

Wirkungsmechanismen bakterieller Enterotoxine und neue Konzepte der Therapie sekretorischer Diarrhöen

E. Petzinger

Max-Planck-Institut für Systemphysiologie, Dortmund

Einleitung

Durchfälle sind häufige Begleiterscheinungen bakterieller Darminfektionen. Sie treten auch auf, wenn keine Entzündung der Schleimhaut vorliegt. Die Verbindung Durchfall und Enteritis ist nicht zwangsläufig, zumal der Terminus Diarrhöe nur die Konsistenz der Fäzes, aber nicht die Ursache des Symptoms Durchfall beschreibt. Es ist daher notwendig, Diarrhöursachen differenziert zu betrachten. In allen Fällen treten Wasser- und Elektrolytverluste auf, die insbesondere bei Neugeborenen und Jungtieren lebensbedrohend werden können. Wirksame Therapiemaßnahmen orientieren sich an den Pathogenitätsmechanismen der Diarrhöe. Im folgenden werden therapeutische Ansätze vorgestellt, die bei der Therapie der sogenannten sekretorischen Diarrhöen angewendet werden sollten. Das klassische Beispiel einer sekretorischen Diarrhöe ist die menschliche Cholera. Ihr Pendant in der Veterinärmedizin ist die Kolienteritis der Neugeborenen. In beiden Fällen gehen die massiven Flüssigkeitsverluste auf die Einwirkung von bakteriellen Toxinen zurück. Ziel der Antidiarrhöetherapie ist die Neutralisation der Toxinwirkung. Dies geschieht durch Eingriff in den Pathogenitätsmechanismus der Toxine. Aus Gründen, die noch zu erläutern sind, steht die Abtötung der Bakterien durch Antibiotika erst an zweiter Stelle, da die Toxinwirkung auch nach Bakteriolyse anhält.

Diarrhöetherapie einst und jetzt

Veterinärmedizinisch gebräuchliche Antidiarrhoika sind Präparate mit einer sehr langen Tradition (Abb. 1). Präparate dieser Kategorie sind lokal wirkende unspezifische Adstringenzen wie Tannine, Aluminium- und Bismutsalze, Adsorbentien wie Kaolin und Pektin sowie obstipatorisch wirkende Opiate wie Morphin, Codein bzw. die Opiumtinktur selbst. Die Adstringenzen wirken durch Proteinfällung an der Zelloberfläche, die Adsorbentien durch Aufsaugung des Wassers im Darminhalt, während die obstipatorischen Opiate die Darmmotilität in der Weise beeinflussen, daß sie die Darmpassage verzögern. Die Verzögerung der Darmpassage ist nicht immer erwünscht, da im Falle einer Besiedelung durch toxinbildende Bakterien die Zeit für die Toxinbildung verlängert wird. Einige Antidiar-

Zusammenfassung

Durchfälle, die durch enterotoxinbildende Bakterien verursacht werden, beruhen auf einer Verschiebung des Quotienten aus Flüssigkeitsresorption und Flüssigkeitssekretion im Darm. Enterotoxine erhöhen die Membran- und Epithelpermeabilität für Elektrolyte und Wasser durch Veränderung der intrazellulären Konzentration an sekundären Botenstoffen wie cAMP, cGMP, Ca⁺⁺ oder Prostaglandinen. Antisekretorische Therapiemaßnahmen bezwecken eine Blockade der Toxinwirkung. Therapeutisch wurden Hemmstoffe der Adenylatzyklase, Ca⁺⁺-Antagonisten und Ca⁺⁺-Komplexbildner, antisekretorische Opiate und Inhibitoren der Prostaglandinsynthese erfolgreich angewendet. Über die in einzelnen Fällen vorliegenden Ergebnisse einer antisekretorischen Therapie bei Tieren wird berichtet. Durch orale Rehydratation und Acidose-therapie wird die Wirkung antisekretorischer Pharmaka unterstützt.

