der Herzfrequenz, des Plasmaadrenalins und Plasmarenins begleitet (Colluci, 1982). Die hämodynamischen Effekte beruhen auf einer peripheren Vasodilatation (Graham and Mulvibill-Wilson, 1980). Der wichtigste, wenn nicht sogar einzige Wirkungsmechanismus bei klinisch relevanter Konzentration ist eine kompetitive Blockade der vaskulären postsynaptischen adrenergen Alpha-1-Rezeptoren. Dies zeigen umfangreiche physiologische Daten (Graham and Mulvibill-Wilson, 1980; Cambridge and Greengrass et al., 1980) und der direkte Nachweis durch Bindung von Radioliganden (Hoffman and Lefkowitz, 1981). Bei der Prüfung von verschiedenen Faktoren, die für das Kapillarwachstum der Skelett- und Herzmuskulatur verantwortlich sind, haben Hudlicka et al. (1984) und Ziada et al. (1984) unter anderem auch den vasodilatatorischen Effekt von Prazosin untersucht. Ihre Studie zeigte, daß die Verabreichung von Prazosin beim Kaninchen zu einem Kapillarwachstum in der Skelettmuskulatur führte. Dieses Wachstum trat ein, ohne daß die Tiere während der Versuchsperiode eine erhöhte muskuläre Aktivität aufwiesen. Bisher wurde vor allem der Trainingseffekt für das Kapillarwachstum in der Skelettmuskulatur verantwortlich gemacht (Saltin and Gollnick, 1983; Zumstein et al., 1983). Eine Erhöhung der Kapillardichte kann einerseits die Sauerstoff- und Substratversorgung der Muskulatur verbessern (Andersen and Saltin, 1985), andererseits dürfte man auch mit einem verbesserten Abtransport der Milchsäure bei und nach anaerober Arbeit rechnen. Der Abtransport der Milchsäure soll nach Snow et al. (1985) beim Pferd nach Extrembelastungen im Vergleich zum Menschen verzögert sein. Mit einer solchen Verzögerung

* (Minipress®, Hersteller: Pfizer GmbH, D-7500 Karlsruhe 1)

Zusammenfassung

Die Beeinflussung der Kapillardichte durch Prazosin (Minipress®, Pfizer GmbH, D-7500 Karlsruhe 1), ein beim Menschen oral aufzunehmender, selektiver Alpha-1-Rezeptorblocker, wurde an vier Pferden untersucht. Die Probanden erhielten 57 Tage lang etwa 0,14 mg Prazosin pro kg KG/die. Während der Untersuchung wurden die Pferde täglich an der Hand bewegt. Vor und nach dem Versuch wurden die Pferde auf einem Sandzirkel während drei Minuten maximal belastet, die Belastungs- und Erholungspulsfrequenz telemetrisch gemessen und die Plasmalaktatwerte vor 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 und 30 Minuten nach der Belastung ermittelt. Die morphologischen Studien wurden im M. semitendinosus durchgeführt. Die Wirksubstanz wurde anstandslos mit dem angefeuchteten Kurzfutter aufgenommen. Die gefürchteten Nebenwirkungen von Alpha-1-Rezeptorblockern konnten bei den behandelten Pferden nicht beobachtet werden. Die Prazosinbehandlung hat bei keinem der vier Pferde zu faßbaren Veränderungen der gemessenen arbeitsphysiologischen Parameter geführt. Die Problematik standardisierter Belastungstests unter Feldbedingungen wird diskutiert. Die Morphometriedaten zeigten eine Erhöhung der Kapillardichte N_A (c, f) um 10 Prozent, die aber auf eine Abnahme der Fasergröße \bar{a} (f) zurückgeführt wird. Der signifikanten Erhöhung des Volumenanteils der Myofibrillen V_V (fi, f) wird keine biologische Bedeutung beigemessen. Die Zunahme des Mitochondrienvolumenanteils um 10 Prozent wird ebenfalls auf die gleichzeitige Abnahme des Faserquerschnitts um denselben Betrag zurückgeführt. Die beobachteten strukturellen Veränderungen der Skelettmuskulatur beeinflussten die Laktatelimination nach standardisierter Belastung nicht in signifikanter Weise.

