

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Erkenntnis, daß die Langzeittherapie mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern beim Menschen in Einzelfällen mit dem Auftreten einer epidermalen Hyperproliferation einhergeht. Die Erscheinungen ähneln weitestgehend dem Krankheitsbild der Psoriasis. Die ursächlichen Pathomechanismen sind im wesentlichen unbekannt. Es wird die Ansicht vertreten, daß infolge der Hemmung von  $\beta$ -Adrenozeptoren an den Keratinozyten die intrazelluläre cAMP-Konzentration sinkt. Daraufhin bewirken verschiedene biochemische Abläufe eine gesteigerte Mitoserate der Keratinozyten, was letztlich die Ausbildung psoriatischer Plaques nach sich zieht. Pharmakologische Untersuchungen hinsichtlich des Pathomechanismus werden erschwert, da ein geeignetes Tiermodell nicht zur Verfügung steht.

Da am Modell des Mäuseschwanzes (*mouse tail assay*) proliferationsteigernde Effekte anderer Arzneimittel bereits untersucht werden konnten, wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst überprüft, welche Wirkungen durch  $\beta$ -Rezeptorenblocker ausgelöst werden können. Als Parameter der epidermalen Proliferation dienten die  $^3\text{H}$ -Thymidintriphosphat-Einbauraten in die epidermale DNS, die Histidin- und Leucineinbauraten in epidermale Proteine sowie die Aktivität der Ornithindecaboxylase in Verbindung mit histometrischen Untersuchungen. Das auf  $\beta_1$ - wie auf  $\beta_2$ -Rezeptoren gleichermaßen wirkende RS-Propranolol wurde in Form einer Futtermischung an NMRI-Mäuse verabreicht. Vergleichend wurden Razemate des  $\beta_1$ -selektiven Atenolols sowie des partiell agonistisch wirkenden Pindolols angewendet. Die Wirkstoffe wurden über zwei, vier und sechs Wochen appliziert, da die kutanen Nebenwirkungen beim Menschen häufig erst nach einer Latenz von Wochen bis Monaten klinisch manifest wurden. Die orale Form der Applikation wurde in Anlehnung an die übliche Darreichungsform bei der Langzeittherapie des Menschen gewählt. Um eine deutliche Ausprägung der Effekte zu erzielen, wurden die Wirkstoffe in Dosierungen verabreicht, die der doppelten sowie der zehnfachen

für die Therapie des Menschen empfohlenen Wirkstoffkonzentration entsprachen. Es zeigte sich eine von Dosishöhe und Wirkstofftyp weitgehend unabhängige signifikant gesteigerte epidermale Proliferationsrate. Um Aufschluß über eine mögliche Zeit- und Dosisabhängigkeit bei Gabe von geringeren Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen, wurden unterschiedliche Wirkstoffmengen von RS-Propranolol (6,4 / 3,2 / 1,6 / 0,4 / 0,2 mg/kg KG), über eine, zwei, vier und acht Wochen verabreicht. Bereits eine täglich verabreichte Wirkstoffmenge von 0,4 mg/kg KG pro Tag bewirkte einen Anstieg einzelner biochemischer Proliferationsparameter. Die Ausprägung der Effekte nahm entsprechend der Dosishöhe zu, wobei sich bei den Dosierungen von 3,2 und 6,4 mg/kg KG pro Tag keine nennenswerten Unterschiede ergaben. Eine maximale Ausprägung der Effekte konnte nach zweiwöchiger Behandlung der Versuchstiere anhand erhobener Parameter festgestellt werden. Ein Abklingen der Effekte war bei niedrigen Wirkstoffmengen (0,4 / 1,6 mg/kg KG pro Tag) nach kürzeren Behandlungsintervallen festzustellen als bei höheren Dosierungen (3,2 / 6,4 mg/kg KG pro Tag). Im Hinblick auf den Pathomechanismus des Proliferationsgeschehens wurden vergleichend zu dem Razemat die Stereoisomere von Propranolol verabreicht. Da die  $\beta$ -Adrenozeptoren nahezu ausschließlich durch die S-Form eines  $\beta$ -Blockers beeinflusst werden, können mit Hilfe der genannten Versuchsanordnung durch  $\beta$ -Adrenozeptoren vermittelte Effekte von unspezifischen,  $\beta$ -Adrenozeptoren-unabhängigen Effekten unterschieden werden. Eine signifikante Steigerung der epidermalen Proliferation konnte durch S-Propranolol ebenso wie durch R-Propranolol und RS-Propranolol ausgelöst werden. Diese Befunde weisen auf  $\beta$ -Adrenozeptoren-unabhängige Mechanismen als Ursache für die Proliferation an der Schwanzepidermis der Maus hin. Aus den Untersuchungsergebnissen kann geschlossen werden, daß die beschriebenen kutanen Nebenwirkungen der  $\beta$ -Rezeptorenblocker beim Menschen durch  $\beta$ -Rezeptoren-unabhängige Pathomechanismen verursacht werden.

