

RECEPTORES IMIDAZOLÍNICOS

Revisão Histórica e Estado Actual dos Conhecimentos

DANIEL MOURA

Instituto de Farmacologia e Terapêutica. Faculdade de Medicina do Porto. Porto

RESUMO

A partir da demonstração, feita em 1977, por Ruffolo, que as imidazolininas e as feniletilaminas não actuam sobre os adrenoceptores da mesma forma, identificou-se uma classe diferente de receptores, os receptores preferenciais das imidazolininas, presentes no tronco cerebral e em vários tecidos periféricos. Os receptores imidazolínicos são considerados o local da acção anti-hipertensora da clonidina e de compostos do mesmo grupo recentemente desenvolvidos, a rilmenidina e a moxonidina. Esta revisão faz o resumo dos conhecimentos actuais nesta área e refere a nomenclatura proposta por Ernsberger para separar os subtipos I_1 (receptores imidazolínicos sensíveis à clonidina e ao idazoxano) e I_2 (sensíveis ao idazoxano mas insensíveis à clonidina).

SUMMARY

Imidazoline receptors: historical background and the state of the art

After the initial demonstration, by Ruffolo in 1977, that imidazolines and phenethylamines do not interact in the same manner with adrenoceptors, a different class of receptors (imidazoline-preferring receptors) was identified. They are present in the brain stem and in several tissues at the periphery. This imidazoline-preferring receptor is believed to be the target of the anti-hypertensive effect of clonidine and the newly developed clonidine-related substances, rilmenidine and moxonidine. This review summarises the current knowledge and latest developments in this field, including the consensus on the nomenclature proposed by Ernsberger to classify the imidazoline receptors in I_1 (clonidine and idazoxan sensitive) and I_2 (idazoxan sensitive but clonidine insensitive) types.

INTRODUÇÃO

A identificação de receptores imidazolínicos é um conhecimento adquirido recentemente na linha de investigação de um dos campos mais fecundos da Farmacologia actual que tem as suas raízes na descoberta e classificação dos receptores pré-sinápticos das catecolaminas. A recente sistematização da nomenclatura dos receptores imidazolínicos, a necessidade de reinterpretar algumas propriedades farmacológicas de medicamentos de uso consagrado como a clonidina e a introdução na terapêutica da hipertensão arterial de novos medicamentos do mesmo grupo, como a rilmenidina e a moxonidina, tornam útil para a Medicina Clínica uma revisão breve dos conhecimentos farmacológicos recentes sobre este tipo de receptores cuja individualidade é hoje genericamente reconhecida.

Os antecedentes

a) A descoberta dos adrenoceptores α pré-sinápticos e dos tipos α_1 e α_2

A observação fundamental foi descrita, em 1957, por Brown e Gillespie¹ que verificaram um aumento muito grande na libertação de noradrenalina induzida por estimulação nervosa do baço de Gato quando a preparação era exposta à dibenammina e à fenoxibenzamina, bloqueadores já conhecidos dos receptores α das catecolaminas.

No entanto, foi necessário esperar 14 anos até que uma explicação satisfatória deste facto fosse encontrada.^{2,3,4,5} Ficou, assim, estabelecida a existência, nos terminais nervosos simpáticos, de receptores α pré-sinápticos, ou pré-juncionais, cuja activação inibe a libertação nervosa de noradrenalina.

Pouco tempo depois mostrou-se claramente que estes receptores α que inibiam a libertação de noradrenalina eram diferentes dos receptores α de órgãos efectores (receptor pós-sináptico): as concentrações baixas de um dos estimulantes α estudados, a fenilefrina, têm um efeito estimulante marcado sobre o coração do Coelho (efeito pós-sináptico) mas não reduzem a libertação de noradrenalina pelos nervos cardíacos estimulados electricamente (efeito pré-sináptico) enquanto que outros estimulantes α ,

a nafazolina e a oximetazolina, em concentrações baixas, inibem a secreção de noradrenalina sem estimularem o coração⁶. Em 1974 foi proposta a nomenclatura actualmente adoptada para designar dois tipos de receptores α como α_1 (estimulados preferencialmente pela fenilefrina) e α_2 (estimulados preferencialmente pela oximetazolina e pela nafazolina)⁷. Apesar de se saber hoje que os órgãos efectores, como, por exemplo, o músculo liso vascular, não contêm apenas receptores α_1 ⁸ aceita-se que os receptores pré-sinápticos (inibidores da libertação de noradrenalina) são predominantemente α_2 , enquanto que os receptores pós-sinápticos (vasoconstritores) são predominantemente α_1 .

