

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
(Department) Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislaufkrankungen)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

**Akute Effekte von Östrogenrezeptormodulatoren auf Hämodynamik und  
Inotropie in vivo an der Ratte**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Thomas Christian Sauter  
aus  
Tübingen

2008

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Beyer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Aebert

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Grundlagen	1
1.1.1	Östrogenwirkungen	1
1.1.1.1	Wirkung auf die Lipide	1
1.1.1.2	Antioxidative Wirkung	2
1.1.1.3	Wirkungen auf die Gefäße	2
1.1.2	Östrogenrezeptoren und Genetik	3
1.1.3	Perspektiven	3
1.2	Ziel der Arbeit	4
<b>2</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>6</b>
2.1	Versuchstiere	6
2.2	Versuchsablauf	6
2.2.1	Operationstechnik	6
2.2.2	Herzpräparation	8
2.2.3	Ablauf der Messungen	9
2.2.3.1	Auxotone Messung	9
2.2.3.2	Isovolumetrische Messungen	9
2.2.3.3	Messung der Ruhedehnungskurve/Druck-Volumen-Beziehung	10
2.3	Erfassung der hämodynamischen Daten	11
2.4	gemessene Parameter	12
2.4.1	Primärdaten	12
2.4.2	Sekundärdaten	13
2.4.2.1	Arterieller Mitteldruck	13
2.4.2.2	Herzzeitvolumen	14
2.4.2.3	Ejektionsfraktion	14
2.4.2.4	Totaler peripherer Widerstand	14
2.4.2.5	Enddiastolisches Volumen	14
2.5	Versuchsprotokolle	14
2.5.1	Versuchsprotokoll Genistein, PPT	14
2.5.2	Versuchsprotokoll ICI 128-780 mit/ohne L-Name	16

2.6	Verwendete Substanzen	17
2.6.1	DMSO	17
2.6.2	Urethan	17
2.6.3	Genistein	18
2.6.4	PPT	19
2.6.5	ICI 182-780	19
2.6.6	L-Name	20
2.7	Daten und Statistik	20
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Genistein	22
3.1.1	Auxotone Messungen	22
3.1.1.1	Linksventrikulärer Druck	22
3.1.1.2	Aortendruck	22
3.1.1.3	Herzfrequenz	23
3.1.1.4	Schlagvolumen	23
3.1.1.5	Herzzeitvolumen	24
3.1.1.6	Totaler peripherer Widerstand	26
3.1.1.7	Enddiastolisches Volumen	27
3.1.1.8	Ejektionsfraktion	27
3.1.2	Isovolumetrische Messungen	28
3.1.3	Ruhedehnungskurve	29
3.2	PPT	30
3.2.1	Auxotone Messungen	30
3.2.1.1	Linksventrikulärer Druck	30
3.2.1.2	Aortendruck	30
3.2.1.3	Herzfrequenz	31
3.2.1.4	Schlagvolumen	31
3.2.1.5	Herzzeitvolumen	32
3.2.1.6	Totaler peripherer Widerstand	33
3.2.1.7	Enddiastolisches Volumen	34
3.2.1.8	Ejektionsfraktion	35
3.2.2	Isovolumetrische Messungen	36

3.2.3	Ruhedehnungskurve	37
3.3	ICI 182-780	38
3.3.1	Auxotone Messungen	38
3.3.1.1	Linksventrikulärer Druck	38
3.3.1.2	Aortendruck	38
3.3.1.3	Herzfrequenz	38
3.3.1.4	Schlagvolumen	39
3.3.1.5	Herzzeitvolumen	40
3.3.1.6	Totaler peripherer Widerstand	40
3.3.1.7	Enddiastolisches Volumen	41
3.3.1.8	Ejektionsfraktion	41
3.3.2	Isovolumetrische Messungen	42
3.4	ICI 182-780 geblockt mit L-Name	43
3.4.1	Auxotone Messungen	43
3.4.1.1	Linksventrikulärer Druck	43
3.4.1.2	Aortendruck	44
3.4.1.3	Herzfrequenz	45
3.4.1.4	Schlagvolumen	45
3.4.1.5	Herzzeitvolumen	46
3.4.1.6	Totaler peripherer Widerstand	47
3.4.1.7	Enddiastolisches Volumen	48
3.4.1.8	Ejektionsfraktion	48
3.4.2	Isovolumetrische Messungen	49
3.4.3	Ruhedehnungskurve	50
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
4.1	Methodenkritik	51
4.1.1	Vergleichbarkeit der Versuchstiere	51
4.1.2	Dosierung und Löslichkeit der Medikamente	51
4.1.3	Narkose, Beatmung und Operationstechnik	52
4.1.4	Messungen	54
4.1.4.1	Schlagvolumen	55
4.1.4.2	Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit	56

4.1.4.3	Isovolumetrische Messungen	56
4.1.4.4	Ruhedehnungskurve und Druck-Volumen-Beziehung	57
4.2	Diskussion der Ergebnisse	58
4.2.1	Genistein	58
4.2.2	PPT	60
4.2.3	ICI 182-780	61
4.2.4	ICI 182-780 geblockt mit L-Name	62
4.3	Schlussfolgerungen und Ausblick	63
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>73</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis	73
7.2	Abbildungsverzeichnis	75
<b>8</b>	<b>Tabellen</b>	<b>77</b>
8.1	Resultate Genistein	77
8.1.1	Genistein 200 ng/kg	77
8.1.2	Genistein 200 µg/kg	78
8.1.3	Genistein 800 µg/kg	79
8.1.4	Genistein Kontrollgruppe	80
8.2	Resultate PTT	81
8.2.1	PTT 3µg/kg	81
8.2.2	PTT Kontrollgruppe	82
8.3	Resultate ICI 128-780	83
8.3.1	ICI 128-780	83
8.3.2	ICI 128-720 Kontrollgruppe	84
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>85</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>86</b>

## **1 Einleitung**

### **1.1 Grundlagen**

#### **1.1.1 Östrogenwirkungen**

Das physiologisch beim Menschen vorkommende Östrogen ist das 17 $\beta$ -Östradiol, ein Derivat des Cholesterols. Auch wenn Östrogen oft „das weibliche Sexualhormon“ genannt wird, steigt in den letzten Jahren die Zahl der Organe und Funktionen, in denen eine Rolle des Östrogens bekannt ist, bei beiden Geschlechtern rasch an.

Obwohl Frauen im Allgemeinen gleich viele oder sogar mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Hypertonie, Diabetes, erhöhtes Blutcholesterin haben als Männer, scheinen Frauen ein signifikant geringeres relatives Risiko zu haben, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [Barrett-Connor, 1994; Nathan et al., 1997]. Zur Erklärung dieser Diskrepanz wird eine Wirkung des bei Frauen höheren Östrogeneinflusses angenommen.

Mit der Abnahme der Östrogenproduktion von Frauen in der Menopause vergrößert sich das Risiko der kardiovaskulären Ereignisse stark. Dieser Effekt wird sichtbar, egal ob der Östrogenmangel durch einen chirurgischen Eingriff oder durch die Menopause ausgelöst wird [Wuest et al., 1953; Kannel et al., 1976].

##### **1.1.1.1 Wirkung auf die Lipide**

Es ist unzweifelhaft, dass 17 $\beta$ -Östradiol einen lipidsenkenden Effekt hat. Allerdings ist es nicht möglich, den ganzen kardioprotektiven Effekt des Östrogens durch die erniedrigten Lipide zu erklären. Vielmehr konnten nur 25-

30% der kardialen Risikoreduktion bei Frauen mit Hormonersatztherapie mit der Wirkung auf den Lipidstoffwechsel erklärt werden [Bush et al., 1987].

### **1.1.1.2 Antioxidative Wirkung**

Eine weitere Mitbeteiligung an der kardioprotektiven Wirkung des Östrogens wird den antioxidativen Eigenschaften des Östrogens zugeschrieben [Sugioka et al., 1997]. Das 17 $\beta$ -Östradiol soll die Expression und Enzymaktivität der antioxidativ wirkenden Enzyme wie z.B. der extrazellulären Superoxid Dismutase (ecSOD) und der Mangan abhängigen Superoxid Dismutase (MnSOD) in den glatten Muskelzellen steigern.

### **1.1.1.3 Wirkungen auf die Gefäße**

Weiter wird in klinischen Beobachtungen der direkte Einfluss von Östrogen auf die Gefäße nahe gelegt [Barrett-Connor et al., 1998].

Es ist durch epidemiologische Studien nachgewiesen, dass bei einer Östrogensubstitution in der Menopause die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zurückgeht [Stampfer et al., 1991]. Östrogen wirkt nicht nur auf die Plaqueentwicklung in der Arteriosklerose [Williams et al., 1990; Williams et al., 1992], sondern ebenfalls auf den Gefäßtonus [Fischer et al., 1977]. Da schon eine kurze Infusionsdauer eine Gefäßdilataion [Magness et al., 1989] bewirkt, wird angenommen, dass die Östrogenwirkung über Rezeptoren in der Gefäßwand vermittelt wird. Der klassische Östrogenrezeptorpathway wird von Östrogenrezeptoren im Zellkern vermittelt, die einen Einfluss auf die Transkription der DNA nehmen. Dieser Effekt kann aber eine Östrogenwirkung auf die Gefäße innerhalb von Minuten nicht erklären [Gruber et al., 2002]. Daher geht man davon aus, dass es auch einen Östrogenrezeptor gibt, der in der Zellwand der Blutgefäße sitzt.

Bei der Erklärung der gefäßdilatierenden Wirkung des Östrogens spielen mehrere Wege eine Rolle. Die Freisetzung des stark gefäßdilatierenden NO

erhöht sich bei Tieren nach chronischer Gabe von Östrogen [Kausar et al., 1994; 1995]. Außerdem führt Östrogen zu einer direkten Relaxierung der glatten Muskelzellen [Collins et al., 1993].

### 1.1.2 Östrogenrezeptoren und Genetik

Für die Wirkung des  $17\beta$ -Östradiols sind zwei Östrogenrezeptoren bekannt: der  $\alpha$ - und der  $\beta$ -Östrogenrezeptor ( $ER\alpha/\beta$ ). Der  $ER\alpha$  wurde 1986 zum ersten Mal geklont [Green et al., 1986]. Der  $ER\beta$  wurde erst später entdeckt [Kuiper et al., 1996]. Sie sitzen auf verschiedenen Genen und sind keine Isoformen von einander.

Das Gen für den menschlichen  $ER\alpha$  wurde auf dem Chromosom 6 lokalisiert [Menasce et al., 1993]. Er besteht aus 585 Aminosäuren und ist 66 kDa schwer [Walter et al., 1985]. Der  $ER\beta$  besteht hingegen aus 485 Aminosäuren, ist nur 54,2 kDa schwer und sitzt auf Chromosom 12 [Kuiper et al., 1996].

Sowohl der  $ER\alpha$  als auch der  $ER\beta$  werden in sechs Regionen eingeteilt. Die Regionen werden nach ihren Funktionen unterschieden und sind in unterschiedlichem Maße homolog in  $ER\alpha/\beta$ .

Beide ER können neben vielen anderen Geweben im Menschen auch an den Blutgefäßen nachgewiesen werden [Karas et al., 1994; 1995]. Insbesondere sind sie auch an den glatten Muskelzellen der Koronargefäße und an verschiedenen endothelialen Zellen vorhanden [Ciocca et al., 1995; Mendelsohn et al., 1994].

### 1.1.3 Perspektiven

Es besteht kein Zweifel, dass eine Östrogentherapie eine kardioprotektive Wirkung hat. Es hat sich nur leider gezeigt, dass eine einfache Östrogentherapie bei Frauen nicht möglich ist, da ein erhöhtes Risiko für

Tumoren und Neoplasien des Endometriums und der Mammae besteht [Grady et al., 1992; 1995].

Ebenfalls ist das Risiko einer venösen Thrombose dabei erhöht [Hulley et al., 1998]. Bei männlichen Patienten ist eine Östrogen-Substitutionstherapie wegen den feminisierenden Wirkungen von vorneherein ausgeschlossen.

Vor diesem Hintergrund wäre es optimal, eine Substanz zu finden, die die kardioprotektive Wirkung des Östrogens bietet, ohne die Probleme des Östrogens wie die feminisierenden Wirkungen und das erhöhte Risiko für Tumoren und Neoplasien mit sich zu bringen.

Eine solche Substanz würde man dann wohl als Östrogen-Rezeptor-Modulator bezeichnen.

## **1.2 Ziel der Arbeit**

In dieser Arbeit soll an weiblichen Wistar-Ratten im In-vivo-Experiment die Wirkung von Östrogen-Rezeptor-Modulatoren untersucht werden, um einerseits die Wirkung vom Östrogen auf die verschiedenen Östrogenrezeptoren besser zu verstehen und andererseits auf der Suche nach der Östrogen-Rezeptor-modulierenden Substanz, die im Abschnitt 1.1.3 Perspektiven beschrieben wurde, ein Stück weiter zu kommen.

In früheren Arbeiten am gleichen Tiermodell, das auch für diese Studie verwendet wurde, zeigten sich eine Steigerung des Herzzeitvolumens und ein Abfallen des totalen peripheren Widerstands bei Infusion von  $17\beta$ -Östradiol [Beyer, 2000]. Diese Wirkung konnte damals über eine unspezifische Östrogenrezeptorblockade mit ICI 182-780 verhindert werden.

Jetzt soll untersucht werden, über welchen Rezeptor diese damals beschriebene Östrogenwirkung vermittelt wird. Dazu wurden Versuche mit Genistein gemacht, einer Substanz, die hauptsächlich auf den  $ER\beta$  wirkt und in einem zweiten Versuchsteil mit PPT, einer Substanz, die selektiv den  $ER\alpha$  aktiviert.

Weiter wurden die akuten Effekte der Substanz ICI 182-780 auf Hämodynamik und Inotropie untersucht. Dabei wurde die Wirkung an den Gefäßen untersucht und mit den in der Literatur beschriebenen rein antiöstrogenen Wirkungen, wie die antiöstrogene Wirkungen am Uterus [Dukes et al., 1992; 1993] und die Verminderung des Ki67-Index, des Progesteron-Rezeptors und des ERs im Mamma-Carcinom [DeFriend et al., 1994] verglichen.

Im letzten Teil der Arbeit soll mit Hilfe einer Inhibition der NO-Synthase mit L-Name geklärt werden, inwiefern die entdeckten vasodilatatorischen Effekte des ICI 182-780 sich durch Gabe von L-Name blockieren lassen und damit über NO vermittelt werden.

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Versuchstiere**

Für die Versuche wurden weibliche Wistar-Ratten der Firma Charles River (Deutschland) verwendet. Die Ratten waren ca. vier Monate alt und wogen 318g (SF +/- 2,78). Die Tiere hatten nach dem Transport mindestens eine Woche Zeit, um sich an die neue Umgebung im Tierstall zu gewöhnen. Sie wurden zu dritt in Standardkäfigen (Firma Wenzel, Detmold) mit natürlichem Tag/Nachtrhythmus und einer konstanten Temperatur von 22 °C gehalten. Während der ganzen Zeit hatten sie freien Zugang zu Wasser und Trockenfutter (Altromin, Lage an der Lippe) ad libitum.

### **2.2 Versuchsablauf**

#### **2.2.1 Operationstechnik**

Die Anästhesie und Analgesie der Tiere wurde mit Urethan erreicht. Das Urethan wurde mit einer Spritze intraperitoneal verabreicht. Es wurde ein Bolus von 0,7 ml gegeben und danach die restliche Menge der theoretischen Dosis von 2,5 ml/kg Körpergewicht in kleinen Dosen nachgespritzt, bis eine ausreichende Narkosetiefe erreicht war, die auch den ganzen Versuch über anhielt.

Die Tiere wurden gewogen, um die Versuchssubstanzen gewichtsadaptiert geben zu können.

Wenn eine ausreichende Narkosetiefe erreicht war, wurden die Tiere auf dem OP-Brett mit Klebestreifen in Rückenlage fixiert. Während des ganzen Versuchs wurden die Tiere mit 2 Wärmelampen bestrahlt, um ein Absinken der Körpertemperatur während des Versuchs zu verhindern [Hoffmeister, 1989].

Um ein Austrocknen zu verhindern, wurde das Tier regelmäßig mit isotoner NaCl-Lösung benässt. Anschließend wurden EKG-Elektroden links und rechts im Bereich der Clavicula und am rechten Bein zur Überwachung der Herzfrequenz angelegt (Nadelelektroden von Siemens).

Das Fell wurde mit einem medianen Hautschnitt vom Processus xiphoideus bis zum Hals mit einer OP-Schere entfernt. Mit Pinzette und Präparationsschere wurde die Vena jugularis externa im lateralen Halsdreieck stumpf freipräpariert. Sie wurde mit zwei Gefäßclips unterbunden, mit einer abgebogenen 22 Gauge Kanüle inzidiert und ein zentralvenöser Zugang (Innendurchmesser 0,7 mm) mit einer Einführhilfe gelegt. Der Infusionskatheter wurde mit Heparin-NaCl-Lösung gespült, um ihn offen zu halten. Im Experiment wurde dieser Katheter zur Gabe der Versuchssubstanzen benutzt.

Die Trachea wurde jetzt durch weitere stumpfe Präparation und zur Seite Schieben der Halsmuskeln freipräpariert, quer tracheotomiert und die Ratte mit einem Plastiktubus (Innendurchmesser 1,5 mm) intubiert. Der Tubus wurde mittels Ligatur fixiert und über ein Y-Verbindungsstück mit einer Starling-Beatmungspumpe (Fa. Braun, Melsungen) verbunden. Von da an wurden die Ratten bis zum Versuchsende mit der Starling-Beatmungspumpe mit einer Atemfrequenz von 50/min und Raumluft beatmet. Das Atemzugsvolumen wurde an Hand der Lungenblähung angepasst.

Nachdem der Processus xiphoideus dargestellt wurde, konnte er freipräpariert und nach cranial luxiert werden. Das Zwerchfell wurde daraufhin mit einer anatomischen Pinzette durchstoßen und die Pinzette cranial bis zur oberen Thoraxapertur vorgeschoben. Die Pinzette bildete jetzt die Führung für eine mediale Sternotomie.

Mit zwei Klemmen wurden die Thoraxseiten abgeklemmt, um eine Blutung aus den Interkostalgefäßen zu unterbinden. Um eine weitere übersichtliche Operation zu ermöglichen, wurde jetzt mit einem Wundspreizer der OP-Situs vorsichtig aufgedehnt. Das Perikard wurde stumpf eröffnet.

Unter Blutstillung musste jetzt der Thymus mit seinen Gefäßen entfernt werden, um einen Zugang zum Aortenbogen und der linken Arteria carotis zu ermöglichen. Der Aortenbogen und die herznahen Gefäße wurden dargestellt

und so weit freipräpariert, dass später die Flussmesssonde angelegt werden konnte.

Vorsichtig wurde jetzt die linke Arteria carotis communis befreit und unter Schonung des parallel verlaufenden Nervus vagus freipräpariert. Mit der abgebogenen Kanüle wurde auch sie punktiert und wiederum mit einer Einführhilfe ein arterieller Zugang geschaffen. Der kurze biegsame Kunststoffkatheter (Innendurchmesser 0,8 mm) wurde vorsichtig bis in den Aortenbogen vorgeschoben und dort mit einem Gefäßclip fixiert. Mit dem Kunststoffkatheter wurde die arterielle Druckkurve über ein flüssigkeitsgefülltes Druckmesssystem gemessen.

