

Aus der  
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

---

**DISSERTATION**

**Hämodynamische und hormonelle Regulationsvorgänge  
beim akuten Blutvolumenmangel wacher Hunde**

—

**Auswirkungen von Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-  
und/oder Endothelin-A-Rezeptorblockaden**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
**Roland C. E. Francis**  
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter:      1. PD Dr. Willehad Boemke  
                     2. Prof. Dr. Heimo Ehmke  
                     3. PD Dr. Joachim Schmeck

Datum der Promotion: 16. Januar 2004

*Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit  
gewidmet*

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1	<b>Der akute Blutvolumenmangel.....</b>	<b>9</b>
1.1.1	Afferente und efferente Reaktionen der Phasen I und II.....	10
1.2	<b>Blutvolumenmangel und Angiotensin-II-Rezeptorblockade.....</b>	<b>12</b>
1.3	<b>Blutvolumenmangel und Endothelin-A-Rezeptorblockade.....</b>	<b>13</b>
1.4	<b>Blutvolumenmangel und kombinierte Angiotensin-II- und Endothelin-A-Rezeptorblockade.....</b>	<b>14</b>
1.5	<b>Losartan – ein AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist.....</b>	<b>14</b>
1.5.1	Pharmakologische Charakteristik von Losartan.....	15
1.5.2	Metabolismus von Losartan .....	15
1.5.3	Subtypen der Angiotensin-II-Rezeptoren.....	16
1.5.4	Renale Wirkungen von Angiotensin II.....	17
1.5.5	Renale Wirkungen von Losartan.....	18
1.6	<b>ABT-627 – ein spezifischer ET-A-Rezeptorantagonist .....</b>	<b>19</b>
1.6.1	Die Endothelinfamilie .....	19
1.6.2	Subtypen der ET-Rezeptoren.....	21
1.6.3	ET-Rezeptorantagonisten .....	21
1.6.4	Pharmakologische Charakteristik von ABT-627.....	22
1.7	<b>Ziel dieser Arbeit .....</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methodik.....</b>	<b>25</b>
2.1	<b>Versuchstiere.....</b>	<b>25</b>
2.2	<b>Haltung und Ernährung der Hunde .....</b>	<b>25</b>
2.3	<b>Erziehung und Auswahl der Hunde .....</b>	<b>26</b>
2.4	<b>Versuchsvorbereitungen .....</b>	<b>27</b>
2.5	<b>Versuchsdurchführung .....</b>	<b>27</b>
2.5.1	Versuchsprotokolle.....	28
2.5.2	Entblutung .....	30
2.5.3	Erfassung der Kreislaufparameter .....	30
2.5.4	Erfassung der Ausscheidungsparameter.....	34
2.5.5	Berechnung des Sauerstoffverbrauchs.....	37
2.5.6	Quantitative Laboranalytik.....	38

---

<b>2.6</b>	<b>AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade</b> .....	<b>42</b>
<b>2.7</b>	<b>ET-A-Rezeptorblockade</b> .....	<b>42</b>
<b>2.8</b>	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
<b>3.1</b>	<b>Hämodynamik</b> .....	<b>45</b>
3.1.1	Herzfrequenz .....	45
3.1.2	Arterieller Mitteldruck .....	47
3.1.3	Pulmonalarterieller Mitteldruck .....	49
3.1.4	Zentraler Venendruck .....	49
3.1.5	Herzzeitvolumen und Herzzeitvolumenindex .....	49
3.1.6	Schlagvolumen und Schlagvolumenindex .....	49
3.1.7	Systemischer Gefäßwiderstand .....	52
3.1.8	Pulmonaler Gefäßwiderstand .....	53
<b>3.2</b>	<b>Plasmahormone</b> .....	<b>54</b>
3.2.1	Plasmareninaktivität .....	54
3.2.2	Angiotensin II .....	55
3.2.3	Aldosteron .....	55
3.2.4	Antidiuretisches Hormon .....	55
3.2.5	Endothelin .....	59
3.2.6	Adrenalin .....	59
3.2.7	Noradrenalin .....	59
3.2.8	Atriales Natriuretisches Peptid .....	59
<b>3.3</b>	<b>Renale Exkretion</b> .....	<b>60</b>
3.3.1	Urinausscheidungsrate .....	60
3.3.2	Glomeruläre Filtrationsrate .....	60
3.3.3	Natriumexkretion .....	61
3.3.4	Fraktionelle Natriumexkretion .....	61
3.3.5	Kaliumexkretion .....	61
3.3.6	Exkretion der Osmolyte .....	64
3.3.7	Osmotische Clearance .....	64
<b>3.4</b>	<b>Plasmaelektrolyte, Plasmaosmolarität</b> .....	<b>65</b>
3.4.1	Natrium .....	65
3.4.2	Kalium .....	65

---

3.4.3	Freies Kalzium .....	65
3.4.4	Plasmaosmolarität .....	65
<b>3.5</b>	<b>Blutgase und Säure-Basen-Haushalt .....</b>	<b>66</b>
3.5.1	Arterieller und gemischt-venöser Hämoglobingehalt .....	66
3.5.2	Arterieller pH-Wert .....	66
3.5.3	Arterieller CO <sub>2</sub> -Partialdruck .....	67
3.5.4	Arterieller und gemischt-venöser O <sub>2</sub> -Partialdruck .....	67
3.5.5	Arteriell Standardbikarbonat .....	67
3.5.6	Arterielle Standard-Basenabweichung .....	67
3.5.7	Arterielle und gemischt-venöse fraktionelle O <sub>2</sub> -Sättigung .....	67
3.5.8	Arterio-gemischtvenöse O <sub>2</sub> -Gehaltsdifferenz .....	68
3.5.9	O <sub>2</sub> -Verbrauch .....	68
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>70</b>
4.1	Ziel dieser Arbeit .....	70
4.2	Methodenkritik .....	71
4.2.1	Wache Hunde .....	71
4.2.2	AII-AT <sub>1</sub> -Rezeptorblockade durch Losartan .....	72
4.2.3	ET-A-Rezeptorblockade durch ABT-627 .....	72
4.2.4	Standardisierte Diät .....	73
4.2.5	Blasenentleerung und Kreatininclearance .....	74
4.2.6	Ausmaß des Blutentzuges.....	74
4.2.7	Radioimmunoassays .....	75
4.3	Hämodynamische und hormonelle Reaktionen .....	76
4.4	Plasmaelektrolyte und Veränderungen der renalen Exkretion .....	87
4.5	Blutgase und Säure-Basen-Haushalt .....	93
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>109</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	109
7.2	Tabellenverzeichnis .....	109
7.3	Datenübersicht .....	110
7.3.1	Versuchshunde .....	110
7.3.2	Tafelwerk: Einzeldaten, Statistik.....	111

---

<b>7.4</b>	<b>Abkürzungen und Dimensionen.....</b>	<b>130</b>
<b>7.5</b>	<b>Danksagungen.....</b>	<b>132</b>
<b>7.6</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>133</b>
<b>7.7</b>	<b>Erklärung an Eides Statt .....</b>	<b>134</b>

## 1 Einleitung

Bei einem akuten Blutverlust wird neben nervalen Regulationsmechanismen ein verflochtenes System kreislaufstabilisierender Hormone aktiviert (Sander -Jensen 1991) – darunter das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das Vasopressin (Antidiuretisches Hormon, ADH), das Endothelin (ET) (Matzen et al. 1992) und die Katecholamine (Sander-Jensen et al. 1986). Die klinische Erfahrung, dass ein stabiler Kreislauf durch endogene Mechanismen dann besonders schwer wiederherzustellen ist, wenn das RAAS durch Medikamente – ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker – inhibiert ist, wurde durch zahlreiche Studien an Mensch und Tier verifiziert (cf. Kapitel 1.2).

Die Frage nach den Regulationsmechanismen, die der Organismus bei einer Blockade der Angiotensin-II- und/oder ET-Rezeptoren im Falle eines akuten Volumenverlustes aktiviert und ob diese ausreichen, um einen lebenserhaltenden Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten, erhält durch das wachsende Indikationsgebiet dieser Rezeptorblocker zunehmend Relevanz. Das Spektrum der in diesem Zusammenhang publizierten Arbeiten umfasst teils volumen-, teils druckkontrollierte Schockmodelle mit blutigem oder unblutigem Blutentzug bei meist narkotisierten Tierspezies oder wachen Menschen.

Die vorliegende Untersuchung will den physiologischen Stellenwert zweier wichtiger kreislaufwirksamer Hormone – dem Angiotensin II und dem Endothelin – beim lebensbedrohlichen hämorrhagischen Schock systematisch evaluieren. Hiermit leistet die Arbeit einen Beitrag zum Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen des Schocks.



## **1.1 Der akute Blutvolumenmangel**

Erste detaillierte Untersuchungen der hämodynamischen Veränderungen beim akuten Blutvolumenmangel (d.h. Blutvolumenverlust durch Hämorrhagie) wurden während des Zweiten Weltkriegs an Probanden vorgenommen: Mit Hilfe von Herzzeitvolumen (HZV)-Messungen nach der Fick-Methode McMichael & Sharpey-Schafer 1944 sowie plethysmographischen Messungen des Unterarmblutflusses entdeckten Barcroft (Barcroft et al. 1944) und Warren (Warren et al. 1944) voneinander unabhängig, dass die hämodynamische Antwort auf einen akuten Blutverlust biphasisch war. Bei zunächst stabilen Blutdruck und sinkendem HZV stiegen der totale periphere Gefäßwiderstand (TPR, total peripheral resistance) und die Herzfrequenz (HF) an. Bald aber verringerten sich der TPR und die Herzfrequenz dramatisch, und der arterielle Druck fiel steil ab. Diese zweite Phase scheint einem kardiozirkulatorischen Kollaps zu entsprechen, den Sir Thomas Lewis bereits 1932 in Untersuchungen zur Ohnmacht beschrieb (Lewis 1932). Er zeigte dort, dass es kardiale vagale Afferenzen waren, die die ohnmachtbegleitende Bradykardie auslösten und postulierte, dass für den gleichzeitigen Abfall des arteriellen Drucks eine systemische Vasodilatation entscheidend mitverantwortlich sein müsse (Lewis 1932). Um den gleichzeitig vorhandenen kardialen (Bradykardie) und vaskulären (Vasodilatation) Ursprung der Ohnmacht zum Ausdruck zu bringen, prägte er den Begriff „vasovagale Synkope“. Entscheidende Unterstützung erhielt Lewis' These 1945 durch Barcroft, der während des plötzlichen arteriellen Druckabfalls nach Blutverlust eine Vasodilatation im Skelettmuskel des Unterarms von Probanden beobachtete und sympathische vasodilatatorische Fasern als deren Ursache wahrscheinlich machte (Barcroft & Edholm 1945). Auch neuere Studien an Menschen (Murray et al. 1968, Sander-Jensen et al. 1988) und wachen Hunden (Vatner 1974, Wang et al. 1988) zeigen bei der hämodynamischen Antwort auf einen akuten Blutverlust zwei Phasen. Eine Übersicht dazu findet sich bei Schadt & Ludbrook (Schadt & Ludbrook 1991).

Zu der Vielzahl an afferenten und efferenten neuralen, hormonellen und humoralen Mechanismen, die für die hämorrhagiebedingten Veränderungen eine Rolle spielen, gehören unter anderem der Transfer von interstitieller Flüssigkeit in den Intravasalraum (Rothe & Drees 1976), die sympathische und vagale Innervation des Herzens, der arterielle Barorezeptormechanismus, die periphere sympathische Vasokonstriktion sowie die zirkulierenden Hormone, vor allem Adrenalin, Noradrenalin, Vasopressin und Angiotensin.

Um den relativen Beitrag dieser Komponenten an der integrierten Antwort auf einen akuten Blutverlust abschätzen zu können, muss beachtet werden, dass:

1. stimulierende oder inhibierende Interaktionen zwischen verschiedenen afferenten und/oder efferenten Mechanismen vorliegen können.
2. die aktivierten neurohumoralen Systeme redundant sind und daher bei Blockade eines der Systeme aus einer scheinbar gleichartigen Antwort nicht gefolgert werden kann, dieses leiste unter Normalbedingungen keinen Beitrag.
3. die lokale Tonuskontrolle der Widerstandsgefäße wegen der ausgeprägten para- und autokrinen Effekte – dies ist vor allem für das Angiotensinsystem (Ardaillou 1999) und das Endothelinsystem (Leppäluoto & Ruskoaho 1992, Webb & Strachan 1998) beschrieben – nicht notwendigerweise mit einer Veränderung der *Plasma*-Hormonspiegel einhergehen muss.

### **1.1.1 Afferente und efferente Reaktionen der Phasen I und II**

Bei der hämodynamischen und neurohumoralen Antwort auf einen akuten Blutvolumenmangel lässt sich bei wachen Säugetieren und Menschen eine nicht-hypotensive Phase I von einer hypotensiven Phase II unterscheiden (Übersicht bei Schadt & Ludbrook 1991). In der initialen Phase I steigt der sympathisch vermittelte periphere Widerstand in dem Maße an wie das HZV abfällt, so dass der arterielle Blutdruck annähernd aufrechterhalten wird. Den afferenten Schenkel dieser Reaktion bilden die arteriellen Barorezeptoren im Karotissinus und im Aortenbogen, die bereits auf geringe Abfälle im arteriellen Blutdruck mit einer Abnahme ihrer Entladungsrate reagieren. Der Punkt, auf den der Reflex den Blutdruck einzuregulieren versucht, ist auf der Blutdruckskala verschieblich und wird innerhalb weniger Minuten in die Richtung verschoben, in die der Blutdruck z. B. auf Grund eines Volumenmangels abweicht (Doward & Korner 1987).

Noch bevor der Blutdruck abfällt, ist das RAS bei Probanden (Sander-Jensen et al. 1986, Sander-Jensen et al. 1988), wachen Hunden (Wang et al. 1983, Wang et al. 1988), Ratten (Fejes-Tóth et al. 1988) und Kaninchen (Oliver et al. 1990) stimuliert. Da dies auch während einer Blockade des autonomen Nervensystems bzw. nach sinoaortaler Denervation gilt (Goetz et al. 1984, Oliver et al. 1990), scheint für diesen Anstieg eher ein intrinsischer Mechanismus in der Niere (renaler Barorezeptor) als ein extrinsischer Reflex ursächlich zu sein (Davis & Freeman 1976). Bei wachen Hunden führt der vom Karotissinusdruck abhängige extrinsische (Karotissinus-) Reflex über eine Erhöhung der renalen sympathischen Nervenaktivität zu

einer  $\beta$ -Rezeptor-abhängigen Reninfreisetzung (Gross & Kirchheim 1980, Gross et al. 1981), während der vom renalen Perfusionsdruck (RPP) abhängige intrinsische renale Baroreflex eine non-adrenerge, rezeptorunabhängige Reninfreisetzung induziert (Finke et al. 1983). In einem RPP-Bereich unter 90mmHg – und damit relevant für die vorliegende Arbeit – dominiert anscheinend der intrinsische Mechanismus. Beide Mechanismen können sich gegenseitig potenzieren oder inhibieren (Gross et al. 1981, Peters & Kaczmarczyk 1994). Zusätzlich wurde kürzlich an wachen Beagle-Hunden gezeigt, dass eine vom Natriumbestand abhängige Reninfreisetzung existiert, die insbesondere bei niedrigen renalen Perfusionsdrücken ins Gewicht fällt (Seeliger et al. 1999). Erst wenn das intrathorakale Blutvolumen akut eine kritische Untergrenze erreicht (Morita & Vatner 1985, Shen et al. 1990) – diese liegt bei einem um ungefähr 25% verminderten Blutvolumen – fällt der arterielle Blutdruck ab (Schadt & Ludbrook 1991). Dieser Blutdruckabfall kann mit einer abfallenden Herzfrequenz und einem sinkende periphere Gefäßwiderstand vergesellschaftet sein (Schadt & Ludbrook 1991) und bei fehlender Behandlung in einen irreversiblen Schock übergehen (Secher et al. 1992.)

In der hypotensiven Phase II scheint die Rolle der kardiopulmonale Rezeptoren mit vagalen Afferenzen an Bedeutung zu gewinnen. Öberg, White und Thorén (Öberg & White 1970, Öberg & Thóren 1972) fanden als erste, dass die Reflexbradykardie nach einem schnellen Blutentzug bei anästhesierten Katzen mit einer hohen Entladungsrate in unmyelinisierten vagalen Afferenzen – C-Fasern – einhergeht. In diesem Reflex sahen sie eine Schutzfunktion, die die Ventrikel vor einer starken oder zu häufigen Kontraktion bewahrt, wenn diese hämorrhagiebedingt in der Diastole nur spärlich gefüllt sind („Leerschlagen“).

Es kommt zu einer erhöhten Freisetzung von Vasopressin und Katecholaminen. Während die sympathoadrenale Nervenaktivität (Victor et al. 1989) sowie die Plasma-AdrenalinKonzentration bei Mensch und Tier ansteigt (Engeland et al. 1981, Schadt & Gaddis 1985, Darlington et al. 1986, Sander-Jensen et al. 1986, Sander-Jensen et al. 1988), kann bei verschiedenen Spezies ein Rückgang der renalen sympathischen Nervenaktivität beobachtet werden (Morita & Vatner 1985, Burke & Dorward 1988, Morita et al. 1988, Victor et al. 1989). Mit weiterhin ansteigenden PRA- und Angiotensin-II-Werten (Freeman et al. 1975, Sander-Jensen et al. 1986, Quail et al. 1987, Fejes-Tóth et al. 1988) leistet das RA(A)S einen Beitrag zur hämodynamischen Stabilisierung nach hypotensivem Blutentzug. Der Stellenwert des RAAS für diese Stabilisierung wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

## **1.2 Blutvolumenmangel und Angiotensin-II-Rezeptorblockade**

Die Bedeutung des RAS für Hämodynamik und renale Funktion beim akuten hypotensiven Blutverlust (Phase II) ist besonders deutlich zu erkennen, wenn das RAS blockiert wird. So kommt Freeman (Freeman et al. 1975) zu dem Schluß, dass dem Angiotensin II eine wesentliche Funktion für die Blutdruckhomöostase beim Volumenmangel zukommt. Er zeigte, dass der durch Blutverlust erniedrigte MAP von unbehandelten, wachen Hunden sinkt, wenn nach dem Blutentzug der AII-Antagonist *Saralasin* intravenös appliziert wird. Michailov fand in Untersuchungen mit anästhesierten Hunden, dass es nach einem Blutverlust von lediglich 3 ml/kg Körpergewicht (knapp 4% des geschätzten Gesamt-Blutvolumens) zu einem deutlichen Anstieg der Plasma-Reninaktivität (PRA) kommt, und der periphere Gefäßwiderstand dabei linear mit dem Anstieg der AII-Konzentration korreliert (Michailov et al. 1987). Eine Studie mit dem ACE-Hemmer *Captopril* zeigte, dass das RAS beim hypotensiven Blutvolumenmangel die Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark erleichtert (Kimura & Suzuki 1992). So deutet sich für das RAS eine interaktive Schlüsselstellung im Gefüge der humoralen Kreislaufregulationsmechanismen an. Zum Blutvolumenmangel unter Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade liegen Untersuchungen an wachen Ratten (Lee et al. 1995, Baujard et al. 1996, Ponchon & Elghozi 1997b, Ponchon & Elghozi 1997a) und am wachen Schaf (Mathai et al. 1997) vor. Es zeigt sich im Vergleich zur nicht-blockierten Kontrolle ein verfrühter Blutdruckabfall, d.h. ein beschleunigter Übergang in die Phase II bei vergleichsweise geringerem Volumenmangel. AII scheint dabei für die spontane hämodynamische Erholung insbesondere des diastolischen arteriellen Blutdrucks von Bedeutung zu sein (Ponchon & Elghozi 1997a). Untersuchungen mit dem intrazerebroventrikulär applizierten AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten *Losartan* deuten darauf hin, dass AII einen Teil seiner Wirkung über zentrale Mechanismen im Gehirn vermittelt (Phillips et al. 1996, Yang et al. 1996, Mathai et al. 1997).

Die vorhandenen Untersuchungen konzentrieren sich oft nur auf einen Aspekt, z.B. die hämodynamischen Veränderungen, und erfassen die hormonellen Veränderungen gar nicht (Baujard et al. 1996, Ponchon & Elghozi 1997b, Ponchon & Elghozi 1997a) oder nur partiell (Lee et al. 1995, Phillips et al. 1996, Yang et al. 1996, Mathai et al. 1997). Erstaunlicherweise wurde zu dem Thema „Blutvolumenmangel und spezifische Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade“ an größeren Säugetieren (Schwein, Hund) oder Probanden bisher kaum Forschungsaktivität entfaltet.

### **1.3 Blutvolumenmangel und Endothelin-A-Rezeptorblockade**

Itoh (Itoh et al. 1991) zeigte durch Untersuchungen an narkotisierten Patienten, dass die Plasmakonzentration von Endothelin-1 (ET-1) bei einem intraoperativen Blutverlust ansteigt und mit steigendem Blutvolumenverlust weiter proportional zunimmt. Matzen folgerte aus einem kontinuierlichen Anstieg der Plasma-Endothelinkonzentration bei wachen Patienten in Phase II des Blutvolumenmangels, dass das ET-1 über die Regulation des peripheren Gefäßtonus dazu beiträgt, einen ausreichenden Perfusionsdruck lebenswichtiger Organe aufrechtzuerhalten (Matzen et al. 1992). Bei anästhesierten Hunden scheint ET-1 eine ebenso bedeutende Rolle zu spielen (Chang et al. 1993). Diese Befunde lenkten das wissenschaftliche Interesse auf spezifische Endothelin-Rezeptorantagonisten: Der kombinierte ET-A- und -B-Rezeptorblocker *Bosentan* vermindert in den meisten Studien den basalen Tonus der Widerstandsgefäße bei gesunden und hypertensiven, normovolämischen Hunden (Donckier et al. 1995, Massart et al. 1998), sowie bei normotensiven Meerschweinchen (Véniant et al. 1994). Allerdings kommt Teerlink (Teerlink et al. 1995) mit Daten von anästhesierten Hunden zu einem gegenteiligen Ergebnis.

Wird selektiv nur der ET-A-Rezeptorsubtyp (z. B. mit *LU-135252*) blockiert, fällt der arterielle Mitteldruck bzw. der basale arterielle Gefäßtonus sowohl bei hypertensiven Ratten (Bird et al. 1995, Schiffrin et al. 1997) als auch bei normotensiven Hunden (Münter et al. 1999) ab. In Versuchen an mit *LU-135252* vorbehandelten wachen Hunden im eigenen Labor fanden wir nur einen nicht signifikanten Blutdruckabfall (Boemke et al. 2001).

Der ET-A-Rezeptorblocker *BQ-123* wurde u.a. beim Blutvolumenmangel narkotisierter Ratten untersucht. Hier fielen der arterielle Blutdruck und der systemische Gefäßwiderstand stärker ab als bei unbehandelten Ratten (Zimmermann et al. 1994). Andererseits veränderte eine intrarenale ET-Antikörper-Dosis von 20 µg die hämodynamische Reaktion von anästhesierten Hunden nach Blutverlusten nicht (Lloyd et al. 1991), verminderte aber gleichzeitig die Aktivierung des RAS unter diesen Bedingungen. Die Befunde der beiden letztgenannten Autoren liefern kein umfassendes Bild von der Bedeutung, die für Endothelin im Rahmen der Kreislaufregulation beim Blutvolumenmangel vermutet werden kann, da hormonelle Veränderungen zum großen Teil außer Betracht blieben, Veränderungen der renalen Funktion sogar ganz.

## **1.4 Blutvolumenmangel und kombinierte Angiotensin-II- und Endothelin-A-Rezeptorblockade**

Die hämodynamischen und hormonellen Reaktionen beim Blutvolumenmangel und gleichzeitiger kombinierter Gabe eines spezifischen AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockers mit einem spezifischen ET-A-Rezeptorblocker (Doppelblockade) sind nach Kenntnis des Autors bisher nicht untersucht worden. Kürzlich wurden aber Daten zur Doppelblockade an *normovolämischen* Versuchstieren gewonnen und veröffentlicht:

Massart (Massart et al. 1998) fand einen kumulativen, d.h. additiven blutdrucksenkenden Effekt von *Bosentan* (ET-A/B-Blocker) und *Losartan* (AT<sub>1</sub>-Blocker) bei sedierten hypertensiven Hunden. Ähnlich wirkt bei wachen und narkotisierten Hunden die Kombination von *Bosentan* mit einem *ACE-Hemmer* (Donckier et al. 1997). Bei normovolämischen, normotensiven wachen Hunden wird die blutdrucksenkende Wirkung einer Kombination von *Losartan* und *LU-135252* (ET-A-Rezeptorblocker) sogar als überadditiv beschrieben (Münter et al. 1999).

## **1.5 Losartan – ein AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist**

Das wissenschaftliche Interesse an Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten begann etwa zu Beginn der 70er Jahre. Es handelte sich um von Khosla charakterisierte Peptidanaloga des AII (Khosla et al. 1974), die oral unwirksam waren und partiell agonistische Wirkungen besaßen (Gavras et al. 1975, Streeten et al. 1975). In einer klinischen Studie mit dem AII-Analogen *Saralasin* gelang zum ersten Mal der Nachweis, dass der Blutdruck von hypertensiven Patienten mit hoher PRA („high renin hypertension“) durch Blockierung des RAS gesenkt werden kann (Brunner et al. 1973). Mit der Einführung des Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmers *Captopril* im Jahr 1977 stand eine oral wirksame Alternative zur Verfügung (Case et al. 1976, Case et al. 1979). Den Grundstein für eine neue Klasse von Antagonisten legten 1982 Furukawas Patente an Imidazolderivaten mit AII-antagonistischen Eigenschaften (Furukawa et al. 1982a, Furukawa et al. 1982b). Von der Gruppe um Timmermans aufgegriffen, wurden diese Verbindungen weiter chemisch modifiziert und schließlich ein selektiver, kompetitiver, nicht-peptidischer und somit oral wirksamer AII-Rezeptorantagonist – *Losartan* – entwickelt (Chiu et al. 1990, Timmermans et al. 1990, Timmermans et al. 1991). Weitere Bezeichnungen für dieselbe Substanz lauten *DuP 753* und *MK 954*.

### 1.5.1 Pharmakologische Charakteristik von Losartan

Die pharmakologischen Eigenschaften von *Losartan* wurden in zahlreichen *in vitro*- und *in vivo*-Experimenten untersucht (Übersichten bei Chiu et al. 1991, Wong et al. 1991b): *Losartan* inhibiert die spezifische Bindung von radio-markiertem AII an Rezeptoren auf Mikrosomen der Nebennierenrinde von Ratten ( $IC_{50} = 1,9 \cdot 10^{-8}$  mol/l), wobei eine intrinsische agonistische Eigenschaft bis zu einer Konzentration von  $10^{-5}$  mol/l ausgeschlossen werden konnte (Chiu et al. 1990). Somit ist *Losartan* als ein hochpotenter, spezifischer AII-Rezeptorantagonist (Chiu et al. 1991) zu bezeichnen.

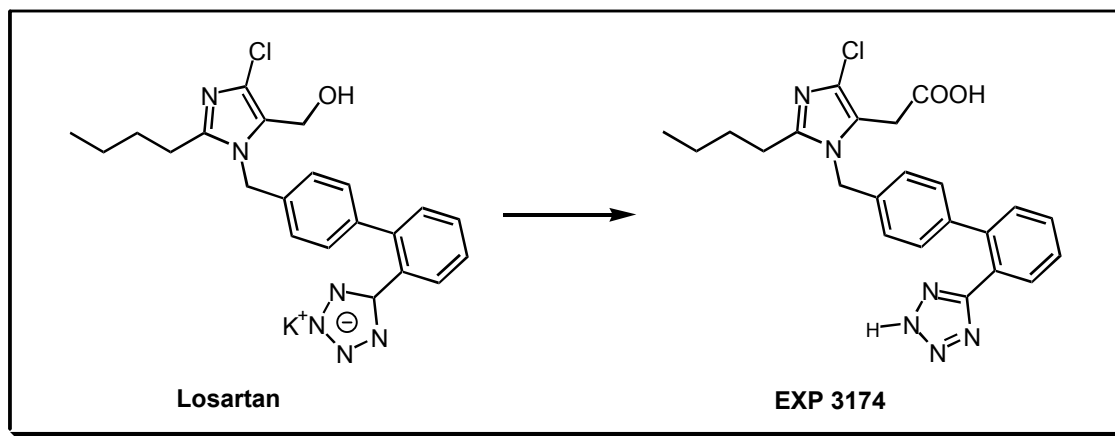
*In vivo* ist *Losartan* ein funktioneller Antagonist und blockiert bei wachen normotensiven Ratten die AII-induzierte Freisetzung von Aldosteron und Adrenalin aus der Nebenniere, von Noradrenalin aus den sympathischen Ganglien sowie den AII-induzierten Durst (Wong et al. 1990a, Wong et al. 1990c). Der vasodilatatorische, blutdrucksenkende Effekt von *Losartan* scheint erst dann wirksam zu werden, wenn das RAS stimuliert ist. So vermag *Losartan* den arteriellen Blutdruck bei spontan hypertensiven Ratten (mit hoher PRA), nicht aber bei sekundär anephrischen oder DOCA (deoxycorticosterone acetate)-hypertensiven Ratten (mit inaktiviertem RAS bzw. niedriger PRA) effektiv zu senken (Wong et al. 1990b, Wong et al. 1990e). Der Blutdruck normotensiver Ratten wird durch *Losartan* hingegen nicht gesenkt, es sei denn das RAS ist durch eine vorbestehende Behandlung mit *Furosemid* aktiviert (Wong et al. 1990d). Bei wachen Hunden hingegen entfaltet *Losartan* – nicht aber sein Metabolit *EXP3174* oder *Captopril* – einen blutdrucksenkenden Effekt, auch wenn die Hunde nicht mit *Furosemid* behandelt wurden (Wong et al. 1991a).

### 1.5.2 Metabolismus von Losartan

Auf einen oder mehrere aktive Metaboliten von *Losartan* weisen verschiedene Studien hin, in denen die Abschwächung des AII-induzierten Blutdruckanstieges durch *Losartan* als biphasisch charakterisiert wurde (Wong et al. 1990c, Wong et al. 1990d).

Mittlerweile ist für verschiedene Spezies (z. B. Kaninchen, Ratte, Mensch) nachgewiesen, dass durch Carboxylierung von *Losartan* der aktive Metabolit *EXP3174* entsteht (Abb. 1). *EXP3174* ist ein nicht-kompetitiver Antagonist ohne intrinsische agonistische Aktivität mit einer gegenüber *Losartan* mehr als 10fach höheren Affinität zum AII-Rezeptor (Wong et al. 1990f). *EXP3174* für einen Teil der Wirkungen des *Losartans*, insbesondere für die lange Wirkdauer bei Ratten und Menschen, verantwortlich gemacht (Wong et al. 1990f, Christen et

al. 1991). Bei Hunden wirkt *Losartan* allerdings nur kurz, da es schnell, vorwiegend biliär ausgeschieden und nur zu einem geringen Teil in den aktiven Metaboliten *EXP3174* umgewandelt wird (Christ et al. 1990, Wong et al. 1991a).



**Abb. 1: Losartan und sein aktiver Metabolit EXP3174**

### 1.5.3 Subtypen der Angiotensin-II-Rezeptoren

Die inhibitorischen Effekte von *Losartan* unterscheiden sich abhängig vom jeweiligen untersuchten Gewebe und deuten auf verschiedene Rezeptorsubtypen hin (Chiu et al. 1989, Chiu et al. 1990). *Losartan* antagonisiert die Bindung von AII an Mikrosomen der Nebennierenrinde lediglich zu 75-80%. Die AII-Bindung lässt sich hingegen vollständig inhibieren, wenn *Losartan* zusammen mit einem zweiten nicht-peptidischen AII-Rezeptorantagonisten, der von Parke Davis entwickelt und PD 123177 genannt wurde, verwendet wird. Hierfür liefern die Versuche von Herblin (Herblin et al. 1991) mit radioaktiv markiertem [<sup>125</sup>I]AII eindeutige Belege. In der Nomenklatur von Bumpus (Bumpus et al. 1991) heißen die durch *Losartan* blockierten AII-Rezeptoren AT<sub>1</sub>, die durch PD 123177 blockierten AT<sub>2</sub>.

*Losartan* ist also definitionsgemäß spezifisch für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Bei Nagetieren – und nur dort – konnten zwei (hochgradig homologe) Isoformen des AT<sub>1</sub>-Rezeptors, AT<sub>1A</sub> und AT<sub>1B</sub>, kloniert und charakterisiert werden (Sasamura et al. 1992) (für weitere Subtypen (AT<sub>3</sub>, AT<sub>4</sub>) siehe Bumpus et al. 1991, Ardaillou 1999). Fast alle heute bekannten AII-Effekte werden beim Erwachsenen über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt (cf. Tab. 1 und Timmermans et al. 1992; Übersicht bei Siragy 2002). Der AT<sub>2</sub>-Rezeptor spielt für die fetale Zelldifferenzierung, adulte



Zellproliferation und Apoptose in ovariellen Granulosazellen eine Rolle und wird u. a. auf dem Koronarendothel und auf Fibroblasten gefunden. AT<sub>2</sub>-Rezeptoren dominieren in den Ovarien, im Nebennierenmark und im Pankreas. Zu etwa gleichen Anteilen befinden sich AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren im Gehirn und Uterus. In Lunge, Leber und Plazenta findet sich ausschließlich der Subtyp AT<sub>1</sub>, in Nieren, Nebennieren, Herz und Aorta herrscht er vor (Ardailou 1999).

<b>AT<sub>1</sub>-Rezeptor</b>		
	<b>Bindungseigenschaften</b>	
	potente Agonisten	AII > AIII
	selektive Antagonisten	DuP 753 (Losartan), EXP3174
<b>Gewebe</b>	<b>Funktion</b>	<b>Spezies</b>
Gefäßsystem	Kontraktion	Mensch, Hund, Affe, Kaninchen, Ratte, Katze
Gefäßmuskelzellen	Kalziumefflux, Hypertrophie	Ratte, Kaninchen, Mensch
Nebennierenrinde	Aldosteronfreisetzung	Ratte, Kaninchen, Mensch, Hund, Schaf
Nebennierenmark	Katecholaminfreisetzung	Ratte, Kaninchen
Myokard	Kontraktion, Hypertrophie	Ratte, Kaninchen, Affe, Mensch
Gehirn	ADH-Freisetzung, Durst, Hypertonie, LH- und Prolaktinfreisetzung	Ratte
Uterus	Kontraktion	Ratte, Mensch
<b>AT<sub>2</sub>-Rezeptor</b>		
	<b>Bindungseigenschaften</b>	
	potente Agonisten	AII = AIII
	selektive Antagonisten	PD123177, PD123319, CGP42112A
<b>Gewebe</b>	<b>Funktion</b>	<b>Spezies</b>
Nebennierenrinde	unbekannt	Ratte, Mensch
Nebennierenmark	unbekannt	Ratte
Gehirn	Vasodilatation, Durst, LH- und Prolaktinfreisetzung	Ratte
Uterus	unbekannt	Ratte, Kaninchen, Mensch

**Tab. 1: Bindungseigenschaften und funktionelle Korrelate der AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren** bei verschiedenen Spezies; modifizierte Übersicht nach Herblin et al. 1991, Smith et al. 1992, Timmermans et al. 1992; LH=luteinisierendes Hormon, AII=Angiotensin II, AIII=Angiotensin III

#### 1.5.4 Renale Wirkungen von Angiotensin II

In den Nieren befinden sich vorwiegend AT<sub>1</sub>-Rezeptoren, und zwar in den Nierengefäßen, im Glomerulum, juxtaglomerulären Apparat, proximalen Tubulus und äußeren Nierenmark

(Übersicht bei Zitnay & Siragy 1998). Die über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelten Wirkungen von AII in der Niere sind in Tab. 2 zusammengefasst. Im Mittelpunkt der renalen AII-Wirkungen steht die Regulation der glomerulären Filtration durch unterschiedliche Wirkungen auf afferente und efferente Arteriolen (Sraer et al. 1974, Hall 1986).

<b>AT<sub>1</sub>-Rezeptor</b>	
<b>Allgemein</b>	Entwicklung der fetalen Niere Synthese von Komponenten der extrazellulären Matrix
<b>Nierengefäße</b>	Konstriktion der afferenten und efferenten Arteriole Konstriktion der sonstigen Nierengefäße mit Verminderung des kortikalen Blutflusses
<b>Mesangium</b>	Kontraktion der Mesangiumzellen Verminderung des Ultrafiltrationskoeffizienten K <sub>f</sub> Zellhypertrophie, -hyperplasie
<b>Glomerulum</b>	Verminderung der GFR durch Mesangiumkontraktion Efferente Arteriolenkontraktion bei GFR-Autoregulation
<b>Proximaler Tubulus</b>	Stimulation des Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> -Austauschers Förderung der Na <sup>+</sup> - und H <sub>2</sub> O-Resorption Zellhypertrophie, -hyperplasie
<b>JGA (juxtaglomerulärer Apparat)</b>	Inhibition der Reninfreisetzung bei hohem AII-Spiegel (neg. Feed-back)

**Tab. 2: AT<sub>1</sub>-vermittelte Angiotensin-II-Wirkungen in der Niere;** verändert nach Ardaillou 1999

### 1.5.5 Renale Wirkungen von Losartan

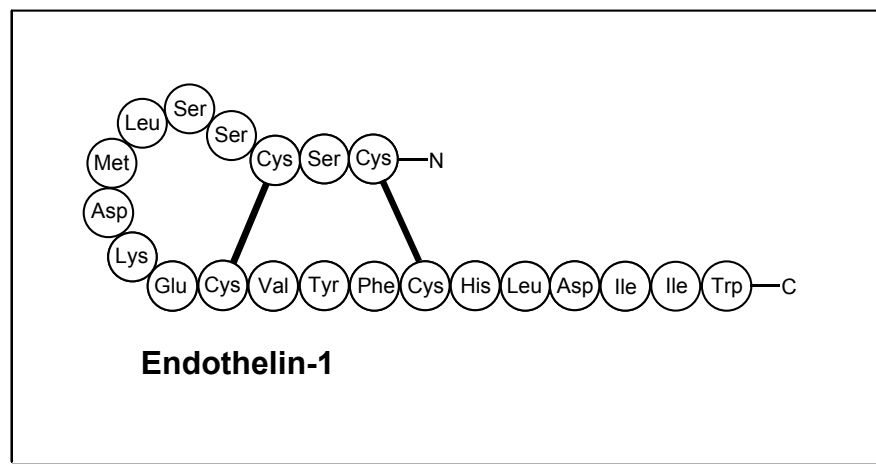
Die renalen Wirkungen von *Losartan* leiten sich unmittelbar aus den renalen AII-Effekten ab. So blockiert *Losartan* den AII-vermittelten Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes in der isolierten, perfundierten Niere (Fontoura et al. 1991). Insbesondere kann die AII-vermittelte Konstriktion der afferenten und efferenten Arteriole aufgehoben werden (Loutzenhiser et al. 1991). In vivo Mikroperfusionsversuche am proximalen Tubuluskonvolut von Ratten ergaben, dass i.v. verabreichtes *Losartan* die Resorption von Bikarbonat, Chlorid, Natrium

und Wasser hemmt (Xie et al. 1990). Ferner kann *Losartan* bei wachen hypertensiven Hunden den renalen Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate steigern, sowie den renalen Gefäßwiderstand und die fraktionelle tubuläre Na-Resorption vermindern (Bovee et al. 1991).

## 1.6 *ABT-627* – ein spezifischer ET-A-Rezeptorantagonist

### 1.6.1 Die Endothelinfamilie

Die Endotheline bilden eine Familie aus drei verwandten Isopeptiden mit je 21 Aminosäuren und zwei (Cys-Cys-) Disulfidbrücken: ET-1, ET-2 und ET-3. Das 1988 von Yanagisawa (Yanagisawa et al. 1988) entdeckte ET-1 (Abb. 2) ist das wichtigste Isopeptid und der stärkste gegenwärtig bekannte Vasokonstriktor. Die komplexe Biosynthese von ET-1 beginnt mit dem aus 212 Aminosäuren bestehenden Preproendothelin-1, dem Genprodukt des Prepro-ET-Gens. Durch eine Basenpaar-spezifische Endopeptidase wird Proendothelin-1 (oder „Big-Endothelin-1“) abgespalten. Daraus wird intra- und extrazellulär durch bestimmte membrangebundene oder intrazelluläre Metalloproteasen – „Endothelin-Converting-Enzyme“ (ECE) genannt – schließlich das ET-1 gebildet.



**Abb. 2: Aminosäurekette von Endothelin-1 (ET-1)**

Die Endotheline werden hauptsächlich im Endothel und der glatten Muskulatur von arteriellen und venösen Gefäßen, sowie in den Mesangiumzellen und dem glomerulären Endothel der Nieren und im Lungenepithel gebildet und sowohl luminal, hauptsächlich aber abluminal (d. h. in Richtung Basalmembran und Lymphspalten) sezerniert, was zu einer geringen Konzentration im zirkulierenden Blut führt. Nahezu alle biologischen Effekte der ETs können

durch deren autokrinen und parakrinen Wirkungsumfang erklärt werden (Übersichten bei Leppäluoto & Ruskoaho 1992, Haynes & Webb 1993, Masaki 1993).

Endothelineffekte	Literaturbeispiele
<b>Kardiovaskuläres System</b>	
Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur	Goetz et al. 1988, Haynes & Webb 1994
koronare Vasokonstriktion	Goetz et al. 1988
positiv inotrope und chronotrope Wirkung	Donckier et al. 1991
initiale Vasodilatation (via ET-B) mit nachfolgend starker, anhaltender Vasokonstriktion (ET-A und ET-B)	Clozel et al. 1992
<b>Nieren</b>	
Renale Vasokonstriktion	Banks 1990, Goetz et al. 1988
Reduktion von glomerulärer Filtrationsrate, renalem Plasmafluss und Na <sup>+</sup> -Reabsorption	Banks 1990
<b>Glatte Muskelzellen</b>	
Kontraktion zahlreicher nicht-vaskulärer glatter Muskulatur: Atemwege, Gastrointestinaltrakt, Uterus	Übersicht bei Leppäluoto & Ruskoaho 1992, Haynes & Webb 1993, Masaki 1993
<b>Neuroendokriniem</b>	
Erhöhung der Plasmaspiegel von: Renin, Aldosteron, Katecholamine, ANP (atriales natriuretisches Peptid)	Goetz et al. 1988, Donckier et al. 1991
<b>Sonstiges</b>	
Mitogenese	Übersicht bei Leppäluoto & Ruskoaho 1992, Haynes & Webb 1993
Aktivierung der Expression von Proto-Onkogenen	

**Tab. 3: Biologische Effekte der Endotheline, Übersicht modifiziert nach Leppäluoto & Ruskoaho 1992**

Gewebe	ET-1	ET-2	ET-3	ET-A	ET-B
Gefäße					
Endothel	++++				+
glatte Muskelzellen	+			++	
Gehirn	+++		+	+	+++
Lunge	++		+	+++	+++
Herz	+			+++	++
Niere	++	++	+	+	++
Nebenniere	+		+++	+	++
Intestinum	+	+	+++	+	+++

**Tab. 4: Verteilung der endogenen Endotheline und der ET-Rezeptorsubtypen in verschiedenen Geweben** modifiziert nach Masaki 1993; höchste (++++), hohe (+++), moderate (++) und geringe (+) Expression der ETs bzw. der ET-Rezeptor-mRNA

Da die Endotheline im Plasma schnell durch Endopeptidasen gespalten werden und in verschiedenen Organen einem hohen First-pass-Effekt unterliegen, ist ihre Halbwertszeit in vivo sehr gering – ca. 40 Sekunden. Eine besondere Bedeutung für die Plasmaclearance der

ETs haben die Lungen, die Nieren, das Herz und die Leber (Ratten: Fukuroda et al. 1994, Burkhardt et al. 2000, Hunde: Dupuis et al. 1994, Menschen: Dupuis et al. 1996b).

### 1.6.2 Subtypen der ET-Rezeptoren

Wegen der unterschiedlichen funktionellen Wirkung der ET-Isopeptide (Inoue et al. 1989) und auf Grund von Bindungsstudien mit radioaktiv markiertem ET können mindestens drei ET-Rezeptortypen unterschieden werden. Die zwei klonierten Subtypen, ET-A und ET-B (Tab. 5), bilden heptahelikale, G-Protein-gekoppelte Membranrezeptoren (Übersicht bei Haynes & Webb 1993). ET-A wird am stärksten in Aorta, Herz, Lunge und Niere exprimiert. Dieser Subtyp besitzt deshalb vor allem für kardiovaskuläre Regulationsvorgänge eine große Bedeutung (Tab. 4 und Tab. 5).

Rezeptor	Affinität	Hauptfunktion
ET-A	ET-1 = ET-2 > ET-3	Vasokonstriktion, Bronchokonstriktion, Stimulation der Aldosteronsekretion
ET-B	ET-1 = ET-2 = ET-3	Vasodilatation, Vasokonstriktion, ex vivo Plättchenaggregation

**Tab. 5: Subtypen der Endothelin-Rezeptoren**

### 1.6.3 ET-Rezeptorantagonisten

Seit Beginn der 90er Jahre stehen spezifische Endothelin-Rezeptorantagonisten zur Verfügung (Ihara et al. 1991a), die hinsichtlich oraler Verfügbarkeit, antagonistischer Potenz und Subtypenspezifität ständig weiterentwickelt wurden (Tab. 6).

Therapiemöglichkeiten mit spezifischen ET-Rezeptorantagonisten werden in Krankheitsbildern mit vasospastischer Komponente (z.B. primäre pulmonale Hypertension, arterielle Hypertonie, Formen der Herzinsuffizienz) gesehen (Übersicht bei Haynes & Webb 1993). Erst kürzlich zeigte Spieker (Spieker et al. 2000) den günstigen hämodynamischen Einfluss eines ET-A-Rezeptorblockers (*LU-135252*) bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz. Einer der neuesten, oral wirksamen, ET-A-spezifischen Antagonisten ist *ABT-627*. Diese Substanz wird von gesunden Probanden schnell absorbiert, blockiert die ET-

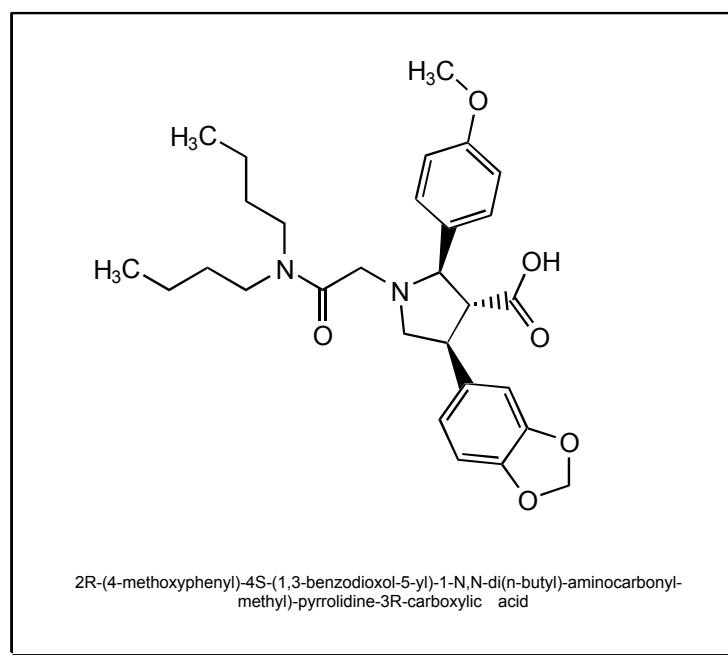
vermittelte Vasokonstriktion und kann den peripheren Gefäßwiderstand und den arteriellen Blutdruck effektiv senken (Verhaar et al. 2000).

Antagonist	Subtypenspezifität	charakterisiert von...
BQ-123, BQ-153	ET-A bis 800fach > ET-B	Ihara et al. 1991b
Ro-46-2005, BQ-123, FR-139317	ET-A bis 8000fach > ET-B	Clozel et al. 1993, Löffler et al. 1993
Bosentan	ET-A bis 20fach > ET-B	Clozel et al. 1994
LU-135252	ET-A bis 130fach > ET-B	Riechers et al. 1996
A-127722 (ABT-627)	ET-A bis 2000fach > ET-B	Opgenorth et al. 1996, Winn et al. 1996
A-216546	ET-A bis 28000fach > ET-B	Liu et al. 1998
weitere	ET-A über 10000fach > ET-B	Boyd et al. 1999

**Tab. 6: Entwicklung und Charakterisierung einiger spezifischer ET-Rezeptorantagonisten seit 1991; Affinität für ET-A vs. ET-B in Klammern angegeben**

#### 1.6.4 Pharmakologische Charakteristik von ABT-627

Die folgenden Angaben basieren auf einer persönlichen Mitteilung des Herstellers Abbott Laboratories (Opgenorth 1997).



**Abb. 3: Chemische Struktur von ABT-627**

- Physikochemische Eigenschaften

*ABT-627* (eine andere Bezeichnung ist A-147627) ist das aktive Enantiomer des Racemats *A-127722* (Oppenorth et al. 1996, Winn et al. 1996). Seine Strukturformel und den vollständigen Namen zeigt Abb. 3. Das HCl-Salz dieser Substanz hat ein Molekulargewicht von  $547 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

- *In-vitro*-Charakterisierung der Rezeptorbindung

In einem kompetitiven Bindungsversuch inhibiert *ABT-627* radioaktiv markiertes [ $^{125}\text{I}$ ]ET-1 an ET-A-Rezeptoren auf Membranen von MMQ-Zellen der Rattenhypophyse ( $\text{IC}_{50} = 0,22 \pm 0,06 \text{ nM}$ ) und [ $^{125}\text{I}$ ]ET-3 an ET-B-Rezeptoren auf Kleinhirnzellmembranen des Schweins ( $\text{IC}_{50} = 189,2 \pm 48,5 \text{ nM}$ ). Die Affinität von *ABT-627* am ET-A-Rezeptor ist zirka 2000fach höher als am ET-B-Rezeptor (ET-A:  $K_i = 0,034 \pm 0,002 \text{ nM}$ ; ET-B:  $K_i = 63,3 \pm 19,2 \text{ nM}$ ). *ABT-627* ist ein nicht-peptidischer, oral wirksamer, potenter, hochselektiver Endothelin-A-Rezeptorantagonist.

## 1.7 Ziel dieser Arbeit

Ihre vielseitigen Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System machen Angiotensin und Endothelin zu zwei der wichtigsten Hormone für die Regulation des Kreislaufs (cf. Kapitel 1.5.3, 1.5.4, 1.6.1, 1.6.2). Eine besondere Bedeutung scheinen sie für die Höhe des arteriellen Blutdrucks während einer akuten Hypovolämie zu besitzen (cf. Kapitel 1.1, 1.2, 1.3). In der Literatur sind vielversprechende Möglichkeiten dokumentiert, kardiovaskuläre Erkrankungen mit spezifischen  $\text{AT}_1$ - und ET-A-Rezeptorblockern zu therapieren (Toto et al. 1998, Webb & Strachan 1998). Der  $\text{AT}_1$ -Rezeptorantagonist *Losartan* gilt heute als Standardtherapeutikum bei arterieller Hypertonie sowie Herzinsuffizienz. Andererseits besteht nur eine ungenaue Vorstellung darüber, ob und wie die Kompensation einer akuten Hypovolämie durch diese Blocker (allein oder in Kombination) beeinträchtigt wird (cf. Kapitel 1.1, 1.2, 1.3). Dies betrifft neben der Hämodynamik vor allem die hormonellen und renalen Aspekte der physiologischen Kompensationsstrategien. Um den pathophysiologischen Zusammenhang dieser Aspekte weiter zu erschließen, widmet sich die vorliegende Arbeit folgenden Leitfragen:

- 
- Welche hämodynamischen und hormonellen Reaktionen werden durch einen 25%igen Blutvolumenmangel hervorgerufen? Sind diese Reaktionen nach Retransfusion des entnommenen Blutes innerhalb einer Stunde reversibel?
  - Wie wird diese Reaktion durch eine Vorbehandlung mit AII-AT<sub>1</sub>- und/oder ET-A-Rezeptorantagonisten verändert?
  - Welche Konsequenzen haben die hämodynamischen und hormonellen Veränderungen für die renalen Exkretionsparameter und den Salz-Wasser-Haushalt?
  - Welcher Stellenwert lässt sich für Angiotensin und Endothelin bei der Bewältigung eines akuten Blutverlustes daraus ableiten?

Die Untersuchungen erfolgen an wachen Hunden unter standardisierter Diät (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Wasser- und Kalorienaufnahme).



## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Versuchstiere**

Die Versuche erfolgten an 10 gesunden, 1 bis 2 Jahre alten weiblichen Beagle-Hunden. Sämtliche Hunde wurden von der Fa. Winkelmann (Borchen, Deutschland) bezogen. Sie waren (z. B. mit Virbagen<sup>®</sup>-Canis SHA2P\LT, Virbac GmbH, Wien, Österreich) gegen Staupe, Hepatitis, Parvovirose, Leptospirose und Tollwut geimpft und entwurmt. Ihr Körpergewicht (KG) betrug  $14 \pm 0,7$  (SD) kg. Ihr Gesundheitszustand war einwandfrei (cf. Kapitel 2.2), und alle Hunde zeigten ein freundliches Wesen. Während ihrer Zyklusblutungen und für einen Zeitraum von wenigstens 14 Tagen danach wurden die Hunde nicht in Versuchen eingesetzt. Die hier vorgestellten Versuche waren von der zuständigen Abteilung beim Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit (LAGetSi, Tierversuchskommission, TVA G0424/99) genehmigt.

