

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Kanz

Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Leiter: Professor Dr. T. Risler

**Einfluss einer Aldosteron- bzw.
Spironolactonmedikation mit und ohne
Endothelinrezeptorblockade auf cardiovasculäre
Faktoren und Endothelfunktion bei urämischen Ratten**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der**

**MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

BETTINA KNIESEL

aus Kirchheim unter Teck

2006

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. B. Brehm

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. G. Luippold

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	URÄMISCHE KARDIOMYOPATHIE	1
1.2	DAS ENDOTHELINSYSTEM.....	2
1.2.1	<i>Endothelin</i>	2
1.2.2	<i>Endothelinrezeptoren</i>	5
1.3	ENDOTHELFUNKTION	7
1.4	RAAS SYSTEM	9
1.5	DAS TIERMODELL DER SUBTOTALEN NEPHREKTOMIE (SNX)	11
1.6	ENDOTHELINANTAGONISTEN	11
1.7	SPIRONOLACTON	12
1.8	ZIELSETZUNG DER STUDIE	13
2	Material und Methoden	13
2.1	STUDIENDESIGN.....	13
2.2	NEPHREKTOMIEN	14
2.2.1	<i>Totalnephrektomie der rechten Niere:</i>	14
2.2.2	<i>2/3 Nephrektomie der linken Niere</i>	15
2.3	PUMPENIMPLANTATION.....	15
2.4	LÖSUNG UND DOSIERUNG DER WIRKSTOFFE.....	16
2.5	BLUTENTNAHMEN.....	18
2.6	HORMONBESTIMMUNGEN.....	18
2.6.1	<i>Aldosteron</i>	18
2.7	INVASIVE HÄMODYNAMISCHE UNTERSUCHUNG.....	19
2.8	MATHEMATISCHE HERLEITUNG VON HILFSGRÖßEN	23
2.9	STATISTISCHE METHODEN.....	26
3	Ergebnisse	27
3.1	ORGANGEWICHTE	27
3.1.1	<i>Herzgewicht</i>	27
3.1.2	<i>Nierengewicht</i>	29
3.1.3	<i>Serumparameter</i>	30

3.1.4	<i>Serumharnstoff</i>	30
3.1.5	<i>Serumkreatinin</i>	31
3.1.6	<i>Serumnatrium und Serumkalium</i>	32
3.1.7	<i>Serumcalciumkonzentration</i>	34
3.1.8	<i>Aldosteronwerte im Plasma</i>	35
3.2	ARTERIELLER BLUTDRUCK.....	36
3.3	HERZFREQUENZ, SCHLAGVOLUMEN UND EJEKTIONSFRAKTION	37
3.4	PERIPHERER WIDERSTAND	39
3.5	LINKSVENTRIKLULÄRE DRÜCKE	40
3.6	MAXIMALE DRUCKANSTIEGS- UND DRUCKABFALLSGESCHWINDIGKEIT IM LINKEN VENTRIKEL	42
3.6.1	<i>Unter auxotonen Bedingungen</i>	42
3.6.2	<i>Unter isovolumetrischen Bedingungen</i>	44
3.7	DIE MAXIMALE SPANNUNGSENTWICKLUNG IM LINKEN VENTRIKEL.....	45
3.8	RUHEDEHNUNGSKURVE DES LINKEN VENTRIKELS	47
3.9	DIASTOLISCHE WANDSPANNUNG.....	49
3.10	KORRELATIVE DARSTELLUNG DER ISOVOLUMETRISCHEN MAXIMALKURVEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER DIASTOLISCHEN AUSGANGSLAGE	51
3.10.1	<i>Isovolumetrische Druckmaxima in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen</i>	51
3.10.2	<i>Abhängigkeit der maximalen isovolumetrischen von der diastolischen Wandspannung</i>	53
3.10.3	<i>Isovolumetrische Spannungsentwicklung in Abhängigkeit der diastolischen Wandspannung</i>	55
4	Diskussion	57
4.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	57
4.1.1	<i>Arterieller Blutdruck</i>	57
4.1.2	<i>Herzgewichte</i>	58
4.1.3	<i>Herzdynamik</i>	60
4.1.4	<i>Diastolische Ausgangslage</i>	64
4.1.5	<i>Isovolumetrische Maxima</i>	65
5	Schlussfolgerung	67

6	Zusammenfassung	68
7	Anhang	70
7.1	TABELLEN	70
7.1.1	<i>Organgewichte</i>	70
7.1.2	<i>Serumparameter</i>	70
7.1.3	<i>Aldosteronwerte im Plasma</i>	71
7.1.4	<i>Arterieller Blutdruck</i>	71
7.1.5	<i>Herzfrequenz, Schlagvolumen und Ejektionsfraktion</i>	71
7.1.6	<i>Peripherer Widerstand</i>	72
7.1.7	<i>Linksventrikuläre Drücke</i>	72
7.1.8	<i>Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeiten im linken Ventrikel</i>	72
7.1.9	<i>Maximale Druckabfallgeschwindigkeiten im linken Ventrikel</i>	73
7.2	LITERATURVERZEICHNIS	74
7.3	DANKSAGUNG	89
7.4	LEBENS LAUF	90

1 Einleitung

1.1 Urämische Kardiomyopathie

Bei urämischen Patienten ist das Risiko für einen kardial bedingten Tod im Gegensatz zur Normalbevölkerung 20-fach erhöht (3;34;37;55;70;108;161;177;178).

Am Kollektiv der Dialysepatienten machen kardiale Komplikationen 50% der Todesursachen aus (111). Ein wichtiges Merkmal für die Mortalität ist dabei das Bestehen und Fortschreiten einer Herzinsuffizienz (7).

Weiterhin gilt auch die Aktivierung des Renin- Angiotensinsystems bei urämischen Patienten als unabhängiger Faktor für ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko (113).

Bei Dialysepatienten ist das Herz einem erhöhten Druck sowie erhöhter Volumenbelastung ausgesetzt (50).

Dies führt zu einer Kombination aus myokardialer Hypertrophie und kardialer Dilatation und letztlich zu einer kombinierten systolischen und diastolischen Dysfunktion des Myokards.

Die diastolische Dysfunktion ist dabei charakterisiert durch eine Störung der aktiven Relaxation sowie der passiven ventrikulären Compliance. Die systolische Dysfunktion entwickelt sich proportional zum Grad der ventrikulären Hypertrophie und zeichnet sich u.a. durch eine verminderte Kontraktilität aus (101).

Unabhängig von der Herzinsuffizienz ist eine Koronarischämie ein weiterer Morbiditätsfaktor (8). Dabei zeigen 30-40% der Patienten mit Symptomen der ischämischen Herzerkrankung normale Koronarien (187;182). Für eine verminderte ischämische Toleranz werden daher heute neben der Artherosklerose verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht wie die linksventrikuläre Hypertrophie (59;60;162), die interstitielle Fibrose (128;129) sowie eine abnormale myokardiale Mikrozirkulation (3).

Im Tiermodell der subtotalen Nephrektomie wurde die Entwicklung der interstitiellen Fibrose früh im Verlauf nachgewiesen (132). In einer weiteren Studie zeigte sich die Entstehung der Fibrose dabei nicht abhängig von der

linksventrikulären Hypertrophie, sondern vom zirkulierenden Aldosteron und ADH (101).

Die bei 75% der Patienten zu Beginn einer Dialyse bestehende linksventrikuläre Hypertrophie, welche sich zumindest teilweise unabhängig vom mittleren arteriellen Blutdruck entwickelt (75;83;172;207;230), ist dabei ein unabhängiges Merkmal für die Mortalität (76;207;213). Konsequenzen der linksventrikulären Hypertrophie sind hierbei eine Verschlechterung der ventrikulären Compliance (64;179;190), eine reduzierte Koronarreserve (211) sowie eine gesteigerte Arrhythmogenität (121).

Die linksventrikuläre Hypertrophie entsteht dabei wahrscheinlich nicht als Konsequenz einer arteriellen Hypertonie für sich, sondern beide Faktoren werden als abhängig von der Aortencompliance angesehen (111).

Durch starke Senkung des systemischen Blutdruckes konnte bei Dialysepatienten ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie nachgewiesen werden (126;135).

1.2 Das Endothelinsystem

1.2.1 *Endothelin*

Nachdem sich bereits früher Hinweise auf einen zunächst noch unbekanntem vasokonstriktorischem Faktor (ERCF) ergeben hatten, gelang Yanagisawa et al. 1987 die Isolierung und Sequenzierung eines Endothelin getauften Peptides (244).

Dabei handelte es sich um ein aus Endothelzellen von Schweineaorten gewonnenes, aus 21 Aminosäuren bestehendes Peptid mit einem Molekulargewicht von 2492. Von den insgesamt drei entdeckten Isoformen des Endothelins wurde zunächst Endothelin-1 (ET-1) beschrieben (244), später Endothelin-2 (ET-2) und Endothelin-3 (ET-3) (27).

Interessant ist, dass ein von der Schlangenart *Atraspis engaddensis* gebildetes Gift eine Gruppe von Peptiden, die Safarotoxine, enthält, welche in ihrer Struktur und in ihrer biologischen Wirkung den Endothelinen stark ähneln (100;215).

Die Synthese der Endotheline erfolgt über zwei biologisch inaktive Vorläufer, Präproendothelin und Proendothelin. Aus Präproendothelin entsteht durch eine Endopeptidase das Intermediärprodukt Proendothelin, auch Big-Endothelin genannt, welches über das hochspezifische Endothelin converting enzyme (ECE) in die reife, biologisch aktive Form Endothelin gebracht wird (154).

Neben der ECE gibt es Hinweise auf ein weiteres Enzym mit ähnlicher Funktion, die humane Chymase, welche unter anderem für den Großteil der Konversion von Angiotensin-I zu Angiotensin-II im Myokard zuständig ist und auch Big-ET in ET spaltet (151;225). Reguliert wird die Endothelinausschüttung unter anderem über Faktoren wie shear stress (110;127), Bradykinin, Thrombin, Angiotensin-2 (107;130), Hypoxie (156) sowie TGF β (221).

Mittels Rezeptorbindungsstudien wurden bisher zwei verschiedene Rezeptortypen indentifiziert, den Rezeptorsubtyp A (ET_A-Rezeptor) (4) und den Subtyp B (ET_B-Rezeptor) (195).

Die Wirkung von Endothelin erfolgt normalerweise in parakriner bzw. autokriner Weise (202;215). In pathologischen Zuständen kann es jedoch als zirkulatorisches Hormon angesehen werden (136;244).

Dabei spiegelt die Plasmakonzentration nicht die endotheliale Ausschüttung wieder, sondern eher die überschießende lokale Produktion (54;231).

Zu den wichtigsten kurzzeitigen ET-1 Effekten gehört unter anderem die Wirkung von ET-1 als stärksten bisher bekannten Gefäßkonstriktor (86;87;202). In Versuchen mit ET-1 Infusionen zeigt sich eine anfängliche kurze Vasodilatation, welche wahrscheinlich über ET_B-Rezeptoren vermittelt wird. Daraufhin folgt eine langanhaltende (ca. 60 min) Vasokonstriktion (20;210;229). Die biologische Halbwertszeit (HWZ) nach i.v. Injektion beträgt dabei nur 60 sek (210;229).

Für zirkulierendes ET-1 wurde in anderen Untersuchungen eine HWZ von 3-4 Minuten beschrieben (241).

Ungeachtet dieser kurzen Halbwertszeit entwickeln Endotheline langanhaltende biologische Effekte. Diese werden offensichtlich durch Bindung an Rezeptoren mit nachfolgender langer Aktivierung von transmembranen Signalwegen aufrechterhalten (206;244).

Prolongierte vasokonstriktive Effekte zeigten sich dabei vor allem im venösen Gefäßsystem (1;5;93) Auch das renale Gefäßbett reagiert sehr empfindlich auf

Endothelin (212). Dies kommt wahrscheinlich über eine unterschiedliche Verteilung der ET_A- und ET_{AB}-Rezeptoren zustande (78).

Die Aktivierung des kardialen Endothelinsystems führt in Modellen der Niereninsuffizienz anfänglich zur verbesserten Herzfunktion, ist später aber an der Progression der chronischen Herzinsuffizienz beteiligt (224).

Nachgewiesen wurde auch ein proliferativer Effekt von ET-1 auf vaskuläre und kardiale Zellen (89;117). So spielen Langzeiteffekte des ET-1 eine große Rolle beim Gefäßremodeling, bei kardialer Hypertrophie sowie bei der Pathophysiologie der Arteriosklerose (72;92;124;243). Ein direkter stimulatorisch wirkender Effekt von ET-1 auf glatte Muskelzellen wurde in vitro nachgewiesen (164;204). Dieser proliferative Effekt erfolgt synergistisch mit IGF (56), TGF und EGF (246).

Damit spielt ET-1 eine wichtige Rolle bei der Initiation und Progression zellulärer Prozesse, die zur Artherogenese beitragen (81).

An direkten Effekten des ET-1 auf die Niere sind vor allem ein vasokonstriktiver, den renalen vaskulären Widerstand steigernder (215), sowie zellproliferativer Effekt zu nennen. Zudem spielt ET-1 direkt in autokriner Weise eine Rolle bei der Regulation der tubulären Funktion (104). Der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sinken, ebenso das Urinvolumen und die Natriuresis (6;69;137;171;214).

Andere Veröffentlichungen bezeichnen allerdings die Wirkung von ET-1 auf den Wasser- und Natriumhaushalt noch als unklar, da in Tierstudien sowohl ein natriuretischer und diuretischer, als auch ein antidiuretischer und antinatriuretischer Effekt oder auch gar keine Veränderungen im Wasser- und Natriumhaushalt beschrieben wurden (9;36;39;69;97;136;226).

Weiterhin inhibiert ET-1 die Reninausschüttung (171;214) und steigert die ANP-Ausschüttung (69;136). Auch zeigte sich eine initiale Vasodilatation in der Niere bedingt durch eine renale Ausschüttung von NO und Prostaglandin (39;40;139). Die nachgewiesene lokal erhöhte ET-1 Ausscheidung ohne gleichzeitig erhöhte systemische Plasmalevel kann dabei auf eine lokale renale ET-1 Produktion zurückgeführt werden (81).

Plasma ET-1-level und ET-1-level im Urin repräsentieren hierbei zwei unterschiedliche, unabhängige endothelinbildende Systeme, die beide in die Regulation des Blutvolumens involviert sind (67).

Für ET-2 und ET-3 konnte bisher das vaskuläre System betreffend noch keine verlässliche physiologische Funktion festgestellt werden (205).

1.2.2 Endothelinrezeptoren

ET_A-Rezeptoren wurden in afferenten und efferenten Arteriolen, in den Glomeruli sowie den Sammelrohren im Mark der Niere (209), weiterhin in vaskulären glatten Muskelzellen, kardialen Myozyten sowie Fibroblasten (202) nachgewiesen. Prädominant sind ET_A-Rezeptoren in vasae rectae und arteriae arcuatae der Niere (220).

Der ET_A-Rezeptor bindet dabei mit höchster Affinität ET-1 und mit im Vergleich dazu 100fach geringerer Affinität ET-3 (82;118).

Eine Downregulation des ET_A-Rezeptors kann durch Phorbol ester, Angiotensin-II, platelet-derived-growth-factor sowie TGFβ erfolgen, und wurde auch in experimentellen Hypertoniemodellen nachgewiesen (152).

Eine Upregulation dagegen wird vermittelt durch epidermal growth factor, cAMP sowie Östrogene.

Die ET_A-Rezeptoren gelten als Vermittler der langanhaltenden Vasokonstriktion, welche unter anderem mit einer Erhöhung des zytosolischen Calciums in glatten Gefäßmuskelzellen einhergeht (194;227;233).

Weiter gibt es Hinweise für ET_A-Rezeptor-vermittelte mitogene Effekte (88;133), sowie Involvierung des Rezeptors in die Neointimaformation (174).

ET_B-Rezeptoren wurden vor allem an glomerulären Endothel- und Mesangiumzellen, Podozyten sowie in den vasae rectae (141), aber auch auf glatten Muskelzellen sowie kardialen Fibroblasten (202) nachgewiesen.

Der ET_B-Rezeptor bindet alle drei Isoformen des Endothelins mit gleicher Affinität (35;193;202)

Interessant zur Beurteilung der Tierstudien ist, dass bei Ratten eine ET_A/ET_B-Rezeptorverteilung im Verhältnis 1:1 nachgewiesen wurde, beim Menschen jedoch der ET_B-Rezeptor prädominant ist (17).

Eine Downregulation der ET_B-Rezeptoren erfolgt durch cAMP sowie Katecholamine (176), eine Upregulation durch cNP, Angiotensin-II sowie den

basic fibroblast growth factor (176;188). Es wurde sogar postuliert, dass über den ET_B-Rezeptor durch ET-1 die eigene Synthese stimuliert wird (20).

In den Sammelrohren der Niere ist der ET_B-Rezeptor prädominant (220). Dort hemmt Endothelin ET_B-Rezeptor-vermittelt die Natriumreabsorption über Hemmung der Na-K-ATPase (102;103;105;106;220;255). Die natriuretische Wirkung wird wahrscheinlich noch unterstützt durch eine ET_B-Rezeptor-vermittelte Hemmung des ADH (155;223).

Weiter wird über den ET_B-Rezeptor auch eine mitogene Wirkung entfaltet. Mitogene Effekte wurden im proximalen Tubulus nachgewiesen (17). Dabei wird dem ET_B-Rezeptor eine Rolle bei der neointimalen Formation zugeschrieben (52).

Vasodilatative Effekte des Endothelins werden über den ET_B-Rezeptor vermittelt und dabei hauptsächlich über durch den Phospholipase C-Pathway gesteuerte Stimulation der NO Synthese reguliert (158;205).

Damit stellt NO als stärkster endogener Vasodilatator einen gewissen negativen feedback Mechanismus bezüglich Endothelin als stärksten Vasokonstriktor dar.

Aber auch eine ET_B-vermittelte Vasokonstriktion wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (42; 68; 79;134;144).

Weiterhin gibt es Hinweise, dass eine Regulation des Aldosteronsyntheseens bei Ratten über den ET_B-Rezeptor (14;131), bei Menschen über ET_A- und ET_B-Rezeptor erfolgt (183).

Dass ET-1 direkt die Aldosteronproduktion in der adrenocorticalen zona glomerulosa stimuliert wurde auch in anderen Studien gezeigt (153;185) .

Dafür spricht unter anderem, dass systemische, aber nicht glomeruläre hämodynamische Effekte von ET-1 durch ET_A-Antagonisten verhindert werden (168), und ET_{AB}-Rezeptorantagonisten beide, also systemische und renale hämodynamische Veränderungen, blockieren (146).

1.3 Endothelfunktion

Das vaskuläre Endothel spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation von vaskulärem Tonus, aber auch Koagulation, Lipidtransport und immunologischer Reaktivität. Dabei werden viele wichtige vasodilatatorische und vasokonstriktorische Substanzen von Endothelzellen gebildet (78).

Die als erste beschriebene vasodilatative Substanz war Prostazyklin, ein potenter Vasodilatator und Plättchenaggregationshemmer (142).

1980 wurde ein nicht Prostaglandin zugehöriger, endothelabhängiger Vasodilatator postuliert (66) und später als NO identifiziert (160).

NO wird gebildet von einer calciumabhängigen endothelialen cNOSynthetase, welche NO je nach Gefäßtonus und auf Stimulanzen wie AcH hin ausschüttet (116;159,) und von der 3 Isoformen bekannt sind (38;43).

Die Homöostase zwischen vasodilatatorischen sowie vasokonstriktorischen Substanzen wie Endothelin, Angiotensin-II sowie Produkten der Cyclooxygenase wird dabei von einem intakten Endothel aufrechterhalten (65;228).

In zahlreichen pathologischen Zuständen ist die Endothelfunktion gestört, so zum Beispiel bei niereninsuffizienten Patienten mit erhöhter Endothelin- und verminderter NO-Produktion (13;157). Weiter auch bei Hypertension, wobei die verminderte Relaxation bei spontan hypertensiven Ratten zum Teil auf verminderte Produktion von EDHF zurückzuführen war (62;63;77). Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigt sich eine gestörte Endothelfunktion. Dabei wurde durch eine Antagonisierung von Aldosteron mit Spironolacton eine verbesserte endotheliale Funktion sowie erhöhte Bioaktivität von NO festgestellt (57).

Unklar ist noch, ob die Aktivierung des Endothelinsystems Ursache oder Folge der Endotheldysfunktion ist (12). Es gibt allerdings Hinweise, dass erhöhte vaskuläre ET-1 Produktion die NO Ausschüttung inhibiert, und somit die endothelabhängige Relaxation verschlechtert (12).

Andere Studien postulieren, dass die Endothelin-1 Produktion von NO inhibiert wird (85;160), und konsekutiv die ET-1 Produktion bei verminderter NO Produktion erhöht ist (28;191).

Die Ergebnisse eines Mausmodells von Artherosklerose von Barton et al lassen vermuten, dass eine chronische ET_A-Rezeptor Blockade in diesem Modell der endothelialen Dysfunktion die NO-abhängige endotheliale Relaxation normalisiert, und vaskuläre ET-1-levels unabhängig vom systemischen Blutdruck und Plasmacholesterinlevel senkt (12).

Insgesamt spielt auch die Niere bei der Endotheldysfunktion eine wichtige Rolle. Das zur Vasokonstriktion hin verschobene Verhältnis der Gefäßregulation stellt einen hochkritischen Faktor für die Niere dar, da das Endothel der Nierengefäße am empfindlichsten auf vasoaktive Substanzen reagiert (112).

1.4 RAAS System

Entdeckt wurde Aldosteron und die Faktoren, welche für die Sekretion verantwortlich sind, um 1959 (46-49;245).

Bei Aldosteron handelt es sich um ein in der zona glomerulosa der Nebenniere gebildetes Mineralocorticoid. Von Baulieu et al wurde jedoch erstmals die Steroidsynthese in anderen Geweben beschrieben und die Produkte dieser Neusynthese Neurosteroiden genannt (114;180).

Neuere Studien postulieren eine Synthese von adrenocorticalen Steroiden unter anderem auch vom insuffizienten Herzen (94;95;140;189;208;216;218;249), sowie eine endogene vaskuläre Aldosteronsynthese (109;119;217).

Hauptwirkungen von Aldosteron an der Niere sind eine gesteigerte tubuläre Rückresorption von Natrium und Wasser, eine gesteigerte Sekretion von Kalium und Wasserstoffionen, sowie eine Steigerung der Sensitivität der glatten Muskelzellen auf konstriktive Reize wie z.B. Norepinephrin (237;238).

Allerdings schwächt sich der Kaliumverlust nach längerer Aldosteronzufuhr ab. Weiterhin verändert Aldosteron direkt die Barorezeptoraktivität (234).

Der Angriffspunkt von Aldosteron ist normalerweise der distale Tubulus sowie die Hauptzellen des Sammelrohrs als Ort des Natrium- Kalium- Austauschs.

Die Wirkungsübertragung erfolgt dabei über epitheliale intrazelluläre Mineralocorticoidrezeptoren (58). Es wurden jedoch auch Rezeptoren im Glomerulum gefunden, welche evtl. Wirkungen wie Fibrogenese und Sklerose vor Ort übertragen (222). Weiter gibt es Hinweise, dass die Aldosteronwirkung über zusätzliche Rezeptoren, wie die von Wehling et al beschriebenen plasmamembrangebundenen, (239) übertragen wird, welche nicht von Spironolacton geblockt werden können (240).

Es gibt auch Hinweise für klassische Mineralocorticoidrezeptoren in nicht epitheliale Gewebe wie Gehirn und Herz (148;165).

Neben wichtigen Effekten in der Regulation des Wasser-Elektrolythaushaltes spielt Aldosteron auch eine bedeutende Rolle im remodeling von Herz und Gefäßen. Bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wurde eine Korrelation zwischen linksventrikulärem mass index und Plasmaaldosteronspiegel nachgewiesen (219), welche als weitgehend blutdruckunabhängig beschrieben wird (200).

Weiter bewirken Aldosteron und eine exzessive Salzzufuhr bei Ratten unabhängig vom Blutdruck eine kardiale Hypertrophie und kardiale Fibrose (31;250;253).