Mechanism of Enterotoxin-Producing Bacteria and New Methods of Therapy of Secretory Diarrhea

Enterotoxin-producing bacteria cause diarrhea by reversal of the ratio between fluid absorption and fluid secretion in the gut. Enterotoxins increase the permeability of cell membranes and the gut epithel for electrolytes and water by an alteration of the concentration of second messengers e. g. cAMP, cGMP, Ca⁺⁺, or prostaglandins within the cytosol of intestinal cells. Effects of the toxins are counteracted and diarrhea is blocked by modulation of the intracellular level of second messengers. For therapy modulators of the adenylate cyclase, Ca⁺⁺-antagonists and Ca⁺⁺-chelators, antisecretory opiates or inhibitors of prostaglandin synthesis have been used successfully. Some, although rare results with antisecretory therapeutics for veterinary purposes are mentioned. Antisecretory therapy should be supported by combination with oral rehydration and acidosis treatment.

rhoika sind in ihrer Wirkung dubios. Kaolin und Pektin führen z. B. durch Adsorption des Wassers nur zu einer Konsistenzverbesserung der Fäzes, ohne den Wasserverlust selbst zu vermindern. Sie sind therapeutisch nutzlos, und es gibt keine Studie, die einen antisekretorischen Effekt bei Durchfällen belegen könnte. Ziel jeder Durchfalltherapie muß es sein, die Wasser- und Elektrolytausscheidung in den Fäzes zu reduzieren und keine Wasserkosmetik durch Eindickung der Fäzes zu betreiben. Pharmaka mit diesen Eigenschaften sind das in der Humanmedizin verwendete Diphenoxylat und Loperamid.

Durchfall ist ein Symptom. Ursachen sind sowohl entzündliche Darmveränderungen als auch nicht entzündliche Prozesse. Nicht entzündliche Ursachen der (sekretorischen) Diarrhöe sind auch bestimmte bakterielle Enterotoxine (Abb. 2), die von adhäsiven Bakterien gebildet und in das Darmlumen abgegeben werden. Die Wirkung adhäsiver Bakterien ist begrenzt auf den Ort der Anheftung an der intakten Darmschleimhaut. Hier müssen primär der Durchfall und seine Folgen therapiert werden. Invasive Bakterien wirken durch Penetration der Darmschleimhaut im gesamten Organismus und erzeugen eine Septikämie. Bei diesen Infektionen steht die Behandlung des Durchfalls an zweiter Stelle. Häufig sind Mischinfektionen sowohl von adhäsiven und invasiven Bakterien als auch von adhäsiven Bakterien mit die Schleimhaut zerstörenden (Rota-)Viren. Hier wird die Therapie komplex. In der Veterinärmedizin existieren nur wenige Mitteilungen über die Anwendung antisekretorischer Pharmaka. Sie ermutigen jedoch, diese Therapieansätze weiterzuverfolgen. Teilweise ist die-

Adstringentien:	TANNINE (Gallussäuremethylester) SCHWERMETALLE (Al^{3+} , Bi^{3+})
Adsorbentien:	ALUMINIUMSILIKAT (Kaolin) PEKTINE
Opiate:	MORPHIN CODEIN OPIUMTINKTUR

Abb. 1.: Herkömmliche Antidiarrhöetherapeutika.

Bakterientoxin	Molekulargewicht	chromosomal codiert	sekundärer Messenger
Choleratoxin	84 000 Komplex 11 600 B Teil 5fach 28 000 A Teil 1x	chromosomal codiert	cAMP
E.-coli-LT	Holotoxin-NG unbekannt 11 500 B Teil 25 500 A Teil	plasmidial codiert	cAMP
Staphylokokken Enterotoxine A, B, C, D, E	28 000 - 35 000		cAMP
Clostridium perfringens	34 000 - 35 000		cAMP (vermutet)
Salmonella typhimurium	hochmolekular		cAMP (vermutet)
Bacillus cereus	43 000 - 57 000		cAMP (vermutet)
E.-coli-ST _A	2000 - 5000		cGMP
E.-coli-ST _B			unbekannt
Versinia enterocolitica	9000		cGMP
Shigella dysenteria	55 000 - 60 000		cGMP (vermutet)
Klebsiella pneumoniae	< 10 000		cGMP (vermutet)

Abb. 2: Molekulare Struktur und sekundäre Botenstoffe der bakteriellen Enterotoxine. Choleratoxin und E.-coli-LT-Toxin sind in wesentlichen Proteinabschnitten strukturhomolog. Ihre Wirkung wird in der Zelle durch cAMP vermittelt. cGMP ist vermuteter sekundärer Botenstoff der hitzestabilen, niedermolekularen E.-coli-ST-Toxine. Mehrere Bakterienspezies bilden diarrhöegene Enterotoxine, deren Wirkungsmechanismus nur teilweise bekannt ist.

se Therapie bei der Behandlung der menschlichen Cholera eingeführt worden (Holmgren, 1981).