The influence of Prazosin on the capillarity

The influence of Prazosin, an orally active Alpha-1-selective adrenergic antagonist, on the capillarity of skeletal muscle (m. semitendinosus), was investigated in four standardbred horses. A dose of 0.07 mg/kg/bw was given twice daily during 57 days. Before and after treatment all horses were tested with a near max. workload. Plasma lactate was measured before and in intervals up to 30 minutes after the work load. Prazosin was well tolerated. No signs of a postural hypotension were seen. The treatment induced no changes in plasma lactate or heart rate after the workload. The morphometric data showed an increase in capillary density of 10%. This increase was due to a decrease of the fiber size, as indicated by a lower mean fiber cross-sectional area. We found an increase of volume density of mitochondria, which was probably also related to the decrease in fiber size. It is concluded that despite some significant morphological changes Prazosin induced no changes in the lactate elimination after a near maximal workload.

ist auch bei verschiedenen Myopathien, die mit einer Rhabdomyolysis einhergehen, zu rechnen. Aufgrund der möglichen klinischen Bedeutung der Kapillardichte für die Belastungslaktazidämie schien uns eine Untersuchung der Strukturveränderung der Skelettmuskulatur nach Behandlung mit Prazosin beim Pferd angezeigt.

Material und Methode

Als Probanden dienten uns zwei Halbblut- („Flambeau“, W/F/14j., „Kelte“, W/F/16j.), ein Haflinger- („Hondo“, W/F/10j.) und ein Vollblutwallach („Fessy“, W/R/16j.). Alle Pferde wurden vor dem Versuch täglich an der Hand bewegt oder hatten für etwa eine Stunde Auslauf in einem Sandpaddock. Während des 57tägigen Versuchs, der vom

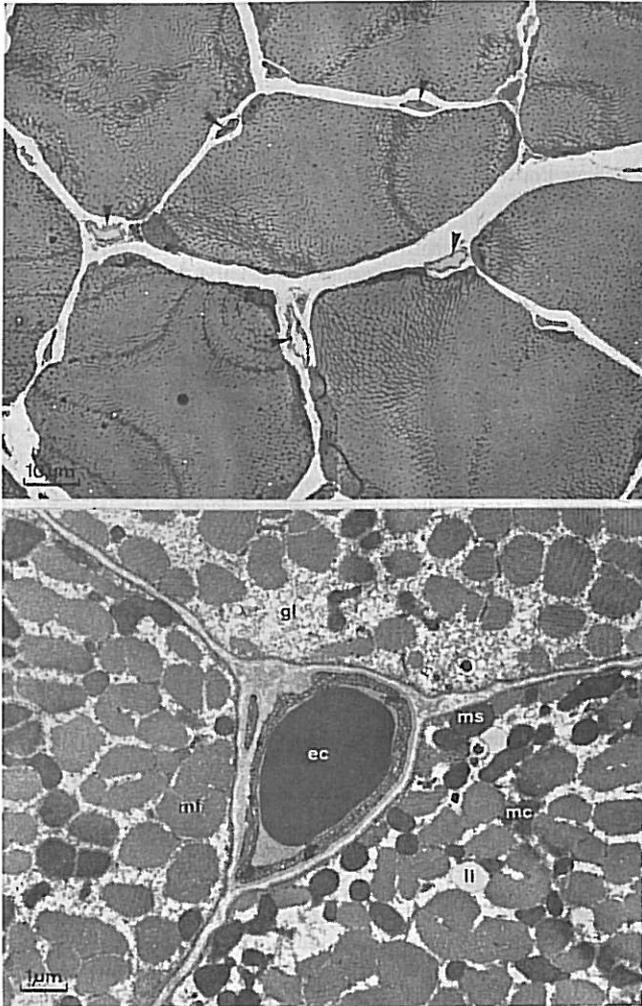


Abb. 1: Elektronenoptische Aufnahmen von Querschnitten des M. semitendinosus beim Pferd. Die Aufnahmen entsprechen den Bildern, welche für die Morphometrie der Kapillaren und Fasern (1 a) sowie der ultrastrukturellen Zusammensetzung der Muskelfasern (1 b) verwendet werden (ec = Erythrocyt in Kapillare; gl = glycogen; li = lipid; mc = interfibrilläre Mitochondrien; ms = subsarcolemmale Mitochondrien).