Diese Wirkungen reflektieren möglicherweise einen über nicht-klassische Rezeptoren auf kardialen Myofibroblasten vermittelten direkten Effekt von Aldosteron auf die Kollagensynthese (186). Eine Stimulation mesangialer Zellen zur vermehrten Kollagenproduktion wurde in vitro direkt nachgewiesen (232;236).

Auch bei in vivo Versuchen mit Ratten führt eine Aldosteronzufuhr zu einer kardialen Fibrose und Hypertrophie (198). Bei salzarmer Diät war der Herz/Körpergewicht-Index bei diesen Tieren allerdings nicht erhöht (31).

Als Hauptregulator der Aldosteronausschüttung gilt Angiotensin-II, welches über Angiotensin-I -Rezeptoren die Aldosteronausschüttung steigert (8;73;74).

Dieser Einfluss von Angiotensin-II auf die Aldosteronausschüttung wird dabei moduliert durch NO, Kalium- und Natriumplasmaspiegel, ANP und Adrenomedullin (125). Diese Interaktion erfolgt wahrscheinlich über den intrazellulären Calciumspiegel (132). Die Aldosteronausschüttung wird dabei offensichtlich über einen extrazellulären und einen intrazellulären Calciumpool gesteuert (132).

In vitro und ohne Angiotensin-II Einfluss kann jedoch auch Kalium alleine die Aldosteronproduktion stimulieren (2;197).

In vivo erfolgt die Steuerung der Aldosteronausschüttung somit wohl über eine Interaktion zwischen Kalium und Angiotensin, wobei der genaue Pathomechanismus der Aldosteronerhöhung in Tiermodellen der Urämie noch nicht gänzlich geklärt ist. Die RAAS Aktivierung erfolgt dabei parallel zum Anstieg der Sympathikusaktivität (175).

1.5 Das Tiermodell der Subtotalen Nephrektomie (SNX)

Die subtotale 5/6-Nephrektomie (SNX) an der Ratte ist ein anerkanntes Tiermodell zur Erforschung der chronischen Niereninsuffizienz.

Dabei wird in einer ersten Operation über einen Flankenschnitt die rechte Niere vollständig entfernt. Nach einer Woche erfolgt die 2/3-Resektion der linken Niere. Über Kompensationsmechanismen wie Hyperfiltration und Hypertrophie des Nierenrestgewebes bleibt die Ausscheidungsfunktion und Entgiftungsfunktion des Organs weitgehend erhalten. Es resultiert eine relativ milde Niereninsuffizienz.

1.6 Endothelinantagonisten

Auf die Charakterisierung unterschiedlicher Rezeptorsubtypen erfolgte die Entdeckung und Entwicklung verschiedener Rezeptorantagonisten. Diese Rezeptorantagonisten können dabei prinzipiell in zwei Gruppen unterteilt werden: die *selektiven* ET_A- und ET_B-Rezeptorantagonisten, sowie die *unselektiven* Rezeptorantagonisten.

Die in experimentellen Studien gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Wirkungen dieser Antagonisten auf pathologische Zustände in der Niereninsuffizienz differieren erheblich. Dies liegt sicher auch an der Vielzahl dabei eingesetzter, unterschiedlicher Antagonistentypen. So berichten Benigni et al (22) bei Therapie mit dem ET_A-Antagonisten FR 139317 über eine Abschwächung der Proteinurie und der glomerulären Veränderungen, sowie eine Normalisierung des Blutdruckes. Studien mit dem Et_A-Rezeptorantagonisten BQ 123 d zeigen eine Verbesserung der LV-Funktion sowie des Überlebens (192).

Pollock und Polakowski (170) fanden jedoch keinen Effekt des ET_A-Rezeptorantagonisten A-127722 auf die Entwicklung von Hypertonie und Proteinurie. Bei Studien mit dem ET_{AB}-Rezeptorantagonisten Bosentan berichten Benigni et al (23) über eine Verhinderung der Entwicklung von Hypertonie und Proteinurie, sowie eine Verbesserung der renalen Funktion und des Überlebens.

Nabokov et al (150) fanden für den ET_{AB}-Antagonisten Ro 46-2005 jedoch keine Verhinderung der Entwicklung einer Hypertonie und Albuminurie. Lediglich die Entwicklung der Glomerulosklerose war vermindert.

In einer weiteren Studie zeigte sich mit dem hoch potenten ET_{AB}-Antagonisten Ro 485695 sowie mit Bosentan keine Verbesserung bezüglich der Entwicklung von Proteinurie und renaler Strukturschädigung. Nachgewiesen wurde lediglich eine leichte Verminderung der vorliegenden Blutdruckerhöhung (41).

1.7 Spironolacton

Spironolacton ist ein Aldosteronantagonist, dessen Wirkung über die aktiven Hauptmetaboliten 7 α -thiomethylspironolacton und Caurenon vermittelt wird.

Wirkorte von Spironolacton in der Niere sind der Endteil des distalen Tubulus und die Hauptzellen des Sammelrohrs, wo es Aldosteron kompetitiv aus der Bindung an zytosolische Rezeptoren verdrängt. Damit wird die Natrium- und Wasserretention erhöht und gleichzeitig die Kaliumsekretion gesteigert.

Weiterhin werden auch Calcium- und Protonenausscheidung gesteigert, und die Magnesiumausscheidung vermindert.

Dabei wird jedoch auch bei vollständiger Blockade ein basaler Natrium-Kalium-Austausch aufrechterhalten, und die natriuretische Wirkung bleibt damit relativ gering. Der kaliumretinierende Effekt schwächt sich bei längerer Wirkung ab. Allerdings führt Spironolacton zu keiner Hemmung der Aldosteronsynthese, sondern steigert diese über den Verlust der negativen feedback Inhibition (11).

Neben der Niere gilt heute auch das kardiovaskuläre System als wichtiger Angriffspunkt der Spironolactonwirkung, was vor allem durch die großangelegte RALES Studie eindrücklich gezeigt wurde (167). In weiteren experimentellen Studien wurde beobachtet, dass eine durch Aldosteron bedingte Herzhypertrophie durch Spironolacton nicht verhindert (16), die ebenfalls induzierte kardiale Fibrose jedoch vermindert wird (16;32;33;235).

Auch in der Aorta verhindert Spironolacton nicht eine aldosteronbedingte Hypertrophie, bewirkt jedoch eine signifikante Reduktion von aortalem Kollagen bei nur geringem Effekt auf den Blutdruck (16). Dabei wurden auch direkt auf der Aorta lokalisierte Aldosteronrezeptoren nachgewiesen (120).

Untersuchungen mit Spironolacton ergaben Hinweise darauf, dass Aldosteron, wie bereits ausgeführt, über zusätzliche Rezeptoren wirkt. Diese werden nicht durch Spironolacton geblockt und entsprechen nicht den klassischen MR-Rezeptoren (181).

1.8 Zielsetzung der Studie

Zielsetzung war es über Blockade unterschiedlicher hormonaler Systeme bei niereninsuffizienten Ratten Hinweise auf eine Steuerung der Aldosteronausschüttung unter anderem auch durch Endothelinrezeptoren aufzuzeigen.

Untersucht wurden der Einfluss einer erhöhten externen Aldosteronzufuhr auf kardiale und hämodynamische Faktoren in der Entwicklung der urämischen Kardiomyopathie sowie die Änderung dieser Faktoren bei gleichzeitiger ET_{AB}-Rezeptorblockade. Ebenso untersucht wurde der Einfluss einer Blockade des endogenen RAAS-Systems mit Spironolacton alleine und in Kombination mit ET_A-Antagonisierung.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Als Versuchstiere dienten männliche Sprague-Dawley Ratten (Fa. Charles Rivers GmbH, Kisslegg), die jeweils aus einem Klon gezüchtet wurde.

Das Gewicht der bei Anlieferung zwei Wochen alten Ratten betrug 200g.

Während der 12-wöchigen Versuchsphase hatten die Tiere stets freien Zugang zu Leitungswasser und Trockenfutter (Altromin-c-036).

Das speziell für Ratten entwickelte Futter ist gegenüber Standardfutter proteinreicher und natriumärmer.

Die Tiere waren in dem Tierstall des Physiologischen Instituts Tübingen untergebracht. Temperatur sowie Luftfeuchtigkeit wurden konstant gehalten. Mittels künstlicher Beleuchtung wurde ein regelmäßiger Tag-Nachtrhythmus geschaffen.

Nach einer einwöchigen Erholungsphase wurden die Tiere nach dem Zufallsprinzip in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1:	Aldosteron
Gruppe 2:	Aldosteron+ ET_{AB}-Antagonist
Gruppe 3:	Spiroinolacton
Gruppe 4:	Spiroinolacton + ET_A-Antagonist

Es erfolgte daraufhin bei allen Gruppen die Totalnephrektomie rechts und nach 6 Tagen Erholungszeit die 2/3 Nephrektomie links.

Bei den Aldosterongruppen erfolgte zudem in gleicher Narkose direkt nach der 2/3 Nephrektomie die Implantation der Aldosteronpumpen.

Aufgrund der geringen maximalen Füllmenge war bei diesen Gruppen ein Pumpenwechsel in der 4. und 8. Woche nach Erstimplantation notwendig.

Bei allen Gruppen erfolgten Blutabnahmen in der 6. Woche.

Nach Ablauf von 12 Wochen erfolgte die Durchführung der hämodynamischen Messungen.

2.2 Nephrektomien

2.2.1 *Totalnephrektomie der rechten Niere:*

Die Narkose erfolgte durch intraperitoneale Injektion eines Gemisches aus 0,3ml Ketanest, 0,08ml Rompun und 0,004ml Atropin.

Falls nötig wurde bis zum Erreichen der erforderlichen Narkosetiefe in 0,05ml-Schritten mit Ketanest nachtitriert.

Die narkotisierten Tiere wurden gewogen, es erfolgte die Desinfektion und Rasur des Operationsgebietes.

Anschließend erfolgte mit einem subcostalen Flankenschnitt rechts die Durchtrennung der Haut und anschließend der Bauchmuskulatur und des Peritoneums.

Die nun freiliegende rechte Niere wurde aus dem Bauchraum luxiert und von der Nierenkapsel befreit.

Nach Anlegen einer Ligatur um die Nierengefäße unter vorsichtiger Aussparung der Nebennieren wurde der Gefäßstiel distal der Ligatur durchtrennt und die entnommene Niere auf einer Präzisionswaage gewogen.

Das Peritoneum wurde mit einem resorbierbaren Faden geschlossen, die Hautnaht erfolgte mit einem Hautfaden.

2.2.2 2/3 Nephrektomie der linken Niere

Nach einer Woche Erholungszeit wurde die linke Niere entsprechend dem Vorgehen bei der Totalnephrektomie freigelegt und von Ihrer Kapsel befreit.

Mit einer spitzen, scharfen Schere wurde anschließend unter sorgfältiger Schonung des Nierenbeckens vom Unterpol und Oberpol der Niere Gewebe entfernt und gewogen.

Das in situ belassene Nierenstück entsprach dabei ca. 1/3 der Gesamtniere bewertet anhand der Parameter Größe der linken Niere und Gewicht der in der ersten OP entfernten rechten Niere.

2.3 Pumpenimplantation

Bei den verwendeten Pumpen handelt es sich um alzet Osmotic Pump Model 2ML4 (alza corporation, Palo Alto USA).

Die Pumpen wurden vor Implantation mit 2 ml des Aldosteron-Ethanol Gemisches laut Herstellerangaben befüllt und vorbereitet.

Nach abgeschlossener 2/3 Nephrektomie wurde bei den noch narkotisierten Tieren die Haut paravertebral im Nackenbereich mit einem 1 cm langen Schnitt durchtrennt.

Durch vorsichtiges stumpfes Vorpräparieren im Subcutangewebe wurde mit dem Finger eine längliche Höhle geschaffen.

Nach Einführen der Pumpe in die Höhle laut Herstellerangaben erfolgte die Hautnaht.

2.4 Lösung und Dosierung der Wirkstoffe

Beschreibung der eingesetzten pharmakologischen Substanzen:

Zur Narkose bei Nephrektomieoperation kamen zur Verwendung:

Ketanest (Ketaminhydrochlorid 50mg/ml) der Fa. Parke-Davis

Rompun (Xylazinhydrochlorid 2%) der Fa. Bayer Bitol

Atropinsulfat (0,513mg/mgl) der Fa. Braun

Zur Narkose bei hämodynamischer Messung wurde verwendet:

Urethan Lsg 50% der Universitätsapotheke Tübingen

Zur Vorbehandlung eingesetzte Substanzen:

ET_A-Antagonist:

Der ET_A-Rezeptor Antagonist BSF 302146 der Fa.Knoll AG, Ludwigshafen war nicht wasserlöslich.

Die maximale Löslichkeit des Stoffes in Wasser bei pH 8 beträgt 3%. 100mg der Substanz lösen sich mit je 0,63ml 0,1N NaOH. Nach Zugabe von ca. 3ml Wasser pro 100mg Stoff wurde mit 0,1N HCl, pH 8 eingestellt. Auf das errechnete Endvolumen wurde mit Leitungswasser verdünnt. Eine entsprechende Lösung zeigt bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, keine Anzeichen einer chemischen Instabilität (Briefliche Mitteilung Knoll AG 16.9.97).

ET_{AB}-Antagonist:

ET_{AB}-Antagonist LU 302872

LU 302872 ist ein Endothelinrezeptorantagonist, der unselektiv sowohl an ET_A-, als auch an ET_B-Rezeptoren bindet. Der Wirkstoff wurde freundlicherweise von der Firma Knoll AG zur Verfügung gestellt.

Genauere Angaben zur Bioverfügbarkeit, Kinetik und intrinsischen Aktivität behält sich die Knoll AG aus Gründen der Geheimhaltung vor.

Die Lösung und Dosierung des Stoffes erfolgte gemäß den Empfehlungen des Herstellers. Laut firmeninternen Dosisfindungsstudien werden bei 30 mg/kg Körpergewicht wirksame Plasmaspiegel erreicht.

Der ET_{AB}-Rezeptorantagonist LU 302872 der Fa. Knoll AG wurde analog zum ET_A-Antagonist gelöst.

Aldosteron:

Aldosterone der Fa. Fluka Chemie AG, Buchs .

Die Substanz wurde zur Lösung in entionisiertem Wasser mit Ethanol auftitriert. Die homogene Lösung wurde anschließend nach Herstellerangaben in die Pumpen gefüllt.

Die Aldosteronkonzentration wurde dabei so berechnet, dass von den Pumpen eine Tagesdosis von 120µg/KG Körpergewicht abgegeben wurde.

Spironolacton:

Die Substanz wurde von der Fa. Altromin, Lage direkt in das Spezialfutter eingearbeitet. Die Behandlungsdosis betrug 200mg/Kg Körpergewicht/Tag. Die Konzentration im Futter wurde anhand der vorher bestimmten durchschnittlich täglich aufgenommenen Futtermenge berechnet.

2.5 Blutentnahmen

Die Blutabnahmen erfolgten durch eine mittels einer scharfen Schere an der Schwanzspitze gesetzten Läsion .

Die Proben wurden nach Zentrifugation bis zur schnellen Weiterverarbeitung auf Eis gelagert. Die Analyse des Serums erfolgte in den Automaten der Klinischen Chemie des Universitätsklinikums Tübingen.

2.6 Hormonbestimmungen

2.6.1 *Aldosteron*

Die Bestimmung des Aldosterons erfolgte mit einem Coat-A-Count (125I) Festphasen- Radioimmunoassay TKAL 1 entsprechend den Herstellerangaben.

2.7 Invasive hämodynamische Untersuchung

Vor jedem Versuch erfolgte die Eichung des Carotis- und des Ventrikeldruckaufnehmers.

Zur Narkotisierung wurde den Tieren initial 1,4 g/kg Körpergewicht Urethan intraperitoneal injiziert. Falls erforderlich wurde bis zum Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe in 0,1 ml Schritten Urethan nachinjiziert.

Weitere Nachinjektion während der Messungen war bei keinem der Tiere nötig. Die narkotisierten Tiere wurden auf dem Rücken liegend an allen vier Extremitäten auf dem Operationstisch fixiert.

Durch Abpräparation der Haut im Halsbereich auf ca. 1 cm Breite wurde ein vom Unterkieferknochen bis zur Klavikula reichendes Operationsfeld geschaffen.

Nach vorsichtigem Trennen des linken und rechten Schilddrüsenlappens wurden diese jeweils nach außen luxiert und der darunterliegende Muskel mit einer Pinzette in der Mitte gespalten. Die nun freiliegende Trachea wurde mit einer spitzen Schere zwischen zwei Ringknorpeln quer inzidiert.

Die Beatmung erfolgte über einen ca. 1 cm in die Trachea vorgeschobenen Plastiktubus mit einer Frequenz von 30/min.

Am beatmeten Tier wurde rechts neben der Trachea mittels zwei Pinzetten vorsichtig in die Tiefe präpariert. Nach Auffinden der rechten arteria carotis wurde diese so weit wie möglich nach distal und proximal freigelegt und vom anliegenden nervus vagus befreit.

Nun wurde die Arterie am distalen Ende unter sorgfältiger Aussparung des nervus vagus ligiert und am proximalen Ende mittels einer Miniklemme abgeklemmt.

In dem somit kurzfristig von der Blutzufuhr unterbundenen Arterienstück erfolgte eine vorsichtig gesetzte Querinzision mit einer Minischere .

In die entstandene Öffnung wurde über eine lange, spitze Pinzette als Leitschiene ein Plastikkatheter ca. 3 cm weit in die arteria carotis eingeführt.

Das arterielle Drucksignal wurde auf einen Statham P 23dB Transducer geschaltet und nach Verstärkung auf dem 7-Kanalschreiber registriert.

Der Druckaufnehmer ist über einen mit heparinisiertem NaCl durchgespülten Dreivegehahn mit dem in der carotis liegenden Katheter verbunden.

Nach Öffnen der proximal gesetzten Klemme wurde mit einer 1ml Spritze 0,1ml heparinisieretes NaCl über den Dreiweghahn zur Spülung zugeführt.

Unter Kontrolle durch die aufgezeichnete Druckkurve erfolgte falls nötig eine Korrektur der Katheterlage. Bei korrekter Lage wurde der Katheter anschließend fixiert. Nach zehnminütiger Erholungspause erfolgte die Aufzeichnung der Carotidruckkurve (Papiergeschwindigkeit 100mm/min).

Zur Vorbereitung der Thorakotomie wurde die Haut anschließend in 3 cm Breite proximal vom Klavikularbereich bis distal kurz unter das Xiphoid abpräpariert.

Am durch einen kleinen Schnitt nach außen luxierten Xiphoid beginnend wurde das Sternum mittig mit einer Schere durchtrennt. Um eine Verletzung der Lunge zu vermeiden, war die Beatmung während dem Schnitt kurzfristig unterbrochen.

Zur Vermeidung größerer Blutverluste aus den Intercostalgefäßen wurden sofort an jeder Sternumhälfte zwei ca. 10 cm lange chirurgische Klemmen plaziert. Die Schaffung eines ausreichend großen Zugangs zu Herz und Aorta erfolgte durch Auseinanderspreizen des Thoraxes mittels den Thoraxklemmen und deren Fixierung.

Die Aorta wurde aus dem umliegenden Gewebe gelöst und mit Hilfe eines unter dem Gefäß durchgezogenen Fadens der Flowmeter angeschlossen. Während der Aufzeichnung des Flows war die Beatmung kurzfristig unterbrochen. Falls nötig wurde die Lage des Flowmeters durch Lösen und erneutes Anlegen korrigiert. Nach Entfernen des Flowmeßkopfes wurde der linke Ventrikel mittels einer Stahlkanüle punktiert und über einen zwischengeschalteten Dreiweghahn mit ca. 0,1ml heparinisiertem NaCl durchgespült.

Eine optimale Katheterlage konnte anhand der über einen mit heparinisiertem NaCl gefüllten Druckaufnehmer aufgezeichneten Druckkurven erreicht werden.

Um sowohl den diastolischen als auch systolischen Ventrikeldruck exakt zu messen, wurde das Signal auf zwei Kanäle mit unterschiedlicher Verstärkung geschrieben. Parallel differenzierte eine elektronische Schaltung das Signal nach der Zeit.

Die Aufzeichnung der Drücke erfolgte dabei jeweils unter kurzzeitiger Beatmungsunterbrechung.

Zur Bestimmung der isovolumentrischen Maxima wurde die aorta ascendens mit einer Pinzette abgeklemmt und bei gleichzeitiger kurzzeitiger

Beatmungspause die Ventrikeldruckkurven bis zum Erreichen des systolischen Maximaldruckes, oder bis zum Auftreten von Extrasystolen aufgezeichnet.

Falls nötig erfolgte nach zehnmütigem Abwarten eine Wiederholung der Untersuchung. Anschließend wurde unter Einschluss der großen Gefäße zwischen Vorhöfen und Kammern eine Ligatur gesetzt und das Beatmungsgerät abgeschaltet. Nach Einschneiden des rechten Ventrikels mit einer spitzen Schere wurde zur Bestimmung der Ruhedehnung zunächst das sich noch im linken Ventrikel befindliche Blut in eine 1 ml Spritze abgesogen. Der linke Ventrikel wurde nun 0,5ml heparinisierendem NaCl befüllt. Das NaCl wurde in 0,05 ml Schritten wieder herausgesogen und die jeweilig zugehörigen Ventrikeldrücke registriert. Zum Schluss wurde nach Abziehen des linken Ventrikels vom Katheter zur Festlegung des Nullpunktes über den in unveränderter Position liegenden Druckaufnehmer der atmosphärische Druck registriert.

Im Anschluss folgte die Explantation von Herz, Lunge und Niere.

Vom linken Herzventrikel wurden vorsichtig die Vorhöfen und der rechte Ventrikel abpräpariert und die Ventrikel und Vorhöfen gewogen.

Das Septum verblieb jeweils komplett am linken Ventrikel.

Nach Wiegen der Nieren wurden alle Organe und Organteile ausschließlich der Aorta sofort in Eppendorfküvetten bei -60°C tiefgefroren.