Mit einer 18 Gauge-Stahlnadel wurde jetzt die Herzspitze von apikal in Richtung kranial punktiert, um eine Messung der linksventrikulären Druckkurve zu ermöglichen. Die Nadel wurde sofort nach der Punktion mit NaCl-Lösung gespült. Falls die Spitze der Nadel im Herzen an einer intraventrikulären Struktur anlag, wurde die Lage durch Drehen der Nadelspitze korrigiert, bis eine korrekte Druckkurve abgeleitet wurde.

Zum Abschluss wurden die arterielle Messkanüle an den Drucksensor angeschlossen und die Flussmesssonde um den Aortenbogen gelegt. Damit die Flussmesssonde guten Kontakt zum Aortenbogen hat und keine Artefakte auftreten, wurde die Messsonde vor dem Anlegen mit Wasser und Elektrodengel befeuchtet. Die Signalstärke wurde ständig kontrolliert und gegebenenfalls neues Elektrodengel eingebracht.

Alle Drucksensoren wurden auf Herzhöhe eingestellt, noch einmal mit einer heparinisierten isotonischen NaCl-Lösung gespült und ein Nullabgleich vorgenommen, um einen Einfluss des atmosphärischen Drucks zu vermeiden.

### **2.2.2 Herzpräparation**

Nach Ende des kompletten Versuchs wurde das Herz des Tieres entnommen. Es wurde von allen anhängenden Gewebestücken befreit und mit einer Präzisionswaage gewogen (Sartorius MC1, Sartorius AG Göttingen).

Anfangs wurde das Herz jeweils als Ganzes gewogen. Durch Abpräparation der Vorhöfe und später der Lateralwand des rechten Ventrikels wurde danach das Gewicht beider Ventrikel und abschließend das Gewicht des linken Ventrikels bestimmt.

### **2.2.3 Ablauf der Messungen**

#### **2.2.3.1 Auxotone Messung**

Die auxotone Messung dient zur Erfassung des linksventrikulären Drucks (LVP), des Aortendrucks (AP) und der Herzfrequenz (HR). Das Schlagvolumen (SV) wurde von HAEMODYN® W für Microsoft® Windows® NT / 2000 / XP von der Hugo Sachs Elektronik - Harvard Apparatus GmbH automatisch als Fläche unter der Flusskurve berechnet. Für die Messung wurde die Beatmung in Expiration pausiert, um Einflüsse der Atembewegung auf die Messung zu unterbinden. Im Programm HAEMODYN® W wurde der Zeitpunkt der Messung markiert.

#### **2.2.3.2 Isovolumetrische Messungen**

Zur isovolumetrischen Messung wurde die Aorta ascendens mit einer anatomischen Pinzette temporär komplett verschlossen. Dadurch konnten die Parameter nachlastunabhängig beobachtet werden. Die Bedingungen sind nur annähernd isovolumetrisch, da die Koronarperfusion durch das Abklemmen nicht beeinträchtigt wird. Nach einem Anstieg des LVP von wenigen Herzschlägen kann man auf dem Monitor ein Maximum des LVP beobachten. Daraufhin wurde die Aorta sofort wieder freigegeben.

Wurde die Messung durch Extrasystolen (beobachtet im EKG) verhindert oder konnte der aortale Blutfluss nicht komplett unterbunden werden, wurde die Messung nach einer Minute wiederholt.

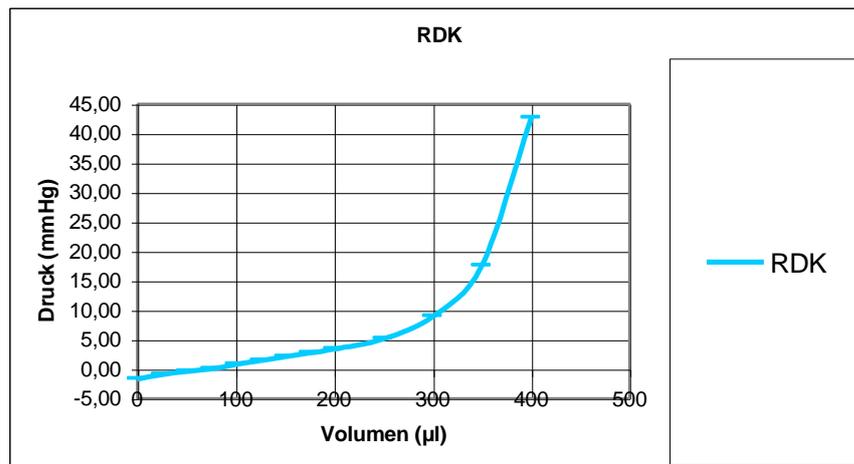
Diese hierbei gemessenen Parameter maximaler-isovolumetrischer-linksventrikulärer Druck (isoLVP) und maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit (isodP/dtmax) stellen ein nach- und vorlastunabhängiges Maß für die Kontraktilität des linken Ventrikels dar. Somit ist es als Besonderheit in diesem Tiermodell möglich, neben Messungen der Herzkreislaufparameter im intakten Kreislauf (auxotone Messungen) die Wirkung einer Substanz auf die myokardiale Kontraktilität unabhängig von Kreislaufeffekten zu bestimmen, wie es sonst nur an isolierten Herzen möglich ist.

### **2.2.3.3 Messung der Ruhedehnungskurve/Druck-Volumen-Beziehung**

Um die Abhängigkeit von Druck und Volumen im linken Ventrikel zu bestimmen, wurde nach Ende der Messungen mit einem Faden das Herz in der Klappenebene ligiert. Der rechte Ventrikel wurde mit einem kleinen Schnitt eröffnet, um den Einfluss seines Drucks auf die Messung auszuschalten. Das Messsystem wurde noch einmal gegen den Luftdruck geeicht und der Nullpunkt neu eingestellt.

Jetzt wurde der linke Ventrikel mit 400  $\mu$ l NaCl mit einer 500  $\mu$ l Präzisionspritze (Hamilton, Bonaduz, Schweiz) gefüllt und der entsprechende Druck abgelesen. Die 400  $\mu$ l NaCl wurden in kleinen Schritten wieder abgezogen und immer der korrespondierende Druck im linken Ventrikel gemessen.

Aus diesen Werten wurde eine Ruhedehnungskurve (RDK) gebildet.

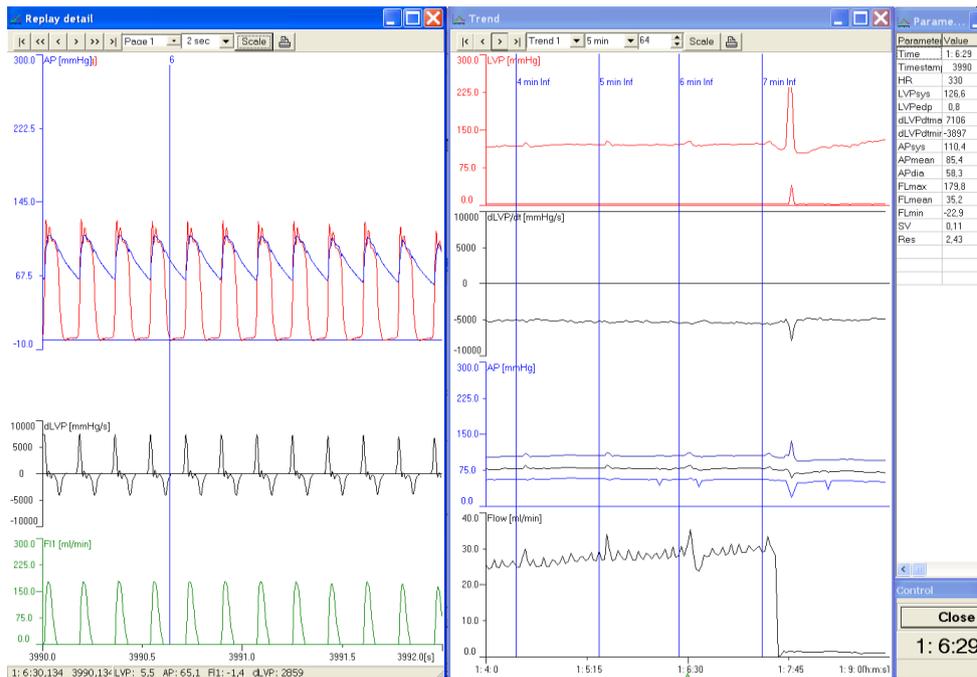


**Abbildung 1: Beispielbild Ruhedehnungskurve**

Mit Hilfe der RDK konnte dann dem gemessenen linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) ein enddiastolisches Volumen (EDV) zugeordnet werden.

### **2.3 Erfassung der hämodynamischen Daten**

Mit dem Programm HAEMODYN® W für Microsoft® Windows® NT / 2000 / XP von der Hugo Sachs Elektronik - Harvard Apparatus GmbH wurden die Messwerte auf dem PC aufgenommen, gespeichert und ausgewertet.



**Abbildung 2: Beispielbild Messwertbildschirm**

Nach dem Versuch wurde zur Auswertung der Daten das Experiment als Aufzeichnung geladen. Die verschiedenen Messzeitpunkte wurden in der Aufzeichnung der Kurve aufgesucht und mit Markern gekennzeichnet. Diese markierten Messzeitpunkte konnten dann mit dem Programm in Microsoft Excel® exportiert werden. Alle abgelesenen Werte wurden schließlich kritisch auf Plausibilität überprüft.

## 2.4 Gemessene Parameter

### 2.4.1 Primärdaten

Aus der Druckkurve wurden folgende Parameter direkt abgelesen oder vom Messprogramm direkt berechnet:

Bezeichnung	Abkürzung	Einheit
Herzfrequenz	HR	Bpm
Linksventrikulärer systolischer Druck	LVPsys	mmHg
Linksventrikulärer enddiastolischer Druck	LVEDP	mmHg
Systolischer Aortendruck	APsys	mmHg
Diastolischer Aortendruck	APdia	mmHg
Schlagvolumen	SV	ml/beat
Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit	dP/dtmax	mmHg/sec
Maximaler isovolumetrischer linksventrikulärer systolischer Druck	isoLVPsys	mmHg
Maximale isovolumetrische Druckerhöhungsgeschwindigkeit	isodP/dtmax	mmHg/sec

## 2.4.2 Sekundärdaten

Aus diesen Primärdaten wurden die Sekundärdaten berechnet:

### 2.4.2.1 Arterieller Mitteldruck

$$AP_{mean} = \frac{AP_{sys} + 2 \times AP_{dia}}{3}$$

#### 2.4.2.2 Herzzeitvolumen

$$HZV = HR \times SV$$

#### 2.4.2.3 Ejektionsfraktion

$$EF = \frac{SV}{EDV} \times 100\%$$

#### 2.4.2.4 Totaler peripherer Widerstand

$$TPR = \frac{AP_{mean}}{HZV}$$

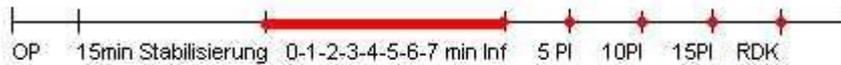
#### 2.4.2.5 Enddiastolisches Volumen

Das Enddiastolische Volumen (EDV) wurde mit Hilfe der Ruhedehnungskurve jedem LVEDP zugeordnet. War bei einem Tier eine Ermittlung der Ruhedehnungskurve nicht möglich, wurde für dieses Tier die mittlere Ruhedehnungskurve, die aus den anderen Kurven des zugehörigen Kollektivs gebildet wurde, zugrunde gelegt.

### 2.5 Versuchsprotokolle

#### 2.5.1 Versuchsprotokoll Genistein, PPT

Im Folgenden ist erst einmal grafisch der Versuchsablauf dargestellt. Danach folgt eine Erklärung der Bezeichnungen:



### Abbildung 3: Versuchsprotokoll

**OP:** Als erstes erfolgte die Operation und Vorbereitung des Tieres, wie im Abschnitt 2.2.1 Operationstechnik beschrieben.

**15 min Stabilisierung:** Das Tier wurde vor Beginn der Messungen 15 min überwacht, um instabile Tiere auszusortieren und somit einen Einfluss auf den Versuch auszuschließen. In dieser Zeit konnten die Substanzen für die Versuche vorbereitet und die Lage der Messkatheter überprüft werden.

Am Ende der Stabilisierung wurden eine erste isovolumetrische und eine auxotone Messung durchgeführt. Eine Veränderung der Werte während der Stabilisierungsphase sowie in den weiteren 3 Minuten bis zum Beginn der Infusion führte zum Abbruch des Experiments.

**0. min Inf:** 3 Minuten nach Abschluss der Stabilisierung wurde noch eine auxotone Messung durchgeführt und die Infusion der Testsubstanz gestartet. Der Mittelwert der auxotonen Messung nach 15 Minuten Stabilisierung und beim Anfang der Infusion wurde als Bezugswert (100%) für die weiteren Messungen verwendet.

**1.-6. min Inf:** Während der Infusion der Testsubstanz wurde jede Minute eine auxotone Messung durchgeführt.

**7. min Inf:** Nach 7 Minuten Infusion war die Substanz komplett infundiert, und es wurden zum Abschluss wieder eine isovolumetrische und eine auxotone Messung durchgeführt.

**5./10./15. post Infusion (PI):** Jeweils 5, 10 und 15 Minuten nach Ende der Infusion wurden noch einmal die auxotonen Werte überprüft; 5 und 15 Minuten nach der Infusion auch die isovolumetrischen Werte.

### **2.5.2 Versuchsprotokoll ICI 128-780 mit/ohne L-Name**

Bei den Versuchen mit ICI 128-780 und L-Name kam eine modifizierte Form des oben gezeigten Protokolls zur Anwendung. Nach der Stabilisierungszeit wurden L-Name oder bei der Kontrolle eine entsprechende Menge NaCl als Bolus gegeben. Nach Gabe des Bolus wurde dann 45 Minuten gewartet. Den Abschluss bildeten jetzt, wie oben nach der Stabilisierungsphase beschrieben, eine isovolumetrische und eine auxotone Messung. Eine Veränderung der Werte während der Stabilisierungsphase, genauso wie eine Veränderung der Werte in den 45 Minuten Einwirkzeit des L-Name, führte zum Ausschluss des Tieres aus der Versuchsreihe.

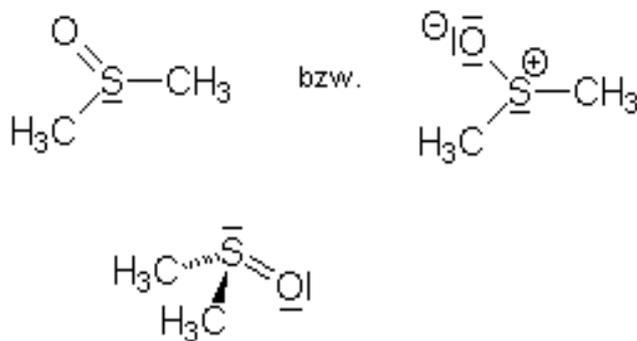
Nach den 45 Minuten Vorbereitungsphase folgte der Versuch dann mit der 7 Minuten Infusion und den 15 Minuten Messungen wie oben beschrieben.

## 2.6 Verwendete Substanzen

### 2.6.1 DMSO

Molekulargewicht: 78.1

Firma: Tocris



**Abbildung 4: Strukturformel DMSO**

Das Dimethylsulfoxid (DMSO) wurde als Lösungsmittel für das ICI 182-780, PPT und Genistein benutzt. Die entsprechenden Versuche der Kontrollgruppen wurden jeweils mit den korrespondierenden Konzentrationen des DMSO durchgeführt, um einen Einfluss des DMSO auf die Hämodynamik auszuschließen. Zusätzlich blieben die Konzentrationen des DMSO, die bei allen Versuchen verwendet wurden, jederzeit unterhalb des Grenzwertes, der in der Literatur für hämodynamische Effekte angegeben wurde [Hausler et al., 1966].

### 2.6.2 Urethan

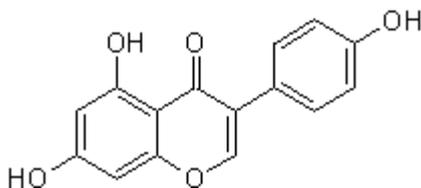
Das Urethan, welches für die Anästhesie eingesetzt wurde, ist eine 50%ige Carbamidsäure-Ethylesterlösung, die wir von der Universitätsapotheke in

Tübingen bezogen. Das Urethan wurde auch schon in früheren Versuchen mit diesem Tiermodell verwendet, da dieses Narkotikum nur geringe kardiale Effekte besitzt und mit Urethan eine tiefe Narkose erzielt werden kann, die über die gesamte Dauer der Versuche fortbesteht. Damit eine Vergleichsmöglichkeit zu den alten Experimenten weiter gegeben bleibt, wurden auch die neuen Versuche mit Urethan gemacht.

### 2.6.3 Genistein

Molekulargewicht: 270.2

Firma: Tocris



**Abbildung 5: Strukturformel Genistein**

Da zum Zeitpunkt des Versuchs noch kein selektiver  $\beta$ -Oestrogenrezeptor-Aktivator verfügbar war, wurden die Versuche mit Genistein (4',5,7-Trihydroxyisoflavone) durchgeführt. Genistein ist ein Isoflavon und kommt als Phytoöstrogen in der Sojabohne vor. Es wirkt zu 80 % auf den ER $\beta$  und zu 20 % auf den ER $\alpha$  [Bolego et al., 2005].

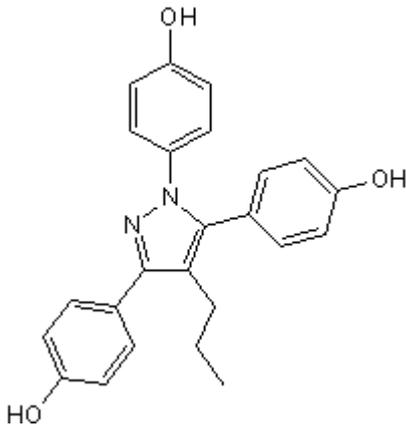
Das Genistein wurde als gelblicher Feststoff geliefert und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt. In dem in DMSO gelösten Zustand ist das Genistein laut Hersteller maximal 4 Wochen bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  stabil. Fertige Lösungen wurden so schnell wie möglich verbraucht.

Für alle Versuche wurde das Genistein in DMSO gelöst und gewichtsadaptiert auf das festgelegte Infusionsvolumen verdünnt. Die durch Verdünnung auf 1 ml erhaltene, innerhalb von 7 min während des Versuchs infundierte Lösung enthielt genauso wie die Kontrolle ungefähr 24 % DMSO.

### 2.6.4 PPT

Molekulargewicht: 395.46

Firma: Tocris



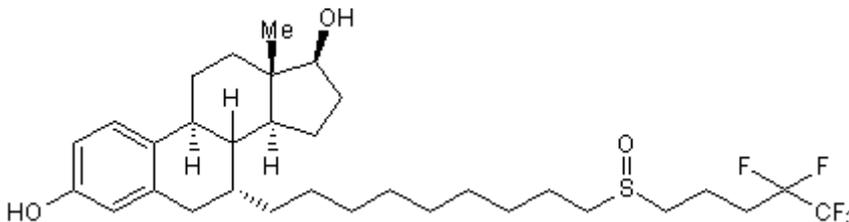
**Abbildung 6: Strukturformel PPT**

PPT (4,4',4''-(4-Propyl-[1H]-pyrazole-1,3,5-triyl)trisphenol) wird geliefert als eine weiße, feste Substanz und bei +4 °C aufbewahrt. Für alle Versuche wurde das PPT in 10 % DMSO gelöst und in 1 ml Infusionsvolumen über 7 min infundiert. PPT ist ein selektiver ER $\alpha$ -Aktivator [Staufer et al., 2000].