Merkmale der Flüssigkeitsresorption im Darm

Grundlage dieser Therapie ist die Physiologie der Wasserresorption im Darm. In allen Darmabschnitten wird Flüssigkeit resorbiert. Besonders effektiv sind beim Pferd der Hüftdarm und das Zäkum. Wegen der voluminösen Dickdarmabschnitte macht bei adulten Pferden der Darminhalt etwa 12% des Körpergewichts aus. Im Darminhalt sind erhebliche Mengen an Flüssigkeit und Elektrolyten. Für die Wasserresorption ist das osmotisch aktive ionisierte Natrium von besonderer Bedeutung. In keinem Organ gibt es eine Wasserresorption per se. Immer ist der Wasserfluß an die Resorption von Elektrolyten gekoppelt. Im Darm eines 500 kg schweren Pferdes befinden sich ca. 180 g Natrium oder fast 20% des gesamten Körperratriums. Im Vergleich: Beim Menschen sind es nur 3%. Dieses Darmnatrium wird zu 95 bis 99% während einer Darmpassage zurückresorbiert. Es dient der Wasser- und Elektrolythomöostase und gleicht die durch Schwitzen bedingten Elektrolytverluste des Pferdes aus. Aus diesen Daten geht hervor, welche Bedeutung die Elektrolytresorption aus dem Darm für den Wassergehalt der Fäzes besitzt. Bereits eine Verdoppelung der fäkalen Wassermenge führt zum Symptom des Durchfalls.

Die Darmwand stellt nun keine Einbahnstraße für Elektrolyte dar (Abb. 3). Neben der Resorption existiert auch eine Flüssigkeitssekretion vom Blut in das Darmlumen. Das Verhältnis aus Resorption und Sekretion bestimmt die Richtung des Wasserflusses. Physiologischerweise überwiegt die Wasser- und Elektrolytresorption. Bei einem Pferd wird pro Tag ein Volumen Wasser resorbiert, das dem gesamten extrazellulären Volumen des Tieres entspricht – je nach Körpergewicht zwischen 30 und 60 Liter pro Tag (Argenzio et al., 1974). Die Verteilung dieser Flüssigkeitsmenge auf einzelne Dickdarmabschnitte im Vergleich zum Menschen macht dies deutlich (Abb. 3). Wenn von diesen 60 Litern, die zu resorbieren sind, nur 3 bis 5 Liter nicht resorbiert werden, tritt Durchfall auf. In der Tat