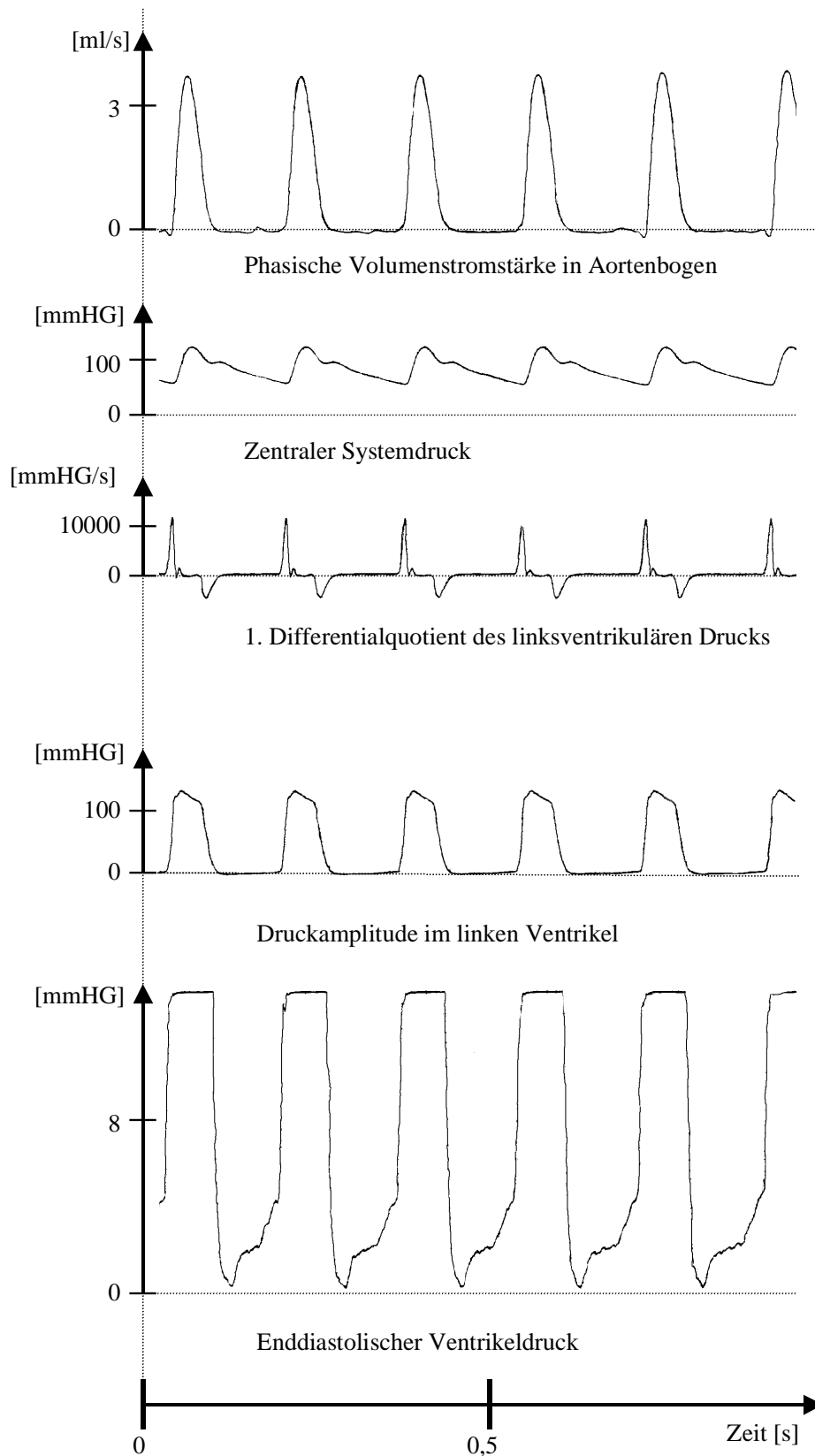


Abb. 2.1: Originalregistrierung einer hämodynamischen Untersuchung

2.8 Mathematische Herleitung von Hilfsgrößen

Als Primärdaten direkt aus der Kurve entnommen wurden folgende Parameter:

- linksventrikulärer systolischer Druck= LVSP (mmHg)
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck= LVEDP (mmHg)
- linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit= dp/dt max (mmHg/s)
- linksventrikuläre maximale Druckabfallgeschwindigkeit= dp/dt min (mmHg/s)
- Herzfrequenz= HF (1/min)

Die diastolische und systolische Wandspannung sowie die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung im Myokard sind zum Vergleich der funktionalen Eigenschaften von Herzen mit unterschiedlicher Ventrikelgeometrie geeignet. Diese Größen sind jedoch nicht direkt bestimmbar. Als sinnvolle Annäherung ist die Berechnung der Parameter am Modell der dickwandigen Hohlkugel nach Sandler und Dodge etabliert (196). Das dazu benötigte Wandvolumen lässt sich aus dem Gewicht des linken Ventrikels berechnen. Für das spezifische Gewicht der Herzmuskulatur wird ein konstanter Wert von $1,05\text{g/cm}^3$ gesetzt.

Die tangentielle Wandspannung σ einer dickwandigen Hohlkugel wird für jeden Radius r

($r_i \leq r \leq r_a$) durch Gleichung 1 beschrieben:

$$\sigma = \frac{P \cdot r_i}{r_a^3 - r_i^3} \cdot \left(\frac{r_a^3}{2r^3} + 1 \right) \quad (\text{Gl.1})$$

Für die über die Wandmitte gemittelte Wandspannung gilt:

$$\bar{\sigma} = \frac{P \cdot r_i^2}{r_a^2 - r_i^2} \quad (\text{Gl.2})$$

Die messbaren Größen sind das Innenvolumen V , das Wandvolumen W und der Ventrikeldruck P

Durch Einsetzen von:

$$r_i = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot V} \quad \text{und} \quad r_a = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \cdot (V + W)}$$

erhält man:

$$\bar{\sigma} = \frac{P}{\left[\frac{(V + W)}{V}\right]^{2/3} - 1} \quad (\text{Gl.3})$$

Setzt man in Gl.3 statt des Ventrikeldrucks dessen 1. Differentialquotient nach der Zeit $(\Delta P/\Delta t)$ ein, erhält man die Geschwindigkeit der

$$\frac{\Delta \sigma}{\Delta t} = \frac{\Delta P / \Delta t}{\left[\frac{(V + W)}{V}\right]^{2/3} - 1} \quad (\text{Gl.4})$$

Wandspannungsentwicklung. $(\Delta \sigma/\Delta t)$:

Die Berechnung des tangentiellen Elastizitätsmoduls in der Wandmitte erfolgt aus der Ruhedehnungskurve. Die Formel entspricht der mathematischen Herleitung von Gülch und Hepp⁸⁰:

$$E_R = 3 \left\{ \frac{VP}{W} - \sigma_R + \left[\frac{\sigma_R}{V} + \frac{W\sigma_R - VP}{W(V + W)} + \frac{\sigma_R}{P} \frac{\Delta P}{\Delta V} \right] \frac{V^{1/3} + (V + W)^{1/3}}{V^{-2/3} + (V + W)^{-2/3}} \right\} \quad (\text{Gl.5})$$

Für die Spannung in der Wandmitte σ_R gilt:

$$\sigma_R = \frac{VP}{W} \left\{ 1 + \frac{4(V + W)}{\left[V^{1/3} + (V + W)^{1/3} \right]^3} \right\} \quad (\text{Gl.6})$$

Abkürzungen:

r_i = Innenradius

r_a = Außenradius

V = Ventrikelvolumen

W = Wandvolumen E_R = tangentieller Elastizitätsmodul in der Wandmitte

P = Ventrikeldruck

V = Ventrikellinnenvolumen

W = Wandvolumen

$\Delta P/\Delta V$ = Volumenelastizität, bestimmt als 1.Ableitung der diastolischen Minimakurve

$\bar{\sigma}$ = Über die Wand gemittelte Wandspannung

σ_R = Wandspannung in der Wandmitte

2.9 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Dietz vom Biomedizinischen Institut der Universität Tübingen, wofür ich mich bedanken möchte. Zur Auswertung und graphischen Darstellung wurden das Statistikprogramm JMP Version 5 sowie Graph Pad Prism 2.01 verwendet.

Der Vergleich der einzelnen Gruppen erfolgte mittels einer Varianzanalyse mit dem one-way Anova Test und anschließendem Test nach Turkey-Kramer.

Die Gruppen, welche dabei nicht mit dem selben Buchstaben verbunden sind, unterscheiden sich statistisch signifikant.

Für die Darstellung der Werte in Balken- und Kurvendiagrammen wurden jeweils die Mittelwerte und SEM zugrunde gelegt.

.

3 Ergebnisse

3.1 Organgewichte

3.1.1 Herzgewicht

Am Anschluss an die hämodynamischen Messungen wurde nach Explantation das Herzgewicht bestimmt.

Es zeigen sich nur minimale Unterschiede der mittleren Herzgewichte in den 4 Gruppen.

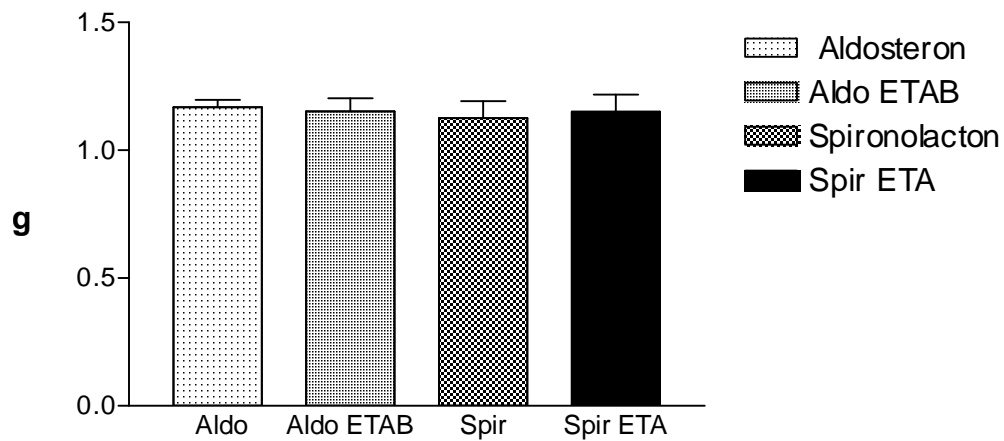


Abb.3.2 Darstellung des mittleren Herzgewichtes. Hier zeigten sich nur minimale, nicht statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

Trägt man das Herzgewicht in Relation zum jeweiligen Körpergewicht auf, zeigen sich bei den Gruppen mit Aldosteron ($3,769 \pm 0,1099$) und Spironolacton ($3,803 \pm 0,2211$) kaum Unterschiede. Die zusätzliche Behandlung mit ET_{AB} -Antagonist ($3,026 \pm 0,1157$) zeigt gegenüber der Aldosterongruppe ein signifikant niedrigeres Herzgewicht bezogen auf das Körpergewicht. Auch die zusätzlich ET_A -Antagonistenbehandlung der Spironolactongruppen ($3,480 \pm 0,1896$) reduziert im Vergleich zur reinen Spironolactonmedikation das relative Herzgewicht, die Änderung ist hier jedoch nicht statistisch signifikant.

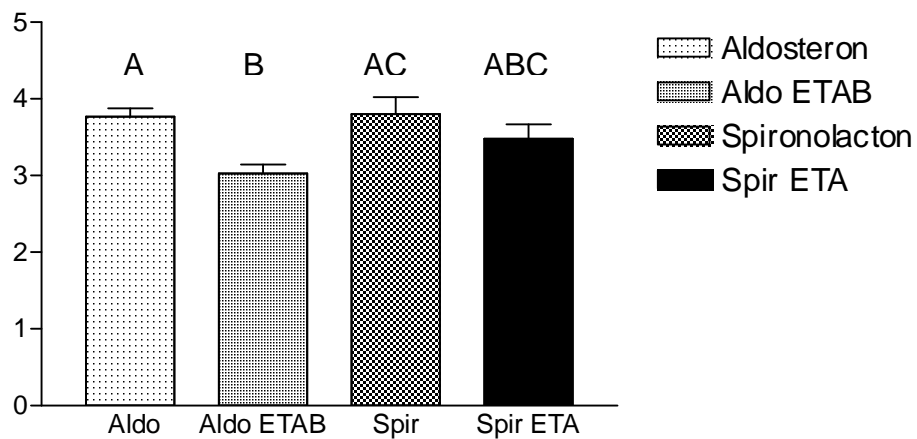


Abb.3.3: Herzgewicht in Relation zum jeweiligen Körpergewicht. Die ET_{AB} -Antagonisierung senkte die Werte gegenüber reiner Aldosterongabe signifikant. Ebenfalls geringere Werte zeigte die Spironolactongruppe mit ET_A -Antagonisierung gegenüber der reinen Spironolactongruppe, jedoch ohne statistisch nachweisbare Signifikanz.

3.1.2 Nierengewicht

Am Anschluss an die hämodynamischen Versuche wurde zudem das Gewicht der Restniere bestimmt.

Dabei zeigt sich bei den Tieren mit zusätzlicher ET_{AB} -Antagonistenbehandlung ($2,054 \pm 0,07261$) gegenüber der reinen Aldosterongabe ($1,880 \pm 0,04645$) eine leicht vermehrte Hypertrophie der Restniere.

In der Spironolactongruppe liegt das Restnierengewicht der Spironolacton+ ET_A -Antagonisten Gruppe ($1,745 \pm 0,1110$) nur minimal über der reinen Spironolactongruppe ($1,706 \pm 0,03392$). Statistisch signifikant waren lediglich die höheren Werte der Aldosterongruppe mit zusätzlicher ET_{AB} -Antagonisierung gegenüber den beiden Spironolactongruppen.

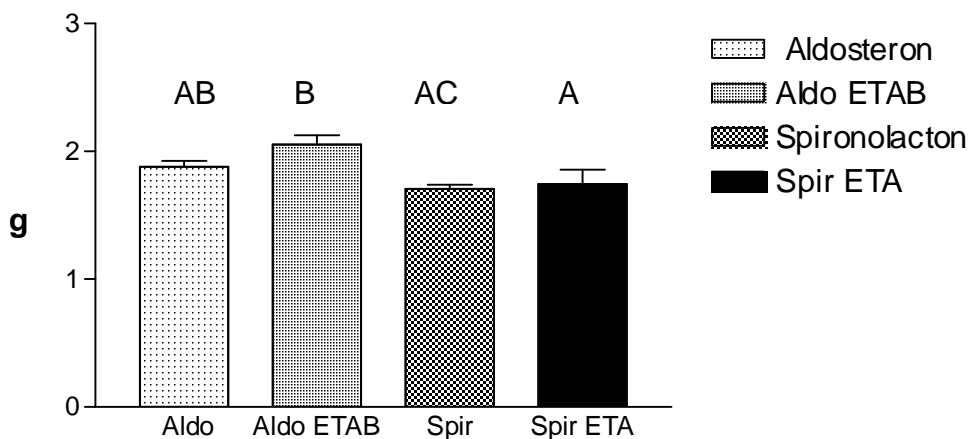


Abb.3.4: Mittleres Gewicht der Restniere 12 Wochen nach Nephrektomie. Die Restnierengewichte lagen insgesamt in den Aldosterongruppen höher. Signifikant waren jedoch nur Unterschiede zur ET_{AB} -Gruppe. Die Werte in den Spironolactongruppen differieren kaum.

3.1.3 Serumparameter

In der 6. Woche nach Nephrektomie erfolgte bei allen Tieren eine Blutentnahme.

Aus den Blutproben erfolgte die Bestimmung der im folgenden dargestellten Serumparameter und der Serumaldosteronkonzentration.

3.1.4 Serumharnstoff

In den Aldosterongruppen differierte die Serumharnstoffkonzentration mit $137,9 \pm 8,236$ mg/dl in der reinen Aldosterongruppe zu $133,6 \pm 13,72$ mg/dl bei zusätzlicher ET_{AB} -Antagonistenbehandlung kaum.

Die Gabe von ET_A -Antagonist zu Spironolacton zeigte mit $243,6 \pm 13,43$ mg/dl signifikant höhere Werte als die Spironolactongruppe ($167,3 \pm 5,985$ mg/dl) und die beiden Aldosterongruppen.

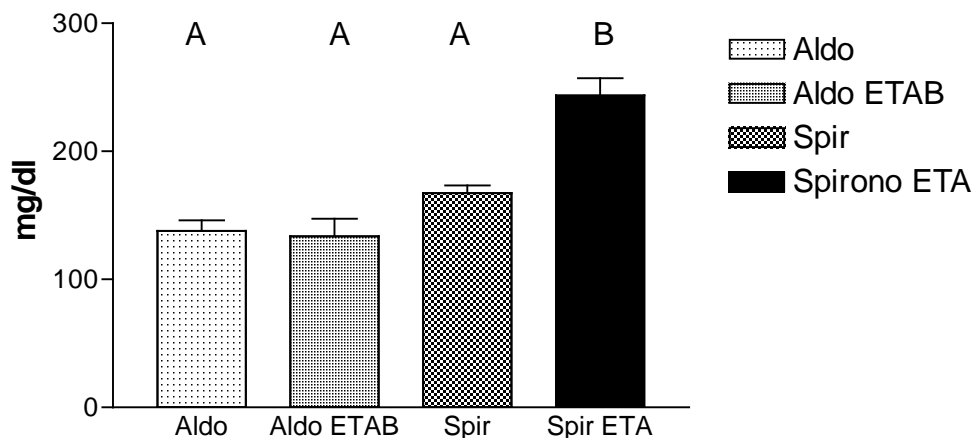


Abb.3.11: Harnstoffkonzentration im Serum 6. Woche postop. Die Werte in den Aldosterongruppen differieren kaum. Bei Spironolactongabe liegen die Werte insgesamt höher und werden durch zusätzliche ET_A -Antagonisierung signifikant gegenüber den anderen drei Gruppen gesteigert.

3.1.5 Serumkreatinin

Die Serumkreatininkonzentration als weiterer Nierenretentionsparameter erreichte bei der Aldosteron+ET_{AB}-Antagonistengruppe (0,7692±0,03279 mg/dl) signifikant höhere Werte als in der alleinig mit Aldosteron behandelten Gruppe (0,6000±0,01601 mg/dl).

Auch die ET_A-Antagonistenbehandlung (1,025±0,03286 mg/dl) zeigte zur alleinigen Spironolactongabe (0,6333±0,01421 mg/dl) signifikant höhere Serumkreatininwerte, wie auch gegenüber allen anderen Gruppen.

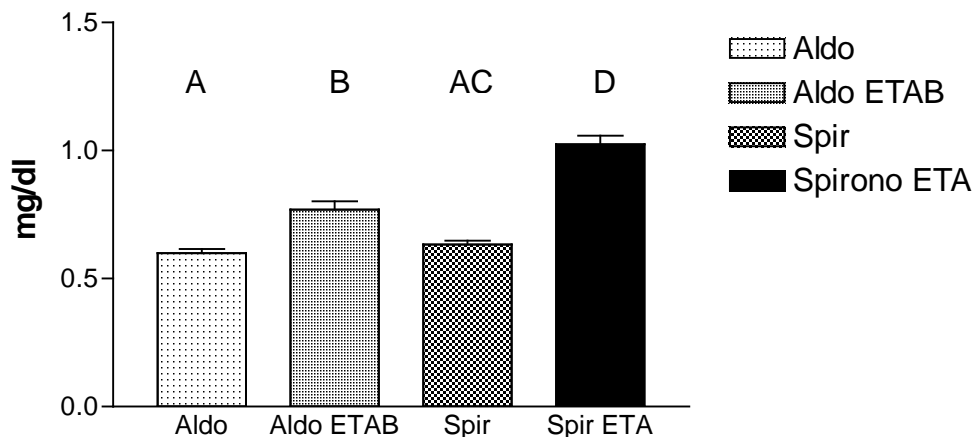


Abb.3.12: Kreatininkonzentration im Serum 6. Woche postop. In der Aldosteron+ET_{AB}-Gruppe lagen die Kreatininkonzentrationen signifikant über denen der reinen Aldosterongruppe. Die zusätzliche ET_A-Antagonisierung in den Spironolactongruppen steigerte die Kreatininwerte signifikant gegenüber reiner Spironolactongabe und den beiden Aldosterongruppen.

3.1.6 Serumnatrium und Serumkalium

In der Aldosterongruppe mit zusätzlicher ET_{AB} -Blockade lagen die Natriumkonzentrationen im Serum mit $140,7 \pm 0,4294$ mmol/l signifikant über denen bei alleiniger Aldosteronzufuhr ($137,6 \pm 0,5005$ mmol/l). Die zusätzliche Gabe von ET_A -Antagonisten ($137,3 \pm 0,9561$ mmol/l) gab eine ebenfalls signifikante Senkung des Serumnatriums gegenüber der reinen Spironolactongruppe ($141,8 \pm 0,6723$ mmol/l). Die Werte der Spironolactontiere lagen signifikant über denen bei alleiniger Aldosterongabe.

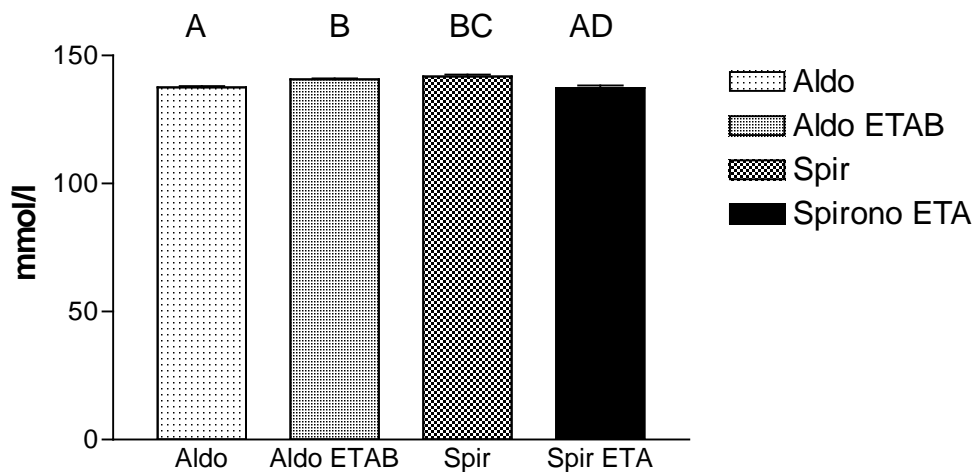


Abb.3.13: Natriumkonzentration im Serum 6. Woche postop. Die zusätzliche ET_{AB} -Antagonisierung steigert die Serumnatriumwerte in den Aldosterongruppen signifikant. Eine ET_A -Antagonisierung senkte die Natriumwerte in den Spironolactongruppen ebenfalls signifikant.

Die Serumkaliumwerte differierten in den verschiedenen Gruppen nicht statistisch signifikant.

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spironolacton	Spir ETA
mmol/l	7,869± 0,3363	7,738± 0,3087	7,808± 0,4247	7,636± 0,1965

Tabb.3.2: Kaliumwerte im Serum 6 Wochen postop. Die Serumkaliumwerte unterscheiden sich in den vier Gruppen kaum. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede

3.1.7 Serumcalciumkonzentration

In den Aldosterongruppen zeigten die Serumcalciumwerte nur gering niedrigere Werte in der Gruppe mit zusätzlicher ET_{AB} -Antagonistenbehandlung ($2,338 \pm 0,1169$ mmol/l) zur reinen Aldosterongruppe ($2,407 \pm 0,03847$ mmol/l).

Die Spironolactongruppe mit additiver ET_A -Antagonistengabe ($2,767 \pm 0,03957$ mmol/l) zeigte signifikant niedrigere Serumcalciumwerte als die Spironolactongruppe ($2,925 \pm 0,03509$ mmol/l). Die Werte der Spironolactongruppe lagen insgesamt signifikant über denen der Aldosterongruppe.

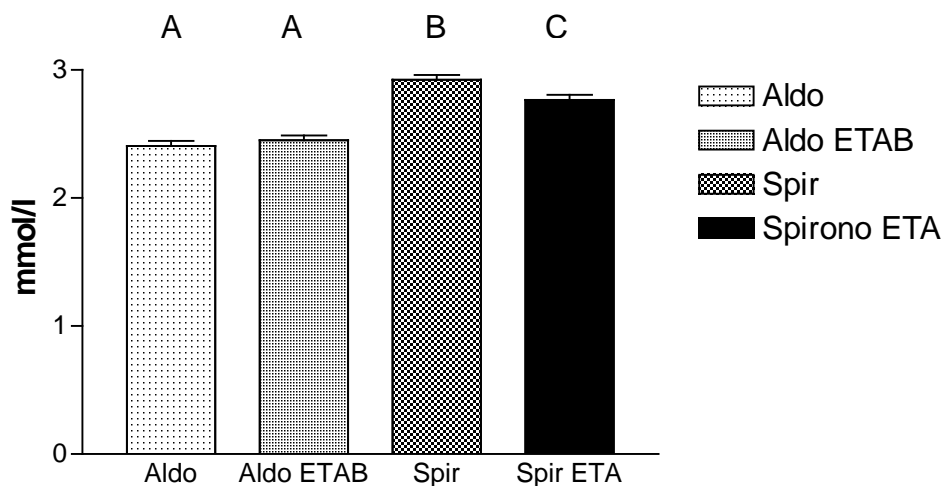


Abb.3.14: Calciumkonzentration im Serum 6 Wochen postop. Die Serumcalciumwerte liegen in den Spironolactongruppen signifikant höher. Eine zusätzliche ET_A -Antagonisierung senkt die Werte gegenüber alleiniger Spironolactongabe signifikant.

3.1.8 Aldosteronwerte im Plasma

Die Aldosteronplasmawerte der Gruppe mit Aldosteron und ET_{AB} -Antagonistenbehandlung ($2543 \pm 200,8 \text{ pg/ml}$) liegt nur geringfügig unter dem Wert der reinen Aldosterongruppe ($2731 \pm 127,5 \text{ pg/ml}$).

