

## 6. Zusammenfassung

Die periphere und besonders zentrale Veränderung der Regulation des Sympathotonus, die eine bedeutende Rolle im Bluthochdruck und der Entwicklung von Arrhythmien spielt, bedarf einer Klärung der Teilnahme  $\alpha$ -adrenerger und Imidazolin-Rezeptoren am Herzen, als autonomem Organ und anderer sympathischer Zentren, die das Herz-Kreislauf-System regulieren. Am Beispiel der Anzahl der Arrhythmieereignisse und hämodynamischer Parameter sollte durch Ausschluß von Rezeptortypen mittels Noradrenalin am isolierten perfundierten Herz nach Langendorff oder durch die Vorbehandlung mit den Rezeptor antagonistisch beeinflussenden Substanzen am Modell der Ouabain-induzierten Arrhythmie am Meerschweinchen die Bestimmung der involvierten Rezeptoren möglich gemacht werden.

Die folgenden Thesen werden aus den Versuchen an der Noradrenalin-induzierten Arrhythmie am isolierten perfundierten Langendorff-Herz des Meerschweinchens aufgestellt.

Propranolol ( $10^{-6}$  M) führt zu einer antiarrhythmischen Wirkung und demonstriert damit als Standardantiarrhythmikum die Tauglichkeit der Methode. Es kommt zu einer zeitabhängigen negativ chronotropen und überraschend positiv inotropen Reaktion, begleitet von einer Senkung des koronaren Flusses.

- 1.) Moxonidin ( $10^{-8}$  M) hat, wie die dazu antagonistische Substanz Efaroxan und Idazoxan ( beide in einer Konzentration von  $10^{-8}$  M) einen antiarrhythmischen Effekt auf die Noradrenalin-induzierte Arrhythmie. Clonidin und Rauwolszin in einer Konzentration von  $10^{-8}$  M zeigen keinen Einfluß auf die Anzahl der Arrhythmieereignisse. Es wird vermutet, daß

peripher anstatt des Imidazolin-Rezeptors ein anderer Rezeptorort beteiligt ist.

- 2.) Moxonidin und Clonidin haben einen Zeit- und Dosis-abhängigen gegensätzlichen Effekt auf den LVP und den koronaren Fluß im Vergleich zu Efaroxan und Idazoxan.

Moxonidin und Clonidin senken die myokardiale Kontraktilität im Gegensatz zu der positiv inotropen Antwort von Efaroxan und Idazoxan. Im Kontrast zu Moxonidin, das einen flußhebenden Effekt zeigt, verursachen Efaroxan und Idazoxan eine Herabsetzung des koronaren Flusses. In dieses Schema einander antagonisierender Antworten passen nicht die zeitabhängige Senkung der Herzfrequenz nach Behandlung mit Clonidin, Efaroxan und Idazoxan, und die Reduktion des  $dp/dt_{max}$  durch Clonidin und Idazoxan wie auch der gleichartige Einfluß auf die Arrhythmien.

- 3.) Bei Zusammenfassung dieser Resultate sind folgende Hypothesen möglich :

A.) Eine Koexistenz zur Zeit nicht voneinander zu differenzierender Rezeptortypen, die mit verschiedenen G-Proteinen und Effektorsystemen in Verbindung stehen ( Enzyme, Kanäle). Diese Hypothese favorisiert  $\alpha$ -Adrenozeptorsubtypen aufgrund des bisher nicht nachgewiesenen Koppelns von Imidazolin-Rezeptoren an G-Proteine.

B.) Ein einzelner Rezeptor, der mehrere G-Proteine aktivieren kann und jedes davon in der Lage ist, separate Effektoren zu regulieren. Ein funktionell und morphologisch kardiospezifischer  $\alpha_2$ -Adrenozeptor wird in Betracht gezogen.

Die folgenden Resultate über den Effekt Imidazolin-Rezeptor-modulierender Substanzen sind aus den Versuchen der Ouabain-induzierten Arrhythmie am Meerschweinchen festzuhalten.