### 2.6.5 ICI 182-780

Molekulargewicht: 606,77

Firma: Tocris



**Abbildung 7: Strukturformel ICI 182-780**

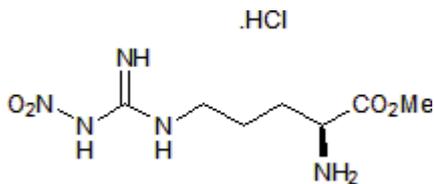
Das ICI 182-780 (7a[9-[4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphinyl]nonyl]-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol) ist ein kompetitiver unselektiver Östrogenrezeptorblocker.

Es wurde in DMSO gelöst und gewichtsangepasst auf das 1 ml Infusionsvolumen verdünnt, so dass am Schluss die Infusionslösung ungefähr 1,5 % DMSO enthielt. Das ICI 182-780 wurde dann über einen Zeitraum von 7 min infundiert.

### 2.6.6 L-Name

Molekulargewicht: 269,69

Firma: Tocris



**Abbildung 8: Strukturformel L-Name**

Das L-Name (N $\omega$ -Nitro-L-Arginin-Methylester-Hydrochlorid) ist ein Derivat des Arginin. Es bewirkt eine nicht selektive NO-Synthase Inhibition. Die Hemmung der NO-Synthase wurde durch eine Bolusgabe von L-Name 45 min vor Beginn des Versuchs erreicht.

## 2.7 Daten und Statistik

Die Primärdaten wurden, wie oben beschrieben, direkt aus dem Messprogramm abgelesen. Die Sekundärdaten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel® (Microsoft®, USA) berechnet. Ebenfalls wurden auf diese Art die Werte in Prozent vom Ausgangswert umgerechnet. Der auxotone Ausgangswert wurde als 100 % festgelegt.

Die statistische Auswertung der Daten wurde, wie in der Versuchsplanung festgelegt, nach 7 Minuten Infusion (7 min Inf) und jeweils 5 und 15 Minuten nach Ende der Infusion (5 min PI und 15 min PI) vorgenommen.

Wurde im Versuch nur eine Gruppe von Tieren mit einer Kontrollgruppe verglichen, wurde für die Auswertung ein t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Da die Auswertung zu drei Zeitpunkten erfolgte, wurde nach dem t-Test noch eine Bonferroni-Holm-Korrektur für multiple Tests angewendet.

Bei der Dosiswirkungsbeziehung von Genistein mit dem Vergleich von mehreren Dosierungen mit nur einer gemeinsamen Kontrollgruppe wurde im Gegensatz dazu nach der Varianzanalyse der Test nach Dunnett durchgeführt. Auch hier erfolgte die Bonferroni-Holm-Korrektur für multiple Tests.

Sowohl der t-Test als auch der Test nach Dunnett wurde mit dem Statistikprogramm JMP 4.0 (SAS Institute Inc.) ausgeführt.

In der ganzen Dissertation wird eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  als „signifikant“, von  $p < 0,01$  als „sehr signifikant“ und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  als „hochsignifikant“ bezeichnet.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Genistein**

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde eine Versuchsreihe durchgeführt, bei der drei Tiergruppen jeweils eine von drei Dosierungen des Genistein erhielten (200 ng/kg; 200 µg/kg; 800 µg/kg). Die Genistein-Gruppen werden jeweils mit einer entsprechenden NaCl-DMSO-Kontrolle verglichen, in welcher der Gehalt an NaCl/DMSO dem Gehalt in der Genistein-Gruppe entspricht.

Bei der Konzentration 200 ng/kg zeigte sich bei keinem Wert ein signifikanter Unterschied zur Kontrolle. Um die Übersichtlichkeit der Schaubilder zu verbessern, wurde deshalb auf eine Darstellung dieser Konzentration in den Schaubildern verzichtet.

##### **3.1.1 Auxotone Messungen**

###### **3.1.1.1 Linksventrikulärer Druck**

Der linksventrikuläre systolische Druck (LVPSys) stieg bei allen Konzentrationen während der Infusionszeit leicht an. Der Anstieg ist aber zu keiner Zeit bei keiner Dosis signifikant im Vergleich zur Kontrolle.

###### **3.1.1.2 Aortendruck**

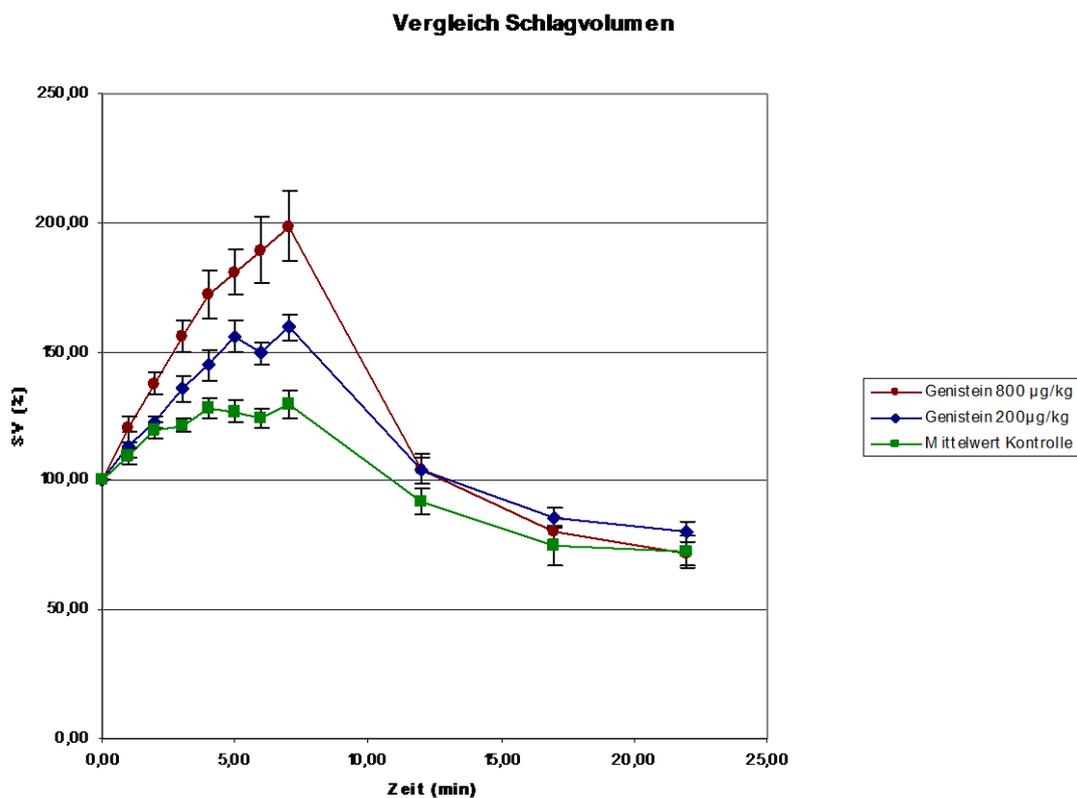
Beim systolischen Aortendruck ist am Ende der Infusion bei der Gruppe mit 800 µg/kg ein sehr signifikanter Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erkennen (129,2 % SF +/-4,4 bei einer Kontrolle von 110,1 % SF +/-2,6). Die Dosierungen 200 ng/kg und 200 µg/kg zeigen zu keiner Zeit einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur Kontrolle.

Dieses Verhalten ist vergleichbar auch beim mittleren Aortendruck und beim diastolischen Aortendruck zu erkennen.

### 3.1.1.3 Herzfrequenz

Eine leichte Zunahme der Herzfrequenz ist bei allen Dosierungen ähnlich zu erkennen und ist niemals signifikant verändert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### 3.1.1.4 Schlagvolumen

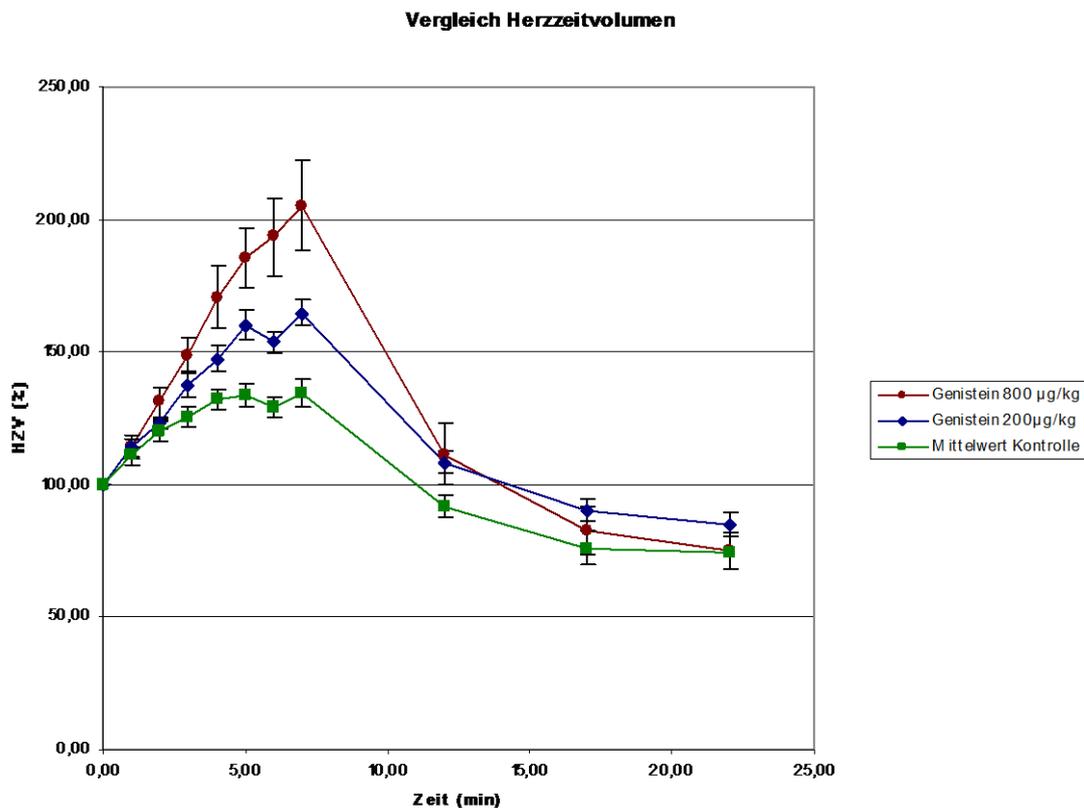


**Abbildung 9: Schlagvolumen im Versuchsverlauf Genistein**

Genistein 800 µg/kg (n=8); Genistein 200 µg/kg (n=11; Kontrolle (n=10).  
Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Das Schlagvolumen steigt während der Infusionszeit stetig an. Es erreicht bei der Dosierung von 800 µg/kg das hoch signifikante Maximum von 198,5 % (SF +/- 13,7), bei einer Dosierung von 200 µg/kg noch ein signifikantes Maximum von 159,5 % (SF +/- 5,2) bei einer Kontrolle von 129,3 % (SF +/- 5,5). Diese Effekte sind 5 Minuten post infusionem nicht mehr signifikant nachweisbar. Die niedrigste Dosierung 200 ng/kg ist allzeit unverändert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### 3.1.1.5 Herzzeitvolumen



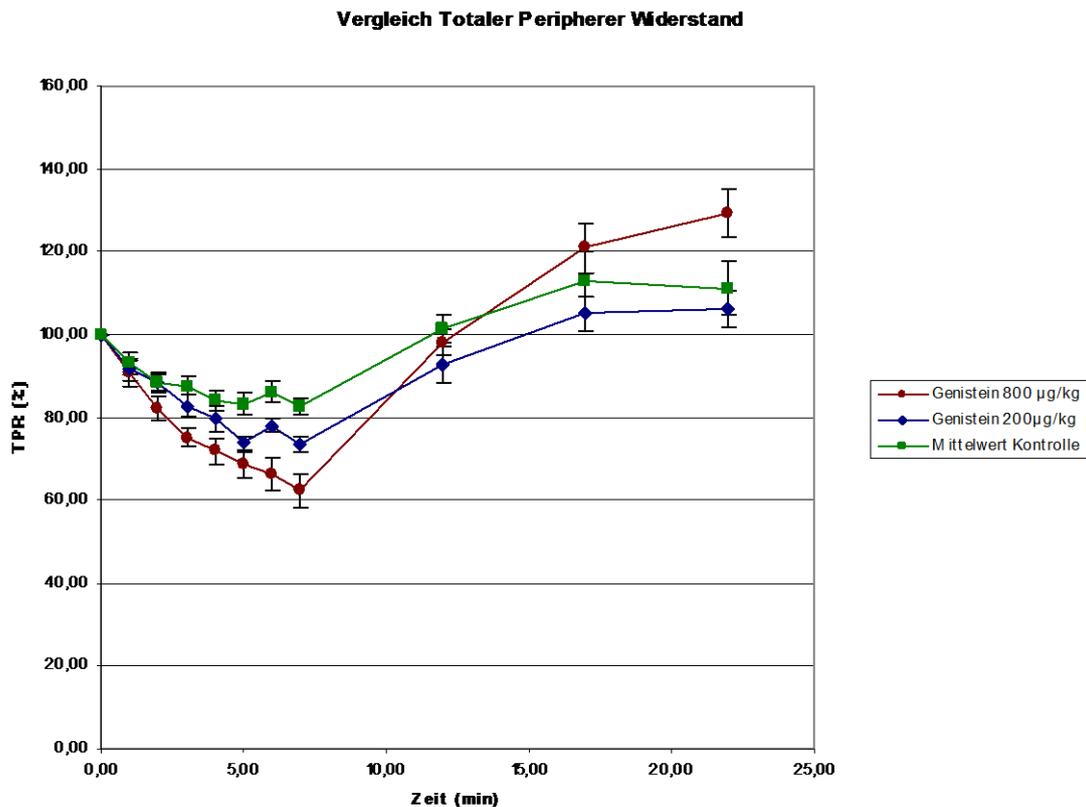
**Abbildung 10: Herzzeitvolumen im Versuchsverlauf Genistein**

Genistein 800 µg/kg (n=8); Genistein 200 µg/kg (n=11; Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Beim Herzzeitvolumen ist ebenfalls ein starker Anstieg während der Infusionsdauer zu beobachten. Das Maximum liegt bei der Dosierung von 800 µg/kg bei 205,2 % (SF +/-17,0), bei 200 µg/kg bei 164,7 % (SF +/-4,7) und bei 200 ng/kg bei 131,1 % (SF +/-7,9) im Vergleich zu 133,2 % (SF +/-3,9) bei der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg ist bei 800 µg/kg hoch signifikant. Bei der Dosierung 200 µg/kg ist er knapp nicht signifikant und bei 200 ng/kg ist kein Anstieg nachweisbar.

Wie auch beim Schlagvolumen ist dieser Anstieg in allen Gruppen schon 5 Minuten nach der Infusion nicht mehr signifikant vorhanden.

### 3.1.1.6 Totaler peripherer Widerstand



**Abbildung 11: Totaler peripherer Widerstand im Versuchsverlauf Genistein**

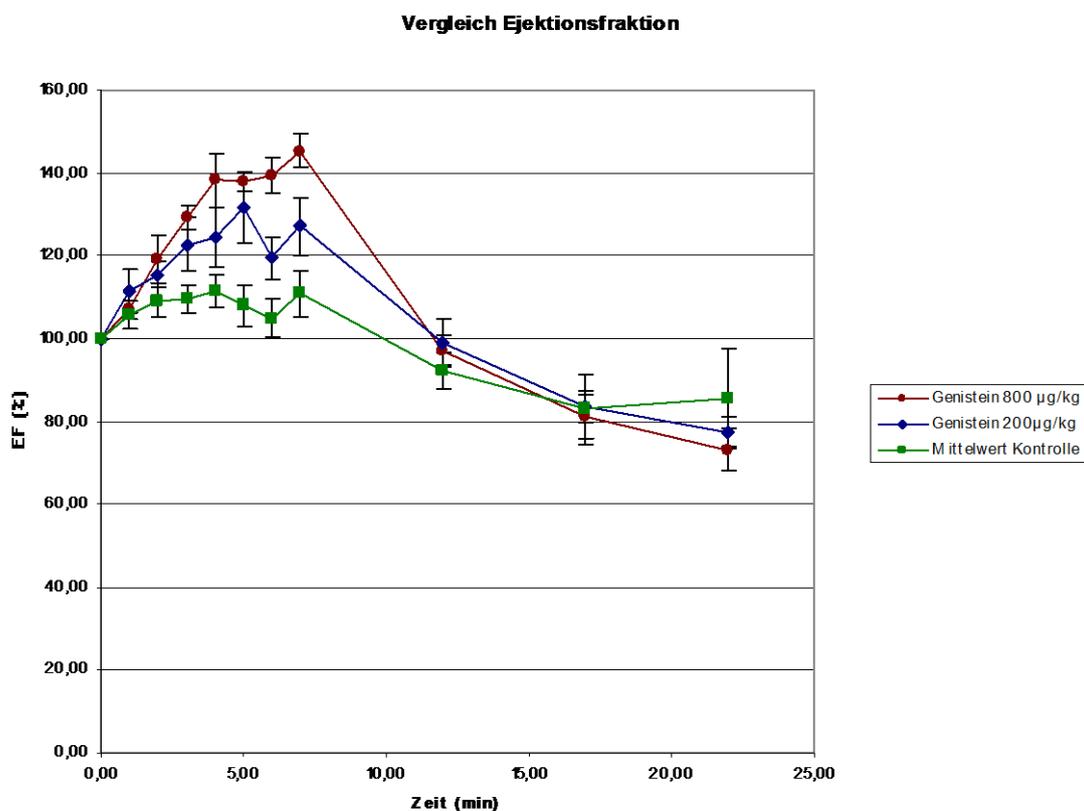
Genistein 800 µg/kg (n=8); Genistein 200 µg/kg (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Beim totalen peripheren Widerstand zeigt sich dieses Mal ein Abfall bei beiden hohen Konzentrationen im Vergleich zur Kontrolle und ebenfalls zu 200 ng/kg. Die Abnahme ist nach 7 Minuten Infusion mit 62,2 % (SF +/-4,0) in der 800 µg/kg Gruppe am größten und hochsignifikant. Mit 73,4 % (SF +/-2,0) ist die Abnahme aber bei 200 µg/kg immer noch signifikant im Vergleich zur Kontrolle (82,8 %, SF +/-1,8).

### 3.1.1.7 Enddiastolisches Volumen

Im Laufe der Infusion steigt in beiden hohen Konzentrationen das enddiastolische Volumen an. Der Anstieg ist mit 136,1% (SF +/- 7,5) bei 800 µg/kg im Gegensatz zu 127,5% (SF +/- 4,9) bei 200 µg/kg signifikant. Bei der Dosierung 200 ng/kg verläuft die Kurve parallel zur Kontrolle.