b) A descoberta do efeito anti-hipertensor da clonidina

A observação do efeito hipotensor da clonidina foi inteiramente imprevista⁹. A clonidina foi sintetizada a partir da estrutura química de outros estimulantes já conhecidos como vasoconstritores, e foi testada no Homem como potencial descongestionante nasal. No início da fase experimental humana verificou-se que a clonidina tinha um efeito hipotensor muito marcado. A revisão muito exaustiva das propriedades farmacológicas da clonidina que se fez depois, mostrou que a clonidina provoca hipotensão de longa duração, acompanhada de bradicardia, inibição da hipertensão reflexa mediada pelos barorreceptores do seio carotídeo e sedação intensa¹⁰. A contrastar com o efeito hipotensor, observou-se também, um efeito fugaz de elevação da pressão arterial imediatamente após a injeção de clonidina. Esta associação de acções farmacológicas da clonidina, que combina um efeito vasoconstritor com um efeito anti-hipertensor, despertou um interesse muito grande e duradouro¹⁰. A hipertensão é facilmente explicada pela vasoconstrição resultante da estimulação de receptores α do músculo liso vascular (receptores α pós-sinápticos, que são α_1 na sua maioria, e que podem ser activados pelas concentrações elevadas de clonidina obtidas imediatamente após a sua injeção). O efeito hipotensor por acção central da clonidina foi identificado por Kobinger através da injeção intracisternal de doses muito pequenas de clonidina que fazem baixar a pressão arterial¹¹. Este autor foi mais longe na sua análise experimental e concluiu que a acção central da clonidina se exercia especificamente sobre o controlo da circulação pelo simpático, porque a exclusão da influência parassimpática sobre o coração, através da secção bilateral do vago e da administração de atropina, não modifica os efeitos da injeção de clonidina na cisterna magna¹¹. Sattler e van Zwieten sugeriram que o bolbo raquidiano seria o principal local de acção central da clonidina porque o fármaco é activo em doses baixas quando se administra na artéria vertebral¹². Esta hipótese foi provada pelas experiências de Henri e Hélène Schmitt que seccionaram o tronco cerebral a diferentes níveis antes da administração de clonidina e verificaram que as secções rostrais ao bolbo não modificam a resposta hipotensora, enquanto que a secção da medula a nível do primeiro segmento cervical abole essa resposta¹³.

A interpretação do efeito hipotensor da clonidina foi enriquecida pela prova de que a acção central se exercia em receptores α , porque a administração de piperoxano, um bloqueador α , antagoniza esse efeito¹⁴.

O passo importante seguinte no esclarecimento do mecanismo de acção da clonidina foi dado com a descoberta, atrás referida, dos receptores a pré-sinápticos inibitórios da secreção de noradrenalina. Um grupo de investigadores de Essen^{15,16} demonstrou que a clonidina reduz a libertação de noradrenalina pelos terminais nervosos periféricos, e que o mecanismo era diferente de qualquer um dos então conhecidos. Farnebo e Hamberger², um dos grupos que descobriu os receptores pré-sinápticos em 1971, mostraram que o efeito frenador da libertação de noradrenalina no sistema nervoso periférico resulta da propriedade agonista α da clonidina. Klaus Starke, que então trabalhava com o grupo de investigadores de Essen atrás referido¹⁶, e que foi também um dos descobridores dos adrenoceptores pré-sinápticos⁵, fez, de seguida, a proposta de que esses receptores α inibitórios da libertação de noradrenalina existiam também no sistema nervoso central e que os efeitos centrais da clonidina se faziam pela activação desses receptores centrais⁶.

Bousquet, do Instituto de Farmacologia de Estrasburgo, em colaboração com Guertzenstein¹⁷, localizou anatomivamente de forma mais precisa a zona de actuação da clonidina na porção ventral do bolbo raquidiano e, mais tarde, na zona dessa porção ventral do bolbo que é limitada medialmente pelas pirâmides, rostralmente pela protuberância e caudalmente pelas raízes do hipoglossos, também designada por área S de Schläpke¹⁸. O grupo de Bousquet precisou ainda mais a localização anatómica do efeito hipotensor da clonidina ao identificá-la com o «*nucleus reticularis lateralis*» (NRL) existente na área rostroventrolateral (RVL) do bolbo¹⁹.

Para se entender o passo seguinte no esclarecimento das propriedades farmacológicas da clonidina, é necessário referir as diferenças, que entretanto se foram identificando, entre compostos de grupos químicos diferentes, embora com as mesmas acções farmacológicas sobre os receptores α .