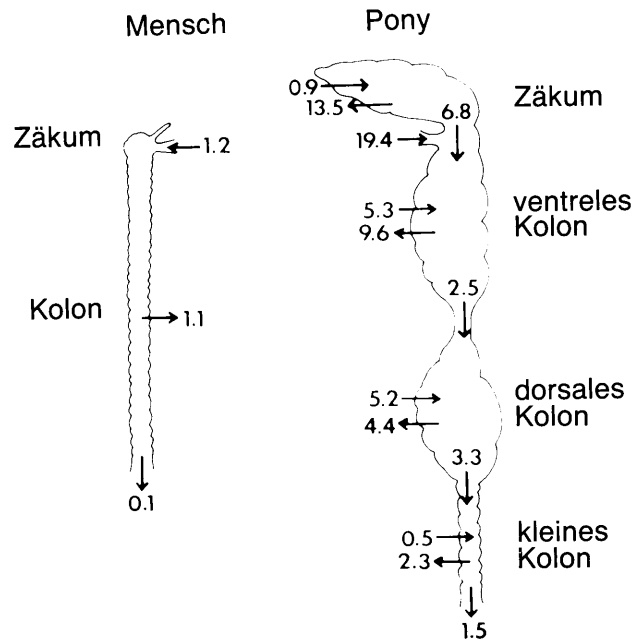


Abb. 3: Wasser permeiert die Wand des Dickdarms in beiden Richtungen. Die Bilanz der Wasserfluxe führt zur Flüssigkeitsresorption aus dem Darmlumen in die Blut- und Lymphbahnen. Bakterielle Enterotoxine kehren den Nettofluß um, indem sie die Sekretion stimulieren bei gleichzeitiger Blockade der Resorption. Als Folge tritt eine Diarrhöe auf. Die Abbildung zeigt die Flüssigkeitsmengen in Litern/24 Stunden im Dickdarm eines 160-kg-Ponys. Zum Vergleich der Verhältnisse am Menschen (aus: Argenzio et al., 1974).

ist entgegen der landläufigen Vorstellung Durchfall häufig kein Problem von Motilitätsstörungen der Darmperistaltik, sondern von Resorptionsstörungen. Dies ist der Grund, weshalb obstipatorisch wirkende Opiate nur selten erfolgreich sind.

Pathogenese enterotoxinverursachter Durchfälle

Volumenmäßig spielt neben der Flüssigkeitsresorption im Dickdarm auch diejenige im Dünndarm eine große Rolle. Kolidiarrhöen treten auf, wenn bestimmte Kolistämme sich im Ileum oder Zäkum vermehren. Im Gegensatz zu Kolispezies, die überwiegend lose an der Schleimhaut haften und daher mehr oder weniger ubiquitär verteilt sind, haften enterotoxinbildende Kolistämme mit Pili-Verbindungen

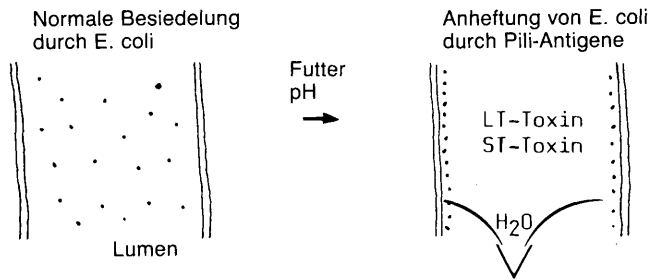


Abb. 4: Anheftung enterotoxinbildender E.-coli-Spezies durch Piliantigene. Die produzierten Toxine wirken überwiegend lokal in den Trägerzellen. Massenvermehrung der Bakterien als Folge von Milieuveränderungen und des pH rufen speziell bei Neugeborenen Durchfälle hervor, an denen Enterotoxine beteiligt sind. Hierbei bleibt die Schleimhautstruktur intakt. Vermehrung invasiver Keime führt zur Zerstörung der Darmschleimhaut.

(Tiere: K 88, 987 P, K 99, F 41; Mensch: CFA/I, CFA/II) an der Zellmembran der kryptogenen Mukosaepithelzellen (Abb. 4). Die Trägerzelle wird dabei mit hohen Konzentrationen an Toxin vergiftet. Folge ist ein Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen, der zum Durchfall führt. Die Toxine bewirken keinen vorzeitigen Tod der Epithelzellen. Deren Lebensdauer beträgt auch nur 1½ bis 2 Tage. Es tritt daher primär keine Schleimhautentzündung auf, sondern eine Umkehrung des Verhältnisses aus Resorption und Sekretion. Eine Entzündung entwickelt sich erst als Folge der Beteiligung von invasiven Keimen. Sekretorische Diarrhöen sind daher primär ein toxikologisches Phänomen.

Pathogenetisch mit diesen Toxindurchfällen nahe verwandt sind wässrige Durchfälle, die bei hormonbildenden Tumoren des Darmes auftreten, z. B. beim Darmkarzinoid, bei der pankreatischen Cholera und beim Zollinger-Ellison-Syndrom. Hier sind es körpereigenes Serotonin, vasoaktives intestinales Polypeptid und Gastrin, die vermehrt gebildet werden. In allen Fällen ist die Schleimhaut ursprünglich intakt. Dabei potenziert das Hormon oder das Enterotoxin Effekte an der Schleimhaut, die bereits physiologischerweise vorhanden sind. Schließlich gibt es noch eine Vielzahl weiterer Ursachen für sekretorische Diarrhöen (Abb. 5).