Deutlich höhere Aldosteronkonzentrationen zeigen sich bei der Spironolactongruppe ($4274 \pm 484,5 \text{ pg/ml}$). Bei der Gruppe mit ET_A -Antagonist zusätzlich zu Spironolacton ($2966 \pm 275,2 \text{ pg/ml}$) liegen die Werte wieder deutlich niedriger.

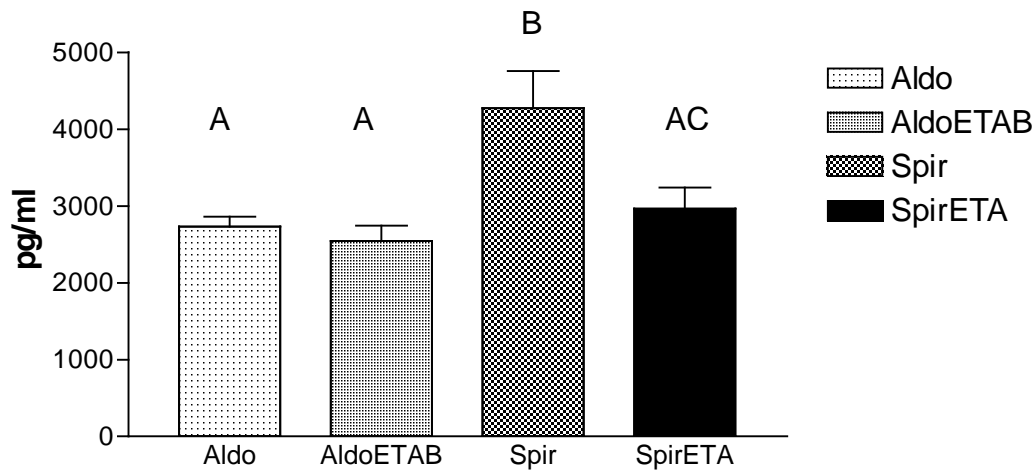


Abb.3.15: Aldosteronkonzentrationen im Blutplasma 6 Wochen postop. Unter alleiniger Spironolactongabe zeigen sich signifikant die höchsten Aldosteronplasmaspiegel. Die Werte wurden bei zusätzlicher ET_A -Antagonisierung signifikant gesenkt.

3.2 Arterieller Blutdruck

Die Registrierung des systolischen Blutdruckes erfolgte über einen in der arteria carotis communis liegenden Druckaufnehmer am narkotisierten Tier bei geöffnetem Thorax.

Unter Einfluss des natriumarmen Spezialfutters zeigten sich selbst bei der reinen Aldosterongabe keine hypertonen Blutdruckwerte mit systolisch $80,16 \pm 4,112$ mmHg und diastolisch $50,13 \pm 2,662$ mmHg.

Die zusätzliche Gabe von ET_{AB} -Antagonist senkte den Blutdruck signifikant auf Werte von sys $61,98 \pm 3,959$ mmHg und dia $27,29 \pm 2,255$ mmHg.

Die systolischen Werte bei Spironolactonmedikation lagen geringfügig unter der Aldosterongruppe mit Werten von $72,17 \pm 4,648$ mmHg, die diastolischen Werte lagen mit $40,23 \pm 3,166$ mmHg signifikant unter denen der Aldosterontiere.

Bei zusätzlicher ET_A -Antagonistengabe stiegen die Drücke leicht auf sys $75,21 \pm 2,314$ mmHg und dia $41,91 \pm 1,798$ mmHg. Signifikante Unterschiede zeigten sich hier nur zur Aldosteron+ ET_{AB} - Gruppe.

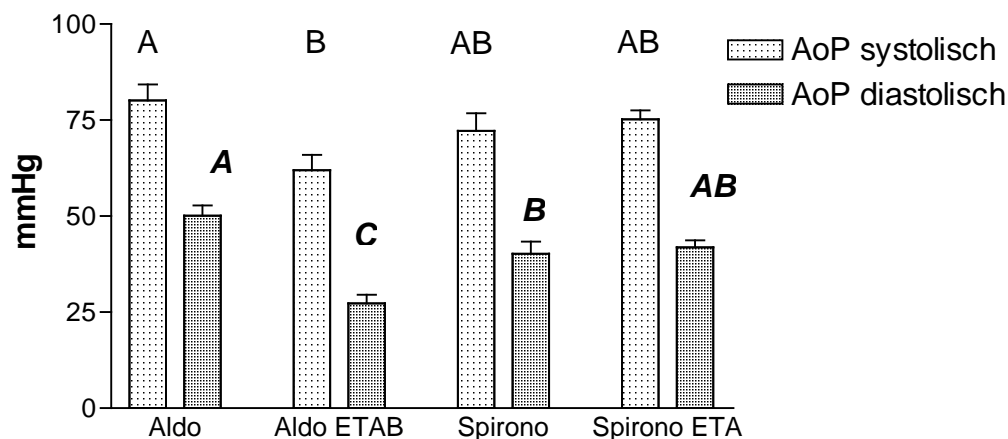


Abb.3.15: Darstellung des in der arteria carotis bei offenem Thorax gemessenen systolischen und diastolischen Systemdruckes. Eine zusätzliche ET_{AB} -Gabe zu Aldosteron senkte den Blutdruck systolisch und diastolisch signifikant. Spironolacton senkte lediglich den diastolischen Druck signifikant zu Aldosteron. Zusätzliche ET_A -Gabe zeigt zu Spironolacton alleine keine signifikante Druckänderung.

3.3 Herzfrequenz, Schlagvolumen und Ejektionsfraktion

Die Herzfrequenz lag bei den Tieren, die zu Aldosteron noch einen ET_{AB} -Antagonisten bekamen, unter den Werten für Aldosteron allein. Auch die ET_A -Antagonistenbehandlung führte zu einer mäßigen Senkung der Herzfrequenz bei Spironolactongabe. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die aus Herzfrequenz und Schlagvolumina berechneten Herzzeitvolumina der Tiere zeigten nur geringfügige, ebenfalls nicht signifikante Unterschiede.

Die Herzzeitvolumina sanken bei zusätzlicher ET_{AB} -Gabe gegenüber den reinen Aldosterontieren leicht.

Die Herzzeitvolumina der Spironolactontiere lag bei höheren Herzfrequenzen und Schlagvolumina über den Werten für die Aldosterongruppen.

Bei zusätzlicher ET_A -Antagonistengabe zu Spironolacton stieg das Herzzeitvolumen trotz geringerer Herzfrequenzen bei signifikant höheren Schlagvolumina nochmals etwas an.

	Herzfrequenz (Schläge/min)	Berechnetes Herzzeitvolumen (ml/min)
Aldosteron	350,7±18,02	25,16±4,032
Aldo ET_{AB}	311,0±13,20	21,81±1,404
Spironolacton	370,0±8,452	25,54±2,863
Spir ET_A	320,9±13,85	28,32±3,201

Tabb.3.3: Mittlere Herzfrequenz und berechnetes Herzzeitvolumen. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in diesen Werten.

Die Schlagvolumina lagen für die Aldosterontiere mit zusätzlicher ET_{AB} -Gabe mit Werten von $74,35 \pm 2,624$ signifikant höher gegenüber der reinen Aldosteronzufuhr mit $54,57 \pm 1,919$.

Ebenfalls signifikant höhere Volumina zeigten die Spironolactontiere mit $75,21 \pm 2,681$ gegenüber den Aldosterontieren. Signifikante Unterschiede zu den mit zusätzlicher ET_A -Gabe nochmals gestiegenen Werten von $90,65 \pm 6,689$ gab es zur reinen Spironolactongruppe nicht. Die Werte lagen jedoch signifikant höher als die beider Aldosterongruppen.

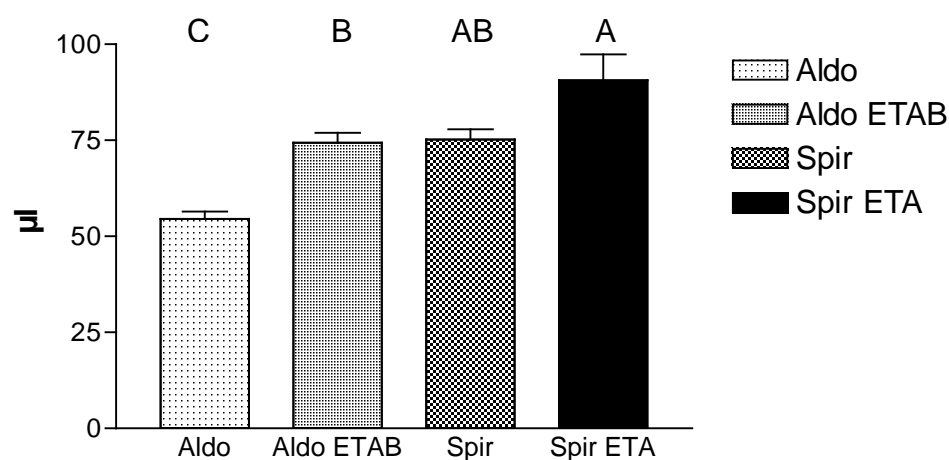


Abb. 3.16: Die mittleren Schlagvolumina der Aldosterontiere lagen signifikant unter denen der anderen drei Gruppen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Spironolactongruppen.

Aus Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen wurde die Ejektionsfraktion (EF) als Prozent des Schlagvolumens bestimmt.

Die EF lag mit $25,84 \pm 2,705$ für die Aldosterontiere unter den Werten der Aldo+ET_{AB}-Antagonistengruppe mit $32,47 \pm 4,817$.

Die Werte der Spironolactongruppen lagen insgesamt höher. Bei Spironolacton+ET_A-Antagonist stieg die EF im Mittel auf $32,84 \pm 2,353$ gegenüber Werten von $26,69 \pm 2,789$ bei der reinen Spironolactongruppe.

Ein signifikanter Unterschied bei der statistischen Testung ergab sich zwischen den Gruppen nicht.

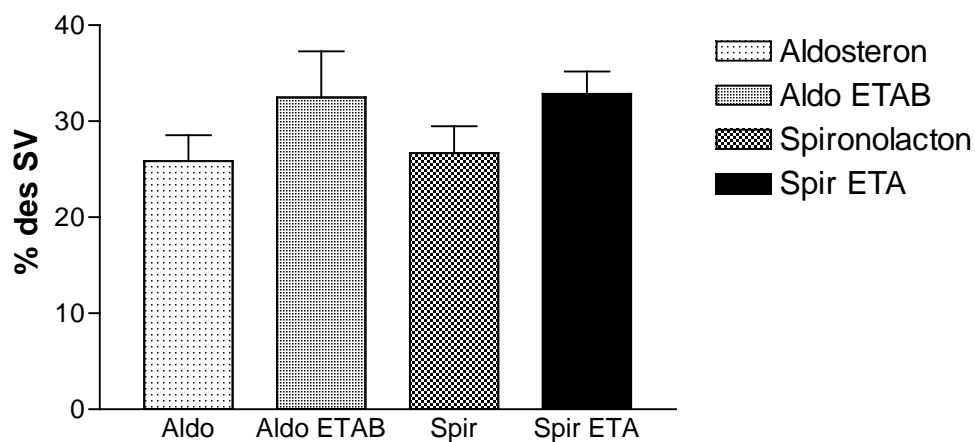


Abb.3.17: Ejektionsfraktionen als % des Schlagvolumens. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Die Werte erhöhten sich durch ET_{AB}-Gabe gegenüber reiner Aldosterongabe. Auch bei zusätzlicher ET_A-Gabe zu Spironolacton zeigten sich höhere Werte.

3.4 Peripherer Widerstand

Aus mittlerem arteriellen Blutdruck (AoPm) und Herzzeitvolumen (HZV) wurde nach AoPm/HZV der periphere Gefäßwiderstand berechnet.

Für die Aldosterontiere lagen die Werte mit $3,011 \pm 0,3390$ mmHg/ml/min signifikant über denen für die Gruppe mit additiver ET_{AB}-Antagonistengabe ($1,724 \pm 0,1694$ mmHg/ml/min).

Für die Spironolactontiere lagen die Werte insgesamt niedriger, signifikante Unterschiede zu den Aldosterongruppen zeigten sich nicht. Die Widerstände bei ET_A-Antagonistengabe ($2,238 \pm 0,3025$ mmHg/ml/min) lagen dabei nicht signifikant unter den Werten für Spironolacton alleine ($2,440 \pm 0,2633$ mmHg/ml/min).

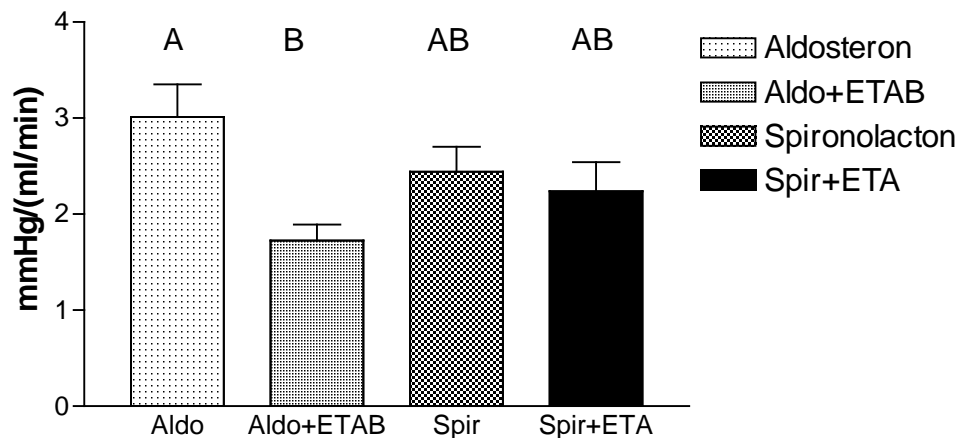


Abb.3.18: Mittelwerte des aus dem mittleren arteriellen Blutdruck und Herzzeitvolumen errechneten peripheren Widerstandes. Die ET_{AB} -Gabe senkte den Widerstand gegenüber den Aldosterontieren signifikant. Zwischen den restlichen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Werte der Spironolactontiere waren insgesamt niedriger als die der reinen Aldosterontiere.

3.5 Linksventrikuläre Drücke

Über eine im linken Ventrikel liegende Stahlkanüle wurden die Druckverhältnisse im linken Ventrikel gemessen.

Der systolische Ventrikeldruck lag für alle Gruppen auf recht einheitlichem Niveau. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für die auxotonen und isovolumetrischen Druckwerte nachgewiesen werden.

Der unter auxotonen Bedingungen gemessene linksventrikuläre Druck lag dabei für die Aldosteron+ ET_{AB} -Antagonistengruppe ($83,53 \pm 4,218$ mmHg) geringfügig unter der Aldosterongruppe ($86,23 \pm 3,845$ mmHg). Die Druckwerte für die Gruppe Spironolacton+ ET_A -Antagonist ($84,75 \pm 2,244$ mmHg) lagen leicht über denen der Spironolactongruppe ($75,96 \pm 3,137$ mmHg).

Das gleiche Verhältnis der Druckwerte ergab sich bei den unter isovolumetrischen Bedingungen registrierten Drücken. (Aldosterongruppe $254,7 \pm 16,30$; Aldo ET_{AB} $242,9 \pm 13,40$; Spironolacton $257,9 \pm 7,03$; Spir ET_A $260,3 \pm 7,729$)

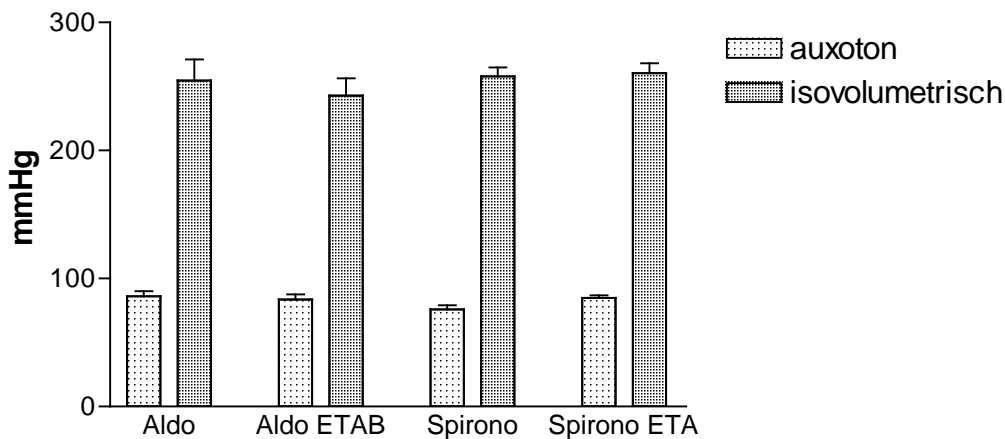


Abb.3.19: Mittlere maximale linksventrikuläre Druckwerte unter auxotonen und isovolumetrischen Bedingungen. Die erhobenen Druckwerte aller Gruppen unterschieden sich unter beiden Bedingungen nicht signifikant.

Die unter auxotonen Bedingungen erhobenen linksventrikulären enddiastolischen Drücke lagen in der Aldosteron+ET_{AB}-Antagonistengruppe ($1,577 \pm 0,2167$ mmHg) unter den Werten bei alleiniger Aldosterongabe ($2,124 \pm 0,1523$ mmHg).

Eine ET_A-Antagonistentherapie ($2,067 \pm 0,1772$ mmHg) steigerte den enddiastolischen Druck gegenüber der Spironolactongabe alleine ($1,600 \pm 0,1425$ mmHg). Bei der statistischen Auswertung ergaben sich keine signifikanten Druckunterschiede zwischen den Gruppen.

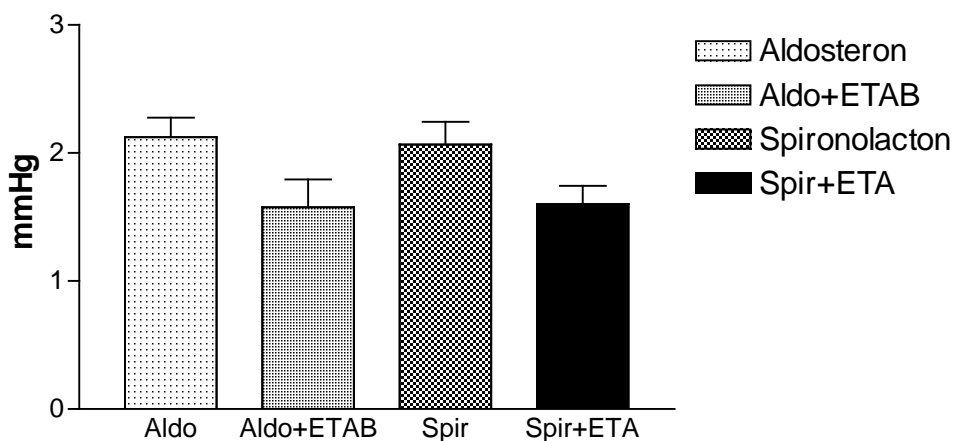


Abb.3.20: Mittelwerte der enddiastolischen linksventrikulären Drücke bei auxotonen Bedingungen. Zusätzliche ET_{AB}-Gabe senkte die Werte gegenüber Aldosterongabe alleine nicht signifikant. Auch die Senkung der Druckwerte durch zusätzliche ET_A-Gabe war gegenüber der Spironolactongruppe nicht statistisch signifikant.

3.6 Maximale Druckanstiegs- und Druckabfallsgeschwindigkeit im linken Ventrikel

3.6.1 Unter auxotonen Bedingungen

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel erreicht in der Gruppe mit zusätzlicher ET_{AB} -Rezeptorblockade ($6321 \pm 474,7$ mmHg/s) geringere Werte als in der Aldosterongruppe ($8706 \pm 548,9$ mmHg/s). Die Senkung der Druckanstiegsgeschwindigkeit war in den Aldosterongruppen nicht signifikant.

Die ET_A -Rezeptorblockade zusätzlich zur Spironolactongabe ($13780 \pm 954,8$ mmHg/s) steigerte die maximal erreichten Drücke signifikant gegenüber alleiniger Spironolactonmedikation (7800 ± 1100 mmHg/s) sowie gegenüber den beiden Aldosterongruppen.

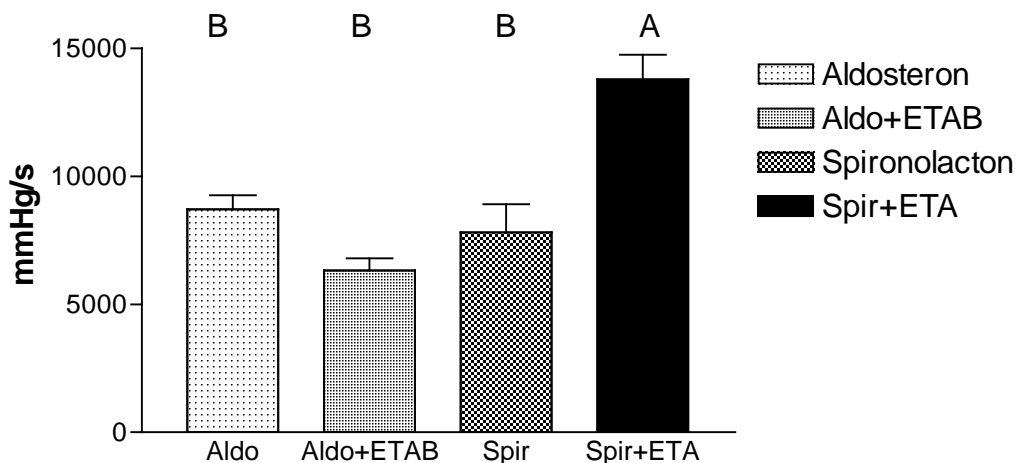


Abb.1.21: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel unter auxotonen Bedingungen. Eine zusätzliche ET_A -Antagonisierung steigerte die Werte gegenüber der reinen Spironolactongruppe sowie den beiden Aldosterongruppen signifikant.

Für die maximalen Druckabfallgeschwindigkeiten ergab sich für die Werte ein zu den maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeiten analoges Verhältnis (Aldosteron $3744 \pm 329,9$ mmHg/s; Aldo ET_{AB} $2770 \pm 378,8$ mmHg/s; Spironolacton $3478 \pm 613,3$ mmHg/s; Spir ET_A $6420 \pm 869,9$ mmHg/s).

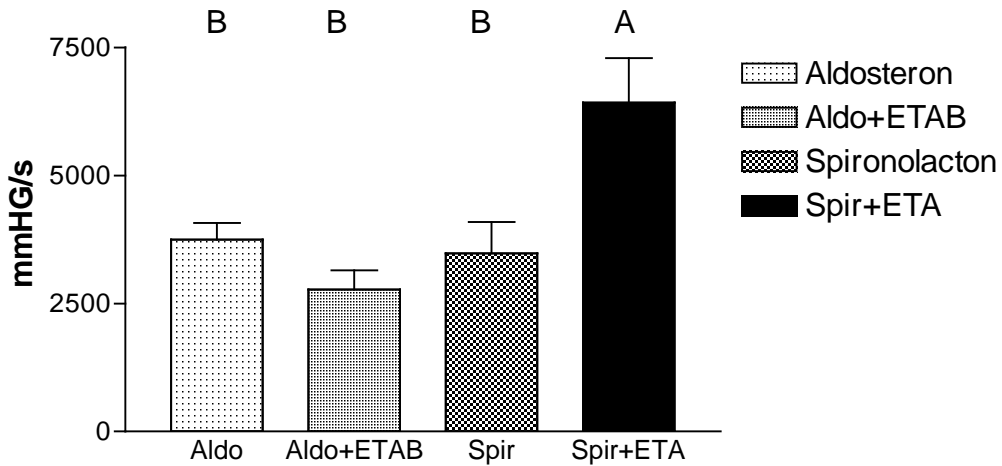


Abb.3.22: Maximale Druckabfallgeschwindigkeiten im linken Ventrikel unter auxotonen Bedingungen. Hier zeigen sich analog zu den Druckanstiegsgeschwindigkeiten signifikant höhere Werte der Spironolactontiere mit zusätzlicher ET_A -Gabe gegenüber allen anderen Gruppen.