18. Juli bis 13. August 1985 dauerte, wurden die Pferde täglich 5 Minuten an der Hand geführt.

Dosierung

Die Initialdosis von 30 mg/die wurde während der ersten Versuchswoche auf zwei tägliche Dosen verteilt. Während der zweiten Versuchswoche erhielten die Pferde 60 mg und während der übrigen Versuchszeit 80 mg/die, auf zwei Dosen täglich verteilt. Da das Körpergewicht der Pferde sich zwischen 500 und 630 kg bewegte, betrug die Erhaltungsdosis demnach etwa 0,14 mg pro kg KG/die. Die 5-mg-Minipress-Tabletten wurden mit dem Mörser gebrochen und im nassen Kurzfutter verabreicht.

Belastungstests

Vor und nach dem Versuch wurden die Pferde auf dem Zirkel während mindestens 3 Minuten maximal belastet. Die Belastungs- und Erholungspulsfrequenzen ermittelte man

telemetrisch. Die Plasmlaktatwerte wurden vor der Belastung 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 und 30 Minuten nach der Belastung bestimmt. Während der Erholungszeit führte man die Pferde im Schritt an der Hand. Das Blut gewann man aus der Jugularvene mit dem Venoject®-System (Na-Fluorid-[K2]-Röhrchen). Der Laktat Spiegel im Plasma wurde mit dem Laktat-Monotest von Boehringer Mannheim mit dem Abbott-VP-Biochromatic-Analyzer bestimmt.

Muskeluntersuchungen

Die Biopsie entnahm man mit der Bergströmnadel aus dem M. semitendinosus einen Tag vor und einen Tag nach dem Belastungstest. Die Muskelbiopsien wurden einer ultrastrukturellen Morphometrie zugeführt (Abb. 1 a und 1 b), entsprechend den von Hoppeler et al. (1981) beschriebenen Methoden.

Resultate

Das Medikament, zusammen mit angefeuchtetem Kurzfutter verabreicht, wurde von allen Pferden problemlos aufgenommen. Die in der Humanmedizin am stärksten gefürchtete Nebenwirkung, die orthostatische Hypotonie, konnte klinisch nicht beobachtet werden. Die klinischen Untersuchungen beschränkten sich auf die Adspektion, Beurteilung des Ganges und der Freßlust und der Auskultation des Herzens.

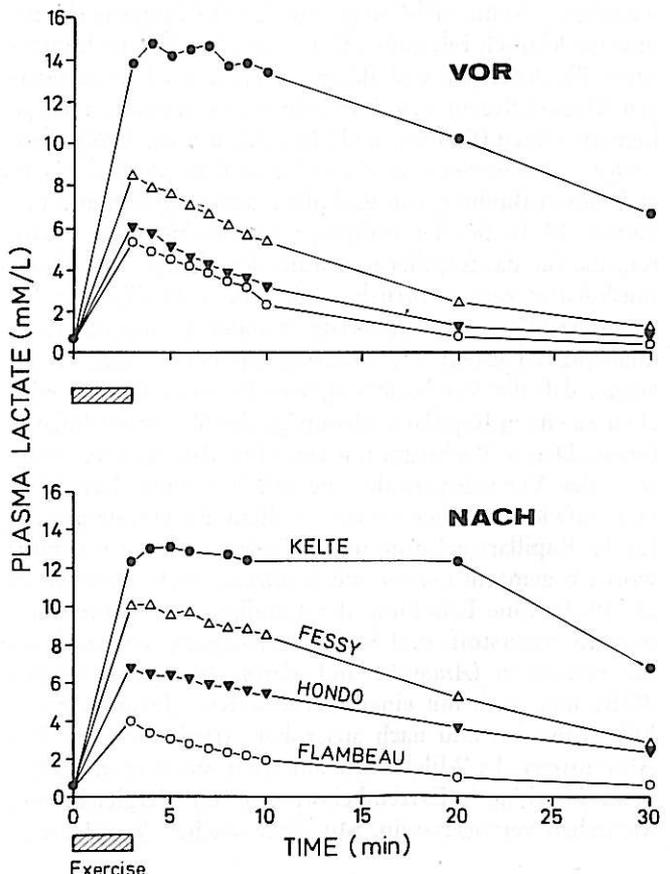


Abb. 2: Plasmlaktatverlauf nach Belastung, vor und nach der Prazosinkur.