Diferenças farmacológicas entre imidazolininas e feniletilaminas

Muitos compostos com afinidade para os receptores α_2 são quimicamente, tal como as catecolaminas endógenas, feniletilaminas. Outros, como a clonidina, têm uma estrutura completamente distinta e que se caracteriza pela presença de um radical imidazólico. A falta da dessensibilização cruzada entre agonistas α imidazólicos e feniletilamínicos foi a prova clara de que existiam diferenças farmacológicas importantes dependentes da presença da estrutura imidazólica²⁰. A redução do efeito de alguns fármacos após contacto repetido ou prolongado dos tecidos com esse fármaco ocorre frequentemente, e resulta, por vezes, da dessensibilização de receptores. Esta designação aplica-se ao fenómeno da perda de resposta de um receptor aos seus agonistas depois de ter sido activado durante algum tempo por um desses agonistas. Observa-se um exemplo de dessensibilização quando o canal deficiente de Rato é exposto à oximetazolina, agonista dos receptores α pertencente ao grupo químico das imidazolininas. A resposta contráctil da preparação reduz-se não só para a oximetazolina, mas também para a tetra-hidrozoлина, xilometazolina ou nafazolina (compostos imidazólicos), enquanto que os efeitos da noradrenalina, da fenilefrina e

da metoxamina (compostos feniletilamínicos) se mantêm inalterados²⁰. Os autores concluíram, muito claramente, que existiam diferenças entre os locais de acção das feniletilaminas e das imidazolininas mas interpretaram as diferenças como resultado de ligações a locais diferentes, embora com pontos comuns, do receptor α_2 .

Esta interpretação não é satisfatória para explicar que algumas imidazolininas tivessem, simultaneamente, dois efeitos contrários sobre um mesmo processo biológico. As diferenças de acção farmacológica sobre os nervos simpáticos vasculares entre imidazolininas e não imidazolininas pertencentes ao mesmo grupo de fármacos com afinidade α_2 foram detectadas pelos efeitos do BDF 6143 (designação antiga BE 6143) sobre a libertação de noradrenalina²¹. Este derivado imidazolínico [4-cloro-2-(2-imidazolino-2-ilamino)-isoindolina] é um antagonista α_2 , e, como tal, faz aumentar a libertação de noradrenalina. No entanto, quando os receptores α_2 são ocupados por outros antagonistas α_2 , não imidazolínicos, não se observa o anulamento do efeito do BDF 6143, como seria de prever se a sua acção se exercesse apenas sobre os receptores α_2 . Nestas condições, o BDF 6143 inibe fortemente a libertação de noradrenalina. Concluiu-se que este composto imidazolínico tem efeitos sobre a libertação de noradrenalina que são opostos aos que resultam do bloqueio α_2 e que não são nem reproduzidos nem bloqueados por outros antagonistas α_2 , não imidazolínicos, como a ioimbina ou a rauwolscina²¹. Estes resultados foram descritos para outros bloqueadores α imidazolínicos como a fentolamina e o idazoxano e os autores concluíram que se tratava de uma propriedade geral dos compostos imidazolínicos²² («*Given alone, each α -adrenoceptor antagonist facilitated release, but the apparent maxima were lower with imidazolines than with rauwolscine. This is probably due to the simultaneous inhibition of release which seems to be a common property of imidazolines*»).

Coube, no entanto, a Bousquet o mérito de propor de forma explícita, pela primeira vez, a existência de locais preferencialmente ligados às imidazolininas independentes dos receptores α_2 ²³.

Identificação de locais de fixação das imidazolininas que não são receptores α_2

A região RVL do bolbo raquidiano distingue-se anatomicamente e funcionalmente do núcleo do feixe solitário, situado na sua proximidade. Ao contrário da zona RVL, que, tal como o nome indica, tem uma topografia ventral, o núcleo do feixe solitário está numa posição mais dorsal e próxima do pavimento do 4º ventrículo. O núcleo do feixe solitário intervém no controlo da pressão arterial e participa na baixa de pressão arterial induzida pelo tratamento com α -metildopa. A administração local de α -metilnoradrenalina, metabolito da α -metildopa e agonista selectivo α_2 , no núcleo do tracto solitário em doses muito baixas provoca um efeito hipotensor muito marcado, enquanto que a administração na zona RVL é ineficaz^{23,24}. Em contraste, as doses hipotensoras de clonidina aplicada localmente na região RVL são baixas, enquanto que, no núcleo do tracto solitário são muito elevadas^{23,24}. Assim, um agonista α_2 , não imidazolínico, como é a α -metilnoradrenalina, não é hipotensor quando aplicado na região RVL do bolbo. Como contraprova, Bousquet e cola-

boradores mostraram que a cirazolina, imidazolinina que não tem afinidade preferencial para os receptores α_2 , provoca hipotensão quando aplicada nessa zona²³.

Os resultados obtidos com a rilmenidina, medicamento anti-hipertensor com uma estrutura oxazolínica, confirmam que o efeito hipotensor resultante da acção sobre a zona RVL do bolbo é independente dos receptores α_2 ^{25,26} ao contrário da acção sedativa, que depende da acção sobre o locus ceruleus e depende dos receptores α_2 ^{27,28}.