3.6.2 Unter isovolumetrischen Bedingungen

Die isovolumetrisch bei abgeklemmter Aorta erhobenen Daten bestätigen den bereits unter auxotonen Bedingungen abgezeichneten Trend.

Die maximal erreichte Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel lag bei der Gruppe mit Aldosteron und ET_{AB} -Antagonistengabe ($10980 \pm 858,0$ mmHg/s) geringfügig unter der Aldosterongruppe ($11590 \pm 617,3$ mmHg/s).

Eine zusätzliche Behandlung mit ET_A -Antagonist (15390 ± 1313 mmHg/s) zeigte deutlich höhere Druckanstiegsgeschwindigkeiten als alleinige Spironolactongabe ($11470 \pm 626,1$ mmHg/s).

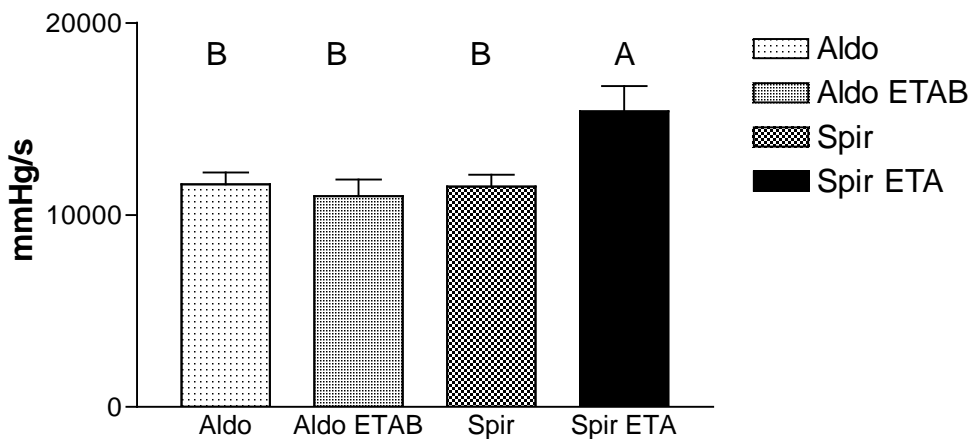


Abb.3.23: Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel unter isovolumetrischen Bedingungen. Analog zu den auxotonen Ergebnissen zeigt die zusätzliche ET_A -Antagonisierung bei den Spironolactontieren eine signifikante Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit gegenüber den anderen Gruppen.

Auch die maximal erreichten Druckabfallgeschwindigkeiten lagen bei der Aldosteron+ET_{AB}-Antagonistengruppe (5343±456,7 mmHg/s) gering unter der Aldosterongruppe (6273±364,1 mmHg/s) sowie bei der Spironolacton+ET_A-Antagonistengruppe (8578±627,4 mmHg/s) deutlich über den in der reinen Spironolactongruppe erreichten Werten (5762±412,8 mmHg/s).

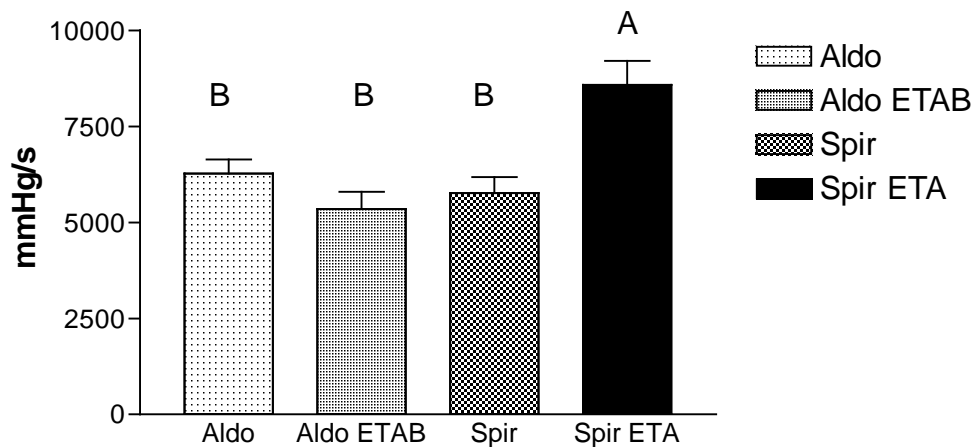


Abb.3.24: Maximale Druckabfallgeschwindigkeiten im linken Ventrikel unter isovolumetrischen Bedingungen. Auch hier erreicht die Spironolactongruppe mit ET_A-Blockade signifikant höhere Werte als die restlichen Gruppen.

3.7 Die maximale Spannungsentwicklung im linken Ventrikel

Anhand der am Ende jeden Messversuchs aufgezeichneten Ruhedehnungskurve erfolgte mit Hilfe des Kugelmodells die Umrechnung der Druckänderungsgeschwindigkeiten in die mittlere Wandspannungsentwicklung im linken Ventrikel. Hierdurch lässt sich die querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit unabhängig von der jeweiligen Ventrikelgeometrie beurteilen. Die Werte wurden anhand des dickwandigen Kugelmodells für den linken Ventrikel aus Druck, Innenradius und Wanddicke bestimmt.

In den aldosteronbehandelten Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Spannungswerten. Die erreichten Maximalwerte lagen für Aldosteron+ET_{AB}-Antagonist niedriger als in der Aldosterongruppe.

Bei den Spironolactontieren erreichten die Tiere mit zusätzlicher ET_A-Antagonistenbehandlung signifikant höhere maximale Wandspannungen.

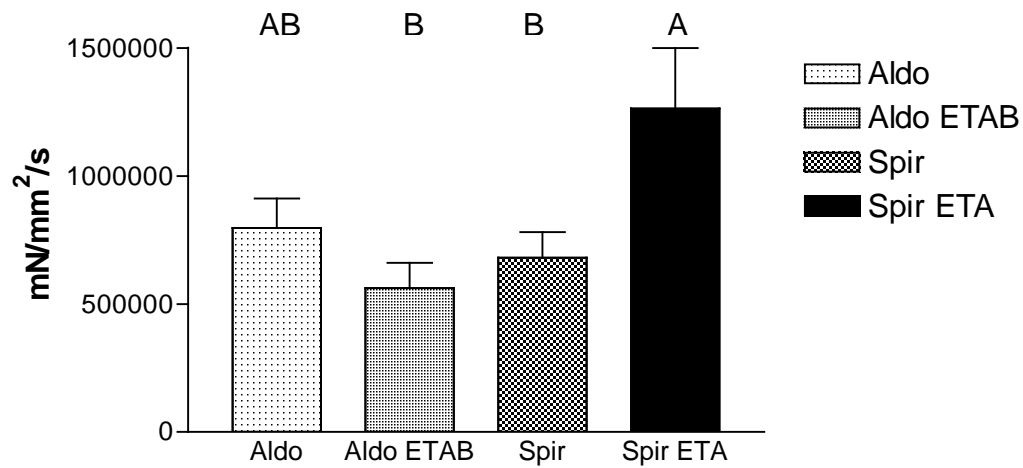


Abb.3.25: Maximale auxotone Wandspannungsentwicklung im linken Ventrikel. Die Gruppe mit zusätzlicher ET_A-Antagonisierung zur Spironolactongabe erreichte signifikant höhere Werte. Die zusätzliche ET_{AB}-Gabe senkte die Werte gegenüber reiner Aldosterongabe nicht signifikant

3.8 Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels

Am Ende des jeweiligen Versuches wurde für jedes Tier die diastolische Minimalkurve= Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels aufgezeichnet.

Diese erlaubt die Beurteilung der passiven Dehnbarkeit der Herzkammer in der Diastole, wobei die Dehnbarkeit mit zunehmendem intraventrikulären Volumen abnimmt.

Die Werte wurden zudem zur Darstellung der unter auxotonen und isovolumetrischen Bedingungen erhobenen Messdaten in Abhängigkeit von der diastolischen Ausgangslage verwendet.

Die Kurve der reinen Aldosterongruppe ist für höhere Volumina nach links verschoben, d.h. bei gegebenem enddiastolischem Volumen sind höhere Drücke notwendig.

Auch die maximalen Füllungsdrücke liegen bei der reinen Aldosterongabe über den bei zusätzlicher ET_{AB} -Gabe erreichten Werte.

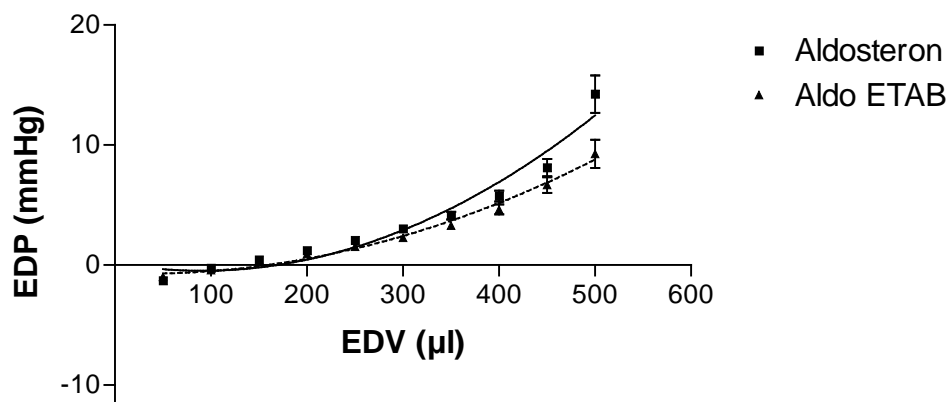


Abb.3.26: Gemittelte Ruhedehnungskurven des linken Ventrikels. Die Kurve bei alleiniger Aldosterongabe ist für höhere enddiastolische Volumina in den Bereich höherer enddiastolischer Drücke verschoben.

Die Gruppe mit reiner Spironolactongabe ist gegenüber der Spironolacton+ ET_A-Antagonistengruppe nach links in den Bereich größerer Drücke für gegebene Ventrikelvolumina verschoben.

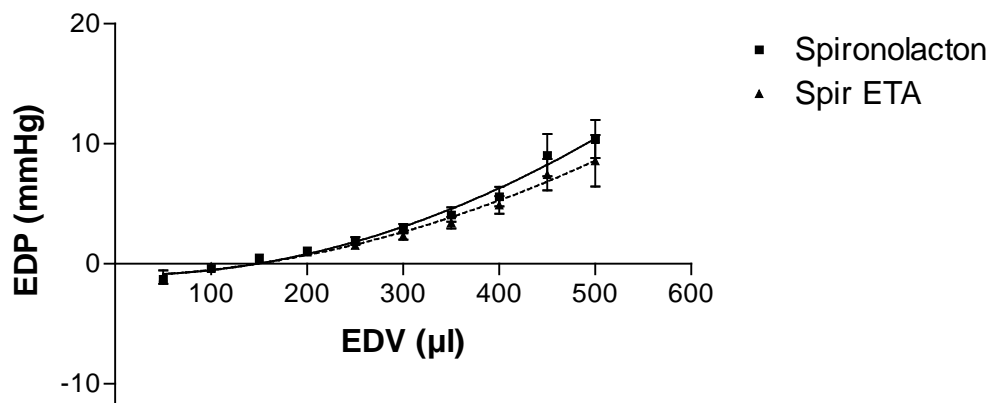


Abb.3.27: Gemittelte Ruhedehnungskurven für den linken Ventrikel. Auch die Werte bei reiner Spironolactongabe sind für größere Volumina in den Bereich höherer enddiastolischer Drücke nach links verschoben.

3.9 Diastolische Wandspannung

Nach dem Gesetz von Laplace verhalten sich für einen kugelförmigen Körper die pro Flächeneinheit wirkenden Kräfte proportional zum Radius sowie umgekehrt proportional zur Wanddicke.

Unter Annahme eines Kugelmodells für den linken Ventrikel wurden aus den Daten der Ruhedehnungskurven anhand des Laplace'schen Gesetzes entsprechende Wandspannungen berechnet.

In Abb.3.28 sind die Werte gegen den enddiastolischen Ventrikeldruck aufgetragen.

Bei den Tieren mit Aldosteron und ET_{AB} -Antagonisten-Medikation liegen die bei gegebenem Druck gemessenen diastolischen Wandspannungen im Verlauf nur geringfügig niedriger als in der reinen Aldosterongruppe, wobei in der reinen Aldosterongruppe insgesamt höhere Ausgangsdrücke und dabei eine höhere maximale diastolische Wandspannung erreicht wird.

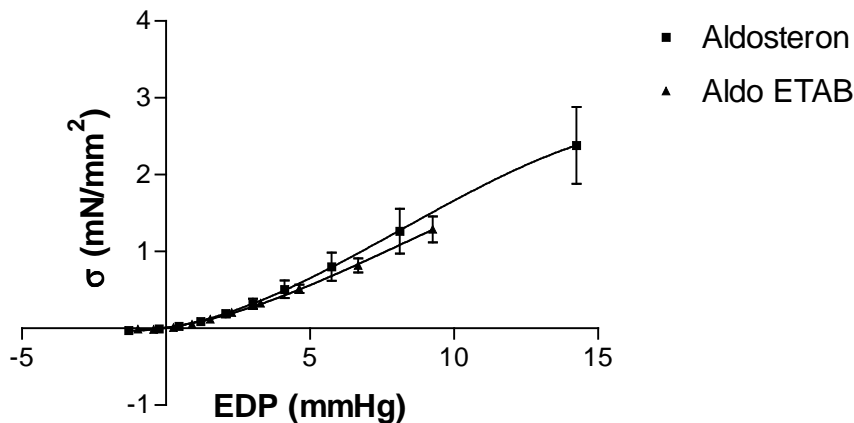


Abb. 3.28: Passive Wandspannung in Abhängigkeit vom enddiastolischen Druck. Die reine Aldosteronkurve ist nur geringfügig nach rechts verschoben und erreicht insgesamt höhere Wandspannungen.

Bei der Gruppe mit ET_A -Rezeptorblockade zur Spironolactonmedikation verlaufen die Mittelwertskurven annähernd kongruent. Für höhere enddiastolische Drücke verläuft die Wandspannungskurve der Spironolactontiere etwas steiler, auch werden dort insgesamt höhere Druck- sowie Wandspannungswerte erreicht.

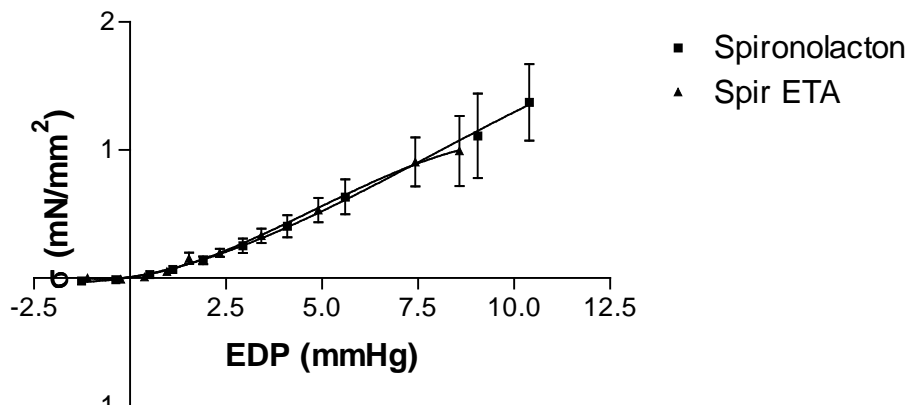


Abb. 3.29: Passive Wandspannung in Abhängigkeit vom enddiastolischen Druck. Die beiden Kurven verlaufen annähernd kongruent.

3.10 Korrelative Darstellung der isovolumetrischen Maximalkurven in Abhängigkeit von der diastolischen Ausgangslage

3.10.1 Isovolumetrische Druckmaxima in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen

Über den Frank-Starling-Mechanismus kommt es bei abgeklemmter Aorta unter isovolumetrischen Messbedingungen zu einem positiv inotropen Effekt, der bei weiter steigender Vordehnung wieder abnimmt.

Über die aufgezeichneten Ruhedehnungskurven wurde die Darstellung der isovolumetrisch gemessenen Daten in Abhängigkeit von den enddiastolischen Ausgangsbedingungen möglich.

Die Druckkurven der Aldosterongruppen verlaufen für kleine Ausgangsvolumina annähernd parallel, wobei die Kurve der gemittelten Maximaldrücke für die reine Aldosterongruppe bei gegebenen enddiastolischen Volumina in den Bereich höherer Drücke nach links verschoben ist. Bei höheren Ausgangsdrücken verlaufen die Kurven deckungsgleich, bei zusätzlicher ET_{AB} -Antagonistengabe werden dabei insgesamt höhere enddiastolische Ausgangsvolumina und etwas höhere Maximaldrücke erreicht.

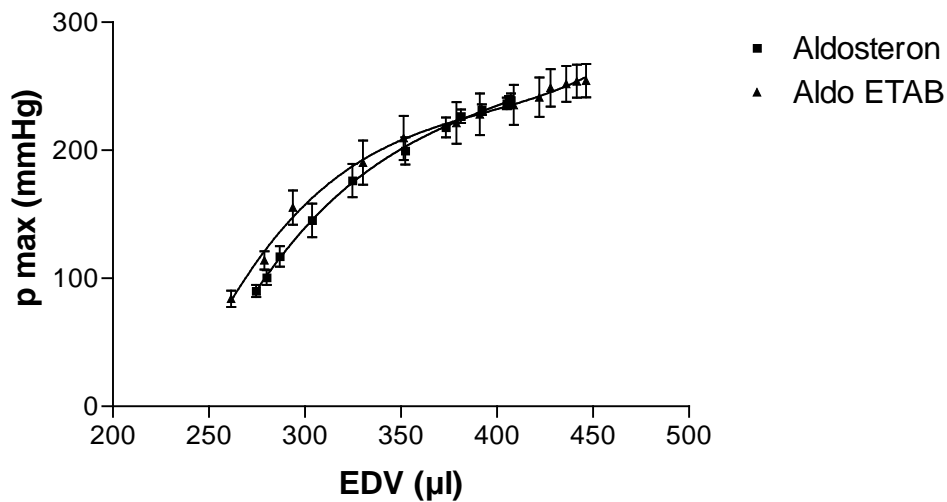


Abb.3.30: isovolumetrische Maximaldrücke im linken Ventrikel (Pmax) in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen (EDV)

Die Kurven der beiden Spironolactonkurven verlaufen annähernd parallel, wobei die Kurve bei Spironolacton mit zusätzlicher ET_A -Rezeptorantagonistengabe deutlich nach rechts in den Bereich größerer diastolischer Ausgangsvolumina verschoben ist.

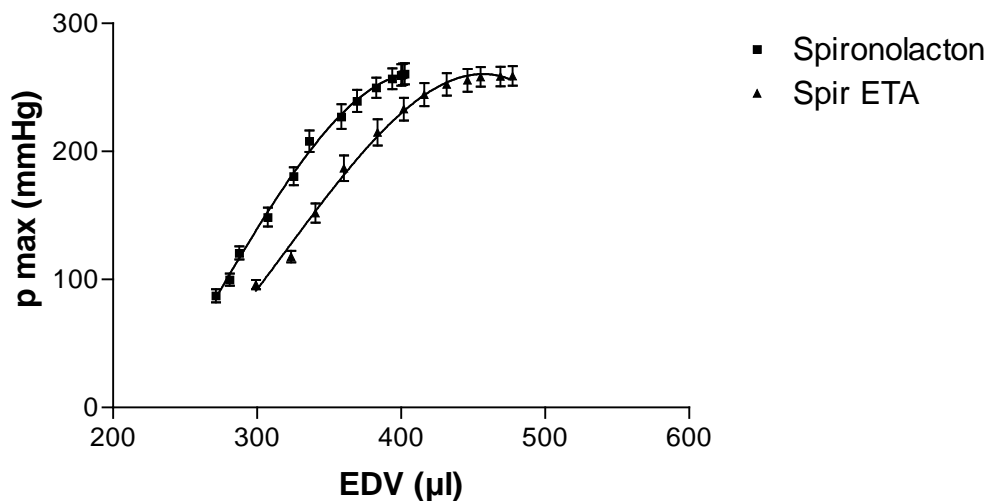


Abb.3.31: isovolumetrische Maximaldrücke im linken Ventrikel (Pmax) in Abhängigkeit vom enddiastolischen Volumen (EDV). Die zusätzliche ET_A -Blockade verschiebt die Kurve in den Bereich größerer diastolischer Ausgangsvolumina.

3.10.2 Abhängigkeit der maximalen isovolumetrischen von der diastolischen Wandspannung

Die Abb. 3.26 zeigt die Aufzeichnung der maximalen systolischen von der diastolischen Wandspannung des linken Ventrikels, was einen weitgehend von der Ventrikelgeometrie unabhängigen Vergleich der isovolumetrischen Daten erlaubt.

Bei kleiner diastolischer Ausgangsspannung verlaufen die Kurven der Aldosterongruppen parallel mit einer geringen Linksverschiebung der Kurve für aldosteronbehandelte Tiere in den Bereich höherer Maximalspannungen.

Im Bereich größerer Ausgangsspannungen verläuft die reine Aldosterongruppe steiler als die Aldosteron+ET_{AB}-Antagonistengruppe und erreicht insgesamt höhere Maximalspannungen.

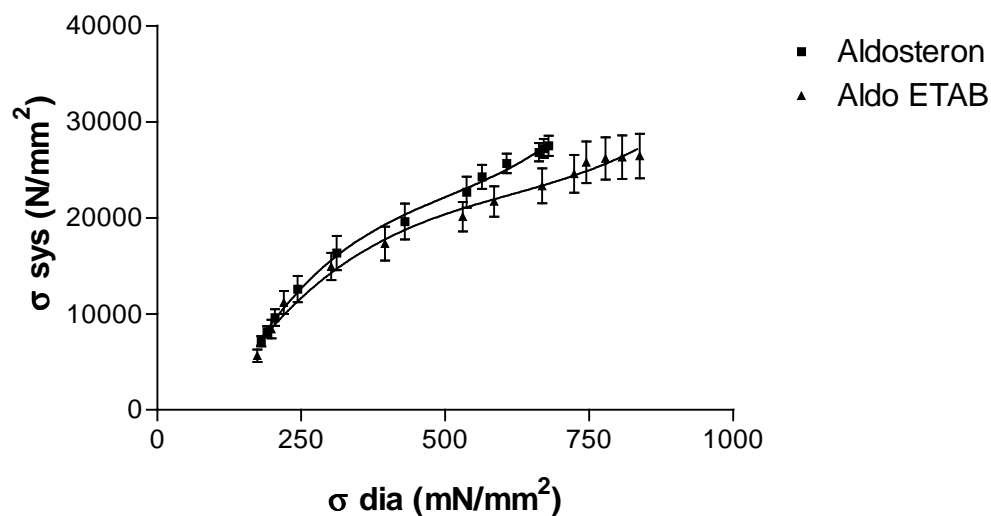


Abb. 3.32: Isovolumetrische systolische maximale Wandspannung (σ_{sys}) in Abhängigkeit von der mittleren diastolischen Wandspannung (σ_{dia}). Bei reiner Aldosterongabe verläuft die Kurve im Bereich höherer Ausgangsspannungen etwas steiler als bei zusätzlicher ET_{AB}-Gabe und erreicht höhere Maximalspannungen.

In den Spironolactongruppen verläuft die Maximalspannungskurve für die Gruppe mit zusätzlicher ET_A -Antagonistengabe über den gesamten diastolischen Ausgangsbereich links von der Kurve der reinen Spironolactontiere im Bereich höherer Maximalspannungen.

Mit zunehmender Vordehnung verläuft die Kurve bei alleiniger Spironolactonmedikation zudem flacher, bei zusätzlicher ET_A -Rezeptorblockade steigen die Maximalspannungen dagegen zunächst konstant weiter an. Die Maximalwerte sind bei reiner Spironolactongabe deutlich in den Bereich höherer diastolischer Wandspannungen verschoben.