Leistungsparameter	Flambeau		Hondo		Kette		Fessy	
	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher
Arbeitspulsfrequenz max./min.	195	184	200	200	194	200	200	192
Erholungspulsfrequenz max./min. 10' nach Belastungsende	84	84	102	78	96	108	69	78
20' nach Belastungsende	78	72	96	—	102	96	75	72
Galoppgeschwindigkeit m/min.	380	350	333	366	350	350	390	383

Tab. 1: Pulsfrequenzen und Galoppgeschwindigkeit auf der Volte vor und nach Prazosinkur

Belastungstests

Die maximale Arbeitspulsfrequenz, die Erholungspulsfrequenz im Schritt 10 und 20 Minuten nach der Belastung und die gelaufenen Geschwindigkeiten auf dem Zirkel sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Aus Abbildung 2 gehen die gemessenen Plasmalaktatwerte und deren Verlauf hervor.

Muskeluntersuchungen

Die morphometrischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Diskussion

In der Annahme, daß nach Applikation von Prazosin morphometrische und eventuell auch peripherhämodynamische Veränderungen eintreten, wurde den vier Probanden 57 Tage lang Prazosin verfüttert. Die pulverisierten 5-mg-Minipress-Tabletten wurden anstandslos mit angefeuchtem Kurzfutter aufgenommen. Prazosin, ein selektiver Alpha-1-Rezeptorblocker, hat eine hypotensive Wirkung. Diese ist vor allem während der Initialapplikation beim Menschen nachgewiesen worden (Colluci, 1982) und kann zu orthostatischen Hypotonien führen. Bei keinem der behandelten Pferde konnten Anzeichen von Kollapszustän-

den bemerkt werden. Die Laktatuntersuchungen im Plasma zeigten, daß der Abfall des Laktatspiegels im Plasma nach Arbeit bei ähnlicher Belastungsintensität vor und nach der Behandlung mit Prazosin nicht unterschiedlich ist (Abb. 2). Auch die gemessenen Herzschlagfrequenzen bei etwa gleicher Belastung deuten nicht darauf hin, daß die Prazosinbehandlung zu faßbaren Veränderungen der gemessenen arbeitsphysiologischen Parameter geführt hat. Zu den aufgezeigten physiologischen Daten müssen jedoch zwei Vorbehalte gemacht werden: Wie Tabelle 1 zeigt, konnten vor und nach Behandlung nicht völlig identische Belastungswerte erreicht werden. Dies ist besonders darauf zurückzuführen, daß uns im Moment in der Schweiz noch keine für Pferde geeignete Laufbahn-Ergometrieanlage zur Verfügung steht. Aus diesem Grund ist es sehr schwierig, die Belastungsintensität zu standardisieren. Im weiteren hatten die Pferde während der Behandlung keinen Auslauf, damit kann ein „Detraining“ während der Behandlungsperiode nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die Morphometriedaten zeigen, daß es unter Prazosintherapie zu einer Erhöhung der Kapillardichte N_A (c, f) um 10 Prozent im M. semitendinosus der Pferde gekommen ist. Dies ist aber nur eine relative Zunahme der Kapillardichte, da sie vorwiegend auf einer Abnahme der Fasergröße \bar{a} (f)

Tab. 2: Morphometrische Resultate (M. semitendinosus) vor und nach der Prazosinkur