Estudos com radioligandos

A hipótese de Bousquet²³ de que os efeitos da clonidina sobre a pressão arterial resultantes da acção farmacológica da clonidina na região RVL do bolbo seriam mediados por receptores diferentes dos α_2 presentes nessa estrutura, foi apoiada pelo estudo com radioligandos, realizado pelo grupo de Donald Reis da Universidade Cornwell de Nova Iorque²⁹. Para testarem a diferença entre adrenoceptores α_2 e os receptores da região RVL sensíveis à clonidina, incubaram membranas preparadas a partir do quadrante ventrolateral do bolbo raquidiano de Boi com o isótopo radioactivo do análogo da clonidina ³H-p-aminoclonidina (³H-PAC). Os resultados de competição mostraram que a clonidina não radioactiva inibe totalmente a ligação específica da ³H-PAC às membranas da zona RVL do bolbo de Boi, enquanto que a noradrenalina e outras feniletilaminas causam uma inibição máxima de 70% da fixação do radioligando. Concluíram que esta estrutura tem duas populações diferentes de locais selectivos de fixação que reconhecem o análogo radioactivo da clonidina ³H-PAC: cerca de 70% são receptores α_2 (que reconhecem a noradrenalina) mas cerca de 30% são locais de fixação preferenciais para as imidazolininas que não podem ser identificados como adrenoceptores e que podem corresponder aos receptores imidazolínicos hipotensores postulados pelos estudos funcionais de Bousquet^{30,31}.

Classificação dos receptores imidazolínicos

Os locais de fixação da clonidina independentes dos receptores α_2 fixam também o ³H-idazoxano, isótopo tritiado de um antagonista α_2 , que possui um anel imidazolínico na sua estrutura. No entanto, este radioligando marca um terceiro local, que não é um receptor α_2 , nem tem afinidade grande para a clonidina.

A utilização do ³H-idazoxano começou pelo interesse em distinguir os receptores α_2 , para os quais a afinidade do idazoxano é alta, dos receptores α_1 , para os quais a afinidade do idazoxano é baixa^{32,33}. No entanto, o ³H-idazoxano fixa-se a locais que não são reconhecidos pela ³H-rauwolscina, antagonista α_2 , não imidazolínico³⁴. Para explicar estes resultados os autores sugeriram a existência de subtipos de receptores α_2 ³⁴. Na mesma altura, o grupo de Angelo Parini, do Hospital Necker de Paris, caracterizou um local de fixação para imidazolininas no rim de Coelho com o uso do idazoxano tritiado^{35,36}. A hipótese inicial de que os locais de fixação do idazoxano que não reconhecem a rauwolscina seriam um subtipo de receptor α_2 é contrariada pela necessidade de utilizar concentrações muito altas de noradrenalina e de adrenalina para deslocar a fracção do ³H-idazoxano ligado a esses locais³⁷. Numerosos estudos publicados em 1989 vieram provar que o idazoxano se fixa

a locais independentes dos receptores α_2 ^{36,38-41}. O análogo do idazoxano, 2-metoxi-idazoxano (RX 821002), mantém a afinidade para os receptores α_2 mas não desloca o ³H-idazoxano dos locais de fixação independentes dos adrenoceptores, nem marca, quando é radioactivo (³H- RX 821002), esses locais de fixação⁴².

A clonidina e o idazoxano partilham algumas características químicas e farmacológicas: são imidazolininas, têm afinidade selectiva para os receptores α_2 em relação aos α_1 (a clonidina é um agonista deste receptores, enquanto que o idazoxano é um antagonista) e fixam-se a outros locais independentes dos receptores α (locais imidazolínicos). No entanto existem diferenças marcadas entre estes locais de fixação independentes dos receptores α (ver⁴³). A nomenclatura proposta por Ernsberger⁴⁴ ganhou aceitação generalizada: o local de fixação imidazolínico I₁ (*receptor da clonidina*) tem afinidade grande para a clonidina, p-aminoclonidina, rilmenidina e moxonidina, afinidade intermédia para o idazoxano e baixa afinidade para as guanidinas enquanto que o local de fixação imidazolínico I₂ (*receptor do idazoxano*³⁹ ou *local receptor imidazolínico-guanidínico*³⁶) não é reconhecido pela clonidina, rilmenidina e moxonidina e tem elevada afinidade para o idazoxano e para as guanidinas. O local de fixação I₁ merece a designação de receptor e dele depende o efeito anti-hipertensor da clonidina e dos outros compostos deste grupo. O local I₂ tem sido identificado em muitos tecidos, mas o seu papel funcional não é conhecido.