### **2.2 Haltung und Ernährung der Hunde**

In den zentralen Tierlaboratorien des Biomedizinischen Forschungszentrum der Charité am Campus Virchow-Klinikum wurden die Hunde tierschutzgerecht gehalten. Hinsichtlich Pflege und standardisierter Haltung garantierte dies optimale Bedingungen für die in unmittelbar benachbarten Räumen durchgeführten Versuche. Jeweils zwei Hunden stand nachmittags und nachts ein ca. 5 m<sup>2</sup> großer Zwinger mit Hundehütte (Bodenhaltung) zur Verfügung. Morgens konnten sich alle Tiere gemeinsam in einem ca. 50 m<sup>2</sup> großen Auslauf frei bewegen, sozialen Kontakt aufnehmen, toben und spielen. Die bei 21°C und 55-60% Luftfeuchtigkeit klimatisierten Stallungen wurden jeden Tag gereinigt. Folgende Parameter wurden täglich protokolliert:

- allgemeiner Gesundheitszustand
- Nahrungsaufnahme
- Körpertemperatur und -gewicht
- soziales Verhalten
- Defäkation
- besondere Vorkommnisse (z.B. Zyklusblutungen)

Außerhalb der Versuchszeiten fraßen die Hunde ein Mischfutter aus Pedigree® (Dosenfutter, Fa. Waltmann, Effem, Deutschland) und Trockenfutter (Trad, Special Club oder Selection 7, Royal Canin Tiernahrung GmbH, Köln, Deutschland) jeweils um 11 Uhr und hatten dafür 30 Minuten Zeit. Futter wurde täglich nur um diese Uhrzeit angeboten, Wasser hingegen stand jederzeit ad libitum zur Verfügung. Davon abweichend wurde über einen Zeitraum von fünf Tagen vor einem Versuch eine standardisierte Diät (cf. Tab. 7) verfüttert. Sie diente dazu, eine ausgeglichene Ein- und Ausfuhrbilanz von Kochsalz und Wasser, sowie eine

<b>Fleisch</b> zerkleinertes Rinderherz	12 g
<b>Reis</b> gekocht	58 g
<b>Natrium</b>	2,5 mmol
<b>Kalium</b>	3,5 mmol
<b>Wassergehalt (insg.)</b>	91 ml

**Tab. 7: Standardisierte Diät**  
alle Mengen pro kg KG und Tag

bei allen Hunden vergleichbare Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems herbeizuführen. Die Nahrungs- und Wasseraufnahme blieb in diesem Zeitraum streng auf die Mengen der einmal täglich um 14 Uhr verfütterten standardisierten Diät beschränkt und entsprach damit einer Energieaufnahme von 277 kJ pro kg KG und Tag. Das Körpergewicht blieb unter dieser Diät über Wochen konstant.

### **2.3 Erziehung und Auswahl der Hunde**

Die Arbeit mit wachen Hunden erfordert insbesondere aus Gründen einer korrekten und weitgehend störungsfreien Datenerhebung ein vorbereitendes Training der Tiere. Während einer vier- bis sechswöchigen Gewöhnungsphase wurden die Tiere langsam mit ihrer neuen Umgebung, dem Tierpflegepersonal und den Experimentierenden vertraut. Zunächst lernten sie den Vorbereitungsraum, später das Versuchslabor kennen. Hier wurden sie darauf trainiert, auf dem gewärmten, leicht gepolsterten Labortisch für mehrere Stunden friedlich auf ihrer rechten Seite zu liegen. Im weiteren Verlauf erlernten die Hunde auch das Liegen auf dem Rücken, dabei gehalten zu werden und Manipulationen an der Harnblase sowie das Einbringen eines Blasenkatheters und Gefäßpunktionen unter Lokalanästhesie zu tolerieren. Sie konnten dann nach vier bis sechs Wochen für die Versuche verwendet werden. Nur einer

von 11 Hunden erwies sich über längere Zeit als untauglich. Dieser Hund wurde ebenso wie die anderen Hunde nach Ende ihrer Versuchsserie mit Hilfe unserer Veterinäre an ausgewählte Privathaushalte abgegeben.

## 2.4 Versuchsvorbereitungen

Mindestens sieben Tage vor einem Versuch wurde den Hunden 100 ml venöses Blut entnommen, welches später dazu diente, das während des Versuchs für Proben entnommene Blut zu ersetzen. Dazu wurde eine Vorderpfotenvene (V. cephalica) punktiert und das Blut in einem mit CPDA-1-Stabilisator (enthält u.a. 26,3 g Natriumcitrat-Dihydrat ad 1000 ml Aqua ad iniectabilia) gefüllten Frischblutbeutel (Compoflex<sup>®</sup> CPDA-1, Biotrans GmbH, Dreieich, Deutschland) gesammelt und bei 4-6°C aufbewahrt. Auf diese Weise sollten hormonelle Regulationsvorgänge vermieden werden, die durch einen Blutverlust auf Grund einer Probenentnahme eingeleitet werden könnten.

Einen Tag vor dem Versuch wuschen die Tierpfleger den Hund und rasierten die für Punktionen relevanten Körperpartien. In Tab. 8 sind Versuchsvorbereitungen und Nachsorge zusammengefasst.

Tag	Maßnahme
-7	80 ml Eigenblutspende
-5	Start der speziellen Diät
-1	Waschen, Rasur der Punktionsstellen
0	Versuchsdurchführung
+1	Start einer 14-tägigen Versuchspause

**Tab. 8: Zeitablauf der Versuchsvorbereitung und -nachsorge**

## 2.5 Versuchsdurchführung

Während der Versuche waren die Hunde stets wach, nüchtern und nicht sediert. Zunächst wurde die rektale Temperatur gemessen, eine Venenverweilkanüle (Braunüle<sup>®</sup> 20G, B. Braun, Melsungen, Deutschland) in einer Vorderpfotenvene platziert, ein Blasenkatheter (Norta<sup>®</sup> 16F, Beiersdorf, Hamburg, Deutschland) gelegt und schließlich das Körpergewicht erfasst.

Nach den sich nun anschließenden Punctionen der A. femoralis dextra und der Vv. jugulares externae dextra et sinistra (cf. Kapitel 2.5.2 und 2.5.3) konnten die verschiedenen Protokolle gestartet werden.

### 2.5.1 Versuchsprotokolle

Im Sinne eines Cross-over-Designs durchlief jeder der 10 Hunde in zufälliger Reihenfolge jedes der unten beschriebenen vier Protokolle. Deren einheitlicher Ablauf in fünf Phasen zeigt Abb. 4.



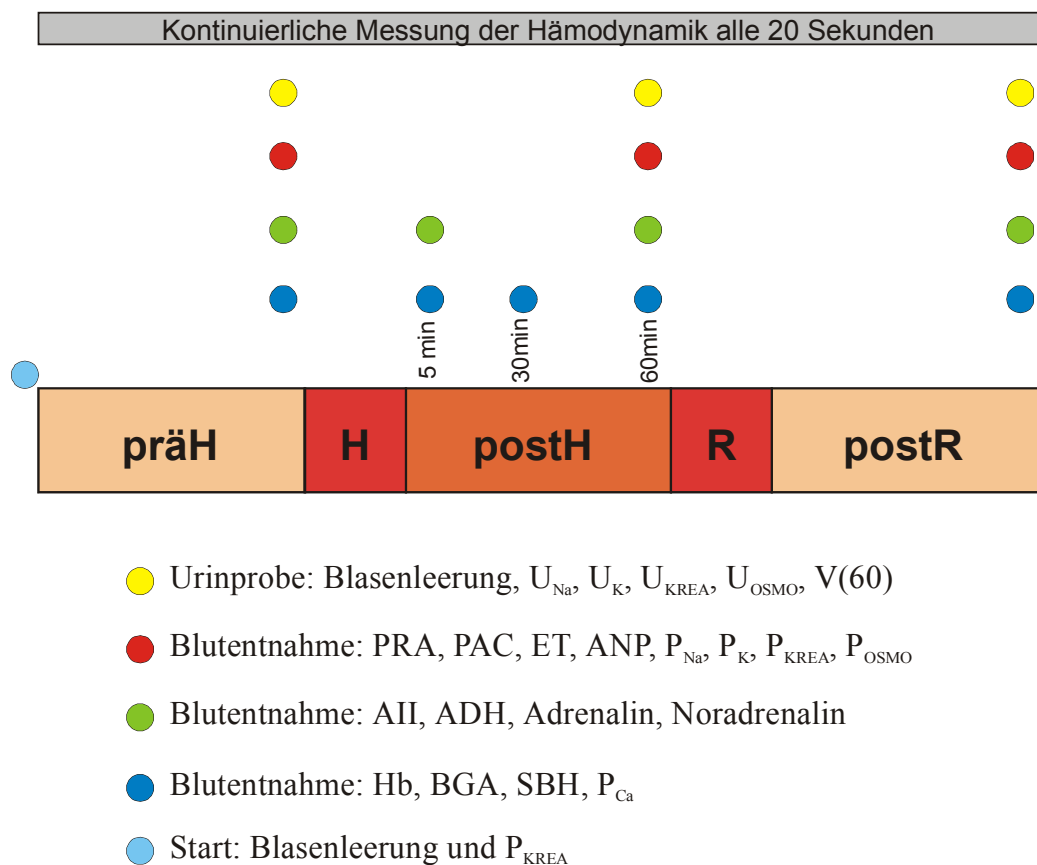
**Abb. 4:** Einheitlicher Ablauf der Protokolle

präH = prähämorrhagische Phase  
 H = Hämorrhagiephase  
 postH = Posthämorrhagiephase  
 R = Retransfusionphase  
 postR = Postretransfusionsphase

Der ersten Versuchsstunde (prähämorrhagische Phase) schloss sich eine 5-minütige Hämorrhagiephase an, in der dem Hund 20 ml Blut pro kg KG in einen Frischblutbeutel (Compoflex<sup>®</sup> CPDA-1, Biotrans GmbH, Dreieich, Deutschland) durch passive Entblutung infolge eines Höhenunterschiedes zwischen Beutel und Hund entnommen wurden. Die so erzeugte Hypovolämie wurde für 60 min aufrechterhalten und Posthämorrhagiephase genannt. Die Retransfusion des gewonnenen Blutes dauerte ca. 10 Minuten, wobei sich die Retransfusionsgeschwindigkeit daran orientierte, wie gut der zügige Blutersatz toleriert wurde. Bisweilen wurden die Hunde bei zu schneller Retransfusion unruhig. Dieser Retransfusionsphase folgte schließlich die so genannte Postretransfusionsphase.

Am Ende jeder der drei 60-minütigen Phasen wurden zunächst Blutproben (ca. 40 ml) zur Bestimmung der Plasminogenaktivität (PRA), der Konzentrationen von Aldosteron (PAC), Angiotensin II (AII), Endothelin-1 (ET-1), atrialem natriuretischen Peptid (ANP), antidiuretischem Hormon (ADH), Adrenalin (A), Noradrenalin (NA) und Hämoglobin (Hb) sowie zur Analyse der Blutgase (BGA), des Säure-Basen-Haushaltes (SBH) und der

Kreatinin-, Natrium-, Kalium-, Kalziumkonzentrationen und der Osmolalität im Plasma ( $P_{Krea}$ ,  $P_{Na}$ ,  $P_K$ ,  $P_{Ca}$ ,  $P_{Osmo}$ ) gewonnen. Zur Gewinnung der Stundenharmenge ( $V_{60}$ , cf. Kapitel 2.5.4) wurde anschließend die Blase manuell komprimiert und fraktioniert mit 500 ml vorgewärmtem Aqua destillata (Ecotainer® Aqua, B. Braun, Melsungen, Deutschland) über den Blasenkatheter gespült und entleert. Mittels zusätzlicher Luftspülung (2x50 ml) war es möglich, Urinsammelfehler zu minimieren. Weiterhin gab es „kleine“ Blutentnahmen jeweils in der 5. (Hb, BGA, SBH, AII, ADH, Katecholamine,  $P_{Ca}$ ) und 30. (Hb, BGA, SBH,  $P_{Ca}$ ) Minute der Posthämorrhagiephase. Die Mess- und Entnahmezeitpunkte sind in Abb. 5 zusammenfassend dargestellt.



**Abb. 5: Experimentelles Protokoll: Entnahme- und Messzeitpunkte**  
(cf. Abb. 4 und Erläuterungen im Text)

Vier Protokolle wurden evaluiert:

- **Kontrolle**  
Entspricht dem oben beschriebenen einheitlichen Ablauf.
- **AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade (AT1X)**  
Wie Kontrolle, aber Start einer kontinuierlichen Infusion des selektiven AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten *Losartan* ( $100 \mu\text{g}\cdot(\text{kg KG})^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) 15 min vor Beginn der Kontrollphase. Siehe auch Kapitel 2.6, S. 42.
- **ET-A-Rezeptorblockade (ETAX)**  
Wie Kontrolle, aber Applikation des ET-A-Rezeptorantagonisten *ABT-627* als Bolus von 1 mg/kg KG 20 min vor Beginn der Kontrollphase mit anschließender kontinuierlicher Infusion von  $0,01 \text{ mg}\cdot(\text{kg KG})^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Siehe auch Kapitel 0, S. 42.
- **Doppelblockade (AT1X + ETAX)**  
Wie Kontrolle, aber mit kombinierter **AT<sub>1</sub>-Blockade** und **ET-A-Blockade** (in Dosierungen wie oben beschrieben).

### 2.5.2 Entblutung

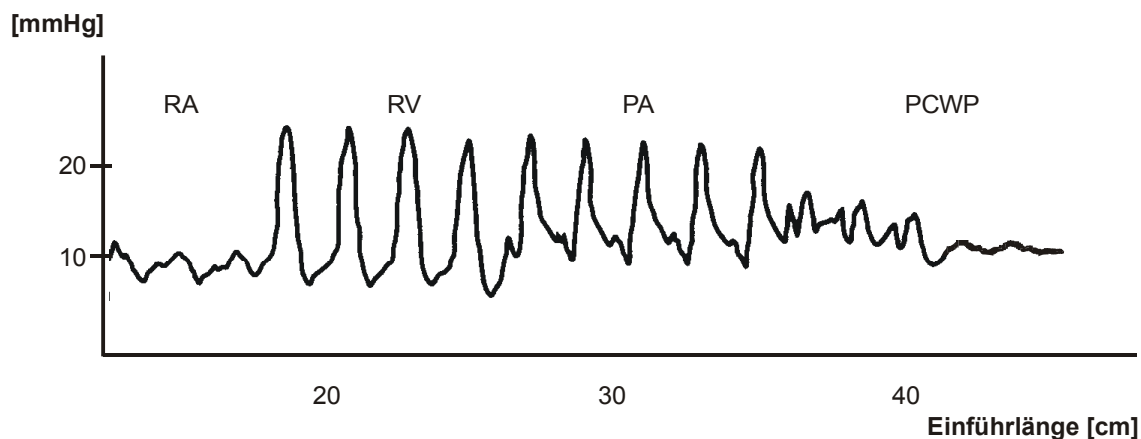
Zu Zwecken einer zügigen Entblutung in der maximal fünf Minuten dauernden Hämorrhagiephase wurde in der V. jugularis externa sinistra eine Schleuse (6 Fr) mit Sideport (Arrow-Flex™, Nr. SI-09600, Arrow GmbH, Erding, Deutschland) mittels Seldinger-Technik in Lokalanästhesie (2 ml Lidocain 2%, B. Braun, Melsungen, Deutschland) steril platziert. Über einen Durchstichstopfen am Sideport konnte das Blut über eine Leitung direkt in den Frischblutbeutel abfließen.

### 2.5.3 Erfassung der Kreislaufparameter

Zu den registrierten hämodynamischen Parametern gehörten der arterielle Mitteldruck (MAP), die aus einer integrierten Druckkurve ermittelte Herzfrequenz (HF), der mittlere Pulmonalarteriendruck (MPAP) und der zentrale Venendruck (ZVD). Diese Parameter wurden über die gesamte Dauer des Protokolls kontinuierlich auf einem Monitor (Danica, Dialogue 2000 Elektronik, DK) dargestellt und die Mittelwerte alle 20 s auf einem Computer (Commodore PC 35 III, Braunschweig, Deutschland) gespeichert. Die Messung des Herzminutenvolumens (HZV) und des PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) erfolgten ca. 5-10 min vor jeder Blutentnahme. Die Herzfrequenz und sämtliche Drücke wurden

außerdem unmittelbar vor der HZV-Messung am Monitor abgelesen, notiert und dienten später als Grundlage zur Berechnung der abgeleiteten Parameter (s.u.). Die hämodynamischen Messwerte wurden wie folgt erfasst:

### 1. Swan-Ganz-Katheter



**Abb. 6: Druckverlauf beim Einschwenken eines Swan-Ganz-Katheters**  
(modifiziert nach Gebrauchsanweisung Swan-Ganz<sup>®</sup>, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland)

Abszisse	= Einfühlrlänge des Katheters von der Punktionsstelle [cm]
Ordinate	= Druck [mmHg]
RA	= rechtes Atrium
RV	= rechter Ventrikel
PA	= Pulmonalarterie
PCWP	= pulmonary capillary wedge pressure

Eine in die V. jugularis externa dextra eingebrachte Schleuse mit Sideport diente als Zugang für einen pulmonalarteriellen 5F-Thermodilutionskatheter (Swan-Ganz<sup>®</sup>, 132-F5, Nr. 96-Y-055-B, Baxter Healthcare Corporation, Unterschleißheim, Deutschland). Verbunden mit einem Einmaldruckwandler (Viggo Spectramed, DF-XX, Spectramed GmbH, Düsseldorf, Deutschland), konnte dieser Katheter unter Kontrolle der auf dem Monitor sichtbaren Druckkurve (cf. Abb. 6) in die Pulmonalarterie eingeschwenkt werden. Füllte man den Ballon des Katheters ab einer Einfühlrlänge von ca. 20 cm mit 0,7 ml Luft und schob ihn so lange vor, bis gerade eine typische PCWP-Kurve erschien, so kam die Katheterspitze mit großer Wahrscheinlichkeit in einem Hauptast der Pulmonalarterie in der Nähe des Lungenhilus zu liegen. Von dort konnte

wiederum mittels des genannten Einmaldruckwandlers der pulmonalarterielle Druck abgeleitet werden. Als PCWP-Wert wurde der bei gefülltem Ballon nach 10-20 s Wartezeit am Monitor angezeigte diastolische Druck in der Pulmonalarterie notiert und später zur Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstands herangezogen. Ein zweiter Druckwandler leitete vom proximalen Injektionseingang des Katheters die venöse Druckkurve des rechten Vorhofs ab, dessen Mitteldruck als ZVD protokolliert wurde. Schließlich konnte mit Hilfe der Thermodilutionsmethode das HZV ermittelt werden.

Unter Berücksichtigung der atmungsabhängigen Schwankungen des HZV errechnete sich das HZV nach einer Methode von Jansen (Jansen et al. 1990) als Mittelwert aus drei von fünf unmittelbar nacheinander gemessenen Werten. Dabei wurden der höchste und der niedrigste Wert verworfen. Für jede Einzelmessung mussten 5 ml kalte (4°C), sterile Glucoselösung zügig über den proximalen Injektionseingang in den rechten Vorhof injiziert werden. Die Berechnung des HZV nach Gl. 1 (Hoeft 1995) sowie die Darstellung der Thermodilutionskurve erfolgte durch ein Vigilance<sup>®</sup> HZV-Messgerät (Typ V6SSY52, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland).

$$\text{HZV} = \frac{k_{\text{spez}} \cdot V_{\text{Inj}} \cdot (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Inj}})}{\int_0^T \Delta T_B(t) dt} \quad (\text{Gl. 1})$$

HZV	= Herzzeitvolumen [ml/min]
$k_{\text{spez}}$	= Korrekturfaktor = $\frac{C_p(5\% \text{Glucose})}{C_p(\text{Blut})} = 1,08$ (für Glucose 5%)
$C_p$	= Spezifische Wärme
$V_{\text{Inj}}$	= Injektatvolumen [ml]
$T_{\text{Blut}}$	= Anfangstemperatur des Blutes [°C]
$T_{\text{Inj}}$	= Anfangstemperatur des Injektates [°C]
$\int_0^T \Delta T_B(t) dt$	= Integral der Temperaturänderung [°C·s]



## 2. Aortenkatheter

In der Leistenbeuge wurde nach steriler Abdeckung und Lokalanästhesie (5 ml Lidocain 2%, s.o.) ein 20 cm langer PVC-Katheter mit einem Außendurchmesser von 0,8 mm (20G, Nr.4235-8, Ohmeda GmbH, Erlangen, Deutschland) mittels Seldinger-Technik in die A. femoralis eingebracht und retrograd vorgeschoben, so dass die Katheterspitze im Bereich der Aorta abdominalis zu liegen kam. Der arterielle Druck wurde kontinuierlich aufgezeichnet und die Herzfrequenz aus der integrierten Druckkurve abgeleitet.

Mit Hilfe dieser direkt ermittelten Parameter wurden zusätzlich folgende Parameter berechnet.

- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Der SVR ergibt sich gemäß Gleichung 2 in der Einheit  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ .

$$\text{SVR} = \frac{\text{MAP} - \text{ZVD}}{\text{HZV}} \cdot 80 \quad (\text{Gl. 2})$$

MAP = arterieller Mitteldruck [mmHg]  
 ZVD = zentraler Venendruck [mmHg]  
 HZV = Herzzeitvolumen [l/min]  
 80 = Korrekturfaktor zur Einheitenkonvertierung

- Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

Der PVR berechnet sich nach Gl. 3 in der Einheit  $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ .

$$\text{PVR} = \frac{\text{MPAP} - \text{PCWP}}{\text{HZV}} \cdot 80 \quad (\text{Gl. 3})$$

MPAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck [mmHg]  
 PCWP = pulmonary capillary wedge pressure [mmHg]  
 HZV = Herzzeitvolumen [l/min]  
 80 = Korrekturfaktor zur Einheitenkonvertierung

- Schlagvolumen (SV) und Schlagvolumenindex (SVI)  
SV und SVI lassen sich mit Hilfe von HZV, Herzzeitvolumenindex (HZVI) und HF berechnen (Gl. 4-6).

$$SV = \frac{HZV}{HF} \quad (\text{Gl. 4})$$

$$SVI = \frac{HZVI}{HF} \quad (\text{Gl. 5})$$

HZV = Herzzeitvolumen [l/min]  
 HZVI = Herzzeitvolumenindex [ $l \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ]  
 HF = Herzfrequenz [1/min]

$$HZVI = \frac{HZV}{\text{Körperoberfläche}} \quad (\text{Gl. 6})$$

$$\text{Körperoberfläche (Beagle)} = 0,0112 \cdot \sqrt[3]{\text{KG}^3} \quad (\text{Gl. 7})$$

(Andersen & Schalm 1970)

#### 2.5.4 Erfassung der Ausscheidungsparameter

Für jede der 60-minütigen Phasen des Versuchs wurde der Urin über den Blasenkatheter gewonnen, das Volumen gemessen und als  $V_{60}$  ins Protokoll aufgenommen. Nach Gl. 8 berechnete sich die auf Körpergewicht und Minute bezogene Urinausscheidungsrate. Des weiteren wurden die Natrium- und Kaliumexkretion sowie die fraktionelle Natriumexkretion ( $FE_{Na}\%$ ) und die Exkretion und Clearance der Osmolyte berechnet. Zur Schätzung des Glomerulumfiltrats (GFR) diente die exogene Kreatininclearance. Dazu erhielten die Hunde ca. 60 min vor Versuchsbeginn eine Sättigungsdosis von 1,4 g Kreatinin (Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland), welches, aufgelöst in 50 ml 5%iger Glucoselösung, binnen 30 min (entspricht einer Rate von 46,7 mg/min) durch eine Infusionspumpe (Perfusor<sup>®</sup> B. Braun, Melsungen, Deutschland) über die Venenkanüle in der Vorderpfote infundiert wurde. Mit einer anschließenden Erhaltungsdosis von 3,7 mg/min Kreatinin wurde die Plasmakreatininkonzentration in einen Bereich von etwa 9 mg/dl angehoben und auf diesem

Niveau über die Dauer des Versuchs annähernd konstant gehalten. Die Plasma- und Urinkreatininkonzentrationen wurden stündlich gemessen, und die Kreatininclearance errechnete sich dann für den entsprechenden Zeitraum nach der allgemeinen Clearanceformel gemäß Gl. 9.

Berechnungen erfolgten gemäß folgender Gleichungen.

- Urinausscheidungsrate ( $\dot{V}$ )

Die auf Körpergewicht und Zeit bezogene Urinausscheidungsrate besitzt die Einheit  $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

$$\dot{V} = \frac{V(T)}{\text{KG} \cdot T} \quad (\text{Gl. 8})$$

$V(T)$  = Urinvolumen einer Sammelperiode mit der Dauer  $T$  [ml]

$\text{KG}$  = Körpergewicht [kg]

$T$  = Dauer einer Sammelperiode [min]

- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Um ein möglichst genaues Maß für die Plasmakreatininkonzentration während einer Urinsammelperiode zu Grunde zu legen, wurden die Konzentrationen zu Beginn und am Ende der jeweiligen Periode gemessen und gemittelt. Die Berechnung der GFR erfolgte dann unter Berücksichtigung der allgemeinen Clearanceformel mit der auf das Körpergewicht und die Zeit bezogenen Urinausscheidungsrate.

$$\text{GFR} = C_{\text{KREA}} = \frac{U_{\text{KREA}} \cdot V(T)}{P_{\text{KREA}} \cdot \text{KG} \cdot T} = \frac{U_{\text{KREA}} \cdot \dot{V}}{P_{\text{KREA}}} \quad (\text{Gl. 9})$$

$C_{\text{KREA}}$  = Kreatininclearance [ml/min]

$U_{\text{KREA}}$  = Urinkreatininkonzentration [mg/dl]

$P_{\text{KREA}}$  = Plasmakreatininkonzentration [mg/dl]

$\dot{V}$ ,  $V(T)$ ,  $T$ ,  $\text{KG}$  siehe Gl. 8

Die GFR trägt dann gemäß Gl. 9 die Einheit  $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

- Natriumexkretionsrate ( $U_{\text{Na}} \dot{V}$ )

Die Berechnung der Natriumexkretion [ $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ] erfolgte mit der folgenden Formel.

$$U_{\text{Na}} \dot{V} = \frac{U_{\text{Na}} \cdot V(T)}{\text{KG} \cdot T} = U_{\text{Na}} \cdot \dot{V} \quad (\text{Gl. 10})$$

$U_{\text{Na}}$  = Urinnatriumkonzentration [ $\mu\text{mol/ml}$ ]

$\dot{V}$ ,  $V(T)$ ,  $T$ ,  $\text{KG}$  siehe Gl. 8

- Kaliumexkretionsrate ( $U_{\text{K}} \dot{V}$ )

Analog berechnete sich die Kaliumexkretion [ $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ].

$$U_{\text{K}} \dot{V} = \frac{U_{\text{K}} \cdot V(T)}{\text{KG} \cdot T} = U_{\text{K}} \cdot \dot{V} \quad (\text{Gl. 11})$$

$U_{\text{K}}$  = Urinkaliumkonzentration [ $\mu\text{mol/ml}$ ]

$\dot{V}$ ,  $V(T)$ ,  $T$ ,  $\text{KG}$  siehe Gl. 8

- Exkretion und Clearance der Osmolyte ( $U_{\text{Osmo}} \dot{V}$ ,  $C_{\text{Osmo}}$ )

$$U_{\text{Osmo}} \dot{V} = \frac{U_{\text{Osmo}} \cdot V(T)}{\text{KG} \cdot T} = U_{\text{Osmo}} \cdot \dot{V} \quad (\text{Gl. 12})$$

$$C_{\text{Osmo}} = \frac{U_{\text{Osmo}} \cdot V(T)}{P_{\text{Osmo}} \cdot \text{KG} \cdot T} = \frac{U_{\text{Osmo}} \cdot \dot{V}}{P_{\text{Osmo}}} \quad (\text{Gl. 13})$$

$U_{\text{Osmo}}$  = Urinosmolarität [ $\text{mosmol/l}$ ]

$P_{\text{Osmo}}$  = Plasmosmolarität [ $\text{mosmol/l}$ ]

$\dot{V}$ ,  $V(T)$ ,  $T$ ,  $\text{KG}$  siehe Gl. 8

- Fraktionelle Natriumexkretion ( $\text{FE}_{\text{Na}}\%$ )

Die fraktionelle Natriumexkretion gibt an, welcher Anteil der filtrierten Natriummenge ausgeschieden wird. Sie wird nach Gl. 14 berechnet.

$$FE_{Na} \% = \frac{U_{Na} \cdot \dot{V} \cdot 100}{P_{Na} \cdot GFR} \quad (Gl. 14)$$

$P_{Na}$  = Plasma-Natriumkonzentration [mmol/l]

$U_{Na} \cdot \dot{V}$  nach Gl. 10

GFR nach Gl. 9.

### 2.5.5 Berechnung des Sauerstoffverbrauchs

Es wurden folgende Parameter berechnet.

- Arterio-gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Gehaltsdifferenz ( $\bar{a}\bar{v}DO_2$ ) für hämoglobingebundenes O<sub>2</sub>.

$$\bar{a}\bar{v}DO_2 = c_aO_2 - c_vO_2 = \frac{(Hb_a \cdot s_aO_2 - Hb_v \cdot s_vO_2) \cdot 1,34}{100} + 0,003 \cdot (p_aO_2 - p_vO_2) \quad (Gl. 15)$$

$Hb_a, Hb_v$  = arterieller bzw. gemischt-venöser Hb-Wert [g/dl]

$s_aO_2, s_vO_2$  = arterielle bzw. gemischt-venöse fraktionelle O<sub>2</sub>-Sättigung [%]

$c_aO_2, c_vO_2$  = arterieller bzw. gemischt-venöser O<sub>2</sub>-Gehalt [ml/dl]

$p_aO_2, p_vO_2$  = arterieller bzw. gemischt-venöser O<sub>2</sub>-Partialdruck [mmHg]

1,34 = Hüfner-Zahl (1,34 ml O<sub>2</sub>/g Hb)

100 = Korrekturfaktor zur Einheitenkonvertierung

Einheit: ml O<sub>2</sub>/dl Blut

- O<sub>2</sub>-Verbrauch ( $\dot{V}O_2$ )

$$\dot{V}O_2 = \bar{a}\bar{v}DO_2 \cdot HZV \cdot 10 \quad (Gl. 16)$$

Einheit: ml O<sub>2</sub>/min

10 = Korrekturfaktor zur Einheitenkonvertierung

$\bar{a}\bar{v}DO_2$  und HZV siehe oben

## 2.5.6 Quantitative Laboranalytik

### 1. Elektrolyte, Kreatinin, Osmolarität, Blutgasanalysen

In einer von der Stundenharmmenge asservierten Urinprobe sowie im Plasma einer heparinisierten und zentrifugierten arteriellen Blutprobe aus dem Aortenkatheter wurden Natrium ( $U_{Na}$ ,  $P_{Na}$ ), Kalium ( $U_K$ ,  $P_K$ ), Kreatinin ( $U_{Krea}$ ,  $P_{Krea}$ ) und die Osmolarität ( $U_{Osmo}$ ,  $P_{Osmo}$ ) bestimmt, der Hb-Wert, die Blutgase (BGA) und Säure-Basen-Parameter (SBH) in einer separaten arteriellen und gemischt-venösen Blutprobe aus dem Aortenkatheter bzw. dem distalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters. Ferner wurde freies Kalzium in der Probe für die arterielle BGA bestimmt. Die Entnahmezeitpunkte sind in Abb. 5 auf Seite 29 dargestellt.

- Natrium, Kalium

Zur Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen in Urin und Plasma diente ein Flammenphotometer der Fa. Eppendorf. (AFM 5052, Eppendorf GmbH, Hamburg, Deutschland)

- Kreatinin

Die Kreatininkonzentration wurde mittels Jaffé-Reaktion bestimmt (Creatinin Analyzer 2, Beckmann Instruments, Brea, CA, USA). Dieser photometrische, kinetische Test ermittelt die Kreatininkonzentration durch einen Extinktionsanstieg im Reaktionsgemisch bei 520 nm. Die Geschwindigkeit, mit der sich ein roter Farbstoff im Reaktionsgemisch bildet, ist linear proportional zur Kreatininkonzentration.

- Osmolarität

Mit einem Mikroosmometer (Osmometer 2, Fa. Roebling, Berlin, Deutschland) wurde die Osmolarität kryoskopisch (Gefrierpunktserniedrigung) gemessen.

- Blutgasanalysen (BGA), Säure-Basen-Haushalt (SBH), Hämoglobin (Hb)

Mittels spezieller Elektroden wurden der pH-Wert sowie der  $O_2$ - und  $CO_2$ -Partialdruck ( $pO_2$  bzw.  $pCO_2$ ) mit dem Blutgasanalysator ABL 505 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt. Dieser berechnet das Standardbikarbonat und den Base-Excess nach Standardformeln. Dieses Gerät bestimmte mit einer ionenselektiven Elektrode ebenfalls das freie Kalzium ( $P_{Ca}$ ). Die  $O_2$ -Sättigung und der Hb wurden mit einem auf

Hundeblut geeichten Hemoximeter (OSM 3, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) spektrometrisch bestimmt.

## 2. Hormonanalytik

Sämtliche Proben für die Hormonanalytik wurden über den Aortenkatheter abgenommen, anschließend sofort in einem Eisbad gekühlt und in einer Kühlzentrifuge (Varifuge RF, Heraeus Holding GmbH, Deutschland) bei 4 °C zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und bis zur endgültigen Analyse bei –22 °C eingefroren. Die kompetitiven radioimmunologischen Tests (RIAs) für PRA, AII, PAC, ADH und ANP basieren alle auf folgendem Grundprinzip: Im Probenansatz konkurriert die zu quantifizierende Substanz (z. B. Aldosteron) mit einer definierten Menge an radioaktiv markierter Substanz – ein homologes Antigen (z. B. [<sup>125</sup>I]-Aldosteron) – um eine fixe Anzahl von Bindungsstellen an spezifischen Antikörpern. Nach einer angemessenen Inkubationszeit ist die Menge der an Antikörper gebundenen radioaktiv markierten Substanz umgekehrt proportional der Menge an nicht markierter Substanz in der Probe und kann durch Messung der Radioaktivität im Probenansatz ermittelt werden.

- Plasmareninaktivität (PRA)

Die PRA wurde als Maß für die Reninkonzentration ermittelt. Dazu wurden 5 ml Blut in ein mit Kalium-EDTA beschichtetes Röhrchen (Monovette, Fa. Sarstedt, Deutschland) gegeben und das daraus gewonnene Plasma nach folgendem Prinzip analysiert: Das im Plasma befindliche Renin setzt innerhalb einer definierten Zeit (z.B. 1 Std.) in einem Probenansatz Angiotensinogen zu Angiotensin I (AI) um, welches seinerseits mittels Radioimmunoassay (RIA)-Kits (New England Nuclear, North Billerica, MA, USA [Intraassay-Variationskoeffizient (VK) 11%, Interassay-VK 8,4%]) quantitativ bestimmt werden kann. Daher lautet die Einheit der PRA  $\text{ng AI}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ .

- Angiotensin II (AII)

Mit einem RIA-Kit (Angiotensin II, RIA, Cat. No. RB320, Euro-Diagnostika AB, Malmö, Schweden [Intraassay-VK 3,0-3,3%, Interassay-VK 3,9-4,8%]) wurde die Plasmakonzentration von AII gemessen. Das Plasma hierfür wurde aus 4 ml Blut in einem mit Kalium-EDTA beschichteten Röhrchen gewonnen.

- Aldosteron (PAC)

Aus dem Plasma einer 4 ml-Blutprobe in einem mit Kalium-EDTA beschichteten Röhrchen wurde die Plasma-Aldosteronkonzentration (PAC) ebenfalls mit einem kompetitiven RIA ermittelt (Aldoctk-2 (P2714), DiaSorin GmbH, Düsseldorf, Deutschland [Intraassay-VK 8,2-11,2%, Interassay-VK 6,6–17,7%]).

- Endothelin (ET)

Vier Milliliter Blut in einem Kalium-EDTA-beschichteten Röhrchen mit 80 µl des Proteinaseinhibitors Aprotinin (Trasylol® 500.000 KIE Fa. Bayer, Leverkusen, Deutschland) lieferten das Plasma für einen enzymimmunologischen Assay. Bei dem Assay handelt es sich um einen für Endothelin (1-21) spezifischen Sandwich-ELISA (Endothelin, Kat. Nr. BI-20052, Biomedica, Wien, Österreich [Intraassay-VK 4,4-4,5%, Interassay-VK 6,9-7,6%]), der auf Mikrotiterplatten geschichtete polyklonale Erstantikörper verwendet. Diese sind immunaffinitätschromatographisch gereinigt und binden das in der Probe befindliche Endothelin. Ein für Endothelin hochspezifischer Detektionsantikörper wird gleichzeitig mit der Probe zugegeben und bildet mit dem an den Erstantikörper gebundenen Endothelin aus der Probe einen Sandwich. In einem ersten Waschschrift werden alle nicht spezifisch gebundenen Substanzen entfernt. Die Menge an gebundenem Detektionsantikörper entspricht nun der Menge an Endothelin in der Probe. Zur Quantifizierung des gebundenen Detektionsantikörpers wird dieser mit einem zusätzlichen Antikörper markiert, der mit Peroxidase konjugiert ist. Nach abermaligem Waschen setzt die Peroxidase das zugegebene Substrat Tetramethylbenzidin (TMB) um und führt zu einer mit dem ELISA-Photometer messbaren Farbentwicklung, die der Konzentration [pg/ml] an Endothelin in der Probe direkt proportional ist.

- Antidiuretisches Hormon (ADH)

Aus 7 ml Blut in einem heparinisierten Reagenzglas wurde Plasma gewonnen und zur Bestimmung der ADH-Konzentration radioimmunologisch analysiert. Dazu stand ein RIA-Kit (Vasopressin (ADH)-RIA, RK-AR1, Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland [Intraassay-VK 2,6-11,2%, Interassay-VK 4,4-12,0%]) zur Verfügung.



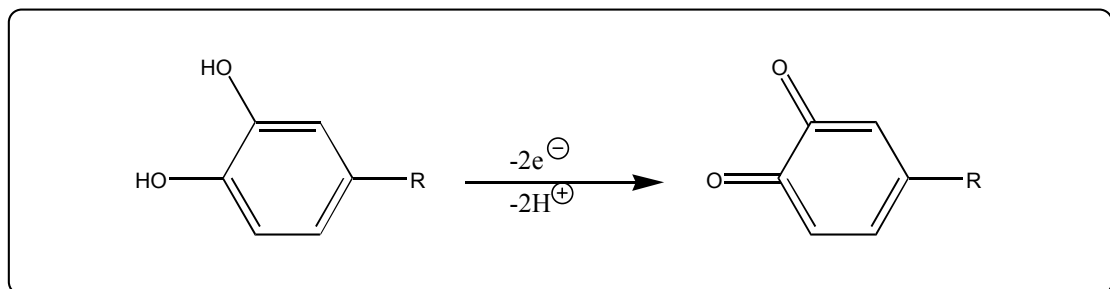
- Atriales natriuretisches Peptid (ANP)

In einem Kalium-EDTA-beschichteten Röhrchen, das 80 µl des Proteinaseinhibitors Aprotinin (Trasylol® Fa. Bayer) enthielt, wurden 4 ml Blut gesammelt und die Konzentration von ANP im Plasma dieser Probe quantifiziert. Dazu diente wiederum ein RIA-Kit (ANP, 1023BANI1, Euro-Diagnostica B.V., Arnhem, Niederlande; [Intraassay-VK 8,6%, Interassay-VK 11,6%]). Zuvor musste ANP mittels Trennsäulen (SepPak C-18) aus dem Plasma extrahiert werden. Nach Elution mit 86%igem Methanol wurde das Eluat mit Stickstoff bedampft, dann getrocknet und anschließend bis zum radioimmunologischen Test bei -22 °C eingefroren.

- Katecholamine

Für die Bestimmung der Katecholamine Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) wurden ca. 10 ml Blut in ein Röhrchen mit einer speziellen Stabilisierungslösung abgenommen, zentrifugiert und das gewonnene Plasma mittels HPLC (high pressure liquid chromatography)-Kit analysiert (Chromosystems, München, Deutschland).

Dabei werden die Katecholamine zunächst durch selektive Adsorption an Aluminiumoxid aus dem Plasma isoliert und nach ihrer chromatographischen Trennung elektrochemisch quantifiziert. Das dabei zu Grunde liegende elektrochemische Messprinzip heißt Amperometrie und nutzt die bei der Oxidation der Katecholamine frei werdenden Elektronen (Abb. 7). Diese Verfahren ist hoch empfindlich und hoch selektiv.



**Abb. 7: Detektion der Katecholamine mittels Amperometrie**

## 2.6 AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade

Zur AT<sub>1</sub>-Blockade diente der selektive AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist *Losartan* (zur Verfügung gestellt von Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA). In einer Dosierung von  $100 \mu\text{g}\cdot(\text{kg KG})^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  wurde 15 min vor Versuchsbeginn eine kontinuierliche *Losartan*-Infusion mittels einer Infusionspumpe (Perfusor<sup>®</sup> B. Braun, Melsungen, Deutschland) in den Sideport der linksseitigen Schleuse gestartet. Unmittelbar vor dem Start und nach dem Ende der Datenaufzeichnung verifizierten intravenöse Bolusinjektionen à 1000 ng AII (Angiotensin II Human A9525, Sigma GmbH, Deisenhofen, Deutschland) in den linksseitigen Sideport die adäquate Blockade der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren. Für diesen Nachweis war zu fordern, dass der MAP nach der Injektion um höchstens 10 mmHg anstieg. In Vorarbeiten mit Beagle-Hunden im eigenen Labor wurde diese Dosierung von *Losartan* ermittelt (Kröhn 1996, Krebs et al. 1999). Siehe auch Methodendiskussion, Kapitel 4.2.2, S. 72.

## 2.7 ET-A-Rezeptorblockade

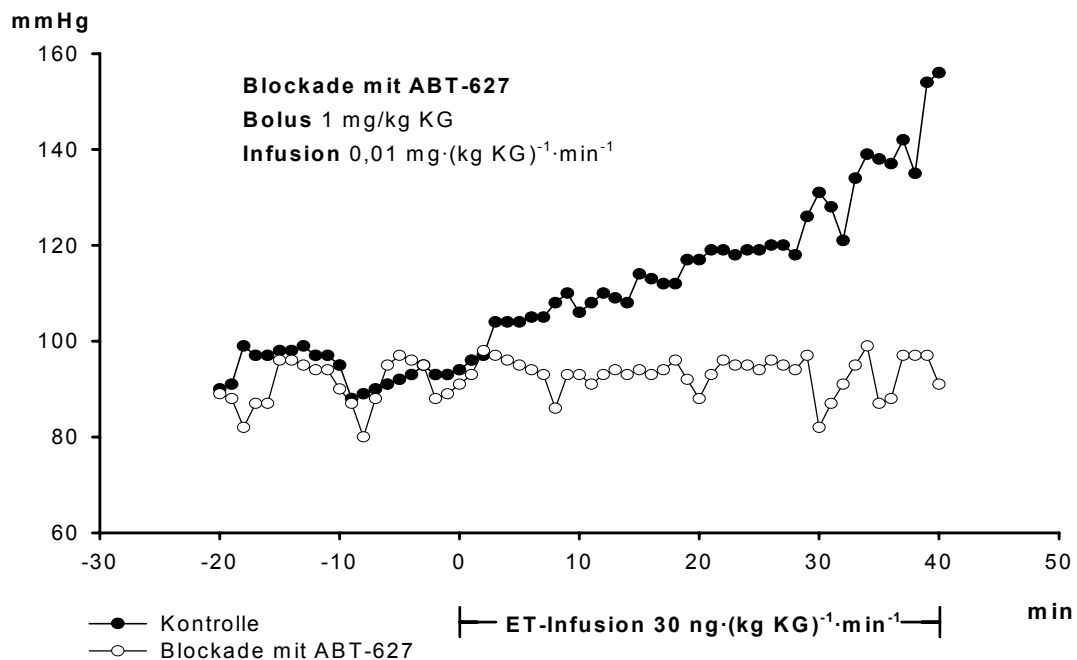


Abb. 8: MAP-Verlauf während ET-Infusion beim Hund Aladin

Der selektive ET-A-Rezeptorantagonist *ABT-627* (cf. Kapitel 1.6) wurde direkt vom Hersteller (Abbott Laboratories, North Chicago, USA) zur Verfügung gestellt. An eine Bolusinjektion von 1 mg/kg KG in den Sideport der linken Schleuse schloss sich über denselben Zugang eine kontinuierliche Infusion von  $0,01 \text{ mg} \cdot (\text{kg KG})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  an. Dieses Infusionsschema zur ET-A-Blockade wurde in einer Reihe von Vorversuchen etabliert und an drei Hunden validiert. Dabei war die Dosis in einer solchen Höhe zu wählen, dass einerseits ein Endothelin-induzierter (Endothelin 1 Human/Porcine E7764, Sigma GmbH, Deisenhofen, Deutschland) Blutdruckanstieg (MAP) unterdrückt wurde, andererseits die ET-B-Rezeptoren aber unblockiert blieben. Die für diesen Test eingesetzte Endothelindosis ( $30 \text{ ng/kg KG/min}$ ) richtete sich nach Angaben von Goetz (Goetz et al. 1988).

Die hauptsächlich in der Lungenstrombahn ansässigen ET-B-Rezeptoren, denen eine Clearancefunktion nachgesagt wird (Dupuis et al. 1994, Fukuroda et al. 1994, Dupuis et al. 1996a), sollten nicht blockiert werden, um einen signifikanten Anstieg des Plasmaendothelinspiegels zu vermeiden. Abb. 8 zeigt exemplarisch den MAP-Verlauf während Endothelininfusion beim Hund Aladin. Da die Zeitintervalle bei den Vorversuchen nicht immer exakt übereinstimmten und die Hunde unterschiedliche Ruheblutdruckwerte aufwiesen, wurde auf die Berechnung und Darstellung von Mittelwerten zugunsten einer exemplarischen Darstellung des Hundes Aladin verzichtet.

An einem anderen Tag wurde *ABT-627* in einem weiteren Vorversuch demselben Hund in derselben Dosierung über einen den späteren Versuchsprotokollen entsprechenden Zeitraum appliziert. Der während dieser Zeit gemessene Verlauf des Plasma-Endothelinspiegels wird exemplarisch in Tab. 9 gezeigt. Die Ergebnisse in Tab. 9 (kein nennenswerter und andauernder Anstieg des Endothelinspiegels) und Abb. 8 (konstanter MAP während Endothelininfusion) sprechen unter den gewählten Blockadebedingungen für eine selektive Blockade der ET-A-Rezeptoren (Löffler et al. 1993, Opgenorth et al. 2000). Siehe auch Methodendiskussion, Kapitel 4.2.3, S. 72.

<b>Infusion von ABT-627</b>	<b>ET-Plasmaspiegel (pg/ml)</b>
vor Infusion	1,22
nach 1 Stunde Infusion	1,81
nach 3 Stunden Infusion	1,87

**Tab. 9: Verlauf des Plasma-Endothelinspiegels vor und während ET-Blockade mit *ABT-627* (Bolus  $1 \text{ mg/kg KG}$  + kontinuierliche Infusion  $0,01 \text{ mg} \cdot (\text{kg KG})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ); Hund Aladin**

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms „Number Cruncher Statistical Systems“ (NCSS 97, Juli 2000, Dr. Jerry L. Hintze, Kaysville, Utah, U.S.A.). Zunächst wurden die Mittelwerte der verschiedenen Versuchsperioden innerhalb eines jeden Protokolls (d. h. längs, über die Zeit) und zwischen zeitgleichen Versuchsperioden der vier Protokolle (d. h. quer) mittels einer globalen Varianzanalyse (GLM ANOVA) auf Unterschiede untersucht. Als Folgetest diente der gepaarte Student t-Test mit einer  $\alpha$ -Adjustierung in einer Variante der Holm-Prozedur nach Schaffer (Schaffer 1986). Für die globale Irrtumswahrscheinlichkeit wurde  $\alpha = 0,05$  festgelegt, und die Nullhypothesen wurden verworfen, wenn galt:  $p < \alpha$ .

Die elektronisch gespeicherten Hämodynamikparameter HF und MAP wurden zunächst wie folgt behandelt: Aus den im 20-Sekunden-Rhythmus aufgezeichneten Daten jedes einzelnen Versuchs wurden zunächst Minutenmittelwerte berechnet. Es wurden die Perioden präH (1.-60. Minute der prähämorrhagischen Phase), 0H (Zeitraum der Entblutung), 5H, 15H, 30H, 60H (1.-5., 6.-15., 16.-30., 31.-60. Minute der Posthämorrhagiephase), 5R, 15R, 30R, 60R (1.-5., 6.-15., 16.-30., 31.-60. Minute nach Beginn der Retransfusion) festgelegt. Jeder Periode wurde nun der Median ihrer Minutenmittelwerte zugeordnet. Es ergaben sich so Verlaufskurven mit 10 Punkten, bei denen jeder Punkt eine Periode repräsentiert (sie werden später „10-Punkte-Verlauf“ genannt).

Sofern nicht anders mitgeteilt, werden jeweils das arithmetische Mittel ( $\bar{x}$ ) und in Abbildungen der Standardfehler des Mittelwertes ( $\pm$ SEM), im Text hingegen die Standardabweichung ( $\pm$ SD) angegeben. In Tabellen und Abbildungen wird generell auf mathematische Symbolformatierungen wie Überstriche und Ableitungspunkte verzichtet.

Zum Beispiel  $Hb_v$  anstatt  $Hb_{\dot{v}}$  oder  $V$  anstatt  $\dot{V}$ .

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse basieren auf insgesamt 40 Versuchen (4 Protokolle an 10 Hunden). Dieser Ergebnisteil bietet eine vollständige Übersicht über die Mittelwerte und Signifikanzen, die Daten jedes einzelnen Hundes finden sich im Tabellenanhang (Kapitel 7.3).

Bezeichnung	Bedeutung
Kontrolle	Kontrollgruppe, n=10
AT1X	All-AT <sub>1</sub> -Rezeptorblockade, n=10
ETAX	ET-A-Rezeptorblockade, n=10
AT1X + ETAX	Doppelblockade AT <sub>1</sub> - + ET-A-Rezeptorblockade, n=10
präH	prähäorrhagisch - Wert vor Blutentzug/Hämorrhagie
5' postH	5 min nach abgeschlossener Hämorrhagie
30' postH	30 min nach abgeschlossener Hämorrhagie
60' postH	60 min nach abgeschlossener Hämorrhagie
60' postR	60 min nach Beginn der Retransfusion
0'H, 5'H, 15'H, 30'H, 60'H, 5'R, 15'R, 30'R, 60'R	beschreiben die in Kapitel 2.8. definierten Perioden, für die jeweils der Median der Minutenmittelwerte angegeben wird

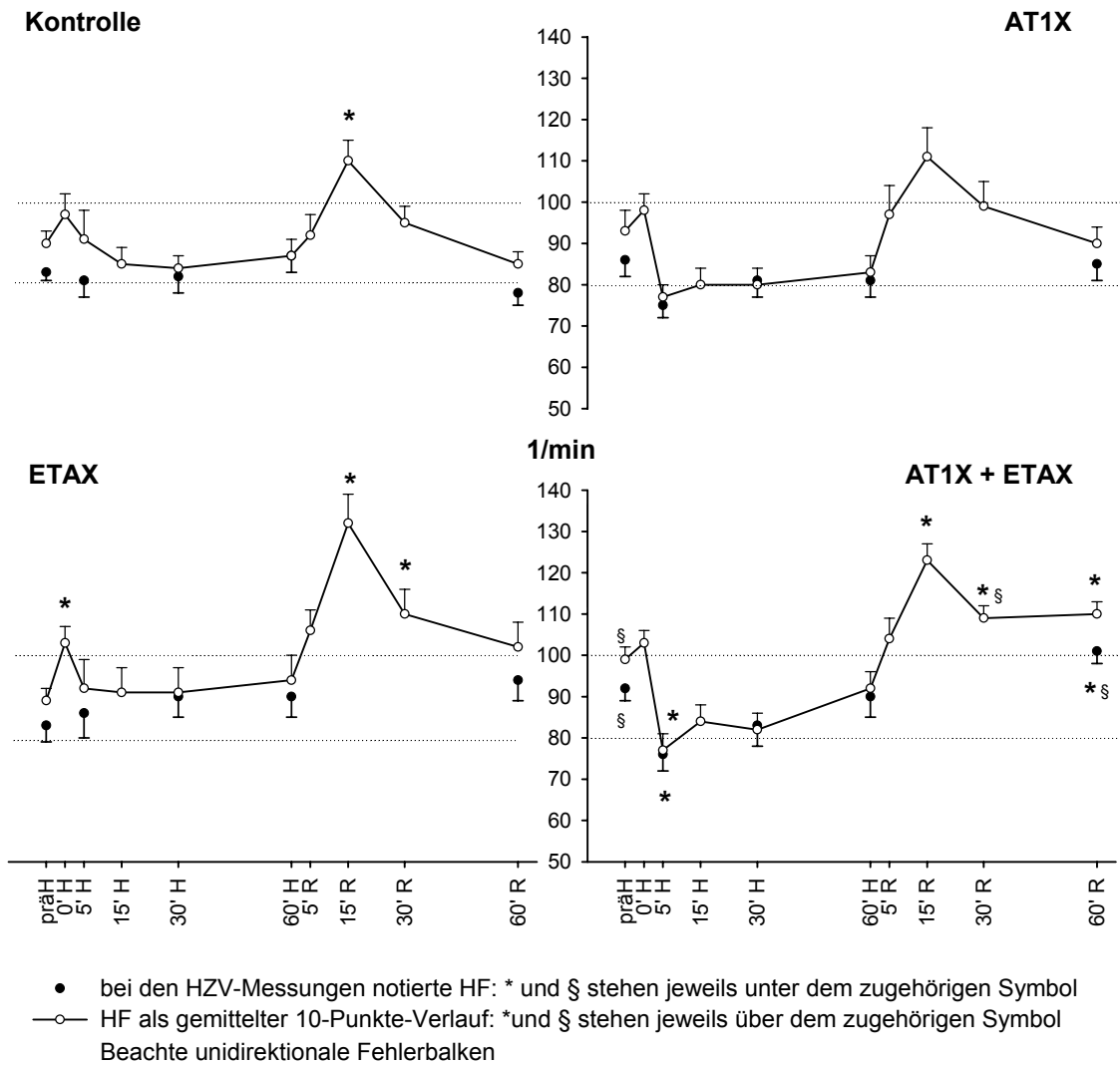
**Tab. 10: Abkürzungen im Ergebniskapitel**

#### 3.1 Hämodynamik

##### 3.1.1 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenzen (Abb. 9) wurden auf zweierlei Wegen gemessen und dargestellt (cf. Kapitel 2.5.3 und 2.8). Die Daten der 10-Punkte-Verlaufskurve stimmten gut mit den jeweils zum Zeitpunkt der HZV-Messung am Monitor abgelesenen Herzfrequenzen überein. Die Herzfrequenzen zum Zeitpunkt der HZV-Messungen waren in der Kontrolle und während Angiotensin-II-AT<sub>1</sub>- (AT1X) bzw. ET-A-Rezeptorblockade (ETAX) etwa gleich. Während Doppelblockade (AT1X + ETAX) war die HF vor dem Blutentzug (präH: 92±9 vs. 83±8/min) und 60 Minuten nach Retransfusion (60' postR: 101±8 vs. 78±9/min) gegenüber der Kontrolle erhöht und sank 5' postH vorübergehend unter den prähäorrhagischen Wert. Die 10-Punkt-Verlaufskurve, die aus der kontinuierlichen HF-Messung erstellt wurde, zeigte 15 Minuten nach Retransfusion einen Herzfrequenzanstieg in allen Protokollen, der nur bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade den prähäorrhagischen Ausgangswert nicht übertraf.