Pferd	Vorher					Nachher					
	Flambeau	Hondo	Kette	Fessy	\bar{x}	Flambeau	Hondo	Kette	Fessy	\bar{x}	
V_V (mc, f)	2.98	1.59	1.97	3.10	2.41	2.44	2.23	1.82	3.69	2.55	ns
V_V (ms, f)	0.74	0.21	0.31	0.96	0.56	0.95	0.79	0.25	0.98	0.74	ns
V_V (mt, f)	3.72	1.80	2.28	4.06	2.97	3.39	3.01	2.07	4.67	3.29	ns
V_V (li, f)	0.04	0.02	0.00	0.00	0.02	0.00	0.13	0.00	0.00	0.03	ns
V_V (fi, f)	77.79	78.73	80.22	76.57	78.33	79.35	80.88	82.36	77.77	80.09	0.005
V_V (re, f)	18.46	19.45	17.51	19.37	18.70	17.26	15.98	15.58	17.56	16.60	0.02
N_N (c, f)	1.57	1.34	1.68	1.68	1.57	1.65	1.45	1.38	1.66	1.53	ns
N_A (c, f)	619	393	477	584	518	731	407	498	624	565	0.06
\bar{a} (f)	2550	3406	3522	2874	3088	2260	3560	2766	2652	2810	ns
\bar{d} (f)	56.98	65.85	66.96	60.49	62.57	53.65	67.33	59.34	58.11	59.61	ns
A_N (f, c)	1616	2546	2096	1711	1992	1367	2454	2008	1602	1858	0.05

V_V (mc, f) = volume density of interfibrillar mitochondria; V_V (ms, f) = volume density of subsarcolemmal mitochondria; V_V (mt, f) = volume density of total mitochondria; V_V (li, f) = volume density of intracellular lipid droplets; V_V (fi, f) = volume density of myofibrils; V_V (re, f) = volume density of other cytoplasmic components

beruht. Das ist auch daraus ersichtlich, daß sich das Verhältnis von Kapillar- zu Muskelfaserzahl N_N (c, f) nicht verändert. Damit rückt dieselbe Menge an Kapillaren näher zusammen, und die von einer Kapillare versorgte Muskelfaserfläche A_N (f, c) wird kleiner. Dieses Resultat steht damit im Gegensatz zu den Daten von *Hudlicka et al.* (1984) und *Ziada et al.* (1984), welche bei Kaninchen und Ratten eine echte Neubildung von Skelettmuskelkapillaren nachweisen konnten. In den Experimenten von *Hudlicka* (1984) nahm sowohl N_A (c, f) als auch N_N (c, f) zu, während die Fasergröße \bar{a} (f) unverändert blieb. In der vorliegenden Untersuchung blieb aber nicht nur die Gesamtzahl der Kapillaren konstant, sondern auch die absolute Menge an Mitochondrien. Wohl nahm der Volumenanteil der Mitochondrien um 10 Prozent zu, da aber gleichzeitig der Faserquerschnitt um denselben Betrag abnahm, dürfen wir annehmen, daß die Mitochondriengesamtmenge unverändert blieb (*Lüthi et al.*, im Druck). Die statistisch signifikante Veränderung

bezüglich Volumenanteil der Myofibrillen in den untersuchten Muskelzellen dürfte nicht von biologischer Bedeutung sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in der vorliegenden Studie eine 57tägige Behandlung mit Prazosin beim Pferd zu einem geringfügigen Anstieg der Kapillardichte führte, welcher vermutlich mit einer Abnahme der Fasergröße erklärt werden kann. Die oxydative Kapazität der Muskulatur, gemessen am Mitochondrienvolumen (*Hoppeler et al.*, 1985), veränderte sich dabei nicht. Die beobachteten strukturellen Veränderungen der Skelettmuskulatur beeinflussen die Laktatelimination nach Belastung nicht in signifikanter Weise. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die gemessenen Plasmalaktat Spiegel nicht nur von der Auswaschrates im Skelettmuskelgewebe, sondern vermutlich noch stärker durch die Laktatelimination in der Leber und anderen Organen bestimmt sind (*Gaesser and Brooks*, 1984).