## SUMMARY

Antje Konerding

*In vivo* study of the influence of different  $\beta$ -receptorblockers on epidermal proliferation

A long-term therapy with  $\beta$ -receptorblockers is accompanied by an epidermal hyperproliferation in individual cases in human beings. The symptoms largely resemble the clinical manifestation of Psoriasis. The causing pathomechanisms are essentially unknown. It is well known that the intracellular concentration of cAMP decreases as a result of the inhibition of  $\beta$ -receptors on keratinocytes. Due to this, certain biochemical pathways lead to an enhanced rate of mitosis thus giving rise to the formation of psoriatic plaques. Pharmacological studies concerning the pathomechanisms are complicated by the fact that no adequate parallel in animals exists. Since proliferation enhancing effects of other drugs could be studied using the mouse tail assay, thus method was applied in this dissertation to test the effect of  $\beta$ -receptorblockers.

The incorporation rate of  $^3\text{H}$ -thymidine triphosphat in the epidermal DNA and that of histidine and leucine in epidermal proteins as well as the activity of ornithinedecarboxylase combined with histometric studies served as parameters of epidermal proliferation. RS-propranolol, which has an identical effect on  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -receptors, was administrated to NMRI-mice by mixing it in their diet. In a comparative study, the racemic mixture on  $\beta_1$ -selective atenolol as well as of the partially agonistic pindolol were used instead of the RS-propranolol. Since the cutaneous side-effects in humans often first appear themselves after a latency period of weeks to months the agents were administered for 2, 4 and 6 weeks. The oral administration was chosen in accordance with the conventional administration mode used in long term therapy in human beings. The dosis used

were administered for 2, 4 and 6 weeks. The oral administration was chosen in accordance with the conventional administration mode used in long term therapy in human beings. The doses used were twice and ten times higher than those recommended for human beings in order to attain distinct results. The result was an increase in the rate of epidermal proliferation irrespective of agent type and dose. Different concentrations of RS-propranolol (6,4 / 3,2 / 1,6 / 0,4 / 0,2 mg/kg body weight) were administered over a period of 1, 2, 4 and 8 weeks, respectively to ascertain whether the proliferation rate is dependent on the time and dose factors combined at low levels of agent concentration. A daily administration of the agent in a dose as low as 0,4 mg/kg body weight already led to an increase of certain biochemical parameters of proliferation. Results were more pronounced when the dose was increased though there was no considerable difference between the effects at 3,2 and 6,4 mg/kg body weight. Effects using the above mentioned parameters were more pronounced after 2 weeks of treatment. When treatment with low levels of agent concentration was interrupted, effects were off after a shorter period than that registered at higher levels of agent concentration. The pathomechanisms of the proliferation process were taken into consideration by comparing the racemic mixtures with the stereoisomers of propranolol.  $\beta$ -adrenoceptors are almost exclusively affected by the S-form of a  $\beta$ -blocker. Due to this and based on the above mentioned experiments one could differentiate between effects mediated by  $\beta$ -adrenoceptors and non-specific effects non-dependant on  $\beta$ -adrenoceptors. A significant increase in epidermal proliferation could be produced due to S-propranolol as well as to R- and RS-propranolol. These findings imply the involvement of mechanisms non-dependant on  $\beta$ -adrenoceptors leading to the proliferation in mouse tail epidermis. Thus the results lead to the conclusion that the above described cutaneous side-effects of  $\beta$ -receptorblockers in human beings are caused by pathomechanisms not dependent on  $\beta$ -receptors.