## Herzfrequenz



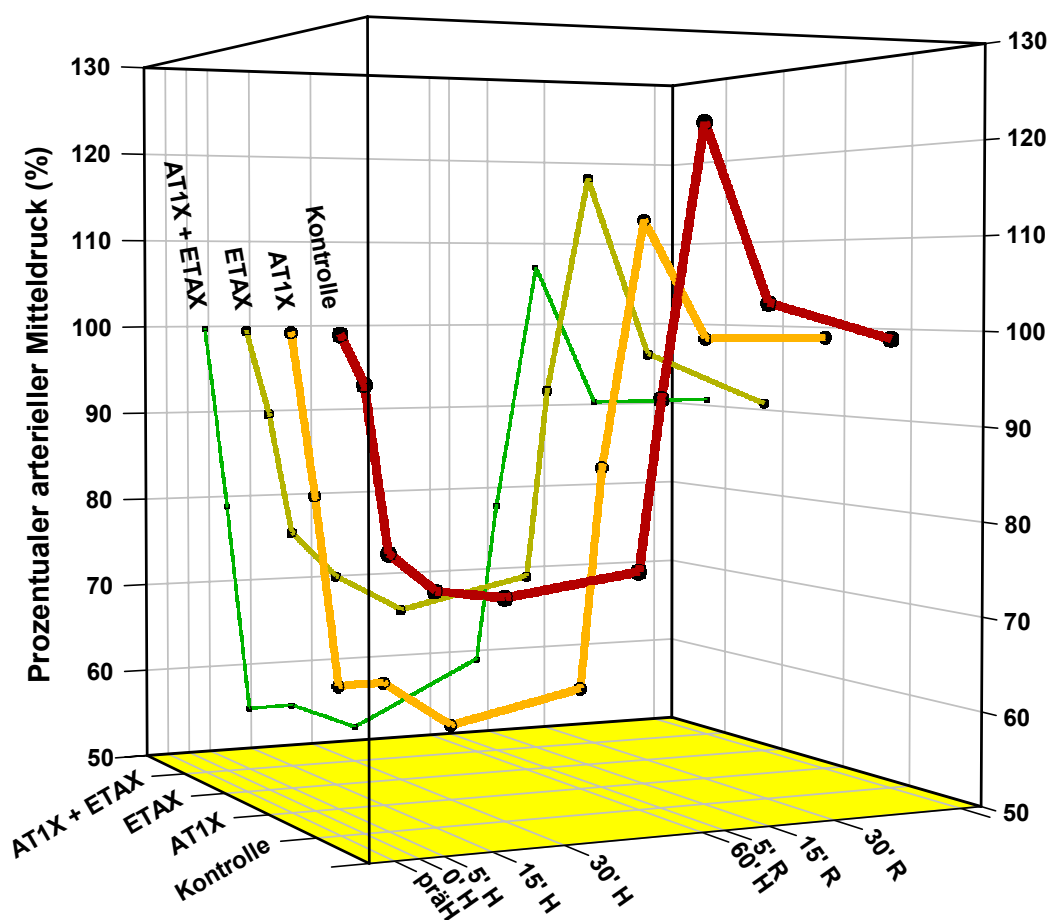
**Abb. 9: Herzfrequenzen wacher Hunde, n=10**

vor (präH), während (0'H) und 5, 15, 30 und 60 min nach Blutentzug (5'H, 15'H, etc.) sowie 5, 15, 30 und 60 min nach Start der Retransfusion (5'R, 15'R, etc.). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle

### 3.1.2 Arterieller Mitteldruck (MAP)

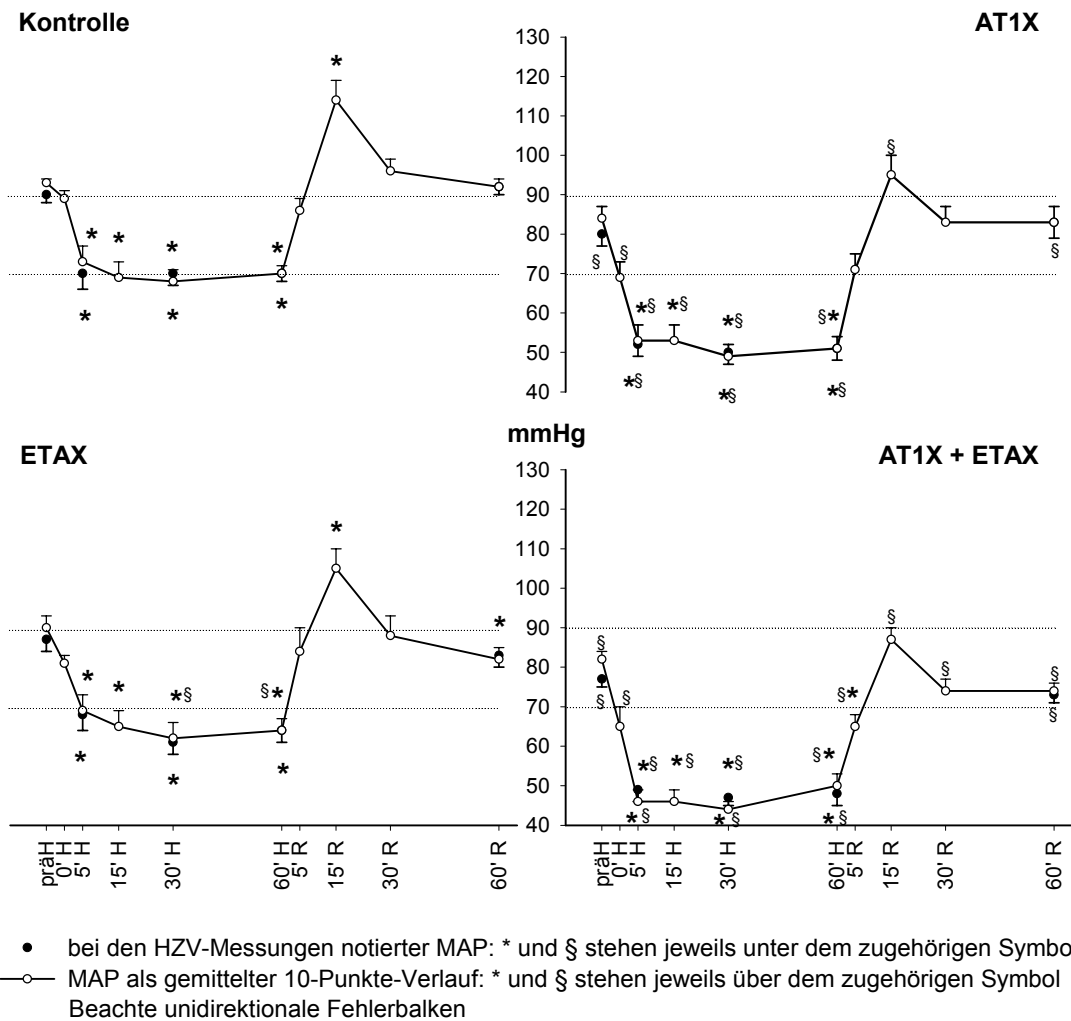
Der arterielle Mitteldruck (Abb. 10 und Abb. 11) sank während des Blutentzugs um ca. 25% (Kontrolle und ETAX) bzw. ca. 40% (AT1X und AT1X + ETAX), blieb bis zur Retransfusion konstant und erreichte 60 min nach Retransfusion zwischen 90% (mit ET-A-Blockade) und 100% (ohne ET-A-Blockade) des Ausgangswert. Die 10-Punkt-Verlaufskurve zeigte nach Retransfusion nur während Kontrolle und ETAX einen signifikanten MAP-„Overshoot“ über den Ausgangswert. Während AT1X und AT1X + ETAX war der MAP zu jedem Zeitpunkt gegenüber der Kontrolle erniedrigt.



**Abb. 10: Prozentualer Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAP), n=10**

vor (präH), während (0'H) und 5, 15, 30 und 60 min nach Blutentzug (5'H, 15'H, etc.) sowie 5, 15, 30 und 60 min nach Start der Retransfusion (5'R, 15'R, etc.). PräH-Werte jedes Hundes wurden gleich 100% gesetzt. AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade. Standardabweichungen und Signifikanzen siehe Tab. 11, absolute MAP-Werte siehe Abb. 11.

## Arterieller Mitteldruck



**Abb. 11: Arterieller Mitteldruck (MAP) wacher Hunde, n=10**

vor (präH), während (0'H) und 5, 15, 30 und 60 min nach Blutentzug (5'H, 15'H, etc.) sowie 5, 15, 30 und 60 min nach Start der Retransfusion (5'R, 15'R, etc.). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle;



### 3.1.3 Pulmonalarterieller Mitteldruck (MPAP)

Der MPAP (Tab. 11, S. 53) war nach Entblutung in allen Protokollen während des gesamten hypovolämischen Zeitraums um 5-6 mmHg vermindert. Die Werte vor Entblutung entsprachen denen 60 min nach Retransfusion. Die absoluten Druckniveaus der verschiedenen Protokolle waren gleich; lediglich während ET-A-Rezeptorblockade war das Druckniveau im Vergleich zur Kontrolle stets leicht erniedrigt.

### 3.1.4 Zentraler Venendruck (ZVD)

Höhe und Verlauf des ZVD (Abb. 12, S. 50; Tab. 11) waren in allen Protokollen annähernd gleich. Der ZVD sank nach Entblutung um 2-3 mmHg und erreichte nach der Retransfusion seinen Ausgangswert. Während ETAX war der ZVD 60 min *nach Retransfusion* und während AT1X + ETAX *vor Entblutung* gegenüber der Kontrolle signifikant vermindert.

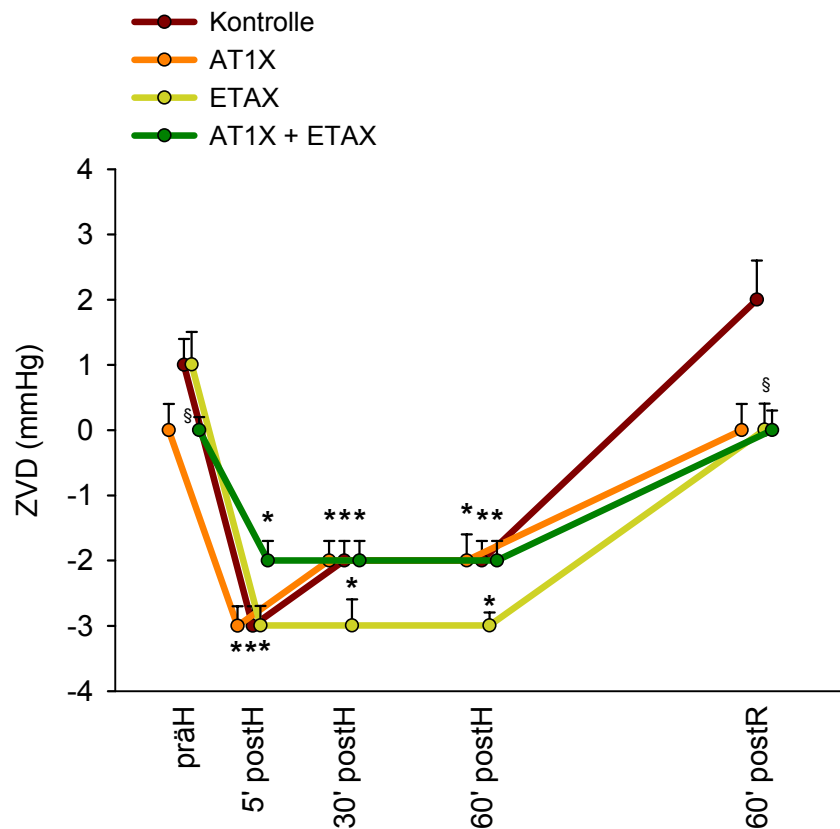
### 3.1.5 Herzzeitvolumen (HZV) und Herzzeitvolumenindex (HZVI)

Von einem einheitlichen Niveau von ca. 2,2 l/min sank das Herzzeitvolumen (Abb. 13, S. 16) während Hypovolämie in allen Protokollen um ca. 50% und erreichte 60 min nach Retransfusion seinen Ausgangswert. Nach Retransfusion war das HZV während ETAX ( $2,3 \pm 0,4$  l/min) und AT1X + ETAX ( $2,4 \pm 0,2$  l/min) im Vergleich zur Kontrolle ( $1,9 \pm 0,4$  l/min) erhöht. Wird das Herzzeitvolumen auf die Körperoberfläche bezogen (HZVI = Herzzeitvolumenindex [ $\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ], Tab. 11), ergibt sich qualitativ ein ähnliches Ergebnis.

### 3.1.6 Schlagvolumen (SV) und Schlagvolumenindex (SVI)

Im Schlagvolumen (Abb. 13) unterscheiden sich die Protokolle zu keinem Zeitpunkt. Fünf Minuten nach abgeschlossenem Blutentzug sank es von ca. 25 auf 13-15 ml, um nach Retransfusion wieder auf ca. 25 ml anzusteigen. Der Schlagvolumenindex (Tab. 11) verhielt sich qualitativ gleichartig zum SV.

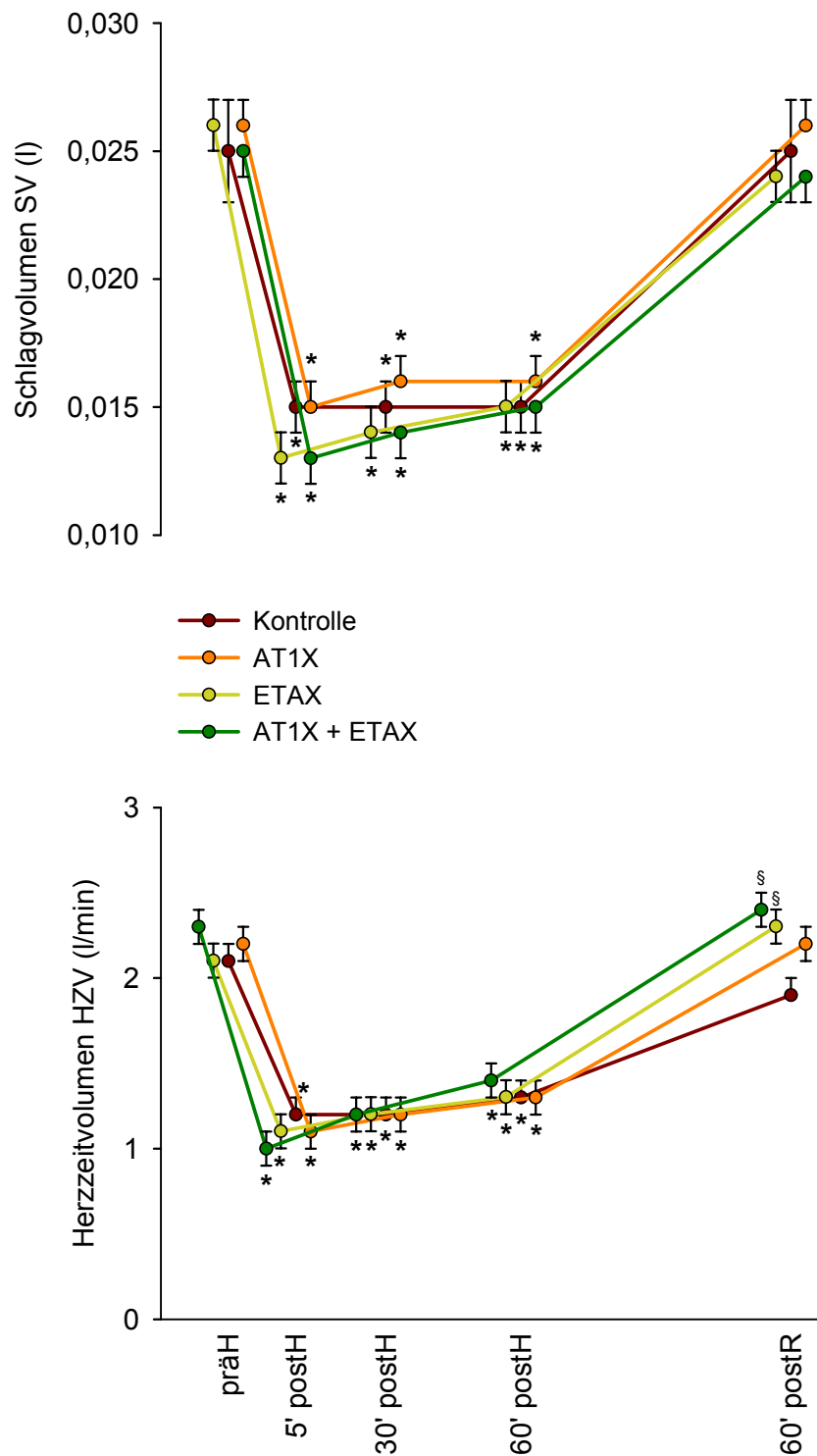
## Zentraler Venendruck



**Abb. 12: Zentraler Venendruck, n=10**

vor (präH) und 5, 30 und 60 min nach Blutentzug (5' postH, etc.) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle



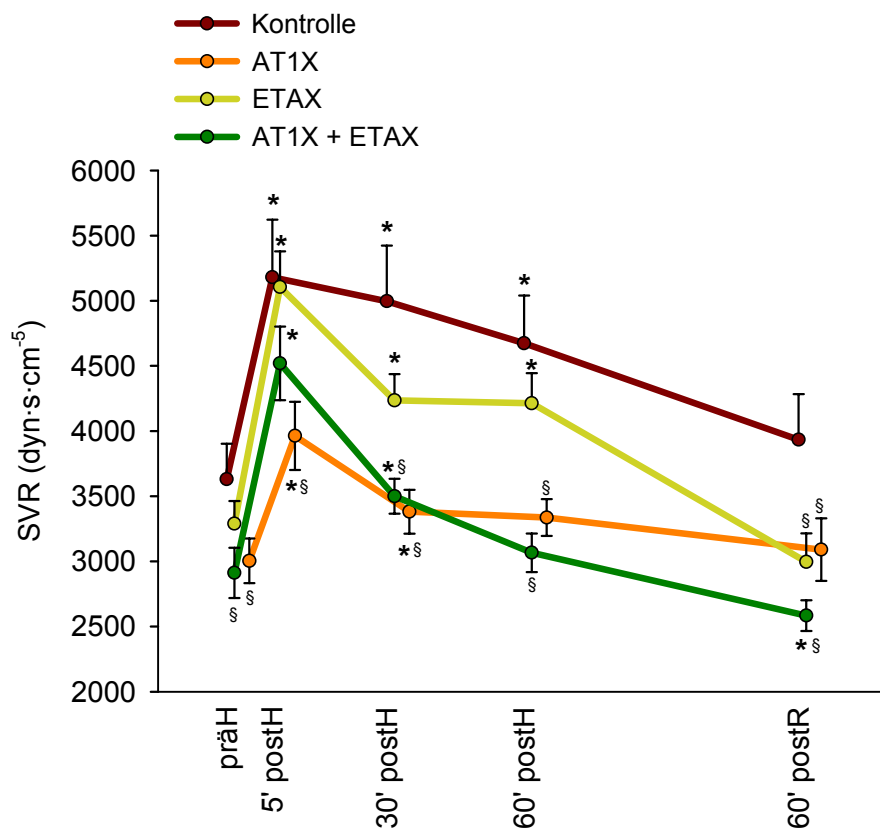
**Abb. 13: Herzeitvolumen (HZV) und Schlagvolumen (SV), n=10**

vor (präH) und 5, 30 und 60 min nach Blutentzug (5' postH, etc.) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$  \* p < 0,05 vs. präH, § p < 0,05 vs. Kontrolle

### 3.1.7 Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Ein Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands (Abb. 14) war während der Hypovolämie in allen Protokollen zu beobachten. Dieser Anstieg war etwa gleich stark im Kontroll- und ETAX-Protokoll, wohingegen der systemische Gefäßwiderstand in den AT1X- und AT1X+ETAX-Protokollen nicht nur während der Hypovolämie, sondern bereits vor dem Blutentzug unterhalb des Kontrollniveaus lag.



**Abb. 14: Systemischer Gefäßwiderstand, n=10**

vor (präH) und 5, 30 und 60 min nach Blutentzug (5' postH, etc.) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle

### 3.1.8 Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

Der pulmonale Gefäßwiderstand verhielt sich in allen Protokollen gleichartig (cf. Tab. 11).

		Kontrolle	AT1X	ETAX	AT1X+ETAX
<b>MPAP</b> (mmHg)	präH	13 ± 2	12 ± 2	11 ± 2 §	12 ± 1
	5' postH	8 ± 3 *	6 ± 2 *	6 ± 2 *§	6 ± 1 *
	30' postH	8 ± 2 *	7 ± 2 *	6 ± 1 *§	7 ± 2 *
	60' postH	8 ± 2 *	7 ± 2 *	6 ± 2 *§	7 ± 2 *
	60' postR	13 ± 2	13 ± 2	11 ± 1 §	11 ± 1 *
<b>PVR</b> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	präH	432 ± 135	410 ± 77	342 ± 44	386 ± 98
	5' postH	482 ± 171	520 ± 258	412 ± 66	535 ± 201 *
	30' postH	523 ± 179 *	478 ± 166	379 ± 64	465 ± 98 *
	60' postH	479 ± 119	480 ± 112	370 ± 72	442 ± 149
	60' postR	470 ± 154	441 ± 104	353 ± 62	375 ± 86
<b>HZVI</b> (l·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )	präH	3,3 ± 0,7	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,4
	5' postH	1,9 ± 0,6 *	1,8 ± 0,4 *	1,8 ± 0,6 *	1,5 ± 0,4 *
	30' postH	1,9 ± 0,5 *	2,0 ± 0,4 *	1,9 ± 0,6 *	1,8 ± 0,3 *
	60' postH	2,1 ± 0,5 *	2,1 ± 0,4 *	2,1 ± 0,7 *	2,1 ± 0,4 *
	60' postR	3,1 ± 0,6 *	3,5 ± 0,7	3,6 ± 0,6 §	3,6 ± 0,4 *§
<b>SVI</b> (ml/m <sup>2</sup> )	präH	40 ± 8	41 ± 7	41 ± 8	38 ± 6
	5' postH	24 ± 7 *	25 ± 6 *	21 ± 6 *	20 ± 4 *
	30' postH	24 ± 6 *	25 ± 6 *	22 ± 5 *	22 ± 3 *
	60' postH	24 ± 6 *	26 ± 5 *	23 ± 6 *	24 ± 4 *
	60' postR	40 ± 9	42 ± 7	38 ± 8	37 ± 5
<b>MAP- Verlauf prozentual</b> (%)	präH	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
	0'H	95 ± 8	83 ± 16	91 ± 12	80 ± 18
	5'H	78 ± 15 *	63 ± 13 *	78 ± 15 *	57 ± 13 *§
	15'H	74 ± 15 *	63 ± 15 *	73 ± 14 *	57 ± 11 *§
	30'H	73 ± 12 *	58 ± 13 *	69 ± 12 *	54 ± 9 *§
	60'H	75 ± 9 *	61 ± 12 *	72 ± 12 *	61 ± 12 *§
	5'R	93 ± 11	85 ± 15	93 ± 16	79 ± 12 *
	15'R	122 ± 17 *	112 ± 15	117 ± 12 *	107 ± 13
	30'R	103 ± 8	99 ± 12	97 ± 13	91 ± 9 §
60'R	99 ± 7	99 ± 12	91 ± 6 *	91 ± 9	

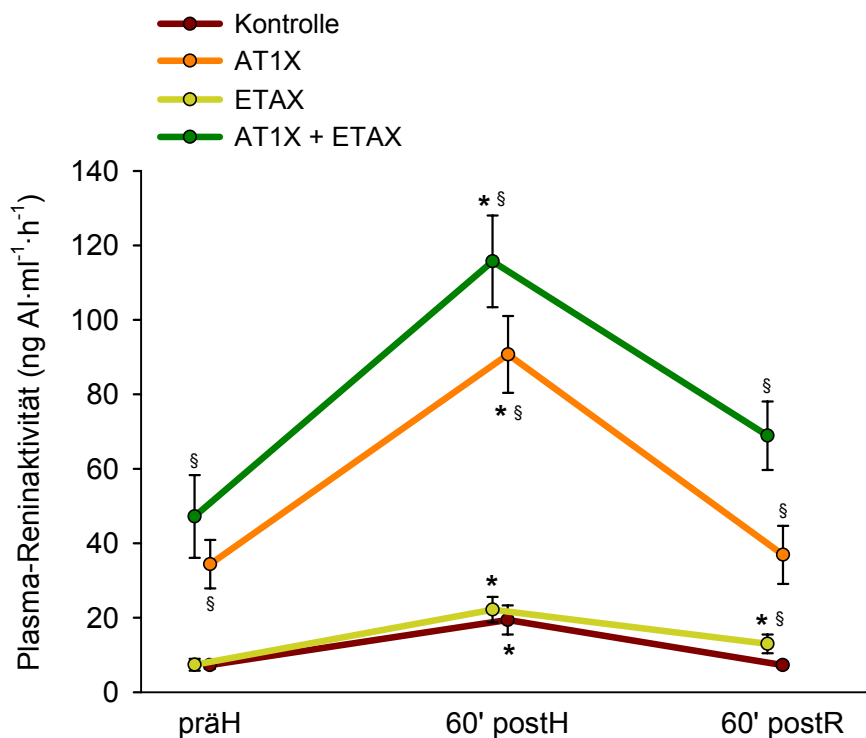
**Tab. 11: Hämodynamik, n=10:** Mittlerer pulmonaler arterieller Druck (MPAP), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), Herzzeitvolumenindex (HZVI), Schlagvolumenindex (SVI), prozentualer MAP-Verlauf (präH-Wert jedes Hundes gleich 100% gesetzt, deshalb SEM=0) vor (präH) und 5, 30 bzw. 60 min nach Blutentzug (5' postH bzw. 5'H, etc.) sowie 5, 15, 30 bzw. 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR bzw. 5'R, etc.). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm SD$ , \* p<0,05 vs. präH, § p<0,05 vs. Kontrolle

## 3.2 Plasmahormone

### 3.2.1 Plasmareninaktivität (PRA)

In allen Protokollen stieg die Plasmareninaktivität (Abb. 15; Tab. 12) nach dem Blutentzug an. Nach der Retransfusion sank sie wieder auf das Prähämorrhagieniveau ab, nur bei ET-A-Rezeptorblockade blieb die PRA mit  $12,9 \pm 7,7$  ng AI·ml<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> signifikant über dem prähämorrhagischen Wert. Während AT1X und AT1X + ETAX – d. h. in den Protokollen, in denen der AT<sub>1</sub>-Rezeptor blockiert wurde – war die PRA *zu jedem Zeitpunkt* gegenüber der Kontrolle erhöht, bei ET-A-Rezeptorblockade fanden sich *nur* 60 min nach Retransfusion PRA-Werte, die höher waren als in der Kontrolle.



**Abb. 15: Plasma-Reninaktivität, n=10**

vor (präH) und 60 min nach Blutentzug (60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade. Bei Punkten ohne Fehlerbalken ist SEM kleiner als die Symbolgröße.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle,

### 3.2.2 Angiotensin II (AII)

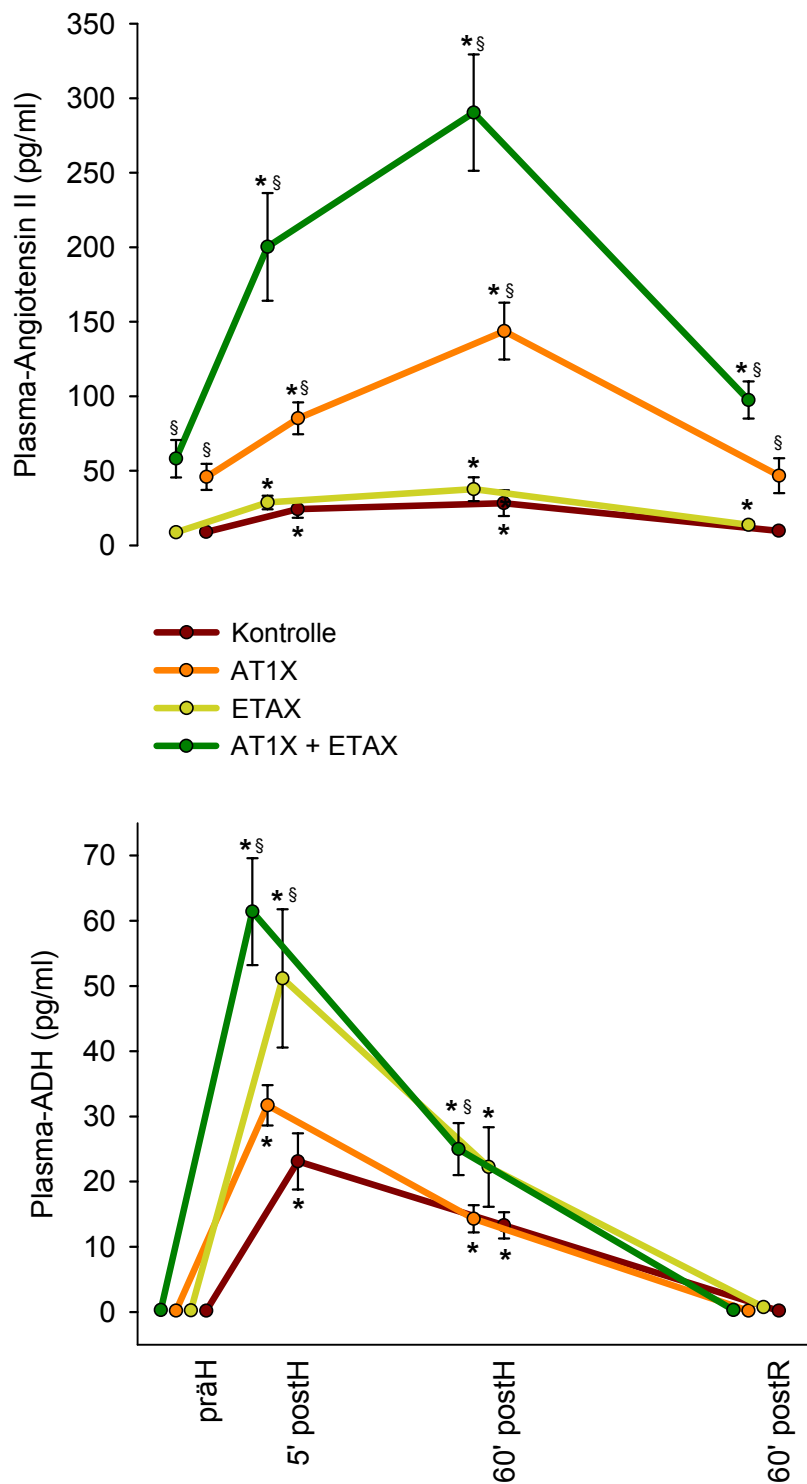
Die Plasma-Angiotensinkonzentration (Abb. 16) stieg in allen Protokollen während Hypotension schnell an (bereits 5' postH). Die höchsten Werte wurden 60 min nach abgeschlossenem Blutentzug gemessen (Kontrolle:  $28,3 \pm 27,1$ ; AT1X:  $143,7 \pm 60,5$ ; ETAX:  $37,4 \pm 25,3$ ; AT1X + ETAX:  $290,3 \pm 123,3$  pg/ml). Nach Retransfusion sank die Plasma-Angiotensinkonzentration wieder ab und unterschied sich dann in der Kontrolle ( $9,7 \pm 3,1$ , 60' postR vs.  $9,0 \pm 3,3$ , präH) und bei AT1X ( $46,7 \pm 37,0$  vs.  $45,9 \pm 28,7$  pg/ml) nicht vom Prähämorrhagiewert. Bei ETAX bzw. AT1X + ETAX blieb sie jedoch erhöht ( $13,4 \pm 7,1$ , 60' postR vs.  $8,4 \pm 4,3$ , präH bzw.  $97,5 \pm 39,3$  vs.  $58,1 \pm 39,9$  pg/ml). Während AT1X und AT1X + ETAX waren die AII-Werte zu jedem Zeitpunkt verglichen mit der Kontrolle erhöht.

### 3.2.3 Aldosteron (PAC)

Die Plasma-Aldosteronkonzentration (Abb. 17) stieg in der Kontrolle und bei ETAX von  $164 \pm 107$  bzw.  $112 \pm 67$  vor Hämorrhagie auf  $940 \pm 375$  bzw.  $821 \pm 326$  pg/ml 60 min nach dem Blutentzug an und fiel nach Retransfusion ab, wurde 60 min nach Retransfusion aber noch erhöht gemessen ( $259 \pm 138$  bzw.  $358 \pm 214$  pg/ml). In den Protokollen mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade (AT1X und AT1X + ETAX) war dieser Verlauf auf ein niedrigeres Niveau parallel verschoben.

### 3.2.4 Antidiuretisches Hormon (ADH)

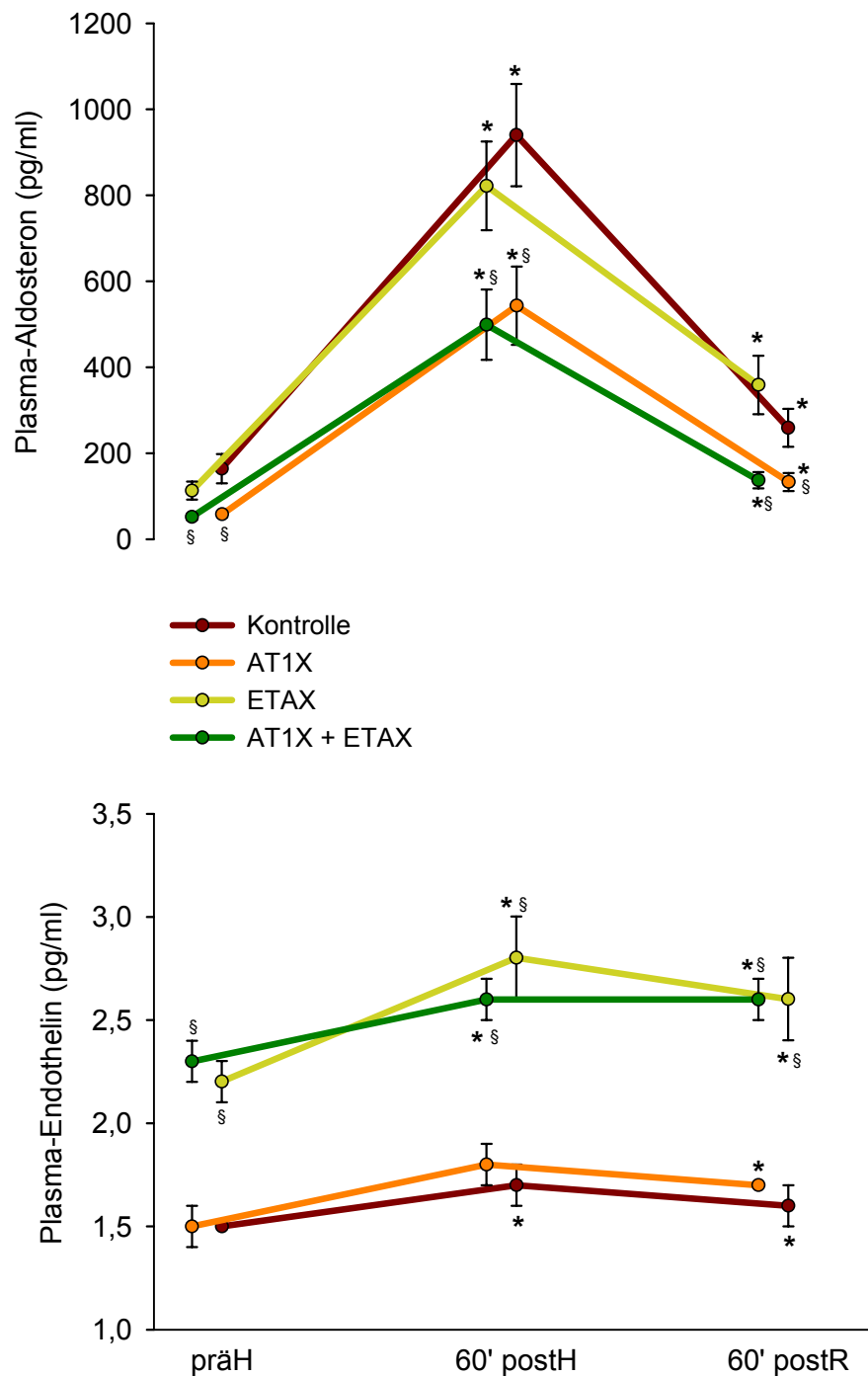
Die Konzentration des antidiuretischen Hormons (Abb. 16) lag vor dem Blutentzug in allen Protokollen an der unteren Nachweisbarkeitsgrenze des verwendeten ADH-Kits (ca. 0,2 pg/ml). Nach einem schnellen Anstieg zu Beginn der Hypovolämie sank das ADH bei anhaltendem Blutvolumenmangel wieder ab. Sechzig Minuten nach der Retransfusion fand sich ADH wieder auf dem Prähämorrhagieniveau. Ein Maximum wurde 5 min nach Hämorrhagie gemessen (Kontrolle:  $23,1 \pm 13,6$ ; AT1X:  $31,7 \pm 9,9$ ; ETAX:  $51,1 \pm 33,6$ ; AT1X + ETAX:  $61,4 \pm 25,8$  pg/ml). Die ADH-Anstiege waren bei ETAX 5 min nach Hämorrhagie und bei AT1X + ETAX 5 min und 60 min nach Hämorrhagie größer als in der Kontrolle.



**Abb. 16: Plasma-AII (oben) und Plasma-ADH (unten), n=10** vor (präH) und 5 bzw. 60 min nach Blutentzug (5' postH, 60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade. Bei Punkten ohne Fehlerbalken ist SEM kleiner als die Symbolgröße.

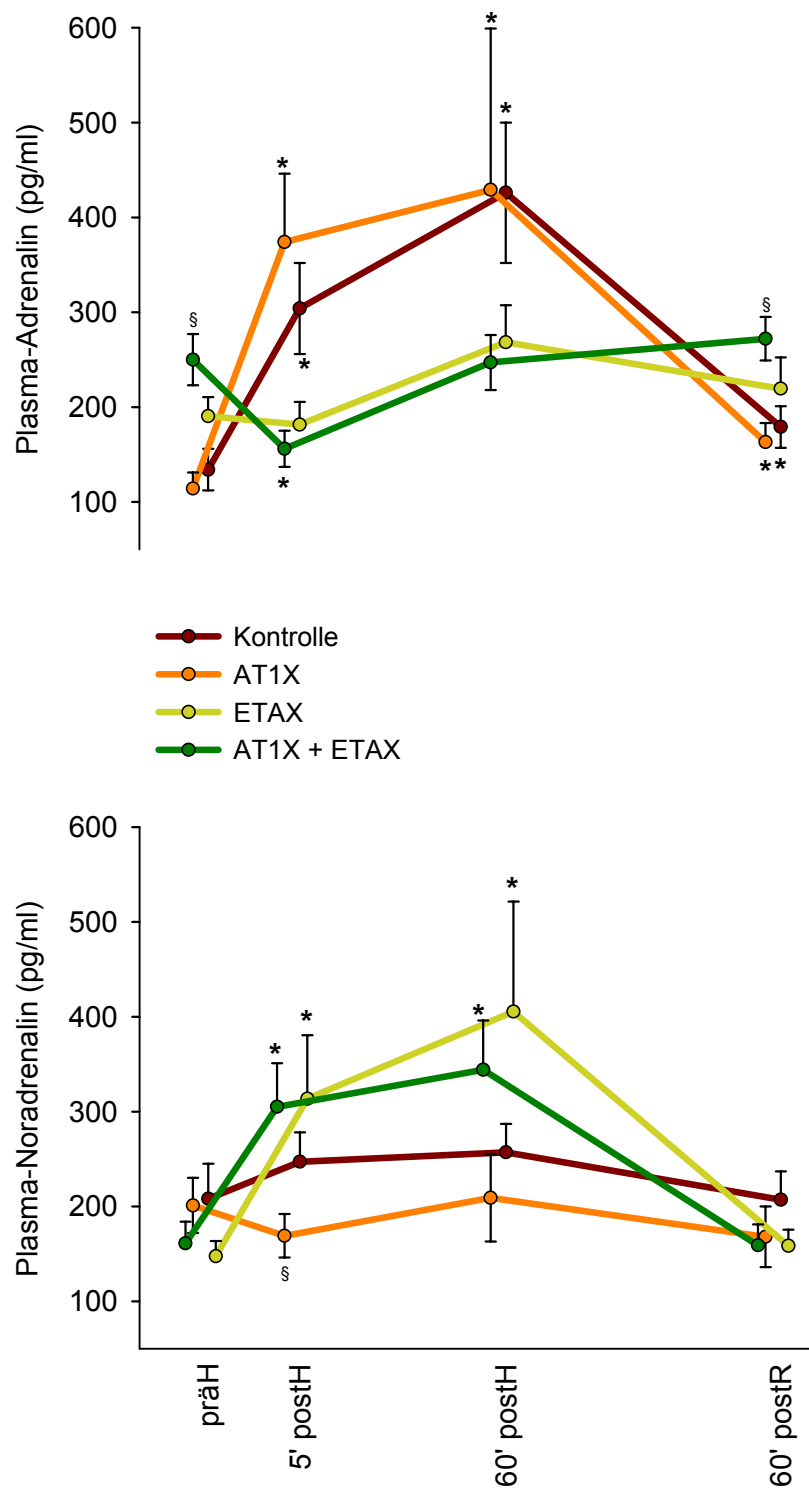
$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \* p<0,05 vs. präH, § p<0,05 vs. Kontrolle





**Abb. 17: Plasma-Aldosteron (oben) und Plasma-Endothelin (unten), n=10** vor (präH) und 60 min nach Blutentzug (60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade. Bei Punkten ohne Fehlerbalken ist SEM kleiner als die Symbolgröße.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \* p < 0,05 vs. präH, § p < 0,05 vs. Kontrolle



**Abb. 18: Plasma-Adrenalin (oben) und Plasma-Noradrenalin (unten), n=10** vor (präH) und 5 bzw. 60 min nach Blutentzug (5' postH, 60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle

### 3.2.5 Endothelin (ET)

Bezüglich der Endothelin-1-Plasmakonzentration (Abb. 17) wurde in allen Protokollen ein leichter Anstieg gemessen, und zwar 60 min nach Blutentzug und 60 min nach Retransfusion (bei ETAX, Kontrolle und Doppelblockade), bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade jedoch nur 60' postR. Bei ETAX und AT1X + ETAX war ET-1 zu jedem Messzeitpunkt höher als in der Kontrolle.

### 3.2.6 Adrenalin

In der Kontrolle und bei AT1X stieg die Plasma-AdrenalinKonzentration (Abb. 18) nach dem Blutentzug an. Nach 60 min wurde ein Wert von  $426 \pm 74$  (SEM) (Kontrolle) bzw.  $429 \pm 170$  pg/ml (AT1X) gemessen. Sechzig Minuten nach Retransfusion war die AdrenalinKonzentration zwar abgefallen, verglichen mit dem prähämorrhagischen Ausgangswert jedoch noch erhöht. Bei ETAX blieb die AdrenalinKonzentration konstant. Bei Doppelblockade fiel sie 5 min nach dem Blutentzug vorübergehend ab (präH:  $250 \pm 85$ ; 5' postH:  $156 \pm 59$ ; 60' postH:  $247 \pm 93$ ; 60' postR:  $272 \pm 74$  pg/ml), war aber vor dem Blutentzug und nach der Retransfusion höher als in der Kontrolle (Abb. 18).

### 3.2.7 Noradrenalin

In der Kontrolle und bei AT1X blieb die Plasma-NoradrenalinKonzentration (Abb. 18) zeitlich konstant. Die Konzentration von  $169 \pm 71$  pg/ml, gemessen 5 min nach Hämorrhagie bei AT1X, unterschied sich vom entsprechenden Wert in der Kontrolle ( $247 \pm 100$ ), wegen der großen Streuung nicht aber vom Vorwert bei AT1X ( $201 \pm 92$ ). Nur während ETAX und Doppelblockade gab es 60 min nach dem Blutentzug einen signifikanten Anstieg von  $147 \pm 51$  bzw.  $161 \pm 74$  auf  $405 \pm 366$  bzw.  $344 \pm 163$  pg/ml. Da die Daten auch hier stark streuten, war dieser Anstieg nicht signifikant *gegenüber der Kontrolle*. Nach Retransfusion sank die NoradrenalinKonzentration in diesen Protokollen wieder ab.

### 3.2.8 Atriales Natriuretisches Peptid (ANP)

Sechzig Minuten nach dem Blutentzug lag die Plasmakonzentration von ANP (Tab. 12) in der Kontrolle und bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade unter den Werten vor dem Blutentzug oder nach Retransfusion. Dagegen war der Abfall des ANP in den ETAX- und AT1X+ETAX-Protokollen nicht signifikant. Zusätzlich waren hier die Werte 60 min nach Hämorrhagie höher als in der Kontrolle. Ansonsten waren die ANP-Werte vor dem Blutentzug und nach

Retransfusion in allen Protokollen gleich; nur bei Doppelblockade war ANP 60 min nach der Retransfusion niedriger als in der Kontrolle.

		Kontrolle	AT1X	ETAX	AT1X+ETAX
ANP (pg/ml)	präH	46 ± 15	43 ± 7	47 ± 17,5	48 ± 11
	60' postH	31 ± 6 *	31 ± 7 *	39 ± 9,44 §	41 ± 9 §
	60' postR	53 ± 13	45 ± 10	48 ± 18	44 ± 9 §

**Tab. 12: Atriales Natriuretisches Peptid (ANP), n=10,** vor (präH) und 60 min nach Blutentzug (60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.  $\bar{x} \pm SD$ , \* p<0,05 vs. präH, § p<0,05 vs. Kontrolle

### 3.3 Renale Exkretion

#### 3.3.1 Urinausscheidungsrate ( $\dot{V}$ )

Die Urinausscheidungsrate (Abb. 19) war in allen Protokollen nach dem Blutentzug vermindert und erlangte in der Stunde nach Retransfusion ihr prähämorrhagisches Niveau, bei ETAX übertraf sie dieses. Während AT1X war die Urinausscheidungsrate vor Entblutung höher (109±47 vs. 56±36) und bei Doppelblockade nach dem Blutentzug niedriger (10±8 vs. 23±25) als in der Kontrolle.

#### 3.3.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die glomerulären Filtrationsraten der Protokolle (Abb. 19) unterschieden sich vor dem Blutentzug nicht. In der Kontrolle und bei ETAX blieb die GFR nach dem Blutentzug konstant und stieg nach Retransfusion in der Kontrolle, nicht aber bei ETAX an. Erfolgte eine AT<sub>1</sub>-Rezeptor- oder Doppelblockade, so wurden nach dem Blutentzug stark verminderte Filtrationsraten gemessen, die unter dem jeweiligen Niveau der Kontrolle lagen und nach Retransfusion ihren Ausgangswert wiedererlangten.

### 3.3.3 Natriumexkretion ( $U_{Na} \dot{V}$ )

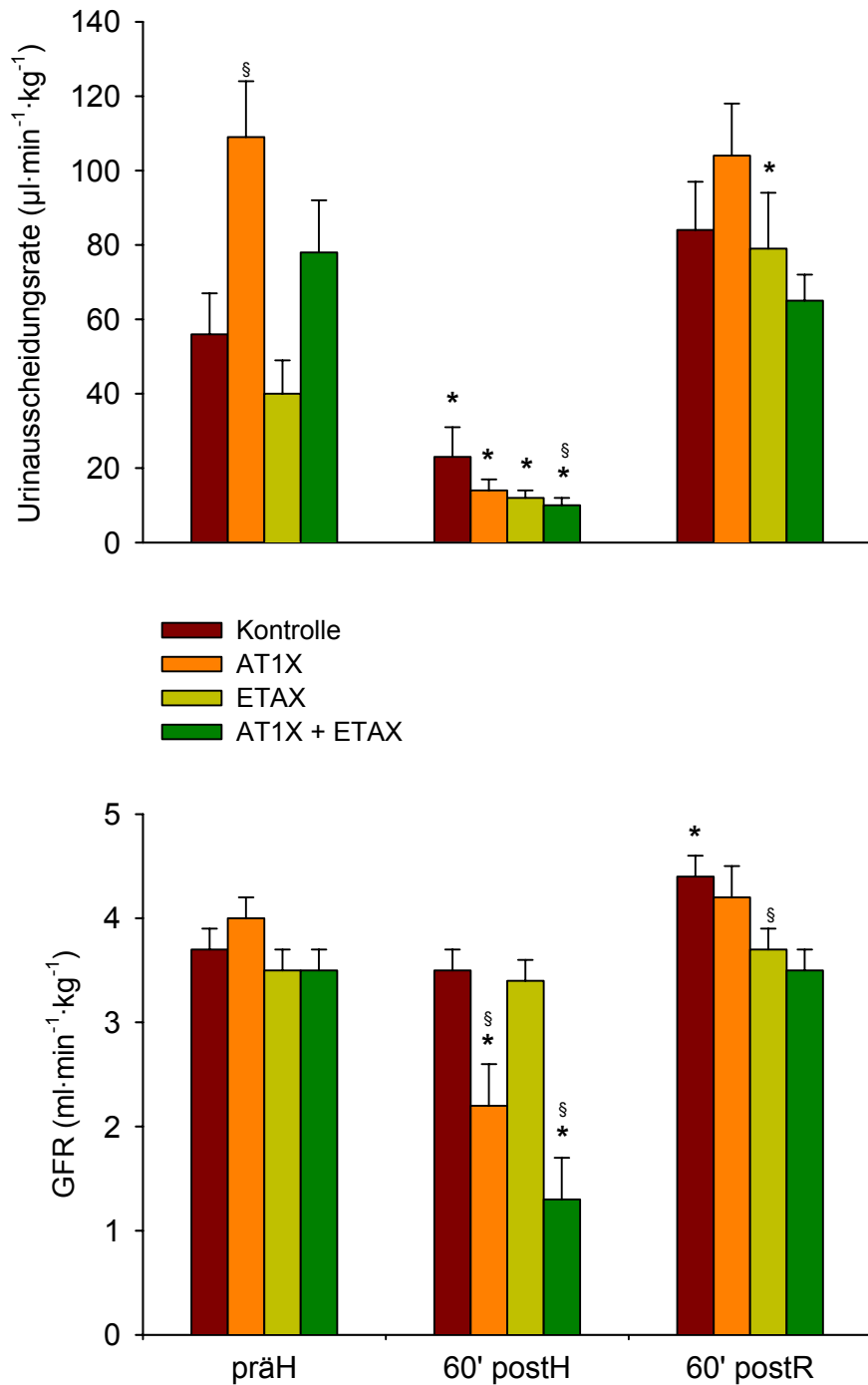
In allen Protokollen lag die Natriumexkretion (Abb. 20) zu Versuchsbeginn zwischen 0,2 und 0,8  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Während Hypovolämie war sie bei AT1X gegenüber ihrem Ausgangswert und der Kontrolle erniedrigt, blieb in den anderen Protokollen jedoch konstant. Nach Retransfusion (60' postR) wurde in allen Protokollen ein deutlicher Anstieg der Natriumexkretion beobachtet. Dieser war am stärksten bei AT1X und unterschied sich vom Kontrollwert ( $8,6\pm 5,0$  vs.  $3,2\pm 2,4$   $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

### 3.3.4 Fraktionelle Natriumexkretion ( $FE_{Na}\%$ )

In allen Protokollen war die fraktionelle Natriumexkretion (Tab. 13) vor dem Blutentzug niedrig (bis 0,2%). Sie blieb während Hypovolämie unverändert und stieg nach der Retransfusion an; und zwar am stärksten (auf  $1,5\pm 1,0\%$ ) bei AT1X und Doppelblockade.

### 3.3.5 Kaliumexkretion ( $U_K \dot{V}$ )

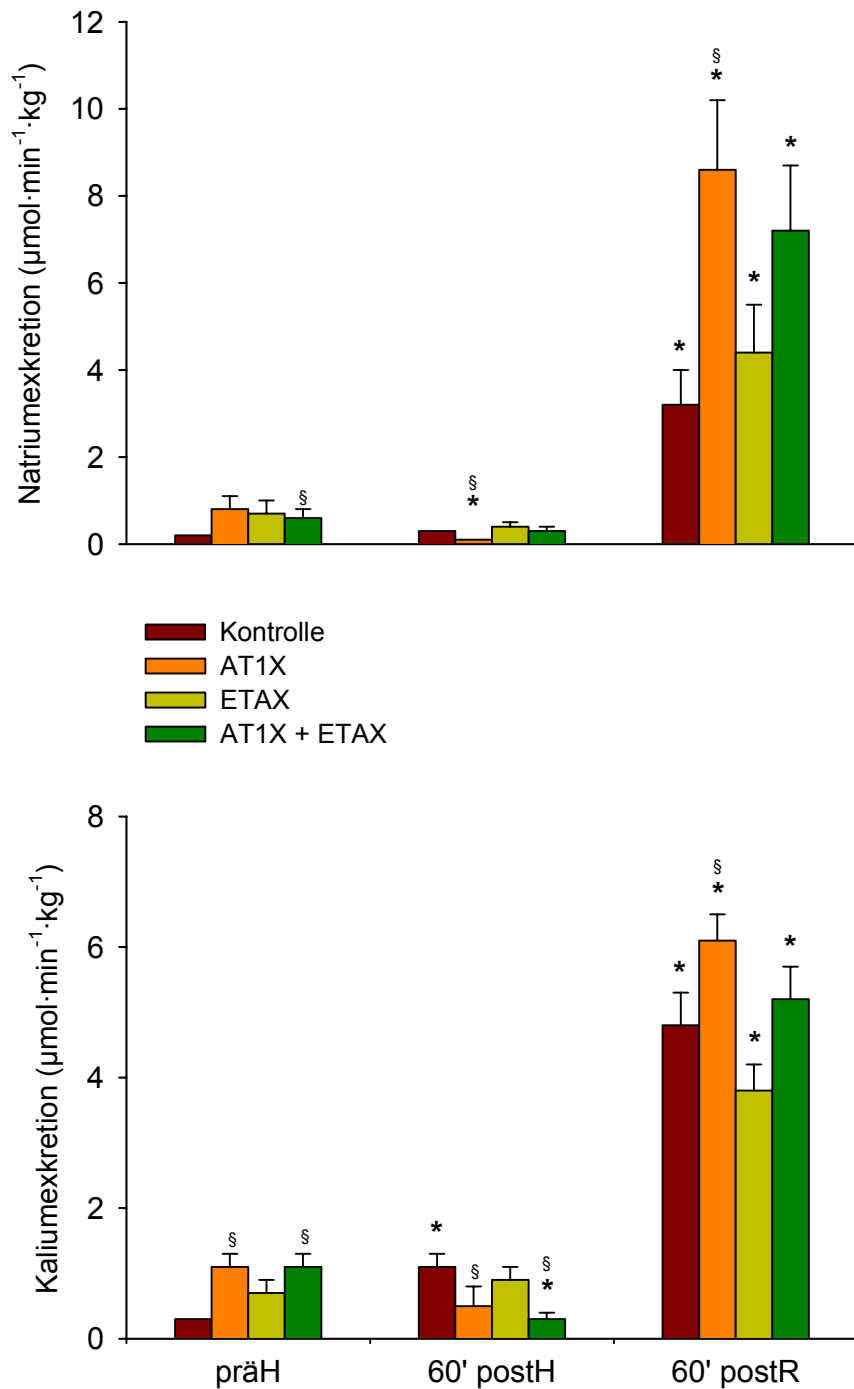
In der Kontrolle stieg die Kaliumexkretion (Abb. 20) während Hypovolämie zunächst leicht und nach Retransfusion stark an (präH:  $0,3\pm 0,1$ ; 60' postH:  $1,1\pm 0,6$ ; 60' postR:  $4,8\pm 1,7$   $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Zur Kontrolle zeigten sich während ETAX kaum Unterschiede. Bei AT1X und Doppelblockade war die Kaliumexkretion vor dem Blutentzug höher, danach (60' postH) jedoch niedriger als in der Kontrolle. Dies entspricht bei Doppelblockade einem posthämorrhagischen Abfall der Kaliumexkretion. Nach Retransfusion ließ sich bei Doppelblockade ein Anstieg bis zum Niveau der Kontrolle beobachten, bei AT1X darüber hinaus.