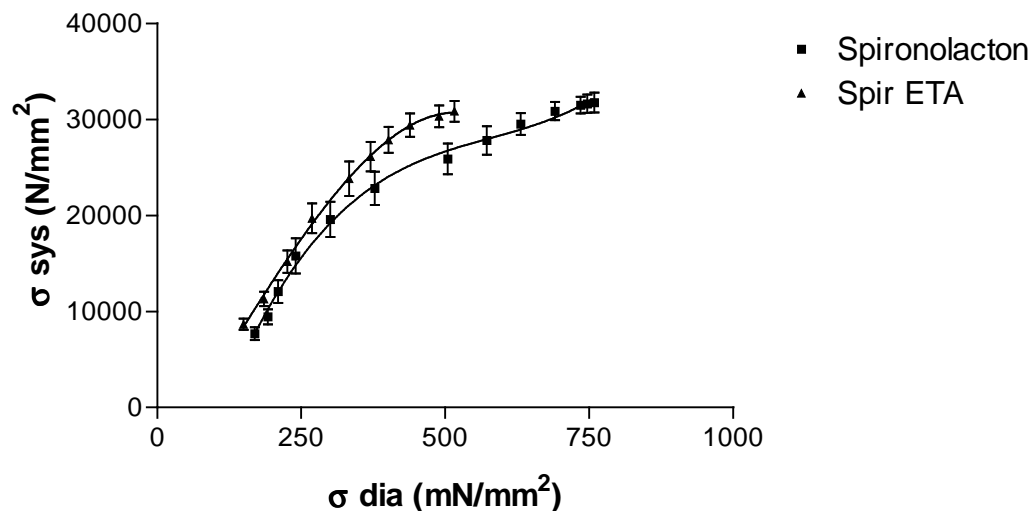


Abb. 3.33: Isovolumetrische systolische maximale Wandspannung (σ_{sys}) in Abhängigkeit von der mittleren diastolischen Wandspannung (σ_{dia}). Bei alleiniger Spironolactongabe flacht der Kurvenverlauf mit zunehmender Vordehnung ab.

3.10.3 Isovolumetrische Spannungsentwicklung in Abhängigkeit der diastolischen Wandspannung

Zur Normierung bezüglich der unterschiedlichen Ventrikelgeometrien erfolgte wiederum die Umrechnung der Druckentwicklung in Spannungsentwicklung im linken Ventrikel unter isovolumetrischen Bedingungen.

Die maximalen Spannungsanstiegsgeschwindigkeiten verlaufen zunächst in beiden Aldosterongruppen parallel. Für höhere diastolische Ausgangsspannungen verlaufen die Kurven in der reinen Aldosterongruppe steiler und erreichen insgesamt höhere maximale Geschwindigkeiten der Spannungsentwicklung.

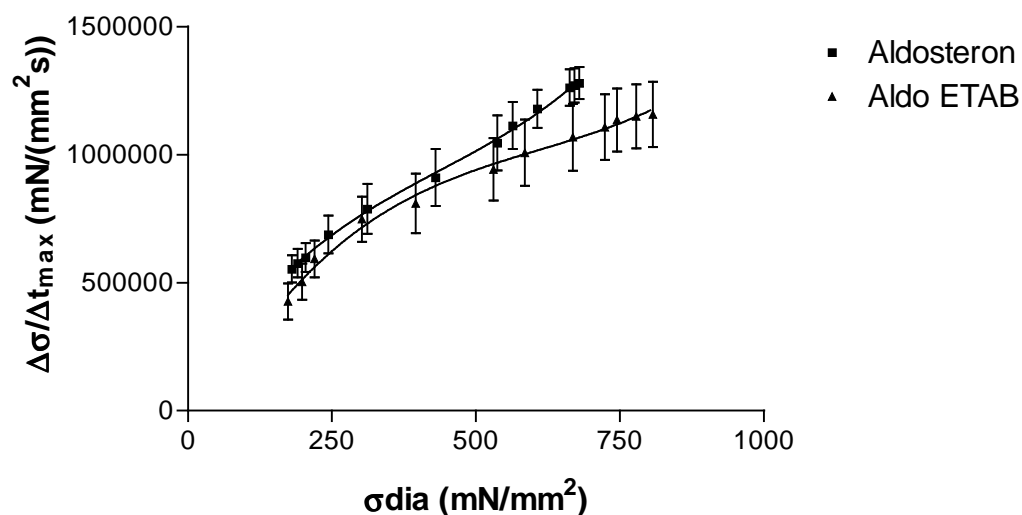


Abb.3.34: Maximale Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung im linken Ventrikel unter isovolumetrischen Bedingungen in Abhängigkeit von der diastolischen Wandspannung. Die Aldosteronkurve verläuft für höhere diastolische Ausgangsspannungen steiler und erreicht höhere Maximalwerte.

Auch die Kurve der Spironolacton+ET_A-Antagonistentiere verläuft wieder deutlich nach links verschoben im Bereich höherer Maximalgeschwindigkeiten.

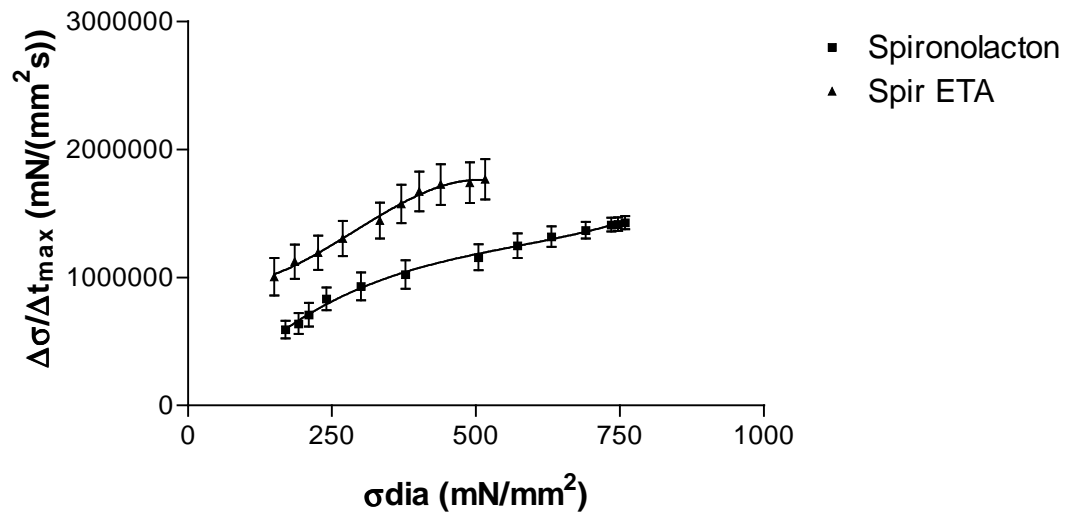


Abb.3.35: Maximale Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung im linken Ventrikel unter isovolumetrischen Bedingungen in Abhängigkeit von der diastolischen Wandspannung. Die Spironolactonkurve ist bei zusätzlicher ET_A-Gabe deutlich in den Bereich höherer Maximalgeschwindigkeiten verschoben.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 *Arterieller Blutdruck*

Durch eine verminderte Kochsalzzufuhr kann der Blutdruckanstieg bei nephrektomierten Ratten trotz Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) verhindert werden (71;96;247), was auch frühere Versuche unserer Arbeitsgruppe bestätigten.

Selbst eine exogene Aldosteronzufuhr führt bei natriumarmer Ernährung zu keiner Blutdruckerhöhung und die Volumenbelastung bleibt gering (31).

Auch die normalerweise bei Aldosteronadministration beobachtete Herzhypertrophie ist bei einer verminderten Kochsalzzufuhr nicht mehr festzustellen. Somit sollten in diesem Modell mit natriumarmer Ernährung kardiomorphologische Veränderungen erfassen werden, welche sich weitgehend nicht sekundär aus Hypertonie und Volumenüberlastung entwickelt haben.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich kaum Unterschiede in den systolischen arteriellen Carotisdrücken zwischen den Gruppen für Aldosteron und Spironolacton. Lediglich der diastolische Systemdruck wurde durch Spironolactongabe signifikant gesenkt.

Allgemein zeigte sich in anderen Studien selbst mit Normalkost durch eine Spironolactonmedikation nur geringe Effekte auf den Blutdruck (15). Dies änderte sich auch nicht bei zusätzlicher Aldosteronmedikation (29;248).

Eine ET_{AB} -Rezeptorblockade führte bei den Aldosterontieren zu einer signifikanten Senkung des systolischen und des diastolischen Druckes sowie des berechneten peripheren Widerstandes.

Auch andere Forschergruppen fanden bei ET_{AB} -Antagonisierung eine Senkung des Blutdruckes (18;21;24;25), bzw. eine Verhinderung der systemischen Vasokonstriktion (19).

Die ET_A -Rezeptorblockade bei den Spironolactongruppen senkte hingegen den systolischen und diastolischen Blutdruck nur minimal.

Auch Pollock und Polakowski (170) fanden keinen drucksenkenden Effekt einer ET_A-Antagonisierung, andere Studien zeigten eine Verminderung des Systemdruckes (18;21;169).

Der berechnete vaskuläre Widerstand lag dabei für Spironolacton unter dem der Aldosterontiere und wird von zusätzlicher ET_A-Rezeptor-Antagonisierung nur noch leicht weiter gesenkt. Aldosteron führt zu einer Erhöhung des peripheren vaskulären Widerstandes, wie von Duprez auch für das Tiermodell bei Ratten nachgewiesen wurde (53). Diese Beobachtungen waren in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht statistisch signifikant.

Durch ET_A-Antagonisierung wurde auch in anderen Studien eine Erweiterung der peripheren Gefäße sowie eine Erhöhung der endothelabhängigen Relaxation nachgewiesen (45).

4.1.2 Herzgewichte

Verschiedene Studien beschrieben, dass Aldosteron die Entstehung einer Herzhypertrophie und Fibrose vermittelt (830;199;253;254). Weiter wurde gezeigt, dass eine Aldosteroninfusion in Kombination mit exzessiver Salzzufuhr eine blutdruckunabhängige kardiale Hypertrophie und Fibrose bedingt (251).

Gesichert ist damit eine wichtige Rolle von Aldosteron bei der Entwicklung einer Herzhypertrophie und Fibrose.

Sato et al zeigten eine Korrelation zwischen Aldosteronplasmaspiegel und Herzhypertrophie unabhängig vom jeweiligen Systemdruck (201).

Auch frühere Studien belegten, dass die linksventrikuläre Hypertrophie bei Niereninsuffizienz nicht allein durch eine gleichzeitig bestehende Hypertonie erklärt werden kann (84;173).

In neuerer Zeit wurden immer mehr auch klassische Mineralocorticoidrezeptoren (MR) in nicht epitheliale Gewebe wie Gehirn und Herz beschrieben (149;166), sowie Hinweise für eine lokale Aldosteronproduktion im insuffizienten Herzen geliefert (94). Diese können dann in paracrin oder autocrin Weise wirken (95;140;189;208;216;218;149) und Hinweise auf das Bestehen eines endogenen RAAS im Herzen geben (115;147;163;203).

Dabei könnte der hypertrophierende Effekt von Aldosteron auf das Herz eine direkte Wirkung über kardiale MR reflektieren (26;181;236;252).

Auch ein direkter Aldosteroneffekt auf die Kollagensynthese über nicht klassische MR auf Myofibroblasten, der zu Hypertrophie und Fibrose führt, wurde von Rossi et al beschrieben (186).

Ratten mit Aldosteroninfusion in Kombination mit einer salzarmen Diät zeigten jedoch normale Ratios von Herzgewicht/Körpergewicht. Zudem konnte keine Entwicklung einer Fibrose nachgewiesen werden (31).

Auch in der vorliegenden Arbeit ergaben sich keine Unterschiede im absoluten Herzgewicht in den unterschiedlichen Gruppen.

Setzt man die Herzgewichte in Relation zum jeweiligen Körpergewicht ergeben sich für die Tiere mit ET_{AB}-Antagonist in der Aldosterongruppe deutlich niedrigere Werte. Da jedoch diese Tiere eine deutliche Natriumretention zeigten sowie ein deutlich erhöhtes Körpergewicht, können die niedrigeren Werte auch über eine vermehrte Wasserretention und konsekutiv erhöhtes Körpergewicht zustande kommen.

4.1.3 Herzdynamik

4.1.3.1 Herzzeitvolumen

Das pro Schlag aus dem Ventrikel ausgeworfene Volumen hängt von der Vorbelastung, Nachlast und Kontraktilität des Ventrikels, sowie der koordinierten Ventrikelfunktion ab. Die Beurteilung der Austreibungsphase erlaubt dabei Rückschlüsse auf die Pumpfunktion des Herzens.

Ein Abfall der Förderleistung tritt aber erst spät im Verlauf der Entwicklung einer Herzinsuffizienz auf. Bereits zu einem relativ frühen Zeitpunkt zeigt sich jedoch eine beginnende diastolische Dysfunktion mit dem Anstieg des enddiastolischen Volumens oder Druckes (100).

Trotz signifikanter Unterschiede in den Schlagvolumina zeigten sich bei uns keine signifikanten Änderungen der berechneten Herzzeitvolumina.

Bei ebenfalls nicht signifikant differierenden Herzfrequenzen ergab sich bei Aldosteroninfusion das niedrigste Herzzeitvolumen, welches durch zusätzliche ET_{AB} -Blockierung gesteigert wurde. Dieser Effekt ist vor allem durch den signifikant geringeren peripheren Widerstand, gegen den die ET_{AB} -Tiere das Blut auswerfen, sowie das signifikant geringere Schlagvolumen der Aldosterontiere erklärbar.

Obwohl dies unlogisch erscheint, da ja vor allem auch die Vasodilatation durch den ET_B -Rezeptor vermittelt ist, wird es durchaus eindrücklich wenn man bedenkt, dass in verschiedenen pathologischen Zuständen auch der ET_B -Rezeptor an der Kontraktion peripherer Gefäße beteiligt ist (42;68;79;134;143). Dies ist unter anderem auch bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion der Fall (44).

Die Spironolactontiere zeigen trotz relativ hohem peripheren Widerstand höhere Herzzeitvolumina als die Aldosterontiere. Bei nicht signifikant geänderter Herzfrequenz ist dies durch das statistisch signifikant höhere Schlagvolumen der Spironolactontiere zu erklären. Durch zusätzliche ET_A -Antagonisierung wurde das Herzzeitvolumen nochmals gesteigert, wobei hier der periphere Widerstand wieder etwas geringer lag. Innerhalb der beiden Spironolactongruppen gab es keine signifikant nachweisbaren Unterschiede für Herzfrequenz, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und peripheren Widerstand.

Die Beurteilung der Austreibungsphase erlaubt zwar Aussagen über die Pumpfunktion des Herzens, nicht jedoch über die Kontraktilität des Myokards. Es können auch trotz beginnender Kontraktilitätsveränderungen normale Herzminutenvolumina gefördert werden. Dies geschieht dann allerdings bei vergrößertem enddiastolischem Volumen oder Druck.

4.1.3.2 Kontraktilität

Bei der Betrachtung der Herzdynamik steht die Pumpfunktion im Vordergrund. Im Zustand der Herzinsuffizienz kann vom Herzen keine adäquate Blutzirkulation mehr aufrechterhalten werden. Allerdings bedeutet nicht jede Kontraktilitätsminderung eine klinisch manifeste Insuffizienz.

Somit muss unterschieden werden zwischen hämodynamisch und muskelphysiologisch begründeter Definition der Herzmuskelinsuffizienz.

Kontraktilität oder inotroper Zustand beschreibt dabei die Fähigkeit des Ventrikels, Kraft zu entwickeln.

Als ein Primärparameter zur Beurteilung der Kontraktilität wurde in dieser Arbeit die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt \max$) eingesetzt.

Um auch bei veränderter Herzgeometrie von der Leistungsfähigkeit des Gesamtventrikels auf die querschnittsbezogene Leistungsfähigkeit schließen zu können, erfolgte die Umrechnung der Druck-Volumen-Beziehungen in Längenspannungsrelationen. Die Geschwindigkeit der intraventrikulären Spannungsentwicklung war damit weiterer Hauptzielparameter.

Beim Menschen tritt die systolische Dysfunktion, welche unter anderem durch verminderte $dp/dt \max$ gekennzeichnet ist, erst relativ spät in der Entwicklung der Herzinsuffizienz auf.

In der Vorliegenden Arbeit zeigten sich bei den Tieren mit Aldosteron und zusätzlicher ET_{AB} -Antagonisierung einen nicht statistisch signifikanten Abfall der $dp/dt \max$.

Es gibt insgesamt nur wenige Angaben in der Literatur zur Kontraktilitätsveränderung durch ET_{AB} -Rezeptorantagonisten.

Beim Menschen erhöhte in Studien mit Bosentan dieser nichtselektive ET_{AB} -Antagonist den cardiac index (98), bzw. den cardiac output bei Herzinsuffizienz.

Andere Studien mit Bosentan bei Ratten und Hunden mit Herzinsuffizienz zeigten eine verbesserte linksventrikuläre Funktion (61;138;145;192).

Entgegen dieser Erwartungen fiel in der vorliegenden Studie dp/dt max bei ET_{AB} -Antagonisierung leicht ab.

Zusammen mit der Verminderung von dp/dt min als Parameter der aktiven Relaxation deutet dies auf eine vermehrte Herzhypertrophie dieser Tiere, da bei einer linksventrikulären Hypertrophie die aktive Relaxation vermindert ist (100).

In dieser Gruppe könnte sich wie zuvor beschrieben eine erhöhte Volumenüberlastung durch die vermehrte Natriumretention entwickelt haben und damit sekundär negative Folgewirkungen wie Fibrosierung und linksventrikuläres Remodeling auftreten (10;50;122;123).

Weiter beschreibt Klug die systolische Dysfunktion mit verminderter dp/dt max proportional zum Grad einer bestehenden Hypertrophie (101).

Da die Tiere der ET_{AB} -Gruppe trotz erhöhter Ventrikelgrößen keine Erhöhung der diastolischen Wandspannung zeigten, kann dies als Ausdruck einer kompensatorischen Hypertrophie gewertet werden.

Auch unter isovolumetrischen Bedingungen zeigen sich ähnliche Ergebnisse mit verminderter systolischer Wandspannungsentwicklung.

Bei den Spironolactontieren zeigte die zusätzliche ET_A -Rezeptorblockade eine signifikante Zunahme von dp/dt max sowohl auxoton als auch isovolumetrisch.

Für ET_A -Antagonisten ist zwar durchaus eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion beschrieben (61;192), doch kann dieser nicht alleine für die massive Verbesserung der Kontraktilität gegenüber alleiniger Spironolactongabe angesehen werden.

Auffällig ist bei den Spironolactontieren der hohe Aldosteronplasmaspiegel, welcher durch ET_A -Antagonisierung signifikant gesenkt werden konnte.

Dies deutet auf direkte Effekte des Plasmaaldosteronspiegels auf die linksventrikuläre Funktion hin, die in unserer Gruppe zumindest teilweise nicht von Spironolacton geblockt wurden.

Hinweise auf noch nicht näher spezifizierte Effekte von Aldosteron, welche von Spironolactongabe weitgehend unbeeinflusst blieben, gaben schon einige vorherige Studien (51;239;240). Weiter soll Aldosteron auch eine wichtige Rolle bezüglich einer direkten Wirkung auf kardiale Zellen spielen (252).

Weitere Studien mit Spironolacton zeigten, dass die Medikation weniger positive Effekte hatte, als verglichen mit den durch exogene Aldosteronzufuhr entstandenen negativen Effekten erwartet wurde. Erklärt wurden diese nicht geblockten Aldosteroneffekte über eine mögliche Aldosteronwirkung mittels zusätzlicher Rezeptoren, wie den durch Wehling et al beschriebenen Plasmamembran-gebundenen (239;240).

Damit liefert diese Studie Hinweise, dass auch bei der Ratte der ET_A-Rezeptor und nicht nur der ET_B-Rezeptor, wie bisher postuliert (184), in die Regulation der Aldosteronausschüttung involviert ist.

Beim Menschen wurde durch Rossi auch zuvor schon eine Regulation der Aldosteronausschüttung sowohl über den ET_A-als auch ET_B-Rezeptor beschrieben (184).

4.1.4 Diastolische Ausgangslage

Eine wichtige Rolle bei der Beurteilung der Verkürzung bzw. Spannungsentwicklung im Herzmuskel spielt die Vordehnung und damit die Ausgangslänge der Muskelfasern.

4.1.4.1 Ruhe –Dehnungskurve

Am isolierten Muskel konnten durch passive Dehnung und Bestimmung der resultierenden Längenänderung Rückschlüsse auf die elastischen Eigenschaften gezogen werden.

Dabei ist die Dehnbarkeit des Myokards nicht konstant, sondern nimmt mit fortschreitender Dehnung immer weiter ab.

Bei der Beurteilung des Ventrikels muss gegenüber dem Modell der einzelnen Myokardfaser außer den Materialeigenschaften des Muskels auch der Radius und die Wanddicke berücksichtigt werden.

Da der enddiastolische Druck bei unterschiedlicher Ventrikelgeometrie zur Beurteilung der passiven Vordehnung nur bedingt verwertbar ist, wurden aus Druck, Innenradius und Wanddicke die diastolische Wandspannung als Druck pro Flächeneinheit berechnet.

Dies liefert einen unabhängigen Parameter der diastolischen Ausgangslage in der Beurteilung der myokardialen Leistungsfähigkeit.

Bei den Aldosterontieren zeigt sich in der ET_{AB} -Gruppe eine Rechtsverschiebung der Ruhedehnungskurve, d.h. die Ventrikel zeigen eine gewisse Dilatation. Da jedoch die diastolische Wandspannung dabei nicht erhöht ist, muss von einer kompensatorischen Hypertrophie der Ventrikelwände ausgegangen werden.

Auch die Ruhedehnungskurve der Spironolacton+ ET_A -Tiere ist, wenn auch nur minimal, in den Bereich größerer Volumina bei gleichem enddiastolischen Druck verschoben. Hier zeigt sich jedoch gleichzeitig eine Zunahme der Wandspannung als Ausdruck einer erhöhten Wandbelastung, welche nicht durch Hypertrophie ausgeglichen wurde.

4.1.5 Isovolumetrische Maxima

Als wichtige Grundeigenschaft des Myokards gilt die Abhängigkeit der Verkürzung und Spannungsentwicklung des Herzmuskels von der Vordehnung, welche als Frank-Starling Mechanismus bekannt ist (90;99) .

Dabei geht der Einfluss der diastolischen Ausgangslage als Vordehnung in die Berechnungen ein.

Durch Abklemmen der Aorta ascendens wird der Ventrikel bei zunehmendem Schlagvolumen vom arteriellen Kreislauf entkoppelt, die so erhobenen Werte sind damit weitgehend unabhängig von der Nachlast.

Durch die isovolumetrischen Messkurven lässt sich mittels Bestimmung des maximal erreichten linksventrikulären Druckes die maximale Ventrikelleistungsfähigkeit und dessen Kontraktilitätszustand bestimmen.

Als Maß der Arbeitskapazität des linken Ventrikels gilt dabei die Distanz zwischen Minima- und Maximakurve (256).

Die zusätzliche ET_{AB} -Antagonisierung führte bei den Aldosterontieren zu einer leichten Verschiebung der Maximaldrücke in den Bereich kleinerer enddiastolischer Volumina. Eine ET_A -Rezeptorblockade führte bei den Spironolactontieren zu einer Rechtsverschiebung hin zu größeren Volumina, d.h. es ist ein größeres enddiastolisches Volumen notwendig, um eine optimale Druckentwicklung zu erreichen.

Nach Umrechnung der Daten in Spannungswerte zeigt sich bei gegebener Ausgangswandspannung, dass die systolische Wandspannung der reinen Aldosterontiere insgesamt, insbesondere mit steigender diastolischer Ausgangsspannung, zur Entwicklung gleicher systolischer Wandspannungen leicht geringere Ausgangsspannungen gegenüber der ET_{AB} -geblockten Gruppe benötigt.

Bei den Spironolactontieren ist bei zusätzlicher ET_A -Blockade die systolische Wandspannung bei gegebener Ausgangsspannung insbesondere im Bereich größerer Ausgangsspannungen erhöht. Dies zeigt hier nochmals einen positiv inotropen Effekt.

