

## 5. Zusammenfassung

Die Wirkung von Clonidin wurde in dieser Arbeit an 49 isoliert arbeitenden Meerschweinchenherzen und drei isoliert arbeitenden Rattenherzen unter Perfusion mit Krebs-Henseleit-Lösung bei verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse sind im Wesentlichen folgende:

1. Clonidin führt zur Steigerung der Kontraktilität und Relaxation des Myokards und zur Abnahme der Herzfrequenz. Die positiv inotrope Wirkung ist möglicherweise nicht Folge einer Stimulation von  $\alpha_2$ -, sondern von  $\alpha_{1b}$ -Rezeptoren.

Bei 2,5 mmol/l Kalzium im Perfusat ist die Clonidin-Wirkung maximal. Es ist denkbar, dass die bei 10 mmol/l Kalzium (vollständige intrazelluläre Kalzium-Sättigung) noch steigende Inotropie bei Clonidin-Gabe auf einer Erhöhung der Kalzium-Sensitivität des kontraktilen Apparates beruht. Der Befund bei 1,25 mmol/l Kalzium ist bis auf eine negativ lusitrope Wirkung des Clonidin unauffällig.

2. Eine Verminderung der Temperatur hat zwar einen quantitativen, aber keinen qualitativen Einfluss auf die Wirkung von Clonidin und kaum einen Einfluss auf die Histamin-Wirkung.

Unabhängig von der Temperatur wirkt Clonidin prozentual stärker positiv inotrop als Histamin.

Histamin wirkt bei 31 °C prozentual stärker als bei 37 °C. Dies könnte das Resultat einer Histaminrezeptor-Umwandlung bei Hypothermie sein.

Quantitative Unterschiede der Wirkungen von Clonidin und Histamin legen nahe, dass Clonidin nicht ausschließlich auf  $H_2$ -Rezeptoren wirken kann. Eventuell wirken beide Stoffe auch intrazellulär am sarkoplasmatischen Retikulum (Kalzium-ATPase). Bei Hypothermie aber verschwinden die deutlichen Unterschiede der Wirkungen beider Substanzen.

3. Wiederholte submaximal wirksame Einzeldosen von Clonidin bewirken bei jeder Wiederholung eher höhere Werte der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit als bei der vorangehenden Dosis. Eine indirekte Wirkung von Clonidin auf  $H_2$ -Rezeptoren durch Freisetzung von endogenem Histamin ist deswegen höchst unwahrscheinlich. Dann nämlich würde man erwarten, dass die positiv inotrope Reaktion bei jeder Einzeldosis-Wiederholung geringer wird.

4.  $H_2$ -Rezeptoren spielen bei der Vermittlung der Clonidin-Wirkung besonders bei der Kontraktilität und Relaxation eine Rolle. Die negative Chronotropie wird nicht  $H_2$ -vermittelt. Diese Wirkung ist über den präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptor möglich, der eine Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung aus Speichervesikeln vermittelt.

5. Clonidin hat keine signifikanten Effekte auf die Kontraktilität von Rattenherzen und auch keine positiv oder negativ lusitrope Wirkung. Es senkt jedoch signifikant die Herzfrequenz.

- Bei schlagartigem Auswaschen von Clonidin zeigen die Meerschweinchenherzen nach einem initialen Inotropie-Verlust einen langsamen Wiederanstieg der Inotropie über 25 Minuten. Dieses adaptive Verhalten ist erkennbar an dem signifikanten Wiederabfall des linksventrikulären enddiastolischen Drucks nach deutlichem initialen Anstieg. Der Adaptationsmechanismus ist also auch bei einem  $\alpha_2$ - bzw.  $H_2$ -Agonisten auslösbar.