**Abb. 19: Urinausscheidungsrate (oben) und Glomeruläre Filtrationsrate (unten), n=10**

vor (präH) und 60 min nach Blutentzug (60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle



**Abb. 20: Natrium- (oben) und Kaliumexkretion (unten), n=10**

vor (präH) und 60 min nach Blutentzug (60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.

$\bar{x} \pm \text{SEM}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle

### 3.3.6 Exkretion der Osmolyte ( $U_{\text{Osmo}} \dot{V}$ )

Die Protokolle unterscheiden sich bezüglich der Exkretion der Osmolyte (Tab. 13) weder vor dem Blutentzug noch nach Retransfusion. Während Hypovolämie war die Exkretion erniedrigt und dabei während der Rezeptorblockaden geringer als in der Kontrolle. Nach der Retransfusion wurden immer höhere Werte als vor der Entblutung gemessen. Dies war nur bei AT1X wegen der großen Streuung nicht signifikant.

### 3.3.7 Osmotische Clearance ( $C_{\text{osmo}}$ )

Die osmotische Clearance (Tab. 13) war vor dem Blutentzug in allen Protokollen gleich, fiel dann während Hypovolämie (60' postH) ab und übertraf nach der Retransfusion ihren Ausgangswert. Während Hypovolämie war sie bei ETAX geringer als in der Kontrolle ( $28 \pm 7$  vs.  $38 \pm 12 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), am geringsten jedoch bei AT1X ( $16 \pm 10$ ) bzw. Doppelblockade ( $15 \pm 10$ ).

		Kontrolle	AT1X	ETAX	AT1X+ETAX	
$FE_{\text{Na}}$ (%)	präH	$0,0 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,3$	$0,1 \pm 0,1$	§
	60' postH	$0,1 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	§
	60' postR	$0,5 \pm 0,4$ *	$1,5 \pm 1,0$ *§	$0,8 \pm 0,6$ *	$1,5 \pm 1,0$ *§	
$U_{\text{Osmo}} \dot{V}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	präH	$15,2 \pm 3,3$	$21,3 \pm 10,0$	$13,3 \pm 2,1$	$16,5 \pm 4,0$	
	60' postH	$11,3 \pm 3,5$ *	$4,7 \pm 3,1$ *§	$8,2 \pm 2,2$ *§	$4,5 \pm 2,9$ *§	
	60' postR	$26,1 \pm 5,4$ *	$34,7 \pm 12,0$	$24,2 \pm 7,4$ *	$31,9 \pm 9,0$ *	
$C_{\text{osmo}}$ ( $\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	präH	$51 \pm 11$	$71 \pm 34$	$44 \pm 7$	$56 \pm 13$	
	60' postH	$38 \pm 12$ *	$16 \pm 10$ *§	$28 \pm 7$ *§	$15 \pm 10$ *§	
	60' postR	$89 \pm 19$ *	$119 \pm 41$ *	$83 \pm 25$ *	$110 \pm 31$ *	

**Tab. 13: Fraktionelle Natriumexkretion ( $FE_{\text{Na}}\%$ ), Exkretion der Osmolyte ( $U_{\text{Osmo}} \dot{V}$ ) und Osmotische Clearance ( $C_{\text{osmo}}$ ),  $n=10$ , vor (präH) und 60 min nach Blutentzug (60' postH) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.**

$\bar{x} \pm \text{SD}$ , \*  $p < 0,05$  vs. präH, §  $p < 0,05$  vs. Kontrolle



### **3.4 Plasmaelektrolyte, Plasmaosmolarität**

#### **3.4.1 Natrium ( $P_{Na}$ )**

Die Plasma-Natriumkonzentration (Tab. 14) war vor dem Blutentzug in allen Protokollen gleich (ca. 144 mmol/l) und fiel während Hypovolämie (60' postH) ab. Während sich 60 min nach der Retransfusion in der Kontrolle und bei AT1X kein Unterschied mehr zum prähämorrhagischen Wert feststellen ließ, blieb die Plasma-Natriumkonzentration bei ETAX und Doppelblockade zu diesem Zeitpunkt weiterhin erniedrigt.

#### **3.4.2 Kalium ( $P_K$ )**

Die Plasma-Kaliumkonzentration (Tab. 14) lag in allen Protokollen vor dem Blutentzug im physiologischen Referenzbereich (ca. 3,7 mmol/l) und veränderte sich unter Hypovolämie nicht. Nach Retransfusion aber sank sie unter den Referenzbereich (unter 3,5 mmol/l), am stärksten bei Doppelblockade (3,2 mmol/l).

#### **3.4.3 Freies Kalzium ( $P_{Ca}$ )**

Vor dem Blutentzug betrug die Plasmakonzentration an freiem Kalzium  $1,37 \pm 0,04$  (Kontrolle),  $1,40 \pm 0,06$  (AT1X),  $1,36 \pm 0,04$  (ETAX) bzw.  $1,28 \pm 0,14$  mmol/l (Doppelblockade). Bei Hypovolämie war sie stets erniedrigt und sank (am deutlichsten bei ETAX) nach Retransfusion weiter ab. Ab 30 min nach dem Blutentzug blieb die Plasma-Kalziumkonzentration bei ETAX und Doppelblockade unter den Werten der Kontrolle. (cf. Tab. 14)

#### **3.4.4 Plasmaosmolarität ( $P_{Osmo}$ )**

Die Plasmaosmolarität (Tab. 14) sank während Hypovolämie in allen Protokollen um ca. 7-8 mosmol/l und blieb nach Retransfusion unverändert erniedrigt. Bei ETAX war sie 60 min nach dem Blutentzug niedriger als in der Kontrolle, bei Doppelblockade war sie es hingegen vor dem Blutentzug und nach Retransfusion. Alle Veränderungen der Plasma-Osmolarität bewegten sich innerhalb des physiologischen Referenzbereichs (290 – 300 mosmol/l).

		Kontrolle	AT1X	ETAX	AT1X+ETAX
<b>P<sub>Na</sub></b> (mmol/l)	präH	143 ± 5	144 ± 5	145 ± 5	144 ± 3
	60' postH	138 ± 3 *	140 ± 4 *	141 ± 5 *	140 ± 3 *
	60' postR	143 ± 3	141 ± 4	143 ± 5 *	142 ± 3 *
<b>P<sub>K</sub></b> (mmol/l)	präH	3,7 ± 0,3	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,3
	60' postH	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,2
	60' postR	3,4 ± 0,2 *	3,3 ± 0,4 *	3,3 ± 0,1 *	3,2 ± 0,2 *§
<b>P<sub>Ca</sub></b> (mmol/l)	präH	1,37 ± 0,04	1,40 ± 0,06	1,36 ± 0,04	1,28 ± 0,14
	5' postH	1,31 ± 0,05 *	1,25 ± 0,22 *	1,26 ± 0,06 *	1,19 ± 0,14 *
	30' postH	1,31 ± 0,03 *	1,30 ± 0,10 *	1,26 ± 0,04 *§	1,14 ± 0,11 *§
	60' postH	1,31 ± 0,04 *	1,27 ± 0,19 *	1,23 ± 0,07 *§	1,18 ± 0,13 *§
	60' postR	1,22 ± 0,07 *	1,18 ± 0,05 *	1,11 ± 0,05 *§	1,12 ± 0,08 *§
<b>P<sub>osmo</sub></b> (mosmol/l)	präH	301 ± 4	300 ± 4	299 ± 2	298 ± 2 §
	60' postH	293 ± 3 *	293 ± 2 *	291 ± 2 *§	291 ± 2 *
	60' postR	293 ± 3 *	291 ± 3 *	292 ± 3 *	289 ± 2 *§

**Tab. 14: Plasmaelektrolyte (P<sub>Na</sub>, P<sub>K</sub>, P<sub>Ca</sub>) und Plasmaosmolarität (P<sub>Osmo</sub>) vor (präH) und 5, 30 und 60 min nach Blutentzug (5' postH, etc.) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.**

$\bar{x} \pm SD$ , \* p<0,05 vs. präH, § p<0,05 vs. Kontrolle

### 3.5 Blutgase und Säure-Basen-Haushalt

#### 3.5.1 Arterieller und gemischt-venöser Hämoglobingehalt (Hb<sub>a</sub>, Hb<sub>v</sub>)

In allen Protokollen zeigte der arterielle Hb (Tab. 16, S. 69) eine Tendenz zum Absinken während Hypovolämie und Wiederanstiegen nach Retransfusion. Diese Tendenz war wegen der großen Streuung nicht immer signifikant. Unterschiede gegenüber der Kontrolle waren gering und vernachlässigbar. Entsprechendes gilt für den gemischt-venösen Hb, der zur Bestimmung der arterio-gemischtvenösen O<sub>2</sub>-Gehaltdifferenz herangezogen wurde.

#### 3.5.2 Arterieller pH-Wert

Vor dem Blutentzug lag der pH-Wert (Tab. 16, S. 69) ausnahmslos im physiologischen Referenzbereich. Veränderungen über die Zeit waren selten und gering. Unterschiede zwischen den Protokollen existierten nicht.

### 3.5.3 Arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>)

In Niveau und Verlauf des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (Tab. 16, S. 69) unterschieden sich die Protokolle nicht. Von einem prähämorrhagischen Wert von ca. 35 mmHg sank der pCO<sub>2</sub> während Hypovolämie auf ca. 30-33 mmHg ab und entsprach nach der Retransfusion wieder dem prähämorrhagischen Wert.

### 3.5.4 Arterieller und gemischt-venöser O<sub>2</sub>-Partialdruck (p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, p<sub>v</sub>O<sub>2</sub>)

Der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck (Tab. 16, S. 69) variierte im Normbereich (94-105 mmHg). Signifikante Unterschiede zwischen den Protokollen existierten aber nicht. Der gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Partialdruck reduzierte sich gegenüber dem prähämorrhagischen Wert in allen Protokollen während Hypovolämie um ca. 10 mmHg auf 34-37 mmHg.

### 3.5.5 Arteriell Standardbikarbonat (StBic)

Nach Blutvolumenentzug sank das Standardbikarbonat (Tab. 16, S. 69) in allen Protokollen einheitlich von 21±1 auf ca. 19-20 mmol/l ab. Nach Retransfusion stieg es wieder auf ca. 22-23 mmol/l an.

### 3.5.6 Arterielle Standard-Basenabweichung (SBE)

Im Niveau der arteriellen Standard-Basenabweichung (Tab. 16, S. 69) unterschieden sich die Protokolle nicht. Nach dem Blutentzug war sie anhaltend negativer als vorher. Nach Retransfusion entsprach sie annähernd dem prähämorrhagischen Wert.

### 3.5.7 Arterielle und gemischt-venöse fraktionelle O<sub>2</sub>-Sättigung (s<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, s<sub>v</sub>O<sub>2</sub>)

Die arterielle O<sub>2</sub>-Sättigung (Tab. 15, Seite 68) blieb in allen Protokollen mit Variationen im Normbereich (95-99%) über die Zeit annähernd konstant. Unterschiede gegenüber der Kontrolle ergaben sich nur bei ETAX (präH und 60' postR niedriger) und Doppelblockade (immer niedriger). Die gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung war in allen Protokollen während Hypovolämie um ca. 20% gegenüber den Werten vor Entblutung und nach Retransfusion reduziert.

### 3.5.8 Arterio-gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Gehaltsdifferenz ( $\bar{a}\bar{v}\text{DO}_2$ )

In Niveau und Verlauf der  $\bar{a}\bar{v}\text{DO}_2$  (Tab. 15, Seite 68) unterschieden sich die Protokolle nicht. Von ca. 3,2-3,6 stieg sie nach dem Blutentzug auf ca. 5,0-6,3 ml/dl an. Nach der Retransfusion rangierte sie zwischen 2,8 und 3,8 ml/dl.

### 3.5.9 O<sub>2</sub>-Verbrauch ( $\dot{V}\text{O}_2$ )

Der O<sub>2</sub>-Verbrauch (Tab. 15, Seite 68) blieb in allen Protokollen konstant und hatte annähernd denselben Betrag.

		Kontrolle	AT1X	ETAX	AT1X+ETAX
<b>s<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b> (%)	präH	97,9 ± 0,5	97,8 ± 0,5	96,4 ± 1,6 §	96,6 ± 0,5 §
	5' postH	97,7 ± 1,0	98,0 ± 0,6	95,6 ± 2,5	96,2 ± 1,8 §
	30' postH	98,0 ± 0,8	98,1 ± 0,5	97,1 ± 1,5	96,7 ± 1,0 §
	60' postH	98,5 ± 0,7 *	98,6 ± 0,5 *	97,6 ± 0,9	96,9 ± 1,3 §
	60' postR	98,1 ± 0,5	98,4 ± 0,4	96,7 ± 1,2 §	97,0 ± 1,0 §
<b>s<sub>v</sub>O<sub>2</sub></b> (%)	präH	79,1 ± 3,8	75,7 ± 4,8	75,7 ± 4,0	75,8 ± 4,2 §
	5' postH	61,1 ± 6,0 *	56,6 ± 6,1 *	55,7 ± 9,0 *	54,4 ± 9,6 *
	30' postH	61,5 ± 7,4 *	56,9 ± 6,0 *	56,0 ± 6,1 *	58,3 ± 7,8 *
	60' postH	63,3 ± 8,0 *	60,7 ± 5,3 *	59,3 ± 7,5 *	60,4 ± 8,3 *
	60' postR	76,9 ± 4,5 *	75,2 ± 4,8	75,6 ± 3,6	77,0 ± 3,9
<b>avDO<sub>2</sub></b> (ml/dl)	präH	3,2 ± 1,0	3,6 ± 1,0	3,5 ± 1,7	3,2 ± 1,3
	5' postH	5,8 ± 1,0 *	6,1 ± 1,0 *	5,8 ± 1,1 *	6,3 ± 2,1 *
	30' postH	5,0 ± 1,8	5,8 ± 0,8 *	6,3 ± 1,1 *	5,3 ± 1,6 *
	60' postH	5,2 ± 1,4 *	5,0 ± 1,0 *	5,6 ± 3,2	6,3 ± 2,7 *
	60' postR	3,8 ± 0,9	3,2 ± 0,7	3,5 ± 1,9	2,8 ± 1,1
<b>VO<sub>2</sub></b> (ml/min)	präH	66 ± 19	78 ± 18	74 ± 38	73 ± 35
	5' postH	67 ± 12	68 ± 17	64 ± 12	57 ± 14
	30' postH	58 ± 19	70 ± 18	77 ± 22	61 ± 17
	60' postH	66 ± 17	65 ± 17	69 ± 31	78 ± 23
	60' postR	72 ± 21	68 ± 13	84 ± 52	68 ± 30

**Tab. 15: O<sub>2</sub>-Sättigung und -verbrauch, n=10**, vor (präH) und 5, 30 und 60 min nach Blutentzug (5' postH, etc.) sowie 60 min nach Start der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ , \* p<0,05 vs. präH, § p<0,05 vs. Kontrolle

		Kontrolle	AT1X	ETAX	AT1X+ETAX
<b>Hb<sub>a</sub></b> (g/dl)	präH	12,4 ± 1,5	11,9 ± 1,1	12,6 ± 0,4	12,5 ± 1,4
	5' postH	12,1 ± 1,1	10,7 ± 0,9 *§	11,7 ± 1,3 *	11,8 ± 1,8
	30' postH	11,0 ± 1,5 *	10,4 ± 0,8 *	11,0 ± 0,8 *	11,0 ± 1,4
	60' postH	11,1 ± 1,5	10,2 ± 1,0 *	10,9 ± 1,0 *	11,5 ± 1,7
	60' postR	11,5 ± 1,2	10,8 ± 1,0 *	11,3 ± 1,0 *	11,2 ± 1,2
<b>Hb<sub>v</sub></b> (g/dl)	präH	12,2 ± 1,4	11,6 ± 1,3	12,2 ± 1,5	12,7 ± 0,9
	5' postH	12,1 ± 0,9	11,0 ± 1,0 *§	12,2 ± 1,1	12,2 ± 1,1 *
	30' postH	11,2 ± 1,0	10,3 ± 0,7 *	11,3 ± 0,9	11,3 ± 1,2 *
	60' postH	10,9 ± 1,2 *	10,0 ± 0,8 *	11,2 ± 1,0 *	10,9 ± 1,4 *
	60' postR	10,8 ± 1,1 *	10,5 ± 0,8 *	12,0 ± 1,1	11,3 ± 1,2 *
<b>pH</b>	präH	7,37 ± 0,02	7,37 ± 0,02	7,37 ± 0,02	7,38 ± 0,01
	5' postH	7,37 ± 0,03	7,36 ± 0,08	7,35 ± 0,02	7,36 ± 0,04
	30' postH	7,37 ± 0,03	7,37 ± 0,02	7,36 ± 0,02	7,36 ± 0,02 *
	60' postH	7,40 ± 0,02 *	7,39 ± 0,03	7,39 ± 0,01 *	7,37 ± 0,04
	60' postR	7,40 ± 0,01 *	7,40 ± 0,02 *	7,39 ± 0,01 *	7,40 ± 0,02 *
<b>pCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	präH	35 ± 1	35 ± 2	37 ± 4	35 ± 2
	5' postH	32 ± 4 *	31 ± 3 *	33 ± 5 *	31 ± 4 *
	30' postH	33 ± 4	32 ± 3 *	33 ± 2 *	33 ± 2 *
	60' postH	31 ± 3 *	30 ± 2 *	31 ± 4 *	33 ± 3
	60' postR	35 ± 2	34 ± 3	36 ± 4	35 ± 22
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg)	präH	95 ± 5	94 ± 3	97 ± 4	98 ± 4
	5' postH	98 ± 9	103 ± 8 *	98 ± 10	99 ± 8
	30' postH	98 ± 7	98 ± 8	101 ± 7	100 ± 6
	60' postH	102 ± 9	105 ± 5 *	104 ± 7	100 ± 10
	60' postR	98 ± 5	99 ± 6 *	98 ± 7	100 ± 5
<b>p<sub>v</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg)	präH	47 ± 4	45 ± 4	46 ± 3	45 ± 4
	5' postH	36 ± 3 *	35 ± 3 *	36 ± 5 *	34 ± 5 *
	30' postH	37 ± 4 *	35 ± 4 *	35 ± 5 *	35 ± 4 *
	60' postH	37 ± 4 *	35 ± 3 *	36 ± 4 *	36 ± 4 *
	60' postR	44 ± 3 *	43 ± 4	45 ± 4	45 ± 4
<b>StBic</b> (mmol/l)	präH	21 ± 1	21 ± 1	21 ± 2	21 ± 1
	5' postH	19 ± 2 *	19 ± 1 *	19 ± 2 *	19 ± 1 *
	30' postH	20 ± 1 *	20 ± 1 *	20 ± 1 *	19 ± 1 *
	60' postH	20 ± 1 *	20 ± 1	20 ± 2 *	20 ± 2 *
	60' postR	22 ± 1 *	22 ± 1 *	23 ± 1 *	22 ± 1 *
<b>SBE</b> (mmol/l)	präH	-4,3 ± 1,4	-4,8 ± 1,1	-3,7 ± 2,6	-2,9 ± 3,0
	5' postH	-6,8 ± 2,0 *	-7,4 ± 1,7 *	-6,5 ± 2,4 *	-7,4 ± 1,4 *
	30' postH	-5,7 ± 1,6 *	-6,4 ± 1,3 *	-6,2 ± 2,0 *	-6,3 ± 1,2 *
	60' postH	-5,3 ± 1,1 *	-6,3 ± 1,5 *	-5,7 ± 2,4 *	-5,6 ± 2,0 *
	60' postR	-2,5 ± 0,8 *	-3,1 ± 1,2 *	-2,6 ± 1,7	-2,6 ± 1,4

**Tab. 16: Hb, Blutgase (pCO<sub>2</sub>, p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, p<sub>v</sub>O<sub>2</sub>) und Säure-Basen-Haushalt (StBic, SBE), vor und nach Blutentzug (5' postH, etc.) sowie nach der Retransfusion (60' postR). AT1X, AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade; ETAX, ET-A-Rezeptorblockade; AT1X + ETAX, Doppelblockade.**

$\bar{x} \pm SD$ , \* p<0,05 vs. präH, § p<0,05 vs. Kontrolle

## 4 Diskussion

### 4.1 Ziel dieser Arbeit

Die wissenschaftliche Literatur enthält eine Fülle an Hinweisen, dass Angiotensin II und Endothelin wichtige Hormone für die Kreislaufregulation darstellen (Übersicht: Schadt & Ludbrook 1991, Masaki 1993) und deshalb besonders bei einem lebensbedrohlichen akuten Blutvolumenmangel als Faktoren für die hormonelle Blutdruckregulation des Organismus in Frage kommen (Guyton & Hall 2000). Die antihypertensiven Eigenschaften spezifischer AII-AT<sub>1</sub>- und ET-A-Rezeptorantagonisten konnten an verschiedenen Tierspezies und Probanden verifiziert werden (cf. Kapitel 1.5 und 1.6). Es ist jedoch unklar, inwieweit diese Substanzen die Kompensation eines akuten hypotensiven Blutverlustes beeinträchtigen können. In der vorliegenden Studie wurden hämodynamische und hormonelle Reaktionen sowie Veränderungen renaler Exkretionsparameter nach einem 25%igen Blutverlust sowie nach Blutretransfusion untersucht. Dabei sollte durch Blockade der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren mit *Losartan* bzw. der ET-A-Rezeptoren mit *ABT-627* der Stellenwert von AII und ET-1 im hypotensiven hämorrhagischen Schock bestimmt werden. Die Untersuchungsergebnisse haben folgendes gezeigt:

- AII, aber nicht ET-1, trägt wesentlich zur Stabilisierung des Blutdrucks im hypotensiven hämorrhagischen Schock bei (Abb. 10, Abb. 11, S. 47f.). Denn nach AT<sub>1</sub>-, aber nicht nach ET-A-Blockade, fiel der arterielle Mitteldruck durch den Blutentzug stärker ab (ca. 40%) als bei Kontrolltieren (ca. 25%).
- Andererseits ist durch Retransfusion des entnommenen Blutes ein vollständiger Wiederanstieg des Blutdrucks sowohl bei Kontrolltieren als auch unter AT<sub>1</sub>-Blockade, aber nicht unter ET-A-Blockade möglich (Abb. 10, Abb. 11).
- Unabhängig von den Rezeptorblockern nimmt das HZV (Abb. 13, S. 51) durch den Blutverlust in allen Protokollen um 40% ab. Folglich wird der *Blutfluss* auf dem im hämorrhagischen Schock reduzierten Niveau effektiver aufrechterhalten als der *Blutdruck*.
- Nach dem Blutverlust ist der Verlauf der Plasmakatecholamine (Abb. 18, S. 58) unter ET-A-Blockade (Noradrenalin steigt, Adrenalin konstant) im Vergleich zur Kontrolle (Adrenalin steigt, Noradrenalin konstant) deutlich verändert.
- AII, aber nicht ET-1, scheint für die Aufrechterhaltung der GFR nach dem Blutentzug von Bedeutung zu sein (Abb. 19, S.62).

## 4.2 Methodenkritik

### 4.2.1 Wache Hunde

Es ist vielfach belegt, dass Allgemeinanästhetika das Herz-Kreislaufsystem, die Funktion der Nieren und die mit beiden in Verbindung stehenden hormonellen Regelkreise beeinträchtigen können: So können die Kontraktilität des Myokards und der periphere Vasotonus (Vatner & Smith 1974, Sonntag et al. 1978) sowie die GFR, das Urinvolumen, die Autoregulation des renalen Blutflusses und der tubuläre Transport von Natrium und organischen Säuren z.B. durch Inhalationsanästhetika, Opiate, Barbiturate oder Benzodiazepine dosis- und agensspezifisch verändert werden (Übersicht bei Burchardi & Kaczmarczyk 1994). Zusätzlich wird beispielsweise die zentrale Osmoregulation durch Methohexital bei Hunden empfindlich gestört (Kasner et al. 1995).

Ganz besonders wirken sich Narkosen auf die Kreislaufadaptation *nach Blutverlusten* aus. So können Anästhetika wie Pentobarbital, Ketamin oder Propofol die periphere Vasokonstriktion beim akuten Blutvolumenmangel mildern oder sogar aufheben und den arteriellen Blutdruck und das HZV überproportional sinken lassen (Samar & Coleman 1979 (Ratte), Zimpfer et al. 1982, Gaddis et al. 1983 (Kaninchen), Adamicza et al. 1985 (Hund); Übersicht bei Schadt & Ludbrook 1991).

Kurzum erschweren Narkosen die Interpretation der für die vorliegende Studie wichtigen hämodynamischen, hormonellen und renalen Messdaten. Die Effekte einer Blockade der Angiotensin-II- oder Endothelinrezeptoren könnten dann fehleingeschätzt und die Fähigkeit zur spontanen Erholung des Blutdrucks bei unbehandelten Tieren verdeckt werden. Narkoseabhängige Veränderungen unter Hämorrhagie sind Gegenstand weiterer Experimente des Projektes, in dessen Rahmen die vorliegende Arbeit entstand.

Andererseits können das Instrumentieren und die Versuchsdurchführung für *wache* Hunde Stress bedeuten, was wiederum zu interindividuellen Schwankungen hämodynamischer und hormoneller Parameter führen kann. Um Stress zu minimieren, wurden die Versuchshunde mehrere Wochen lang trainiert und konnten sich langsam an die Versuchsbedingungen gewöhnen (cf. Kapitel 2.3). Im übrigen sind die Kontrollwerte von Herzfrequenz und PRA (Abb. 9 und Abb. 15) als Indikatoren von „Sympathikusstress“ mit Daten früherer Experimente in unserem Labor vergleichbar (Krebs et al. 1999) und sprechen für stressarme Versuchsbedingungen.

### 4.2.2 AII-AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade durch Losartan

*Losartan* wird bei Hunden schnell präsystemisch metabolisiert und/oder schnell vorwiegend biliär ausgeschieden (Christ et al. 1990) und zu einem geringeren Anteil in den aktiven, hoch affinen und lang wirksamen Metaboliten EXP3174 umgewandelt als bei Ratten, Kaninchen oder Menschen (cf. Kapitel 1.5.2). Es verwundert daher nicht, dass die intravenöse Losartandosis von 30 mg/kg Körpergewicht bei hypertensiven Hunden eine Blutdruckabfall von etwa 15 mmHg (Bovee et al. 1991), bei Ratten jedoch von mehr als 40 mmHg auslöst (Wong et al. 1990b). Um einen anhaltenden Effekt von *Losartan* zu erhalten, wurde es in der vorliegenden Studie kontinuierlich infundiert (siehe Kapitel 2.6). Für wache Beagle-Hunde unter den gleichen diätetischen Bedingungen wie in der vorliegenden Arbeit evaluierte Kröhn (Kröhn 1996, Krebs et al. 1999) diejenige Infusionsrate von *Losartan*, die die Pressorantwort auf einen intravenösen AI- bzw. AII-Bolus (4000 ng bzw. 400 ng) vollständig inhibiert. Sie beträgt  $100 \mu\text{g}\cdot(\text{kg KG})^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  und ist damit höher als die Infusionsraten, mit denen andere Autoren eine vollständige AII-Rezeptorblockade bei Hunden erzielen (MacFayden et al. 1992). Dieser Befund wird in der Dissertationsschrift von Kröhn (Kröhn 1996) ausführlich diskutiert. Die genannte Dosis ist wegen des identischen Tierhaltungs- und Ernährungsmodells für die vorliegende Studie als optimal anzusehen. Es wurde dennoch jeweils vor und nach jeder Losartaninfusion getestet, ob die Pressorantwort auf intravenöse AII-Boli (1000 ng) adäquat blockiert war. Für eine vollständige AII-AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade mit blockiertem negativen Feed-back-Mechanismus der renalen Reninsekretion sprechen ferner die gegenüber Kontrollversuchen prähämorrhagisch erhöhten PRA- und AII-Werte (Abb. 15 und Abb. 16, S. 54ff).

### 4.2.3 ET-A-Rezeptorblockade durch ABT-627

Auf einen intravenösen Endothelinbolus (0,03-3,0  $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ ) reagiert der arterielle Blutdruck biphasisch mit einer initialen, transienten Hypotension, für die ET-B-Rezeptoren verantwortlich gemacht werden, und einer anschließenden, lang anhaltenden Vasokonstriktion via ET-A und ET-B (Winquist et al. 1989). ET-B-Rezeptoren kommen in hoher Dichte in den Lungen vor und besitzen dort eine Clearancefunktion für zirkulierendes Endothelin (Dupuis et al. 1994, Dupuis et al. 1996a). Obwohl *ABT-627* hoch selektiv für den ET-A-Rezeptor ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Blocker bei hohen i.v.-Dosierungen mit dem ET-B-Rezeptor interagiert und so zu einer ET-B-vermittelten Hypotension führt und/oder die



ET-Plasmakonzentration erhöht, indem es an Endothelinrezeptoren gebundenes Endothelin verdrängt (sog. Displacement). In Vorversuchen zu der vorliegenden Studie wurde ein adäquates Infusionsschema von *ABT-627* bei wachen Hunden entwickelt. Orientierende Informationen zur i.v.-Dosis stammen vom Hersteller (Opgenorth et al. 1996, Opgenorth 1997). Um von einer vollständigen selektiven ET-A-Blockade ausgehen zu können, sollte der Blocker so dosiert werden, dass zum einen der ET-vermittelte Blutdruckanstieg unterdrückt wurde. Zum anderen sollte der ET-Plasmaspiegel nicht oder nur gering ansteigen (Displacement). Ein deutlicher Anstieg würde für eine Blockade pulmonaler ET-B-„Clearance“-Rezeptoren sprechen. Da das *ABT-627*-Infusionsschema mit einem initialen Bolus (1 mg/kg KG) und anschließend kontinuierlicher Infusion ( $0,01 \text{ mg} \cdot (\text{kg KG})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) den Pressoreffekt der ET-Infusion vollständig inhibierte (Abb. 8, S. 42) und den ET-Plasmaspiegel nicht deutlich veränderte (Tab. 9, S. 43), kann von einer selektiven ET-A-Rezeptorblockade ausgegangen werden (Opgenorth et al. 2000). Siehe Kapitel 0.

#### 4.2.4 Standardisierte Diät

Leider lassen die meisten Studien zum akuten Blutvolumenmangel nicht erkennen, wie hoch die alimentäre Zufuhr von Natrium und Wasser war, obwohl bekannt ist, dass die Regulation des Salz-Wasser-Haushalts vom aktuellen Natrium- und Wasserbestand des Organismus abhängt. Beispielsweise ist die postprandiale antidiuretische und antinatriuretische Wirkung einer AII-Infusion bei salzarm und wasserreich ernährten Hunden aufgehoben (Kaczmarczyk et al. 1995a). In diesem Sinne kann bei Hunden trotz des infolge eines Natriumdefizits stark aktivierten RAS die Ausscheidung von Wasser erhöht sein, um eine konstante Plasmaosmolarität zu gewährleisten (Kaczmarczyk & Schmidt 1990). Für die vorliegende Untersuchung spielt es ebenfalls eine erhebliche Rolle, dass die PRA und die blutdruckabhängige Reninfreisetzung bei wachen Hunden direkt vom Natriumbestand abhängig sind (Seeliger et al. 1999). Darüber hinaus ist die Sensitivität der aortalen Barorezeptoren – ein Schlüsselglied der hämodynamischen Regulationsmechanismen – bei extrem niedriger oder extrem hoher Natriumzufuhr reduziert (Kaczmarczyk et al. 1995b). Aus diesen Gründen ist die Kochsalz- und Wasseraufnahme in der vorliegenden Studie auf einen mittleren Bereich (Na: 2,5 mmol/kg KG, Wasser: 91ml/kg KG täglich) standardisiert worden. Dies gewährleistete eine vor Versuchsbeginn etwa gleichartige Stimulation des RAS mit niedrigen PRA-Spiegeln (Abb. 15).

### **4.2.5 Blasenentleerung und Kreatininclearance**

Die Harnblase wurde über einen konventionellen Ballon-Blasenkateter aus Silikon stets sorgfältig geleert (Luftspülung, manuelle Kompression). Da schon geringe Restharmengen insbesondere während der kleinen Urinausscheidungsraten unter Hypovolämie zu Messungenauigkeiten führen, die sich dann bei der Berechnung der abgeleiteten Parameter (Na-, K-Exkretion, GFR, etc.) fortpflanzen, wurde die Blase zusätzlich mit 500 ml Aqua destillata gespült und der Urin so kontrolliert verdünnt. Dadurch fällt möglicher Restharn bei der quantitativen Bestimmung von Harnbestandteilen (Elektrolyte) nicht so stark ins Gewicht. Der Autor schätzt Fehlermöglichkeit durch Restharn daher als äußerst gering ein.

Die Clearance von exogen zugeführtem Kreatinin oder Inulin ist zur Schätzung der GFR allgemein akzeptiert. Dabei werden Kreatinin oder Inulin üblicherweise intravenös in einer Dosis infundiert, die die Plasmakonzentration dieser Substanzen konstant hält. Sind die Urinausscheidungsraten gering, z. B. während Hypovolämie, so kann der Transfer des Harns vom Glomerulum bis zur Blase mehrere Minuten dauern. Wenn in dieser Zeit z. B. der Plasmaspiegel von Kreatinin schnell abfällt, kann es zu Berechnungsfehlern der renalen Clearance kommen. Denn wegen der geringen Urinflussrate gelangt noch für mehrere Minuten Urin mit höherer Kreatininkonzentration aus den Ureteren in die Blase. Die Kreatininkonzentration im Blasenurin ist dann bezogen auf die abgefallene Plasmakonzentration zu hoch (ausführliche Diskussion bei Lee et al. 1983). Da die Kreatininkonzentration in der vorliegenden Studie aber mittels kontinuierlicher Infusion weitgehend konstant gehalten wurde, hat diese Fehlermöglichkeit keine nennenswerte Bedeutung.

Es bestehen aber Hinweise, dass bei geringen Urinausscheidungsraten ein Teil des filtrierten und unter diesen Bedingungen auch sezernierten Kreatinins tubulär reabsorbiert wird (Ladd et al. 1956, Lee et al. 1983) und es auch im Ureter und in der Harnblase zu Konzentrationsveränderungen kommen kann (Levinsky & Berliner 1958). Die Kreatininclearance würde dann falsch zu niedrig ermittelt.

### **4.2.6 Ausmaß des Blutentzuges**

Ein Gesamtblutvolumen von 80 ml/kg KG zu Grunde legend (Andersen & Schalm 1970), wurden den Hunden pro Kilogramm Körpergewicht immer 20 ml Blut entzogen. Dies entspricht einem akuten Blutverlust von 25 % des geschätzten Gesamtblutvolumens und liegt

an der für wache Hunde beschriebenen Schwelle zur hypotensiven Phase des akuten Blutvolumenmangels (Morita & Vatner 1985, Shen et al. 1990). Da die Anteile von Muskulatur und Fett am Gesamtkörpergewebe bei den Hunden vergleichbar waren, kann hinreichend genau von einem 25 %igen Blutverlust ausgegangen werden. Da die Hundemilz als Blutreservoir funktioniert, könnte sie einen Teil des Blutverlustes akut ausgleichen, indem sie sich entleert. Dabei ist es von Bedeutung, dass bei splenektomierten Hunden schon geringere Blutverluste zu einer Hypotension führen können, die vaskuläre hämodynamische Reaktion aber von der Milz unabhängig ist, sobald der gleiche Grad an Hypotension erreicht ist (Vatner 1974). Sämtliche Hunde der vorliegenden Studie besaßen eine intakte Milz, und der Blutentzug führte immer zu einem hypotensiven Volumenmangel, wobei die geringen Standardabweichungen des posthämorrhagischen MAP (Abb. 11, S. 48) zusammen mit identischen ZVD-Abfällen (Abb. 12) für einen einheitlichen Hypovolämiegrad aller Hunde sprechen.

#### **4.2.7 Radioimmunoassays**

Die Genauigkeit von Hormonanalysen mittels RIA ist durch Spezifität und Kreuzreaktivität des verwendeten Antikörpers limitiert und muss bei hoher Kreuzreaktivität berücksichtigt werden: Obwohl der in der vorliegenden Studie verwendete AII-Assay mit Angiotensin III (80%) und anderen Analoga (100%) kreuzreagiert und somit wenig spezifisch ist, kann der Verlauf des gemessenen „immunoreaktiven“ AII den echten AII-Spiegel hinreichend genau beschreiben, wenn er mit der PRA, die in der Aktivierungskaskade des RAS weiter vorn steht und ein direktes Maß für die AII-Bildung ist, in Beziehung gesetzt wird (Detaildiskussion bei Nussberger et al. 1988). Auch die 100%ige radioimmunologische Kreuzreaktivität zwischen ET-1 und ET-2 beeinflusst nicht die Aussagekraft des RIAs. Ohnehin gibt die ET-Plasmakonzentration den Stimulationsgrad dieser endothelialen Vasokonstriktoren nur ungenau wider, da sie ihre Wirkungen mehr als parakrine Gewebs- denn als endokrine Kreislaufhormone entfalten (Übersicht: Haynes & Webb 1993). Nicht zuletzt wegen der im allgemeinen sehr geringen Plasmakonzentrationen von AIII und ET-2 schätzt der Autor systematische Fehler hier gering ein.

### 4.3 Hämodynamische und hormonelle Reaktionen

Ein 25%iger Blutvolumenmangel induzierte in allen Protokollen einen deutlichen Abfall des arteriellen Mitteldrucks (MAP, Abb. 11, S. 48). Als Zeichen für einen vergleichbaren Grad der Hypovolämie sank der zentrale Venendruck (ZVD, Abb. 12) aller Hunde um 2-3 mmHg. Bei wachen Kontrollhunden betrug der MAP-Abfall erwartungsgemäß (Hintze & Vatner 1982, Shen et al. 1990) ca. 20 mmHg. Interessanterweise waren der MAP und der systemische Gefäßwiderstand (SVR, Abb. 14, S. 52) in den Protokollen mit *Losartan* (AT<sub>1</sub>X und Doppelblockade) schon vor dem Blutentzug niedriger als in der Kontrolle, was bei wachen Hunden und Probanden bereits von anderen Autoren beschrieben wurde (Wong et al. 1991a, Goldberg et al. 1993, Krebs et al. 1999). Dass der MAP nach dem Blutentzug in Protokollen mit *Losartan* noch erheblich stärker abfiel (40-45%) als bei unbehandelten Tieren (ca. 25%), lenkt das Augenmerk auf die hämodynamische Bedeutung von AII. Im Zusammenhang mit der Hämodynamik soll zunächst das RAAS und anschließend Endothelin betrachtet werden.

#### *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System*

Während Hypovolämie kam es zu einer deutlichen Aktivierung des RAAS, wofür mehrere Gründe in Frage kommen: eine direkte *intrarenale Stimulation* der Reninfreisetzung durch den Abfall des renalen Perfusionsdrucks (intrarenaler Barostat) oder durch ein Signal der Macula densa (reduziertes tubuläres Natriumload); oder eine *exogene Stimulation* durch eine erhöhte Aktivität des renalen Sympathikus, eine erhöhte Katecholaminkonzentration im Plasma oder einen verminderten Reninmetabolismus in der Leber wegen verminderter Leberperfusion (Davis & Freeman 1976). Da es Hinweise gibt, dass die PRA nach einem Blutverlust auch nach Blockade des autonomen Nervensystems ansteigt (Oliver et al. 1990), sind es am ehesten intrinsische renale Mechanismen, die die hämorrhagiebedingte Reninfreisetzung verursachen (cf. Ausführungen in Kapitel 1.1.1). Da während AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade der negative Feedback von AII auf die Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat und auf die AII-Bildung entfällt (Brown & Douglas 1982, Gottlieb et al. 1993, Tsunoda et al. 1993), waren die PRA- und AII-Werte während *Losartan*infusion initial höher als in der Kontrolle und stiegen während Blutvolumenmangel weiter an (Abb. 15 und Abb. 16, S. 54ff). Während Doppelblockade war das RAS sogar noch etwas stärker aktiviert. Ob dies mit dem gegenüber der Kontrolle größeren Noradrenalinanstieg (Abb. 18)

in Verbindung steht, ist unklar, denn bei alleiniger ET-A-Blockade stieg zwar Noradrenalin ebenfalls stärker an, aber das RAS wurde nicht stärker aktiviert als in der Kontrolle.

Die Sekretion von Aldosteron aus der Nebennierenrinde wird u.a. direkt durch AII stimuliert und kann durch *Losartan* blockiert werden (Wong et al. 1990a, Wong et al. 1990c). Dies mag der Grund dafür sein, dass die Plasma-Aldosteronkonzentration (PAC, Abb. 17, S. 57) in den Protokollen mit *Losartan* initial niedriger ist und auch hämorrhagiebedingt auf niedrigere Werte ansteigt als in der Kontrolle. Die initialen PAC-Werte mit und ohne *Losartan* sind mit Befunden anderer Experimente an wachen Hunden vergleichbar (Krebs et al. 1999). Eine Stunde nach dem Blutentzug hat sich die PAC um den Faktor 5 (Kontrolle) bzw. 7 (ETAX) vervielfacht. In den Protokollen, in denen die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren mit *Losartan* blockiert wurden, stieg die PAC sogar um den Faktor 9. Unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade müssen folglich sowohl für die basale Aldosteronsekretion als auch für den Aldosteronanstieg AII-unabhängige Stimuli in Betracht gezogen werden: Prinzipiell wäre an eine Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Adenohypophyse oder eine Hyperkaliämie zu denken. ACTH wurde jedoch nicht gemessen, eine Hypokaliämie lag nicht vor. Andererseits könnten die während Hypovolämie sinkende Plasma-Natriumkonzentration (Tab. 14, S.66) und der Endothelinanstieg (Abb. 17, S.57) direkt sekretagoge Effekte auf die Zellen der Zona glomerulosa ausüben (cf. Haynes & Webb 1993).

### ***Endothelin***

Im Gegensatz zur AII-AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade veränderte die Blockade der ET-A-Rezeptoren weder die Ausgangswerte noch die Verläufe von MAP (Abb. 11, S. 48) und SVR (Abb. 14, S. 52) während der Hypovolämie. Dies widerspricht den Ergebnissen zwei anderer Studien:

*Vor Blutentzug:* Münter (Münter et al. 1999) berichtete, dass die orale Gabe des selektiven ET-A-Rezeptorblockers LU-135252 bei wachen, normotensiven Hunden einen MAP-Abfall auslöse, welcher bei zusätzlicher oraler Gabe von *Losartan* sogar „überadditiv“ sei. Dagegen spricht jedoch einerseits, dass selbst nach intravenöser Gabe von LU-135252 bei wachen Hunden in unserem Labor kein signifikanter Blutdruckabfall erkennbar war (Boemke et al. 2001). Andererseits sprechen auch die Befunde weiterer Autoren nicht für einen starken Einfluss von ET-1 auf den Ruheblutdruck bei wachen oder anästhesierten Hunden (Donckier et al. 1995, Teerlink et al. 1995). Eine Blockade der ET-A-Rezeptoren scheint sich lediglich nach Langzeitbehandlung auf die Homöostase des arteriellen Blutdrucks auszuwirken (Reinhart et al. 2000). Die Ergebnisse von Münter verwundern umso mehr, als für *Losartan*

bei Hunden die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Infusion besteht (cf. Kapitel 4.2.2; Christ et al. 1990, Wong et al. 1991a, Christ et al. 1994, Krebs et al. 1999).

*Nach Blutentzug:* Zimmermann beobachtete an anästhesierten Ratten einen deutlich stärkeren hämorrhagiebedingten Blutdruckabfall, wenn der ET-A-Rezeptorblocker *BQ-123* infundiert wurde (Zimmermann et al. 1994). Die Diskrepanz zur vorliegenden Arbeit könnte zum einen durch die andere Spezies (Ratte) oder den Einfluss der Narkose (Barbiturat) begründet sein. Zum anderen bestand keine Kontrolle über den Grad der Hypovolämie, da bei erheblich differierenden Körpergewichten der Ratten immer dieselbe Menge an Blut entnommen wurde.

In unseren Versuchen stieg die ET-1-Plasmakonzentration nach dem Blutentzug ( $\Delta\text{ET-1} < 1$  pg/ml, Abb. 17, S. 57) geringfügiger als bei anästhesierten Tieren (Chang et al. 1993, Zimmermann et al. 1994), aber signifikant an. Interessanterweise war die ET-1-Plasmakonzentration in den beiden Protokollen mit Infusion von *ABT-627* bereits vor dem Blutentzug gegenüber der Kontrolle leicht erhöht. Leicht erhöhte ET-1-Plasmaspiegel infolge selektiver ET-A-Rezeptorblockade wurden bei Menschen und Hunden schon von anderen Autoren beschrieben (Münter et al. 1999, Spieker et al. 2000, Verhaar et al. 2000, Boemke et al. 2001). Dies wird mit einer durch Inhibition eines negativen Feedback-Mechanismus' reaktiv gesteigerten vaskulären ET-1-Produktion erklärt oder könnte wegen der selektiven ET-A-Rezeptorblockade von einem „Displacement-Effekt“ am ET-A-Rezeptor herrühren. Ein „Displacement-Effekt“ am ET-B-Rezeptor mit zusätzlich eingeschränkter Clearance von ET-1 durch ET-B-Rezeptoren ist unwahrscheinlich, da ein viel stärkerer ET-1-Anstieg zu erwarten wäre (Münter et al. 1999) und *ABT-627* in einer ET-A-selektiven Dosis verwendet worden ist (cf. Kapitel 4.2.3).

#### ***Stellenwert von Angiotensin und Endothelin***

Obwohl Endothelin in der vorliegenden Arbeit durch Hypovolämie ansteigt, scheint es weder vor noch nach dem Blutentzug so essentiell für die Aufrechterhaltung des MAP zu sein wie Angiotensin II, da sich der MAP bei ET-A-Rezeptorblockade nicht vom MAP unbehandelter Hunde unterscheidet (Abb. 11). Erst nach Volumenexpansion (Retransfusion) ist eine ET-A-Rezeptorblockade von Bedeutung. Dann erreicht der MAP binnen 60 Minuten nämlich nur 91% seines Ausgangswertes, wohingegen er vollständig restituiert wird, sofern Endothelin voll wirksam werden kann (Kontrolle und  $\text{AT}_1$ -Blockade). Im Einklang mit Befunden anderer Autoren (Cowley Jr. et al. 1980) kommt es bei schneller Blutretansfusion zu einem

überschießenden Anstieg des arteriellen Mitteldrucks (Abb. 10), so dass das Ausgangsniveau für einige Minuten übertroffen wird („Overshoot“). Lediglich bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade wurde kein markanter Overshoot gemessen.

Der unterschiedliche Stellenwert von AII und ET-1 kommt darin zum Ausdruck, dass AII während Hypovolämie eine wichtigere Rolle für die Aufrechterhaltung des MAP spielt, so dass der MAP rasch ansteigt und den Ruhewert übertrifft, wenn das entzogene Blut schnell in ein unter dem Einfluss von AII „verengtes“ Gefäßsystem transfundiert wird (Kontrolle). Dahingegen fallen der arterielle Blutdruck (Abb. 11) und der vaskuläre Tonus (SVR, Abb. 14) während Hypovolämie sowie der der Retransfusion folgende MAP-Overshoot unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade sehr viel geringer aus.

### ***Gefäßaktive Hormone***

Im folgenden wird überprüft, in welchem Maße AII und ET-1 am Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandes vor und nach Blutentzug beteiligt sind. Um den Verlauf des SVR korrekt zu interpretieren, müssen aber zunächst weitere gefäßaktive Hormone diskutiert werden:

Viele Untersuchungen zeigen, dass das Nebennierenmark beim hypotensiven Blutvolumenmangel sympathisch stimuliert wird (Victor et al. 1989), so dass der Plasmaspiegel von Adrenalin bei wachen Hunden (Engeland et al. 1981) und anderen Spezies (Schadt & Gaddis 1985, Darlington et al. 1986, Sander-Jensen et al. 1986, Sander-Jensen et al. 1988) ansteigt. Im Einklang mit den Befunden der vorgenannten Autoren steigt der Plasma-Adrenalinspiegel in der vorliegenden Studie nach dem Blutentzug in Kontrolltieren kontinuierlich an, die Plasmakonzentration von Noradrenalin bleibt hingegen konstant (Abb. 18, S. 58). Erstaunlicherweise wird derselbe Verlauf während AT<sub>1</sub>-Blockade beobachtet, obwohl anderen Befunden zufolge *Losartan* die Freisetzung von Adrenalin aus isolierten, perfundierten Nebennieren der Ratte inhibiert (Wong et al. 1990a) und die hämorrhagiebedingte Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin bei anästhesierten Hunden eingeschränkt ist, wenn das RAS durch *Captopril* inhibiert wird (Kimura & Suzuki 1992). Wegen der methodischen Unterschiede (Narkose, Blockersubstanz, Spezies, Organisolierung) sind diese Befunde mit der vorliegenden Studie nur eingeschränkt vergleichbar. Dennoch ist Kimuras Beobachtung wichtig, dass die RAS-Blockade dann keinen Einfluss besitzt, wenn die Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin durch eine Stimulation des Nervus splanchnicus ausgelöst wird (Kimura & Suzuki 1992). Für die vorliegende Untersuchung kann daher vermutet werden, dass die hämorrhagiebedingte Katecholaminfreisetzung unter

Kontrollbedingungen hauptsächlich nerval über den Sympathikus, d.h. nur unmaßgeblich durch AII vermittelt wird.

Interessanterweise kehren sich die Verläufe der Adrenalin- und Noradrenalinplasmaspiegel um, sofern der ET-A-Rezeptorblocker allein oder in Kombination mit *Losartan* appliziert wird (Abb. 18). Nun steigt nicht Adrenalin, sondern Noradrenalin hämorrhagiebedingt an, und Adrenalin bleibt konstant. Die Tatsache, dass im Nebennierenmark ET-A-Rezeptoren vorkommen und ET-1 die Freisetzung von Adrenalin aus den chromaffinen Zellen stimuliert, ist bekannt (Boarder & Marriott 1989, Haynes & Webb 1993, Masaki 1993) und unterstützt folgende Interpretation: Da die Plasmakonzentration von Adrenalin unter ET-A-Rezeptorblockade hämorrhagiebedingt nicht ansteigt, scheint ET-1 unter Kontrollbedingungen entscheidend zur Adrenalinfreisetzung aus der Nebenniere während Hypovolämie beizutragen.

Außer den Katecholaminen ist für den systemischen Gefäßwiderstand auch das antidiuretische Hormon (ADH; AVP = Arg-Vasopressin) von Bedeutung, wenn es in höheren Konzentrationen neben seiner antidiuretischen (niedrige Konzentration) eine vasokonstriktorische Wirkung entfaltet ( $> 30$  pg/ml; cf. Bie & Warberg 1983). Auf ein Signal linksventrikulärer, kardialer Rezeptoren (u. a.) wird ADH bei wachen Hunden im hypotensiven Blutvolumenmangel von der Neurohypophyse sezerniert (Wang et al. 1983, Wang et al. 1988). Auch in der vorliegenden Studie kam es zu einem schnellen, transienten Anstieg der ADH-Plasmakonzentration (Abb. 16, S. 56). Der Anstieg war hier nicht ganz so hoch wie in anderen Untersuchungen an Hunden (Cowley Jr. et al. 1980, Wang et al. 1983, Goetz et al. 1984), wahrscheinlich weil der Blutentzug dort um etwa 10 ml/kg KG höher war. Da der ADH-Anstieg bei Kontrollhunden und bei Losartaninfusion etwa gleich stark war, scheint die ADH-Sekretion unter diesen Bedingungen kaum unter einem Einfluss von *peripheren* AII-Wirkungen zu stehen. AII-Wirkungen im zentralen Nervensystem scheinen die ADH-Freisetzung nach Blutentzug aber stimulieren zu können (Lee et al. 1995, Yang et al. 1996).

Wenn hingegen die ET-A-Rezeptoren blockiert sind (*ABT-627* allein oder *ABT-627* + *Losartan*), ist der hämorrhagiebedingte ADH-Anstieg stärker als bei Kontrolltieren. Dies könnte bedeuten, dass der höhere ADH-Anstieg die während der ET-A-Blockade nicht ansteigende Adrenalinkonzentration kompensiert. Diese Vermutung wird durch Studien an Kaninchen erhärtet, bei denen wegen Blockade des autonomen Nervensystems schon



vergleichsweise geringere Blutverluste zu hohen ADH-Plasmakonzentrationen führten (Oliver et al. 1990).

### ***Regulation des Gefäßwiderstands***

Was bedeuten diese hormonellen Veränderungen nun für die Regulation des systemischen Gefäßwiderstandes? Sofort nach dem Blutentzug steigt der systemische Gefäßwiderstand bei unbehandelten Tieren steil an, und zwar um ca. 40% (Abb. 14, S. 52). Dies resultiert aus dem Anstieg der Plasmakonzentrationen von AII, Adrenalin und Endothelin (Abb. 16, Abb. 17 und Abb. 18, S. 56ff). Dieser Anstieg ist in den Protokollen mit *Losartan* (AT<sub>1</sub>X und Doppelblockade) nur vorübergehend, so dass sich der SVR eine Stunde nach dem Blutentzug fast ganz seinem prähämorrhagischen Ausgangswert genähert hat. Daraus folgt übereinstimmend mit Beobachtungen an anästhesierten Hunden (Michailov et al. 1987), dass AII bei wachen Hunden nach hypotensivem Blutentzug maßgeblich zu einem dauerhaften Anstieg des peripheren Gefäßwiderstands beiträgt und ET-1 eine untergeordnete Rolle spielt. Darüber hinaus steigt der Gefäßwiderstand im AT<sub>1</sub>X-Protokoll trotz ansteigender Plasmakonzentrationen von Adrenalin, ADH und Endothelin lediglich um 30%, vermutlich weil AII nicht wirksam werden kann. Die Kompensation der AT<sub>1</sub>-Blockade bleibt also unvollständig und der MAP sinkt tiefer. Bei ET-A-Blockade hingegen erreicht der hämorrhagiebedingte ADH-Anstieg vasopressorische Konzentrationen (> 30 pg/ml, Abb. 16; cf. Bie & Warberg 1983), und es ist ein deutlicher Noradrenalinanstieg messbar (Abb. 18, S. 58), so dass diese Hormone gemeinsam mit AII hier zu dem prozentual höchsten SVR-Anstieg führen (55%). Da der arterielle Mitteldruck keine Unterschiede zu unbehandelten Tieren aufweist, wird die ET-A-Blockade also vollständig kompensiert. Wenn nun aber bei Doppelblockade zusätzlich die Wirkungen des AII blockiert sind, vermitteln Noradrenalin und ADH zwar einen ebenfalls prozentual großen, aber nur vorübergehenden SVR-Anstieg (ca. 55%). Da der MAP tiefer sinkt als bei Kontrolltieren, bleibt die Kompensation der kombinierten AT<sub>1</sub>- und ET-A-Blockade unvollständig.