Im Falle der Kolienterotoxine wird die Synthese von zyklischen Nukleotiden insbesondere in den Kryptzellen der terminalen Abschnitte des Ileums aktiviert. Das hitzelabile

Stimulatoren der intestinalen Anionensekretion.

- Zirkulierende Sekretagoga (Peptide, Serotonin, Cholinergika)
- Prostaglandine
- Bakterielle Enterotoxine
- Gallensäuren
- Laxantien, Koffein
- Nervöse Mechanismen (paralytische Sekretion)
- Schleimhautveränderungen Bakterien- und Vireninvasion. Villiatriphie, collagen Colitis)

Abb. 5: Stimulatoren der intestinalen Anionensekretion.

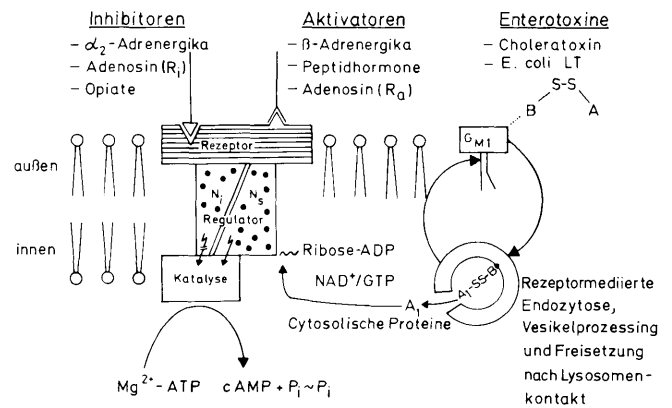


Abb. 6: Schematische Darstellung der Wirkung von bakteriellen Enterotoxinen in sensiblen Darmzellen. Die Toxine binden mit einer Teilsequenz an Membranrezeptoren (Ganglioside) und werden von der Zelle aufgenommen. Im Zytosol ribosyliert eine Unterstruktur des Toxins (A-Fragment) eine Komponente der Adenylatzyklase. Die Folge ist eine permanente Bildung von cAMP, das Proteinkinasen aktiviert, die die Membrandurchlässigkeit für anorganische Anionen (Chlorid und Bikarbonat) erhöhen. Die aktivierte Adenylatzyklase kann über ihre Rezeptoreinheit durch Pharmaka gebremst werden.

E.-coli-LT-Toxin und das Choleratoxin stimulieren die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat. cAMP ist einer von mehreren zellulären Botenstoffen, die Eigenschaften wie die Membranpermeabilität der Mukosazelle kontrollieren. Ursache des Durchfalls ist der Anstieg der cAMP-Konzentration im Zytosol. Bei anderen Toxinen ist nicht genau bekannt, welcher intrazelluläre Botenstoff beteiligt ist. Diskutiert wird in einigen Fällen z. B. beim hitzestabilen E.-coli-ST-Toxin das zyklische Guanosinmonophosphat bzw. auch Ca^{++} -Ionen. Möglicherweise spielen Enterotoxine auch bei anderen bakteriell bedingten Durchfällen eine Rolle, da diarrhöegene Toxine auch von Salmonellen, Yersinia und Clostridien gebildet werden (Abb. 2). Bei diesen Bakterien ist aber die Bakterieninvasion von größerer Bedeutung für den klinischen Verlauf.

Die vermehrte cAMP-Bildung erfolgt nach Aktivierung der Adenylatzyklase durch einen in die Zelle aufgenommenen Toxinabschnitt (Abb. 6). Dieser ribosyliert im Zytosol eine Teilkette der Adenylatzyklase und erzeugt damit eine irreversible Stimulation des Enzyms. Sie ist nur durch die Lebensdauer der vergifteten Zelle zeitlich begrenzt. Die Toxine wirken somit selbständig, und eine Abtötung der Bakterien beeinflusst ihre akute Wirkung nicht. Die Aktivierung der Adenylatzyklase hat zur Folge, daß eine Kaskadenreaktion in Gang kommt, an deren Ende die Permeabilität der luminalen Membran für Chlorid und Bikarbonat erhöht wird. Diese Anionen strömen in das Darmlumen und bewirken aus Gründen der Elektroneutralität einen Einstrom von Natriumionen, der mit einem Wassereinstrom einhergeht (Übersicht bei Petzinger, 1984). Dieser kann nicht durch gesteigerte Resorption kompensiert werden, da die Toxine auch die Wasserresorption blockieren. Der vermehrte Wassergehalt der Fäzes führt zum Durchfall, dessen Folgen Exsikkose, lebensbedrohender Elektrolytverlust vor allem von K^+ und Acidose sind.