Direkte Rückschlüsse auf kontraktile Elementarprozesse sind jedoch nicht möglich, da die Dichte der kontraktilen Elemente zwischen den Tiergruppen möglicherweise differieren (242).

Zur Verbesserung der Beurteilung der myokardialen Leistungsfähigkeit unter isovolumetrischen Bedingungen ist die Analyse zeitabhängiger Parameter sinnvoll (91).

Hier führt eine zusätzliche ET_{AB} -Blockade bei den Aldosterontieren zu einer leichten Verschlechterung der isovolumetrischen Spannungsentwicklung, was sich im Bereich höherer Ausgangsspannungen verstärkt.

Eine deutliche Verbesserung der Spannungsentwicklung zeigt sich bei zusätzlicher ET_A -Blockade bei den Spironolactontieren.

5 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigten sich erstaunlich geringe Unterschiede in der hämodynamischen Funktion zwischen einer externen Aldosteronzufuhr und einer reinen Spironolactonmedikation ohne zusätzliche Aldosteronzufuhr. Dies könnte darauf hinweisen, dass die erhobenen Parameter bei niereninsuffizienten Ratten durch Aldosteron über Rezeptoren beeinflusst wurden, welche hauptsächlich nicht von Spironolacton geblockt wurden.

Eindrücklich ist der signifikant positiv inotrope Effekt einer zusätzlichen ETA-Antagonisierung zur Spironolactongabe.

Diese Ergebnisse deuten auf einen direkten Einfluss des endogenen Plasmaaldosteronspiegels auf die linksventrikuläre Funktion hin, welcher nicht, oder zumindest nicht vollständig, durch das zugeführte Spironolacton geblockt wurde.

Weiter ist die Regulation der Aldosteronausschüttung auch über den ETA-Rezeptor zu postulieren, da die ET_A-Rezeptorblockade eine signifikante Senkung des Aldosteronplasmaspiegels bewirkt.

Eine ET_{AB}-Blockade bei zusätzlicher Aldosteronzufuhr zeigte einen gering negativ inotropen Effekt, welcher jedoch nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden konnte.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt hämodynamische Veränderungen unter Einbeziehung von Änderungen der Organgewichte und Serumparameter bei externer Zufuhr von Aldosteron und Spironolacton über 12 Wochen bei niereninsuffizienten 5/6 nephrektomierten Ratten auf. Verglichen wurden diese Werte mit zusätzlicher ET_{AB} -Rezeptorblockade zu der Aldosteronzufuhr sowie zusätzlicher ET_A -Blockade zur Spironolactongabe.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den absoluten Herzgewichten zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

In Relation zum jeweiligen Körpergewicht ergaben sich durch zusätzliche ET_{AB} -Blockade zur Aldosterongabe signifikant niedrigere Werte.

Dies ist auf das in die Berechnung einfließende erhöhte Körpergewicht zurückzuführen, welches bei deutlicher Natriumretention in dieser Gruppe evtl. auf eine vermehrte Wasserretention zurückzuführen ist.

Eine exogene Aldosteronzufuhr führt nach Studienlage bei gleichzeitiger natriumarmer Ernährung zu keiner Blutdruckerhöhung.

In dieser Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den arteriellen systolischen Carotisdrücken für Aldosteron und Spironolactonzufuhr, die diastolischen Werte waren bei Spironolacton signifikant niedriger.

Die ET_{AB} -Blockade zur Aldosteronzufuhr führte zu einer signifikanten Senkung des systolischen und diastolischen Carotisdruckes.

Bei zusätzlicher ET_A -Blockade ergaben sich in den Spironolactongruppen keine signifikanten Unterschiede.

Der berechnete periphere Widerstand wurde durch ET_{AB} -Antagonisierung zur Aldosterongabe signifikant gesenkt. Die Werte der Spironolactongruppe lagen nicht signifikant unter denen der Aldosterongruppe.

Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Herzfrequenzen sowie den berechneten Herzzeitvolumina.

Die Schlagvolumina waren in der reinen Aldosterongruppe signifikant niedriger. Die restlichen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in den Schlagvolumina.

Die zur Beurteilung der Kontraktilität herbeigezogenen Druckanstiegsgeschwindigkeiten waren in der Spironolactongruppe mit zusätzlicher ET_A -Antagonisierung unter auxotonen und isovolumetrischen Bedingungen signifikant gegen die anderen Gruppen erhöht. Eine ET_{AB} -Antagonisierung senkte gegenüber der reinen Aldosterongabe die Geschwindigkeiten nicht signifikant. Analog verhielten sich die Werte der linksventrikulären auxotonen Spannungswerte.

Ebenfalls analog ergaben sich in für die Spironolactontiere mit ET_A -Blockade signifikant höhere Relaxationsgeschwindigkeiten. Auch hier war der Abfall der Relaxationsgeschwindigkeiten durch zusätzliche ET_{AB} -Blockade in den Aldosterongruppen nicht statistisch signifikant.

In der Beurteilung der diastolischen Ausgangslage zeigten die Ruhedehnungskurven der Tiere mit ET_{AB} -Antagonisierung zur reinen Aldosterongabe eine gewisse Dilatation der Ventrikel. Bei gleichzeitig nicht erhöhter diastolischer Wandspannung deutet dies auf eine kompensatorische Ventrikelwandhypertrophie hin.

Auch die zusätzliche ET_A -Blockade zeigt in den Spironolactongruppen gegenüber reiner Spironolactongabe eine Verschiebung hin zu größeren Volumina. Da hier die diastolische Wandspannung erhöht ist, muss von einer erhöhten Wandbelastung ohne kompensatorische Hypertrophie ausgegangen werden.

In der Beurteilung der isovolumetrischen Maxima zeigte sich nochmals ein leicht negativ inotroper Effekt der zusätzlichen ET_{AB} -Blockade bei Aldosterongabe.

Die ET_A -Blockade zur Spironolactonzufuhr zeigte auch hier nochmals den bereits beschriebenen positiv inotropen Effekt.

7 Anhang

7.1 Tabellen

7.1.1 Organgewichte

7.1.1.1 Herzgewichte

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spironolacton	Spirono ETA
MW	1,168	1,152	1,126	1,151
SEM	0,02941	0,05130	0,06541	0,06679

7.1.1.2 Herzgewicht/Körpergewicht

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spironolacton	Spirono ETA
MW	3,769	3,026	3,803	3,480
SEM	0,1099	0,1157	0,2211	0,1896

7.1.1.3 Nierengewichte

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spironolacton	Spirono ETA
MW	1,880	2,111	1,706	1,745
SEM	0,04645	0,04892	0,03392	0,1110

7.1.2 Serumparameter

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spironolacton	Spirono ETA
Harnstoff				
MW	137,9	133,6	167,3	243,6
SEM	8,236	13,72	5,985	13,43
Kreatinin				
MW	0,600	0,7692	0,6333	1,025
SEM	0,01601	0,03279	0,01421	0,03286
Natrium				
MW	137,6	140,7	141,8	137,3
SEM	0,5005	0,4294	0,6723	0,9561
Kalium				
MW	7,869	7,738	7,808	7,636
SEM	0,3363	0,3087	0,4247	0,1965
Calcium				
MW	2,407	2,450	2,925	2,767

SEM	0,03847	0,03794	0,03509	0,03957
-----	---------	---------	---------	---------

7.1.3 Aldosteronwerte im Plasma

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spirolacton	Spiro ETA
MW	2731	2543	4274	2966
SEM	127,5	200,8	484,5	275,2

7.1.4 Arterieller Blutdruck

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spirolacton	Spiro ETA
systolisch	80,16	64,52	78,6	77,66
MW	4,112	4,358	5,657	3,221
SEM				
diastolisch				
MW	51,33	29,65	47,08	44,27
SEM	2,740	3,105	5,208	2,866

7.1.5 Herzfrequenz, Schlagvolumen und Ejektionsfraktion

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spirolacton	Spiro ETA
HF				
MW	350,7	239,2	348,0	320,9
SEM	18,02	16,58	16,11	13,85
SV				
MW	54,57	68,65	68,20	86,44
SEM	1,919	4,385	5,069	7,370
HZV berechnet				
MW	18,30	21,81	23,43	24,39
SEM	1,352	1,404	2,164	2,247
EF				
MW	24,89	26,63	29,60	32,84
SEM	2,736	3,271	2,508	2,353

7.1.6 Peripherer Widerstand

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spirolacton	Spiro ETA
MW	3,011	1,724	2,440	2,238
SEM	0,3390	0,1694	0,2633	0,3025

7.1.7 Linksventrikuläre Drücke

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spirolacton	Spiro ETA
LVSP max auxoton				
MW	86,23	78,09	83,76	93,15
SEM	3,845	6,009	6,342	4,664
LVSP max isovolumetrisch				
MW	239,1	259,4	257,9	258,9
SEM	5,304	13,60	7,712	7,644
LVEDP auxoton				
MW	2,124	1,577	1,600	2,067
SEM	0,1523	0,2167	0,1425	0,1772

7.1.8 Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeiten im linken Ventrikel

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spirolacton	Spiro ETA
Auxoton				
MW	8486	6908	7052	12840
SEM	550,9	743,7	901,8	1254
Isovolumetrisch				
MW	11890	11480	12200	14880
SEM	591,7	728,1	438,7	1326

7.1.9 *Maximale Druckabfallgeschwindigkeiten im linken Ventrikel*

	Aldosteron	Aldo ETAB	Spironolacton	Spiro ETA
Auxoton				
MW	3744	2629	3478	5122
SEM	329,9	373,4	613	345,1
Isovolumetrisch				
MW	6273	5343	5298	8578
SEM	364,1	456,7	705,8	627,4

7.2 Literaturverzeichnis

1. Adeagbo A. Triggle C. Varying extracellular (K^+): a functional approach to separating EDHF- and EDNO-related mechanisms in perfused rat mesenteric arterial bed. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 423-429.
2. Agiulera G. Catt K. Loci of action of regulators of aldosterone biosynthesis in isolated glomerulosa cells. *Endocrinology* 1979; 104: 1046-1052.
3. Ansari A. Kaupke C. Vaziri N. Miller R. Barbari A. Cardiac pathology in patients with end-stage renal disease maintained on haemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 31-36.
4. Arai H. Hori S. Aramori I. Ohkubo H. Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 730-732.
5. Azizi M. Chatellier G. Guyene T-T. Murieta-Geoffroy D. Ménard J. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995; 92: 825-834.
6. Badr K. Murray J. Breyer M. Takahashi K. Inagami T. Harris R. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. *J Clin Invest* 1989; 83: 336-342.
7. Bailey G. Hamers C. Merrill J. Reversible cardiomyopathy in uraemia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1967; 13: 263-270.
8. Balla T. Baukal A. Eng S. Catt K. Angiotensin II receptor subtypes and biological responses in the adrenal cortex and medulla. *Mol Pharmacol* 1991; 40: 401-406.
9. Banks R. Effects of endothelin on renal function in dogs and rats. *Am J Physiol* 1990; 259: F775-F780.
10. Barenbrock M. Spieker C. Laske V. Rahn K. Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1397-1400.
11. Barr C. Lang C. Hanson J. Arnott M. Kennedy N. Struthers A. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-1265.
12. Barton M. Haudenschild C. D'Uscio L. Shaw S. Münter K. Lüscher T. Endothelin ET_A receptor blockade restores NO-mediated endothelial function and inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1998; 95: 14367-14372.
13. Becker B. Himmelfarb J. Henrich W. Hakim R. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 475-486.
14. Belloni A. Rossi GP. Andreis P. Geal. Endothelin adrenocortic secretagogue effect is mediated by the B receptor in rats. *Hypertension* 1996; 27: 1153-1159.
15. Benetos A. Lacolley P. Safar ME. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17: 1152-1156.

16. Benetos A. Lacolley P. Safar M. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1152-1156.
17. Benigni A. Defining the role of endothelins in renal pathophysiology on the basis of selective and unselective endothelin receptor antagonist studies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 349-353.
18. Benigni A. Corna D. Zoja K. Remuzzi G. An ET-A/ET-B receptor antagonist ameliorates renal function and prolongs survival in remnant kidney rats. *XIIIth International Congress of Nephrology. Abstracts. International Society of Nephrology, Madrid* 1995; 304a.
19. Benigni A. Remuzzi G. Endothelin receptor antagonists: which are the therapeutic perspectives in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 5-7.
20. Benigni A. Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999; 353: 133-138.
21. Benigni A. Zoja K. Corna D. et al. A specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int* 1993; 44: 440-444.
22. Benigni A. Zoja K. Corna D. Orisio S. Longaretti L. Bertani T. Remuzzi G. A specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int* 1993; 44: 440-444.
23. Benigni A. Zoja K. Corna D. Orisio S. Longaretti L. Bertani T. Remuzzi G. Blocking both type a and b endothelin receptors in the kidney attenuates renal injury and prolongs survival in rats with remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 416-423.
24. Benigni A. Zoja K. Corna D. Orisio S. Longaretti L. Bertani T. Remuzzi G. Blocking both type a and b endothelin receptors in the kidney attenuates renal injury and prolongs survival in rats with remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 416-423.
25. Benigni A. Zoja K. Corna D. Orisio S. Remuzzi G. Role of renal endothelin type B receptor in experimental progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 573.
26. Blacher J. Amah G. Girerd X. Kheder A. Ben Mais H. London G. Safar M. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1326-1334.
27. Bloch K. Eddy R. Shows T. Quertermous T. cDNA cloning and chromosomal assignment of the endothelin 2 gene: vasoactive intestinal contractor peptide is rat endothelin 2. *J Biol Chem* 1989; 264: 18156-18161.
28. Boulanger C. Lüscher T. Release of endothelin from the porcine aorta. *J Clin Invest* 1990; 85: 587-590.
29. Brilla CG. Matsubara LS. Weber KT. Anti-fibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: A12-16.
30. Brilla CG. Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
31. Brilla CG. Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
32. Brilla C. Matsubara L. Weber K. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 563-575.
33. Brilla C. Matsubara L. Weber K. Anti-fibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: A12-A16.

34. Brown J. Hunt L. Short C. Gokal R. Mallick N. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 8: 1136-1142.
35. Bruzzi I. Remuzzi G. Benigni A. Endothelin: a mediator of renal disease progression. *Journal of Nephrology* 1997; 10: 179-183.
36. Cao L. Banks R. Cardiovascular and renal actions of endothelin: Effects of calcium-channel blockers. *Am J Physiol* 1990; 258: F254-F258.
37. Charrs B. Laurent G. Calemard E. Terrat J. Vanel T. Ruffet M. Chazot C. Survival on dialysis and blood pressure control. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 179-185.
38. Chen G. Suzuki H. Weston A. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 1165-1174.
39. Chou S. Dahhan A. Porush J. Renal actions of endothelin: Interaction with prostacyclin. *Am J Physiol* 1990; 259: F645-F652.
40. Chou S. Ramamurthy G. Porush J. Endothelin stimulates renal production of endothelium-derived relaxing factor. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 379A.
41. Clozel M. Changbin Q. Osterwalder R. Roeckel A. Bruneval P. Heudes D. Clozel J-P. Effects of nonpeptide endothelin receptor antagonists in rats with reduced renal mass. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 611-618.
42. Clozel M. Gray G. Breu V. Löffler B. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilatation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 873.
43. Cohen R. Vanhoutte P. Endothelium-dependent hyperpolarization: beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995; 92: 3337-3349.
44. Cowburn P. Cleland J. McArthur J. et al. Endothelin B receptors are functionally important in mediating vasoconstriction in the systemic circulation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 932.
45. d'Uscio L, V. Moreau P. Shaw S. et al. Effects of chronic ETA-receptor blockade in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 435-441.
46. Davis J. Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure. *Circulation* 1962; 25: 1002-1014.
47. Davis J. Ayers C. Carpenter C. Renal origin of an andosterone-stimulating hormone in dogs with thoracic caval constriction and in sodium-depleted dogs. *J Clin Invest* 1961; 40: 1466-1474.
48. Davis J. Carpenter C. Ayers C. Holman J. Bahn R. Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney. *J Clin Invest* 1961; 40: 684-696.
49. Davis J. Hartroft P. Titus E. Carpenter C. Ayers C. Spiegel H. Caspar A. Cavanaugh E. The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1962; 41: 378-389.
50. Demuth K. Blacher J. Wollmann Y. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 375-383.
51. Doolan C. O'Sullivan G. Harvey B. Rapid effects of corticosteroids on cytosolic protein kinase C and intracellular calcium concentration in human distal colon. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 138: 71-79.

52. Douglas S. Vickery-Clark L. Loudon C. Ohlstein E. Selective ETA receptor antagonism with BQ-123 is insufficient to inhibit angioplasty induced neointima formation in the rat. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 641-646.
53. Duprez D. De Buyzere M. Rietzschel E. Clement D. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2 (3): 327-334.
54. Emori T. Hirata Y. Ohta K. Shichiri M. Marumo F. Secretory mechanisms of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160: 93-100.
55. European Transplantation and Dialysis Association. Report on management of renal failure in Europe, XXIV. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 10 (suppl 5): 12.
56. Fant M. Nanu L. Word R. A potential role for endothelin-1 in human placental growth: interactions with the insulin-like growth factor family of peptides. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 74: 1158-1163.
57. Farquharson C. Struthers A. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594-597.
58. Feldman D. Funder J. Edelman I. Subcellular mechanisms in the action of adrenal steroids. *Am J Med* 1972; 53: 545-560.
59. Foley R. Parfrey P. Risk factors for cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 608-614.
60. Foley R. Parfrey P. Harnett J. Kent G. Martin C. Murray D. Barre P. Clinical and echocardiographic cardiovascular disease in endstage renal disease: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
61. Fraccarollo D. Hu K. Galuppo P. Gaudron P. Ertl G. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 3963-3973.
62. Fujii K. Ohmori S. Tominaga M. Abe I. Takata Y. Ohya Y. Kobayashi K. Fujishima M. Age-related changes in endothelium-dependent hyperpolarization in the rat mesenteric artery. *Am J Physiol* 1993; 265: H509-H516.
63. Fujii K. Tominaga M. Ohmori S. Kobayashi K. Koga T. Takata Y. Fujishima M. Decreased endothelium-dependent hyperpolarization to acetylcholine in smooth muscle of the mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1992; 70: 660-669.
64. Fujimoto S. Kagoshima T. Hashimoto T. Nakajima T. Dohi K. Left ventricular diastolic function in patients on maintenance haemodialysis: comparison with hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Contrib Nephrol* 1994; 42: 109-116.
65. Furchgott RF. Vanhoutte P. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007-2018.
66. Furchgott RF. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
67. Gastone G. Sernerio N. Modesti PA. Plasma endothelin and renal endothelin are two distinct systems involved in volume homeostasis. *Am J Physiol* 1995; 268: 1829-1837.
68. Gellai M. DeWolf R. Pullen M. Nambi P. Distribution and functional role of renal ET receptors subtypes in normotensive and hypertensive rats. *Kidney Int* 1994; 46: 1287-1294.

69. Goetz K. Wang B. Madwed J. Zhu J. Leadley RJ. Cardiovascular, renal and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 255: R1064-R1068.
70. Gris J. Branger B. Vecina F. Al Sabadani B. Fourcadi J. Schred J. Increased cardiovascular death in dialyzed uraemic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807-813.
71. Gross F. The renin-angiotensin system and hypertension. *Ann Intern Med* 1971; 75: 777-787.
72. Guarda E. Katwa L. Myers P. Jyagi S. Weber K. Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 2130-2134.
73. Gupta P. Franco-Saenz R. Mulrow P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin-, and potassium-stimulated aldosterone secretion. *Hypertension* 1995; 25: 443-448.
74. Hajnoczky G. Csordas G. Bago A. Chiu A. Spat A. Angiotensin II exerts its effect on aldosterone production and potassium permeability through receptor subtype AT₁ in rat adrenal glomerulosa cells. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1009-1012.
75. Harnett J. Kent G. Foley R. Parfrey P. Cardiac function and haematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (suppl 1): S3-S7.
76. Harnett J. Parfrey P. Griffiths S. Gault M. Barre P. Guttman R. Left ventricular hypertrophy in end stage renal disease patients. *Nephron* 1988; 48: 107-115.
77. Hayakawa H. Raji L. The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function, and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 235-241.
78. Haynes WG. Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 16: 1081-1098.
79. Haynes WG. Strachan FE. Webb DJ. Endothelin ET-A and ET-B receptors mediate vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation* 1995; 92: 9-11.
80. Hepp A. Hanisw M. Gülch R. Jacob R. Left ventricular isovolumetric pressure- volume relations, " diastolic tone", and contractility in the rat heart after physical training. *Basic Res Cardiol* 1974; 69: 516-532.
81. Hocher B. Thöne-Reineke C. Bauer C. The paracrin endothelin system: Pathophysiology and implications in clinical medicine. *Eur J Clin Chem Biochem* 1997; 35: 175-189.
82. Hosoda K. Nakao K. Arai H. Suga S. Ogawa Y. Mukoyama M. Shirakami G. Saito Y. Nakanishi S. Imura H. Cloning and expression of human endothelin-1 receptor cDNA. *FEBS Lett.* 1991; 287: 23-26.
83. Hülting J. Kramer W. Schütterle G. Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic haemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284-290.
84. Hülting J. Kramer W. Schütterle G. Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic haemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284-290.
85. Ignarro L. Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ Res* 1989; 65: 1-21.

86. Inoue A. Yanagisawa M. Kimura S. Kasuya Y. Miyauchi T. Goto Keal. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2863-2867.
87. Inoue A. Yanagisawa M. Takawa Y. Mitsui Y. Kobayashi M. Masaki T. The human preproendothelin-1 gene: complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem* 1989; 264: 14954-14959.
88. Ishimura E. Sterzel R. Morii H. Kashgarian M. Extracellular matrix protein: gene expression and synthesis in cultured rat mesangial cells. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992; 24: 9-17.
89. Ito H. Hirata Y. Adachi S. et al. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotnsin II- induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1993; 92: 398-403.
90. Jacob R. Dierberger B. Gulch R. Kissling G. Geometric and muscle physiological factors of the Frank Starling mechanism. *Basic Res Cardiol* 1993; 88: 86-91.
91. Jacob R. Vogt M. Norra K. Chronic cardiac reaction.I. Assessment of ventricular and myocardial work capacity in the hypertrophied and dilated ventricle. *Basic Res Cardiol* 1987; 82: 137-145.
92. Kaddoura S. Firth J. Boheler K. Sugden P. Poole-Wilson P. Endothlein-1 is involved in norepinephrine-induced ventricular hypertrophy in vivo. *Circulation* 1996; 93: 2068-2079.
93. Kauser K. Stekiel W. Rubanyi GM. Harder D. Mechanism of action of EDRF on pressurized arteries: effect on K⁺ conductance. *Circ Res* 1989; 65: 199-204.
94. Kayes-Wandover K. Schindler R. Taylor H. White P. Type I aldosterone synthase deficiency presenting in a middle-aged man. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1008-1012.
95. Kayes-Wandover K. White P. Steroidogenic enzyme gene expression in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2519-2525.
96. Kazda S. Dauda G. Lamprecht F. et al. The influence of subtotal nephrectomys on fluid turnover, plasma renin activity and blood pressure in the rat. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1971; 270 (suppl): R69.
97. King A. Brenner B. Anderson S. Endothelin: A potent ranal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 1989; 256: F1051-F1058.
98. Kiowski W. Sutsch G. Huniziker P. et al. Evidence for endothelin-1 mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995; 346: 732-736.
99. Kissling G. Gassenmaier T. Gulch R. Jacob R. Pressure-volume relations, elastic modulus and contractile behaviour of the hypertrophied left ventricle of rats with Goldblatt II hypertension. *Pflugers Arch* 1977; 369: 213-221.
100. Klug D. Valerie R. Swynghedauw B. Role of Mechanical and Hormonal Factors in Cardiac Remodeling and the Biologic Limits of Myocardial Adaptation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 46A-54A.
101. Klug D. Valerie R. Swynghedauw B. Role of Mechanical and Hormonal Factors in Cardiac Remodeling and the Biologic Limits of Myocardial Adaptation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 46A-54A.
102. Kohan DE. Fiedorek FT. Endothelin synthesis by the rat inner medullary collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 150-155.