Propranolol ( 2 mg/kg i.v.) induziert einen Anstieg der Schwellendosis für verschiedene Arrhythmienstufen und des MABD in der letzten Periode der Ouabain-Infusion. Die antiarrhythmische Wirkung beweist die Tauglichkeit des Modells.

4.) Moxonidin und Clonidin in einer Dosis von 0,40 mg/kg i.v. als Imidazolin-Rezeptor-Modulatoren erhöhen die Ouabain-induzierten Schwellendosen in bestimmtem Ausmaß und senken den MABD während der Ouabain-Infusion.

$\alpha$ -Methyldopa in einer Dosis von 50 mg/kg i.p. verursacht eine Anhebung der Schwellendosis für VT und CA und hat einen tendenziell senkenden Effekt auf den MABD.

Der Imidazolin-Rezeptor-Modulator Efaroxan in drei Dosen zwischen 0,01 und 0,10 mg/kg i.v. und der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonist Rauwolszin in drei Dosen zwischen 0,01 und 0,40 mg/kg i.v. senken die Schwellendosis, im Fall von Rauwolszin Dosis-abhängig, und verursachen einen Anstieg des MABD.

Für die Untersuchung der Beeinflussung der durch die antiarrhythmisch wirkenden Substanzen erhöhten Ouabain-Schwellendosen bei Vorbehandlung mit unterschiedlichen Dosen Efaroxan und Rauwolszin und deren Kombinationen, außer bei Propranolol, ergeben sich folgende Resultate.

5.) Die Einzelbehandlung mit 0,40 mg/kg i.v. Rauwolszin oder 0,05 mg/kg i.v. Efaroxan haben keinen Einfluß auf die Clonidin-induzierte Erhöhung der Ouabain-Schwellendosis und den gesenkten MABD. Nur nach Behandlung mit der Kombination beider Modulatoren ist eine Senkung der Schwellendosis und ein mäßiger Effekt auf den herabgesetzten MABD zu verzeichnen.

- 6.) Rauwolszin und Efaroxan in einer Dosis von 0,01 mg/kg und deren Kombination beeinflusst die Moxonidin-induzierte Erhöhung der Schwellendosis und Senkung des MABD während der Ouabain-Infusionszeit nicht.

Die kombinierte Verabreichung beider Substanzen verursacht eine Verschiebung des pressorischen Effektes in die Moxonidin-Wirkzeit hinein. Die Vorbehandlung mit 0,40 mg/kg i.v. Rauwolszin oder 0,05 mg/kg i.v. Efaroxan führt zu einer für einige Parameter vollständigen Hemmung der Moxonidin-induzierten Erhöhung der Schwellendosis. Zusätzlich kann eine tendenzielle Absenkung des MABD unter die Kontrollwerte verzeichnet werden. Die Kombination beider Substanzen in diesen Dosen bewirkt eine vollständige Aufhebung der antiarrhythmischen Potenz von Moxonidin und seines vasodepressorischen Effektes.

- 7.) Der  $\alpha$ -Methyldopa-Effekt auf die Ouabain-Schwellendosis wird durch 0,01 mg/kg i.v. Efaroxan oder 0,10 mg/kg i.v. Rauwolszin nicht beeinflusst. Die Behandlung mit 0,01 mg/kg i.v. Rauwolszin induziert eine vollständige Inhibition der erhöhten Schwellendosis für VT. Die Kombination beider Substanzen in einer Dosis von 0,01 mg/kg i.v. führt für einige Parameter zur Hemmung des antiarrhythmischen Effektes. Für Rauwolszin in einer Dosis von 0,40 mg/kg i.v. und 0,10 mg/kg i.v. Efaroxan wird eine Senkung der  $\alpha$ -Methyldopa-induzierten Erhöhung der Schwellendosis erreicht. Alle Dosen Efaroxan und Rauwolszin und ihre Kombination heben den MABD Zeit-abhängig in der Ouabain-Infusionszeit an und illustrieren somit die Unfähigkeit von  $\alpha$ -Methyldopa, in einer Dosis von 50 mg/kg i.p. den MABD zu senken.