Bei der Therapie mit antisekretorischen Präparaten versucht man, die vermehrte Nukleotidsynthese zu blockieren. Dies erfolgt durch Hemmung der Adenylatzyklase

Antisekretorische Pharmaka.

cAMP - Modulation:

alpha-2-Agonisten	CLONIDIN, XYLAZIN LIDAMIDIN
sonstige	BROMOCRIPTIN DOPAMIN BERBERIN

Ca⁺⁺-Modulation

Calmodulin-Antagonisten	CHLORPROMAZIN TRIFLUPERAZIN
Ca ⁺⁺ -Komplexbildner	DANTROLEN MEPACRIN

antisekretorische Opiate:

LOPERAMID, FLUPERAMID, DIPHENOXYLAT

Prostaglandin-Hemmstoffe:

Aspirin, INDOMETHACIN

Abb. 7: Antisekretorische Pharmaka.

über ihre Rezeptoreinheit. Entsprechende Präparate sind z. B. Alphaagonisten oder Betablocker (Abb. 6). Da an der Pathogenese der Enterotoxinwirkung außer cAMP auch Ca⁺⁺-Ionen und Prostaglandine beteiligt sind, hat man es nicht mit einem Botenstoff allein zu tun. Die geeignete Therapie muß durch klinische Erfahrung ausgetestet werden. Zu berücksichtigen ist, daß potentiell viele Pharmaka auf Grund von In-vitro-Untersuchungen als antisekretorische Therapeutika in Frage kommen (Abb. 7), aber ihre Anwendbarkeit klinisch noch vielfach unbekannt ist. In der Veterinärmedizin wurden klinisch bisher vereinzelt antisekretorische Pharmaka angewendet, wobei an Ferkeln über Erfolge mit Chlorpromazin (Lönnroth et al., 1979) und Lidamidin (Merrit et al., 1985) berichtet wurde. An Kälbern war eine Aspirininfusion günstig (Wise et al., 1983). Am Hund waren Lidamidin und Chlorpromazin, aber nicht Propranolol und Verapamil wirksam (Gullikson et al., 1981). Über Erfolge bei der Therapie von chronischen Durchfällen an Pferden mit einem irreversiblen Alphablocker (Phenoxybenzamin) existiert eine Mitteilung (Hood et al., 1982). Der Wirkungsmechanismus dieser Therapie ist unklar.

Eine Gruppe mit bemerkenswert guten antisekretorischen Eigenschaften sind neuere opiatartige Verbindungen, die insbesondere humanmedizinische Bedeutung haben. Dazu zählen Loperamid, Fluperamid und Diphenoxylat. Loperamid ist auch bei Pferden gut wirksam. Dies belegen bereits 10 Jahre alte Untersuchungen von Alexander (1978) an gesunden Ponys. In einer Dosierung von 0,1 mg/kg KGW wurde die Natrium- und Chloridausscheidung im Kot, der