103. Kohan DE. Hughes AK. Autocrine role of endothelin-1 in rat IMCD: inhibition of AVP-induced cAMP accumulation. *Am J Physiol* 1993; 265: F126-F129.
104. Kohan DE. Padilla E. Endothelin-1 is an autocrine factor in rat inner medullary collecting ducts. *Am J Physiol* 1992; 263: F607-F612.
105. Kohan DE. Padilla E. Osmolar regulation of endothelin-1 production by rat inner medullary collecting duct. *J Clin Invest* 1993; 91: 1235-1240.
106. Kohan DE. Padilla E. Hughes AK. Endothelin B receptor mediates ET-1 effects on cAMP and PGE2 accumulation in rat IMCD. *Am J Physiol* 1993; 265: F670-F676.
107. Kohno M. Yasunarik K. Yokokawa K. Murakawa K. Horio T. Takeda T. Inhibition by atrial natriuretic peptides of endothelin-1 secretion after stimulation with angiotensin II and thrombin of cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1999-2004.
108. Kooman J. Leunissen K. Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 791-797.
109. Kornel L. Kanamariapudi N. Travers T. Taff D. Patel W. Chen C. Baum R. Raynor W. Studies on high affinity binding of mineralo- and glucocorticoids in rabbit aorta cytosol. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 245-264.
110. Kuchan M. Frangos J. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264: H150-165.
111. Kunz K. Dimitrov Y. Muller S. Uraemic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 39-43.
112. Laheta V. Salom M. Miranda-Guardiola F. Moncada S. Romero J. Effects of NG-nitro L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol* 1991; 261: F1033-F1037.
113. Laragh J. Renin profiling for diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension. *Kidney Int* 1993; 44: 1163-1175.
114. Le Goascogne C. Robel P. Guezou M. Sananes N. Baulieu E. Waterman M. Neurosteroids: cytochrome P-450_{scc} in rat brain. *Science* 1987; 237: 1212-1215.
115. Lear W. Ruzicka M. Leenen F. ACE inhibition and cardiac ACE mRNA in volume overload-induced cardiac hypertrophy. *Am J Physiol* 1997; 273: H641-646.
116. Leone A. Palmer R. Knowles R. Francis P. Ashton D. Moncada S. Constitutive and inducible nitric oxide synthases incorporate molecular oxygen into both nitric oxide and citrulline. *J Biol Chem* 1991; 266: 23790-23795.
117. Li J. Lariviere R. Schiffrin E. Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. *Hypertension* 1994; 24: 183-188.
118. Lin H. Kaji E. Winkel G. Ives H. Lodish H. Cloning and functional expression of a vascular smooth muscle endothelin 1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1991; 88: 3185-3189.
119. Lockett M. Hormonal actions of the heart and of the lungs on the isolated kidney. *J Physiol* 1967; 193: 661-669.
120. Lombes M. Oblin M. Gasc J. Baulieu E. Farman N. Bonvalet J. Immunohistochemical and biochemical evidence of a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* 1992; 71: 503-510.

121. London GM. Guerin A. Marchais S. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Blood Purif* 1994; 12: 277-283.
122. London G. Guérin A. Marchais S. et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-608.
123. London G. Marchais S. Guérin A. Fabiani F. Métivier F. Cardiovascular function in hemodialysis patients. *Advances in Nephrology* 1991; 20: 249-273.
124. Lopez-Farre A. Riesco A. Espinosa G. et al. Effect of endothelin on neutrophil adhesion to endothelial cells and perfused heart. *Circulation* 1993; 88: 1166-1171.
125. Lumbers E. Angiotensin and aldosterone. *Regul Peptides* 1999; 80: 91-100.
126. Madsen B. Alpert M. Whiting R. Van Stone J. Ahmad M. Kelly D. Effect of hemodialysis on left ventricular performance. Analysis of echocardiographic subsets. *Am J Nephrol* 1984; 4: 86-91.
127. Malek A. Izumo S. Physiological fluid shear stress cause downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium. *Am J Physiol* 1992; 263: C389-C396.
128. Mall G. Huther W. Schneider J. Lundin P. Ritz E. Difuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44.
129. Mall G. Rambašek M. Neumeister A. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia-Implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804-811.
130. Marsden P. Dorfman D. Collins T. Brenner B. Orkin S. Ballermann B. Regulated expression of endothelin 1 in glomerular capillary endothelial cells. *Am J Physiol* 1991; 261: F117-125.
131. Mathieu MN. Hamroun D. Pouzeratte Yeal. Adrenal steroid secreting cells express endothelin-1. *Endocr Res* 1998; 24: 743-747.
132. Matsumoto M. Gotoh T. Suzuki-Kusaba M. Yoshida M. Hisa H. Satoh S. Effect of angiotensin II on aldosterone secretion in canine adrenal gland in situ. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 71-76.
133. Mazzocchi G. Rossi GP. Rebuffat Peal. Endothelin-1 stimulates deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in rat adrenal zona glomerulosa, acting through an endothelin A receptor coupled with protein kinase C- and tyrosine kinase - dependent signaling pathways. *Endocrinology* 1997; 138: 2333-2338.
134. McCulloch K. Maclean M. Endothelin B receptor-mediated contraction of human and rat pulmonary resistance arteries and the effect of pulmonary hypertension on endothelin responses in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 3): S169-S176.
135. Miach P. Dawborn J. Louis W. Mc Donald I. Left ventricular function in uremia: Echocardiographic assessment in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol* 1981; 15: 259-263.
136. Miller W. Redfield M. Burnett JJ. Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 1989; 83: 317-320.
137. Miller W. Redfield M. Burnett J. Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 1989; 256: 317-320.
138. Mishima T. Tanimura M. Suzuki G. et al. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 222.

139. Miura K. Yukimura T. Yamashita Y. Shimmen T. Okumura M. Yamanaka S. Imanishi M. Yamamoto K. Renal and femoral vascular responses to endothelin-1 in dogs: Role of prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 11-17.
140. Mizuno Y. Yoshimura M. Yasue H. Sakamoto T. Ogawa H. Kugiyama K. Harada E. Nakayama M. Nakamura S. Ito T. Shimasaki Y. Saito Y. Nakao K. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-77.
141. Mombouli J. Vanhoutte P. Purinergic endothelium-dependent and -independent contractions in rat aorta. *Hypertension Dallas* 1993; 22: 577-583.
142. Moncada S. Grygowski R. Bunting S. Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-665.
143. Moreland S. McMullen D. Delaney C. Lee V. Hunt J. Venous smooth muscle contains vasoconstrictor ETB-like receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 106.
144. Moreland S. McMullen D. Delaney C. Lee V. Hunt J. Venous smooth muscle contains vasoconstrictor ETB-like receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 184: 100-106.
145. Mulder P. Richard V. Derumeaux G. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 1976-1982.
146. Mulvany M. Halpern W. Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Circ Res* 1977; 41: 19-26.
147. Murphy T. Alexander R. Griendling K. Runge M. Bernstein K. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991; 351: 233-236.
148. Myles K. Funder J. Progesterone binding to mineralocorticoid receptors: in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol* 1996; 270: E601-607.
149. Myles K. Funder J. Progesterone binding to mineralocorticoid receptors: in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol* 1996; 270: E601-607.
150. Nabokov A. Amann K. Wagner J. Influence of specific and non-specific endothelin receptor antagonists on renal morphology in rats with surgical renal ablation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 514-520.
151. Nakano A. Kishi F. Minami Kea. Selective conversion of big endothelins to tracheal smooth muscle-constricting 31-amino acid- length endothelins by chymase from human mast cells. *J Immunol* 1997; 159: 1987-1992.
152. Ngyen P. Parent A. Deng L. Flückiger J. Thibault G. Schiffrin E. Endothelin vascular receptors and responses in deoxycorticosterone acetate- salt hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19(Suppl II): II-98-II-104.
153. Nussdorfer G. Rossi G. Belloni A. The role of endothelins in the paracrine control of the secretion and growth of the adrenal cortex. *Int Rev Cytol* 1997; 171: 267-308.
154. Ohnaka K. Takayagani R. Yaauchi T. Okazaki H. Ohashi M. Umeda F. et al. Identification and characterization of endothelin converting activity in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 1128-1136.
155. Oishi R. Nonoguchi H. Tomita K. Murumo F. Endothelin-1 inhibits AVP stimulated osmotic water permeability in rat inner medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1991; 261: F951-F956.

156. Ong A. Jowett T. Firth J. Burton S. Karet F. Fine L. An endothelin-1 mediated autocrine growth loop involved in human renal tubular regeneration. *Kidney Int* 1995; 48: 390-401.
157. Orth S. Ritz E. Schrier R. The renal risk of smoking. *Kidney Int* 1997; 51: 1669-1677.
158. Owada A. Tomita K. Terada Y. Sakamoto H. Nonoguchi H. Marumo F. Endothelin (ET)-3 stimulates cyclic guanosine 3'.5'-monophosphate production via ETB receptor by producing nitric oxide in isolated rat glomerulus, and in cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 556-563.
159. Palmer R. Ashton D. Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
160. Palmer R. Ferrige AG. Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
161. Parfrey P. Clinical epidemiology in chronic uraemia. *Clin Invest Med* 1994; 17: 466-473.
162. Parfrey P. Harnett J. Clinical aspects of cardiomyopathy in dialysis patients. *Blood Purif* 1994; 12: 267-276.
163. Paul M. Wagner J. Dzau V. Gene expression of the renin-angiotensin system in human tissues. *J Clin Invest* 1993; 91: 2058-2064.
164. Peacock A. Dawes K. Schock A. Gray A. Reeves J. Laurent G. Endothelin-1 and endothelin-3 include chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1992; 7: 492-499.
165. Pearce P. Funder J. High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14: 785-790.
166. Pearce P. Funder J. High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14: 785-790.
167. Pitt B. Zannad F. Remme W. Cody R. Castaigne A. Perez A. Palensky J. Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
168. Pollock DM. Opgenorth TJ. Evidence for endothelin-induced renal vasoconstriction independent of ETA receptor activation. *Am J Physiol* 1993; 264: R222-226.
169. Pollock DM. Opgenorth TJ. Evidence for endothelin-induced renal vasoconstriction independent of ETA receptor activation. *Am J Physiol* 1993; 264: R222-226.
170. Pollock D. Polakowski J. ET_A receptor blockade prevents hypertension associated with exogenous endothelin-1 but not renal mass reduction in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1054-1060.
171. Rakugi H. Nakamaru M. Saito H. Higaki J. Ohihara T. Endothelin inhibits renin release from isolated rat glomeruli. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 1164-1168.
172. Rambašek M. Ritz E. Mall G. Mehls O. Katus H. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775-787.
173. Rambašek M. Ritz E. Mall G. Mehls O. Katus H. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775-787.
174. Raschack M. Stumpf C. Selective ETA-receptor antagonism by orally given LU 135252 reduces neointima formation in collared carotid arteries. *Eur J Clin Invest* 1996; 26(Suppl I): A50.

175. Remuzzi G. Sympathetic overactivity in hypertensive patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1360-1361.
176. Resink T. Scott Burden T. Weber E. Bühler F. Phorbol ester promotes a sustained down regulation of endothelin receptors and cellular responses to endothelin in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 1213-1219.
177. Ritz E. Deppisch R. Stier E. Hänsch G. Artherogenesis and cardiac death: are they raeated to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (suppl 2): 165-172.
178. Ritz E. Koch M. Morbity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21(suppl 2): 113-118.
179. Ritz E. Ruffmann k. Rambausek M. Mall G. Schmidly M. Dialysis hypotension: is it related to diastolic left ventricular malfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 293-297.
180. Robel P. Baulieu E. Neurosteroids: biosynthesis and function. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 1-8.
181. Rocha R. Stier C. Kifor I. Ochoa-Maya M. Rennke H. Williams G. Adler G. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878.
182. Roig E. Betriu A. Castaner A. Magrina J. Sanz G. Navarra-Lopez F. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing haemodialysis. *Am J Med* 1981; 71: 437-444.
183. Rossi GP. Albertin G. Neri Geal. Endothelin-1 stimulates steroid secretion of human adrenocortical cells ex vivo via both ET-A and ET-B receptor subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3445-3449.
184. Rossi GP. Sacchetto A. Cesari M. Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 300-307.
185. Rossi G. Albertin G. Belloni A. et al. Gene expression, localization, and characterization of endothelin A and B receptors in the human adrenal cortex. *J Clin Invest* 1994; 94: 1226-1234.
186. Rossi G. Cavallin M. Nussdorfer G. Pessina A. The endothelin-aldosterone axis and cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (suppl 2): S49-52.
187. Rostand S. Brunzell J. Cannon R. Victor R. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 1053-1062.
188. Rubanyi GM. Polokoff MA. Endothelins: Molecular Biology, biochemistry, Pharmacology, Physiology and Pathophysiology. *Pharmacological Reviews* 1994; 43: 325-393.
189. Rudolph A. Blasi E. Delyani J. Tissue-specific steroidogenesis in the rat. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 165: 221-224.
190. Ruffmann k. Mandelbaum. Bommer J. Schmidly M. Ritz E. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 426-431.
191. Sainjonmaa O. Ristimaki A. Fyhrquist F. Atrial natriuretic peptide, nitroglycerine, and nitroprusside reduce basal and stimulated endothelin production from cultured endotothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 514-520.

192. Sakai S. Miyauchi T. Kobayashi M. Yamaguchi I. Goto K. Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 1996; 384: 353-355.
193. Sakamoto A. Yanagisawa M. Sakurai T. Takawa Y. Yanagisawa H. Masaki T. Cloning and functional expression of human cDNA for the ET_B endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178: 656-663.
194. Sakata K. Ozaki k. Kwon S. Karaki H. Effects of endothelin on the mechanical activity and cytosolic calcium level of various types of smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 483-492.
195. Sakurai T. Yanagisawa M. Takawa Y. Miyazaki H. Kimura S. Goto Keal. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 732-735.
196. Sandler H. Doge H. Left ventricular tension and stress in man. *Circ Res* 1963; 13: 91-104.
197. Saruta T. Cook R. Kaplan N. Adrenocortical steroidogenesis: studies on the mechanism of action of angiotensin and electrolytes. *J Clin Invest* 1972; 51: 2239-2245.
198. Sato A. Funder J W. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4145-4153.
199. Sato A. Funder J W. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4145-4153.
200. Sato A. Funder J. Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 867-873.
201. Sato A. Funder J. Saruta T. Involvement of aldosterone in left ventricular hypertrophy of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 867-873.
202. Schiffrin EL. Touyz RM. Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: S2-S13.
203. Schunkert H. Dzau V. Tang S. Hirsch A. Apstein C. Lorell B. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricular hypertrophy, effects on coronary resistance, contractility, and relaxation. *J Clin Invest* 1990; 86: 1913-1920.
204. Senior R. Huang J. Griffin G. Deuel T. Dissociation of the chemotactic and mitogenic activities of platelet derived growth factor by human neutrophil elastase. *J Cell Biol* 1985; 100: 351-356.
205. Seo B. Oemar BS. Siebenmann R. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89: 1203-1208.
206. Shiba R. Yanagisawa M. Miyauchi T. Ishii Y. Kimura S. Uchiyama Y. Masaki T. Goto K. Elimination of intravenously injected endothelin-1 from the circulation of the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: S89-S101.
207. Silberberg J. Barre P. Prichard S. Snideman A. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290.

208. Silvestre J. Robert V. Heymes C. Aupetit-Faisant B. Moalic J. Swynghedauw B. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. *J Biol Chem* 1998; 273: 4883-4891.
209. Simonson M. Dunn M. Renal actions of endothelin peptides. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 51-60.
210. Sirviö ML. Metsärinne K. Saijonmaa.. Fryquist F. Tissue distribution and half-life of 125-I-endothelin in the rats: importance of pulmonary clearance. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 167: 1191-1195.
211. Sobue T. Yokota M. Iwase M. Ishihara H. Influence of left ventricular hypertrophy on left ventricular function during dynamic exercise in the presence or absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 91-98.
212. Sorensen S. Madsen J. Pedersen E. Systemic and renal effect of intravenous infusion of endothelin-1 in healthy human volunteers. *J Physiol* 1994; 266: F411-F418.
213. Sullivan J. Vander Zwaag R. el-Zeky F. Ramanathan K. Mirvis D. Left ventricular hypertrophy: Effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993; 33: 508-513.
214. Takagi M. Matsuoka H. Atarashi K. Yagi S. A new inhibitor of renin release from isolated rat glomeruli. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 1164-1168.
215. Takahashi K. Totsune K. Mouri T. Endothelin in chronic renal failure. *Nephron* 1994; 66: 373-379.
216. Takeda T. Yoneda T. Demura M. Miyamori I. Mabuchi H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2000; 141: 1901-1994.
217. Takeda Y. Miyamori I. Yoneda T. Iki K. Hatakeyama H. Blair I. Iisieh F. Takeda R. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170-173.
218. Takeda Y. Yoneda T. Demura M. Miyamori I. Mabuchi H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 495-500.
219. Tanabe A. Naruse M. Naruse K. Hase M. Yoshimoto T. Tanaka M. Seki T. Demura R. Demura H. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosterone than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res* 1997; 20: 85-90.
220. Terada Y. Tomita K. Nonoguchi H. Marumo F. Different localization of two types of endothelin receptor mRNA in microdissected rat nephron segments using reverse transcription and polymerase chain reaction assay. *J Clin Invest* 1992; 90: 107-112.
221. Terada Y. Tomita K. Nonoguchi H. Yang T. Marumo F. Expression of endothelin-3 mRNA along rat nephron segments using polymerase chain reaction. *Kidney Int* 1993; 44: 1273-1280.
222. Todd-Turla K. Schnermann J. Fejes-Toth G. Naray-Fejes-Toth A. Smart A. Killen P. Briggs J. Distribution of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 1993; 264: F781-F791.
223. Tomita K. Nonoguchi H. Marumo F. Effects of endothelin on peptide- dependent cyclic adenosine monophosphate accumulation along the nephron segments of the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 2014-2018.

224. Touyz RM. Tolloczko B. Schiffrin E. Mesenteric vascular smooth muscle cells from SHR display increased Ca^{2+} responses to angiotensin II but not to endothelin-1. *J Hypertens* 1994; 11: 663-673.
225. Urata H. Kinoshita A. Perez Deal. Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem* 1991; 266: 17173-17179.
226. Uzunder K. Banks R. Endothelin- induced natriuresis and diuresis are pressure-dependent events in the rat. *Am J Physiol* 1993; 265: R90-R96.
227. Van Renterghem C. Vigne P. Barhanin J. Schmid-Alliana A. Frelin C. Lazdunski M. Molecular mechanism of action of the vasoconstrictor peptide endothelin. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 977-985.
228. Vane J. Anggard E. Botting R. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
229. Vierhapper H. Wagner OF. Nowotny P. Waldhäusl W. Effect of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81: 1415-1418.
230. Vlahakos DV. Hahalis G. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic renal hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1764-1770.
231. Wagner O. Christ G. Wojta J. et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1992; 267: 10066-16067.
232. Wakisaka M. Spiro M. Spiro R. Synthesis of type VI collagen by cultured glomerular cells and comparison of its regulation by glucose and other factors with that of type IV collagen. *Diabetes* 1994; 43: 95-103.
233. Wallnofer A. Weir S. Ruegg U. Cauvin C. The mechanism of action of endothelin-1 as compared with other agonists in vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: S23-S31.
234. Wang W. McClain J. Zucker I. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *Hypertension* 1992; 19: 270-277.
235. Weber K. Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865.
236. Weber K. Brilla C. Campbell S. Guarda E. Zhou G. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol* 1993; 88 (suppl 1): 107-124.
237. Weber M. Purdy R. Catecholamine-mediated constrictor effects of aldosterone on vascular smooth muscle. *Life Sci* 1982; 30: 2009-2017.
238. Weber M. Purdy R. Drayer J. Interactions of mineralocorticoids and pressor agents in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1983; 5 (suppl 1): I-41-I-46.
239. Wehling M. Christ M. Theisen K. Membrane receptors for aldosterone: a novel pathway for mineralocorticoid action. *Am J Physiol* 1992; 263: E974-E979.
240. Wehling M. Kasmayr J. Tikerson K. Rapid effects of mineralocorticoids on sodium-proton exchanger: genomic or nongenomic pathway? *Am J Physiol* 1991; 260: 719-726.
241. Weitzberg E. Ahlborg G. Lundberg J. Longlasting vasoconstriction and efficient regional extraction of endothelin-1 in human splanchnic and renal tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 1298-1303.

242. Wendt-Gallitelli M. Ebrecht G. Jacob R. Morphological alterations and their functional interpretation in the hypertrophied myocardium of Goldblatt hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 1979; 11: 275-287.
243. Yamazaki T. Komuro I. Kudoh S. et al. Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem* 1996; 271: 3221-3228.
244. Yanagisawa M. Kurihawa H. Kimura S. Tomobe Y. Kobayashi M. Mitsui Yea. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
245. Yankopoulos N. Davis J. Kilman B. Peterson R. Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex to secrete aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. *J Clin Invest* 1959; 38: 1278-1289.
246. Yeh Y. Burns E. Yeh J. Yeh H. Synergistic effects of endothelin-1 (ET-1) and transforming growth factor alpha (TGF- alpha) or epidermal growth factor (EGF) on DNA replication and G1 to S phase transition. *Biosci Rep* 1991; 115: 873-880.
247. Ylitalo P. Hepp R. Oster P. Effects of varying sodium intake on blood pressure and renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats. *J Lab Clin Med* 1976; 88: 807-815.
248. Young MJ. Funder JW. The renin-angiotensin-aldosterone system in experimental mineralocorticoid-salt induced cardiac fibrosis. *Am J Physiol* 1996; 271: E883-886.
249. Young M. Clyne C. Cole T. Funder J. Cardiac steroidogenesis in normal and failing heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5121-5126.
250. Young M. Fullerton M. Dilley R. Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-2583.
251. Young M. Fullerton M. Dilley R. Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-2583.
252. Young M. Funder J. Aldosterone and the Heart. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 224-226.
253. Young M. Head J. Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol* 1995; 269: E657-E662.
254. Young M. Head J. Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol* 1995; 269: E657-E662.
255. Zeidel M. Brady H. Kone B. Gullans S. Brenner B. Endothelin, a peptide inhibitor of sodium Na⁺-K⁺-ATPase, in intact renal tubular endothelial cells. *Am J Physiol* 1989; 257: C1101-C1107.
256. Ziegler C. Auswirkungen eines längerdauernden Goldblatt-Hochdrucks auf die Mechanik und Leistungsreserven des hypertrophierten linken Ventrikels. *Dissertation Universität Tübingen* 1982.

7.3 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. B. Brehm sowie Frau Dr. S. Wolf für die Bereitstellung des untersuchten Themas sowie die Vermittlung der praktischen Untersuchungstechniken und insbesondere für die Begleitung, Beratung und Korrektur während der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit.

Danken möchte ich zudem Herrn Prof. Dr. Kissling sowie Herrn K. Stieler für die Bereitstellung der Geräte und Labors sowie die Beratung und Einweisung in die Untersuchungstechniken.

Herrn Prof. Dr. Dietz danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

7.4 Lebenslauf

Bettina Kniesel

Persönliche Daten

13.07.1976 geboren in Kirchheim unter Teck

Schulen/Ausbildung

1982-86 Grundschule Kirchheim/Teck-Nabern

1986-95 Schloßgymnasium Kirchheim/Teck, Abitur 1995

7/95-12/95 DRK Kreisverband Nürtingen-Kirchheim
Ausbildung zur Rettungssanitäterin

Studium

Seit SS 1996 Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Studium an der Medizinischen Fakultät

4/1998 Ärztliche Vorprüfung

4/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

4/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

26.04.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

30.04.-19.08.01 Orthopädische Universitätsklinik Tübingen

20.08.-14.10.01 Medizinische Universitätsklinik Tübingen

15.10.-09.12.01 Universitätsklinikum Perugia, Italien

10.12.01-03.02.02 BG Unfallklinik Tübingen

04.02.-31.03.02 Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Beruflicher Werdegang

Seit 01.09.02 Sportklinik Stuttgart; Arbeit als ÄIP und Assistenzärztin