### ***Interdependenzen von Angiotensin und Endothelin***

Bei der Diskussion um die hämodynamischen Effekten von AII sind die Interaktionen mit dem Endothelin-System zu berücksichtigen. In früheren Untersuchungen an wachen Hunden in unserem Labor wurde gezeigt, dass der durch Infusion von AII hervorgerufene Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands gedämpft, der Abfall des Herzzeitvolumens sogar verhindert

wird, wenn gleichzeitig ein ET-A-Rezeptorblocker verabreicht wird (Boemke et al. 2001). Dies gilt jedoch lediglich für solch hohe AII-Infusionsraten, die zu pathophysiologisch hohen AII-Plasmaspiegeln jenseits von 100 pg/ml führen (Boemke et al. 2001). In der vorliegenden Untersuchung werden solch hohe (endogene) AII-Spiegel jedoch nur während AII-Rezeptorblockade erreicht, wo ohnehin nicht mit hämodynamischen Wirkungen von AII zu rechnen ist. Wenngleich die genannten Interaktionen auch in anderen Studien gefunden worden sind (Balakrishnan et al. 1996, Herizi et al. 1998), lassen sich diese Effekte einer ET-A-Blockade auf das HZV und den peripheren Widerstand nicht erschließen, wenn -wie hier- ein Blutvolumenmangel vorliegt. Ebenso wenig scheint das RAS in der vorliegenden Untersuchung durch die ET-A-Blockade *per se* stimuliert zu werden, wie es bei wachen Hunden anderer Autoren beschrieben worden ist (Berthold et al. 1999). Möglicherweise aber wurde hierfür vor dem Einleiten des Blutentzugs nicht lange genug abgewartet.

Insgesamt sind die hämodynamischen Parameter sowie der Stimulationsgrad des RAS (PRA, AII-Spiegel) bei den Hunden mit und ohne ET-A-Rezeptorblockade vor und während der Hypovolämie vergleichbar, wenn nicht identisch. Ein Effekt der ET-A-Blockade im Sinne der oben genannten Studien, lässt sich hingegen nach der Retransfusion erkennen: Nun ist der periphere Gefäßwiderstand (SVR) in den Protokollen mit ET-A-Blockade versus ohne ET-A-Blockade am niedrigsten, das HZV am höchsten.

Bei Vergleichen mit anderen Studien zur Interaktion von AII und Endothelin bleibt zu bedenken, dass die experimentelle Intervention in der vorliegenden Untersuchung nicht die ET-A-Blockade *per se*, sondern der *Blutvolumenmangel* unter ET-A-Blockade ist. Der Volumenmangel aber führt seinerseits im gesamten neurohumoralen System zu Veränderungen, die die Interdependenzen zwischen Angiotensin und Endothelin verschleiern könnten. Welchen Stellenwert diese Interdependenzen beim Menschen haben, ist nicht abschließend geklärt (Bayerl-Eder et al. 2002).

#### ***Kardiale Füllung und Auswurfleistung***

Da der Blutentzug in allen Protokollen trotz ansteigenden systemischen Gefäßwiderstands eine Hypotension bewirkt, kann aus einer theoretischen Überlegung ( $MAP \sim HZV \cdot SVR$ ) gefolgert werden, dass das Herzzeitvolumen in dieser Situation abnimmt. In der Tat verringert es sich nach dem Blutentzug unabhängig von den applizierten Rezeptorantagonisten um ca. 40% (Abb. 13, S. 51). Dieser hämorrhagiebedingte HZV-Rückgang ist aus anderen Tierstudien bekannt (Rothe & Drees 1976, Zimmermann et al. 1994) und wird dort in erster

Linie mit dem parallelen Rückgang der Herzfrequenz in Verbindung gebracht; bei Probanden im kardiozirkulatorischen Schock jedoch nur teilweise, da diese initial tachykard sind und erst unmittelbar vor der Ohnmacht bradykard werden (Barcroft et al. 1944, Sander-Jensen et al. 1988, Sander -Jensen et al. 1990).

In unserer Studie kann aber allenfalls von einem *relativen* Herzfrequenzabfall gesprochen werden, denn während die Herzfrequenz sofort nach Blutentzug eine (nicht-signifikante) Beschleunigung zeigt (Abb. 9, S. 46), verlangsamt sie sich binnen fünf Minuten nach Blutentzug und erreicht prähämorrhagische Werte. Nur bei kombinierter Rezeptorblockade ist sie nach dem Blutentzug kurzzeitig signifikant vermindert. Es handelt sich folglich um eine *relative* Herzfrequenzverlangsamung nach initialer Tachykardie. Obwohl die Interpretation der Herzfrequenz in der vorliegenden Studie wegen der interindividuellen Herzfrequenzschwankungen erschwert ist, wird ein biphasischer Verlauf mit *relativer* Herzfrequenzverlangsamung bei wachen Hunden von zahlreichen anderen Autoren bestätigt (Hintze & Vatner 1982, Morita & Vatner 1985, Shen et al. 1990). Dies ist von Secher ausführlich synoptisch dargestellt worden (Secher & Bie 1985).

Da eine Bradykardie für den HZV-Abfall in der vorliegenden Studie nur bedingt in Frage kommt (fast konstante HF, s. o.), wurde das Herzschlagvolumen (SV) untersucht. Es fällt parallel zum HZV ab (Abb. 13, S. 51), was durch eine Abnahme der Inotropie zu erklären sein könnte. Tatsächlich haben Hintze und Mitarbeiter (Hintze & Vatner 1982) einen Rückgang der linksventrikulären Kontraktilität durch einen hypotensiven Blutentzug an wachen Hunden nachweisen können und folgerten, dass die Inotropieabnahme durch den Blutentzug per se bzw. durch den daraus folgenden verminderten Ventrikelfüllungsdruck verursacht werde. Schließlich ist die Inotropie und damit auch das HZV eine von der Vorlast (LVEDP) und Nachlast (SVR, MAP) sowie der Herzfrequenz abhängige Größe. Für den hypotensiven Blutentzug der vorliegenden Untersuchung bedeutet dies, dass die Inotropie unter verminderter Vorlast (Volumenmangel) und ansteigender Nachlast (SVR) sinkt und das SV und das HZV abnehmen. Es mag zunächst erstaunen, dass das HZV unabhängig vom applizierten Rezeptorantagonisten auf ca. 60% abfällt, obwohl der MAP in den Protokollen mit *Losartan* auf viel niedrigere Werte sinkt als ohne. Gleichzeitig erreicht aber der Gefäßwiderstand (SVR, Nachlast) unter *Losartan* wesentlich geringere Maximalwerte und das Verhältnis von MAP zu SVR bleibt in der Beziehung  $\text{HZV} \sim \text{MAP}/\text{SVR}$  gewahrt. Die Kompensationsmechanismen beim hypotensiven Blutvolumenmangel bewirken also in erster Linie nicht einen konstanten *Blutdruck*, sondern einen konstanten *Blutfluss* (HZV)!

Für die in einigen Untersuchungen betonte Abnahme der Sympathikusaktivität nach hypotensivem Blutentzug (Morita & Vatner 1985, Koyama et al. 1988, Victor et al. 1989) bietet die vorliegende Arbeit keine direkten Hinweise. Im Gegenteil deuten die ansteigenden Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin (Abb. 18, S. 58) auf eine sympathische Aktivierung hin. Dennoch erscheint eine erhöhte Aktivität in kardialen Sympathikusfasern unwahrscheinlich, da keine dauerhafte Tachykardie auftritt. In einer teleologischen Betrachtung kann von einer „protektiven“ Herzfrequenz gesprochen werden, die die Ventrikel vor „Leerschlägen“ bei verminderter diastolischer Füllung schützt. Entsprechende kardial inhibitorische Reflexmechanismen sind in der Literatur beschrieben (Öberg & White 1970, Öberg & Thóren 1972).

Des Weiteren bestimmt der kardiale Füllungszustand die Plasmakonzentration von ANP. Wenn der zentrale Venendruck wacher Hunde z.B. durch Volumenexpansion erhöht ist (Kaczmarczyk et al. 1996) und es zur Dehnung und transmuralen Druckerhöhung des rechten oder linken Vorhofs kommt, wird ANP freigesetzt (Dietz 1984, Goetz et al. 1986, Goetz 1988).

In Situationen mit vermindertem Blutvolumen ist die Plasma-ANP-Konzentration bei hypovolämischen Ratten variabel und bereits als konstant (Leskinen et al. 1994), steigend (Frajewicki et al. 1997) und fallend (Januszewicz et al. 1986, Phillips et al. 1989) beschrieben worden. Den in der vorliegenden Studie während Hypovolämie gemessenen Rückgang der ANP-Plasmakonzentration (Tab. 12, S. 60) haben andere Autoren auch bei anästhesierten Hunden mit nach Blutentzug reduziertem Vorhofdruck beschrieben (Shiraishi et al. 1990). Wegen des gleich starken ZVD-Abfalls in allen Protokollen wäre ein stets gleich starker ANP-Abfall zu erwarten. In den beiden Protokollen mit ET-A-Rezeptorblockade kommt es aber nicht zu einem deutlichen Rückgang des ANP. Im Hinblick auf die Tatsache, dass  $\alpha_1$ -adrenerge Agonisten und Vasopressin (ADH) zu einer gesteigerten atrialen ANP-Freisetzung führen können (Sonnenberg & Veress 1984), vermindern möglicherweise die in den Protokollen mit ET-A-Blockade hohen ADH- und Noradrenalin Spiegel den Rückgang der ANP-Sekretion. Als Begründung sollte auch eine während Hypovolämie durch ET-A-Rezeptorblockade möglicherweise veränderte renale ANP-Clearance erwogen werden (Frajewicki et al. 1997). Die prähämorrhagischen ANP-Werte unserer Hunde liegen im physiologischen Referenzbereich (cf. Goetz 1988).

***Wie wird der Pulmonalkreislauf von Losartan bzw. ABT-627 beeinflusst?***

Durch den Blutverlust verringert sich der pulmonalarterielle Mitteldruck (MPAP, Tab. 11, S. 53) in allen Protokollen um etwa 5-6 mmHg und ist unter *ABT-627* während des gesamten Versuchsverlaufs gegenüber der Kontrolle erniedrigt, was durch die Blockade der in Hundelungen vorherrschenden ET-A-Rezeptoren zu erklären sein könnte (McKay et al. 1996). Ferner ist der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR, Tab. 11) unter ET-A-Blockade zwar nicht signifikant erniedrigt, er ist hier aber (bei gleichzeitig kleiner Streuung) am geringsten. Immerhin ist die Reduktion von MPAP und PVR eine der wichtigsten klinischen Wirkungen spezifischer ET-A-Blocker (Spieker et al. 2000, Channick et al. 2001). In jüngster Zeit verdichten sich die Hinweise, dass AII-Wirkungen zum Teil durch das Endothelinsystem vermittelt werden und AII die vaskuläre ET-Produktion steigern kann (Chen et al. 1995, Balakrishnan et al. 1996, Barton et al. 1997, d'Uscio et al. 1997, Moreau et al. 1997, Herizi et al. 1998). Es ist interessant zu sehen, dass der MPAP in der vorliegenden Untersuchung trotz blockierter ET-A-Rezeptoren *dann* nicht sinkt, *wenn* wegen gleichzeitiger Losartaninfusion (Doppelblockade) hohe AII-Spiegel vorliegen. Dies könnte bedeuten, dass während Doppelblockade stark erhöhte AII-Plasmaspiegel (Abb. 16) die lokale Produktion von ET fördern, welches dann mit freien ET-B-Rezeptoren interagiert, die eine Vasokonstriktion zu induzieren vermögen (Clozel et al. 1992, Haynes et al. 1995). Die gemessene ET-Plasmakonzentration (Abb. 17) ist bei Doppelblockade zwar nicht höher als bei alleiniger ET-A-Blockade, eine gesteigerte lokale vaskuläre ET-Produktion müsste den Plasmaspiegel aber auch nicht zwingend erhöhen (Leppäluoto & Ruskoaho 1992, Webb & Strachan 1998).

***Sind die hämodynamischen und hormonellen Reaktionen reversibel?***

Untersuchungen an Ratten (mit/ohne Narkose bzw. *Losartan*) haben gezeigt, dass sich der Blutdruck bei konstantem Blutvolumenmangel von ca. 25% des geschätzten Blutvolumens unter dem Einfluss von ADH, AII, Noradrenalin und Adrenalin *spontan* erholt und sich mit einiger Latenz (>45-60 min) allmählich seinem Ausgangswert nähert (Darlington et al. 1986, Johnson et al. 1988, Zimmermann et al. 1994, Yang et al. 1996, Ponchon & Elghozi 1997a). Andere Autoren, die mit wachen bzw. anästhesierten Hunden experimentierten (Cowley Jr. et al. 1980, Schwartz & Reid 1981, Koyama et al. 1988, Chang et al. 1993), sahen für eine spontane, hämodynamische Erholung ebenso wenig Anhalt wie die vorliegende Studie.

Wird das Blutvolumen durch Retransfusion wieder expandiert, so lässt sich nicht nur erkennen, dass der arterielle Blutdruck (Abb. 11) – wie es bereits von Cowley (Cowley Jr. et

al. 1980) beschrieben wurde – steil ansteigt und nach einem „Overshoot“ seinen prähämorrhagischen Wert erreicht, sondern dass dieser Verlauf darüber hinaus von der jeweiligen Rezeptorblockade abhängt (s. o.): Zum einen gibt es keinen markanten „Overshoot“, wenn die  $AT_1$ -Rezeptoren blockiert sind, zum anderen ist der Blutdruck 60 Minuten nach der Retransfusion nur dann vollständig restituiert, wenn Endothelin wirksam werden kann (Kontrolle und  $AT_1$ -Rezeptorblockade); anderenfalls erreicht er nur 91% des Ausgangswertes (Abb. 10, Abb. 11, Tab. 11, S. 47ff.).

Mit dem MAP-Anstieg geht, wie zu erwarten war (Barcroft & Edholm 1945, Sander-Jensen et al. 1986), ein vorübergehender Herzfrequenzanstieg („Overshoot“) einher. Dies kann mit dem so genannten Bainbridge-Reflex in Verbindung gebracht werden, bei dem infolge Volumenexpansion atriale Typ B Rezeptoren stimuliert werden und zu einer Entladung der efferenten sympathischen Nerven des Herzens führen (Hakumäki 1987). Dieser Herzfrequenzanstieg tritt in allen Protokollen auf, ist aber während der Infusion von *Losartan* auf Grund der großen Streuung nicht signifikant (Abb. 9).

ET-1 und Adrenalin (Abb. 17 und Abb. 18) werden in den Protokollen mit vollständiger Restitution des Blutdrucks (Kontrolle und  $AT_1$ -Rezeptorblockade) noch 60 min nach der Retransfusion erhöht gemessen, was u.a. für einen Beitrag von Adrenalin zur postretransfusionellen Blutdruckstabilisierung spricht. Die Plasmakonzentration von ET-1 bleibt nach der Retransfusion auch in den Protokollen mit ET-A-Rezeptorblockade erhöht, ist wegen der Rezeptorblockade aber unwirksam.

Sämtliche anderen Hormone (RAS, ADH, ANP, Noradrenalin) kehren zu ihren Ausgangswerten zurück. Auch die hämodynamischen Parameter erreichen wieder genau oder in etwa ihre Ausgangswerte (PVR, SV, SVI). Kleinere, aber signifikante Differenzen zum Ausgangswert oder der Kontrolle sind teilweise vorhanden (MPAP, SVR, HZV, HZVI, ZVD), sollen aber in ihrer Bedeutung nicht überbewertet werden.

Nach der Retransfusion sinkt die Plasma-Aldosteronkonzentration interessanterweise in allen Protokollen auf Werte, die deutlich über dem jeweiligen Ausgangsniveau liegen (Abb. 17). Da Aldosteron keine direkte vasokonstriktorische Wirkung besitzt, aber in Zeiten vollständiger hämodynamischer Restitution nach Retransfusion erhöht bleibt, obwohl die AII-Plasmakonzentrationen auf Normalwerte sinken (Kontrolle) bzw. die  $AT_1$ -Rezeptoren blockiert sind ( $AT_1$ -Blockade bzw. Doppelblockade), müssen AII-unabhängige Stimuli existieren (z. B. ADH-induzierter  $P_{Na}$ -Abfall,  $P_K$ -Anstieg, ACTH), die im Zusammenhang mit

den postretransfusionellen Veränderungen des Elektrolyt- und Wasser-Haushaltes in Kapitel 4.4 diskutiert werden.

#### **4.4 Plasmaelektrolyte und Veränderungen der renalen Exkretion**

*Wie passt sich die Funktion der Nieren dem Volumenmangel an? Welchen Beitrag leisten AII und ET-1 zur renalen Funktion unter diesen Umständen?*

Es wurde an anästhesierten Hunden gezeigt, dass die glomeruläre Filtrationsrate, der renale Blutfluss (RBF), das Urinvolumen und die Natrium- und Kaliumexkretion beim hypotensiven Blutvolumenmangel deutlich abnehmen (Chintala & Jandhyala 1992, Stulak et al. 2000). Andererseits bleiben die GFR und der RBF bei einem non-hypotensiven Verlust von 21% des Blutvolumens bei wachen Hunden konstant (Nelson & Osborn 1993). Die Stimulation des RAS wird dort nicht allein durch die hämorrhagiebedingt veränderte renale Hämodynamik per se, sondern auch neurogen durch eine reflektorisch erhöhte Aktivität der renalen sympathischen Nerven vermittelt (Nelson & Osborn 1993). Dieser Reflex ist ein wichtiger renaler Autoregulationsmechanismus (Davis & Freeman 1976). Die vorliegende Studie liefert zwei deutliche Hinweise, dass die glomeruläre Filtration autoreguliert ist:

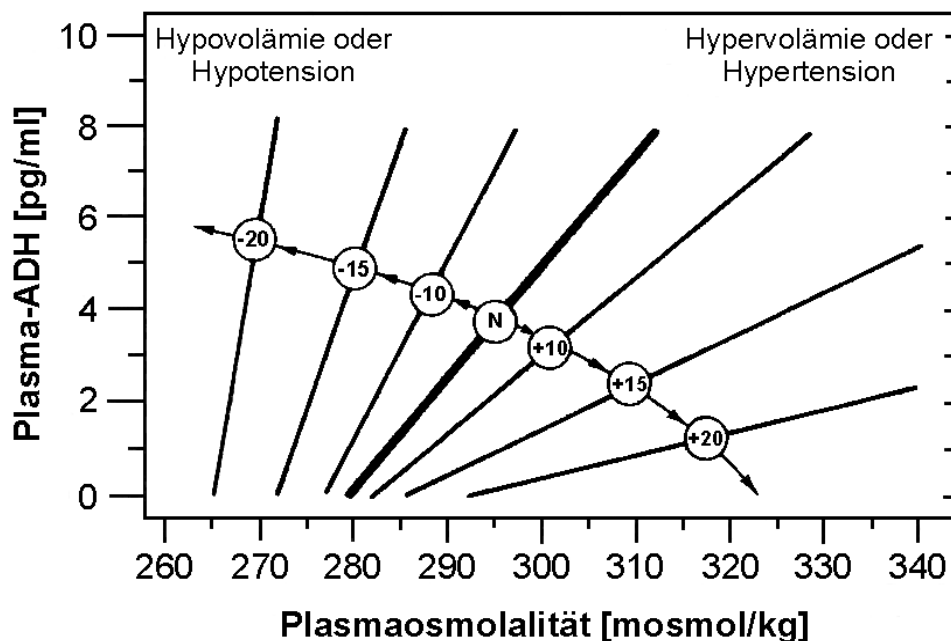
Erstens hat die GFR (Abb. 19, S. 62) in den Protokollen mit und ohne Losartaninfusion etwa denselben Betrag, obwohl sich die arteriellen Mitteldrücke (Abb. 11) vor dem Blutentzug um ca. 10 mmHg unterscheiden. Zweitens bleibt die GFR konstant, wenn der MAP nach dem Blutentzug auf ca. 70 mmHg sinkt (Kontrolle bzw. ET-A-Rezeptorblockade). Die Schwelle, bis zu der die GFR autoreguliert wird, kann also bei 70 mmHg noch nicht wesentlich unterschritten worden sein. Unterhalb dieser Schwelle ist der glomeruläre Filtrationsdruck – die Hauptdeterminante der GFR – vom systemarteriellen Druck linear abhängig (Davis & Freeman 1976). Bei sinkenden renalen Perfusionsdrücken und vermindertem glomerulären Natrium- und Chloridload wird die Aktivierung der Macula densa immer stärker und bedeutsamer für die RAS-Aktivierung (Davis & Freeman 1976). Die kompensatorische Konstriktion der efferenten glomerulären Arteriole durch AII nimmt zu (Hall 1986). Da die AII-Wirkung auf die efferente Arteriole in unserer Studie blockiert ist und der MAP wegen der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade gleichzeitig deutlich unter die Autoregulationsschwelle sinkt, nimmt die GFR in den Protokollen mit *Losartan* (AT<sub>1</sub>X bzw. Doppelblockade) nach dem Blutentzug dramatisch ab.

Die Tatsache, dass AII die Natrium- und Wasserretention direkt (Stimulation der tubulären Natriumreabsorption und Reduktion des peritubulären hydrostatischen Kapillardrucks; Hall 1986) und indirekt (Stimulation der Aldosteronsekretion) fördert, spiegelt sich in den Urinausscheidungsraten (Abb. 19) wieder: In den Protokollen mit *Losartan* sind die Urinausscheidungsraten verglichen mit der Kontrolle in der prähypotensiven Phase erhöht. Wegen des steilen Anstiegs Natrium- und Wasser-retinierender Hormone (ADH, Aldosteron bzw. AII) gehen die Urinausscheidungsraten nach dem Blutentzug deutlich zurück. In den Losartanprotokollen kommt dabei zusätzlich die eingeschränkte GFR zum Tragen. Entsprechend wird nach dem Blutentzug in allen Protokollen sehr wenig Natrium ausgeschieden (Abb. 20, S. 63). Dies geschieht hier unabhängig von der jeweiligen Plasma-ANP-Konzentration (Tab. 12), was mit systematischen Untersuchungen über die Bedeutung von ANP für die Volumenmangel-, „Antinatriurese“ bei anästhesierten Hunden übereinstimmt (Edwards et al. 1988, Yates et al. 1992). Eine geringe Natriumexkretion ist teleologisch betrachtet für die Homöostase des Elektrolythaushaltes nach dem Blutentzug förderlich, da die Plasmaosmolarität nach dem Blutentzug deutlich abfällt (Tab. 14, S. 66). Dieser Abfall ist aber nicht durch die renale Exkretion von Osmolyten zu erklären, da ja während Hypovolämie weniger Osmolyte renal ausgeschieden werden als unter Normalbedingungen (Tab. 13, S. 64). Im Lichte der Befunde, die Rothe an anästhesierten Hunden erhob, kommt für den Osmolaritätsabfall ein nach intravasal gerichteter Flüssigkeitstransfer in Betracht (Rothe & Drees 1976). Es handelt sich also am ehesten um einen Verdünnungseffekt, der den Konzentrationsabfall von Natrium, Kalzium bzw. Osmolyten im Plasma erklären könnte (Tab. 14). Eine möglicherweise gesteigerte intestinale Flüssigkeitsresorption (Redford 1987) dürfte bei unseren nüchternen Hunden nicht sehr ausgeprägt sein.

Der Verdünnungseffekt mag jedoch zum Teil durch die HZV-Messungen, bei denen kurz vor und während der 60-minütigen Hypovolämie insgesamt viermal 25 ml 5%ige Glucoselösung appliziert wurden, artifiziell herbeigeführt worden sein: In einer vereinfachten Beispielrechnung sei für einen 14 kg schweren Hund ein Gesamtkörperwasser (GKW) von 60% des Körpergewichts, also 8,4 l, angenommen. Bei einer physiologischen Plasmaosmolarität von 300 mosmol/l besteht eine Gesamtmenge von  $8,4 \cdot 300 = 2520$  mosmol. Wird das GKW z. B. durch mehrfache HZV-Messungen von 8,4 auf 8,5 l erhöht, ergibt sich eine neue Osmolarität von  $2520/8,5 = 296,5$  mosmol/l. Somit ist der Osmolaritätsabfall während Hypovolämie (bis 291-293 mosmol/l, cf. Tab. 14) zumindest teilweise auf Verdünnungseffekte durch HZV-Messungen zurückzuführen. Ist die



Plasmaosmolarität erst einmal auf z. B. 292 mosmol/l (entspricht 2482 mosmol pro 8,5 l GW) gesunken, steigt sie auch nach Addition, d.h. Retransfusion, von z. B. 280 ml Blut (enthält 84 mosmol, d.h. 300 mosmol/l) schon allein rechnerisch  $(2482 + 84 / 8,5 + 0,28 = 2566/8,78 = 292,3 \text{ mosmol/l})$  nicht wesentlich an.



**Abb. 21: Wirkung akuter Blutvolumenveränderungen auf die Osmoregulation durch ADH;** Die dicke Schräglinie in der Mitte repräsentiert die Beziehung zwischen Plasma-ADH-Konzentration und Osmolarität unter normovolämischen und normotensiven Bedingungen, die Linien rechts bzw. links davon zeigen, wie sich diese Beziehung verändert, wenn der Blutdruck bzw. das Blutvolumen um den in den Kreisen angegebenen Prozentsatz zu- oder abnehmen; Abbildung nach einer Vorlage von Robertson 1983.

Normalerweise reagieren die Osmorezeptoren im Hypothalamus (Nucleus supraopticus und paraventricularis) empfindlich auf Veränderungen der extrazellulären Osmolarität (sog. Osmostat) und bewirken schon bei Abweichungen von 1% einen linearen Anstieg bzw. Abfall der plasmatischen ADH-Konzentration um 1 pg/ml (Dunn et al. 1973, Robertson 1983). Bei einer Plasmaosmolarität um 295 mosmol/kg wird ADH für gewöhnlich auf Werte unter 5 pg/ml supprimiert (Robertson 1983). Zusätzlich unterliegt die ADH-Freisetzung einem baro- und volustatischen Reflex, dessen Rezeptoren im Aortensinus, Karotissinus und im linken Herzen liegen (Wang et al. 1988). Während eine Verminderung des Blutvolumens um weniger als 10% die ADH-Freisetzung kaum beeinflusst, steigen die ADH-Spiegel jenseits dieser Schwelle exponentiell an (Guyton 1976).

Die Beobachtung, dass die ADH-Konzentration (Abb. 16) in der vorliegenden Studie angesichts der simultan verminderten Plasmaosmolalität hämorrhagiebedingt erheblich ansteigt, wirft die Frage auf, ob der barostatische Stimulus eine hypoosmolare ADH-Suppression maskiert und den Osmostat unter diesen Bedingungen überspielt und unwirksam macht. Nach dem heutigen Kenntnisstand ist dies nicht der Fall. Vielmehr scheint die Spanne, in der der Osmostat operiert, im Sinne einer Sollwertverstellung auf einem niedrigeren Niveau zu liegen, wenn der Blutdruck bzw. das Blutvolumen deutlich vermindert ist (Robertson 1983). Zugunsten der Blutdruckhomöostase ist dann eine niedrige Plasmaosmolalität mit einer hohen ADH-Freisetzung vereinbar (Abb. 21). Folglich sind die hohen ADH-Spiegel in der vorliegenden Studie adäquat. Dabei ist nicht auszuschließen, dass es neben dem nach extrazellulär gerichteten Flüssigkeitstransfer zu einem durch ADH vermittelten Gewinn an freiem Wasser mit konsekutiver „Plasmaverdünnung“ kommt. Beispielsweise sind die Elektrolytkonzentrationen (Tab. 14, S. 66) unter den bei ET-A-Rezeptorblockade und Doppelblockade besonders hohen ADH-Spiegeln teilweise niedriger als in der Kontrolle. Es ist dann jedoch unklar, warum die Plasma-Kaliumkonzentration während Hypovolämie konstant bleibt. Das Schicksal von Kalium im renalen Tubulussystem wird maßgeblich von Aldosteron bestimmt. Da die Kaliumexkretion vor dem Blutentzug in den Protokollen mit *Losartan* zwar niedrig, im Vergleich zur Kontrolle aber erhöht ist, obwohl niedrigere Aldosteronspiegel vorliegen, müssen in diesem Zusammenhang die unter *Losartan* höheren Urinausscheidungsraten berücksichtigt werden. Am ehesten ist daran zu denken, dass ein beschleunigter tubulärer Fluss bei niedrigerer PAC die Kaliumreabsorption vermindert. In der Kontrolle (konstante GFR, Anstieg auf hohe PAC-Werte), nicht aber während Losartaninfusion (GFR-Abfall und relativ niedrige PAC), steigt die Kaliumexkretion trotz verminderter Urinausscheidung während Hypovolämie an.

*Zusammengefasst:*

*AII, nicht aber ET-1, trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung der GFR bei Entzug von 25% des geschätzten Gesamtblutvolumens bei. Die Hypovolämie geht vermutlich auf Grund von Flüssigkeitstransfer in den Intravasalraum sowie renaler Wasserretention mit einer Plasmaverdünnung einher. Simultane, markante ADH-Anstiege sind wegen eines veränderten Zusammenspiels osmo- und barostatischer Regulationsmechanismen damit vereinbar.*

***Wie werden die Hypovolämie-induzierten Abweichungen des Salz-Wasser-Haushaltes nach Retransfusion des entzogenen Blutes korrigiert?***

Über die Restitution der renalen Ausscheidungsparameter bei Hunden, deren Volumenmangel durch Retransfusion ausgeglichen wird, bestehen widersprüchliche Angaben in der Literatur. So wird davon berichtet, dass die GFR, der RBF, die Urinausscheidung sowie die Natrium- und Kaliumexkretion teils 15%, teils bis zu 100% ihrer Ausgangswerte erreichen (Chintala & Jandhyala 1992, Nelson & Osborn 1993). Im Hinblick auf das Ausmaß des Blutverlustes und den Beobachtungszeitraum nach der Retransfusion ist mit der vorliegenden Studie am ehesten die Untersuchung von Stulak an anästhesierten Hunden vergleichbar: Wurde der Blutvolumenmangel (25%iger MAP-Abfall) nach 30 Minuten durch Infusion von Dextran oder kreuzvernetztem Hämoglobin (XL-Hb) ausgeglichen, so stiegen der MAP und die GFR 60 Minuten nach Retransfusion auf Ausgangswerte an, der Urinfluss, der RBF sowie die Natrium- und Kaliumexkretion übertrafen sogar ihre Ausgangswerte (Stulak et al. 2000).

Auch in unserer Studie stiegen die Exkretion von Natrium und Kalium (Abb. 20, S. 63) in der Retransfusionsphase an und lagen deutlich über dem prähämorrhagischen Niveau. Allerdings ließ sich bezüglich der Urinausscheidungsrate und der GFR (Abb. 19) kaum ein Anstieg über das Ausgangsniveau hinaus beobachtet. Da sich die hämodynamische Situation mit der Retransfusion abrupt ändert, der MAP steil ansteigt und ein „Overshoot“ zu beobachten ist, könnte die renale Autoregulation kurzzeitig außer Kontrolle geraten, wenn plötzlich hohe arterielle Drücke in Glomerula mit während Hypovolämie deutlich dilatierter afferenter und deutlich konstringierter efferenter Arteriole (cf. Davis & Freeman 1976) wirksam werden. Gleichzeitig werden natrium- und wasserretinierende Hormone (ADH, AII, Abb. 16) retransfusionsbedingt gedrosselt – ADH insbesondere wegen des ansteigenden Vorhofdrucks (Kaczmarczyk et al. 1983; cf. ZVD Abb. 12, S. 50); die ANP-Konzentration (Tab. 12) kehrt in den Normalbereich zurück. Vorübergehend könnten folglich erhöhte Mengen an Osmolyten filtrierte und wegen mangelhafter Reabsorptionstimuli ausgeschieden werden, bis eine hämodynamische und renale Adaptation erfolgt. Es wird in diesem Zusammenhang zu Bedenken gegeben, dass die am Ende der Retransfusionsphase erhobenen Ausscheidungsparameter den *gesamten Verlauf* dieser 60-minütigen Phase repräsentieren. Wahrscheinlich kommen so die hohen Exkretionswerte für Natrium, Kalium und Osmolyte zu Stande (Abb. 20, Tab. 13). Kaczmarczyk (Kaczmarczyk et al. 1992) konnte an wachen normotensiven Hunden zeigen, dass die Exkretion von Natrium und Kalium nach Volumenexpansion (von bis zu 21%) zunimmt, selbst wenn der renale arterielle Druck

konstant gehalten wird, und obwohl die GFR nur geringfügig ansteigt. Analog sollte in der vorliegenden Studie auch dann mit einem Anstieg der Natrium- und Kaliumexkretion gerechnet werden, wenn die renale Autoregulation nicht „entgleist“ und auf den MAP-Overshoot schnell und adäquat reagiert.

In allen Protokollen bleiben Endothelin-1 und Aldosteron in der Retransfusionphase erhöht (Abb. 17): Aldosteron, das angesichts niedriger AII-Spiegel am wahrscheinlichsten wegen des  $P_{Na}$ -Abfalls erhöht bleibt ( $P_K$  war nicht erhöht, ACTH wurde nicht gemessen), trägt in dieser Situation zu einem quantitativen Kaliumverlust und zu einer relevanten Natriumreabsorption bei gleichzeitig gesteigerter Natriumexkretion bei. Die Natriumexkretion und die fraktionelle Natriumexkretion (Tab. 13) sind übrigens dann besonders hoch, wenn die PAC wegen der  $AT_1$ -Rezeptorblockade niedrig ist. Ferner könnte ET-1 an der Natriumexkretion beteiligt sein, denn ET-Konzentrationen, die die GFR nicht beeinträchtigen, können natriuretisch wirksam sein (King et al. 1989). Es ist aber unklar, ob es sich um eine direkte oder indirekte ET-Wirkung handelt und bei welchen Plasmakonzentrationen diese auftritt, was eine weitergehende Diskussion im Hinblick auf die vorliegenden Daten erschwert. Zusammenfassend entspricht das Exkretionsverhalten der Nieren nach der Retransfusion einem echten renalen Verlust von Osmolyten, welcher sich u. a. in einer abnehmenden Plasmakonzentration von Kalium niederschlägt und verhindert, dass sich die Plasmaosmolarität innerhalb einer Stunde nach Retransfusion normalisiert. Für den Abfall der Kalziumkonzentration (Tab. 14) muss darüber hinaus die Blutretansfusion *per se* in Betracht gezogen werden, da das Blut vor der Retransfusion in einem Frischblutbeutel gelagert wurde, der einen Kalziumkomplexbildner (CPDA-1, Citrat) als Gerinnungshemmer enthielt. Gelangen überschüssige Mengen dieses Komplexbildners durch die Bluttransfusion in den Kreislauf der Hunde, könnte ein Teil des freien Plasmakalziums komplex gebunden werden, so dass die Plasmakonzentration an freiem Kalzium sinkt.

*Zusammengefasst:*

*Das renale Reabsorptionsvermögen hypovolämischer Hunde ist nach vollständiger Retransfusion des entnommenen Blutes herabgesetzt. Die folglich erhöhte Urinproduktion geht mit einem ausgeprägten Verlust von Natrium, Kalium und anderen Osmolyten einher und wirkt einer kurzfristigen Restitution des Salz-Wasser-Haushaltes entgegen. Losartan aggraviert in dieser Situation das Unvermögen einer adäquaten renalen Reabsorption.*

## 4.5 Blutgase und Säure-Basen-Haushalt

*Welche Veränderungen der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes treten während der Hypovolämie auf? Sind sie nach Retransfusion reversibel?*

In mehreren Studien führte ein Blutentzug, der den MAP anästhesierter Hunden deutlich unter 50 mmHg senkte, zu einer metabolischen Azidose (Szántó et al. 1974, Schoenberg et al. 1985, van der Linden et al. 1995). Diese wurde unter den jeweiligen Bedingungen nicht ausreichend respiratorisch kompensiert, so dass der arterielle pH abfiel. Gleichzeitig wurden eine erhöhte Entsättigung des Blutes (van der Linden et al. 1995) und ein Rückgang der arteriellen O<sub>2</sub>-Sättigung sowie des Sauerstoffverbrauchs beobachtet (Nahas et al. 1966, Szántó et al. 1974, Schoenberg et al. 1985, van der Linden et al. 1995).

Die vorliegende Studie bestätigt, dass sich der Säure-Basen-Haushalt von Hunden hämorrhagiebedingt im Sinne einer metabolischen Azidose verändert, da das arterielle Standardbikarbonat abfällt und die arterielle Standard-Basenabweichung negativer wird (Tab. 16, S. 69). Es handelt sich dabei wegen des nahezu konstanten pH um eine leichte metabolische Azidose, die von den wachen, spontan atmenden Hunden teilweise durch leichte Hyperventilation respiratorisch kompensiert wird. Es dürfte sich dabei um eine Ketoazidose (Hunde waren seit Stunden nüchtern) und leichte Laktatazidose (anaerobe Glykolyse) handeln. Laktat wurde aber nicht gemessen. Der O<sub>2</sub>-Verbrauch ändert sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. Die Daten zeigen, dass das Blut bei konstantem O<sub>2</sub>-Verbrauch wegen des Volumenmangels stärker entsättigt wird und die arterio-gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Gehaltsdifferenz ansteigt (Tab. 15, S. 68). Die Diskrepanzen zu den Befunden anderer Autoren (siehe oben) sind am wahrscheinlichsten methodisch begründet, da die Hypovolämie in der vorliegenden Studie in Bezug auf die Hypotension etwas milder ist (MAP meist >50 mmHg) als in manchen anderen Studien. Wird das hier entzogene Blut dann retransfundiert, so ist die Azidose erwartungsgemäß reversibel (Szántó et al. 1974, Schoenberg et al. 1985, van der Linden et al. 1995) und sowohl die Blutgase als auch die SBH-Parameter normalisieren sich weitgehend. Die Veränderungen des SBH und der Blutgase scheinen von *Losartan* und *ABT-627* unabhängig zu sein.

*Zusammengefasst:*

*Bei wachen Hunden bleibt der Sauerstoffverbrauch unverändert, wenn 25% des Blutvolumens entzogen werden. Dabei steigt die arterio-gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Gehaltsdifferenz. Die*

---

*gleichzeitig auftretende leichte metabolische Azidose wird respiratorisch kompensiert und ist durch Retransfusion des entnommenen Blutes vollständig reversibel. Losartan oder ABT-627 haben keinen Einfluss auf die Veränderungen der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes.*

## 5 Zusammenfassung

Der akute Blutverlust von Patienten während Operationen oder bei Verletzungen kann zu einem lebensbedrohlichen Problem werden, wenn der Blutverlust zu einem starken Abfall von Blutdruck und Herzzeitvolumen führt. Eine Vielzahl neurohumoraler Faktoren wird aktiviert und versucht einem Kreislaufschock entgegenzuwirken. Eine Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse wird durch Vorbehandlung bzw. Dauermedikation mit Pharmaka, die das für die Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldrucks wichtige Renin-Angiotensin-System blockieren, erschwert. Vor allem bei Patienten, die wegen einer Hypertonie oder Herzinsuffizienz mit *Losartan* oder *ACE-Hemmern* behandelt werden. Für dieselben Krankheitsbilder stehen *spezifische ET-A-Rezeptorblocker* kurz vor der klinisch-therapeutischen Anwendung (Webb & Strachan 1998, Spieker et al. 2000, Verhaar et al. 2000). Darum müssen wir unser Verständnis darüber vertiefen, inwieweit die Kreislaufregulation nach einem akuten Blutverlust durch die genannten Medikamente beeinträchtigt werden kann bzw. die Kompensation des Blutverlustes vom Angiotensin- oder Endothelin-System abhängt. Dies sollte in der vorliegenden Studie durch einen Vergleich der auf einen akuten Blutvolumenmangel folgenden hämodynamischen, hormonellen und renalen Reaktion von Hunden untersucht werden, die mit dem AII-AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten *Losartan* und/oder dem spezifischen ET-A-Rezeptorantagonisten *ABT-627* vorbehandelt waren.

An 10 wachen, nicht sedierten, trainierten und unter streng standardisierten Bedingungen gehaltenen weiblichen Beagle-Hunden wurden jeweils vier Protokolle evaluiert: 10 Kontrollversuche ohne medikamentöse Behandlung, 10 Versuche mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade (AT<sub>1</sub>X) durch kontinuierliche Infusion von *Losartan* ( $100 \mu\text{g} \cdot (\text{kg KG})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 10 Versuche mit ET-A-Rezeptorblockade (ETAX) durch kontinuierliche Infusion von *ABT-627* ( $1 \text{ mg/kg KG (Bolus)} + 0,01 \text{ mg} \cdot (\text{kg KG})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 10 Versuche mit kombinierter AT<sub>1</sub>- und ET-A-Rezeptorblockade (beide Infusionsschemata, AT<sub>1</sub>X+ETAX). Der zeitliche Ablauf der Versuche war einheitlich und begann immer mit einer 60-minütigen prähämorrhagischen Phase. Anschließend wurden den Hunden binnen fünf Minuten etwa 25% ihres Blutvolumens (20 ml/kg KG) entzogen (Hämorrhagie) und dieser Zustand eine Stunde lang aufrechterhalten. Das entzogene Blut wurde zu Beginn der dritten und letzten Versuchsstunde zügig retransfundiert. Während der Versuche wurden kreislaurelevante Hormone, Ausscheidungs- und Kreislaufparameter sowie die Blutgase und der Säure-Basen-Status erfasst.

Der arterielle Mitteldruck fiel durch den akuten Blutentzug in den Protokollen mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade stärker (ca. 40%) als in der Kontrolle (ca. 25%). Entsprechend war der Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes in der hypovolämischen Phase bei selektiver AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade erheblich beeinträchtigt und hormonelle Kompensationsmechanismen unzureichend. Der Verlauf von Blutdruck und Gefäßwiderstand blieb hingegen von alleiniger ET-A-Rezeptorblockade weitgehend unbeeinflusst (ausreichende Kompensationsmechanismen). Andererseits scheint *ABT-627* die Freisetzung von Katecholaminen ins Plasma im Vergleich zur Kontrolle (Noradrenalin konstant, Adrenalin-Anstieg) komplementär zu verändern (Adrenalin konstant, Noradrenalin-Anstieg). Unabhängig von der Rezeptorblockade kam es zu einer relativen Herzfrequenzverlangsamung, und das Herzzeitvolumen ging stets um ca. 40% zurück. Die aktivierten Kompensationsmechanismen hielten folglich nicht den Blutdruck, sondern den Blutfluss auf reduziertem Niveau konstant. Während die Urinausscheidungsraten hämorrhagiebedingt in allen Protokollen abnahmen, blieb die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Kontrolle und bei ET-A-Blockade konstant, fiel hingegen bei *Losartan*- bzw. kombinierter Blockerinfusion deutlich ab ( $3,5 \pm 0,8$  (Kontrolle) vs.  $2,2 \pm 1,3$  (AT<sub>1</sub>X) bzw.  $1,3 \pm 1,1$  ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (AT<sub>1</sub>X+ETAX)). Es wurden gleichzeitig in jedem Fall ein Plasmaosmolaritätsabfall und eine kompensierte metabolische Azidose registriert. Nach der Blutretransfusion kam es zu einer weitgehenden Restitution der Kreislaufparameter, der Hormonspiegel, der GFR und des Säure-Basen-Haushalts. Die renale Exkretion von Osmolyten stieg aber (besonders bei AT<sub>1</sub>-Blockade) massiv an, die erniedrigte Osmolarität blieb bestehen und der Rückgang der Plasmakonzentrationen von Endothelin-1 (ET-1) und Aldosteron war unvollständig. Der arterielle Mitteldruck erreichte nur bei intaktem ET-System seinen Ausgangswert.

Mit dieser Arbeit wird gezeigt, dass Angiotensin II für die Blutdruckhomöostase und die renale Autoregulation der GFR bei der Bewältigung der durch einen akuten Blutverlust verursachten, reversiblen hämodynamischen Dekompensation eine wichtigere Rolle spielt als Endothelin-1. Andererseits spielt ET-1 für die vollständige Restitution des arteriellen Mitteldrucks in der Retransfusionsphase eine Rolle.

Zusammenfassend kann beim akuten Blutvolumenmangel davon ausgegangen werden, dass sich eine AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade auf die Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldrucks, nicht aber auf die des Blutflusses (HZV) ungünstiger auswirkt als eine ET-A-Rezeptorblockade.



## 6 Literaturverzeichnis

- Adamicza, A., Tárnoky, K., Nagy, A. und Nagy, S.** (1985). The effect of anaesthesia on the haemodynamic and sympathoadrenal responses of the dog in experimental haemorrhagic shock. *Acta Physiol. Hung.* 65 (3): 239-254.
- Andersen, A. C. und Schalm, O. W.** (1970). Cardiovascular System/Hematology: in A. C. Andersen (Hrsg.) *The Beagle as an Experimental Dog* 1: 261-284; The Iowa State University Press. Ames, Iowa.
- Ardailou, R.** (1999). Angiotensin II Receptors. *J Am Soc Nephrol* 10: S30-S39.
- Balakrishnan, S. M., Wang, H. D., Gopalakrishnan, V., Wilson, T. W. und McNeill, J. R.** (1996). Effect of an endothelin antagonist on hemodynamic responses to angiotensin II. *Hypertension* 28: 806-809.
- Banks, R. O.** (1990). Effects of endothelin on renal function in dogs and rats. *Am. J. Physiol.* 258: F775-F780.
- Barcroft, H. und Edholm, O. G.** (1945). On the vasodilatation in human skeletal muscle during post-haemorrhagic fainting. *J. Physiol.* 104: 161-175.
- Barcroft, H., Edholm, O. G., McMichael, J. und Sharpey-Schafer, E. P.** (1944). Posthaemorrhagic fainting. Study by cardiac output and forearm flow. *Lancet* 1: 489-491.
- Barton, M., Shaw, S., d'Uscio, L. V., Moreau, P. und Lüscher, T. F.** (1997). Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ET-A receptors for endothelin regulation. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 238: 861-865.
- Baujard, C., Ponchon, P. und Elghozi, J. L.** (1996). Effects of graded hemorrhage on short-term variability of blood pressure in conscious rats. *Fundam Clin Pharmacol* 10: 511-517.
- Bayerl-Eder, M., Langenberger, H., Pleiner, J., Polska, E., Mensik, C., Eichler, H.-G. et al.** (2002). Endothelin ETA receptor-subtype specific antagonism does not mitigate the acute systemic or renal effects of exogenous angiotensin II in humans. *Eur J Clin Invest* 32: 230-235.
- Berthold, H., Münter, K., Just, A., Kirchheim, H. R. und Ehmke, H.** (1999). Stimulation of the Renin-Angiotensin System by Endothelin Subtype A Receptor Blockade in Conscious Dogs. *Hypertension* 33: 1420-1424.
- Bie, P. und Warberg, J.** (1983). Effects on intravascular pressure of vasopressin and angiotensin II in dogs. *Am. J. Physiol.* 245: R906-R914.
- Bird, E. J., Moreland, S., Waldron, T. L. und Powell, J. R.** (1995). Antihypertensive effects of a novel endothelin-A receptor antagonist in rats. *Hypertension* 25: 1191-1195.
- Boarder, M. R. und Marriott, D. B.** (1989). Characterization of endothelin-1 stimulation of catecholamine release from adrenal chromaffin cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 13 (Suppl. 5): S223-S224.
- Boemke, W., Hocher, B., Schleyer, N., Krebs, M. O. und Kaczmarczyk, G.** (2001). Hemodynamic, renal, and endocrine responses to acute ET-A blockade at different ANG II plasma levels. *Am J Physiol* 280: R1322-R1331.
- Bovee, K. C., Wong, P. C., Timmermans, P. B. M. W. M. und Thoolen, M. J. M. C.** (1991). Effects of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist DuP 753 on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive PH dogs. *Am. J. Hypertens.* 4: 327S-333S.
- Boyd, S. A., Mantei, R. A., Tasker, A. S., Liu, G., Sorensen, B. K., Henry Jr., K. J. et al.** (1999). Discovery of a series of pyrrolidine-based endothelin receptor antagonists with enhanced ET-A receptor selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 7: 991-1002.

- Brown, G. P. und Douglas, J. G.** (1982). Angiotensin II binding sites on isolated rat renal brush border membranes. *Endocrinology* 111: 1830-1836.
- Brunner, H. R., Gavras, H. und Laragh, J. H.** (1973). Angiotensin-II blockade in man by Sar<sup>1</sup>-Ala<sup>8</sup>-Angiotensin II for understanding and treatment of high blood-pressure. *Lancet* ii: 1045-1048.
- Bumpus, F. M., Catt, K. J., Chiu, A. T., DeGasparo, M., Goodfriend, T., Husain, A. et al.** (1991). Nomenclature for Angiotensin Receptors. *Hypertension* 17: 720-721.
- Burchardi, H. und Kaczmarczyk, G.** (1994). The effect of anesthesia on renal function. *Eur. J. Anaesthesiol.* 11: 163-168.
- Burke, S. L. und Dorward, P. K.** (1988). Influence of endogenous opiates and cardiac afferents on renal nerve activity during haemorrhage in conscious rabbits. *J. Physiol. Lond.* 402: 9-27.
- Burkhardt, M., Barton, M. und Shaw, S. G.** (2000). Receptor- and non-receptor-mediated clearance of big-endothelin and endothelin-1: differential effects of acute and chronic ET-A-receptor blockade. *J. Hypertens.* 18: 273-279.
- Case, D. B., Wallace, J. M., Keim, H. J., Weber, M. A., Drayer, J. I. M., White, R. P. et al.** (1976). Estimating renin participation in hypertension: Superiority of converting enzyme inhibitor over saralasin. *Am. J. Med.* 61: 790-796.
- Case, D. B., Wallace, J. M. und Laragh, J. H.** (1979). Comparison between saralasin and converting enzyme inhibitor in hypertensive disease. *Kidney Int.* 15: 107S-114S.
- Chang, H., Wu, G.-J., Wang, S.-M. und Hung, C.-R.** (1993). Plasma endothelin level changes during hemorrhagic shock. *Journal of Trauma* 35 (6): 825-833.
- Channick, R. N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I. M., Frost, A., Tapson, V. F. et al.** (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 358: 1119-1123.
- Chen, L., McNeill, J. R., Wilson, T. W. und Gopalakrishnan, V.** (1995). Heterogeneity in Vascular Smooth Muscle Responsiveness to Angiotensin II: Role of Endothelin. *Hypertension* 26 (1): 83-88.
- Chintala, M. S. und Jandhyala, B. S.** (1992). Evaluation of the efficacy of felodipine in two models of acute renal failure in dogs. *Kidney Int.* 41 (Suppl. 36): S94-S99.
- Chiu, A. T., Herblin, W. F., McCall, D. E., Ardecky, R. J., Carini, D. J., Duncia, J. V. et al.** (1989). Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 165 (1): 196-203.
- Chiu, A. T., McCall, D. E., Price Jr., W. A., Wong, P. C., Carini, D. J., Duncia, J. V. et al.** (1991). In vitro pharmacology of DuP 753. *Am. J. Hypertens.* 4: 282S-287S.
- Chiu, A. T., McCall, D. E., Price, W. A., Wong, P. C., Carini, D. J., Duncia, J. V. et al.** (1990). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252: 711-718.
- Christ, D. D., Read, N. W., Wong, N., Lam, G. N. und Quon, C. Y.** (1990). Pharmacokinetics of the novel angiotensin II receptor antagonist DUP 753 in dogs. *FASEB J.* 4: A462.
- Christ, D. D., Wong, P. C., Wong, Y. N., Hart, S. D., Quon, C. Y. und Lam, G. N.** (1994). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium (DuP 753/MK 954) in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268 (3): 1199-1205.
- Christen, Y., Waeber, B., Nussberger, J., Lee, R. J., Timmermans, P. B. M. W. M. und Brunner, H. R.** (1991). Dose-response relationship following oral administration of DuP 753 to normal humans. *Am. J. Hypertens.* 4: 350S-353S.

- Clozel, M., Breu, V., Burri, K., Cassal, J.-M., Fischli, W., Gray, G. A. et al.** (1993). Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 365: 759-761.
- Clozel, M., Breu, V., Gray, G. A., Kalina, B., Löffler, B.-M., Burri, K. et al.** (1994). Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 270: 228-235.
- Clozel, M., Gray, G. A., Breu, V., Löffler, B.-M. und Osterwalder, R.** (1992). The endothelin ET<sub>B</sub> receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 186 (2): 867-873.
- Cowley Jr., A. W., Switzer, S. J. und Guinn, M. M.** (1980). Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ. Res.* 46: 58-67.
- Darlington, D. N., Shinsako, J. und Dallman, M. F.** (1986). Response of ACTH, epinephrine, norepinephrine, and cardiovascular system to hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 251: H612-H618.
- Davis, J. O. und Freeman, R. H.** (1976). Mechanisms regulating renin release. *Phys Rev* 56 (1): 1-56.
- Dietz, J. R.** (1984). Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am. J. Physiol.* 247: R1093-R1096.
- Donckier, J., Stoleru, L., Hayashida, W., Van Melchen, H., Selvais, P., Galanti, L. et al.** (1995). Role of endogenous endothelin-1 in experimental renal hypertension in dogs. *Circulation* 92: 106-113.
- Donckier, J. E., Hanet, C., Berbinschi, A., Galanti, L., Robert, A., van Mechelen, H. et al.** (1991). Cardiovascular and endocrine effects of endothelin-1 at pathophysiological and pharmacological plasma concentrations in conscious dogs. *Circulation* 84: 2476-2484.
- Donckier, J. E., Massart, P.-E., Hodeige, D., Van Melchen, H., Clozel, J.-P., Laloux, O. et al.** (1997). Additional hypotensive effect of endothelin-1 receptor antagonism in hypertensive dogs under angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 96: 1250-1256.
- Doward, P. K. und Korner, P. I.** (1987). Does the Brain "Remember" the Absolute Blood Pressure? *News in Physiol. Sci.* 2: 10-13.
- Dunn, F. L., Brennan, T. J., Nelson, A. E. und Robertson, G. L.** (1973). The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J. Clin. Invest.* 52 (12): 3212-3219.
- Dupuis, J., Goresky, C. A. und Fournier, A.** (1996a). Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs *in vivo*: exclusive role of ET-B-receptors. *J. Appl. Physiol.* 81 (4): 1510-1515.
- Dupuis, J., Goresky, C. A. und Stewart, D. J.** (1994). Pulmonary removal and production of endothelin in the anesthetized dog. *J. Appl. Physiol.* 76 (2): 694-700.
- Dupuis, J., Stewart, D., Cernacek, P. und Gosselin, G.** (1996b). Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 94: 1578-1584.
- d'Uscio, L. V., Moreau, P., Shaw, S., Takase, H., Barton, M. und Lüscher, T. F.** (1997). Effects of chronic ET-A-receptor blockade in angiotensin-II-induced hypertension. *Hypertension* 29 (2): 435-441.
- Edwards, B. S., Zimmerman, R. S., Schwab, T. R., Heublein, D. M. und Burnett Jr., J. C.** (1988). Role of atrial peptide system in renal and endocrine adaptation to hypotensive hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 254: R56-R60.
- Engeland, W. C., Dempsher, D. P., Byrnes, G. J., Presnell, K. und Gann, D. S.** (1981). The adrenal medullary response to graded hemorrhage in awake dogs. *Endocrinology* 109 (5): 1539-1544.
- Fejes-Tóth, G., Brinck-Johnson, T. und Náray-Fejes-Tóth, A.** (1988). Cardiovascular and hormonal response to hemorrhage in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 254: H947-H953.