### 3.1.1.8 Ejektionsfraktion



**Abbildung 12: Ejektionsfraktion im Versuchsverlauf Genistein**

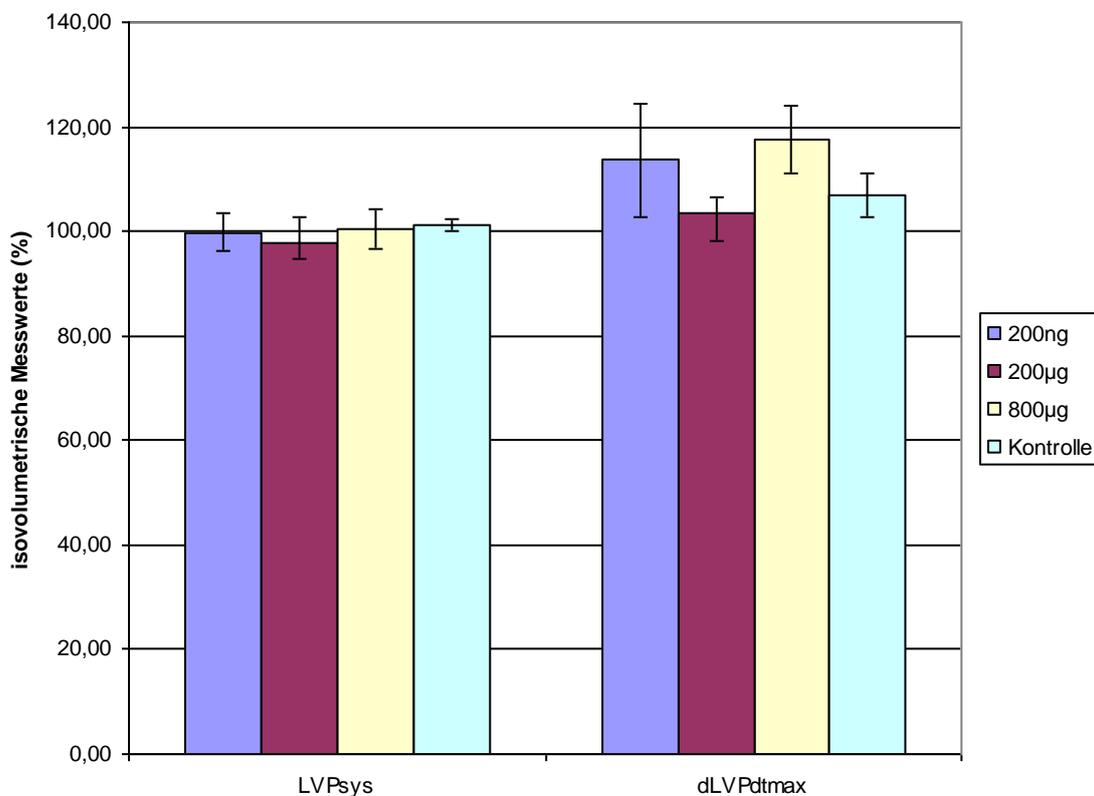
Genistein 800 µg/kg (n=8); Genistein 200 µg/kg (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Der Anstieg in der Ejektionsfraktion findet über die ganze Infusionsdauer statt. Die Werte fallen bis 5 Minuten nach der Infusion wieder stark ab. Die Maxima

sind bei 800 µg/kg nach 7 Minuten Infusion mit 145,3 % (SF +/-4,1), bei 200 µg/kg mit 127,1 % (SF +/-7) im Vergleich zu 111,0 % (SF +/-4,5) bei der Kontrolle erreicht. Dieser Anstieg ist bei 800 µg/kg hoch signifikant. Dagegen wird bei 200 µg/kg noch kein signifikanter Anstieg erreicht.

Bei 200 µg/kg ist wie in allen Messwerten kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

### 3.1.2 Isovolumetrische Messungen

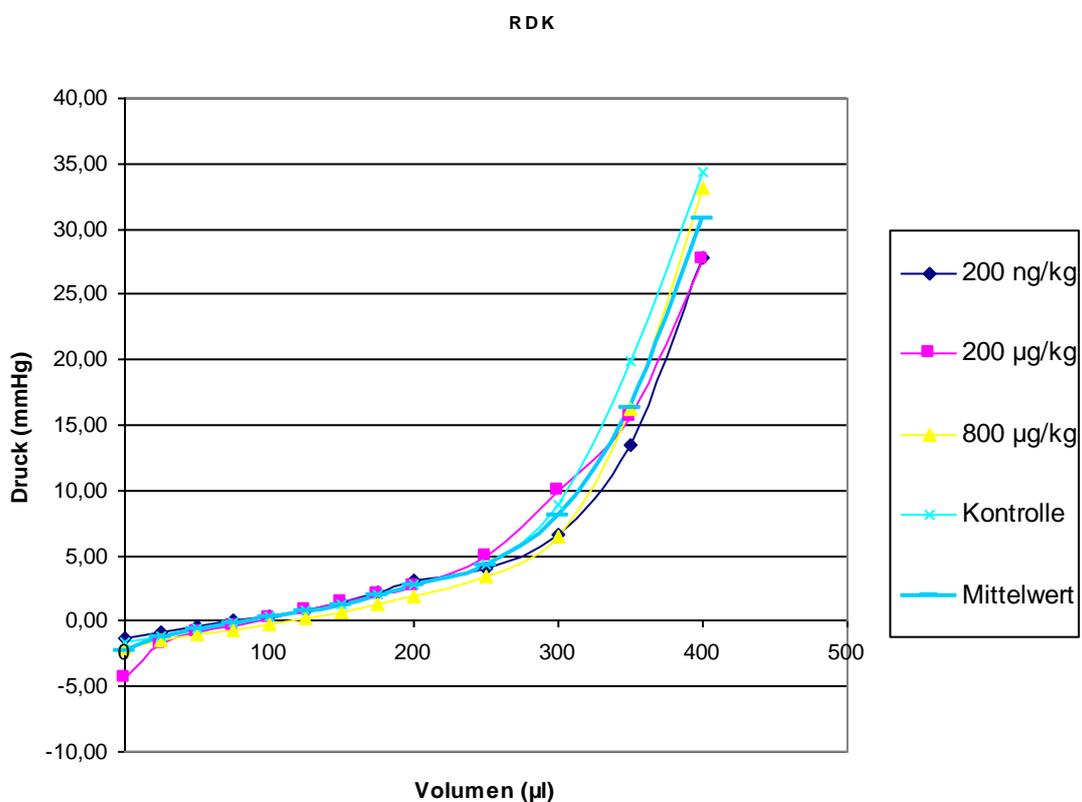


**Abbildung 13: Wirkung Genistein auf die Kontraktilitätsparameter**

Genistein 800 µg/kg (n=8); Genistein 200 µg/kg (n=11); Genistein 200 ng/kg (n=10); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler; Messung nach Infusionsende

Die beiden Kontraktilitätsparameter maximaler isovolumetrischer linksventrikulärer Druck (LVP<sub>sys</sub>) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dLVP<sub>dtmax</sub>) sind im Vergleich mit der Kontrolle bei keiner der isovolumetrischen Messungen signifikant verändert. Es ist bei den isovolumetrischen Messungen keine myokardiale Wirkung nachweisbar.

### 3.1.3 Ruhedehnungskurve



**Abbildung 14: Vergleich der Ruhedehnungskurven Genistein**

Genistein 800 µg/kg (n=8); Genistein 200 µg/kg (n=11); Genistein 200 ng/kg (n=10); Kontrolle (n=10); Mittelwert aller Ruhedehnungskurven; Darstellung als Druck (mmHg) in Abhängigkeit des Volumens (µl)

Die mittleren Ruhedehnungskurven der verschiedenen Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied.

## **3.2 PPT**

Im zweiten Teil dieser Arbeit werden jetzt die Ergebnisse von einer Gruppe Tiere, die eine Infusion mit 3 µg/kg PPT erhielten, dargestellt. Diese Gruppe wird wiederum mit einer entsprechenden NaCl-DMSO-Kontrolle verglichen, die eine Infusion erhielt, in der die gleiche Menge NaCl/DMSO enthalten war wie in der Infusion der PPT-Gruppe.

### **3.2.1 Auxotone Messungen**

#### **3.2.1.1 Linksventrikulärer Druck**

Der linksventrikuläre Druck steigt im Laufe der Infusion in der PTT-Gruppe genauso wie in der Kontrolle leicht an. Es besteht zu keinem Zeitpunkt irgendeine Signifikanz.

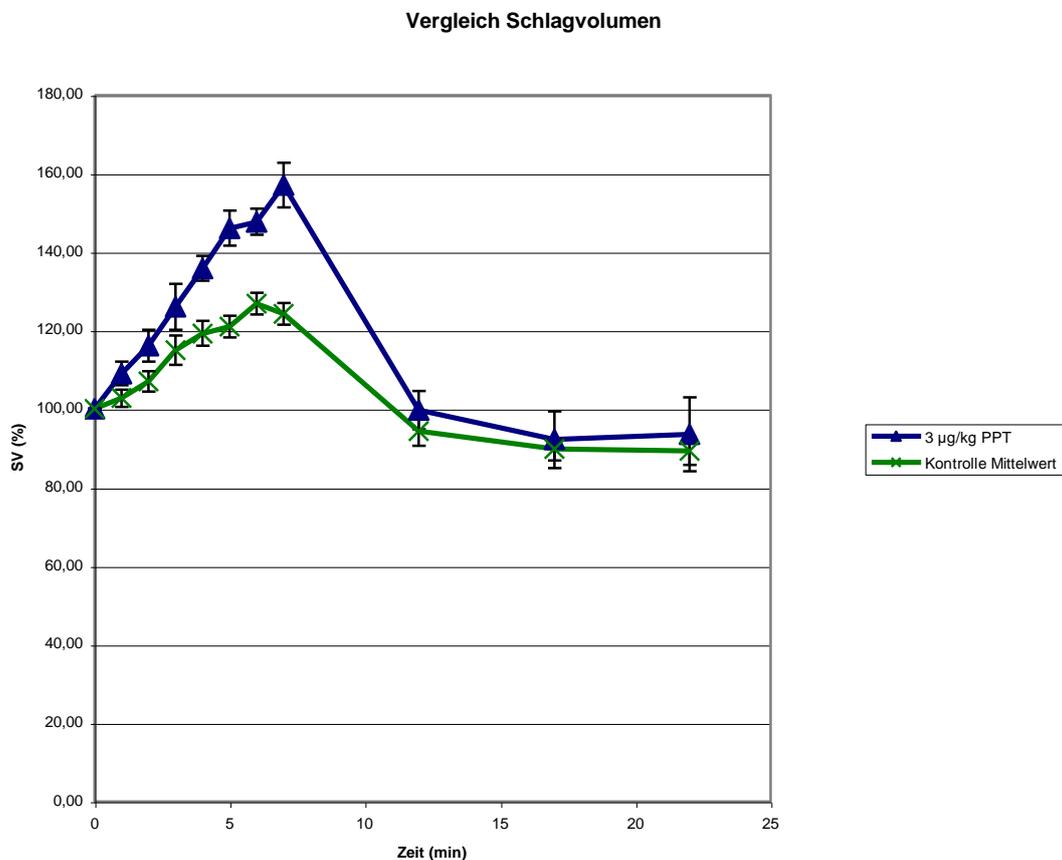
#### **3.2.1.2 Aortendruck**

Die Aortendrucke verhalten sich analog zum linksventrikulären Druck. Es besteht ein leichter Anstieg während der Infusion, der bis 5 Minuten nach der Infusion wieder rückläufig ist und zu keinem Zeitpunkt irgendeine Signifikanz erreicht.

### 3.2.1.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz schwankt sowohl bei der Kontrolle als auch bei der PTT-Gruppe während des Versuchs um den Ausgangswert und weicht nicht signifikant von ihm ab.

### 3.2.1.4 Schlagvolumen



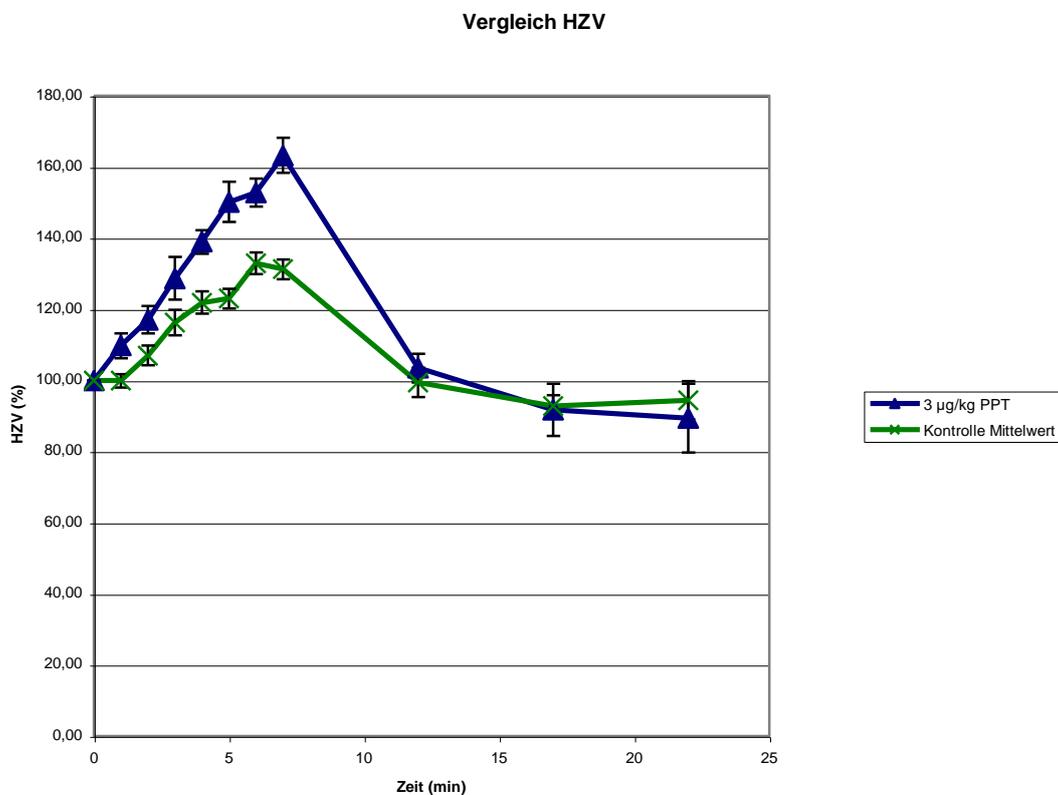
**Abbildung 15: Schlagvolumen im Versuchsverlauf PPT**

PPT 3 µg/kg (n=10); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Wie in der Grafik zu sehen, steigt das Schlagvolumen während der Infusion stetig stark an bis auf 157,1 % (SF +/-5,7) bei 3 µg/kg PPT im Vergleich zu 124,3 % (SF +/-2,7) bei der Kontrolle. Das ist hochsignifikant.

5 Minuten nach der Infusion ist der Effekt nicht mehr zu beobachten und kein signifikanter Unterschied mehr zwischen Wirkstoff und Kontrolle nachweisbar.

### 3.2.1.5 Herzzeitvolumen



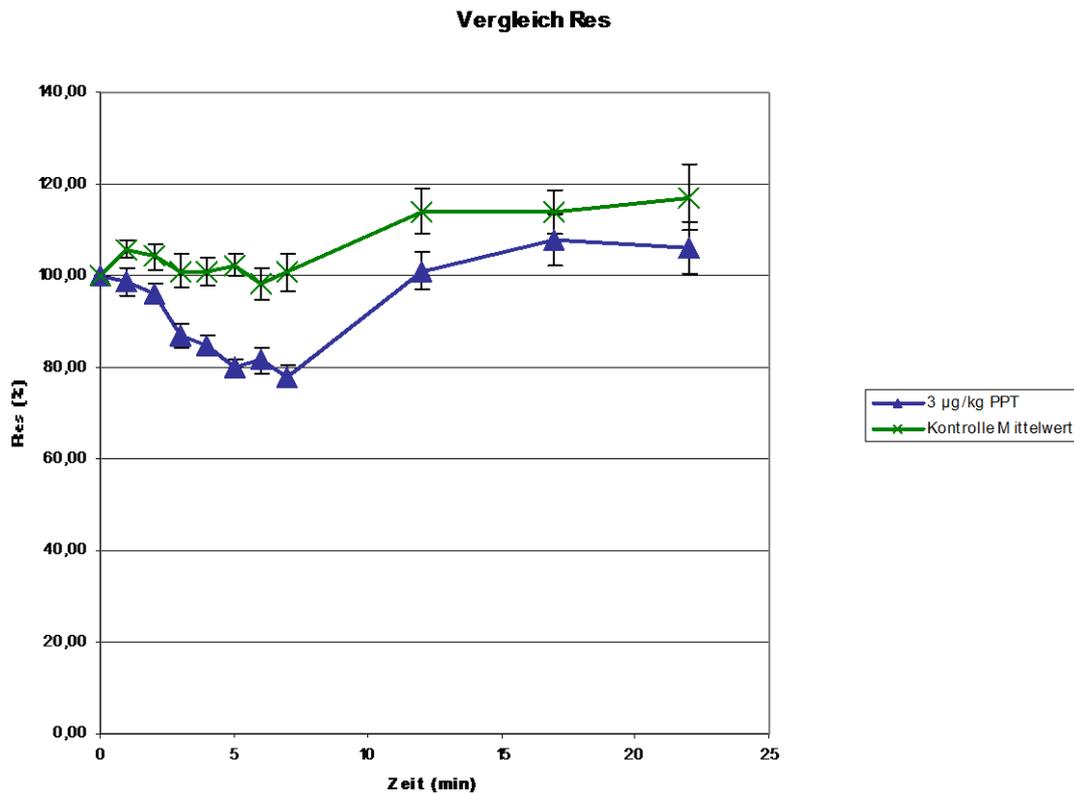
**Abbildung 16: Herzzeitvolumen im Versuchsverlauf PPT**

PPT 3 µg/kg (n=10); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Das Herzzeitvolumen folgt in seinem Verlauf während des Versuchs dem Verlauf des Schlagvolumens. Das Maximum wird nach 7 Minuten PTT Infusion mit 163,2 % (SF +/-4,87) bei einer Kontrolle von 131,2 % (SF +/-2,73)

(hochsignifikant) erreicht. Genau wie bei dem Schlagvolumen gleichen sich die Werte bei 5 Minuten post infusionem wieder an.