Literatur

- Andersen, P.*, and *Saltin, B.* (1985): Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J. Physiol.* (London), 366, 233–249.
- Awan, N. A.*, *Miller, R. R.*, *De Maria, A. N.*, *Maxwell, K. S.*, *Neumann, A.*, and *Mason, D. T.* (1977): Efficacy of ambulatory systemic vasodilator therapy with oral prazosin in chronic refractory heart failure. *Circulation*, 56, 346–354.
- Cambridge, D.*, and *Greengrass, P. M.* (1980): Differential alpha₁-adrenoceptor response to acute and chronic alpha₁-blockade in adult normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels*, 17, 146.
- Colucci, W. S.* (1982): alpha-adrenergic receptor blockade with prazosin. *Annals of Internal Medicine*, 97, 67–77.
- Gaesser, G. A.*, and *Brooks, G. A.* (1984): Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption: a review. *Med. Sci. Sport Exercise* 16, 29–43.
- Graham, R. M.*, and *Mulvihill-Wilson, J.* (1980): Clinical pharmacology of prazosin used alone or in combination in the therapy of hypertension. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 2 (suppl 3), 387–398.
- Hoffman, B. B.*, and *Lefkowitz, R. J.* (1981): Alpha-adrenergic receptor subtypes. *N Engl. J. Med.* 302, 1390–1396.
- Hoppeler, H.*, *Mathieu, O.*, *Krauer, R.*, *Claassen, H.*, *Armstrong, R. B.*, and *Weibel, E. R.* (1981): Design of the mammalian respiratory system. *Respir. Physiol.* 44, 87–111.
- Hoppeler, H.*, *Howald, H.*, *Conley, K. E.*, *Lindstedt, S. L.*, *Claassen, H.*, *Vock, P.*, and *Weibel, E. R.* (1985): Endurance training in humans: Aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 59, 320–327.
- Hudlicka, O.*, *Tyler, K. R.*, *Wright, A. J. A.*, and *Ziada, A. M. A. R.* (1984): Growth of capillaries in skeletal muscles. In: *Progr. Appl. Microcirc.* Vol. 5: Skeletal Muscle Microcirculation. Hammersen and Messmer (eds) Karger, Basel, 44–61.
- Lüthi, J. M.*, *Howald, H.*, *Claassen, H.*, *Roesler, K.*, *Vock, P.*, and *Hoppeler, H.* (1985): Structural changes in skeletal muscle tissue with heavy resistance exercise. (*Int. J. Sport Med.* in press).
- Miller, R. R.*, *Awan, N. A.*, *Maxwell, K. S.*, and *Mason, D. R.* (1977): Sustained reduction of cardiac impedance and preload in congestive heart failure with the antihypertensive vasodilator prazosin. *N Engl. J. Med.* 297, 303–307.
- Saltin, B.*, and *Gollnick, P. D.* (1983): Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In: *Handbook of Physiology. Skeletal Muscle.* L. D. Peachy, R. H. Adrian and S. R. Geiger eds., Williams and Wilkinson, Baltimore, 555–631.
- Snow, D. H.*, *Harris, R. C.*, and *Gash, S. P.* (1985): Metabolic response of equine muscle to intermittent maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 58, 1689–1690.
- Stokes, G. S.*, *Gain, J. M.*, *Mabony, J. F.*, *Raftos, J.*, and *Stewart, J. H.* (1977): Longterm use of prazosin in combination or alone for treating hypertension. *Med. J. Aust.*, 2 (suppl), 13–16.
- Ziada, A. M. A. R.*, *Hudlicka, O.*, *Tyler, K. R.*, and *Wright, A. J. A.* (1984): The effect of long-term vasodilation on capillary growth and performance in rabbit heart and skeletal muscle. *Cardiovasc. Res.* 18, 724–732.
- Zumstein, A.*, *Mathieu, O.*, *Howald, H.*, and *Hoppeler, H.* (1983): Morphometric analysis of the capillary supply in skeletal muscles of trained and untrained subjects — Its limitations in muscle biopsies. *Pflügers Arch.* 397, 277–283.

Priv.-Doz. Dr. R. Straub
Klinik für Nutztiere und
Pferde der Universität Bern,
Länggafßstraße 124
CH-3012 Bern