- Finke, R., Gross, R., Hackenthal, E., Huber, J. und Kirchheim, H. R.** (1983). Threshold pressure for the pressure-dependent renin release in the autoregulating kidney of conscious dogs. *Pflügers Arch.* 399: 102-110.
- Fontoura, B. M. A., Nussenzveig, D. R., Timmermans, P. B. M. W. M. und Maack, T.** (1991). DuP 753 is a potent nonpeptide antagonist of angiotensin II receptors in isolated perfused rat kidney and cultured renal cells. *Am. J. Hypertens.* 4: 303S-308S.
- Frajewicki, V., Kahana, L., Yechieli, H., Brod, V., Kohan, R. und Bitterman, H.** (1997). Effects of severe hemorrhage on plasma ANP and glomerular ANP receptors. *Am. J. Physiol.* 273: R1623-R1630.
- Freeman, R. H., Davis, J. O., Johnson, J. A., Spielman, W. S. und Zatzman, M. L.** (1975). Arterial pressure regulation during hemorrhage: homeostatic role of angiotensin II. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* 149: 19-22.
- Fukuroda, T., Fujikawa, T., Ozaki, S., Ishikawa, K., Yano, M. und Nishikibe, M.** (1994). Clearance of circulating endothelin-1 by ET-B receptors in rats. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 3: 1461-1465.
- Furukawa, Y., Kishimoto, S. und Nishikawa, K.** (1982a). Hypotensive imidazol derivatives. *US Patent 4.340.598*; issued to Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan.
- Furukawa, Y., Kishimoto, S. und Nishikawa, K.** (1982b). Hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives. *US Patent 4.355.040*; issued to Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan.
- Gaddis, R. R., Schadt, J. C., McKown, M. D. und Franklin, D.** (1983). Pentobarbital anesthesia reduces plasma catecholamines in control and hemorrhaged rabbits. *Federation Proc.* 42: 379.
- Gavras, H., Brunner, H. R., Laragh, J. H., Vaughan Jr., E. D., Koss, M., Cote, L. J. et al.** (1975). Malignant hypertension resulting from deoxycorticosterone acetate and salt excess. *Circ. Res.* 36: 300-309.
- Goetz, K. L.** (1988). Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am. J. Physiol.* 254: E1-E15.
- Goetz, K. L., Wang, B. C., Geer, P. G., Leadley Jr., R. J. und Reinhardt, H. W.** (1986). Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptides. *Am. J. Physiol.* 250: R946-R950.
- Goetz, K. L., Wang, B. C., Madwed, J. B., Zhu, J. L. und Leadley Jr., R. J.** (1988). Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 255: R1064-R1068.
- Goetz, K. L., Wang, B. C. und Sundet, W. D.** (1984). Comparative effects of cardiac receptors and sinoaortic baroreceptors on elevations of plasma vasopressin and renin activity elicited by hemorrhage. *J. Physiol. Paris* 79: 440-445.
- Goldberg, M. R., Tanaka, W., Barchowsky, A., Bradstreet, T. E., McCrea, J., Lo, M.-W. et al.** (1993). Effects of losartan on blood pressure, plasma renin activity, and angiotensin II in volunteers. *Hypertension* 21: 704-713.
- Gottlieb, S. S., Dickstein, K., Fleck, E., Kostis, J., Levine, T. B., LeJemtel, T. et al.** (1993). Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 88 (1): 1602-1609.
- Gross, R., Hackenberg, H.-M., Hackenthal, E. und Kirchheim, H.** (1981). Interaction between perfusion pressure and sympathetic nerves in renin release by carotid baroreflex in conscious dogs. *J. Physiol.* 313: 237-250.
- Gross, R. und Kirchheim, H.** (1980). Effects of bilateral carotid occlusion and auditory stimulation on renal blood flow and sympathetic nerve activity in the conscious dog. *Pflügers Arch* 383: 233-239.
- Guyton, A. C.** (1976). The Body Fluids and Kidneys: in A. C. Guyton (Hrsg.) *Textbook of Medical Physiology* 1: 476-480; W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto.

- Guyton, A. C. und Hall, J. E.** (2000). The Circulation (Chapter 18, 19, and 24): in A. C. Guyton & J. E. Hall (Hrsg.) *Textbook of Medical Physiology* 1: 184-207 and 253-261; W. B. Saunders Company. Philadelphia.
- Hakumäki, M. O. K.** (1987). Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta physiol. scand.* 130: 177-185.
- Hall, J. E.** (1986). Regulation of glomerular filtration rate and sodium excretion by angiotensin II. *Federation Proc.* 45: 1431-1437.
- Haynes, W. G., Strachan, F. E. und Webb, D. J.** (1995). Endothelin ET-A and ET-B receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation* 92: 357-363.
- Haynes, W. G. und Webb, D. J.** (1993). The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease. *Clin. Sci.* 84: 485-500.
- Haynes, W. G. und Webb, D. J.** (1994). Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 344: 852-854.
- Herblin, W. F., Chiu, A. T., MaCall, D. E., Ardecky, R. J., Carini, D. J., Duncia, J. V. et al.** (1991). Angiotensin II receptor heterogeneity. *Am. J. Hypertens.* 4: 299S-302S.
- Herizi, A., Jover, B., Bouriquet, N. und Mimran, A.** (1998). Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension* 31 (1): 10-14.
- Hintze, T. H. und Vatner, S. F.** (1982). Cardiac dynamics during hemorrhage: Relative unimportance of adrenergic inotropic responses. *Circ. Res.* 50: 705-713.
- Hoefl, A.** (1995). Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip: in W. F. List (Hrsg.) *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin* 1: 250-291; Springer-Verlag. Heidelberg.
- Ihara, M., Fukuroda, T., Saeki, T., Nishikibe, M., Kojiri, K., Suda, H. et al.** (1991a). An endothelin receptor (ET<sub>A</sub>) antagonist isolated from *Streptomyces Misakiensis*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 178 (1): 132-137.
- Ihara, M., Noguchi, K., Saeki, T., Fukuroda, T., Tsuchida, S., Kimura, S. et al.** (1991b). Biological profiles of highly potent novel endothelin antagonists selective for the ET<sub>A</sub> receptor. *Life Sci.* 50: 247-255.
- Inoue, A., Yanagisawa, M., Kimura, S., Kasuya, Y., Miyauchi, T., Goto, K. et al.** (1989). The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86: 2863-2867.
- Itoh, K.-i., Goseki, N., Endo, M., Hirata, Y. und Marumo, F.** (1991). Intraoperative hemorrhage affects endothelin-1 concentrations. *Am. J. Gastroenterol.* 86: 118-119.
- Jansen, J. R. C., Schreuder, J. J., Settels, J. J., Kloek, J. J. und Versprille, A.** (1990). An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 16: 422-425.
- Januszewicz, P., Thibault, G., Gutkowska, J., Garcia, R., Mercure, C., Jolicœur, F. et al.** (1986). Atrial natriuretic factor and vasopressin during dehydration and rehydration. *Am. J. Physiol.* 251: E497-E501.
- Johnson, J. V., Bennett, G. W. und Hatton, R.** (1988). Central and systemic effects of a vasopressin V<sub>1</sub> antagonist on MAP recovery after hemorrhage in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 12: 405-412.
- Kaczmarczyk, G., Boemke, W., Zahrei-Fard, D. und Braun, H.** (1995a). High water intake combined with a low sodium intake abolishes the antidiuretic effect of angiotensin II in conscious dogs. *Clin. Sci.* 89: 19-25.
- Kaczmarczyk, G., Christe, W., Mohnhaupt, R. und Reinhardt, H. W.** (1983). An attempt to quantitate the contribution of antidiuretic hormone to the diuresis of left atrial distension in conscious dogs. *Pflügers Arch.* 396: 101-105.

- Kaczmarczyk, G., Koch, L., Mohnhaupt, R., Vogel, T. und Weinstock, M.** (1995b). Cardiac baroreflex sensitivity and sodium excretion are reduced both by a deficit and an excess of dietary salt in the conscious dog. *J. Lab. Clin. Med.* 125: 120-126.
- Kaczmarczyk, G. und Schmidt, E.** (1990). Sodium homeostasis in conscious dogs after chronic cardiac denervation. *Am. J. Physiol.* 258: F805-F811.
- Kaczmarczyk, G., Schröder, K., Lampe, D. und Mohnhaupt, R.** (1992). Role of renal arterial pressure in the regulation of extracellular volume in conscious dogs. *Clin. Sci.* 82: 247-254.
- Kaczmarczyk, G., Vogel, S., Krebs, M. O., Bünger, H. und Scholz, A.** (1996). Vasopressin and renin-angiotensin maintain arterial pressure during PEEP in nonexpanded, conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 271: R1396-R1402.
- Kasner, M., Große, J., Krebs, M. O. und Kaczmarczyk, G.** (1995). Methohexital impairs osmoregulation. *Anesthesiology* 82: 1396-1405.
- Khosla, M. C., Smeby, R. R. und Bumpus, F. M.** (1974). Structure-activity relationship in angiotensin II analogs: in I. H. Page & F. M. Bumpus (Hrsg.) *Angiotensin* 126-161; Springer-Verlag. Berlin.
- Kimura, T. und Suzuki, Y.** (1992). Facilitory role of the renin-angiotensin system in controlling adrenal catecholamine release in hemorrhaged dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 19: 975-981.
- King, A. J., Brenner, B. M. und Anderson, S.** (1989). Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am. J. Physiol.* 256: F1051-F1058.
- Koyama, S., Aibiki, M., Kanai, K., Fujita, T. und Miyakawa, K.** (1988). Role of central nervous system in renal nerve activity during prolonged hemorrhagic shock in dogs. *Am. J. Physiol.* 254: R761-R769.
- Krebs, M. O., Kröhn, T., Boemke, W., Mohnhaupt, R. und Kaczmarczyk, G.** (1999). Renal and hemodynamic effects of losartan in conscious dogs during controlled mechanical ventilation. *Am J Physiol* 276: F425-F432.
- Kröhn, T.** (1996). Inaugural-Dissertation: Wirkung des Angiotensin II-AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Losartan auf die Nierenfunktion von mit PEEP beatmeten, wachen Hunden. *Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, AG Experimentelle Anästhesie*. Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.
- Ladd, M., Liddle, L. und Gagnon, J. A.** (1956). Renal excretion of inulin, creatinine and ferrocyanide, at normal and reduced clearance levels in the dog. *Am. J. Physiol.* 184: 505-514.
- Lee, K. E., Behrendt, U., Kaczmarczyk, G., Mohnhaupt, R. und Reinhardt, H. W.** (1983). Estimation of glomerular filtration rate in conscious dogs following a bolus of creatinine. *Pflügers Arch. (Eur. J. Physiol)* 396: 176-178.
- Lee, W.-J., Yang, E.-K., Ahn, D.-K., Park, Y.-Y., Park, J.-S. und Kim, H.-J.** (1995). Central Ang II-receptor antagonists impair cardiovascular and vasopressin response to hemorrhage in rats. *Am. J. Physiol.* 268: R1500-R1506.
- Leppäluoto, J. und Ruskoaho, H.** (1992). Endothelin peptides: biological activities, cellular signalling and clinical significance. *Ann. Med.* 24: 153-161.
- Leskinen, H., Ruskoaho, H., Huttunen, P., Leppäluoto, J. und Vuolteenaho, O.** (1994). Hemorrhage effects on plasma ANP, NH<sub>2</sub>-terminal pro-ANP, and pressor hormones in anesthetized and conscious rats. *Am. J. Physiol.* 266: R1933-R1943.
- Levinsky, N. G. und Berliner, R. W.** (1958). Changes in composition of the urine in ureter and bladder at low urine flow. *Am. J. Physiol.* 196 (3): 549-553.
- Lewis, T.** (1932). Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *Br. Med. J.* 1: 873-876.

- Liu, G., Henry Jr., K. J., Szepankiewicz, B. G., Winn, M., Kozmina, N. S., Boyd, S. A. et al.** (1998). Pyrrolidine-3-carboxylic Acids as Endothelin Antagonists. 3. Discovery of a potent, 2-Nonaryl, Highly Selective ET-A Antagonist (A-216546). *J. Med. Chem* 41: 3261-3275.
- Lloyd, M., Sandberg, S. M., Miller, W. L. und Edwards, B. S.** (1991). Activation of plasma renin activity and aldosteron by endogenous endothelin during hypotensive hemorrhage. *Am. J. Hypertens.* 4 (5): 4A.
- Löffler, B.-M., Breu, V. und Clozel, M.** (1993). Effect of different endothelin receptor antagonists and of the novel non-peptide antagonist Ro46-2005 on endothelin levels in rat plasma. *FEBS Letters* 333 (1): 108-110.
- Loutzenhiser, R., Epstein, M., Hayashi, K., Takenaka, T. und Forster, H.** (1991). Characterization of the renal microvascular effects of angiotensin II antagonist, DuP 753: Studies in isolated perfused hydronephrotic kidneys. *Am. J. Hypertens.* 4: 309S-314S.
- MacFayden, R. J., Tree, M., Lever, A. F. und Reid, J. L.** (1992). Effects of the angiotensin II receptor antagonist Losartan (DuP 753/MK 954) on arterial blood pressure, heart rate, plasma concentration of angiotensin II and renin and the pressor response to infused angiotensin II in the salt-deplete dog. *Clin. Sci.* 83: 549-556.
- Masaki, T.** (1993). Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine system. *Endocrine Reviews* 14 (3): 256-268.
- Massart, P.-E., Hodeige, D. G., van Mechelen, H., Charlier, A. A., Ketelsleger, J.-M., Heyndrickx, G. R. et al.** (1998). Angiotensin II and endothelin-1 receptor antagonists have cumulative hypotensive effects in canine Page hypertension. *J. Hypertens.* 16: 835-841.
- Mathai, M. L., Pennington, G. L. und McKinley, M. J.** (1997). The effect of angiotensin AT<sub>1</sub> receptor blockade in the brain on the maintenance of blood pressure during haemorrhage in sheep. *Acta physiol scand* 161: 495-502.
- Matzen, S., Emmeluth, C., Milliken, M. C. und Secher, N. H.** (1992). Plasma endothelin-1 during central hypovolaemia in man. *Clin. Physiol.* 12: 653-658.
- McKay, K. O., Armour, C. L. und Black, J. L.** (1996). Endothelin receptors and activity differ in human, dog and rabbit lung. *Am. J. Physiol.* 270: L37-L43.
- McMichael, J. und Sharpey-Schafer, E. P.** (1944). Cardiac output in man by a direct Fick method. *Brit. Heart J.* 6: 33.
- Michailov, M. L., Schad, H., Dahlheim, H., Jacob, I. C. M. und Brechtelsbauer, H.** (1987). Renin-angiotensin-system responses of acute graded hemorrhage in dogs. *Circulatory Shock* 21: 217-224.
- Moreau, P., d'Uscio, L. V., Shaw, S., Takase, H., Barton, M. und Lüscher, T. F.** (1997). Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. *Circulation* 96: 1593-1597.
- Morita, H., Nishida, Y., Motochigaw, H., Uemura, N., Hosomi, H. und Vatner, S. F.** (1988). Opiate receptor-mediated decrease in renal nerve activity during hypotensive hemorrhage in conscious rabbits. *Circ. Res.* 63: 165-172.
- Morita, H. und Vatner, S. F.** (1985). Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ. Res.* 57: 788-793.
- Münter, K., Ehmke, H. und Kirchengast, M.** (1999). Maintenance of blood pressure in normotensive dogs by endothelin. *Am. J. Physiol.* 276: H1022-H1027.
- Murray, R. H., Thompson, L. J., Bowers, J. A. und Albright, C. D.** (1968). Hemodynamic effects of graded hypovolemia and vasodepressor syncope induced by lower body negative pressure. *Am. Heart J.* 76 (6): 799-811.

- Nahas, G. G., Triner, L., Small, H. S., Manger, W. M. und Habib, D. V.** (1966). Alterations in O<sub>2</sub>-uptake following hemorrhage in dogs. *Am. J. Physiol.* 210 (5): 1009-1014.
- Nelson, L. D. und Osborn, J. L.** (1993). Neurogenic control of renal function in response to graded nonhypotensive hemorrhage in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 264: R661-R667.
- Nussberger, J., Brunner, D. B., Waeber, B. und Brunner, H. R.** (1988). In vitro renin inhibition to prevent generation of angiotensins during determination of angiotensin I and II. *Life Science* 42: 1683-1688.
- Öberg, B. und Thóren, P.** (1972). Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat. -A possible cause of the vaso-vagal reaction. *Acta physiol. scand.* 85: 164-173.
- Öberg, B. und White, S.** (1970). The role of vagal cardiac nerves and arterial baroreceptors in the circulatory adjustment to hemorrhage in the cat. *Acta physiol. scand.* 80: 395-403.
- Oliver, J. R., Korner, P. I., Woods, R. L. und Zhu, J. L.** (1990). Reflex release of vasopressin and renin in hemorrhage is enhanced by autonomic blockade. *Am J Physiol* 258: H221-H228.
- Opgenorth, T. J.** (1997). Pharmacological Characteristics of ABT-627, an ET-A-Selective Receptor Antagonist. *Confidential Information for Abbott-Approved Investigator Use Only*; Abbott Laboratories.
- Opgenorth, T. J., Adler, A. L., Calzadilla, S. V., Chiou, W. J., Dayton, B. D., Dixon, D. B. et al.** (1996). Pharmacological characterization of A-127722: an orally active and highly potent ET-A-selective receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276: 473-481.
- Opgenorth, T. J., Wessale, J. L., Dixon, D. B., Adler, A. L., Calzadilla, S. V., Padl, R. J. et al.** (2000). Effects of endothelin receptor antagonists on the plasma immunoreactive endothelin-1 level. *J Cardiovasc Pharmacol* 36 (5(Suppl.1)): 292-296.
- Peters, T. K. und Kaczmarczyk, G.** (1994). Plasma renin activity during hypotensive responses to electrical stimulation of carotid sinus nerves in conscious dogs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 21: 1-8.
- Phillips, M. I., Heininger, F. und Toffolo, S.** (1996). The role of brain angiotensin in thirst and AVP release induced by hemorrhage. *Regul. Pept.* 66: 3-11.
- Phillips, M. I., Kimura, B., Wang, H. und Hoffman, W. E.** (1989). Effect of vagotomy on brain and plasma atrial natriuretic peptide during hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 257: R1393-R1399.
- Ponchon, P. und Elghozi, J. L.** (1997a). Contribution of humoral systems to the recovery of blood pressure following severe haemorrhage. *J. Auton. Pharmacol.* 17: 319-329.
- Ponchon, P. und Elghozi, J. L.** (1997b). Contribution of humoral systems to the short-term variability of blood pressure after severe hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 273: R58-R69.
- Quail, A. W., Woods, R. L. und Korner, P. I.** (1987). Cardiac and arterial baroreceptor influences in release of vasopressin and renin during hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 252: H1120-H1126.
- Redford, S.** (1987). Small intestinal fluid absorption in the rat during haemorrhage and its importance for plasma refill. *Acta physiol. scand.* 131 (3): 429-437.
- Reinhart, G. A., Preusser, L. C., Opgenorth, T. J., Wegner, C. D. und Cox, B. F.** (2000). Endothelin and ET<sub>A</sub> receptors in long-term arterial pressure homeostasis in conscious nonhuman primates. *Am. J. Physiol.* 279: R1701-R1706.
- Riechers, H., Albrecht, H.-P., Amberg, W., Baumann, E., Bernard, H., Böhm, H.-J. et al.** (1996). Discovery and optimization of a novel class of orally active nonpeptidic endothelin-A receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 39 (11): 2123-2128.



- Robertson, G. L.** (1983). Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J. Lab. Clin. Med.* 101 (3): 351-371.
- Rothe, C. F. und Drees, J. A.** (1976). Vascular capacitance and fluid shifts in dogs during prolonged hemorrhagic hypotension. *Circ. Res.* 38 (5): 347-356.
- Samar, R. E. und Coleman, T. G.** (1979). Whole-body response of the peripheral circulation following hemorrhage in the rat. *Am. J. Physiol.* 236 (2): H206-H210.
- Sander -Jensen, K.** (1991). Heart and endocrine changes during central hypovolemia in man. *Danish Medical Bulletin* 38 (6): 443-457.
- Sander -Jensen, K., Marving, J., Secher, N. H., Hansen, I.-L. K., Giese, J., Warberg, J. et al.** (1990). Does the decrease in heart rate prevent a detrimental decrease of the end-systolic volume during central hypovolemia in man? *Angiology* 41: 687-695.
- Sander-Jensen, K., Mehlsen, J., Stadeager, C., Christensen, N. J., Fahrenkrug, J., Schwartz, T. W. et al.** (1988). Increase in vagal activity during hypotensive lower-body negative pressure in humans. *Am. J. Physiol.* 255: R149-R156.
- Sander-Jensen, K., Secher, N., Astrup, A., Christensen, N. J., Giese, J., Schwartz, T. W. et al.** (1986). Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am. J. Physiol.* 251: R742-R748.
- Sasamura, H., Hein, L., Krieger, J. E., Pratt, R. E., Kobilka, B. K. und Dzau, V. J.** (1992). Cloning, characterization, and expression of two angiotensin receptor (AT-1) isoforms from the mouse genome. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 185 (1): 253-259.
- Schadt, J. C. und Gaddis, R. R.** (1985). Endogenous opiate peptides may limit norepinephrine release during hemorrhage. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232: 656-660.
- Schadt, J. C. und Ludbrook, J.** (1991). Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am. J. Physiol.* 260: H305-H318.
- Schaffer, J. P.** (1986). Modified sequentially rejective multiple test procedures. *J Am Statist Assoc* 81: 826-831.
- Schiffirin, E. L., Turgeon, A. und Deng, L. Y.** (1997). Effect of chronic ET-A-selective endothelin receptor antagonism on blood pressure in experimental and genetic hypertension in rats. *Br. J. Pharmacol.* 121: 935-940.
- Schoenberg, M. H., Lundberg, C., Gerdin, B., Smedegard, G., Messmer, K. und Arfos, K.-E.** (1985). Hemorrhagic shock in the dog: II. Studies on central hemodynamics and regional blood flow. *Res. Exp. Med.* 185: 469-482.
- Schwartz, J. und Reid, I. A.** (1981). Effect of vasopressin blockade on blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs. *Endocrinology* 109: 1778-1780.
- Secher, N. H. und Bie, P.** (1985). Bradycardia during reversible haemorrhagic shock - a forgotten observation? *Clin Physiol* 5: 315-323.
- Secher, N. H., Jacobson, J., Friedman, D. B. und Matzen, S.** (1992). Bradycardia during reversible hypovolemic shock: Associated neural reflex mechanisms and clinical implications. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 19: 733-743.
- Seeliger, E., Lohmann, K., Nafz, B., Persson, P. B. und Reinhardt, H. W.** (1999). Pressure-dependent renin release: effects of sodium intake and changes of total body sodium. *Am. J. Physiol.* 277 (2): R548-555.
- Shen, Y.-T., Knight, D. R., Thomas Jr., J. X. und Vatner, S. F.** (1990). Relative roles of cardiac receptors and arterial baroreceptors during hemorrhage in conscious dogs. *Circ. Res.* 66: 397-405.

- Shiraishi, Y., Fujimura, S., Handa, M., Kimura, T., Ota, K. und Nakada, T.** (1990). Vasopressin and atrial natriuretic peptide release in cardiopulmonary denervated dogs. *Am. J. Physiol.* 258: R704-R710.
- Siragy, H. M.** (2002). Angiotensin receptor blockers: how important is selectivity? *Am J Hypertens* 15 (11): 1006-1014.
- Smith, R. D., Chiu, A. T., Wong, P. C., Herblin, W. F. und Timmermans, B. M. W. M.** (1992). Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32: 135-165.
- Sonnenberg, H. und Veress, A. T.** (1984). Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 124 (2): 443-449.
- Sonntag, H., Donath, U., Hillebrand, W., Merin, R. G. und Radke, J.** (1978). Left ventricular function in conscious man during halothane anesthesia. *Anesthesia* 48: 320-324.
- Spieker, L. E., Mitrovic, V., Noll, G., Pacher, R., Schulze, M. R., Muntwyler, J. et al.** (2000). Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ET<sub>A</sub> receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 35 (7): 1745-1752.
- Sraer, J. D., Sraer, J., Ardaillou, R. und Mimoune, O.** (1974). Evidence for glomerular receptors for angiotensin II. *Kidney Int.* 6: 241-246.
- Streeten, D. H. P., Anderson, G. H., Freiberg, J. M. und Dalakos, T. G.** (1975). Use of an angiotensin II antagonist (Saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension. *New Engl. J. Med.* 292: 657-662.
- Stulak, J. M., Juncos, L. A., Haas, J. A. und Romero, J. C.** (2000). Systemic hemodynamics and renal function in hemorrhaged dogs resuscitated with cross-linked hemoglobin. *Am. J. Physiol.* 278: R28-R33.
- Szántó, G., Takács, L. und Vándor, E.** (1974). Retransfusion acidosis after haemorrhagic hypotension in dogs. *Injury* 5: 239-243.
- Teerlink, J. R., Carteaux, J.-P., Sprecher, U., Löffler, B.-M., Clozel, M. und Clozel, J.-P.** (1995). Role of endogenous endothelin in normal hemodynamic status of anesthetized dogs. *Am J Physiol* 268: H432-H440.
- Timmermans, P. B. M. W. M., Carini, D. J., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Price Jr., W. A., Wells, G. J. et al.** (1990). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: A novel class of antihypertensive agents. *Blood vessels* 27: 295-300.
- Timmermans, P. B. M. W. M., Carini, D. J., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Price Jr., W. A., Wells, G. J. et al.** (1991). The discovery of a new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Am. J. Hypertens.* 4: 275S-281S.
- Timmermans, P. B. M. W. M., Chiu, A. T., Herblin, W. F., Wong, P. C. und Smith, R. D.** (1992). Angiotensin II receptor subtypes. *Am. J. Hypertens.* 5: 406-410.
- Toto, R., Shultz, P., Raij, L., Mitchell, H., Shaw, W., Ramjit, D. et al.** (1998). Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 31: 684-691.
- Tsunoda, K., Abe, K., Hagino, T., Omata, K., Misawa, S., Imai, Y. et al.** (1993). Hypotensive effect of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 6: 28-32.
- van der Linden, P., Rausin, I., Deltell, A., Bekrar, Y., Gilbert, E., Bakker, J. et al.** (1995). Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for pCO<sub>2</sub> and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth. Analg.* 80: 269-275.
- Vatner, S.** (1974). Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates. *J Clin Invest* 54: 225-235.

- Vatner, S. F. und Smith, N. T.** (1974). Effects of halothan on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Circ. Res.* 34: 155-167.
- Véniant, M., Clozel, J.-P., Hess, P. und Clozel, M.** (1994). Endothelin plays a role in the maintenance of blood pressure in normotensive guinea pigs. *Life Sci.* 55 (6): 445-454.
- Verhaar, M. C., Grahn, A. Y., van Weerd, A. W. M., Honing, M. L. H., Morrison, P. J., Yang, Y. P. et al.** (2000). Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of ABT-627, an oral ET-A selective endothelin antagonist, in humans. *J Clin Pharmacol* 49: 562-573.
- Victor, R. G., Thóren, P., Morgan, D. A. und Mark, A. L.** (1989). Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. *Circ. Res.* 64: 686-694.
- Wang, B. C., Flora-Ginter, G., Leadley Jr., R. J. und Goetz, K. L.** (1988). Ventricular receptors stimulate vasopressin release during hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 254: R204-R211.
- Wang, B. C., Sundet, W. D., Hakumäki, M. O. K. und Goetz, K. L.** (1983). Vasopressin and renin responses to hemorrhage in conscious, cardiac-denervated dogs. *Am. J. Physiol.* 245: H399-H405.
- Warren, J. V., Brannon, E. S., Stead Jr., E. A. und Merrill, A. J.** (1944). The effect of venesection and the pooling of blood in the extremities on the atrial pressure and cardiac output in normal subjects with observations on acute circulatory collapse in three instances. *J. Clin. Invest.* 24: 337-344.
- Webb, D. J. und Strachan, F. E.** (1998). Clinical experience with endothelin antagonists. *Am J Hypertens* 11: 71S-79S.
- Winn, M., von Geldern, T. W., Opgenorth, T. J., Jae, H.-S., Tasker, A. S., Boyd, S. A. et al.** (1996). 2,4-Diarylpyrrolidine-3-carboxylic Acids -Potent ET-A Selective Endothelin Antagonists. 1. Discovery of A-12722. *J. Med. Chem.* 39: 1039-1048.
- Winqvist, R. J., Bunting, P. B., Garsky, V. L., Lulmma, P. K. und Schofield, T. L.** (1989). Prominent depressor response to endothelin in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 163: 199-203.
- Wong, P. C., Hart, S. D., Duncia, J. V. und Timmermans, P. B. M. W. M.** (1991a). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Studies with DuP 753 and EXP3174 in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 202: 323-330.
- Wong, P. C., Hart, S. D., Zaspel, A. M., Chiu, A. T., Ardecky, R. J., Smith, R. D. et al.** (1990a). Functional studies of nonpeptide angiotensin II receptor subtype-specific ligands: DuP 753 (AII-1) and PD123177 (AII-2). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255 (2): 584-592.
- Wong, P. C., Price Jr., W. A., Chiu, A. T., Carini, D. J., Ducia, J. V., Johnson, A. L. et al.** (1990b). Hypotensive action of DuP 753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: X. *Hypertension* 15: 459-468.
- Wong, P. C., Price Jr., W. A., Chiu, A. T., Carini, D. J., Ducia, J. V., Johnson, A. L. et al.** (1990c). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Studies with EXP9270 and DuP 753. *Hypertension* 15: 823-834.
- Wong, P. C., Price Jr., W. A., Chiu, A. T., Carini, D. J., Ducia, J. V., Johnson, A. L. et al.** (1990d). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VIII. Characterization of functional antagonism displayed by DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252 (2): 719-725.
- Wong, P. C., Price Jr., W. A., Chiu, A. T., Ducia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R. et al.** (1991b). In vivo pharmacology of DuP 753. *Am. J. Hypertens.* 4: 288S-298S.
- Wong, P. C., Price Jr., W. A., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R. et al.** (1990e). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. IX. Antihypertensive activity in rats of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252 (2): 726-732.

- Wong, P. C., Price Jr., W. A., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R. et al.** (1990f). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174: An active metabolite of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255 (1): 211-217.
- Xie, M.-H., Liu, F.-Y., Wong, P. C., Timmermans, P. B. M. W. M. und Cogan, M. G.** (1990). Proximal nephron and renal effects of DuP 753, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Kidney Int.* 38: 473-479.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y. et al.** (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415.
- Yang, E.-k., Lee, W.-j., Park, Y.-y., Ahn, D.-k., Park, J.-s. und Kim, H.-j.** (1996). Effects of chronic central administration of losartan on the cardiovascular and hormonal responses to hemorrhage in conscious rats. *Regul. Pept.* 67: 107-113.
- Yates, N. A., Parkes, D. G., Coghlan, J. P., Scoggins, B. A. und McDougall, J. G.** (1992). The effect of hypovolemia on the renal and cardiovascular response to atrial natriuretic factor (ANF) infusion. *Life Science* 50: 1905-1912.
- Zimmermann, R. S., Maymind, M. und Barbee, R. W.** (1994). Endothelin blockade lowers total peripheral resistance in hemorrhagic shock recovery. *Hypertension* 23: 205-210.
- Zimpfer, M., Manders, W. T., Barger, A. C. und Vatner, S. F.** (1982). Pentobarbital alters compensatory neural and humoral mechanisms in response to hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 243: H713-H721.
- Zitnay, C. und Siragy, H. M.** (1998). Action of angiotensin receptor subtypes on the renal tubules and vasculature: Implications for volume homeostasis and atherosclerosis. *Miner. Electrolyte Metab.* 24: 362-370.

## 7 Anhang

### 7.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abb. 1: Losartan und sein aktiver Metabolit EXP3174 .....	16
Abb. 2: Aminosäurekette von Endothelin-1 .....	19
Abb. 3: Chemische Struktur von ABT-627 .....	22
Abb. 4: Einheitlicher Ablauf der Protokolle.....	28
Abb. 5: Experimentelles Protokoll: Entnahme- und Messzeitpunkte.....	29
Abb. 6: Druckverlauf beim Einschwenken eines Swan-Ganz-Katheters.....	31
Abb. 7: Detektion der Katecholamine mittels Amperometrie.....	41
Abb. 8: Repräsentative Darstellung des MAP-Verlaufs während ET-Infusion .....	42
Abb. 9: Herzfrequenzen wacher Hunde, n=10 .....	46
Abb. 10: Arterieller Mitteldruck wacher Hunde, n=10: relativer Verlauf .....	47
Abb. 11: Arterieller Mitteldruck wacher Hunde, n=10: absoluter Verlauf.....	48
Abb. 12: Zentraler Venendruck, n=10.....	50
Abb. 13: Herzzeitvolumen und Schlagvolumen, n=10 .....	51
Abb. 14: Systemischer Gefäßwiderstand, n=10 .....	52
Abb. 15: Plasma-Reninaktivität, n=10 .....	54
Abb. 16: Plasma-AII und Plasma-ADH, n=10.....	56
Abb. 17: Plasma-Aldosteron und Plasma-Endothelin, n=10.....	57
Abb. 18: Plasma-Adrenalin und Plasma-Noradrenalin, n=10.....	58
Abb. 19: Urinvolumen und Glomeruläre Filtrationsrate, n=10.....	62
Abb. 20: Natrium- und Kaliumexkretion, n=10 .....	63
Abb. 21: Wirkung akuter Blutvolumenveränderungen auf die Osmoregulation durch ADH. .	89

### 7.2 *Tabellenverzeichnis*

Tab. 1: Bindungseigenschaften und funktionelle Korrelate der AT <sub>1</sub> - und AT <sub>2</sub> -Rezeptoren....	17
Tab. 2: AT <sub>1</sub> -vermittelte Angiotensin-II-Wirkungen in der Niere.....	18
Tab. 3: Biologische Effekte der Endotheline.....	20
Tab. 4: Verteilung der endogenen Endotheline und der ET-Rezeptorsubtypen in verschiedenen Geweben .....	20

Tab. 5: Subtypen der Endothelin-Rezeptoren.....	21
Tab. 6: Entwicklung und Charakterisierung einiger spezifischer ET-Rezeptorantagonisten seit 1991 .....	22
Tab. 7: Standardisierte Diät .....	26
Tab. 8: Zeitablauf der Versuchsvorbereitung und -nachsorge .....	27
Tab. 9: Repräsentativer Verlauf des Plasma-Endothelinspiegels .....	43
Tab. 10: Abkürzungen im Ergebniskapitel.....	45
Tab. 11: Häodynamik: Mittlerer pulmonalarterieller Druck, pulmonaler Gefäßwiderstand, Herzzeitvolumenindex, Schlagvolumenindex, prozentualer MAP-Verlauf, n=10 .....	53
Tab. 12: Atriales Natriuretisches Peptid, n=10 .....	60
Tab. 13: Fraktionelle Natriumexkretion, Exkretion der Osmolyte und Osmotische Clearance, n=10 .....	64
Tab. 14: Plasmaelektrolyte und Plasmaosmolarität, n=10 .....	66
Tab. 15: O <sub>2</sub> -Sättigung und -verbrauch, n=10.....	68
Tab. 16: Hb, Blutgase und Säure-Basen-Haushalt, n=10 .....	69
Tab. 17: Versuchshunde: Namen und Ohrnummern .....	110
Tab. 18: Abkürzungen im Tafelwerk .....	111

## 7.3 Datenübersicht

### 7.3.1 Versuchshunde

Die Namen und Ohrnummern der weiblichen Versuchshunde lauten:

10 Weibliche Beagle-Hunde					
<b>ALA</b>	<b>Aladin</b>	<b>97/8471</b>	<b>FAN</b>	<b>Fantasia</b>	<b>97/8921</b>
<b>BLU</b>	<b>Blümchen</b>	<b>97/8836</b>	<b>GER</b>	<b>Geraldine</b>	<b>98/0581</b>
<b>CHI</b>	<b>Chira</b>	<b>98/9086</b>	<b>XAV</b>	<b>Xava</b>	<b>96/7536</b>
<b>DAI</b>	<b>Daisy</b>	<b>97/8934</b>	<b>YAS</b>	<b>Yasmin</b>	<b>96/7597</b>
<b>ELV</b>	<b>Elvira</b>	<b>97/8868</b>	<b>ZAR</b>	<b>Zara</b>	<b>97/8445</b>

**Tab. 17: Versuchshunde: Namen und Ohrnummern**

### 7.3.2 Tafelwerk: Einzeldaten, Statistik

Das folgende Tafelwerk dokumentiert sämtliche Daten, die in jeweils vier Protokollen an 10 Hunden erhoben wurden. Neben den individuellen Werten jedes einzelnen Hundes finden sich die arithmetischen Mittelwerte und zwei Streumaße (SD: Standardabweichung; SEM: Standardfehler des Mittelwertes). Signifikante Mittelwertunterschiede gegenüber dem prähämorrhagischen Wert werden mit \* gekennzeichnet, Unterschiede gegenüber der unbehandelten Kontrolle mit §. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Im Tafelwerk werden für die Protokolle, Daten und Messzeitpunkte bestimmte Abkürzungen verwendet:

Abkürzung	Bedeutung
{Fehl}	der Wert dieses Parameters wurde versehentlich nicht bestimmt oder wurde nicht in die Auswertung einbezogen, weil er unplausibel war
{Quelle}	ein für die Berechnung dieses abgeleiteten Parameters notwendiger anderer Parameter wurde versehentlich nicht bestimmt oder wegen Unplausibilität verworfen
präH	prähämorrhagisch - Wert vor Blutentzug/Hämorrhagie
5' postH	5 min nach abgeschlossener Hämorrhagie
30' postH	30 min nach abgeschlossener Hämorrhagie
60' postH	60 min nach abgeschlossener Hämorrhagie
60' postR	60 min nach Beginn der Retransfusion
Kontrolle	Parameter im Kontrollprotokoll
Losartan	Parameter im Protokoll mit AT <sub>1</sub> -Rezeptorblockade durch <i>Losartan</i>
ABT-627	Parameter im Protokoll mit ET-A-Rezeptorblockade durch <i>ABT-627</i>
Losartan + ABT-627	Parameter im Protokoll mit kombinierter Rezeptorenblockade durch <i>Losartan</i> und <i>ABT-627</i>
<b>folgende Abkürzungen gelten für die 10-Punkte-Verläufe bei HF und MAP</b>	
0' H	Mittelwert des Zeitraums während Blutentzug
5' H	1.-5. Minute nach vollendeter Entblutung im Mittel
15' H	6.-15. Minute nach vollendeter Entblutung im Mittel
30' H	16.-30. Minute nach vollendeter Entblutung im Mittel
60' H	31.-60. Minute nach vollendeter Entblutung im Mittel
5' R	1.-5. Minute nach Beginn Retransfusion im Mittel
15' R	6.-15. Minute nach Beginn Retransfusion im Mittel
30' R	16.-30. Minute nach Beginn Retransfusion im Mittel
60' R	31.-60. Minute nach Beginn Retransfusion im Mittel

**Tab. 18: Abkürzungen im Tafelwerk**

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht, auf welcher Tafel die jeweiligen Parameter zu finden sind, und enthält die für die Parameter gewählten Abkürzungen.

PARAMETER	NAME	TAFEL
<b>Hämodynamik</b>		
HF	Herzfrequenz	1
MAP	Arterieller Mitteldruck	1
MPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck	1
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	2
ZVD	Zentraler Venendruck	2
HZV	Herzzeitvolumen	2
HZVI	Herzzeitvolumenindex	3
SV	Schlagvolumen	3
SVI	Schlagvolumenindex	3
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand	4
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand	4
HF-Verlauf	10-Punkt-Verlauf der HF	4/5
MAD-Verlauf	absoluter und prozentualer 10-Punkte-Verlauf des MAD	5/6
<b>Hormone</b>		
ET-1	Endothelin-1	7
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid	7
PRA	Plasma-Reninaktivität	7
Ang II	Angiotensin II	7
PAC	Aldosteron	8
A	Adrenalin	8
NA	Noradrenalin	8
ADH	Antidiuretisches Hormon	9
<b>Renale Exkretion und Plasma-Elektrolyte</b>		
V	Urinausscheidungsrate	10
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	10
$U_{Na}V$	Natriumexkretion	10
$FE_{Na}$	Fraktionelle Natriumexkretion	10
$U_KV$	Kaliumexkretion	11
$U_{Osmo}V$	Exkretion der Osmolyte	11
$C_{Osmo}$	Osmotische Clearance	11
$P_{Osmo}$	Plasma-Osmolarität	11
$P_{Na}$	Plasma-Natrium	12
$P_K$	Plasma-Kalium	12
$P_{Ca}$	Plasma-Kalzium	12
<b>Hb, Blutgase und Säure-Basen-Haushalt</b>		
Hb <sub>a</sub>	arterieller Hb-Wert	13
Hb <sub>v</sub>	gemischt-venöser Hb-Wert	13
pH <sub>a</sub>	arterieller pH	13
pH <sub>v</sub>	gemischt-venöser pH	14
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller CO <sub>2</sub> -Partialdruck	14
p <sub>v</sub> CO <sub>2</sub>	gemischt-venöser CO <sub>2</sub> -Partialdruck	14
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller O <sub>2</sub> -Partialdruck	15
p <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	gemischt-venöser O <sub>2</sub> -Partialdruck	15
StBic	arterielles Standardbikarbonat	15
SBE	arterielle Standard-Basenabweichung	16
s <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterielle fraktionelle O <sub>2</sub> -Sättigung	16
s <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	gemischt-venöse fraktionelle O <sub>2</sub> -Sättigung	16
avDO <sub>2</sub>	arterio-gemischtvenöse O <sub>2</sub> -Gehaltsdifferenz	17
VO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> -Verbrauch	17



TAFEL 1: Hämodynamik

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>HF Kontrolle</b>													
<b>Herzfrequenz</b>													
(1/min)													
präH	82	80	84	86	84	81	75	71	84	100	83	2	8
5' postH	82	93	76	60	91	95	95	73	86	57	81	4	14
30' postH	84	84	90	63	93	95	90	70	90	64	82	4	12
60' postH	96	85	93	67	101	94	100	72	97	66	87	4	14
60' postR	88	90	74	68	76	76	70	63	85	86	78	3	9
<b>HF Losartan</b>													
(1/min)													
präH	66	92	85	90	100	76	83	73	82	110	86	4	13
5' postH	63	85	84	66	87	70	80	76	84	56	75	3	11
30' postH	68	90	93	82	94	70	88	82	81	60	81	4	11
60' postH	68	95	87	80	99	74	88	78	78	60	81	4	12
60' postR	88	105	72	80	104	62	80	84	82	93	85	4	13
<b>HF ABT-627</b>													
(1/min)													
präH	93	80	75	70	87	66	80	84	105	92	83	4	12
5' postH	83	105	73	69	92	97	120	73	88	60	86	6	18
30' postH	86	106	82	67	95	99	120	85	97	64	90	5	17
60' postH	90	114	84	66	102	102	108	75	93	66	90	5	17
60' postR	95	85	93	74	110	83	76	111	117	98	94	5	15
<b>HF Losartan + ABT-627</b>													
(1/min)													
präH	93	80	94	80	104	93	98	79	100	95	92	3	9 §
5' postH	68	92	78	64	93	75	96	61	71	59	76	4	14 *
30' postH	80	101	83	69	90	95	113	68	71	59	83	5	17 *
60' postH	100	105	90	74	96	110	109	75	77	63	90	5	17 *
60' postR	110	91	98	93	104	92	100	96	114	110	101	3	8 *§
<b>MAP Kontrolle</b>													
<b>Arterieller Mitteldruck</b>													
(mmHg)													
präH	92	86	98	89	82	80	88	96	96	95	90	2	6
5' postH	76	79	48	76	68	76	92	48	67	74	70	4	14 *
30' postH	68	71	63	67	69	81	85	63	70	59	70	3	8 *
60' postH	75	74	70	62	68	78	76	62	73	64	70	2	6 *
60' postR	94	95	109	79	89	87	93	89	95	86	92	2	8
<b>MAP Losartan</b>													
(mmHg)													
präH	80	70	80	85	82	60	87	76	92	92	80	3	10 §
5' postH	52	49	53	62	33	44	72	50	56	52	52	3	10 *§
30' postH	52	45	58	64	36	46	56	46	52	40	50	3	9 *§
60' postH	52	54	63	61	39	46	56	50	53	40	51	3	8 *§
60' postR	90	97	97	85	84	62	80	76	94	61	83	4	13 §
<b>MAP ABT-627</b>													
(mmHg)													
präH	96	76	84	70	92	76	90	87	100	97	87	3	10
5' postH	86	62	61	56	52	72	87	65	70	65	68	4	12 *
30' postH	71	61	58	48	42	68	77	69	63	55	61	3	11 *
60' postH	66	59	66	54	59	76	77	57	69	55	64	3	8 *
60' postR	93	74	82	63	79	77	93	93	92	84	83	3	10
<b>MAP Losartan + ABT-627</b>													
(mmHg)													
präH	73	67	76	81	86	73	80	76	82	73	77	2	6 §
5' postH	43	53	39	61	47	45	67	55	33	45	49	3	10 *§
30' postH	49	50	42	51	40	58	54	43	45	34	47	2	7 *§
60' postH	63	45	47	50	40	51	59	47	42	36	48	3	8 *§
60' postR	80	72	63	71	77	71	71	73	85	66	73	2	6 §
<b>MPAP Kontrolle</b>													
<b>Mittlerer pulmonaler arterieller Druck</b>													
(mmHg)													
präH	15	15	11	11	11	15	13	11	11	15	13	1	2
5' postH	8	9	6	6	5	11	7	5	13	8	8	1	3 *
30' postH	8	8	8	6	7	11	8	5	13	8	8	1	2 *
60' postH	9	10	8	6	7	11	8	5	9	9	8	1	2 *
60' postR	15	15	11	10	11	13	14	10	13	14	13	1	2
<b>MPAP Losartan</b>													
(mmHg)													
präH	11	14	13	13	10	12	11	11	15	13	12	0	2
5' postH	2	7	9	7	5	6	8	5	6	3	6	1	2 *
30' postH	5	8	11	8	6	8	7	5	6	5	7	1	2 *
60' postH	6	9	11	8	6	8	9	5	6	6	7	1	2 *
60' postR	11	15	16	13	12	12	14	12	14	10	13	1	2
<b>MPAP ABT-627</b>													
(mmHg)													
präH	12	10	9	9	9	11	13	10	13	12	11	1	2 §
5' postH	6	6	4	3	3	8	10	6	7	5	6	1	2 *§
30' postH	6	6	5	4	3	7	8	6	6	5	6	0	1 *§
60' postH	7	8	6	5	4	8	8	5	8	5	6	0	2 *§
60' postR	12	11	10	8	10	11	12	11	13	10	11	0	1 §
<b>MPAP Losartan + ABT-627</b>													
(mmHg)													
präH	11	10	12	12	11	13	12	10	13	12	12	0	1
5' postH	5	6	5	4	6	6	8	5	5	6	6	0	1 *
30' postH	6	6	7	5	8	10	8	5	7	5	7	1	2 *
60' postH	7	5	7	6	8	9	9	5	6	12	7	1	2 *
60' postR	12	11	12	9	11	13	13	10	12	11	11	0	1 +

TAFEL 2: Hämodynamik

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>PCWP Kontrolle</b>													
<b>Pulmonalarterieller Okklusionsdruck</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	1	3	1	3	1	1	5	2	1	3	2	0,4	1,4
5' postH	-3	0	0	1	-1	0	1	1	8	2	1	0,9	2,8
30' postH	-2	0	0	0	-1	0	1	1	5	2	1	0,6	1,9
60' postH	-2	3	0	1	0	0	1	0	1	2	1	0,4	1,3
60' postR	0	3	0	3	3	1	4	1	0	3	2	0,5	1,5
<b>PCWP Losartan</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	1	1	3	3	0	1	3	0	0	1	1	0,4	1,3
5' postH	-6	0	1	1	-5	-1	1	1	-4	0	-1	0,9	2,7 *
30' postH	-1	0	1	1	-4	-1	1	1	-1	0	0	0,5	1,6 *
60' postH	-3	0	1	1	-3	0	1	1	-1	0	0	0,5	1,6 *
60' postR	-1	1	4	4	0	1	3	1	-1	0	1	0,6	1,9
<b>PCWP ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	1	1	0	1	1	2	5	1	2	4	2	0,5	1,5
5' postH	0	1	0	-1	-2	0	2	0	0	0	0	0,3	1,1 *
30' postH	0	0	1	-2	-1	-2	2	0	1	0	0	0,4	1,3 *
60' postH	0	1	0	0	1	-1	3	-1	1	0	0	0,4	1,2 *
60' postR	0	2	1	0	1	1	2	0	2	0	1	0,3	0,9
<b>PCWP Losartan + ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	2	1	1	1	3	0	3	1	1	1	1	0,3	1,0
5' postH	0	0	1	-2	1	1	1	1	-2	0	0	0,4	1,2 *
30' postH	0	0	0	-2	1	0	0	1	1	0	0	0,3	0,9 *
60' postH	0	0	2	-2	1	0	1	1	1	1	1	0,3	1,1
60' postR	0	2	2	1	1	2	2	1	1	0	1	0,2	0,8
<b>ZVD Kontrolle</b>													
<b>Zentraler Venendruck</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	0	1	2	1	0	2	3	0	-1	1	1	0,4	1,2
5' postH	-3	-2	-2	-3	-4	-2	-2	-3	-3	-1	-3	0,3	0,8 *
30' postH	-3	-1	-3	-2	-1	-2	-2	-3	-4	-1	-2	0,3	1,0 *
60' postH	-3	-1	-1	-2	-2	-2	-1	-4	-3	-1	-2	0,3	1,1 *
60' postR	0	2	-1	4	2	3	4	0	0	2	2	0,6	1,8
<b>ZVD Losartan</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	0	1	1	1	0	0	3	-1	0	-1	0	0,4	1,2
5' postH	-2	-2	-1	-2	-2	-2	-4	-4	-3	-3	-3	0,3	1,0 *
30' postH	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-4	-2	-2	-2	0,3	0,9 *
60' postH	-3	-2	-1	-1	-2	-2	0	-4	-3	-2	-2	0,4	1,2 *
60' postR	0	0	1	1	-1	2	3	-1	0	-1	0	0,4	1,3
<b>ZVD ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	2	0	-1	2	-2	2	2	0	0	2	1	0,5	1,5
5' postH	-4	-3	-4	-1	-2	-2	-4	-3	-2	-2	-3	0,3	1,1 *
30' postH	-3	-4	-3	-1	-5	-3	-2	-3	-2	-2	-3	0,4	1,1 *
60' postH	-3	-3	-2	-2	-4	-3	-4	-3	-2	-2	-3	0,2	0,8 *
60' postR	-1	0	1	1	-1	1	0	-2	0	-2	0	0,4	1,1 §
<b>ZVD Losartan + ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	0	1	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0,2	0,7 §
5' postH	-2	-3	-1	-2	-3	-2	-2	-2	-4	-3	-2	0,3	0,8 *
30' postH	-2	-3	-1	-2	-4	-2	-3	-2	-2	-3	-2	0,3	0,8 *
60' postH	-3	-3	-1	-2	-2	-2	-1	-3	-2	-1	-2	0,3	0,8 *
60' postR	-1	2	1	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	0,3	1,0
<b>HZV Kontrolle</b>													
<b>Herzzeitvolumen</b>													
<b>(l/min)</b>													
präH	2,2	1,2	1,9	2,2	1,8	2,8	1,7	2,1	2,1	2,7	2,1	0,1	0,7
5' postH	1,3	0,9	1,0	1,4	0,8	2,0	1,3	0,9	1,2	1,0	1,2	0,1	0,4 *
30' postH	1,2	0,7	1,2	1,2	0,9	2,0	1,4	1,0	1,3	1,2	1,2	0,1	0,3 *
60' postH	1,4	0,8	1,4	1,3	1,1	2,0	1,4	1,0	1,3	1,2	1,3	0,1	0,3 *
60' postR	2,3	1,2	1,8	2,4	1,7	2,2	1,6	1,9	1,9	2,1	1,9	0,1	0,4
<b>HZV Losartan</b>													
<b>(l/min)</b>													
präH	2,2	2,5	2,1	2,4	2,0	2,3	1,9	2,1	2,0	2,1	2,2	0,1	0,2
5' postH	1,1	1,4	1,3	1,4	0,7	1,3	1,2	1,0	1,1	0,8	1,1	0,1	0,2 *
30' postH	1,1	1,4	1,4	1,7	0,9	1,5	1,3	1,0	1,1	0,9	1,2	0,1	0,3 *
60' postH	1,2	1,5	1,5	1,6	1,1	1,5	1,3	1,1	1,1	1,0	1,3	0,1	0,2 *
60' postR	2,8	2,9	1,6	2,4	1,9	1,9	1,9	2,3	2,0	2,2	2,2	0,1	0,4
<b>HZV ABT-627</b>													
<b>(l/min)</b>													
präH	2,6	2,0	1,8	1,9	1,8	2,3	1,9	2,3	2,2	2,5	2,1	0,1	0,3
5' postH	1,3	1,1	0,9	0,8	0,8	2,1	1,3	1,1	1,1	0,9	1,1	0,1	0,4 *
30' postH	1,5	1,2	1,0	0,9	0,9	2,0	1,4	1,2	1,2	1,0	1,2	0,1	0,3 *
60' postH	1,4	1,5	1,1	1,0	1,0	2,3	1,4	1,0	1,3	1,1	1,3	0,1	0,4 *
60' postR	2,6	2,1	2,1	2,4	1,8	2,4	1,6	2,6	2,7	2,6	2,3	0,1	0,4 §
<b>HZV Losartan + ABT-627</b>													
<b>(l/min)</b>													
präH	2,2	2,1	2,2	2,1	2,0	2,6	2,2	2,2	2,1	2,9	2,3	0,1	0,3
5' postH	0,8	1,4	0,9	0,9	1,1	1,1	1,1	0,8	0,6	0,9	1,0	0,1	0,2 *
30' postH	1,1	1,5	1,2	1,2	1,1	1,4	1,2	1,0	0,9	1,0	1,2	0,1	0,2 *
60' postH	1,6	1,4	1,4	1,3	1,2	1,9	1,4	1,3	1,0	1,1	1,4	0,1	0,3 *
60' postR	2,4	2,4	2,7	2,2	2,1	2,6	2,1	2,4	2,2	2,8	2,4	0,1	0,2 §