### 3.2.1.6 Totaler peripherer Widerstand



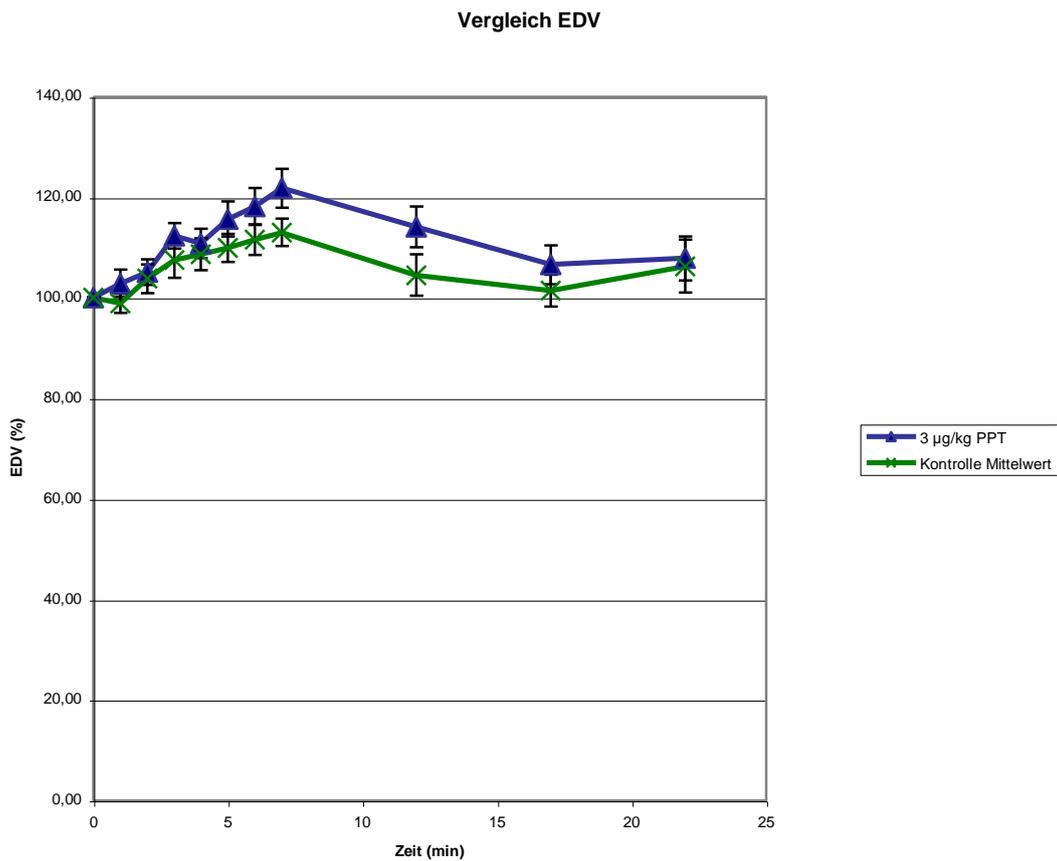
**Abbildung 17: Totaler peripherer Widerstand im Versuchsverlauf PPT**

PPT 3 µg/kg (n=10); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Der totale periphere Widerstand der Kontrolle verändert sich im Laufe der Infusion fast überhaupt nicht und pendelt um den Ursprungswert. Dahingegen ist in der PPT-Infusionsgruppe ein hochsignifikanter Abfall des totalen peripheren Widerstands auf minimal 77,9 % (SF +/-2,4) im Vergleich mit 100,8 % (SF +/-4,1) zu erkennen. Nach Ende der Infusion nähern sich beide Kurven

schnell wieder an. Schon ab 5 Minuten post infusionem besteht kein signifikanter Unterschied mehr.

### 3.2.1.7 Enddiastolisches Volumen

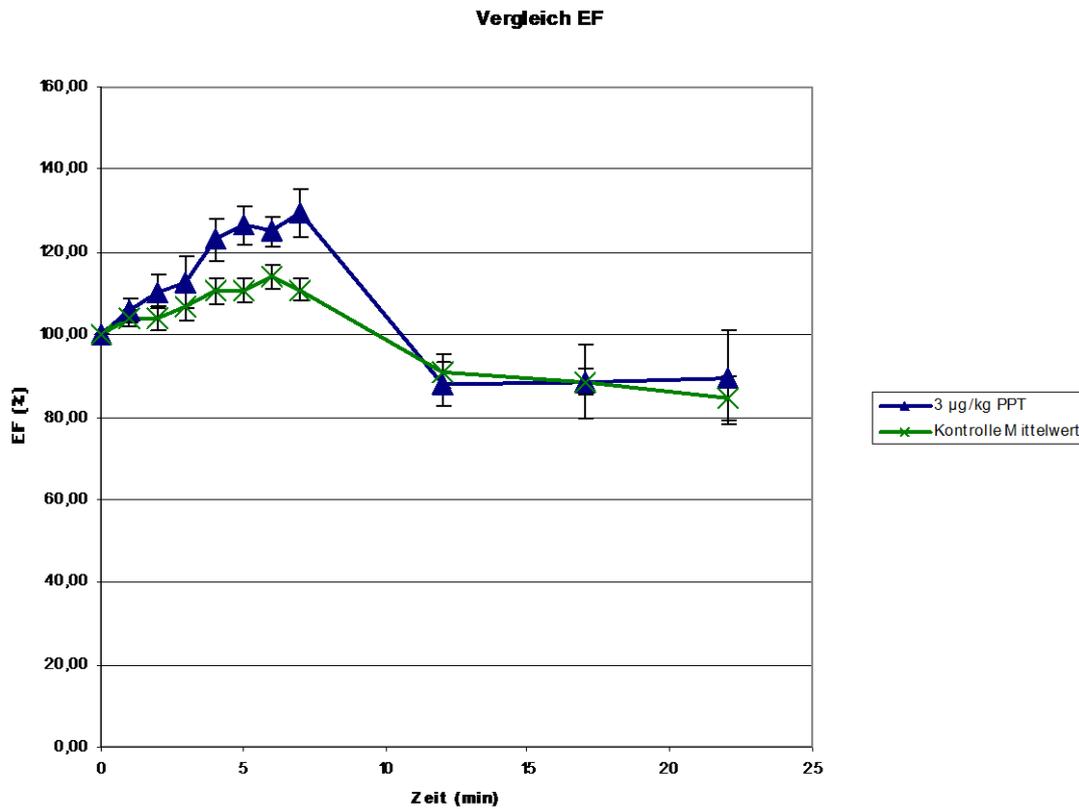


**Abbildung 18: Enddiastolisches Volumen im Versuchsverlauf PPT**

PPT 3 µg/kg (n=10); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Beim enddiastolischen Volumen ist ein leichter Anstieg im Verlauf der Infusion nachweisbar. Der Anstieg verläuft aber in der Infusionsgruppe und der Kontrolle nicht signifikant unterschiedlich parallel.

### 3.2.1.8 Ejektionsfraktion

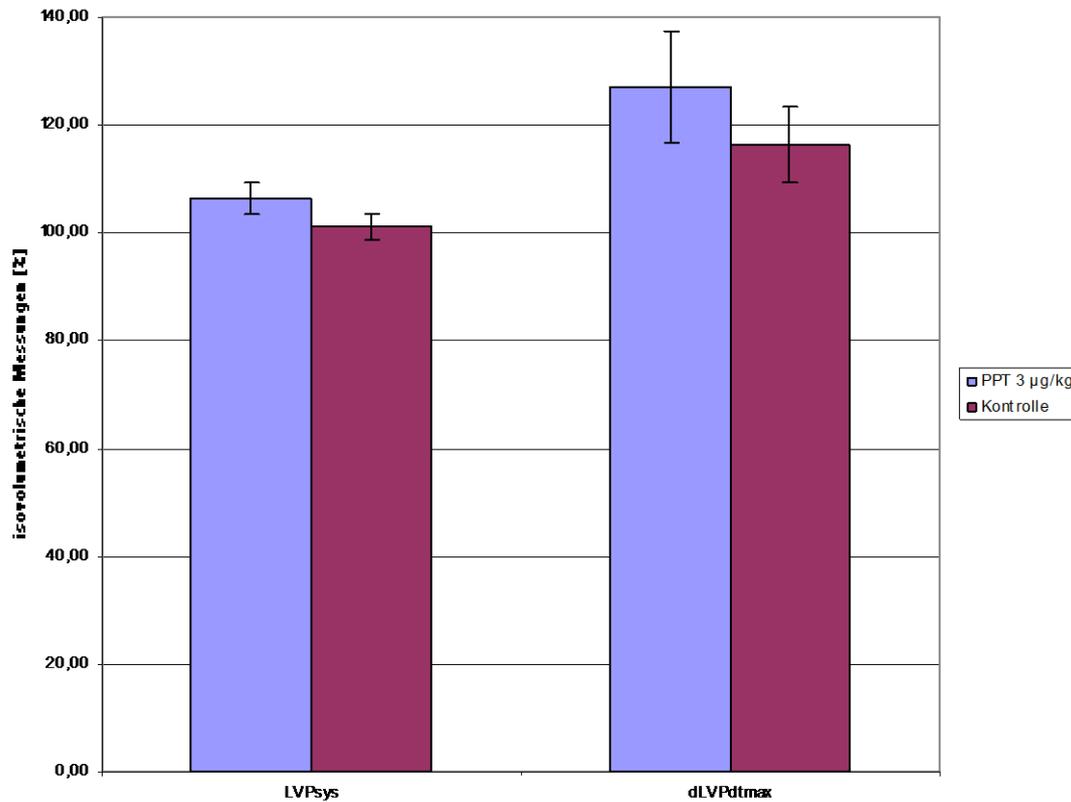


**Abbildung 19: Ejektionsfraktion im Versuchsverlauf PPT**

PPT 3 µg/kg (n=10); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Ein ähnlicher Anstieg wie bei dem enddiastolischen Volumen ist auch bei der Ejektionsfraktion nachweisbar. Der Anstieg geht bis maximal 129,6 % (SF +/- 5,9) und ist damit knapp nicht signifikant höher als der Anstieg in der Kontrolle 110,9 % (SF +/-4,6).

### 3.2.2 Isovolumetrische Messungen



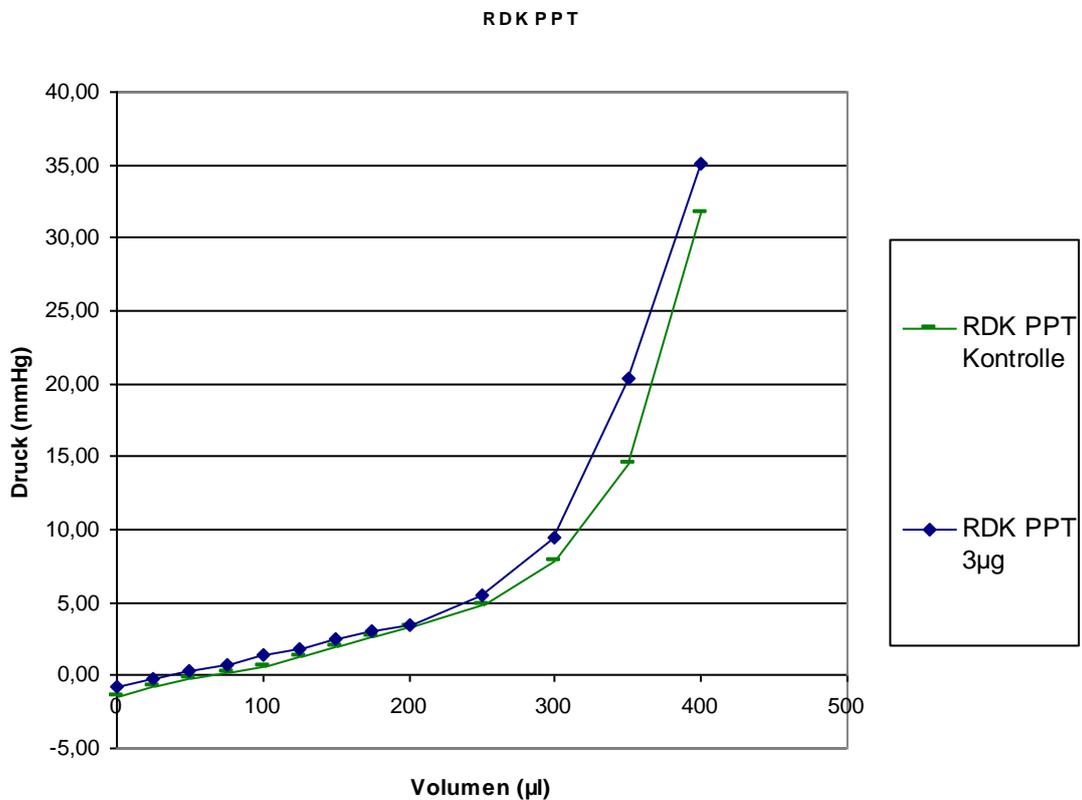
**Abbildung 20: Wirkung PPT auf die Kontraktilitätsparameter**

PPT (n=10); Kontrolle (n=10).

Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler; Messung nach Infusionsende

Die beiden Kontraktilitätsparameter maximaler isovolumetrischer linksventrikulärer Druck (LVPsys) und maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dLVPdtmax) sind im Vergleich mit der Kontrolle zu keinem isovolumetrischen Messzeitpunkt signifikant verändert. Es ist bei den isovolumetrischen Messungen keine myokardiale Wirkung nachweisbar.

### 3.2.3 Ruhedehnungskurve



**Abbildung 21: Vergleich der Ruhedehnungskurven PPT**

Mittelwert der RDK PPT Kontrolle (n=10); Mittelwert der RDK PPT 3µg/kg (n=10); Darstellung als Druck (mmHg) in Abhängigkeit des Volumens (µl)

Beim Vergleich der Mittelwerte der Ruhedehnungskurven der PPT Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich keinerlei signifikanter Unterschied.

### **3.3 ICI 182-780**

Dieser Teil des Experiments zeigt den Versuchsverlauf einer Gruppe von Tieren, die eine Infusion mit ICI 182-780 bekamen, verglichen mit einer entsprechenden Kontrollgruppe.

#### **3.3.1 Auxotone Messungen**

##### **3.3.1.1 Linksventrikulärer Druck**

Der leichte Anstieg sowohl der ICI 182-780 als auch der Kontrollgruppe erfolgt parallel und nicht signifikant unterschiedlich.

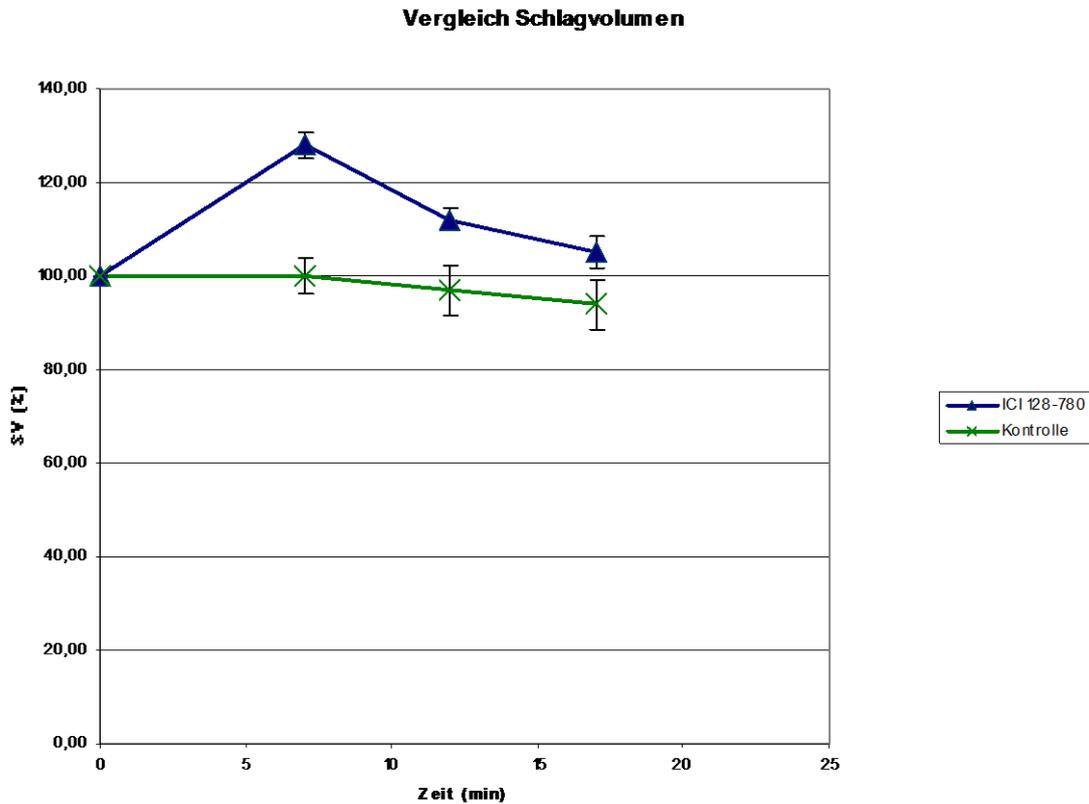
##### **3.3.1.2 Aortendruck**

Der Aortendruck steigt bis zum Ende der Infusion an und erreicht dort ein Maximum mit 105,7 % (SF +/-1,1). Dies ist hochsignifikant erhöht im Vergleich zu 99,1 % (SF +/-0,9) bei der Kontrolle.

##### **3.3.1.3 Herzfrequenz**

Die Herzfrequenz ist im gesamten Verlauf leicht zur Kontrolle erniedrigt. Dies ist auch bis zu 10 min nach der Infusion signifikant (104,0 % SF +/-1,4 zu 111,3 % SF +/-3,1).

### 3.3.1.4 Schlagvolumen



**Abbildung 22: Schlagvolumen im Versuchsverlauf ICI 182-780**

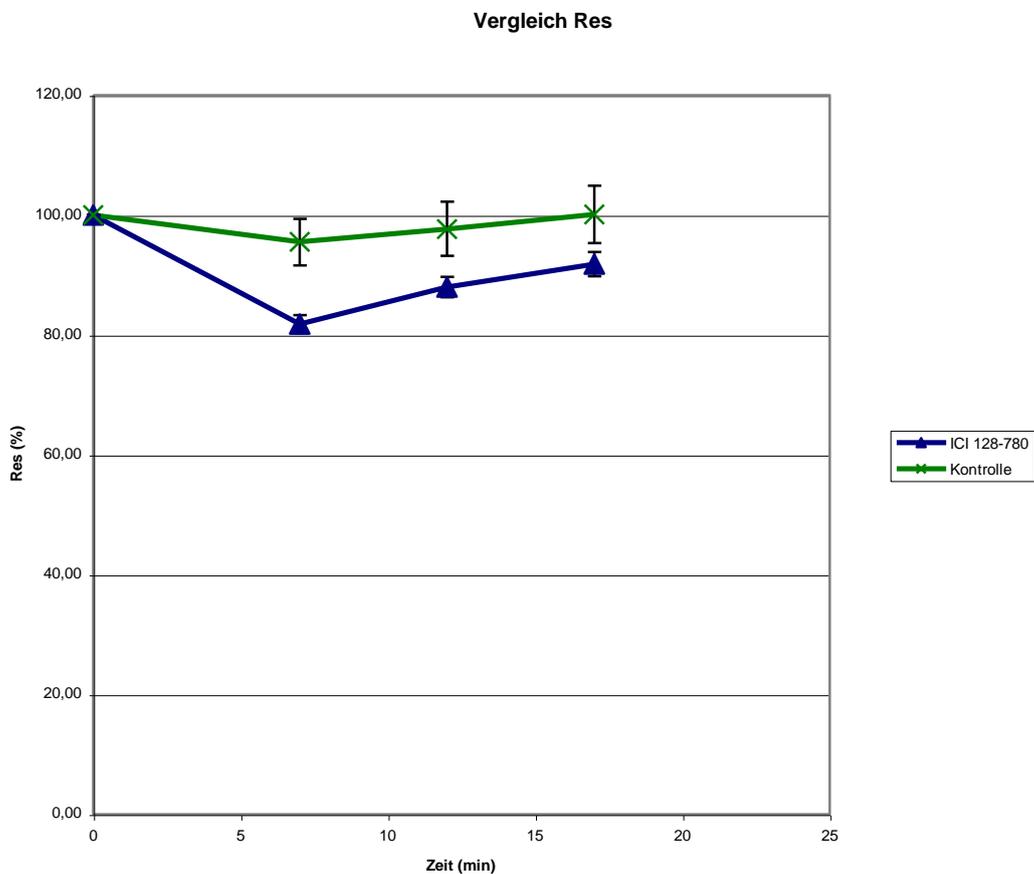
ICI 128-780 (n=20); Kontrolle (n=12). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Das Schlagvolumen steigt bis zum Ende der Infusion von ICI 182-780 steil an und erreicht am Ende der Infusion das hochsignifikante Maximum mit 128,0 % (SF +/-2,8) im Vergleich zur Kontrolle mit 100,0 % (SF +/-3,9). Auch 5 Minuten nach der Infusion ist das Schlagvolumen der ICI 182-780 Gruppe noch signifikant erhöht.