Folgende Schlüsse sind daraus möglich :

Clonidin und Moxonidin wirken auf die Anzahl der Arrhythmieereignisse und den MABD zu Efaroxan gegensätzlich, was auf eine Wirkung an Imidazolin-Rezeptoren im Nucleus reticularis lateralis hindeuten könnte und ihren Antagonismus zueinander widerspiegelt.

Ähnliches gilt für den Antagonismus zwischen  $\alpha$ -Methyldopa und Rauwolszin, die beide an  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren wirken, wobei der MABD keine Aussage ermöglicht.

Die Resultate der Antagonisierungsexperimente könnten interpretiert werden als:

C.) Zusammenhang zwischen der zentralen Senkung des Sympathotonus und dem Arrhythmiegeschehen,

D.) Integration von Multitransmitter-Leitungsbahnen in die Regulation kardiovaskulärer Prozesse und einen "cross-talk" zwischen ihren Rezeptoren ( Imidazolin-Rezeptoren,  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren und 5-HT-Rezeptoren), die sich im Gehirn vermuten lassen.

**A. Rosch ( 1996) : Influence of imidazoline-receptor modulating substances on the heart rhythm.**

## **7. Summary**

The peripheral and especially central changes in regulation of sympathetic tone which possesses an important role in hypertension and development of arrhythmias require research in participation of  $\alpha$ -adrenergic and imidazoline-receptors in the heart as an autonomic organ and of other sympathetic centers regulating cardiovascular reflexes. In reference to the number of arrhythmias and hemodynamic parameters a determination of the included receptor types should be possible due to the exclusion of receptors by norepinephrine on the perfused isolated heart of Langendorff or pretreatment with inversely influencing modulators on ouabain-induced cardiac arrhythmia in guinea-pigs.

The following theses are established from experiments of norepinephrine-induced arrhythmia on Langendorff-heart.

The standard antiarrhythmic propranolol (  $10^{-6}$  M) shows with its antiarrhythmic potency the suitability of the model.

Further a negative-chronotropic, and surprisingly positive-inotropic effect is proved time-dependently accompanied by a decrease of coronary flow.

1.) Moxonidine (  $10^{-8}$  M) as well as its antagonizing substance efaroxan and idazoxan ( both in a concentration of  $10^{-8}$  M) have a dose-dependently antiarrhythmic effect on norepinephrine-induced arrhythmia.

Clonidine and rauwolscine in a concentration of  $10^{-8}$  M do not show an influence on the number of arrhythmias.

It is supposed that, instead of, an imidazoline receptor

another receptor type participates in these effects.

- 2.) Moxonidine and clonidine have an inverse effect on left ventricular pressure and coronary flow time- and dose-dependently concerning efaroxan and idazoxan.

Moxonidine and clonidine decline myocardial contractility in contrast to efaroxan and idazoxan possessing an positive-inotropic response.

In opposition to moxonidine showing an increasing effect on coronary flow efaroxan and idazoxan cause a decline of coronary flow.

Time- and dose-dependend decrease of heart frequency after treatment with clonidine, efaroxan, and idazoxan, and clonidine's, and idazoxan's reduction in maximum dp/dt do not suit as well as the uniform influence on the number of arrhythmias in this scheme of each other antagonizing responses.

3.) Summarizing these results the following hypotheses shall be proposed :

- A) A co-existence of pharmacologically currently indistinguishable, multiple receptor types which are connected with different G-proteins and effector systems ( enzymes, channels). This assumption favours  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes, because coupling of imidazoline-receptors to G-proteins has not been proved.
- B) A single receptor activating multiple G-proteins each of which is able to regulate separate effector. A functionally and morphologically cardiospecific  $\alpha_2$ -adrenoceptor is taken into consideration.