ORALE REHYDRATATION

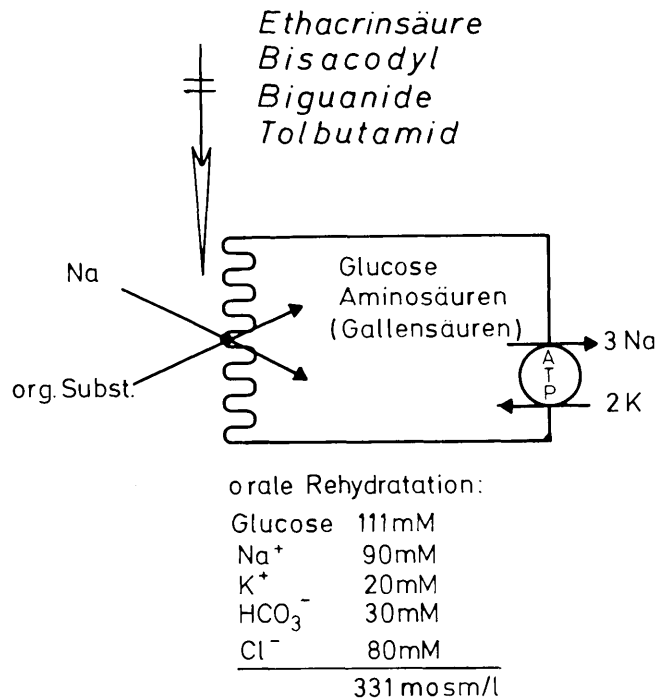


Abb. 8: Orale Rehydratation.

nach 24, 48 und 72 Stunden gesammelt wurde, durch Loperamid reduziert. Im Vergleich dazu waren Morphin, Tincture opii, Pethidin und Atropin wirkungslos. Die letzteren beiden steigerten sogar die Kochsalzausscheidung. Atropin hatte den Nachteil, daß es die Herzfrequenz um 50% stimulierte.

Erweiterte Diarrhöetherapie

Die Anwendung antisekretorisch wirkender Pharmaka sollte bei enterotoxinbedingten Durchfällen durch eine Maßnahme unbedingt unterstützt werden. Es handelt sich um die orale Rehydratation (Abb. 8), die einen Durch-

Prinzipien der Diarrhöetherapie.

- Korrigiere den Elektrolyt- und Wasserverlust durch orale Rehydratation mit isotoner Glukose-Elektrolytlösung. Obsolet ist die intraperitoneale Injektion.
- Korrigiere die Acidose mit 1,26% Bikarbonatlösung. Laktat ist obsolet.
- Stoppe die Diarrhöe mit antisekretorischen Pharmaka.
- Blockiere die Enterotoxinproduktion mit Antibiotika.

Abb. 9: Prinzipien der Diarrhöetherapie.

bruch bei der Choleratherapie bedeutete (Samadi et al., 1983). Durch orale Aufnahme einer Glukose-Elektrolytlösung wird ein Transportsystem an der Dünndarmzelle aktiviert, das parallel Natriumionen und Glukose resorbiert. Die Natriumresorption durch die weitgehend intakte Schleimhaut erzwingt eine osmotische Wasserresorption, die der Toxinwirkung entgegensteht. Die Methode ist nur dann wirksam, wenn die Schleimhaut insbesondere des Dünndarms weitgehend intakt ist. Sie wurde daher auch zur Therapie der Schweinedysenterie empfohlen (Argenzio, 1980). Die von der WHO empfohlene Zusammensetzung der Rehydrationslösung ist denkbar einfach. Es kommt dabei unter Praxisbedingungen nicht auf eine exakte Einwaage an. Es genügt, auf 1 Liter Wasser 3 Eßlöffel (20 g)

Glukose, $\frac{2}{3}$ Teelöffel (3,5 g) Kochsalz, $\frac{1}{2}$ Teelöffel Natriumkarbonat (2,5 g) und $\frac{1}{4}$ Teelöffel (1,5 g) Kaliumchlorid zu lösen. Die Lösung wird ad libitum angeboten. Da die Lösung bitter schmeckt, muß man Geschmackskorrigenzien verwenden, wenn die Tränke verweigert wird.

Neben dem Ausgleich der Elektrolytverluste ist die Kontrolle der Blutacidose ebenso wesentlich. Am geeignetsten hat sich die langsame Infusion von Bikarbonat erwiesen. Die Anwendung von laktathaltigen Elektrolytlösungen ist umstritten, zum Teil gefährlich und nachgewiesenermaßen der Bikarbonatinfusion unterlegen. Eine Auflistung der „erweiterten“ Therapiemaßnahmen bei sekretorischen Diarrhöen in der Reihenfolge ihrer therapeutischen Bedeutung enthält Abb. 9.