Significado funcional dos locais de fixação imidazolínicos

Não há efeito sem fixação mas nem sempre a fixação produz resposta. A identificação dos locais de fixação imidazolínicos e dos seus subtipos revelou um novo tipo de moléculas distintos dos adrenoceptores α . No entanto, é necessário provar que este local de ligação é um receptor através da demonstração de uma resposta funcional resultante da fixação dos fármacos a essa estrutura. A análise da função dos locais de fixação das imidazolininas tem sido complicada porque muitos compostos que se ligam aos locais imidazolínicos se ligam também aos receptores das catecolaminas (embora o inverso não seja verdade), e porque muitos tecidos que possuem locais de fixação das imidazolininas têm também receptores α . Tal é o caso da região RVL, que contém receptores α_2 e locais de fixação selectiva para as imidazolininas²⁹ o que coloca a questão sobre qual destes locais é relevante para o efeito hipotensor da clonidina e dos seus análogos. Quando a potência hipotensora de uma série de compostos (clonidina, p-aminoclonidina, oximetazolina, nafazolina, guanabenz, α -metilnoradrenalina, adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, guanabenz, cimetidina e o ácido imidazol-4-acético) administrados na zona RVL é comparada com a afinidade desses compostos para os receptores α_2 e para os locais de fixação selectiva para as imidazolininas, verifica-se uma correlação muito boa entre potência hipotensora e afinidade para os locais imidazolínicos, enquanto que a correlação entre potência e afinidade α_2 é muito pequena^{30,31}.

O idazoxano, antagonista dos receptores α com uma estrutura imidazolínica, bloqueia a hipotensão induzida pela clonidina^{30,45} mas o composto SKF-86466, antagonista α_2 muito selectivo⁴⁶ e que não possui o anel imidazolínico, não altera esse efeito da clonidina³⁰.

Da mesma forma, o idazoxano mas não o SKF-86466 bloqueia a hipotensão causada pela rilmenidina, composto com uma afinidade grande para os locais imidazolínicos⁴⁷.

Estes resultados obrigam a concluir que o efeito hipotensor da clonidina e de outros compostos relacionados, como a rilmenidina e a moxonidina, se continuam a manifestar mesmo que os receptores α_2 centrais não estejam activados⁴⁸.

Separação física entre os receptores α_2 e os imidazolínicos

Algumas dificuldades iniciais para distinguir receptores dos locais de fixação da clonidina independentes destes receptores, resultaram da co-existência dos dois tipos de estruturas nos mesmos órgãos. Resultados recentes⁴⁹ provam que a ³H-clonidina marca locais de fixação I₁ na medula suprarrenal de Boi. Uma vez que as células cromafins não possuem receptores α_2 , este preparado é muito útil para se investigarem os receptores imidazolínicos sem que a interpretação dos resultados seja perturbada pela fixação aos adrenoceptores. A presença de locais de fixação I₁ na suprarrenal, a ausência de adrenoceptores nesse órgão e a demonstração que a clonidina inibe a secreção das células cromafins⁵⁰, sugerem que os locais de fixação I₁ são receptores de que depende a libertação de catecolaminas pela suprarrenal. A inibição da libertação de noradrenalina pelos nervos simpáticos causada pela clonidina tem um componente independente dos receptores α_2 ^{22,51-53}. À semelhança da suprarrenal, é possível que os receptores I₁ estejam envolvidos neste efeito.

Ligando endógeno dos receptores imidazolínicos

A primeira referência a um possível ligando endógeno para os receptores imidazolínicos encontra-se num trabalho do grupo de Daphne Atlas do Departamento de Química Biológica da Universidade de Jerusalém, onde se descreve que um extracto de encéfalo de Boi inibe competitivamente e selectivamente a ligação da clonidina aos tecidos⁵⁴. Estes resultados têm sido reproduzidos com extractos de encéfalo de Boi preparados por outros autores⁵⁵, que descreveram a capacidade da sua preparação deslocar o análogo radioactivo da clonidina ³H-PAC de locais inacessíveis à noradrenalina.

As preparações designadas por CDS (*clonidine-displacing substance*) são extractos a partir dos quais se não identificou ainda a substância que se fixa aos receptores imidazolínicos, sabendo-se, apenas, que tem baixo peso molecular e não é de natureza nem proteica nem catecolíca⁵⁶, inibe a ligação da ³H-PAC⁵⁵ e do ³H-idazoxano³⁶ e tem acções farmacológicas como a inibição da fase rápida da contração do canal deferente do Rato⁵⁷, a contração do fundo gástrico de Rato⁵⁸ e efeitos sobre a pressão arterial por acção central. Contudo, a purificação do extracto não é satisfatória e não parece reprodutível de um laboratório para outro, o que pode explicar alguns resultados contraditórios apontados na literatura⁵⁹: enquanto que o CDS preparado por Bousquet e Atlas tem efeito hipotensor, isto é, contrário ao da clonidina, quando injectado no bolbo rostroventrolateral do Gato⁶⁰, o do grupo de Reis provoca hipotensão no Rato⁵⁵. Antes de isolado o princípio activo, a definição precisa dos efeitos deve ser encarada com reservas. No entanto, a hipótese de um ligando endógeno