### 3.3.1.5 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen verläuft ähnlich wie das Schlagvolumen und ist zum Ende der Infusion beim ICI 182-780 mit 130,5 % (SF +/-2,7) im Vergleich zu 107,9 % (SF +/- 4,5) hoch signifikant erhöht.

### 3.3.1.6 Totaler peripherer Widerstand



**Abbildung 23: Totaler peripherer Widerstand im Versuchsverlauf ICI 182-780**

ICI 128-780 (n=20); Kontrolle (n=12). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Der Abfall des totalen peripheren Widerstands im Verlaufe des Versuchs ist direkt nach Ende der Infusion sehr signifikant mit 81,8 % (SF +/-1,5) im Vergleich mit 95,5 % (SF +/-3,9) und 5 Minuten nach Infusionsende noch signifikant mit 91,8 % (SF +/-2,0) im Vergleich zu 100,1 % (SF +/-4,8).

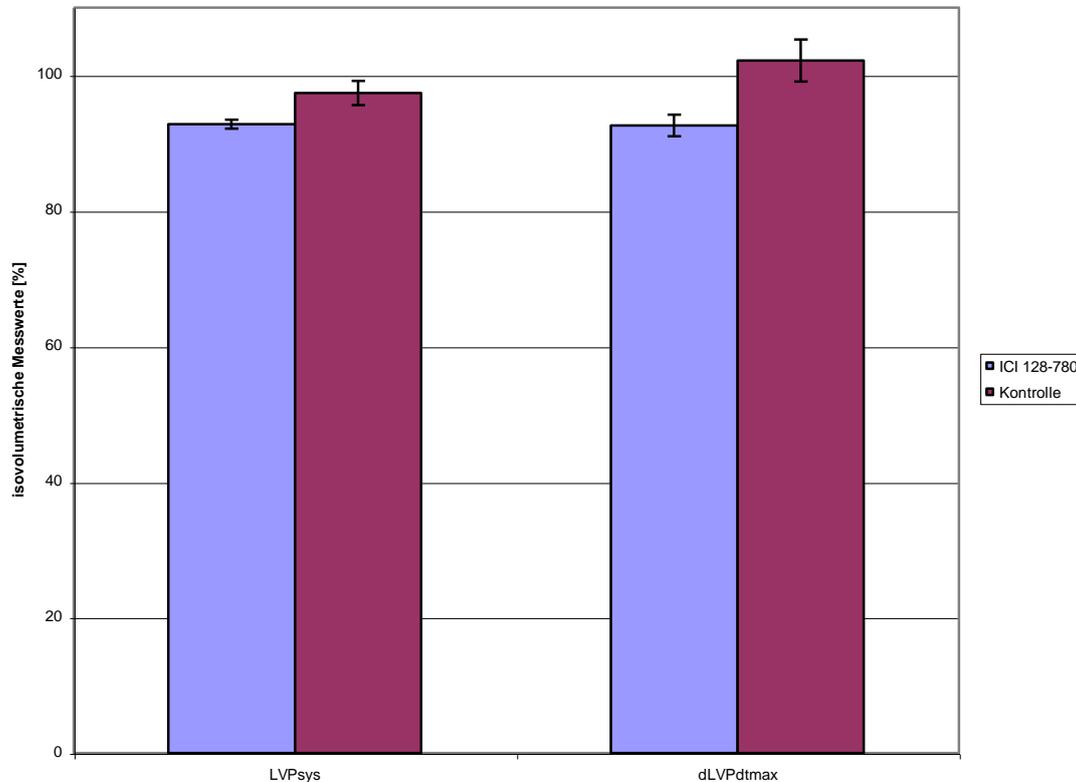
### **3.3.1.7 Enddiastolisches Volumen**

Das enddiastolische Volumen steigt ebenfalls zum Ende der Infusion hin an und sinkt danach wieder ab. Der Anstieg ist nur zum Ende der Infusion sehr signifikant mit 112,1 % (SF +/-2,0) im Vergleich mit 102,2 % (SF +/-1,7).

### **3.3.1.8 Ejektionsfraktion**

Im Verlauf des Experiments ist der Anstieg der Ejektionsfraktion direkt nach der Infusion hoch signifikant (114,5 % SF +/-2,5) im Vergleich zur Kontrollgruppe (97,7 % SF +/-3,0). 5 Minuten nach dem Infusionsende ist der Unterschied immer noch signifikant mit einer Erhöhung von 103,9 % (SF +/-2,3) im Vergleich zu 93,6 % (SF +/-4,0). Nach 10 Minuten ist der Unterschied im Anstieg dann nicht mehr signifikant.

### 3.3.2 Isovolumetrische Messungen



**Abbildung 24: Wirkung von ICI 182-780 auf die Kontraktilitätsparameter**

ICI 128-780 (n=20); Kontrolle (n=12).

Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler; Messung am Infusionsende

Bei einem Vergleich der beiden Kontraktilitätsparameter maximaler isovolumetrischer linksventrikulärer Druck (LVPsys) und maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dLVPdmax) mit der entsprechenden Kontrolle fällt auf, dass am Ende der Infusion der LVPsys signifikant erniedrigt ist (92,8 % SF +/-0,7 im Vergleich zu 97,4 % SF +/-1,8) und der dLVPdmax sehr signifikant abfällt (92,6 % SF +/-1,6 im Vergleich zu 104,3 % SF +/-3,1). Der dLVPdmax ist 5 Minuten nach Ende der Infusion immer noch sehr signifikant erniedrigt mit 93,3 % (SF +/-1,5) zu 104,3 % (SF +/-3,4).

### **3.4 ICI 182-780 geblockt mit L-Name**

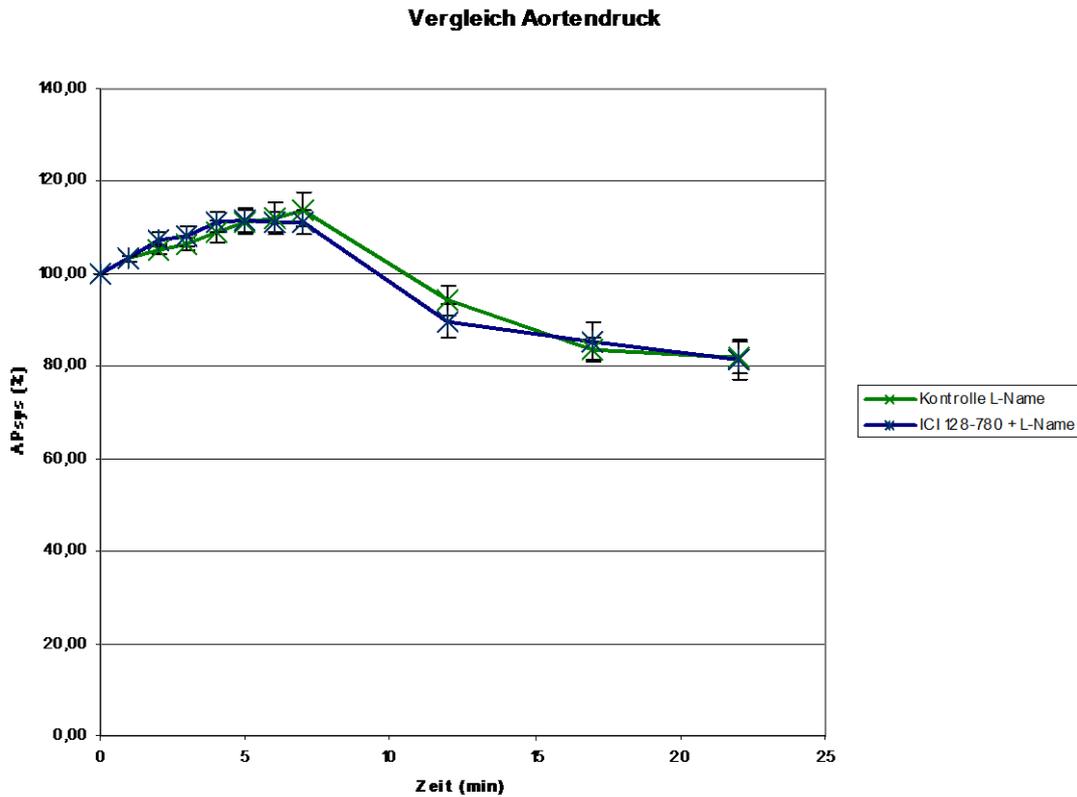
In diesem Teil der Arbeit werden Ergebnisse von einer Gruppe von Tieren, die nach einem Bolus L-Name eine Infusion mit ICI 182-780 bekamen, gezeigt und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

#### **3.4.1 Auxotone Messungen**

##### **3.4.1.1 Linksventrikulärer Druck**

Der linksventrikuläre Druck stieg stetig parallel bei beiden Tiergruppen bis zum Ende der Infusion leicht an (Maximum: ICI 110,95 % (SF  $\pm$ 2,93); Kontrolle 116,42 % (SF  $\pm$ 3,45)) und zeigte zu keiner Zeit einen signifikanten Unterschied.

### 3.4.1.2 Aortendruck



**Abbildung 25: Aortendruck im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name**

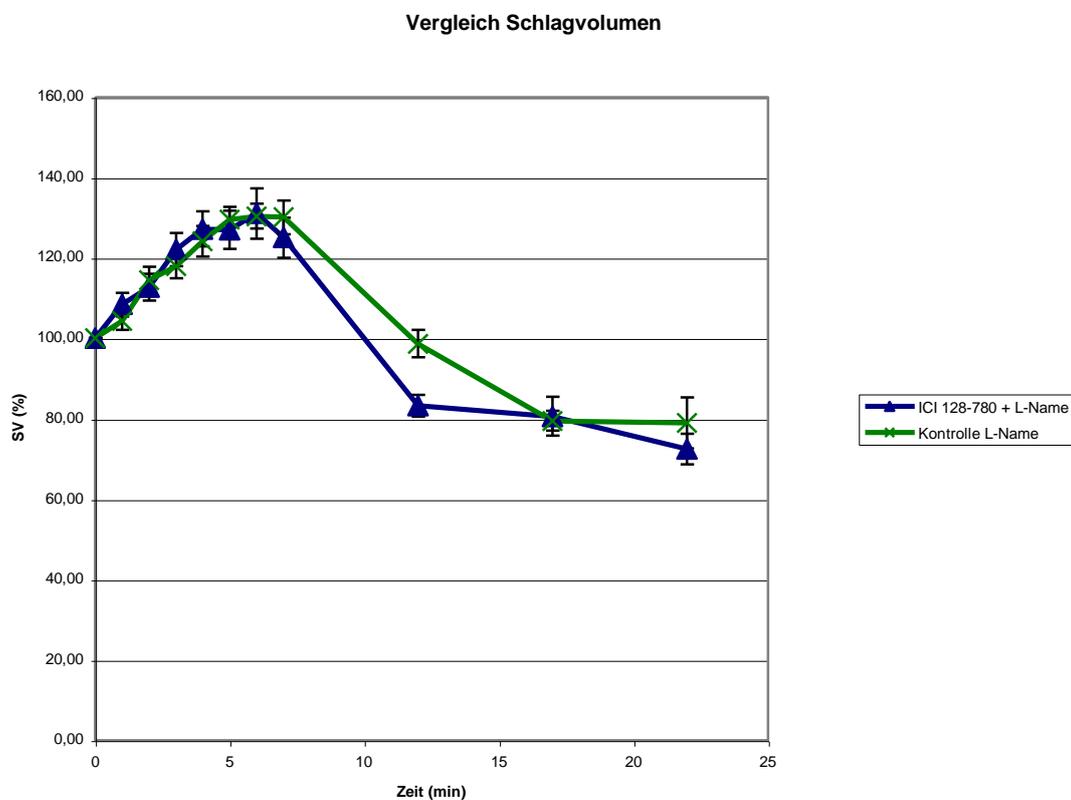
ICI 128-780 (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Der Aortendruck verläuft ähnlich des linksventrikulären Drucks und zeigt ebenfalls zu keiner Zeit einen signifikanten Unterschied zwischen ICI und Kontrollgruppe.

### 3.4.1.3 Herzfrequenz

Sowohl bei der ICI- als auch bei der Kontrollgruppe ist eine minimale Zunahme der Herzfrequenz zu erkennen. Es besteht keine signifikante Abweichung voneinander.

### 3.4.1.4 Schlagvolumen



**Abbildung 26: Schlagvolumen im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name**

ICI 128-780 (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Beim Schlagvolumen findet parallel bei beiden Gruppen ein Anstieg auf maximal bei ICI 125,5 % (SF +/-4,9) und bei der Kontrolle 130,2 % (SF +/-4,2)

statt. Nach Infusionsende erfolgt bei beiden Gruppen wieder ein schneller Abfall.

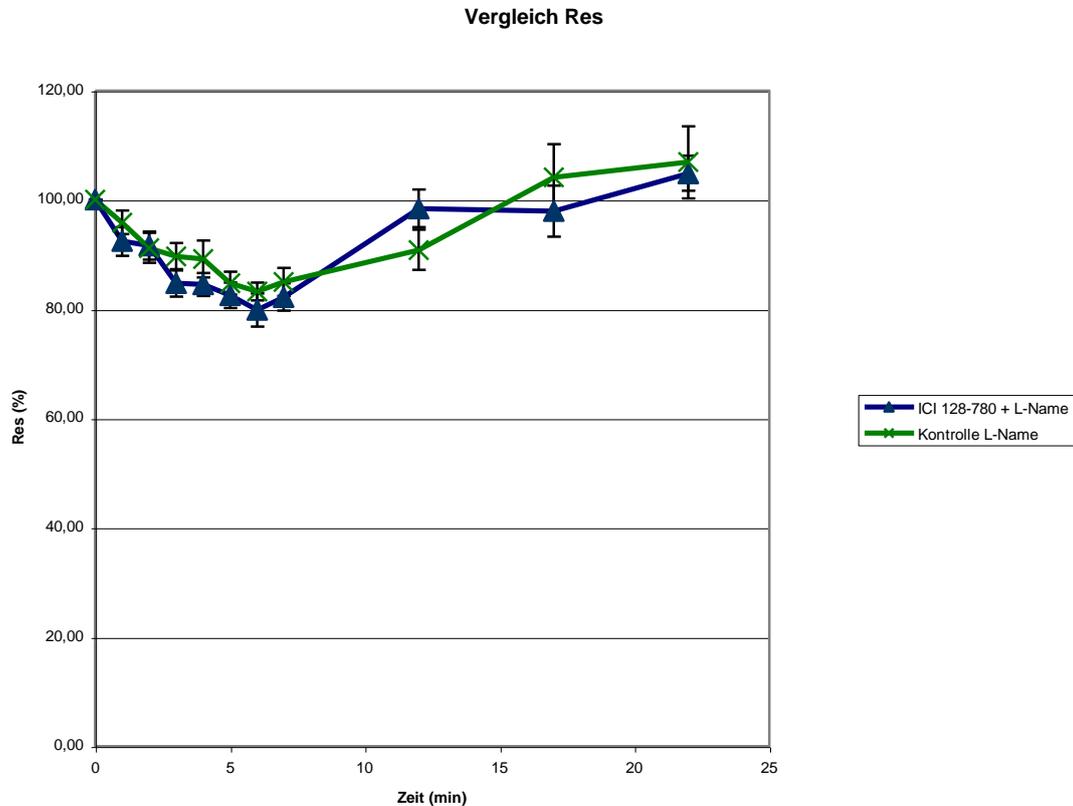
Zum Zeitpunkt 5 Minuten nach Infusionsende ist das Schlagvolumen der Kontrolle 98,8 % (SF +/-3,4) sehr signifikant höher als das der ICI Gruppe 83,3 % (SF +/-2,7).

#### **3.4.1.5 Herzzeitvolumen**

Das Herzzeitvolumen folgt im Versuchsverlauf der Kurve des Schlagvolumens. Sowohl ICI als auch Kontrolle erreichen nach 7 Minuten der Infusion ihr Maximum mit ICI 134,2 % (SF +/-5,9) und Kontrolle 135,4 % (SF +/-5,0).

Wie auch beim Schlagvolumen ist zum Zeitpunkt 5PI das Herzzeitvolumen der ICI Gruppe 87,8 % (SF +/-4,0) im Vergleich zur Kontrolle 101,7 % (SF +/-3,5) erniedrigt. Allerdings ist diese Erniedrigung hier nicht signifikant.

### 3.4.1.6 Totaler peripherer Widerstand



**Abbildung 27: Totaler peripherer Widerstand im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name**

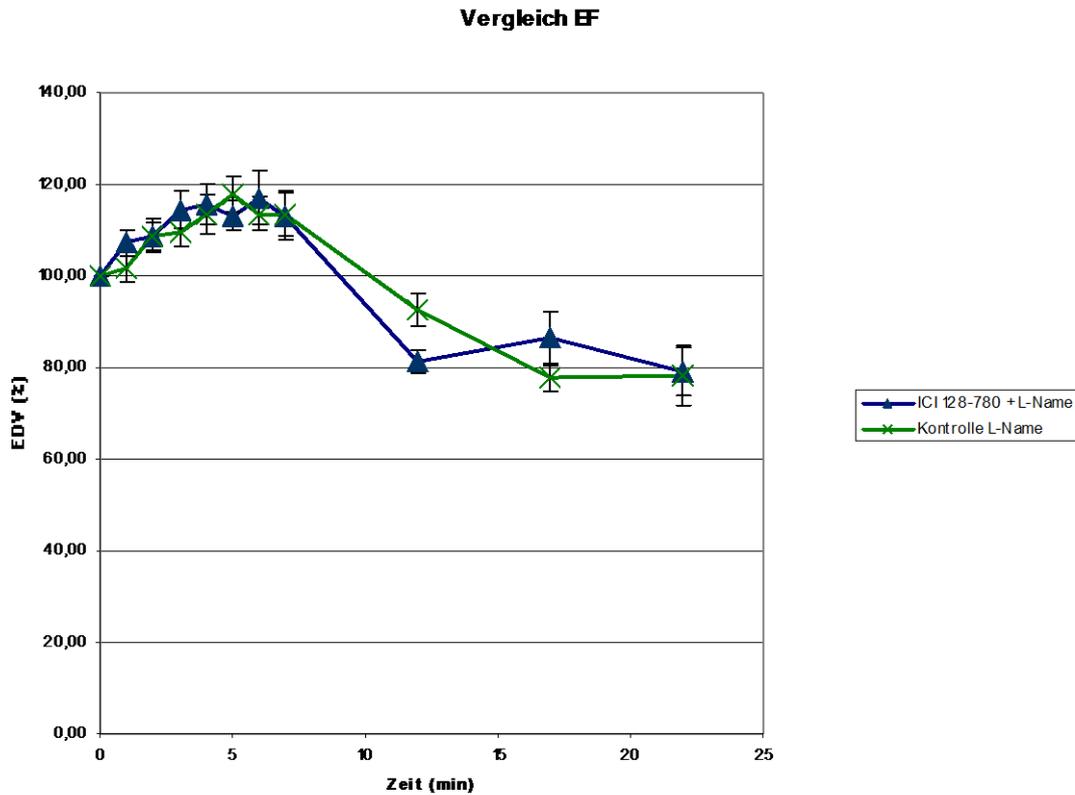
ICI 128-780 (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Der totale periphere Widerstand der beiden Gruppen fällt parallel bis zum Ende der Infusion ab und steigt ebenso wieder an (bei 5PI 98,5 % (SF +/-3,4) vs. 90,7 % (SF +/-3,7)).