Literatur

- Alexander, F. (1978): The Effect of Some Anti-Diarrhoeal Drugs on Intestinal Transit and Faecal Excretion of Water and Electrolytes in the Horse. *Equine Vet. J.* 10, 229–234.
- Argenzio, R. A. (1980): Glucose-Stimulated Fluid Absorption in the Pig Small Intestine During Early Stage of Swine Dysentery. *Am. J. Vet. Res.* 41, 2000–2006.
- Argenzio, R. A., Lowe, J. E., Pickard, D. W., und Stevens, C. E. (1974): Digesta Passage and Water Exchange in the Equine Large Intestine. *Am. J. Physiol.* 226, 1035–1042.
- Gullikson, G. W., Dajani, E. Z., und Bianchi, R. G. (1981): Inhibition of Intestinal Secretion in the Dog: A New Approach for the Management of Diarrheal States. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 219, 591–597.
- Hood, D. M., Stephens, K. A., und Bowen, M. J. (1982): Phenoxybenzamine for the Treatment of Severe Nonresponsive Diarrhoea in the Horse. *J. Am. Vet. Assoc.* 180, 758–762.
- Lönnroth, I., Andren, B., Lange, S., Martinsson, K., und Holmgren, J. (1979): Chlorpromazine Reverses Diarrhea in Piglets Caused by Enterotoxigenic *Escherichia Coli* Infect. *Immun.* 24, 900–905.

Merritt, A. M., Berkhoff, H., Haskell, M., und Wilson, J. (1985): Effect of Lidamide-HCl on *Escherichia Coli* Heat-Stable Enterotoxin-Induced Jejunal Water and Electrolyte Secretion in Neonatal Piglets. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 8, 150–156.

Samadi, A. R., Islam, R., und Hug, M. I. (1983): Replacement of Intravenous Therapy by Oral Rehydration Solution in a Large Treatment Centre for Diarrhoea with Dehydration. *Bull. WHO* 61, 471–476.

Wise, C. M., Knight, A. P., Lucas, M. S., Morris, C. J., Ellis, R. P., und Phillips, W. (1983): Effect of Salicylates on Intestinal Secretion in Calves Given (Intestinal Loops) *Escherichia Coli* Heat-Stable Enterotoxin. *Am. J. Vet. Res.* 44, 2221–2225.

Priv.-Doz. Dr. E. Petzinger
Max-Planck-Institut für Systemphysiologie
Rheinlanddamm 201
D-4600 Dortmund 1

Vortrag, gehalten auf der Fachtagung für Pferdekrankheiten anlässlich der Equitana in Essen am 14. 3. 1987.

Kurzreferat

Die Wirkung von Yohimbin bei xylazinbedingter Hypoinsulinämie und Hyperglykämie

(Effect of Yohimbin on Xylazine-Induced Hypoinsulinemia and Hyperglycemia in Mares)

S. A. Greene, I. C. Thurmon, W. J. Tranquilli und G. J. Benson (1987)

Am. J. Vet. Res. 48, 676–678

8 Mutterstuten wurden daraufhin untersucht, ob eine Behandlung mit Yohimbin die durch Xylazin verursachte Hypoinsulinämie und die damit einhergehende Hyperglykämie verhindert.

Die Versuchsreihe sah vor, daß die Stuten den 4 unten genannten Behandlungen unterzogen wurden, die je 1 Woche andauerten.

1. Xylazin (1,1 mg/kg)
2. Yohimbin (0,125 mg/kg)
3. Yohimbin (0,125 mg/kg) und 5 Minuten später Injektion von Xylazin (1,1 mg/kg)
4. Isotone Kochsalzlösung zur Kontrolle

Es erfolgte eine morgendliche Entnahme von Blutproben, jeweils vor der Behandlung und in zeitlichen Abständen von 5, 15, 30, 60, 120, 180 Min. post injectionem. Die Proben wurden auf ihre Glucosekonzentration analysiert, und zusätzlich wurde der Insulingehalt im Serum bestimmt.

Die Auswertungen ergaben, daß eine alleinige Applikation von Xylazin eine Hypoinsulinämie und eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels bewirkt. Die Anwendung von Yohimbin steigert den Insulinspiegel im Blut. Wurde Xylazin in Kombination mit Yohimbin angewandt, konnten die xylazinbedingten Nebenwirkungen Hyperglykämie und Hypoinsulinismus verhindert werden. *Sigrid Brendgen*