para os receptores imidazolínicos é atraente e a evidência experimental acumulada em seu favor é impressionante. Descrições recentes de resultados preliminares reclamam que a filtração em gel e a cromatografia de troca iônica, aplicadas ao tronco cerebral humano recolhido por necropsia entre as 12 e as 48 horas, separa frações que deslocam ligandos imidazolínicos sem deslocar, ao contrário da CDS, ligandos α_2^{61} . A esta fração da CDS chamou-se endazolina⁶¹. A endazolina é um extracto mais purificado do que a CDS, mas não corresponde a uma substância pura quimicamente definida.

BIBLIOGRAFIA

- BROWN, G.L.; GILLESPIE, J.S.: The output of sympathetic transmitter from the spleen of the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 1957; 138: 81-102
- FARNEBO, L.-O.; HAMBERGER, B.: Drug-induced changes in the release of ³H-noradrenaline from field stimulated rat iris. *Br. J. Pharmacol.* 1971; 43: 97-106
- KIRPEKAR, S.M.; PUIG, M.: Effect of flow-stop on noradrenaline release from normal spleens and spleens treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine. *Br. J. Pharmacol.* 1971; 43: 359-369
- LANGER, S.Z.; ADLER, E.; ENERO, M.A.; STEFANO, F.J.E.: The role of the α -receptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. XXVth International Congress of Physiological Sciences 1971, pp 335
- STARKE, K.: Influence of α -receptor stimulants on noradrenergic release. *Naturwissenschaften* 1971; 58: 420
- STARKE, K.: A sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1972; 274: 18-45
- LANGER, S.Z.: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* 1974; 23: 1793-1800
- POLÓNIA, J.J.; PAIVA, M.Q.; GUIMARÃES, S.: Pharmacological characterization of postsynaptic α -adrenoceptor subtypes in five different dog arteries in vitro. *J. Pharm. Pharmacol.* 1985; 37: 205-208
- SCHMITT, H.: The pharmacology of clonidine and related products. In: Gross, F.: *Anti-hypertensive agents. Handbook of Experimental Pharmacology XXXIX.* Berlin: Springer-Verlag 1977, pp 299-396
- HOEFKE, W.; KOBINGER, W.: Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids, einer neuen, antihypertensiven Substanz. *Arzneimittelforschung* 1966; 16: 1038-1050
- KOBINGER, W.: Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit Imidazolinstruktur. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1967; 258: 48-58
- SATTLER, R.W.; VANZWIETEN, P.A.: Acute hypotensive action of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (St 155) after infusion into the cat's vertebral artery. *Eur. J. Pharmacol.* 1967; 2: 9-13
- SCHMITT, H.; SCHMITT, H.: Localization of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (St 155, Catapresan). *Eur. J. Pharmacol.* 1969; 6: 8-12
- SCHMITT, H.; SCHMITT, H.; FENARD, S.: Evidence for an α -sympathomimetic component in the effects of catapresan on vasomotor centres: antagonism by piperoxan. *Eur. J. Pharmacol.* 1971; 14: 98-100
- WERNER, U.; STARKE, K.; SCHÜMANN, H.J.: Actions of clonidine and 2-(2-methyl-6-ethylcyclohexylamino)-2-oxazoline on postganglionic autonomic nerves. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1972; 195: 282-290
- STARKE, K.; WAGNER, J.; SCHÜMANN, H.J.: Adrenergic neuron blockade by clonidine: comparison with guanethidine and local anesthetics. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1972; 195: 291-308