The following results on the effect of imidazoline-receptor-modulating substances on ouabain-induced arrhythmia in guinea-pigs are obtained.

Propranolol ( 2 mg/kg iv.) induces an increase of threshold doses for several arrhythmias and of MABP in the last period of ouabain-infusion. The antiarrhythmic effect shows the suitability of the method.

- 4.) Moxonidine and clonidine as imidazoline receptor-modulators in a dose of 0,40 mg/kg iv. can increase the threshold doses of ouabain for several cardiac rhythm disturbances and decline MABP during infusion of ouabain.  $\alpha$ -methyldopa in a dose of 50 mg/kg ip. as a selective  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist causes an elevation of threshold dose for VT and CA and possesses a tendentious decrease in MABP.

The imidazoline-receptor modulator efaroxan in a dose range of 0,01 and 0,10 mg/kg iv. and  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist rauwolscine in a dose range of 0,01 and 0,40 mg/kg iv. decrease the threshold dose of ouabain in the case of rauwolscine dose-dependent and induce an augmentation of MABP.

The influence on enhanced threshold dose of ouabain and reduced MABP due to antiarrhythmic substances except propranolol after pretreatment with different doses of efaroxan, rauwolscine, and its combinations.

- 5.) The solitaire pretreatment with 0,40 mg/kg iv. rauwolscine or 0,05 mg/kg iv. efaroxan has no influence on the clonidine-induced increase of threshold dose and reduced MABP. Only after pretreatment with the combination of both modulators a decrease of threshold dose and a trifling effect on the declined MABP can be observed.
- 6.) Rauwolscine and efaroxan in a dose of 0,01 mg/kg iv. or their combination can not influence the moxonidine-induced enhancement of the threshold dose and the decreased MABP during ouabain-infusion. The combined application of both substances causes a shift of the pressor response of modulators into the moxonidine application-phase.



Pretreatment of animals with 0,40 mg/kg iv. rauwolscine or 0,05 mg/kg iv. efaroxan induces a complete inhibition of moxonidine-induced increase of threshold dose of ouabain for a limited number of cardiac rhythm disturbances.

Additionally a tendentious decrease of MABP under the control value can be observed. The combination of both substances is capable to antagonize the antiarrhythmic potency of moxonidine and its depressor effect on MABP completely.

- 7.) The  $\alpha$ -methyldopa effect on threshold dose of ouabain is not influenced by 0,01 mg/kg iv. efaroxan and 0,10 mg/kg iv. rauwolscine. The treatment with 0,01 mg/kg iv. rauwolscine induces a complete inhibition on the  $\alpha$ -methyldopa-dependent increase of threshold dose for VT. The combination of both substances in a dose of 0,01 mg/kg iv. possesses an inhibitory effect for some of the cardiac rhythm-disturbances.

Treatment with rauwolscine in a dose of 0,40 mg/kg iv. or with 0,10 mg/kg iv. efaroxan induces an inhibition of the  $\alpha$ -methyldopa effect on threshold dose.

All doses of rauwolscine and efaroxan and their combination increase MABP during ouabain-infusion time-dependently and illustrate failure of  $\alpha$ -methyldopa in the dose of 50 mg/kg ip. to decrease MABP.

- 9.) The following theses can be assumed :

Clonidine and moxonidine affect arrhythmias and MABP in an inverse manner than efaroxan what inclines to bear out a common acting site and their antagonism possibly on imidazoline receptors in nucleus reticularis lateralis.

The similar explanation for  $\alpha$ -methyldopa against rauwolscine acting on  $\alpha_2$ -adrenoceptors shows limitations in reference to the effect on MABP.

The results of the antagonizing experiments could be interpreted as :

C.) a connection between the central decrease of sympathetic tone and the development of arrhythmias;

D.) the involvement of multitransmitter-pathways in the regulation of cardiovascular system and a cross-talk between receptors ( imidazoline-receptors,  $\alpha_2$ -adrenoceptors and possibly 5-hydroxytryptamin-receptors), which are supposed in the brain.