TAFEL 3: Hämodynamik

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>HZVI Kontrolle</b>													
<b>(l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>													
<b>Herzzeitvolumenindex</b>													
präH	3,6	2,0	3,0	3,4	3,0	4,5	2,6	3,2	3,2	4,2	<b>3,3</b>	0,2	0,7
5' postH	2,2	1,4	1,5	2,2	1,3	3,3	2,1	1,5	1,8	1,6	<b>1,9</b>	0,2	0,6 *
30' postH	2,0	1,1	1,9	1,9	1,6	3,3	2,2	1,6	2,0	1,9	<b>1,9</b>	0,2	0,5 *
60' postH	2,2	1,3	2,2	2,1	1,8	3,3	2,2	1,6	2,0	1,9	<b>2,1</b>	0,2	0,5 *
60' postR	3,8	1,9	2,8	3,8	2,9	3,5	2,5	3,0	3,0	3,4	<b>3,1</b>	0,2	0,6 *
<b>HZVI Losartan</b>													
<b>(l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>													
präH	3,5	4,0	3,2	4,0	3,3	3,7	3,1	3,3	3,1	3,5	<b>3,5</b>	0,1	0,3
5' postH	1,8	2,3	2,0	2,2	1,2	2,1	1,9	1,6	1,7	1,4	<b>1,8</b>	0,1	0,4 *
30' postH	1,8	2,3	2,1	2,8	1,5	2,4	2,1	1,6	1,7	1,6	<b>2,0</b>	0,1	0,4 *
60' postH	2,0	2,5	2,3	2,7	1,8	2,4	2,1	1,7	1,8	1,7	<b>2,1</b>	0,1	0,4 *
60' postR	4,6	4,6	2,5	3,9	3,2	3,1	3,0	3,6	3,1	3,7	<b>3,5</b>	0,2	0,7
<b>HZVI ABT-627</b>													
<b>(l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>													
präH	4,2	3,3	2,6	3,1	2,9	3,9	2,9	3,4	3,3	3,8	<b>3,3</b>	0,2	0,5
5' postH	2,1	1,8	1,3	1,3	1,4	3,4	2,1	1,6	1,7	1,4	<b>1,8</b>	0,2	0,6 *
30' postH	2,4	2,0	1,4	1,4	1,5	3,3	2,2	1,8	1,8	1,5	<b>1,9</b>	0,2	0,6 *
60' postH	2,2	2,5	1,6	1,6	1,6	3,9	2,2	1,5	2,0	1,7	<b>2,1</b>	0,2	0,7 *
60' postR	4,1	3,4	3,0	3,8	3,0	4,0	2,5	3,8	4,1	4,0	<b>3,6</b>	0,2	0,6 §
<b>HZVI Losartan + ABT-627</b>													
<b>(l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>													
präH	3,5	3,4	3,2	3,3	3,1	4,2	3,3	3,3	3,3	4,4	<b>3,5</b>	0,1	0,4
5' postH	1,2	2,3	1,3	1,4	1,7	1,9	1,6	1,2	1,0	1,4	<b>1,5</b>	0,1	0,4 *
30' postH	1,8	2,5	1,7	1,9	1,8	2,3	1,8	1,5	1,4	1,5	<b>1,8</b>	0,1	0,3 *
60' postH	2,5	2,2	2,0	2,1	1,9	3,1	2,2	1,9	1,5	1,7	<b>2,1</b>	0,1	0,4 *
60' postR	3,7	3,8	3,6	3,6	3,3	4,3	3,2	3,5	3,4	4,3	<b>3,6</b>	0,1	0,4 *§
<b>SV Kontrolle</b>													
<b>(ml)</b>													
<b>Schlagvolumen</b>													
präH	27	15	23	26	21	34	22	29	25	27	<b>25</b>	2	5
5' postH	16	9	13	23	9	21	14	13	14	18	<b>15</b>	1	5 *
30' postH	15	8	14	20	10	21	15	14	14	19	<b>15</b>	1	4 *
60' postH	14	9	15	20	11	22	14	14	13	19	<b>15</b>	1	4 *
60' postR	27	13	25	36	22	29	23	31	22	25	<b>25</b>	2	6
<b>SV Losartan</b>													
<b>(ml)</b>													
präH	33	27	25	27	20	30	23	28	24	19	<b>26</b>	1	4
5' postH	17	17	15	21	8	19	15	14	13	15	<b>15</b>	1	3 *
30' postH	16	16	15	21	10	21	15	13	13	16	<b>16</b>	1	4 *
60' postH	18	16	17	20	11	20	15	14	15	17	<b>16</b>	1	3 *
60' postR	32	27	23	30	18	31	23	27	24	24	<b>26</b>	1	4
<b>SV ABT-627</b>													
<b>(ml)</b>													
präH	28	25	24	28	20	35	23	27	21	27	<b>26</b>	1	4
5' postH	16	10	12	12	9	21	11	15	13	15	<b>13</b>	1	4 *
30' postH	18	12	12	13	9	20	12	14	12	16	<b>14</b>	1	3 *
60' postH	16	13	13	15	10	23	13	13	14	17	<b>15</b>	1	3 *
60' postR	27	24	22	32	17	29	21	23	23	26	<b>25</b>	1	4
<b>SV Losartan + ABT-627</b>													
<b>(ml)</b>													
präH	24	26	24	26	19	28	22	28	21	30	<b>25</b>	1	3
5' postH	11	16	12	14	11	15	11	13	9	15	<b>13</b>	1	2 *
30' postH	14	15	14	17	13	15	11	15	13	16	<b>14</b>	1	2 *
60' postH	16	13	16	18	13	17	13	17	13	18	<b>15</b>	1	2 *
60' postR	22	26	26	24	20	28	21	25	19	25	<b>24</b>	1	3
<b>SVI Kontrolle</b>													
<b>(ml/m<sup>2</sup>)</b>													
<b>Schlagvolumenindex</b>													
präH	44	25	35	40	36	55	35	45	39	42	<b>40</b>	2	8
5' postH	27	15	20	36	15	35	22	20	21	28	<b>24</b>	2	7 *
30' postH	24	14	21	30	17	34	24	22	22	29	<b>24</b>	2	6 *
60' postH	23	15	24	31	18	35	22	22	20	29	<b>24</b>	2	6 *
60' postR	43	21	38	56	37	46	36	48	35	39	<b>40</b>	3	9
<b>SVI Losartan</b>													
<b>(ml/m<sup>2</sup>)</b>													
präH	54	44	38	44	33	49	37	45	38	32	<b>41</b>	2	7
5' postH	28	27	24	34	13	30	24	21	20	25	<b>25</b>	2	6 *
30' postH	26	26	23	34	16	35	24	20	21	26	<b>25</b>	2	6 *
60' postH	29	26	26	33	18	33	24	22	23	28	<b>26</b>	2	5 *
60' postR	52	44	35	48	30	51	37	43	37	40	<b>42</b>	2	7
<b>SVI ABT-627</b>													
<b>(ml/m<sup>2</sup>)</b>													
präH	45	41	34	44	33	59	36	40	31	42	<b>41</b>	3	8
5' postH	25	17	18	19	15	35	17	22	19	23	<b>21</b>	2	6 *
30' postH	28	19	17	21	15	33	18	21	19	24	<b>22</b>	2	5 *
60' postH	24	21	19	24	16	38	20	20	22	26	<b>23</b>	2	6 *
60' postR	43	40	32	51	27	49	33	34	35	40	<b>38</b>	2	8
<b>SVI Losartan + ABT-627</b>													
<b>(ml/m<sup>2</sup>)</b>													
präH	37	42	34	42	30	45	33	41	33	46	<b>38</b>	2	6
5' postH	17	25	17	22	18	25	17	19	14	23	<b>20</b>	1	4 *
30' postH	22	24	21	28	20	24	16	22	20	25	<b>22</b>	1	3 *
60' postH	25	21	22	29	20	28	20	25	19	27	<b>24</b>	1	4 *
60' postR	34	42	36	38	31	46	32	37	30	39	<b>37</b>	2	5

TAFEL 4: Hämodynamik

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>SVR Kontrolle</b>													
<b>Systemischer Gefäßwiderstand</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	3345	5514	3972	3200	3644	2255	4080	3716	3755	2820	<b>3630</b>	273	863
5' postH	4740	7477	4000	4514	7200	3069	5640	4371	4800	6000	<b>5181</b>	441	1395 *
30' postH	4605	8229	4281	4476	6000	3320	5093	5280	4674	4000	<b>4996</b>	427	1350 *
60' postH	4566	7500	3963	3840	5091	3148	4507	5110	4800	4216	<b>4674</b>	367	1162 *
60' postR	3223	6377	4800	2466	4094	3102	4450	3683	4000	3150	<b>3934</b>	350	1108
<b>SVR Losartan</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	2954	2208	3010	2762	3280	2087	3537	2981	3680	3543	<b>3004</b>	171	542 §
5' postH	3927	2847	3323	3746	4000	2831	5067	4181	4425	5280	<b>3963</b>	262	830 *§
30' postH	3927	2623	3371	3000	3289	2507	3569	3871	4050	3600	<b>3381</b>	169	534 *§
60' postH	3667	2922	3413	3037	3075	2560	3446	3927	3953	3360	<b>3336</b>	141	446 §
60' postR	2571	2707	4702	2839	3579	2483	3300	2678	3824	2221	<b>3090</b>	240	760 §
<b>SVR ABT-627</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	2856	3040	3778	2814	4257	2537	3771	3071	3692	3040	<b>3286</b>	174	550
5' postH	5400	4727	5778	5472	5184	2865	5460	4945	5236	5956	<b>5102</b>	274	865 *
30' postH	3861	4216	4880	4356	4178	2636	4514	4800	4333	4560	<b>4233</b>	201	636 *
60' postH	3943	3307	4800	4480	5040	2709	4629	4800	4260	4145	<b>4211</b>	230	729 *
60' postR	2892	2865	3135	2067	3491	2499	4650	2961	2693	2681	<b>2993</b>	219	694 §
<b>SVR Losartan + ABT-627</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	2615	2514	4172	3086	3498	2306	2954	2800	3113	2065	<b>2912</b>	193	610 §
5' postH	4696	3126	4889	5600	3750	3318	5175	5700	4674	4267	<b>4520</b>	283	896 *
30' postH	3600	2765	4067	3533	3106	3429	3800	3600	4029	3062	<b>3499</b>	134	422 *§
60' postH	3300	2810	3714	3120	2724	2232	3349	3158	3641	2612	<b>3066</b>	148	469 §
60' postR	2700	2366	2850	2543	3019	2185	2663	2468	3127	1914	<b>2584</b>	118	372 *§
<b>PVR Kontrolle</b>													
<b>Pulmonaler Gefäßwiderstand</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	509	778	414	291	444	405	384	348	387	360	<b>432</b>	43	135
5' postH	660	831	480	286	600	433	360	343	343	480	<b>482</b>	54	171
30' postH	649	914	519	389	686	440	410	320	505	400	<b>523</b>	57	179 *
60' postH	644	700	447	300	509	433	410	387	505	454	<b>479</b>	38	119
60' postR	514	823	480	230	376	443	500	372	547	413	<b>470</b>	49	154
<b>PVR Losartan</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	369	416	381	329	400	383	337	426	600	457	<b>410</b>	24	77
5' postH	582	391	492	351	1143	431	467	310	750	288	<b>520</b>	82	258
30' postH	436	447	571	323	889	480	369	310	525	429	<b>478</b>	53	166
60' postH	600	470	533	343	675	427	492	291	494	480	<b>480</b>	35	112
60' postR	343	391	588	304	505	455	471	383	610	358	<b>441</b>	33	104
<b>PVR ABT-627</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	334	360	400	331	362	309	343	318	406	256	<b>342</b>	14	44
5' postH	360	364	356	384	480	310	480	436	509	444	<b>412</b>	21	66
30' postH	313	389	320	533	356	400	343	400	333	400	<b>379</b>	20	64
60' postH	400	373	424	400	240	309	286	480	420	364	<b>370</b>	23	72
60' postR	369	348	348	267	393	329	500	343	322	312	<b>353</b>	20	62
<b>PVR Losartan + ABT-627</b>													
(dyn·s·cm <sup>-5</sup> )													
präH	322	343	628	419	325	405	332	327	450	307	<b>386</b>	31	98
5' postH	522	335	889	533	375	353	525	400	884	533	<b>535</b>	64	201 *
30' postH	424	313	600	467	494	571	533	320	514	414	<b>465</b>	31	98 *
60' postH	350	293	571	480	454	379	447	253	414	776	<b>442</b>	47	149
60' postR	400	304	570	287	387	338	413	304	436	314	<b>375</b>	27	86
<b>HF Kontrolle</b>													
<b>Herzfrequenz-10-Punkte-Verlauf</b>													
(1/min)													
präH	94	95	87	91	97	92	74	71	93	103	<b>90</b>	3	10
0'H	119	84	101	92	102	116	71	89	109	90	<b>97</b>	5	15
5'H	81	103	74	98	94	141	98	74	88	56	<b>91</b>	7	23
15'H	84	95	77	75	98	104	89	77	91	59	<b>85</b>	4	13
30'H	85	88	83	76	98	84	95	76	92	60	<b>84</b>	3	11
60'H	89	98	95	68	100	91	96	77	96	66	<b>87</b>	4	13
5'R	90	106	90	84	95	123	97	70	88	78	<b>92</b>	5	15
15'R	122	110	106	98	113	140	101	87	126	101	<b>110</b>	5	15 *
30'R	112	93	91	86	110	98	83	73	116	90	<b>95</b>	4	14
60'R	98	103	79	82	80	83	73	73	90	87	<b>85</b>	3	10
<b>HF Losartan</b>													
(1/min)													
präH	84	110	84	96	118	77	83	81	86	112	<b>93</b>	5	15
0'H	88	116	96	99	120	96	93	98	101	77	<b>98</b>	4	12
5'H	64	95	82	70	89	67	78	77	83	63	<b>77</b>	3	11
15'H	59	92	93	82	89	71	86	88	83	57	<b>80</b>	4	13
30'H	63	92	94	84	93	74	90	77	79	54	<b>80</b>	4	13
60'H	71	99	95	89	96	77	89	78	77	62	<b>83</b>	4	12
5'R	74	111	90	108	137	81	99	93	108	65	<b>97</b>	7	21
15'R	102	125	99	92	143	75	116	133	127	101	<b>111</b>	7	21
30'R	84	113	78	129	125	74	99	92	92	99	<b>99</b>	6	19
60'R	89	116	78	87	105	66	87	90	90	95	<b>90</b>	4	13

TAFEL 5: Hämodynamik

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>HF ABT-627</b>													
<i>noch Herzfrequenz-10-Punkte-Verlauf</i>													
<i>(1/min)</i>													
präH	91	90	79	84	100	70	85	88	105	99	<b>89</b>	3	11
0'H	91	105	105	103	112	103	84	95	124	105	<b>103</b>	4	11 *
5'H	86	106	85	66	93	132	119	78	98	61	<b>92</b>	7	22
15'H	88	107	79	74	89	118	121	78	95	65	<b>91</b>	6	19
30'H	89	103	83	66	94	106	122	82	99	64	<b>91</b>	6	18
60'H	91	112	88	66	101	117	110	84	104	70	<b>94</b>	6	18
5'R	100	124	89	87	126	111	116	119	103	86	<b>106</b>	5	15
15'R	158	108	108	143	150	121	116	168	117	137	<b>132</b>	7	22 *
30'R	126	110	90	90	120	89	108	113	144	109	<b>110</b>	6	18 *
60'R	106	88	91	82	123	81	86	120	135	108	<b>102</b>	6	19
<b>HF Losartan + ABT-627</b>													
<i>(1/min)</i>													
präH	107	87	106	88	108	101	97	84	107	110	<b>99</b>	3	10 §
0'H	101	106	105	92	114	119	104	95	94	99	<b>103</b>	3	9
5'H	69	93	79	66	93	75	100	63	73	60	<b>77</b>	4	14 *
15'H	90	97	80	80	96	94	104	73	72	59	<b>84</b>	4	14
30'H	78	96	86	70	93	85	107	69	74	62	<b>82</b>	4	14
60'H	99	100	90	77	100	110	111	74	80	79	<b>92</b>	4	14
5'R	117	107	101	79	128	115	105	82	108	101	<b>104</b>	5	15
15'R	134	115	113	130	139	118	123	93	133	139	<b>123</b>	4	14 *
30'R	116	110	101	96	125	105	111	95	114	116	<b>109</b>	3	10 *§
60'R	123	93	111	96	127	116	104	105	113	115	<b>110</b>	3	11 *
<b>MAP Kontrolle</b>													
<i>(mmHg)</i>													
<b>MAD-10-Punkte-Verlauf</b>													
präH	97	91	97	89	88	90	92	96	96	96	<b>93</b>	1	4
0'H	97	97	96	88	86	88	93	75	83	84	<b>89</b>	2	7
5'H	78	89	55	75	65	82	91	55	68	69	<b>73</b>	4	13 *
15'H	78	80	52	75	58	75	90	53	64	65	<b>69</b>	4	13 *
30'H	71	73	57	62	62	78	89	62	71	59	<b>68</b>	3	10 *
60'H	74	73	67	61	64	80	83	64	75	61	<b>70</b>	2	8 *
5'R	96	92	69	88	77	91	102	81	81	86	<b>86</b>	3	10
15'R	138	107	97	96	120	112	117	100	147	107	<b>114</b>	5	17 *
30'R	109	99	95	88	100	88	91	87	108	90	<b>96</b>	3	8
60'R	97	98	106	80	88	89	91	91	99	83	<b>92</b>	2	8
<b>MAP Losartan</b>													
<i>(mmHg)</i>													
präH	86	84	86	90	86	64	85	78	92	92	<b>84</b>	3	8
0'H	70	71	79	86	47	61	82	75	66	55	<b>69</b>	4	12 §
5'H	56	52	51	65	33	33	72	57	58	52	<b>53</b>	4	12 *§
15'H	52	58	56	68	32	45	73	55	53	37	<b>53</b>	4	13 *§
30'H	52	48	56	65	33	47	55	47	50	33	<b>49</b>	3	10 *§
60'H	52	48	68	62	36	46	56	49	50	41	<b>51</b>	3	9 *§
5'R	87	76	73	67	71	48	82	80	78	49	<b>71</b>	4	13
15'R	120	94	95	87	98	61	108	94	109	82	<b>95</b>	5	16 §
30'R	92	76	88	104	87	65	85	73	97	66	<b>83</b>	4	13
60'R	78	97	100	88	83	65	81	78	94	66	<b>83</b>	4	12
<b>MAP ABT-627</b>													
<i>(mmHg)</i>													
präH	101	84	88	75	100	83	90	90	99	88	<b>90</b>	3	8
0'H	84	77	73	85	68	84	86	78	87	84	<b>81</b>	2	6
5'H	85	67	60	59	52	80	93	64	70	63	<b>69</b>	4	13 *
15'H	82	59	56	58	51	78	85	62	67	56	<b>65</b>	4	12 *
30'H	71	62	56	46	46	72	81	63	68	55	<b>62</b>	4	11 *§
60'H	71	62	63	52	52	78	79	60	69	56	<b>64</b>	3	10 *§
5'R	126	61	73	72	67	77	90	88	98	89	<b>84</b>	6	19
15'R	133	84	98	98	122	92	100	110	93	121	<b>105</b>	5	16 *
30'R	92	84	76	67	88	81	92	84	129	82	<b>88</b>	5	16
60'R	91	72	74	64	82	77	88	90	94	85	<b>82</b>	3	10 *
<b>MAP Losartan + ABT-627</b>													
<i>(mmHg)</i>													
präH	77	74	76	84	89	78	88	81	91	79	<b>82</b>	2	6 §
0'H	64	71	45	63	57	65	93	82	46	66	<b>65</b>	5	15 §
5'H	38	54	37	58	47	32	63	54	33	46	<b>46</b>	3	11 *§
15'H	53	50	37	55	44	44	63	49	33	37	<b>46</b>	3	9 *§
30'H	49	47	42	53	41	41	56	41	37	36	<b>44</b>	2	7 *§
60'H	65	51	44	56	40	55	58	45	45	42	<b>50</b>	3	8 *§
5'R	79	68	53	67	81	60	60	56	62	61	<b>65</b>	3	9 *§
15'R	103	89	74	95	89	79	79	76	103	87	<b>87</b>	3	11 §
30'R	81	58	71	71	82	79	73	75	86	65	<b>74</b>	3	9 §
60'R	81	59	77	76	80	79	76	74	80	63	<b>74</b>	2	7 §

TAFEL 6: Hämodynamik

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>MAP Kontrolle</b>													
<b>prozentualer MAD-10-Punkte-Verlauf</b>													
(%)													
präH	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>		0
0'H	100	107	99	99	98	98	101	79	86	88	<b>95</b>	3	8
5'H	80	98	57	84	74	91	99	58	71	72	<b>78</b>	5	15 *
15'H	80	88	54	84	66	83	98	55	67	68	<b>74</b>	5	15 *
30'H	73	80	58	70	70	87	97	65	74	61	<b>73</b>	4	12 *
60'H	76	80	69	69	73	89	90	67	78	64	<b>75</b>	3	9 *
5'R	99	101	71	99	88	101	111	85	84	90	<b>93</b>	4	11
15'R	142	117	100	108	136	124	127	105	153	111	<b>122</b>	5	17 *
30'R	112	109	98	99	114	98	99	91	113	94	<b>103</b>	3	8
60'R	99	108	109	90	99	98	98	95	103	86	<b>99</b>	2	7
<b>MAP Losartan</b>													
(%)													
präH	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>		0
0'H	81	85	91	96	54	95	96	96	72	60	<b>83</b>	5	16
5'H	65	62	59	72	39	52	85	73	63	57	<b>63</b>	4	13 *
15'H	60	69	65	76	37	70	86	71	58	40	<b>63</b>	5	15 *
30'H	60	57	65	72	39	73	65	60	54	36	<b>58</b>	4	13 *
60'H	60	57	78	69	42	72	66	63	54	45	<b>61</b>	4	12 *
5'R	101	90	85	74	83	75	96	103	85	54	<b>85</b>	5	15
15'R	139	112	110	96	114	95	126	120	118	90	<b>112</b>	5	15
30'R	107	90	102	116	102	102	100	94	105	72	<b>99</b>	4	12
60'R	91	115	116	98	97	102	95	99	102	72	<b>99</b>	4	12
<b>MAP ABT-627</b>													
(%)													
präH	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>		0
0'H	83	92	83	114	68	101	96	87	88	95	<b>91</b>	4	12
5'H	84	80	68	79	52	96	103	71	71	72	<b>78</b>	5	15 *
15'H	81	70	64	78	51	93	94	69	68	63	<b>73</b>	4	14 *
30'H	70	74	64	62	46	86	90	70	68	63	<b>69</b>	4	12 *
60'H	70	74	72	70	52	94	88	66	70	64	<b>72</b>	4	12 *
5'R	125	73	83	97	67	93	100	98	98	101	<b>93</b>	5	16
15'R	132	100	111	131	122	110	111	122	94	137	<b>117</b>	4	12 *
30'R	91	100	86	90	88	98	102	93	130	93	<b>97</b>	4	13
60'R	90	86	84	86	82	93	98	100	95	96	<b>91</b>	2	6 *
<b>MAP Losartan + ABT-627</b>													
(%)													
präH	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>		0
0'H	82	96	59	75	64	83	106	101	51	84	<b>80</b>	6	18
5'H	49	72	49	69	53	41	72	67	36	58	<b>57</b>	4	13 *§
15'H	69	68	49	65	49	56	71	60	36	47	<b>57</b>	4	11 *§
30'H	64	64	55	63	46	53	64	51	41	46	<b>54</b>	3	9 *§
60'H	84	68	58	67	45	70	66	55	50	53	<b>61</b>	4	12 *§
5'R	103	92	70	80	91	77	68	69	69	77	<b>79</b>	4	12 *
15'R	134	120	97	113	100	101	89	94	113	110	<b>107</b>	4	13
30'R	105	78	93	85	92	101	83	93	95	82	<b>91</b>	3	9 §
60'R	105	80	101	90	89	101	86	91	88	80	<b>91</b>	3	9

TAFEL 7: Hormone

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>ET Kontrolle</b>													
<b>Endothelin-1</b>													
(pg/ml)													
präH	1,5	1,4	1,7	1,7	1,5	1,5	1,6	1,4	1,3	1,7	1,5	0,0	0,1
60' postH	1,6	2,0	2,0	1,7	1,7	1,6	1,8	1,3	1,7	2,0	1,7	0,1	0,2 *
60' postR	1,3	1,6	1,8	1,7	1,6	1,6	1,6	1,5	1,9	1,9	1,6	0,1	0,2 *
<b>ET Losartan</b>													
(pg/ml)													
präH	1,5	1,5	1,9	1,8	1,4	1,5	1,6	1,3	1,4	1,3	1,5	0,1	0,2
60' postH	1,8	1,6	1,7	1,7	2,4	1,4	2,0	1,7	1,8	1,6	1,8	0,1	0,3
60' postR	1,9	1,9	1,8	1,6	1,8	1,7	1,8	1,5	1,6	1,8	1,7	0,0	0,1 *
<b>ET ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	1,9	2,2	1,7	2,5	3,1	2,2	2,2	2,0	2,2	1,9	2,2	0,1	0,4 \$
60' postH	2,4	2,2	2,2	2,8	4,1	2,6	2,7	4,2	2,6	2,8	2,8	0,2	0,7 *\$
60' postR	2,3	2,4	2,4	3,0	3,2	1,8	2,6	4,0	2,7	2,2	2,6	0,2	0,6 *\$
<b>ET Losartan + ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	2,4	2,6	2,3	2,1	2,1	2,0	2,9	1,7	2,3	2,5	2,3	0,1	0,3 \$
60' postH	2,8	2,6	2,5	2,3	2,5	2,8	2,7	2,2	2,4	2,8	2,6	0,1	0,2 *\$
60' postR	2,7	2,4	2,5	2,2	2,7	2,7	2,6	2,3	2,5	2,9	2,6	0,1	0,2 *\$
<b>ANP Kontrolle</b>													
<b>Atriales Natriuretisches Peptid</b>													
(pg/ml)													
präH	35	40	35	50	30	75	55	45	30	60	46	5	15
60' postH	25	25	30	30	35	40	25	30	30	40	31	2	6 *
60' postR	40	55	35	55	70	75	55	35	55	50	53	4	13
<b>ANP Losartan</b>													
(pg/ml)													
präH	40	40	45	50	35	50	40	45	50	30	43	2	7
60' postH	25	30	40	30	25	40	25	40	20	30	31	2	7 *
60' postR	45	35	65	30	35	45	40	50	55	45	45	3	10
<b>ANP ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	20	40	75	65	65	45	45	50	40	25	47	6	18
60' postH	25	40	50	45	45	40	35	45	20	40	39	3	9 \$
60' postR	35	30	60	75	40	80	40	50	30	40	48	6	18
<b>ANP Losartan + ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	40	45	35	65	55	65	40	40	55	40	48	4	11
60' postH	30	35	40	40	50	40	35	45	60	35	41	3	9 \$
60' postR	30	40	50	55	50	55	40	35	40	40	44	3	9 \$
<b>PRA Kontrolle</b>													
<b>Plasmareninaktivität</b>													
(ngAl·ml <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )													
präH	11,2	3,5	12,2	6	7,8	4,2	3,7	5,8	7,4	11,6	7,3	1,0	3,3
60' postH	10,7	9,6	39,2	4,5	32	17,4	8,7	15	36,4	20,4	19,4	3,9	12,3 *
60' postR	6,5	5	10,5	4,5	7,8	3	7,2	10	11,1	7,5	7,3	0,8	2,7
<b>PRA Losartan</b>													
(ngAl·ml <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )													
präH	35,6	29,8	14,7	37,8	69,2	25,7	23,2	20,9	15,8	71,6	34,4	6,5	20,4 \$
60' postH	128	130	77,6	32,8	65,5	89,9	74,4	86,4	85,2	137,6	90,7	10,3	32,7 *\$
60' postR	88	34	16	14	50,4	19,1	20,1	27,3	32,2	67,6	36,9	7,8	24,5 \$
<b>PRA ABT-627</b>													
(ngAl·ml <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )													
präH	9,5	7	3,3	3,3	19,6	3,8	3,8	8,7	4,7	9,4	7,3	1,6	5,0
60' postH	15,7	19,2	17,6	8,2	48	21,9	14,4	24,4	26,3	25,1	22,1	3,4	10,7 *
60' postR	9,5	6	6,3	5,3	25,7	9,7	8,5	22,7	13	22,4	12,9	2,5	7,7 *\$
<b>PRA Losartan + ABT-627</b>													
(ngAl·ml <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )													
präH	131,2	26,1	44,8	53,2	71,6	20,7	15,7	12,2	44,4	52,4	47,2	11,1	35,1 \$
60' postH	94,4	74	150	51,6	150	137,6	128	71,2	150	150	115,7	12,3	38,9 *\$
60' postR	83,2	50,8	54	53,2	113,5	29,3	52,8	46	106,4	99,6	68,9	9,2	29,2 \$
<b>All Kontrolle</b>													
<b>Angiotensin II</b>													
(pg/ml)													
präH	7,2	7,3	15,3	10,7	10,8	4,6	5,7	6,5	9,3	12,2	9	1	3
5' postH	16,9	14,2	26,9	17,1	26,9	12,4	8,7	18,9	73,5	27,6	24	6	18 *
60' postH	7,6	21,7	42,4	9,6	99,1	14,9	11,2	22,1	32	22,5	28	9	27 *
60' postR	7,9	7,8	11,8	6,8	12,1	3,5	10,5	12,9	13,3	10	10	1	3
<b>All Losartan</b>													
(pg/ml)													
präH	51,9	24,5	17,6	62,4	103,3	50,2	32,2	23,9	20,6	72,5	46	9	29 \$
5' postH	167,9	86,4	89,8	78,8	91,7	89,9	43,5	55,1	58,9	89,9	85	11	34 *\$
60' postH	254	111	116,1	62,9	171,5	213,9	104,1	77,8	166,5	159,3	144	19	60 *\$
60' postR	136,8	41,9	17,9	22,7	65,5	40,8	25,3	23,6	19,8	72,8	47	12	37 \$
<b>All ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	11,1	5,8	4,7	7,4	19,2	5,7	6,4	5,5	7,4	10,3	8	1	4
5' postH	20,4	24,9	23,7	21,7	45,4	17,5	12,8	20,4	59,4	38,5	28	5	15 *
60' postH	16,2	20,4	27,7	23,6	97,4	25,3	19,6	53,1	57,9	32,9	37	8	25 *
60' postR	9,4	7	6,7	4,1	23,8	17,6	9,1	19,1	14,8	22,6	13	2	7 *
<b>All Losartan + ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	137,4	40,2	73,8	106	73,4	23,1	16,6	15,8	45,7	49,1	58	13	40 \$
5' postH	300	141,2	215,1	85,9	300	294,1	53,9	46,9	365	200,2	200	36	114 *\$
60' postH	453	418,4	333,9	95,4	300	248,4	235	106,1	413	300	290	39	123 *\$
60' postR	110,9	125,8	79,1	95,4	159,4	29,8	72,7	55,3	107,8	138,4	97	12	39 *\$

TAFEL 8: Hormone

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>PAC Kontrolle</b>													
<b>(pg/ml) Aldosteron</b>													
präH	45	102	167	357	96	90	44	294	220	226	<b>164</b>	34	107
60' postH	734	959	804	720	1084	611	308	1465	1328	1387	<b>940</b>	119	375 *
60' postR	123	170	278	208	263	159	83	501	430	379	<b>259</b>	44	138 *
<b>PAC Losartan</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	64	53	31	80	96	66	30	78	27	54	<b>58</b>	7	23 §
60' postH	1145	325	259	336	390	518	329	838	520	766	<b>543</b>	91	287 *§
60' postR	231	65	92	66	142	249	67	155	97	169	<b>133</b>	21	68 *§
<b>PAC ABT-627</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	50	74	43	118	193	171	34	105	97	232	<b>112</b>	21	67
60' postH	807	604	468	590	1205	787	352	1120	948	1328	<b>821</b>	103	326 *
60' postR	226	219	199	172	658	694	140	241	472	558	<b>358</b>	68	214 *
<b>PAC Losartan + ABT-627</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	100	33	39	42	38	70	29	64	48	56	<b>52</b>	7	21 §
60' postH	714	336	365	449	550	321	79	780	425	970	<b>499</b>	82	260 *§
60' postR	202	132	86	181	117	123	43	174	75	232	<b>137</b>	19	60 *§
<b>A Kontrolle</b>													
<b>(pg/ml) Adrenalin</b>													
präH	164	173	134	191	134	48	52	73	270	102	<b>134</b>	22	69
5' postH	416	414	304	116	304	70	202	554	419	243	<b>304</b>	48	151 *
60' postH	592	342	407	267	817	50	356	198	584	651	<b>426</b>	74	233 *
60' postR	210	152	148	306	192	36	183	169	243	149	<b>179</b>	22	70 *
<b>A Losartan</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	89	173	75	238	110	86	114	86	62	72	<b>114</b>	17	54
5' postH	194	604	373	187	847	373	228	373	226	546	<b>374</b>	72	227 *
60' postH	198	749	401	166	1847	80	103	80	282	104	<b>429</b>	170	537 *
60' postR	45	208	177	268	208	163	163	163	146	173	<b>163</b>	20	63 *
<b>A ABT-627</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	166	147	154	151	184	113	199	326	268	191	<b>190</b>	20	63
5' postH	156	96	144	310	250	139	272	150	200	91	<b>181</b>	24	75
60' postH	247	173	180	445	359	221	180	190	509	172	<b>268</b>	39	125
60' postR	172	168	154	160	265	61	216	290	452	254	<b>219</b>	33	102
<b>A Losartan + ABT-627</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	302	108	116	354	274	315	223	251	228	332	<b>250</b>	27	85 §
5' postH	202	101	64	264	179	173	102	183	114	114	<b>156</b>	19	59 *
60' postH	377	214	146	323	350	343	158	161	245	154	<b>247</b>	29	93
60' postR	318	208	150	268	399	261	215	322	339	238	<b>272</b>	23	74 §
<b>NA Kontrolle</b>													
<b>(pg/ml) Noradrenalin</b>													
präH	261	322	91	379	284	110	103	71	330	125	<b>208</b>	37	118
5' postH	297	432	247	381	247	149	242	131	183	161	<b>247</b>	31	100
60' postH	262	307	135	336	379	155	240	111	335	306	<b>257</b>	30	94
60' postR	182	273	166	367	286	79	284	75	213	145	<b>207</b>	30	95
<b>NA Losartan</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	298	160	179	346	341	98	151	121	167	150	<b>201</b>	29	92
5' postH	250	165	168	313	139	168	167	46	122	148	<b>169</b>	23	71 §
60' postH	231	325	97	375	505	118	116	148	93	85	<b>209</b>	46	146
60' postR	114	194	159	388	291	52	102	136	125	119	<b>168</b>	32	10
<b>NA ABT-627</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	58	213	139	135	154	90	138	212	205	128	<b>147</b>	16	51
5' postH	193	321	267	77	804	64	306	453	389	253	<b>313</b>	67	212 *
60' postH	443	206	261	144	1320	150	128	681	455	261	<b>405</b>	116	366 *
60' postR	109	127	156	130	203	58	163	195	189	250	<b>158</b>	17	55
<b>NA Losartan + ABT-627</b>													
<b>(pg/ml)</b>													
präH	58	87	102	214	137	200	287	247	130	151	<b>161</b>	23	74
5' postH	251	190	339	234	497	131	425	564	230	186	<b>305</b>	46	146 *
60' postH	247	293	326	438	730	128	314	297	431	231	<b>344</b>	52	163 *
60' postR	133	115	179	148	94	191	113	335	165	114	<b>159</b>	22	70



TAFEL 9: Hormone

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>Antidiuretisches Hormon</b>													
<b>ADH Kontrolle</b>													
(pg/ml)													
präH	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	<b>0,2</b>		0
5' postH	27,4	11,6	23,1	23,1	23,1	0,7	8,8	45,4	39,8	27,8	<b>23,1</b>	4	14 *
60' postH	15,3	7,3	13,8	12,4	18,6	0,5	9,1	14,4	22,3	19,7	<b>13,3</b>	2	6 *
60' postR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	<b>0,2</b>		0
<b>ADH Losartan</b>													
(pg/ml)													
präH	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	<b>0,2</b>		0,0
5' postH	44,3	19,6	29,2	25,2	41,3	29,2	25,4	33,2	21,5	48,5	<b>31,7</b>	3,1	9,9 *
60' postH	20,8	14,5	11,3	12,4	19,3	0,2	24,4	17,4	12,1	10,6	<b>14,3</b>	2,1	6,7 *
60' postR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	<b>0,2</b>		0,0
<b>ADH ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	<b>0,2</b>		0,0
5' postH	50,5	35,4	71,9	110	66,1	0,64	2,7	80	49,8	44,3	<b>51,1</b>	10,6	33,6 *\$
60' postH	36,5	6,6	7,6	32,2	35,3	0,2	2,6	61,2	16	23,5	<b>22,2</b>	6,1	19,3 *
60' postR	0,2	0,2	0,2	1,2	0,2	0,2	0,2	3,7	0,2	0,2	<b>0,7</b>	0,4	1,1
<b>ADH Losartan + ABT-627</b>													
(pg/ml)													
präH	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,79	0,2	<b>0,3</b>	0,1	0,2
5' postH	98	41,2	54,3	85,8	33	19,6	74,4	80,2	80	47,6	<b>61,4</b>	8,2	25,8 *\$
60' postH	39,5	26,6	12,3	38,5	29,1	1	11,8	30	31,5	30	<b>25,0</b>	4,0	12,5 *\$
60' postR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,6	0,2	0,2	0,8	0,5	0,2	<b>0,3</b>	0,1	0,2

TAFEL 10: Elektrolyte und Renale Exkretion

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>V Kontrolle</b>													
<b>Urinausscheidungsrate</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	83	48	24	65	132	65	21	46	67	9	<b>56</b>	11	36
60' postH	21	16	9	21	26	93	14	10	9	12	<b>23</b>	8	25 *
60' postR	89	115	51	66	65	151	90	30	138	46	<b>84</b>	13	40
<b>V Losartan</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	120	179	107	148	11	101	70	142	84	132	<b>109</b>	15	47 §
60' postH	16	18	29	23	0	19	10	11	13	5	<b>14</b>	3	8 *
60' postR	94	89	97	189	164	45	44	123	107	91	<b>104</b>	14	46
<b>V ABT-627</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	105	52	24	45	58	13	21	34	27	18	<b>40</b>	9	27
60' postH	7	30	6	6	10	13	15	7	13	11	<b>12</b>	2	7 *
60' postR	135	121	28	49	32	40	97	154	86	51	<b>79</b>	15	46 *
<b>V Losartan + ABT-627</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	55	137	26	31	84	142	39	119	111	39	<b>78</b>	14	46
60' postH	24	17	1	6	6	21	9	3	9	5	<b>10</b>	2	8 *§
60' postR	66	66	43	34	107	51	41	79	92	73	<b>65</b>	7	24
<b>GFR Kontrolle</b>													
<b>Glomeruläre Filtrationsrate</b>													
( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	4,6	3,4	2,7	3,0	3,8	4,7	2,7	3,4	4,6	4,0	<b>3,7</b>	0,2	0,8
60' postH	4,7	4,1	2,5	4,0	3,1	4,0	3,1	3,2	2,3	3,9	<b>3,5</b>	0,2	0,8
60' postR	5,5	4,1	5,2	4,0	4,7	4,5	3,2	4,1	4,5	4,1	<b>4,4</b>	0,2	0,6 *
<b>GFR Losartan</b>													
( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	4,9	3,4	5,4	3,9	3,7	4,0	3,0	3,4	3,7	4,9	<b>4,0</b>	0,2	0,8
60' postH	3,0	2,3	3,0	4,6	0,5	2,4	2,5	2,1	1,8	0,2	<b>2,2</b>	0,4	1,3 *§
60' postR	4,0	4,6	6,6	3,6	3,6	4,3	3,4	4,2	4,7	3,2	<b>4,2</b>	0,3	1,0
<b>GFR ABT-627</b>													
( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	4,2	3,4	3,1	2,8	3,3	3,7	2,8	4,5	3,6	3,6	<b>3,5</b>	0,2	0,5
60' postH	4,7	4,4	2,3	2,7	2,8	3,9	3,4	2,8	3,8	3,3	<b>3,4</b>	0,2	0,8
60' postR	4,9	4,3	2,5	3,4	3,3	4,2	3,2	3,8	3,7	3,9	<b>3,7</b>	0,2	0,7 §
<b>GFR Losartan + ABT-627</b>													
( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	4,0	3,2	3,3	2,7	4,0	4,2	2,9	3,7	3,1	3,5	<b>3,5</b>	0,2	0,5
60' postH	2,6	2,4	0,3	3,0	0,4	2,6	0,9	0,5	0,3	0,5	<b>1,3</b>	0,4	1,1 *§
60' postR	4,8	4,0	2,6	3,1	3,6	4,2	3,4	3,7	2,5	2,8	<b>3,5</b>	0,2	0,7
<b>U<sub>Na</sub>V Kontrolle</b>													
<b>Natriumexkretion</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	0,3	0,4	0,1	0,1	0,3	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	<b>0,2</b>	0,0	0,1
60' postH	0,5	0,4	0,1	0,3	0,1	0,4	0,2	0,1	0,4	0,4	<b>0,3</b>	0,0	0,2
60' postR	7,9	6,8	0,9	3,4	2,5	1,8	4,0	0,5	1,9	2,5	<b>3,2</b>	0,8	2,4 *
<b>U<sub>Na</sub>V Losartan</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	0,2	1,9	2,2	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	1,8	0,7	<b>0,8</b>	0,3	0,8
60' postH	0,2	0,2	0,1	0,4	0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,0	<b>0,1</b>	0,0	0,1 *§
60' postR	11,8	7,3	4,0	15,8	9,9	0,2	2,5	10,0	12,7	12,1	<b>8,6</b>	1,6	5,0 *§
<b>U<sub>Na</sub>V ABT-627</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	0,3	0,3	0,5	3,4	0,5	0,3	0,2	0,2	1,5	0,2	<b>0,7</b>	0,3	1,0
60' postH	0,2	0,3	0,1	0,3	0,3	0,5	0,6	0,1	1,5	0,2	<b>0,4</b>	0,1	0,4
60' postR	11,5	5,6	0,5	7,3	2,0	0,8	2,7	7,6	4,7	1,0	<b>4,4</b>	1,1	3,4 *
<b>U<sub>Na</sub>V Losartan + ABT-627</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	0,5	0,7	0,2	0,5	0,6	0,3	0,1	2,7	0,6	0,1	<b>0,6</b>	0,2	0,8 §
60' postH	0,6	0,4	0,1	0,8	0,1	0,3	0,1	0,2	0,1	0,1	<b>0,3</b>	0,1	0,2
60' postR	9,0	5,2	3,3	4,0	16,1	2,7	1,4	12,3	10,1	7,6	<b>7,2</b>	1,5	4,7 *
<b>FE<sub>Na</sub> Kontrolle</b>													
<b>Fraktionelle Natriumexkretion</b>													
(%)													
präH	0,04	0,09	0,01	0,03	0,05	0,04	0,04	0,02	0,04	0,04	<b>0,04</b>	0,01	0,02
60' postH	0,07	0,07	0,02	0,06	0,02	0,06	0,04	0,03	0,13	0,08	<b>0,06</b>	0,01	0,03
60' postR	1,01	1,15	0,12	0,63	0,37	0,28	0,89	0,08	0,29	0,41	<b>0,52</b>	0,12	0,38 *
<b>FE<sub>Na</sub> Losartan</b>													
(%)													
präH	0,02	0,38	0,28	0,07	0,05	0,01	0,02	0,05	0,32	0,10	<b>0,13</b>	0,04	0,14
60' postH	0,04	0,06	0,03	0,05	0,13	0,02	0,01	0,02	0,07	0,04	<b>0,05</b>	0,01	0,03
60' postR	2,11	1,12	0,45	2,93	1,98	0,03	0,52	1,66	1,87	2,75	<b>1,54</b>	0,31	0,98 *§
<b>FE<sub>Na</sub> ABT-627</b>													
(%)													
präH	0,05	0,06	0,12	0,89	0,10	0,05	0,05	0,02	0,29	0,03	<b>0,17</b>	0,08	0,27
60' postH	0,03	0,04	0,04	0,08	0,07	0,08	0,11	0,04	0,27	0,03	<b>0,08</b>	0,02	0,07
60' postR	1,71	0,89	0,14	1,68	0,42	0,12	0,55	1,39	0,87	0,18	<b>0,80</b>	0,20	0,62 *
<b>FE<sub>Na</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(%)													
präH	0,08	0,15	0,05	0,12	0,10	0,06	0,03	0,49	0,13	0,02	<b>0,12</b>	0,04	0,14 §
60' postH	0,15	0,11	0,24	0,20	0,29	0,07	0,05	0,22	0,30	0,10	<b>0,17</b>	0,03	0,09 §
60' postR	1,28	0,91	0,91	0,94	3,29	0,46	0,28	2,30	2,86	1,92	<b>1,52</b>	0,32	1,03 *§

TAFEL 11: Elektrolyte und Renale Exkretion

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>U<sub>K</sub>V Kontrolle</b>													
<b>Kaliumexkretion</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	0,4	0,4	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	<b>0,3</b>	0,0	0,1
60' postH	1,7	1,6	0,5	1,8	0,6	0,2	0,9	1,7	1,0	1,0	<b>1,1</b>	0,2	0,6 *
60' postR	4,5	5,1	3,5	8,5	3,2	3,4	3,6	5,7	6,3	4,3	<b>4,8</b>	0,5	1,7 *
<b>U<sub>K</sub>V Losartan</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	1,2	1,6	2,1	0,3	1,0	0,5	0,3	1,7	1,9	1,0	<b>1,1</b>	0,2	0,7 §
60' postH	1,4	0,2	0,5	1,6	0,2	0,4	0,2	0,1	0,1	0,0	<b>0,5</b>	0,3	0,6 §
60' postR	8,6	5,6	5,0	7,3	6,0	4,0	5,0	6,9	6,1	6,1	<b>6,1</b>	0,4	1,3 *§
<b>U<sub>K</sub>V ABT-627</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	0,3	0,3	1,3	1,8	0,2	0,2	0,1	0,7	1,2	0,8	<b>0,7</b>	0,2	0,6
60' postH	1,5	1,6	0,7	1,2	0,1	0,2	0,9	0,5	1,6	0,5	<b>0,9</b>	0,2	0,6
60' postR	5,1	5,5	2,4	4,0	2,1	3,5	3,5	3,9	4,9	3,5	<b>3,8</b>	0,4	1,1 *
<b>U<sub>K</sub>V Losartan + ABT-627</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	1,2	1,9	0,3	0,1	2,0	0,9	0,4	2,3	1,0	0,8	<b>1,1</b>	0,2	0,8 §
60' postH	1,4	0,3	0,0	0,6	0,1	0,7	0,0	0,1	0,1	0,0	<b>0,3</b>	0,1	0,4 *§
60' postR	6,8	4,9	2,7	2,8	5,1	8,1	4,4	5,9	5,2	6,2	<b>5,2</b>	0,5	1,7 *
<b>U<sub>Osmo</sub>V Kontrolle</b>													
<b>Exkretion der Osmolyte</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	15,6	16,3	9,5	12,7	19,0	20,7	14,2	16,3	15,3	12,3	<b>15,2</b>	1,0	3,3
60' postH	13,0	13,7	5,4	14,5	10,0	17,4	12,4	8,5	9,8	8,6	<b>11,3</b>	1,1	3,5 *
60' postR	35,2	31,3	19,3	33,2	27,4	24,6	23,5	22,3	23,3	20,9	<b>26,1</b>	1,7	5,4 *
<b>U<sub>Osmo</sub>V Losartan</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	48,2	19,4	21,1	13,7	14,1	18,8	14,6	17,9	21,9	23,1	<b>21,3</b>	3,2	10,0
60' postH	3,9	5,0	4,7	11,7	1,3	6,7	5,7	4,3	3,0	0,8	<b>4,7</b>	1,0	3,1 *§
60' postR	18,2	33,9	27,5	57,9	39,7	21,8	24,2	38,9	43,2	41,7	<b>34,7</b>	3,8	12,0
<b>U<sub>Osmo</sub>V ABT-627</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	13,0	15,6	13,4	17,4	13,6	11,3	9,7	12,4	14,0	12,5	<b>13,3</b>	0,7	2,1
60' postH	9,9	12,4	6,4	8,7	6,5	9,3	9,7	5,1	7,6	6,6	<b>8,2</b>	0,7	2,2 *§
60' postR	38,3	30,6	17,6	30,5	20,0	16,0	18,3	29,3	21,0	20,8	<b>24,2</b>	2,3	7,4 *
<b>U<sub>Osmo</sub>V Losartan + ABT-627</b>													
( $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	15,0	22,3	15,0	13,8	17,3	17,7	11,0	19,7	22,0	11,7	<b>16,5</b>	1,3	4,0
60' postH	8,4	5,1	1,1	9,4	1,9	6,6	2,3	2,3	3,6	4,1	<b>4,5</b>	0,9	2,9 *§
60' postR	36,0	28,0	24,0	25,1	45,7	28,2	18,5	44,5	38,7	30,5	<b>31,9</b>	2,8	9,0 *
<b>C<sub>Osmo</sub> Kontrolle</b>													
<b>Osmotische Clearance</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	53	53	32	43	63	69	47	55	51	41	<b>51</b>	3	11
60' postH	44	45	18	49	34	59	41	29	33	29	<b>38</b>	4	12 *
60' postR	121	106	65	114	94	84	79	77	80	72	<b>89</b>	6	19 *
<b>C<sub>Osmo</sub> Losartan</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	161	64	72	46	48	62	48	59	73	77	<b>71</b>	11	34
60' postH	13	16	16	40	5	22	19	15	10	3	<b>16</b>	3	10 *§
60' postR	63	113	95	199	138	74	82	133	147	142	<b>119</b>	13	41 *
<b>C<sub>Osmo</sub> ABT-627</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	43	52	45	58	46	38	32	41	47	41	<b>44</b>	2	7
60' postH	34	42	22	30	22	32	33	17	26	22	<b>28</b>	2	7 *§
60' postR	132	104	60	105	69	55	61	100	72	72	<b>83</b>	8	25 *
<b>C<sub>Osmo</sub> Losartan + ABT-627</b>													
( $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ )													
präH	50	75	50	47	58	59	36	66	74	39	<b>56</b>	4	13
60' postH	29	17	4	32	6	22	8	8	12	14	<b>15</b>	3	10 *§
60' postR	124	97	83	87	159	97	63	153	133	106	<b>110</b>	10	31 *
<b>P<sub>Osmo</sub> Kontrolle</b>													
<b>Plasmaosmolarität</b>													
(mosmol/l)													
vor präH	297	303	300	296	299	299	305	299	300	301	<b>300</b>	1	3
präH	298	310	300	298	301	298	305	298	300	299	<b>301</b>	1	4
60' postH	291	294	299	292	292	293	298	291	289	293	<b>293</b>	1	3 *
60' postR	290	294	294	293	294	294	299	292	291	291	<b>293</b>	1	3 *
<b>P<sub>Osmo</sub> Losartan</b>													
(mosmol/l)													
vor präH	300	304	295	297	296	303	303	305	303	302	<b>301</b>	1	4
präH	298	304	293	299	295	304	303	301	301	301	<b>300</b>	1	4
60' postH	291	293	290	291	291	296	295	292	293	294	<b>293</b>	1	2 *
60' postR	289	293	289	291	285	294	294	293	294	292	<b>291</b>	1	3 *
<b>P<sub>Osmo</sub> ABT-627</b>													
(mosmol/l)													
vor präH	299	300	299	300	297	299	306	301	299	303	<b>300</b>	1	3
präH	297	302	297	298	297	298	301	298	298	300	<b>299</b>	1	2
60' postH	290	293	291	290	291	289	297	291	291	291	<b>291</b>	1	2 *§
60' postR	291	294	293	290	288	288	298	294	293	289	<b>292</b>	1	3 *
<b>P<sub>Osmo</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(mosmol/l)													
vor präH	298	300	297	296	295	297	303	298	298	298	<b>298</b>	1	2
präH	296	296	296	296	296	300	302	297	299	298	<b>298</b>	1	2 §
60' postH	290	291	290	288	288	292	295	292	292	290	<b>291</b>	1	2 *
60' postR	288	288	289	289	286	290	293	289	289	288	<b>289</b>	0	2 *§