- BOUSQUET, P.; GUERTZENSTEIN, P.G.: Localization of the central cardiovascular action of clonidine. *Br. J. Pharmacol.* 1973; 49: 573-579
- BOUSQUET, P.; FELDMAN, J.; VELLEJ, J.; BLOCH, R.: Role of the ventral surface of the brain stem in the hypotensive action of clonidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1975; 34: 151-156
- BOUSQUET, P.; FELDMAN, J.; BLOCH, R.; SCHWARTZ, J.: The nucleus reticularis lateralis: a region highly sensitive to clonidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 69: 389-392
- RUFFOLO, R.R.; TUROWSKI, B.S.; PATIL, P.N.: Lack of cross-desensitization between structurally dissimilar α -adrenoceptor agonists. *J. Pharm. Pharmacol.* 1977; 29: 378-380
- DOCHERTY, J.R.; GÖTHERT, M.; DIECKHÖFER, C.; STARKE, K.: Effects of 4-chloro-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindoline hydrochloride (BE 6143) at pre- and postsynaptic α -adrenoceptors in rabbit aorta and pulmonary artery. *Arzneimittelforschung* 1982; 32: 1534-1540
- GÖTHERT, M.; HENTRICH, F.: Inhibition by α -adrenoceptor-blocking imidazoline derivatives of noradrenaline release in rabbit pulmonary artery. *IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology 1984*, 370P
- BOUSQUET, P.; FELDMAN, J.; SCHWARTZ, J.: Central cardiovascular effects of α adrenergic drugs. Differences between catecholamines and imidazolines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 230: 232-236
- KUBO, T.; MISU, Y.: Pharmacological characterization of the α -adrenoceptors responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1981; 317: 120-125
- FELDMAN, J.; TIBIRIÇA, E.; BRICCA, G.; DONTENWILL, M.; BELCOURT, A.; BOUSQUET, P.: Evidence for the involvement of imidazoline receptors in the central hypotensive effect of rilmenidine in the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 100: 600-604
- TIBIRIÇA, E.; FELDMAN, J.; MERMET, C.; et al.: Selectivity of rilmenidine for the nucleus reticularis lateralis, a ventrolateral medullary structure containing imidazoline-preferring receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 209: 213-221
- TIMMERMANS, P.B.M.W.M.; SCHOOP, A.; KWA, H.; VAN ZWIETEN, P.: Characterization of α -adrenergic receptors participating in the central and hypotensive and sedative effects of clonidine using yohimbine, rauwolscine and corynanthine. *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 70: 7-15
- TIBIRIÇA, E.; FELDMAN, J.; MERMET, C.; et al.: An imidazoline specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 256: 606-613
- ERNSBERG, P.; MEELEY, M.P.; MANN, J.J.; REIS, D.J.: Clonidine binds to imidazole binding sites as well as α_2 -adrenoceptors in the ventrolateral medulla. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 134: 1-13
- ERNSBERGER, P.; GIULIANO, R.; WILLETTE, R.N.; REIS, D.J.: Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253: 408-418
- MOLDERINGS, G.J.; MICHEL, M.C.; GÖTHERT, M.; CHRISTEN, O.; SCHÄFER, S.G.: Imidazolenrezeptoren: Angriffsort einer neuen Generation von antihypertensiven Arzneimitteln. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1992; 117: 67-71
- PIMOULE, C.; SCATTON, B.; LANGER, S.Z.: [³H]RX 781094: a new antagonist ligand labels α_2 -adrenoceptors in the rat brain cortex. *Eur. J. Pharmacol.*; 1983; 95: 79-85
- DOXEY, J.C.; LANE, A.C.; ROACH, A.G.; VIRDEE, N.K.: Comparison of the α -adrenoceptor antagonist profiles of ida-