### 3.4.1.7 Enddiastolisches Volumen

Bei der Kurve des enddiastolischen Volumens ist nur ein leichter paralleler Anstieg beider Kurven während der Infusion zu beobachten. Er ist nach Ende der Infusion schnell wieder rückläufig.

### 3.4.1.8 Ejektionsfraktion



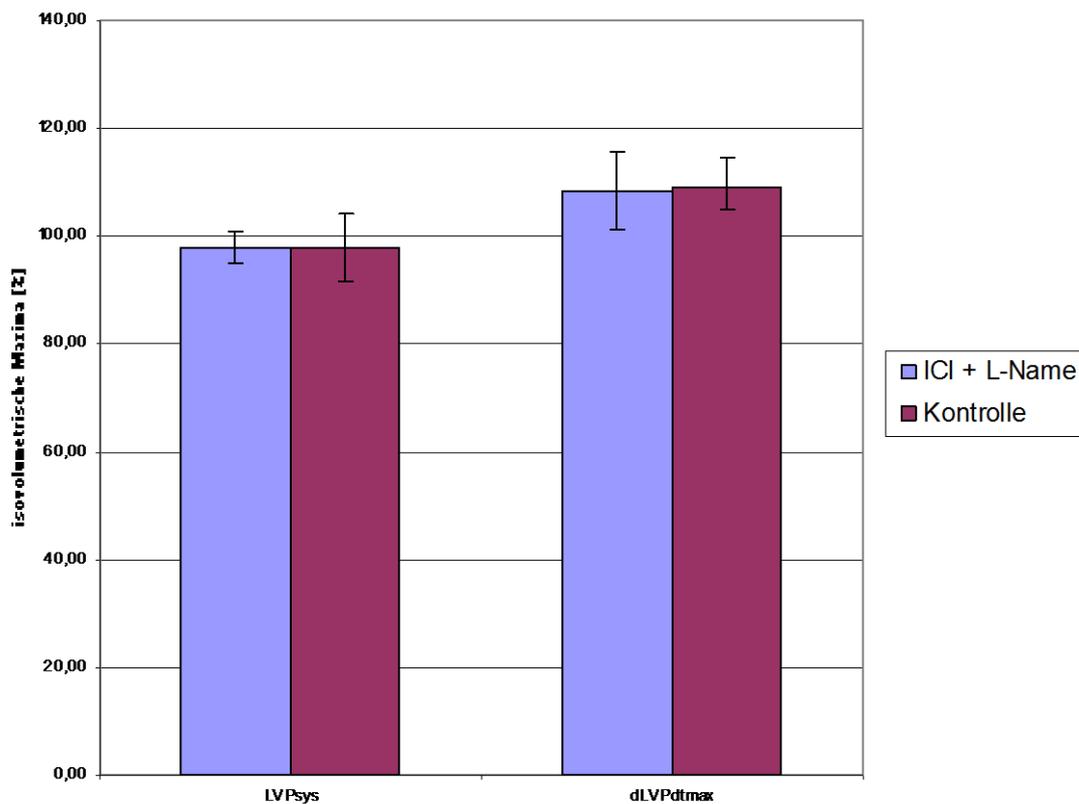
**Abbildung 28: Ejektionsfraktion im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name**

ICI 128-780 (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Die Ejektionsfraktion beider Kurven zeigt einen Anstieg während der Infusion, der sich nicht signifikant unterscheidet.

Bei 5PI ist die Ejektionsfraktion der ICI-Gruppe 81,2 % (SF +/-2,6) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe 92,2 % (SF +/-3,3) ganz knapp nicht signifikant vermindert.

### 3.4.2 Isovolumetrische Messungen



**Abbildung 29: Wirkung von ICI 182-780 geblockt mit L-Name auf die Kontraktilitätsparameter**

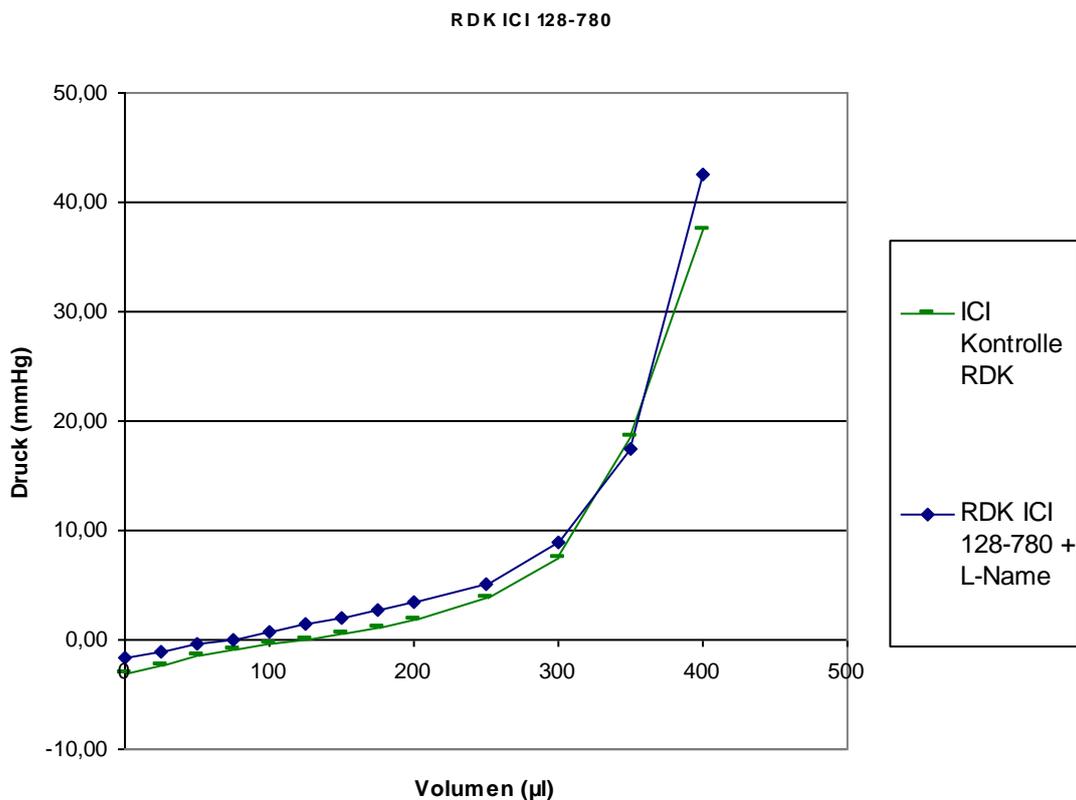
ICI 128-780 (n=11); Kontrolle (n=10).

Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler; Messung am Infusionsende

Bei einem Vergleich der beiden Kontraktilitätsparameter maximaler isovolumetrischer linksventrikulärer Druck (LVPsys) und maximale

Druckanstiegsgeschwindigkeit (dLVPdtmax) mit der entsprechenden Kontrolle zeigt sich nach Ende der Infusion kein signifikanter Unterschied. Es ist keinerlei Wirkung am Myokard zu keinerlei Zeitpunkt der isovolumetrischen Messungen sichtbar.

### 3.4.3 Ruhedehnungskurve



**Abbildung 30: Vergleich der Ruhedehnungskurven im Versuch ICI 182-780 mit L-Name**

ICI 128-780 (n=11); Kontrolle (n=10). Darstellung aller Werte als Mittelwert in Prozent vom Ausgangswert mit +/- Standardfehler

Beim Vergleich der Mittelwerte der Ruhedehnungskurven der ICI-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich keinerlei signifikanter Unterschied.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Methodenkritik**

#### **4.1.1 Vergleichbarkeit der Versuchstiere**

Es wurden ausschließlich weibliche Tiere aus der Zuchtreihe Wistar Ratten der Firma Charles River verwendet. Alle Tiere hatten die gleiche Zeit, sich im Stall zu akklimatisieren, bekamen das gleiche Futter und lebten unter gleichen Bedingungen im gleichen Tierstall.

Zum Zeitpunkt der Versuche hatten die Tiere alle ähnliche Gewichte und ein ähnliches Alter.

Die hämodynamischen Anfangswerte waren ebenfalls vergleichbar. Es werden aber zusätzlich zum Ausschalten individueller Unterschiede keine absoluten Werte, sondern prozentuale Abweichungen vom Ursprungswert verglichen.

Wenn bei Versuchen eine Vorbehandlung nötig war, wurden als Ursprungswerte die Werte zu Beginn der Wirkstoffinfusion verglichen. Damit konnten etwaige Veränderungen in der Phase der Vorbehandlung ausgeschaltet werden.

#### **4.1.2 Dosierung und Löslichkeit der Medikamente**

Die getesteten Substanzen wurden immer von derselben Firma bezogen, um Unterschiede in der Herstellung, Zusammensetzung oder Reinheit zu vermeiden.

Um Substanzen vergleichen zu können, die in DMSO gelöst wurden, wurde in der Kontrolle die entsprechende Konzentration an DMSO hinzugefügt. Da die Substanzen teilweise unterschiedliche Löslichkeiten in DMSO aufwiesen, wurden für die verschiedenen Substanzen jeweils Kontrollen mit der

entsprechenden Menge DMSO angefertigt. Wie schon oben beschrieben, lagen die DMSO-Mengen zusätzlich jederzeit unter dem Grenzwert, der in der Literatur für hämodynamische Wirkungen angegeben wird.

Um die Dosierung der Pharmaka festzulegen, wurden Vorversuche zur Dosisfindung durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit mit den schon gemachten Versuchen mit  $\beta$ -Östrogen zu ermöglichen, haben wir uns bei den selektiven  $\alpha/\beta$ -Östrogenrezeptoragonisten an den molekularen Dosierungen der  $\beta$ -Östrogenversuche orientiert [Beyer, 2000].

Die gefundenen Dosierungen wurden jeweils in Dosis pro Kilogramm Körpergewicht angegeben und dem Körpergewicht der Ratten angepasst. Dafür wurden die Ratten jeweils vor dem Versuch gewogen. Eine absolut exakte Dosierung der Wirkstoffe kann in in-vivo-Versuchen nicht erreicht werden, da das individuelle Verteilungsvolumen der Ratten nicht bekannt ist. Allerdings konnte in den Vorversuchen mit  $\beta$ -Östrogen durch Messungen der Blutwirkstoffkonzentrationen gezeigt werden, dass durch die körperrgewichtsadaptierte Wirkstoffgabe eine genügend konstante Blutkonzentration erreicht wird.

Um auch in diesem Punkt eine Vergleichbarkeit mit den Vorversuchen an demselben Tiermodell sicherzustellen, wurde das Versuchsprotokoll so weit möglich an die Protokolle aus alten Versuchen mit demselben Tiermodell angepasst [Beyer, 2000; Hoffmeister, 1989].

Aus diesen Versuchen ist auch bekannt, dass das Infusionsvolumen, das über die jeweils sieben Minuten infundiert wurde, keinen signifikanten Einfluss auf die Hämodynamik hat.

#### **4.1.3 Narkose, Beatmung und Operationstechnik**

Die Narkose aller Tiere wurde mit Urethan durchgeführt, da Urethan nur geringe Wirkungen auf den Kreislauf hat. Durch diese nur geringen kardialen Effekte ist das Urethan weit verbreitet bei Herzkreislauf-Experimenten. Durch die Narkose

wurde eine Vergleichbarkeit mit früheren Versuchen an diesem Tiermodell sichergestellt, die ebenfalls mit Urethan durchgeführt wurden.

Ein weiterer großer Vorteil des Urethans ist seine Narkosetiefe, die mit einer Injektion erreicht wird und den ganzen Versuch über ohne zusätzliche Urethangabe weiter besteht.

Die Dosierungen aller Kollektive wichen nicht signifikant voneinander ab. Ebenfalls waren die Dosierungen mit den Dosierungen aus anderen hämodynamischen Versuchen mit Urethananästhesie an der Ratte vergleichbar [Binko et al., 1998; Yoji et al., 2001].

Bei Versuchen, wie bei den hier beschriebenen, bei denen In-vivo-Experimente an ganzen Tieren durchgeführt werden, gibt es eine ganze Reihe Vorteile gegenüber In-vitro-Experimenten mit Zellen oder Experimenten mit einzelnen Organen.

Die Wirkung eines Stoffes kann hierbei auf ein ganzes Organsystem betrachtet werden, und es wird nicht nur die Wirkung auf einzelne Zellen oder Gefäße beschrieben. Dadurch können komplexe Wirkungszusammenhänge erkannt und aufgezeigt werden, deren Mechanismus noch nicht im Einzelnen bekannt ist.

Allerdings bringt diese große Freiheit auch die Gefahr von unbekanntem Einflussgrößen und nicht erkannten Gegenregulationsmechanismen mit sich.

Bei dem hier verwendeten Tiermodell, bei dem der Thorax im Verlauf des Versuchs eröffnet wurde, ist es ein großer Vorteil, dass neben den hämodynamischen Messungen bei intaktem Kreislauf auch Messungen unabhängig von der Nachlast durchgeführt werden können. Dadurch ist eine Unterscheidung von Effekten des vaskulären Systems und des Myokards auf die Hämodynamik möglich. Dieses Tiermodell verbindet daher die Vorteile einer in-vivo-Messung mit der Möglichkeit, wie an einem isolierten Herzen, nachlastunabhängige Messungen der myokardialen Kontraktilität durchführen zu können.

Ein Nachteil, der bei diesem Tiermodell eingegangen werden muss, ist die Eröffnung des Thorax. Durch diese Thorakotomie sind Veränderungen des Kreislaufs unvermeidlich.

Genauso wie die notwendige Thorakotomie hat auch jede Form von künstlicher Beatmung einen Einfluss auf die hämodynamischen Parameter. Durch den Druck, der für eine künstliche Beatmung benötigt wird, kann der Rückfluss des Blutes zum Herzen behindert werden. Dies steht im Gegensatz zum natürlichen Effekt der Spontanatmung, die durch den dabei entstehenden Unterdruck den Rückfluss zum Herzen unterstützt.

Dem beschriebenen Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks wurde dadurch Rechnung getragen, dass keine Absolutwerte bei der Auswertung verwendet wurden, sondern die Messwerte auf einen nach einer Stabilisierungsphase als 100 % festgelegten Ausgangswert bezogen wurden. Ebenfalls ist ein Abfall der Herzfrequenz von Vorteil, da bei einer niedrigeren Herzfrequenz weniger Einflüsse durch Kontraktionsrückstände zu befürchten sind [Beyer 2000].

Auch ohne Thorakotomie wäre eine Messung der auxotonen intrakardialen Drucke über Katheter möglich. Die isovolumetrischen Messungen könnten dann aber nicht durchgeführt werden. Inwieweit die intrakardialen Katheter einen Einfluss auf die Druckverhältnisse hätten, müsste dann diskutiert werden.

#### **4.1.4 Messungen**

Die Druckmessungen wurden sowohl bei den auxotonen als auch bei den isovolumetrischen Messungen in temporärer Apnoe durchgeführt, um einen Einfluss der Bewegungen und Drücke bei der Atmung auf die gewonnenen Messwerte auszuschließen.

Die bei den Messungen verwendeten Katheter wurden nach dem Legen mit einer Na-Cl-Lösung gefüllt, die mit Heparin versetzt war. Vor jeder Messung wurden die Messkatheter kurz angespült, um einen dämpfenden Einfluss von Verstopfungen mechanischer Art und eine Thrombose der Katheterspitze auszuschließen.

Allgemein wurde versucht, durch das Design der Versuchsanordnung die benötigten Sonden und Schläuche möglichst kurz und dick zu halten, um möglichst wenig Interferenzen zu produzieren und eine gute Druckübertragung sicherzustellen.

Die zur Messung der kardialen Parameter benötigte Messsonde im linken Ventrikel führt zu einer Traumatisierung des Herzens. Die Wunde dichtete sich aber selbstständig ab. Gelegentlich auftretende Arrhythmien wie zum Beispiel vereinzelte Extrasystolen konnten durch geringfügige Korrektur der Sondenlage beseitigt werden. Der Vorteil dieser Messmethode im Vergleich zu einer intraventrikulären Messung mittels einer Sonde, die durch die Aorta eingeführt wurde, besteht in einer Vermeidung der mechanischen Aortenstenose oder Aorteninsuffizienz und in der Möglichkeit eines temporären kompletten Abklemmens der Aorta im Rahmen der durchgeführten isovolumetrischen Messungen.

Für die Platzierung der Messsonde zur Messung des Aortendrucks war eine Ligatur der linken A. carotis unerlässlich. Schon in früheren Versuchen wurde ein Einfluss dieser Ligatur auf den gemessenen Blutdruck ausgeschlossen [Dean, 1975]. Weiter wurde eine Vermeidung eines eventuellen Gefäßspasmus im Bereich der Katheterspitze durch ein Verschieben der Messsonde bis in den Aortenbogen erreicht.

#### **4.1.4.1 Schlagvolumen**

Das Schlagvolumen (SV) wurden vom Computer mit Hilfe des Messprogramms automatisch als Fläche unter der Flusskurve berechnet.

Die Lage der Flussmesssonde, die um den Aortenbogen platziert wurde, konnte am Messgerät, das eine konstant empfangene Signalstärke der Flussmesssonde anzeigte, kontrolliert werden. Einem Abfall der Signalstärke konnte hierbei sofort durch Korrektur der Lage der Messsonde oder Verbesserung der Übertragungsqualität mit Hilfe von Ultraschallgel entgegengewirkt werden.

Eine Obstruktion der Aorta, die durch den Druck der Messsonde von außen auf den Aortenbogen ausgelöst werden könnte, wurde durch Vergleich des Aortendrucks mit dem linksventrikulären Druck ausgeschlossen.

Wie bei allen Messungen wurde auch beim Schlagvolumen ein Einfluss von Störgrößen dadurch minimiert, dass keine Absolutwerte bei der Auswertung verwendet wurden, sondern die Messwerte auf den nach der Stabilisierungsphase als 100 % festgelegten Ausgangswert bezogen wurden.

#### **4.1.4.2 Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit**

Die Druckanstiegsgeschwindigkeit wird in dieser Studie als Parameter für die Kontraktilität verwendet.

Verschiedenste Parameter haben einen Einfluss auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit, wobei die Literatur sich beim Einfluss der Nachlast auf die Druckanstiegsgeschwindigkeit nicht einig ist. Das enddiastolische Volumen oder die Vordehnung, also die Vorlast, kann genauso wie der Aortendruck, also die Nachlast, zu einem Anstieg der Druckanstiegsgeschwindigkeit führen [Chen et al., 1999].

Dadurch ist es von besonderer Bedeutung, dass bei diesem Tiermodell eine nachlastunabhängige Messung (isovolumetrische Messung) möglich ist. Damit wird eine Differenzierung der beobachteten Effekte auf die Nachlast von den myokardialen Effekten möglich.

#### **4.1.4.3 Isovolumetrische Messungen**

Bei der Bestimmung des isovolumetrischen Maximums wurde die Aorta temporär abgeklemmt, um die myokardiale Funktion unabhängig vom Kreislauf messen zu können. Mit jedem Herzschlag erhöhten sich die Druckkurven durch weiteren Einstrom aus dem Kreislauf in den linken Ventrikel bis zu einem Maximalpunkt. An diesem Maximalpunkt konnte unabhängig von Vorlast und Nachlast die Kontraktilität beurteilt werden. Dieser Messpunkt ist gut definiert

und wurde medizinhistorisch schon 1895 von Frank et al. zum ersten Mal publiziert.