TAFEL 12: Plasma-Elektrolyte

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>P<sub>Na</sub> Kontrolle</b>													
<b>Plasma-Natrium</b>													
(mmol/l)													
präH	146	146	144	140	142	139	134	139	153	146	<b>143</b>	2	5
60' postH	141	136	138	138	134	142	140	133	139	143	<b>138</b>	1	3 *
60' postR	144	143	141	138	142	144	141	142	148	148	<b>143</b>	1	3
<b>P<sub>Na</sub> Losartan</b>													
(mmol/l)													
präH	136	146	142	150	144	140	139	153	149	142	<b>144</b>	2	5
60' postH	135	138	138	147	144	138	137	140	144	137	<b>140</b>	1	4 *
60' postR	138	142	135	148	138	140	142	143	144	139	<b>141</b>	1	4
<b>P<sub>Na</sub> ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	138	150	144	134	145	148	152	143	146	147	<b>145</b>	2	5
60' postH	133	148	143	133	141	145	147	137	143	145	<b>141</b>	2	5 *
60' postR	138	145	141	131	146	145	151	142	144	147	<b>143</b>	2	5 *
<b>P<sub>Na</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	149	144	140	141	140	147	147	147	145	143	<b>144</b>	1	3
60' postH	142	140	137	136	134	141	144	143	141	139	<b>140</b>	1	3 *
60' postR	145	144	138	138	136	141	145	145	143	142	<b>142</b>	1	3 *
<b>P<sub>K</sub> Kontrolle</b>													
<b>Plasma-Kalium</b>													
(mmol/l)													
präH	3,8	3,7	3,6	3,8	3,5	3,6	3,3	4,0	4,3	3,4	<b>3,7</b>	0,1	0,3
60' postH	3,8	3,2	3,6	3,6	3,5	3,9	3,5	3,7	3,7	3,8	<b>3,6</b>	0,1	0,2
60' postR	3,2	3,4	3,5	3,3	3,5	3,1	3,2	3,7	3,6	3,5	<b>3,4</b>	0,1	0,2 *
<b>P<sub>K</sub> Losartan</b>													
(mmol/l)													
präH	3,7	3,4	4,1	3,6	3,7	4,1	3,5	4,0	3,8	3,6	<b>3,7</b>	0,1	0,2
60' postH	3,8	3,2	3,2	3,8	3,7	4,0	4,0	3,8	3,8	3,6	<b>3,7</b>	0,1	0,3
60' postR	2,6	3,2	3,2	3,6	3,9	3,8	3,3	3,3	3,1	2,5	<b>3,3</b>	0,1	0,4 *
<b>P<sub>K</sub> ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	3,5	3,8	3,8	3,4	3,5	3,9	3,8	3,6	3,6	3,6	<b>3,7</b>	0,1	0,2
60' postH	3,7	3,4	3,8	3,6	3,7	4,0	3,7	2,9	3,5	3,4	<b>3,6</b>	0,1	0,3
60' postR	3,2	3,1	3,5	3,2	3,2	3,4	3,4	3,3	3,6	3,2	<b>3,3</b>	0,0	0,1 *
<b>P<sub>K</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	4,3	3,2	3,7	3,6	3,6	3,9	3,6	3,7	3,7	3,4	<b>3,7</b>	0,1	0,3
60' postH	3,7	3,5	3,6	3,7	3,7	4,2	3,5	3,4	3,4	3,5	<b>3,6</b>	0,1	0,2
60' postR	3,1	3,3	3,1	3,3	3,2	3,0	3,4	3,4	3,2	2,9	<b>3,2</b>	0,1	0,2 *§
<b>P<sub>Ca</sub> Kontrolle</b>													
<b>Plasma-Kalzium</b>													
(mmol/l)													
präH	1,35	1,37	1,38	1,36	1,33	1,41	1,35	1,41	1,4	1,3	<b>1,37</b>	0,01	0,04
5' postH	1,29	1,3	1,32	1,35	1,26	1,37	1,33	1,37	1,24	1,23	<b>1,31</b>	0,02	0,05 *
30' postH	1,29	1,31	1,36	1,31	1,31	1,34	1,32	1,34	1,31	1,24	<b>1,31</b>	0,01	0,03 *
60' postH	1,27	1,31	1,3	1,34	1,27	1,37	1,31	1,35	1,28	1,25	<b>1,31</b>	0,01	0,04 *
60' postR	1,25	1,06	1,27	1,24	1,2	1,29	1,21	1,3	1,19	1,15	<b>1,22</b>	0,03	0,07 *
<b>P<sub>Ca</sub> Losartan</b>													
(mmol/l)													
präH	1,39	1,44	1,37	1,38	1,33	1,41	1,53	1,39	1,36	1,37	<b>1,40</b>	0,02	0,06
5' postH	1,32	1,41	1,31	1,32	0,69	1,11	1,5	1,33	1,28	1,25	<b>1,25</b>	0,07	0,22 *
30' postH	1,3	1,36	1,31	1,27	1,12	1,34	1,5	1,32	1,29	1,21	<b>1,30</b>	0,03	0,10 *
60' postH	1,2	1,39	1,28	1,27	0,78	1,36	1,51	1,3	1,3	1,27	<b>1,27</b>	0,06	0,19 *
60' postR	1,13	1,18	1,27	1,13	1,13	1,24	1,18	1,2	1,18	1,19	<b>1,18</b>	0,01	0,05 *
<b>P<sub>Ca</sub> ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	1,38	1,46	1,38	1,31	1,36	1,38	1,37	1,36	1,34	1,3	<b>1,36</b>	0,01	0,04
5' postH	1,27	1,2	1,14	1,32	1,21	1,3	1,3	1,3	1,29	1,22	<b>1,26</b>	0,02	0,06 *
30' postH	1,2	1,26	1,33	1,28	1,22	1,3	1,25	1,25	1,3	1,2	<b>1,26</b>	0,01	0,04 *§
60' postH	1,19	1,31	1,24	1,27	1,19	1,27	1,15	1,3	1,25	1,09	<b>1,23</b>	0,02	0,07 *§
60' postR	1,11	1,04	1,13	1,08	1,06	1,19	1,17	1,16	1,1	1,09	<b>1,11</b>	0,02	0,05 *§
<b>P<sub>Ca</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	1,33	1,35	1,34	0,98	1,09	1,37	1,45	1,33	1,33	1,26	<b>1,28</b>	0,04	0,14
5' postH	1,23	1,36	1,25	0,97	0,94	1,27	1,33	1,15	1,15	1,23	<b>1,19</b>	0,04	0,14 *
30' postH	1,17	1,32	1,18	1,19	0,91	1,21	1,13	1,07	1,07	1,17	<b>1,14</b>	0,03	0,11 *§
60' postH	1,26	1,27	0,97	0,93	1,16	1,26	1,19	1,26	1,26	1,21	<b>1,18</b>	0,04	0,13 *§
60' postR	1,15	1,09	1,19	0,96	1,02	1,11	1,15	1,21	1,21	1,09	<b>1,12</b>	0,03	0,08 *§

TAFEL 13: Hb, Blutgase, Säure-Basen

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>Hb<sub>a</sub> Kontrolle</b>													
<b>Arterieller Hämoglobingehalt</b>													
(g/dl)													
präH	13,4	13,4	13,6	11,1	13,8	10,4	11,9	10	13,9	12,8	<b>12,4</b>	0,5	1,5
5' postH	12,8	13,2	14,3	11	12,1	11,3	11,6	10,9	11,9	11,4	<b>12,1</b>	0,3	1,1
30' postH	11,1	11,2	13,9	10,1	11,8	9,9	8,5	9,7	12	11,5	<b>11,0</b>	0,5	1,5 *
60' postH	11,5	10,7	13,6	10,2	9,2	11,3	9,6	9,4	12,8	12,7	<b>11,1</b>	0,5	1,5
60' postR	12	12,2	13,8	11	10,2	10,8	11,3	9,6	12,7	11,2	<b>11,5</b>	0,4	1,2
<b>Hb<sub>a</sub> Losartan</b>													
(g/dl)													
präH	12,2	13,7	10,6	11,4	11,1	11,6	10,7	11,6	13,4	12,5	<b>11,9</b>	0,3	1,1
5' postH	12,5	10,7	9,5	10,4	10,8	11	10,1	10,5	11,8	10	<b>10,7</b>	0,3	0,9 *§
30' postH	11,6	11,5	9,6	9,9	10,5	10,4	9,4	10	11,2	10	<b>10,4</b>	0,2	0,8 *
60' postH	11,4	12	9,5	10,1	10	9,9	8,9	9,4	10,8	9,7	<b>10,2</b>	0,3	1,0 *
60' postR	11,6	12,1	10,8	10	11	9	10,2	10,1	12,3	10,9	<b>10,8</b>	0,3	1,0 *
<b>Hb<sub>a</sub> ABT-627</b>													
(g/dl)													
präH	14,6	14,1	11,5	10,5	11,8	11,8	13	12,6	13,1	12,9	<b>12,6</b>	1,6	0,4
5' postH	13,6	13,6	11,2	10,7	9,8	11,8	13,3	11,1	11,3	11	<b>11,7</b>	0,4	1,3 *
30' postH	12,5	{Fehlt}	11,1	9,8	10,4	11,3	11	11,3	11,4	10,1	<b>11,0</b>	0,2	0,8 *
60' postH	12,4	11,8	{Fehlt}	9,8	10,9	11,3	11,6	11,2	9,4	9,5	<b>10,9</b>	0,3	1,0 *
60' postR	13	10,6	10,7	9,7	10,7	11,1	12,4	11,9	11,26	11,2	<b>11,3</b>	0,3	1,0 *
<b>Hb<sub>a</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(g/dl)													
präH	13,4	13,4	11,1	12	12,5	12,3	13	12,1	11,5	15,1	<b>12,6</b>	0,4	1,1
5' postH	15,6	12,6	9,5	11,4	10,4	12	12,4	10,9	10,2	13,1	<b>11,8</b>	0,6	1,8
30' postH	13,1	12	10,1	11,1	11	12	11,8	9,7	9,3	12,3	<b>11,2</b>	1,2	0,4
60' postH	13,6	11,7	{Fehlt}	10,8	10,2	{Fehlt}	11,1	8,7	14,9	11,8	<b>11,5</b>	0,5	1,7
60' postR	13,1	10,7	11,5	12,4	9,9	11,5	10,2	10,5	9,6	12,5	<b>11,2</b>	0,4	1,2
<b>Hb<sub>v</sub> Kontrolle</b>													
<b>Gemischt-venöser Hämoglobingehalt</b>													
(g/dl)													
präH	13,4	13,9	12,5	11	12,7	11	11,3	9,7	13,7	12,3	<b>12,2</b>	0,4	1,4
5' postH	12,9	13	13,8	11,2	11,6	11,1	11,9	11	12	12,1	<b>12,1</b>	0,3	0,9
30' postH	11,1	11,4	13,4	9,9	11,5	10,6	11,3	9,8	11,8	11,5	<b>11,2</b>	0,3	1,0
60' postH	10,4	10,5	12,7	9,9	11,3	11,4	10,3	9,2	12,9	10,8	<b>10,9</b>	0,4	1,2 *
60' postR	11,8	11,5	13,3	10,3	9,7	10,4	10,5	9,6	10,5	10,8	<b>10,8</b>	0,3	1,1 *
<b>Hb<sub>v</sub> Losartan</b>													
(g/dl)													
präH	12,8	13,6	10,8	10,8	10,5	12	9,3	12,1	12,6	11,8	<b>11,6</b>	0,4	1,3
5' postH	12,6	13	9,9	10,4	10,7	10,7	10	11	11	10,7	<b>11,0</b>	0,3	1,0 *§
30' postH	11,3	11,4	9,6	9,8	10,4	10	9,5	10	10,7	10	<b>10,3</b>	0,2	0,7 *
60' postH	11,4	10,8	10	9,3	10,7	9,9	9	9,3	9,4	9,9	<b>10,0</b>	0,2	0,8 *
60' postR	12,2	11,6	10,9	10,6	10,9	10,5	9,6	9,9	11,5	10,8	<b>10,5</b>	0,2	0,8 *
<b>Hb<sub>v</sub> ABT-627</b>													
(g/dl)													
präH	14,8	14,2	11,6	10,8	9,9	12,1	13	11,3	12,6	11,4	<b>12,2</b>	0,5	1,5
5' postH	14	13,6	11,9	10,8	11,8	12,2	13,3	11,2	11,3	11,6	<b>12,2</b>	0,3	1,1
30' postH	12,7	{Fehlt}	11,6	10	11,1	11,2	12,8	11,1	10,6	10,3	<b>11,3</b>	0,3	0,9
60' postH	12,5	12,1	11,4	9,9	10,6	11,1	12,7	11	11,2	9,6	<b>11,2</b>	0,3	1,0 *
60' postR	13	12,7	10,4	12	13,7	10,6	12	12	12,8	11	<b>12,0</b>	0,3	1,1
<b>Hb<sub>v</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(g/dl)													
präH	14,2	13,3	11,2	13	12,7	12,3	12,9	12,5	11,4	13,6	<b>12,7</b>	0,3	0,9
5' postH	13,6	13,1	10,9	12,5	11,9	12,2	12,4	10,9	10,6	13,6	<b>12,2</b>	0,3	1,1 *
30' postH	13,2	12,2	10,1	12	11,1	11,7	11,9	9,7	9,9	12,5	<b>11,3</b>	0,4	1,2 *
60' postH	13,3	12,5	10,3	11,7	10,4	10,9	9,6	9	9,3	11,8	<b>10,9</b>	0,5	1,4 *
60' postR	13,5	11,9	10,6	12,4	10,5	11,3	9,7	10,5	10,4	12,5	<b>11,3</b>	0,4	1,2 *
<b>pH<sub>a</sub> Kontrolle</b>													
<b>Arterieller pH-Wert</b>													
präH	7,39	7,35	7,38	7,35	7,36	7,36	7,38	7,39	7,37	7,40	<b>7,37</b>	0,01	0,02
5' postH	7,35	7,35	7,42	7,32	7,37	7,39	7,36	7,33	7,41	7,36	<b>7,37</b>	0,01	0,03
30' postH	7,33	7,38	7,41	7,35	7,36	7,36	7,34	7,39	7,39	7,39	<b>7,37</b>	0,01	0,03
60' postH	7,38	7,39	7,40	7,39	7,39	7,41	7,37	7,45	7,40	7,42	<b>7,40</b>	0,01	0,02 *
60' postR	7,40	7,39	7,43	7,39	7,40	7,42	7,39	7,40	7,40	7,42	<b>7,40</b>	0,00	0,01 *
<b>pH<sub>a</sub> Losartan</b>													
präH	7,38	7,38	7,37	7,36	7,39	7,38	7,35	7,38	7,38	7,34	<b>7,37</b>	0,00	0,02
5' postH	7,35	7,36	7,38	7,34	7,36	7,34	7,36	7,37	7,39	7,33	<b>7,36</b>	0,01	0,08
30' postH	7,36	7,34	7,40	7,37	7,38	7,38	7,37	7,38	7,38	7,35	<b>7,37</b>	0,01	0,02
60' postH	7,39	7,36	7,40	7,42	7,32	7,44	7,40	7,43	7,41	7,38	<b>7,39</b>	0,00	0,03
60' postR	7,39	7,40	7,42	7,44	7,42	7,40	7,38	7,40	7,40	7,38	<b>7,40</b>	0,01	0,02 *
<b>pH<sub>a</sub> ABT-627</b>													
präH	7,38	7,39	7,39	7,35	7,34	7,35	7,39	7,38	7,36	7,37	<b>7,37</b>	0,01	0,02
5' postH	7,32	7,35	7,37	7,34	7,34	7,35	7,38	7,34	7,39	7,35	<b>7,35</b>	0,00	0,02
30' postH	7,38	{Fehlt}	7,36	7,34	7,33	7,35	7,39	7,36	7,39	7,35	<b>7,36</b>	0,01	0,02
60' postH	7,40	7,40	7,39	7,38	7,38	7,38	7,39	7,40	7,40	7,36	<b>7,39</b>	0,00	0,01 *
60' postR	7,38	7,40	7,40	7,41	7,42	7,39	7,40	7,39	7,37	7,39	<b>7,39</b>	0,00	0,01 *
<b>pH<sub>a</sub> Losartan + ABT-627</b>													
präH	7,36	7,38	7,38	7,38	7,36	7,39	7,38	7,40	7,40	7,36	<b>7,38</b>	0,00	0,01
5' postH	7,34	7,36	7,39	7,34	7,28	7,37	7,36	7,40	7,41	7,32	<b>7,36</b>	0,01	0,04
30' postH	7,36	7,37	7,36	7,34	7,32	7,39	7,35	7,40	7,36	7,34	<b>7,36</b>	0,01	0,02 *
60' postH	7,42	7,35	7,33	7,31	7,35	7,42	7,37	7,43	7,38	7,36	<b>7,37</b>	0,01	0,04
60' postR	7,41	7,40	7,41	7,41	7,36	7,43	7,39	7,43	7,42	7,39	<b>7,40</b>	0,01	0,02 *

TAFEL 14: Hb, Blutgase, Säure-Basen

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>pH<sub>v</sub> Kontrolle</b>													
<b>Gemischt-venöser pH-Wert</b>													
präH	7,35	7,36	7,36	7,34	7,27	7,34	7,34	7,36	7,34	7,36	<b>7,34</b>	0,01	0,03
5' postH	7,30	7,34	7,36	7,28	7,29	7,34	7,33	7,25	7,32	7,31	<b>7,31</b>	0,01	0,03
30' postH	7,30	7,32	7,38	7,30	7,30	7,35	7,31	7,32	7,33	7,34	<b>7,32</b>	0,01	0,03
60' postH	7,28	7,32	7,35	7,34	7,32	7,36	7,32	7,31	7,31	7,34	<b>7,33</b>	0,01	0,02
60' postR	7,35	7,40	7,39	7,37	7,36	7,38	7,35	7,37	7,35	7,39	<b>7,37</b>	0,01	0,02 *
<b>pH<sub>v</sub> Losartan</b>													
präH	7,35	7,34	7,34	7,34	7,35	7,36	7,32	7,35	7,36	7,32	<b>7,34</b>	0,00	0,01
5' postH	7,30	7,30	7,31	7,29	7,25	7,32	7,30	7,30	7,31	7,24	<b>7,29</b>	0,01	0,03 *
30' postH	7,32	7,28	7,35	7,33	7,29	7,33	7,31	7,34	7,32	7,29	<b>7,32</b>	0,01	0,02 *
60' postH	7,34	7,30	7,34	7,34	7,29	7,35	7,31	7,33	7,30	7,28	<b>7,32</b>	0,01	0,03 *
60' postR	7,38	7,37	7,38	7,36	7,38	7,38	7,37	7,33	7,38	7,36	<b>7,37</b>	0,00	0,01 *
<b>pH<sub>v</sub> ABT-627</b>													
präH	7,34	7,36	7,35	7,33	7,35	7,32	7,36	7,32	7,35	7,34	<b>7,34</b>	0,00	0,01
5' postH	7,30	7,30	7,31	7,28	7,28	7,30	7,34	7,29	7,32	7,28	<b>7,30</b>	0,01	0,02 *
30' postH	7,31	(Fehlt)	7,32	7,29	7,27	7,30	7,35	7,30	7,33	7,30	<b>7,31</b>	0,01	0,02 *
60' postH	7,30	7,33	7,27	7,29	7,31	7,32	7,34	7,29	7,35	7,28	<b>7,31</b>	0,01	0,03 *
60' postR	7,34	7,37	7,35	7,37	7,33	7,35	7,36	7,34	7,35	7,36	<b>7,35</b>	0,00	0,01
<b>pH<sub>v</sub> Losartan + ABT-627</b>													
präH	7,36	7,35	7,34	7,36	7,34	7,38	7,35	7,37	7,36	7,33	<b>7,35</b>	0,00	0,02
5' postH	7,28	7,31	7,30	7,30	7,26	7,32	7,29	7,30	7,27	7,28	<b>7,29</b>	0,01	0,02 *
30' postH	7,32	7,33	7,30	7,32	7,27	7,36	7,31	7,27	7,30	7,30	<b>7,31</b>	0,01	0,03 *
60' postH	7,35	7,34	7,31	7,25	7,25	7,36	7,32	7,34	7,30	7,30	<b>7,31</b>	0,01	0,04 *
60' postR	7,39	7,36	7,38	7,37	7,34	7,40	7,29	7,39	7,37	7,35	<b>7,36</b>	0,01	0,03
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Kontrolle (mmHg)</b>													
<b>Arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck</b>													
präH	36	35	35	33	36	36	38	36	35	35	<b>35</b>	0,4	1,2
5' postH	36	32	26	32	34	33	39	28	26	32	<b>32</b>	1,3	4,0 *
30' postH	38	31	33	30	31	37	40	30	30	32	<b>33</b>	1,2	3,7
60' postH	32	31	31	30	29	32	37	25	29	31	<b>31</b>	0,9	3,0 *
60' postR	37	36	32	34	35	33	38	35	35	34	<b>35</b>	0,6	1,8
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Losartan (mmHg)</b>													
präH	38	35	35	33	35	32	38	32	33	36	<b>35</b>	0,7	2,1
5' postH	35	32	30	31	24	33	34	29	30	34	<b>31</b>	1,0	3,2 *
30' postH	35	34	30	32	26	31	33	32	33	31	<b>32</b>	0,8	2,6 *
60' postH	33	33	30	28	30	27	31	28	31	28	<b>30</b>	0,6	2,0 *
60' postR	37	35	32	27	34	36	38	33	38	34	<b>34</b>	1,0	3,2
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> ABT-627 (mmHg)</b>													
präH	45	38	35	32	38	34	39	33	36	35	<b>37</b>	1,2	3,7
5' postH	42	39	30	30	32	30	38	31	31	31	<b>33</b>	1,5	4,6 *
30' postH	34	(Fehlt)	34	31	33	32	37	30	33	33	<b>33</b>	0,6	1,9 *
60' postH	35	34	32	28	28	31	38	25	32	31	<b>31</b>	1,2	3,8 *
60' postR	40	38	39	31	33	34	39	32	40	35	<b>36</b>	1,1	3,5
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Losartan + ABT-627 (mmHg)</b>													
präH	39	36	32	33	35	35	37	35	34	37	<b>35</b>	0,7	2,1
5' postH	32	36	27	32	34	31	34	28	24	34	<b>31</b>	1,2	3,7 *
30' postH	33	36	32	34	32	32	36	30	33	34	<b>33</b>	0,3	1,9 *
60' postH	31	37	35	34	28	32	35	29	34	34	<b>33</b>	0,9	2,7
60' postR	38	31	34	32	36	34	36	34	34	38	<b>35</b>	0,7	2,2
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Kontrolle (mmHg)</b>													
<b>Gemischt-venöser CO<sub>2</sub>-Partialdruck</b>													
präH	41	37	39	37	38	40	44	41	39	39	<b>40</b>	0,7	2,1
5' postH	44	39	36	40	43	41	46	42	38	41	<b>41</b>	0,9	2,8
30' postH	45	40	40	39	41	40	46	40	40	40	<b>41</b>	0,8	2,4 *
60' postH	45	42	39	38	40	39	45	42	43	41	<b>41</b>	0,7	2,4
60' postR	40	34	37	37	42	38	45	40	41	37	<b>39</b>	0,9	3,0
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Losartan (mmHg)</b>													
präH	44	40	40	38	40	37	43	36	37	39	<b>39</b>	0,8	2,6
5' postH	45	43	41	39	41	39	43	39	41	47	<b>42</b>	0,9	2,7
30' postH	42	44	37	38	39	38	42	39	42	43	<b>40</b>	0,8	2,5
60' postH	43	41	38	37	39	37	43	40	43	42	<b>40</b>	0,8	2,4
60' postR	41	38	39	40	40	38	42	40	42	38	<b>40</b>	0,5	1,6
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> ABT-627 (mmHg)</b>													
präH	51	43	42	36	40	37	45	40	41	40	<b>41</b>	1,3	4,1
5' postH	47	45	41	39	32	37	46	39	42	44	<b>41</b>	1,4	4,6
30' postH	47	(Fehlt)	43	41	42	39	46	41	43	42	<b>42</b>	0,7	2,3 §
60' postH	48	44	42	40	44	38	48	39	42	43	<b>43</b>	1,0	3,3
60' postR	45	42	40	34	44	38	47	39	43	40	<b>41</b>	1,2	3,6
<b>p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Losartan + ABT-627 (mmHg)</b>													
präH	41	41	39	38	39	38	41	39	40	43	<b>40</b>	0,5	1,6
5' postH	43	44	36	41	42	40	45	43	44	44	<b>42</b>	0,8	2,6 *
30' postH	42	44	39	40	41	37	44	41	43	43	<b>41</b>	0,7	2,2 *
60' postH	41	42	40	37	41	39	44	41	42	43	<b>41</b>	0,6	2,0 *
60' postR	41	37	37	36	40	37	43	38	41	44	<b>39</b>	0,9	2,8

TAFEL 15: Hb, Blutgase, Säure-Basen

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
<b>(mmHg) Arterieller O<sub>2</sub>-Partialdruck</b>													
präH	91	99	88	103	88	91	95	101	95	95	95	1,6	5,2
5' postH	83	97	101	97	94	104	85	108	111	101	98	2,9	9,0
30' postH	93	105	88	101	101	97	89	104	107	100	98	2,1	6,6
60' postH	86	105	97	100	116	102	97	113	103	102	102	2,7	8,5
60' postR	92	96	98	96	106	102	94	104	93	94	98	1,5	4,9
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Losartan</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	91	92	88	92	97	97	92	98	95	98	94	1,1	3,5
5' postH	95	99	95	98	118	99	117	99	103	107	103	2,6	8,2 *
30' postH	84	103	95	95	113	97	97	93	97	110	98	2,6	8,4
60' postH	99	102	97	113	109	104	99	104	108	112	105	1,8	5,5 *
60' postR	98	103	102	103	99	103	86	105	95	103	99	1,8	5,7 *
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	91	96	100	97	97	93	104	99	94	103	97	1,3	4,1
5' postH	74	90	107	101	103	99	95	102	106	105	98	3,1	9,9
30' postH	120	(Fehlt)	101	99	98	96	97	102	97	100	101	2,2	7,1
60' postH	101	100	112	106	117	96	96	104	98	105	104	2,2	6,9
60' postR	99	99	98	105	110	93	93	103	90	86	98	2,3	7,2
<b>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Losartan + ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	90	96	102	101	99	90	100	102	99	100	98	1,4	4,5
5' postH	96	93	100	107	84	92	98	108	110	100	99	2,6	8,2 *
30' postH	94	94	102	94	99	97	98	104	115	103	100	2,0	6,4 *
60' postH	98	90	98	84	101	93	116	115	99	103	100	3,2	10,1
60' postR	92	104	95	104	97	94	98	106	102	103	100	1,6	5,0
<b>p<sub>v</sub>O<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
<b>(mmHg) Gemischt-venöser O<sub>2</sub>-Partialdruck</b>													
präH	51	54	47	45	46	49	43	42	46	48	47	1,1	3,6
5' postH	37	40	33	35	35	42	37	34	36	34	36	0,9	2,8 *
30' postH	39	38	34	33	38	43	38	28	34	35	37	1,3	4,2 *
60' postH	39	38	38	32	36	44	38	29	36	36	37	1,2	3,9 *
60' postR	49	46	43	39	41	43	41	41	45	47	44	1,0	3,1 *
<b>p<sub>v</sub>O<sub>2</sub> Losartan</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	46	49	39	45	40	44	41	51	43	49	45	1,3	4,0
5' postH	36	40	34	36	31	39	32	34	34	31	35	1,0	3,2 *
30' postH	35	42	33	41	30	38	31	30	34	32	35	1,4	4,3 *
60' postH	35	39	36	37	36	38	32	31	38	34	35	0,8	2,6 *
60' postR	48	50	39	41	42	43	39	46	45	43	43	1,1	3,6
<b>p<sub>v</sub>O<sub>2</sub> ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	46	47	40	45	43	49	46	49	45	48	46	0,8	2,6
5' postH	40	37	29	31	44	42	39	33	31	32	36	1,6	5,2 *
30' postH	39	(Fehlt)	48	30	34	39	36	35	31	31	35	1,7	5,3 *
60' postH	39	40	34	32	33	41	40	34	30	34	36	1,3	4,0 *
60' postR	56	43	42	43	40	43	45	45	46	45	45	1,3	4,2
<b>p<sub>v</sub>O<sub>2</sub> Losartan + ABT-627</b>													
<b>(mmHg)</b>													
präH	47	49	42	45	46	45	45	42	39	51	45	1,1	3,6
5' postH	34	40	27	36	39	38	34	28	26	38	34	1,6	5,1 *
30' postH	37	40	33	38	36	40	36	28	31	34	35	1,3	4,0 *
60' postH	42	34	36	39	38	41	35	30	30	39	36	1,3	4,2 *
60' postR	47	49	38	51	48	42	42	46	42	47	45	1,3	4,0
<b>StBic Kontrolle</b>													
<b>(mmol/l) Arteriell Standardbikarbonat</b>													
präH	22	20	21	20	21	21	22	22	21	22	21	0,3	1,1
5' postH	20	19	20	17	19	21	22	17	19	19	19	0,5	1,5 *
30' postH	20	20	20	18	19	21	21	19	20	21	20	0,3	1,0 *
60' postH	20	20	19	20	20	22	22	20	20	22	20	0,3	1,0 *
60' postR	23	22	21	21	23	23	23	23	22	23	22	0,3	0,8 *
<b>StBic Losartan</b>													
<b>(mmol/l)</b>													
präH	22	21	21	20	22	21	21	20	21	20	21	0,3	0,9
5' postH	20	19	20	18	16	19	20	18	20	19	19	0,4	1,3 *
30' postH	20	19	21	20	18	20	20	20	21	19	20	0,3	1,0 *
60' postH	21	20	20	20	17	21	21	20	21	19	20	0,4	1,3
60' postR	23	22	22	21	23	23	23	21	24	21	22	0,3	0,9 *
<b>StBic ABT-627</b>													
<b>(mmol/l)</b>													
präH	25	23	22	19	21	18	23	21	21	21	21	0,7	2,1
5' postH	21	22	19	18	18	18	22	18	18	18	19	0,5	1,7 *
30' postH	21	(Fehlt)	20	18	18	19	23	19	20	19	20	0,4	1,4 *
60' postH	22	22	21	19	18	20	23	18	19	19	20	0,5	1,6 *
60' postR	23	24	24	21	23	21	24	21	23	22	23	0,4	1,2 *
<b>StBic Losartan + ABT-627</b>													
<b>(mmol/l)</b>													
präH	22	22	19	20	20	22	22	22	22	22	21	0,4	1,1
5' postH	18	20	16	19	17	20	20	20	19	19	19	0,5	1,5 *
30' postH	20	21	17	19	18	20	20	20	20	19	19	0,4	1,2 *
60' postH	22	21	18	18	18	22	20	21	21	20	20	0,5	1,6 *
60' postR	24	21	21	22	21	23	21	23	23	23	22	0,4	1,2 *

TAFEL 16: Hb, Blutgase, Säure-Basen

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>SBE Kontrolle</b>													
<b>Arterielle Standard-Basenabweichung</b>													
(mmol/l)													
präH	-3	-6	-4	-6,5	-4,8	-4,7	-2,8	-2,8	-5,1	-2,9	<b>-4,3</b>	0,4	1,4
5' postH	-5,4	-7,1	-6,8	-9,1	-6,8	-4,3	-3,4	-10,1	-7,6	-7,3	<b>-6,8</b>	0,6	2,0 *
30' postH	-5,3	-6,2	-3,6	-8,4	-7,6	-4	-3,9	-6,6	-6,2	-5,2	<b>-5,7</b>	0,5	1,6 *
60' postH	-5,4	-5,5	-5,3	-6,2	-7	-4,1	-3,6	-6,1	-6,3	-3,9	<b>-5,3</b>	0,4	1,1 *
60' postR	-1,6	-3	-2	-4,4	-2,5	-2,8	-1,7	-2,5	-2,7	-2,2	<b>-2,5</b>	0,3	0,8 *
<b>SBE Losartan</b>													
(mmol/l)													
präH	-2,6	-4,3	-4,4	-6	-3,7	-5,3	-4,3	-5,9	-5,1	-5,9	<b>-4,8</b>	0,3	1,1
5' postH	-5,8	-6,8	-6,6	-8,6	-11,4	-7,3	-5,9	-8,2	-6,6	-7,2	<b>-7,4</b>	0,5	1,7 *
30' postH	-5	-7	-5,7	-6,2	-9,1	-6,4	-5,7	-5,7	-5,1	-7,8	<b>-6,4</b>	0,4	1,3 *
60' postH	-4,6	-6,2	-6,1	-5,9	-9,7	-5,7	-5,5	-5,8	-4,9	-8,1	<b>-6,3</b>	0,5	1,5 *
60' postR	-2,3	-3,1	-3,4	-5,2	-2,5	-2,7	-2,3	-4,2	-1,1	-4,6	<b>-3,1</b>	0,4	1,2 *
<b>SBE ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	1,3	-1,9	-3,4	-7,5	-4,6	-6,4	-1,3	-5,2	-3,2	-4,6	<b>-3,7</b>	0,8	2,6
5' postH	-3,8	-3,5	-7,5	-8,9	-8,2	-8,2	-2,5	-8,3	-5,8	-8,2	<b>-6,5</b>	0,8	2,4 *
30' postH	-4,6	{Fehlt}	-5,4	-8,4	-7,8	-7,7	-2,4	-8	-4,3	-7	<b>-6,2</b>	0,6	2,0 *
60' postH	-3,4	-3,5	-5,2	-7,7	-8,5	-6,3	-1,8	-8,9	-4,4	-7	<b>-5,7</b>	0,8	2,4 *
60' postR	-1,5	-1,1	-0,8	-4,8	-2,7	-4,1	-0,3	-5,3	-1,9	-3	<b>-2,6</b>	0,5	1,7
<b>SBE Losartan + ABT-627</b>													
(mmol/l)													
präH	-3,3	-3,3	5,1	-5,6	-5,3	-3,7	-2,7	-3,3	-3,5	-3,7	<b>-2,9</b>	0,9	3,0
5' postH	-8,2	-5,1	-7,8	-7,9	-9,9	-6,4	-5,9	-6,8	-8,5	-7,5	<b>-7,4</b>	0,4	1,4 *
30' postH	-6,2	-4,5	-6,9	-6,6	-9	-5,5	-5,3	-6,2	-6,4	-6,7	<b>-6,3</b>	0,4	1,2 *
60' postH	-4,2	-4,7	-6,6	-8,5	-9,5	-4	-4,6	-3,8	-4,7	-5,7	<b>-5,6</b>	0,7	2,0 *
60' postR	-0,7	-5,1	-2,2	-4,1	-4,4	-1,7	-2,7	-1,9	-1,9	-1,7	<b>-2,6</b>	0,4	1,4
<b>s<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
<b>Arterielle fraktionelle O<sub>2</sub>-Sättigung</b>													
(%)													
präH	97,3	98	97,6	98,4	97,6	97,3	98,2	98,8	97,7	98,5	<b>97,9</b>	0,2	0,5
5' postH	95,9	97,4	98,1	97,4	96,9	98,1	96,8	98,8	99,2	98,6	<b>97,7</b>	0,3	1,0
30' postH	97,2	98,7	96,7	98,1	98	98,1	97,2	98,9	98,7	98,7	<b>98,0</b>	0,2	0,8
60' postH	97,3	98,4	97,4	98,4	99	98,5	99,2	99,6	98,4	99,1	<b>98,5</b>	0,2	0,7 *
60' postR	97,7	98,3	98	97,8	97,9	98,1	97,8	99,4	97,5	98,2	<b>98,1</b>	0,2	0,5
<b>s<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Losartan</b>													
(%)													
präH	97,5	97,2	96,9	97,6	98,2	97,5	98,4	98,2	98,3	97,7	<b>97,8</b>	0,2	0,5
5' postH	97,9	97,4	97,7	97,4	99,1	97,4	97,8	98,6	98,5	98,3	<b>98,0</b>	0,2	0,6
30' postH	97,6	97,9	98,1	98,1	98,7	97,3	98,2	98,3	98,2	98,8	<b>98,1</b>	0,1	0,5
60' postH	98,5	97,9	98,1	99,2	98,3	98,4	98,7	99,3	98,8	99	<b>98,6</b>	0,1	0,5 *
60' postR	98,4	98,5	98,7	98,7	98,4	98,5	97,7	98,9	98	98,2	<b>98,4</b>	0,1	0,4
<b>s<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ABT-627</b>													
(%)													
präH	95,5	95,7	93,7	97,6	96,6	95,4	98,9	96	98,6	96,3	<b>96,4</b>	0,5	1,6 §
5' postH	91,2	94,6	97,2	97,6	96,4	96,1	98,2	97,2	91,3	96,6	<b>95,6</b>	0,8	2,5
30' postH	97,5	{Fehlt}	93,7	97,6	98,8	95,8	97,9	96,7	98,7	96,3	<b>97,1</b>	0,5	1,5
60' postH	96,2	98,3	{Fehlt}	98,4	98,4	96,4	97,1	97,3	99	96,9	<b>97,6</b>	0,3	0,9
60' postR	96,2	99,1	96,2	98,6	96,8	95,1	95,7	96,2	96,6	96,4	<b>96,7</b>	0,4	1,2 §
<b>s<sub>a</sub>O<sub>2</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(%)													
präH	96,9	97,1	95,9	96,6	95,9	97,2	96,3	96,4	97,5	96,3	<b>96,6</b>	0,2	0,5 §
5' postH	97,3	92,7	97,8	96,6	93,3	97,2	96,3	97	98,2	95,9	<b>96,2</b>	0,6	1,8 §
30' postH	97,9	95,5	95,9	96,2	95,9	97,8	96,1	97	98,2	96,6	<b>96,7</b>	0,3	1,0 §
60' postH	98,6	94,2	96	96,9	96,5	98,3	96,4	97,3	98	96,7	<b>96,9</b>	0,4	1,3 §
60' postR	97,5	96,2	95,5	96,7	96,3	98	98,9	96,8	96,6	97,4	<b>97,0</b>	0,3	1,0 §
<b>s<sub>v</sub>O<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
<b>Gemischt-venöse fraktionelle O<sub>2</sub>-Sättigung</b>													
(%)													
präH	82,7	84	79,5	76,6	78,2	80	73	74,6	78,1	84	<b>79,1</b>	1,2	3,8
5' postH	62	66,5	56,4	56,5	57,2	72,9	63	51,6	63,3	61,3	<b>61,1</b>	1,9	6,0 *
30' postH	64,1	63,4	64,7	54	59,9	74,3	64,5	46,2	59,6	64	<b>61,5</b>	2,3	7,4 *
60' postH	70,5	62,6	70,2	55,3	58,9	75,8	63,6	48,5	61,3	66,2	<b>63,3</b>	2,5	8,0 *
60' postR	82,7	81,3	78,2	71,2	71,6	76,3	71,4	74,6	79,9	81,9	<b>76,9</b>	1,4	4,5 *
<b>s<sub>v</sub>O<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
(%)													
präH	77,4	79,9	69,4	76,4	69,5	73,6	71,2	82,6	75,9	81,5	<b>75,7</b>	1,5	4,8
5' postH	60,3	64,5	57,2	59,4	44,3	62,5	53,4	56,6	58,8	49,2	<b>56,6</b>	1,9	6,1 *
30' postH	59,8	66,3	60,4	55,7	46,8	62,6	53,2	50,5	60	53,5	<b>56,9</b>	1,9	6,0 *
60' postH	59,8	64,6	68	64,8	57,8	65,5	54,2	52,8	63,9	56	<b>60,7</b>	1,9	5,3 *
60' postR	81,4	83	71,2	72,4	73,7	69,1	69,9	76,8	77,9	77	<b>75,2</b>	1,7	4,8
<b>s<sub>v</sub>O<sub>2</sub> ABT-627</b>													
(%)													
präH	75,7	77,5	68,4	75,6	68,4	78,3	78,7	77,5	78,4	78,1	<b>75,7</b>	1,3	4,0
5' postH	63,9	60,5	44,9	50,3	44,9	69,7	67,1	52,7	52,5	50,9	<b>55,7</b>	2,8	9,0 *
30' postH	63	{Fehlt}	51,1	47,8	51,1	65,5	63,3	55,4	54,8	51,6	<b>56,0</b>	1,9	6,1 *
60' postH	64	69	55	53,1	55	70,3	67,6	54,2	50,3	54,6	<b>59,3</b>	2,4	7,5 *
60' postR	84,3	77,4	71,8	76,8	71,8	73,6	76	74,2	75,6	74,3	<b>75,6</b>	1,1	3,6
<b>s<sub>v</sub>O<sub>2</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(%)													
präH	78,7	82,4	69,7	75,9	75,2	77,9	73,8	72,5	71,1	80,9	<b>75,8</b>	1,3	4,2 §
5' postH	53	64,2	41,5	59,3	60,7	65,1	55,6	42,8	40,4	61,3	<b>54,4</b>	3,0	9,6 *
30' postH	62,1	65	53,9	62,7	55,6	71,7	59,7	43,1	52,6	56,8	<b>58,3</b>	2,5	7,8 *
60' postH	71,6	55,7	60	65,7	59,1	69,9	62,2	47,1	48,1	64,4	<b>60,4</b>	2,6	8,3 *
60' postR	80,2	78	67	80,7	77,7	77,7	74,8	78,6	76	78,8	<b>77,0</b>	1,2	3,9



TAFEL 17: Hb, Blutgase, Säure-Basen

Hund	ALA	BLU	CHI	DAI	ELV	FAN	GER	XAV	YAS	ZAR	Mittelwert	SEM	SD
<b>Arterio-gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Gehaltsdifferenz</b>													
<b>avDO<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
(ml/dl)													
präH	2,6	2,0	2,9	3,3	4,7	1,8	4,6	3,5	3,9	3,0	<b>3,2</b>	0,3	1,0
5' postH	5,7	5,6	7,4	5,9	6,8	4,0	5,0	6,8	5,6	5,1	<b>5,8</b>	0,3	1,0 *
30' postH	4,9	5,1	5,2	6,1	6,3	2,5	1,3	6,8	6,4	5,3	<b>5,0</b>	0,6	1,8
60' postH	5,2	5,3	4,8	6,1	3,3	3,3	4,0	6,6	6,3	7,3	<b>5,2</b>	0,4	1,4 *
60' postR	2,6	3,5	3,0	4,6	4,1	3,6	4,8	3,2	5,4	2,9	<b>3,8</b>	0,3	0,9
<b>avDO<sub>2</sub> Losartan</b>													
(ml/dl)													
präH	2,7	3,3	3,7	3,9	4,8	3,3	5,2	1,9	4,1	3,5	<b>3,6</b>	0,3	1,0
5' postH	6,2	7,8	4,8	5,3	8,0	5,4	6,1	5,5	5,5	6,1	<b>6,1</b>	0,3	1,0 *
30' postH	6,1	5,0	4,8	5,7	7,4	5,2	5,6	6,4	5,5	6,1	<b>5,8</b>	0,2	0,8 *
60' postH	5,9	6,4	3,4	5,4	4,9	4,4	5,2	5,9	3,5	5,4	<b>5,0</b>	0,3	1,0 *
60' postR	2,0	3,1	3,9	2,9	3,7	2,2	4,4	3,2	3,3	3,2	<b>3,2</b>	0,2	0,7
<b>avDO<sub>2</sub> ABT-627</b>													
(ml/dl)													
präH	3,7	3,3	3,8	2,8	5,7	2,4	3,5	4,5	4,1	4,7	<b>3,8</b>	0,3	0,0
5' postH	4,6	6,2	7,4	6,7	4,5	3,8	5,5	6,5	5,9	6,3	<b>5,8</b>	0,4	1,1 *
30' postH	5,6	(Quelle)	6,0	6,4	5,8	4,7	8,8	6,4	7,3	5,9	<b>6,3</b>	0,3	1,1 *
60' postH	5,3	4,4	(Quelle)	5,9	13,7	4,1	3,6	6,6	1,3	5,3	<b>5,6</b>	1,0	3,2
60' postR	2,1	0,9	3,8	5,9	1,4	3,7	3,7	3,4	7,1	3,5	<b>3,5</b>	0,6	1,9
<b>avDO<sub>2</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(ml/dl)													
präH	2,4	2,7	3,8	2,3	3,3	3,2	4,0	3,5	4,2	4,7	<b>3,4</b>	0,2	0,8
5' postH	10,7	4,4	6,4	4,8	3,3	5,0	6,8	7,9	7,7	5,7	<b>6,3</b>	0,7	2,1 *
30' postH	6,2	4,7	5,7	4,2	5,9	4,5	5,7	7,0	5,3	6,4	<b>5,6</b>	0,3	0,9 *
60' postH	5,2	5,4	(Quelle)	3,7	5,0	(Quelle)	6,3	5,7	13,6	5,1	<b>6,3</b>	0,9	2,7 *
60' postR	2,6	1,4	5,2	2,7	1,8	3,3	3,8	2,6	1,8	3,1	<b>2,8</b>	0,4	1,1
<b>O<sub>2</sub>-Verbrauch</b>													
<b>VO<sub>2</sub> Kontrolle</b>													
(ml/min)													
präH	58	24	56	74	85	49	77	73	80	81	<b>66</b>	6	19
5' postH	76	49	74	82	55	82	67	64	66	51	<b>67</b>	4	12
30' postH	61	36	64	75	58	49	18	68	82	64	<b>58</b>	6	19
60' postH	71	42	68	82	36	68	54	68	80	90	<b>66</b>	6	17
60' postR	61	41	55	112	69	77	76	62	102	62	<b>72</b>	7	21
<b>VO<sub>2</sub> Losartan</b>													
(ml/min)													
präH	58	82	78	94	97	76	99	39	82	73	<b>78</b>	6	18
5' postH	68	112	63	72	56	70	73	57	59	51	<b>68</b>	5	17
30' postH	67	71	68	99	66	78	73	66	58	57	<b>70</b>	4	18
60' postH	71	98	51	87	52	65	68	65	40	54	<b>65</b>	6	17
60' postR	56	88	63	70	71	42	81	74	65	71	<b>68</b>	4	13
<b>VO<sub>2</sub> ABT-627</b>													
(ml/min)													
präH	97	67	69	54	100	56	66	101	88	118	<b>82</b>	7	22
5' postH	62	68	67	56	38	79	74	72	65	57	<b>64</b>	4	12
30' postH	86	(Quelle)	60	58	52	94	123	77	88	59	<b>77</b>	7	22
60' postH	74	65	(Quelle)	59	137	97	50	66	18	58	<b>69</b>	10	31
60' postR	54	19	78	142	26	90	59	87	194	90	<b>84</b>	17	52
<b>VO<sub>2</sub> Losartan + ABT-627</b>													
(ml/min)													
präH	54	58	85	49	64	82	87	77	89	136	<b>78</b>	8	25
5' postH	82	63	57	43	35	57	72	63	49	51	<b>57</b>	4	14
30' postH	70	73	68	51	66	63	68	70	49	62	<b>64</b>	3	8
60' postH	83	74	(Quelle)	50	61	(Quelle)	91	72	131	58	<b>78</b>	7	23
60' postR	63	32	130	59	38	87	81	61	40	87	<b>68</b>	9	30

## 7.4 Abkürzungen und Dimensionen

<b>A</b>	Adrenalin
<b>ACE</b>	angiotensin converting enzyme (Angiotensinkonversionsenzym)
<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon
<b>AI</b>	Angiotensin I
<b>AII</b>	Angiotensin II
<b>AII</b>	Angiotensin II
<b>AIII</b>	Angiotensin III
<b>ANP</b>	Atriales Natriuretisches Peptid
<b>AT<sub>1</sub></b>	Angiotensin II-Rezeptor, Subtyp 1
<b>AT<sub>1A</sub></b>	Angiotensin II-Rezeptor, Subtyp 1A
<b>AT<sub>1B</sub></b>	Angiotensin II-Rezeptor, Subtyp 1B
<b>AT1X</b>	AT <sub>1</sub> -Rezeptorblockade durch <i>Losartan</i>
<b>AT1X+ETAX</b>	kombinierte AT <sub>1</sub> - und ET-A-Rezeptorblockade mit <i>Losartan</i> und <i>ABT-627</i>
<b>AT<sub>2</sub></b>	Angiotensin II-Rezeptor, Subtyp 2
<b><math>\bar{a}vDO_2</math></b>	arterio-gemischtvenöse O <sub>2</sub> -Gehaltsdifferenz
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>C<sub>Krea</sub></b>	Kreatininclearance
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlen(stoff)dioxid
<b>C<sub>Osmo</sub></b>	osmotische Clearance
<b>ET</b>	Endothelin
<b>ET-A</b>	Endothelinrezeptor, Subtyp A
<b>ETAX</b>	ET-A-Rezeptorblockade durch <i>ABT-627</i>
<b>ET-B</b>	Endothelinrezeptor, Subtyp B
<b>FE<sub>Na</sub>%</b>	fraktionelle Natriumexkretion
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>Hb<sub>a</sub></b>	arterieller Hb-Wert
<b>Hb<sub>v</sub></b>	gemischt-venöser Hb-Wert
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>HZVI</b>	Herzzeitvolumenindex
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>LVEDP</b>	linksventrikulärer end-diastolischer Druck
<b>MAP</b>	arterieller Mitteldruck
<b>µg</b>	Mikrogramm
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Milliliter
<b>MPAP</b>	mittlerer pulmonalarterieller Druck
<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>PAC</b>	Aldosteron

$p_a\text{CO}_2$	arterieller $\text{CO}_2$ -Partialdruck
$p_a\text{O}_2$	arterieller $\text{O}_2$ -Partialdruck
<b>PCWP</b>	pulmonary capillary wedge pressure
$P_{\text{Ca}}$	Kalziumkonzentration im Plasma
<b>pg</b>	Pikogramm
$\text{pH}_a$	arterieller pH
$\text{pH}_v$	gemischt-venöser pH
$P_K$	Kaliumkonzentration im Plasma
$P_{\text{Krea}}$	Kreatininkonzentration im Plasma
$P_{\text{Na}}$	Natriumkonzentration im Plasma
$P_{\text{Osmo}}$	Osmolarität im Plasma
<b>PRA</b>	Plasma-Reninaktivität
$p_v\text{CO}_2$	gemischt-venöser $\text{CO}_2$ -Partialdruck
$p_v\text{O}_2$	gemischt-venöser $\text{O}_2$ -Partialdruck
<b>PVR</b>	pulmonaler Gefäßwiderstand
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>RAS</b>	Renin-Angiotensin-System
<b>RBF</b>	Renaler Blutfluss
<b>RIA</b>	Radioimmunoassay
$s_a\text{O}_2$	arterielle fraktionelle $\text{O}_2$ -Sättigung
<b>SBE</b>	arterielle Standard-Basenabweichung
<b>SBH</b>	Säure-Basen-Haushalt
<b>SD</b>	standard deviation (Standardabweichung)
<b>SEM</b>	standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwertes)
<b>StBic</b>	arterielles Standardbikarbonat
<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>SVI</b>	Schlagvolumenindex
$s_v\text{O}_2$	gemischt-venöse fraktionelle $\text{O}_2$ -Sättigung
<b>SVR</b>	systemischer Gefäßwiderstand
<b>TPR</b>	totaler peripherer Widerstand
$U_K$	Kaliumkonzentration im Urin
$U_{\text{Krea}}$	Kreatininkonzentration im Urin
$U_K \dot{V}$	Kaliumexkretion
$U_{\text{Na}}$	Natriumkonzentration im Urin
$U_{\text{Na}} \dot{V}$	Natriumexkretion
$U_{\text{Osmo}}$	Osmolarität des Urins
$U_{\text{Osmo}} \dot{V}$	Exkretion der Osmolyte
$\dot{V}$	Urinausscheidungsrate ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )
<b>VK</b>	Variationskoeffizient
$\dot{V}\text{O}_2$	$\text{O}_2$ -Verbrauch
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
<b>ZVD</b>	zentraler Venendruck

## 7.5 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Willehad Boemke für die vertrauensvolle Zusammenarbeit. Dabei habe ich besonders geschätzt, dass meine Fragen immer prompt mit ermutigenden Vorschlägen beantwortet wurden. Die kritische Würdigung meiner Arbeit, die stets kooperative Unterstützung bei jeder Art von Problemen sowie die häufigen anregenden Diskussionen haben mich optimal gefördert.

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Gabriele Kaczmarczyk für ihre intensive Betreuung. Sie brachte immer zum rechten Zeitpunkt ein lobendes Wort oder eine weiterführende Frage ein. Ich danke für die stets konstruktive Kritik bei der Durchsicht und Korrektur der Manuskripte und für die mir angediehenen Lehrstunden in ihrer Arbeitsgruppe.

Herrn Dr. med. Martin Otto Krebs danke ich für die engagierte Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Vorversuche und die kreative Hilfe bei der Erstellung von Graphiken und Kongresspostern.

Den beiden MTLAs der Arbeitsgruppe Experimentelle Anästhesie, Frau Daniela Bayerl und Frau Birgit Brandt, danke ich für ihr hilfsbereites Engagement bei der Versuchsdurchführung und den zahlreichen Hormonbestimmungen (RIA, ELISA). Frau Daniela Moeske-Scholz (MTLA, Deutsches Herzzentrum) danke ich für die Bestimmung der Katecholamine.

Herr Dipl.-Ing. Rainer Mohnhaupt war in Fragen der Statistik stets ein sachkundiger Ansprechpartner.

Frau Birgit Henkel, der Sekretärin der AG, danke ich für die geduldige Unterstützung bei großen und kleinen Problemchen und für die Hilfe bei der Korrespondenz.

Meinen Dank richte ich ebenfalls an das Tierpflegepersonal der Tierlaboratorien des Biomedizinischen Forschungszentrums für die fachkundige Pflege der Versuchshunde.

Meinen Freunden Herrn Dipl.-Soz. Arne Dekker und Herrn Dipl.-Ing. Robert Hoffmann sei für ihre tatkräftige Hilfe bei der Instandhaltung der privaten Hard- und Software-Komponenten herzlich gedankt.

Diese Arbeit entstand im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Projektes (BO 1755/1-1). *Losartan* wurde freundlicherweise von der Firma *Merck Research Lab, Rahway, NJ, USA* und *ABT-627* von *Abbot Laboratories, North Chicago, USA* zur Verfügung gestellt.

## 7.6 Lebenslauf

### Roland Chike Eluaka FRANCIS

---

Geburtstag	02.05.1976
Geburtsort	Berlin
Eltern	Dorothee Francis, geb. Hampel; Joseph B. Francis

#### Schulen

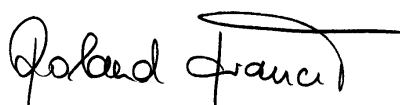
1982-1988	Tempelherren-Grundschule, Berlin-Tempelhof
1988-1995	Eckener-Gymnasium, Berlin-Mariendorf

#### Studium

1995-1997	Humanmedizin (Vorklinik), Freien Universität Berlin
29.08.1997	Ärztliche Vorprüfung, Berlin
1997-2002	Humanmedizin (Klinik), Humboldt-Universität zu Berlin
27.08.1998	1. Staatsexamen, Berlin
seit Okt. 1998	Stipendiat der Studienförderung der <i>Friedrich-Ebert-Stiftung</i>
14.09.2001	2. Staatsexamen, Berlin
23.10.2002	3. Staatsexamen, Berlin

#### Praktische Tätigkeiten

1998-2000	Famulaturen 1998 Anästhesie: Medizinische Universitätsklinik, Lübeck 1999 Gynäkologie: Centre Hospitalier Universitaire, Martinique 1999 Neurologie: Praxis Dr. Sommer-Burckhardt, Berlin 2000 Intensivmedizin: Gympie Hospital, Gympie/Australien
09/98-08/99	Studentische Hilfskraft, AG Experimentelle Anästhesie, Charité, Campus Virchow-Klinikum
2001-2002	Praktisches Jahr, Berlin: Anästhesie: Charité, Campus Virchow-Klinikum Chirurgie, Innere Medizin: Schlosspark-Klinik
seit 01.01.2003	Arzt im Praktikum, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

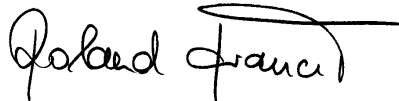


## **7.7 Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass

- die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde,
- die Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und
- die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 14.11.2003

A handwritten signature in black ink, reading "Robert Franke". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke extending from the end of the name.