- zoxan (RX 781094), yohimbine, rauwolscine and corynanthine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1984; 325: 136-144
34. BOYAJIAN, C.L.; LESLIE, F.M.: Pharmacological evidence for α_2 -adrenoceptor heterogeneity: differential binding properties of [3 H]rauwolscine and [3 H]idazoxan in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987; 241: 1092-1098
35. COUPRY, I.; PODEVIN, R.-A.; DAUSSE, J.P.; PARINI, A.: Evidence for imidazoline binding sites in basolateral membranes from rabbit kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 147: 1055-1060
36. COUPRY, I.; ATLAS, D.; PODEVIN, R.-A.; UZIELLI, I.; PARINI, A.: Imidazoline-guanidinium receptive site in renal proximal tubule: asymmetric distribution, regulation by cations and interaction with an endogenous clonidine displacing substance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 293-299
37. HAMILTON, C.A.; REID, J.L.; YAKUBU, M.A.: [3 H]Yohimbine and [3 H]idazoxan bind to different sites on rabbit forebrain and kidney membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 146: 345-348
38. CONVENTS, A.; CONVENTS, D.; DEBACKER, J.-P.; DEKEYSER, J.; VAUQUELIN, G.: High affinity binding of 3 H rauwolscine and 3 H RX781094 to α_2 -adrenergic receptors and non-stereoselective sites in human and rabbit brain cortex membranes. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 455-463
39. WIKBERG, J.E.S.: High affinity binding of idazoxan to a non-catecholaminergic binding site in the central nervous system: description of a putative idazoxan-receptor. *Pharmacol. Toxicol.* 1989; 64: 152-155
40. MICHEL, M.C.; BRODDE, O.-E.; SCHNEPEL, B.; et al.: [3 H]idazoxan and some other α_2 -adrenergic drugs also bind with high affinity to a non-adrenergic site. *Mol. Pharmacol.* 1989; 35: 324-330
41. VIGNE, P.; LAZDUNSKI, M.; FRELIN, C.: Guanabenz, guanochlor, guanoxan and idazoxan bind with high affinity to non-adrenergic sites in pig kidney membranes. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 160: 295-298
42. LANGIN, D.; PARIS, H.; LAFONTAN, M.: Binding of [3 H]idazoxan and of its methoxy derivative [3 H]RX821002 in human fat cells: [3 H]idazoxan but not [3 H]RX821002 labels additional non- α_2 -adrenergic binding sites. *Mol. Pharmacol.* 1990; 37: 876-885
43. MICHEL, M.C.; INSEL, P.A.: Are there multiple imidazoline binding sites? *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; 10: 342-344
44. ERNSBERGER, P.: Heterogeneity of imidazoline binding sites in brain: proposed I₁ and I₂ subtypes. *Third IBRO World Congress Neurosciences 1991*, P41.8
45. PUNNEN, S.; URBANSKI, R.; KRIEGER, A.J.; SAPRU, H.N.: Ventrolateral medullary pressor area: site of hypotensive action of clonidine. *Brain Res.* 1987; 422: 336-346
46. HIEBLE, J.P.; DEMARINIS, R.M.; FOWLER, P.J.; MATHEWS, W.D.: Selective α_2 -adrenoceptor blockade by SKF-86466: *In vitro* characterization of receptor selectivity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 236: 90-96
47. GOMEZ, R.E.; ERNSBERGER, P.; FEINLAND, G.; et al.: Rilmenidine lowers arterial pressure via imidazol receptors in brain stem C1 area. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 195: 181-191
48. ERNSBERGER, P.; GOMEZ, R.E.; CANNATA, M.A.: Comparison of moxonidine and rilmenidine: two second-generation antihypertensives selective for I₁-imidazoline receptors. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1992; 6 (suppl 1): 49s
49. MOLDERINGS, G.J.; MOURA, D.; FINK, K.; BÖNISCH, H.; GÖTHERT, M.: Binding of [3 H] clonidine to I₁ imidazoline sites in bovine medullary membranes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1993; 348: 70-76
50. OHARA-IMAIZUMI, M.; KUMAKURA, K.: Effects of imidazole compounds on catecholamine release in adrenal chromaffin cells. *Cell Mol. Neurobiol.* 1992; 12: 273-283
51. GÖTHERT, M.; MOLDERINGS, G.J.: Involvement of presynaptic imidazoline receptors in the α_2 -adrenoceptor-independent inhibition of noradrenaline release by imidazoline derivatives. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1991; 343: 271-282
52. MOLDERINGS, G.J.; HENTRICH, F.; GÖTHERT, M.: Pharmacological characterization of imidazoline receptor which mediates inhibition of noradrenaline release in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1991; 344: 630-638
53. MOLDERINGS, G.J.; KATHMANN, M.; SCHLICKER, E.; GÖTHERT, M.: Involvement of presynaptic imidazoline receptors in the modulation of noradrenaline release in rabbit aorta. *Proceedings of the 8th Meeting on Adrenergic Mechanisms, Department of Pharmacology and Therapeutics, Porto 1993*, P45
54. ATLAS, D.; BURSTEIN, Y.: Isolation and partial purification of a clonidine-displacing endogenous brain substance. *Eur. J. Biochem.* 1984; 144: 287-293
55. MEELEY, M.P.; ERNSBERGER, P.R.; GRANATA, A.R.; REIS, D.J.: An endogenous clonidine-displacing substance from bovine brain: receptor binding and hypotensive actions in the ventrolateral medulla. *Life Sci.* 1986; 38: 1119-1126
56. ATLAS, D.; DIAMANT, S.; FALES, H.M.; et al.: The brain's own clonidine: purification and characterization of endogenous clonidine displacing substance from brain. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10 (suppl.12): S122-S127
57. DIAMANT, S.; ATLAS, D.: An endogenous brain substance, CDS (clonidine displacing substance), inhibits the twitch response of rat vas deferens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 144: 247-255
58. FELSEN, D.; ERNSBERGER, P.R.; MEELEY, M.P.; REIS, D.J.: Clonidine displacing substance is biologically active on smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 142: 453-455
59. STARKE, K.: Presynaptic α -autoreceptors. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1987; 107: 73-146
60. BOUSQUET, P.; FELDMAN, J.; ATLAS, D.: An endogenous, non-catecholamine clonidine antagonist increases mean arterial blood pressure. *Eur. J. Pharmacol.* 1986; 124: 167-170
61. BELCOURT, A.; GRENEY, H.; BRICCA, G.; DONTENWILL, M.; BOUSQUET, P.: Partial purification of the human endazoline, the specific endogenous ligand for imidazoline-preferring receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 183: 852-853