Eine Änderung der Vorlast würde die Zeit verändern, die benötigt wird, um das Maximum zu erreichen. Dies ist aber für das schlussendliche Maximum unerheblich.

Eine kleine Fehlerquelle in diesem Versuchsaufbau wurde dadurch bedingt, dass der Verschluss der Aorta distal des Abgangs der Koronararterien erfolgte. Dadurch blieb die Koronarperfusion stets erhalten, was streng genommen zu nicht isovolumetrischen Bedingungen führte. Eine Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen untereinander bleibt wegen der für alle Gruppen gleichen Bedingungen trotzdem möglich.

Bei der mechanischen Occlusion der Aorta von außerhalb konnte es vorkommen, dass kurzfristig kein vollständiger Verschluss möglich war. Dies wurde sofort auf dem Kontrollmonitor beobachtet. In diesem Fall wurde die Messung nach einer kurzen Erholungszeit noch einmal komplett wiederholt.

#### **4.1.4.4 Ruhedehnungskurve und Druck-Volumen-Beziehung**

Zur Bestimmung des enddiastolischen Volumens wurde am Ende der Versuche eine Druck-Volumen-Beziehung erhoben. Mit Hilfe dieser dadurch gewonnenen Ruhedehnungskurve konnte jedem im Versuch bestimmten enddiastolischen Druck ein enddiastolisches Volumen zugeordnet werden.

Es kam vereinzelt vor, dass eine Erhebung dieser Ruhedehnungskurve nicht möglich war. In diesen Fällen wurde die mittlere Ruhedehnungskurve der entsprechenden Versuchsgruppe zu Grunde gelegt.

Da die Messung am noch schlagenden Herzen erfolgte, konnte der Einfluss der zunehmenden Ischämie minimiert werden.

Die Ruhedehnungskurve wurde erst am Ende des Versuchs ermittelt. Daher muss eine Konstanz der ermittelten Ruhedehnungskurve über den ganzen Versuch vorausgesetzt werden, um eine Umrechnung der während des ganzen Versuchs gewonnenen enddiastolischen Druckwerte in Volumenwerte zu erlauben [Hepp et al., 1974].

Um einen Einfluss der konstanten Füllung des rechten Ventrikels zu vermeiden, wurde der rechte Ventrikel inzidiert. Es ist klar, dass bei normaler Funktion und Füllungsverlauf des rechten Ventrikels eine Verschiebung der Ruhedehnungskurve zu erwarten wäre. Dieser Fehler tritt aber bei allen Gruppen gleich auf und behindert dadurch eine Vergleichbarkeit der Ruhedehnungskurven nicht.

Diese Vielzahl der möglichen Einflüsse auf die aus der Ruhedehnungskurve berechneten Werte legt nahe, dass sie mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden sollten. Allerdings wurde bei allen Versuchsgruppen kein signifikanter Unterschied der verschiedenen Ruhedehnungskurven beobachtet, so dass davon ausgegangen werden kann, dass keine der untersuchten Wirkstoffe einen Einfluss auf die Druck-Volumen-Beziehung und damit auf die Ruhedehnungskurve hat.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Genistein**

In früheren Studien an diesem Tiermodell wurde in vivo eine dosisabhängige akute Vasodilatation mit nachfolgender Steigerung des Herzzeitvolumens und der Ejektionsfraktion bei der Gabe von 17- $\beta$ -Östradiol nachgewiesen. Es konnte damals gezeigt werden, dass dieser Effekt zumindest teilweise über Östrogenrezeptoren vermittelt wird [Beyer, 2000].

Um herauszufinden, ob ER $\alpha$  oder ER $\beta$  diesen Effekt vermitteln, wäre es sicher am eindeutigsten, einen reinen Agonisten für den jeweiligen Rezeptor für die Versuche zu verwenden. Ein solcher reiner Agonist war aber für den ER $\beta$  zum Zeitpunkt der Versuche noch nicht verfügbar.

Das Genistein ist ein durch Darmbakterien entstehendes Spaltprodukt von Genistin, welches in Soja enthalten ist. Ihm werden atheroprotektive Eigenschaften zugeschrieben [Anderson et al., 1995]. In Studien zur Rezeptorbindung von Genistein konnte gezeigt werden, dass das Genistein

eine mit 17- $\beta$ -Östradiol vergleichbare Affinität zum ER $\beta$  besitzt. Die Affinität von Genistein zum ER $\alpha$  ist dagegen 100-mal schwächer als die von 17- $\beta$ -Östradiol [Morito, 2001].

Bei Versuchen an isolierten Gefäßstücken der A. carotis konnte für Genistein eine endothelabhängige Vasodilatation nachgewiesen werden [Ho et al., 2002], welche nach Entfernung des Endothels abnahm.

Ebenfalls gibt es Versuche beim Menschen, bei denen Genistein eine NO-abhängige Vasodilatation am Unterarm bewirkt [Walker et al., 2001]. Die Konzentration von 3  $\mu\text{mol/L}$ , die in diesem Versuch im Blut erreicht wurde, liegt von der erreichten ungefähren Blutkonzentration, wenn man von einem Blutvolumen von 6,7 ml pro 100 g Körpergewicht der Ratte ausgeht [Hagemann et al., 1960], zwischen den in den Versuchsgruppen mit den beiden niedrigeren Dosierungen erreichten Blutkonzentrationen aus unserem Versuch.

Bei den Versuchen mit Genistein zeigte die Infusion von 200 ng/kg Genistein, die mit der molaren Konzentration des in den früheren Versuchen verwendeten 17- $\beta$ -Östradiol vergleichbar ist, keine signifikante Änderung der hämodynamischen Parameter. Erst bei einer Erhöhung der Dosis um das tausendfache auf 200  $\mu\text{g/kg}$  Genistein zeigten sich ein signifikanter Anstieg des Schlagvolumens und ein Abfall des totalen peripheren Widerstands. Schon beim Zeitpunkt 4minPI sind keine signifikanten Effekte mehr nachweisbar. Diese mit den Änderungen bei der Infusion von 17- $\beta$ -Östradiol vergleichbaren Effekte verstärkten sich dosisabhängig bei der Infusion von 800  $\mu\text{g/kg}$ . Wie auch beim 17- $\beta$ -Östradiol ist keinerlei Effekt auf die Kontraktilitätsparameter nachweisbar, sodass kein Einfluss auf die Kontraktilität angenommen werden muss, sondern vermutlich vasale Effekte vorliegen.

Da beim Genistein, das hauptsächlich auf den ER $\beta$  wirkt, diese Effekte erst bei viel höheren Konzentrationen als beim 17- $\beta$ -Östradiol auftreten, wurde mit einem ER $\alpha$ -Agonist weiter untersucht, ob die beim 17- $\beta$ -Östradiol gezeigten Effekte über den ER $\alpha$  vermittelt werden. Die Vasodilatation, die bei den hohen Dosierungen des Genisteins auftritt, könnte dadurch erklärt werden, dass bei der hohen Dosis eine Mitstimulation des ER $\alpha$  durch das Genistein ausgelöst wird.

#### 4.2.2 PPT

PPT wurde im Jahr 2000 als erster selektiver ER $\alpha$ -Agonist entdeckt. Dabei wurde nachgewiesen, dass das PPT auch auf molekularer Ebene nicht im Stande ist, den ER $\beta$  zu aktivieren [Staufer et al., 2000].

In der Literatur gibt es widersprüchliche Aussagen zur Vasodilatation von PPT im Vergleich mit einem  $\beta$ -Agonist. In einer Studie von Zubair et al. an Ratten ist beschrieben, dass in einer isolierten Mesenterialarterie die Vasodilatation von ER $\alpha$ -Agonist PPT mindestens genauso stark ausfiel wie bei einem  $\beta$ -Agonist. Im Gegensatz dazu fiel die Dilatation in der Aorta beim ER $\beta$ -Agonist stärker aus als beim  $\alpha$ -Agonist PPT [Zubair et al., 2005]. In einer anderen aktuellen Studie an isolierten Ringen aus der Rattenaorta wurde gezeigt, dass PPT als ER $\alpha$ -Agonist im Gegensatz zu einem ER $\beta$ -Agonist eine dosisabhängige Vasodilatation bewirkt, die durch NO vermittelt wird [Bolego et al., 2005]. Wie es zu den unterschiedlichen Ergebnissen kommt, ist nicht klar, so dass weiterer Forschungsbedarf besteht.

Auch wurden Hinweise darauf gefunden, dass die kalziumantagonistischen Effekte des Östrogens, die ebenfalls zur Vasodilatation führen, durch ER $\alpha$  vermittelt werden. Han et al. zeigte, dass in glatten Muskelzellen aus menschlichen Koronararterien die Östrogenstimulation des Kalzium abhängigen Kaliumkanals über den ER $\alpha$  läuft. Diese Östrogenstimulation sorgt über einen negativen Feedbackmechanismus dafür, dass der Kalziumeinstrom in die Muskelzelle begrenzt wird [Han et al., 2005]. Dadurch wird dann eine Gefäßrelaxation vermittelt.

Diese vom ER-Subtyp abhängigen Wirkungen auf die Gefäße wurden zum ersten Mal von Montgomery et al. 2003 an isolierten Gefäßen gezeigt [Montgomery et al., 2001].

Bei den jetzigen in-vivo Versuchen zeigte sich bei der Gabe von 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  PPT ein hochsignifikanter Anstieg des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens genauso wie ein hochsignifikanter Abfall des totalen peripheren Widerstands. Diese Effekte waren qualitativ und quantitativ mit der Wirkung des 17- $\beta$ -

Östradiols vergleichbar. Genauso ist auch das Fehlen eines Effektes auf die Kontraktilitätsparameter vergleichbar.

Da das PPT hochselektiv auf den ER $\alpha$  wirkt und bei den Versuchen mit Genistein ein Effekt erst bei einer sehr viel höheren Dosis nachweisbar war, deuten die Ergebnisse aus diesen Experimenten darauf hin, dass diese schon beim Östrogen beobachteten Effekte über den ER $\alpha$  vermittelt werden.

Ob die Wirkung des PPT auf den ER $\alpha$  dann im Zuge der weiteren Signalkaskade über das NO vermittelt wird und inwieweit hierbei kalziumantagonistische Effekte des Östrogens eine Rolle spielen, sollte in weiteren Versuchen untersucht werden.

#### **4.2.3 ICI 182-780**

ICI 182-780 wurde als nach Tamoxifen neues steroidales Antiöstrogen entwickelt [Dukes et al., 1992; 1993; DeFriend et al., 1994]. Im Gegensatz zum Tamoxifen ist für das ICI 182-780 bisher keine agonistische Wirkung auf den Uterus bekannt. Das ICI 182-780 kann sogar die agonistische Wirkung des Tamoxifen auf den Uterus blockieren. Darum wird das ICI 182-780 gerade in klinischen Studien auf seine Wirksamkeit in der adjuvanten Brustkrebstherapie untersucht [Howell et al., 2004].

Über seine Wirkung auf die Gefäße ist noch sehr wenig bekannt. Es liegt nahe zu vermuten, dass das ICI 182-780 auch an den Gefäßen ein reiner Östrogenrezeptorantagonist ist, da es keinerlei agonistische Wirkung sonst im Körper zu haben scheint.

Im Versuch zeigten sich jedoch auf die Gabe von ICI 182-780 ein hochsignifikanter Anstieg des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens und ein entsprechender Abfall des totalen peripheren Widerstands. Auch die Ejektionsfraktion ist signifikant erhöht. Dieser Anstieg ist qualitativ ähnlich wie die Wirkung des 17- $\beta$ -Östradiol und des PPT, fällt aber geringer aus. Diese qualitative Ähnlichkeit könnte nahe legen, dass es sich bei diesem Anstieg ebenfalls um eine Wirkung des ER oder sogar des ER $\alpha$  handelt. Diese Wirkung

auf die Gefäße könnte auf einen neuen zusätzlichen Vorteil einer Therapie mit dem ICI 182-780 hinweisen.

Beim Vergleich der Kontraktilitätsparameter nach der Infusion des ICI 182-780 mit der Kontrolle fällt auf, dass diese Parameter signifikant erniedrigt sind. Dies war in den bisherigen Versuchen mit den auf den ER wirkenden Substanzen nicht nachweisbar.

#### **4.2.4 ICI 182-780 geblockt mit L-Name**

Um diese beobachtete Wirkung des ICI 182-780 weiter zu untersuchen und den Wirkmechanismus besser zu verstehen, wurden Versuche gemacht, bei denen, vor der Infusion von ICI 182-780, die NO-Synthase durch L-Name geblockt wurde.

Das NO, welches im Organismus eine sehr kurze Halbwertszeit hat, wird von der NO-Synthase gebildet. Es sind drei Isoformen der NO-Synthase bekannt. L-Name ist ein unselektiver NO-Synthase-Inhibitor [Pfeiffer et al., 1996].

In früheren Versuchen wurde postuliert, dass zumindest ein großer Teil der beobachteten Vasodilatation nach der Gabe von 17- $\beta$ -Östradiol über endogenes NO vermittelt wurde [Beyer, 2000]. Mendelsohn et al. zeigte, dass Östrogen über die Stimulation der NO-Synthase Typ III(e) eine Vasodilatation hervorruft [Mendelsohn et al., 2002].

Wie auch schon in den früheren Versuchen mit 17- $\beta$ -Östradiol kam es auch beim Versuch mit ICI 182-780 nach der Blockade der NO-Synthase mit L-Name zu keiner Vasodilatation mehr. Es waren keine akuten hämodynamischen Effekte mehr nachweisbar.

Dies würde bedeuten, dass auch die durch ICI 182-780 ausgelöste Vasodilatation über endogenes NO vermittelt wird.

Sicherlich spielen, genauso wie bei anderen östrogenähnlichen Wirkungen, die über ER vermittelt werden, auch hier NO-unabhängige Mechanismen wie die kalziumantagonistischen Effekte eine Rolle. Da nach NO-Blockade aber keinerlei ICI 182-780 Wirkung mehr nachweisbar ist, scheinen diese

Mechanismen im in-vivo-Experiment einen vergleichbar geringen Einfluss zu haben.

Auch die signifikante Erniedrigung der Kontraktilitätsparameter nach ICI 182-780-Gabe war unter der Vorbehandlung mit L-Name nicht nachweisbar.

### 4.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die in Vorversuchen beobachteten Wirkungen von 17- $\beta$ -Östradiol in dem in-vivo-Tiermodell genauer zu untersuchen und die Rolle der ER $\alpha$  und ER $\beta$  besser zu verstehen.

Bei den Versuchen mit spezifischen Agonisten für ER $\alpha/\beta$  zeigte sich, dass bei Gabe des hauptsächlich auf den ER $\beta$  wirkenden Genistein eine dem 17- $\beta$ -Östradiol entsprechende Wirkung erst bei sehr hohen Dosierungen zu erreichen war. Dagegen führte die Gabe von PPT, einem reinen ER $\alpha$ -Agonist, zu einer dem 17- $\beta$ -Östradiol gleichenden Wirkung. Da diese Effekte sehr schnell nach Beginn der Wirkstoffinfusion einsetzten, können sie nicht über einen Effekt auf die kernständigen klassischen Östrogenrezeptoren erklärt werden.

Dies legt nahe, dass diese dem 17- $\beta$ -Östradiol ähnlichen Wirkungen über endothelständige ER $\alpha$  der Gefäße vermittelt werden.

Im weiteren Teil dieser Arbeit wurde das ICI 182-780 untersucht. Im Gegensatz zu den bekannten und gut untersuchten antiöstrogenen Wirkungen des ICI 182-780 auf fast alle Organe zeigte sich im in-vivo-Tiermodell eine qualitativ den Effekten des 17- $\beta$ -Östradiol vergleichbare Wirkung auf die Hämodynamik.

Bei den weiteren Versuchen mit ICI 182-780 wurde nach Infusion des L-NAME, eines unspezifischen NO-Synthase-Hemmers, keine Vasodilatation mehr beobachtet. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch die Wirkung des ICI 182-780 über endogenes NO vermittelt wird.

All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es mit einem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator SERM wie zum Beispiel dem ICI 182-780 in der Zukunft möglich sein könnte, die kardioprotektiven Effekte und Chancen des

Östrogens gezielt auszunützen, ohne dafür auch die Nachteile des Östrogens in Kauf nehmen zu müssen.

Dazu sollten weitere Versuche mit SERM an selektiven ER-Knockout-Ratten durchgeführt werden, um die Östrogenrezeptorkaskade noch besser zu verstehen. Außerdem könnten molekularbiologische Untersuchungen an den bekannten ER im Kern und an den neu entdeckten ER, die die akuten Östrogenwirkungen vermitteln, weiterhelfen, die akuten Östrogeneffekte gezielter für therapeutische Zwecke nutzen zu können.

## 5 Zusammenfassung

Um die Wirkung von Östrogen-Rezeptor-Modulatoren zu untersuchen, wurden im in-vivo-Experiment weiblichen Wistar Ratten Genistein oder PPT infundiert. Im zweiten Versuchsteil wurde die Wirkung von ICI 182-780 mit und ohne NO-Blockade durch L-Name erforscht. Alle Versuche wurden mit einer entsprechenden NaCl-DMSO-Kontrolle verglichen.

Es wurden bei diesen insgesamt 110 Versuchen auxotone Messungen zur Ermittlung von hämodynamischen Parametern (HR, linksventrikulären Drucken, aortalen Drucken und Schlagvolumen) am intakten Kreislauf bei Thorakotomie in Apnoe durchgeführt. Außerdem wurden unter isovolumetrischen Bedingungen bei mechanischem kurzzeitigen Verschluss der Aorta die Kontraktilitätsparameter isoLVP und isodP/dtmax bestimmt.

Im ersten Teil dieser Arbeit erhielten drei Tiergruppen jeweils eine von drei Dosierungen des hauptsächlich als ER $\beta$ -Agonist wirkenden Genistein (200 ng/kg; 200  $\mu$ g/kg; 800  $\mu$ g/kg). Dabei zeigte sich bei der 200 ng/kg-Gruppe zu keinem Zeitpunkt ein Effekt des Genisteins. Erst bei den beiden hohen Dosierungen offenbarte sich eine dosisabhängige Steigerung des Herzzeitvolumens um maximal +72,0 % im Vergleich zur Kontrolle bei 800  $\mu$ g/kg durch Abfall des totalen peripheren Widerstands um maximal -20,5 % im Vergleich mit der Kontrolle. Das Genistein hatte bei keiner getesteten Dosierung einen Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität.

Im Gegensatz dazu stieg beim ER $\alpha$ -Agonist PPT das Herzzeitvolumen schon bei der Dosierung 3  $\mu$ g/kg um +32,0 % im Vergleich zur Kontrolle an. Dies ist vergleichbar mit der früher beobachteten Wirkung des 17- $\beta$ -Östradiols.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die beim 17- $\beta$ -Östradiol beobachteten hämodynamischen Effekte hauptsächlich über den ER $\alpha$  vermittelt werden.

Bei Versuchen mit einer Gruppe von Tieren mit ICI 182-780-Infusion zeigte sich ein deutlicher hämodynamischer Effekt (im Vergleich mit der Kontrolle: hochsignifikant; HZV: +22,6 %; sehr signifikant TPR: -13,7 %).

Dieser Effekt war nach NO-Blockade mit L-Name nicht mehr nachweisbar, was für eine Mediation des Effektes über endogenes NO spricht.

Im Gesamten zeigen diese Ergebnisse die Möglichkeit auf, mit SERM wie zum Beispiel dem ICI 182-780 einen gezielten Einfluss auf die Östrogenwirkung in den Gefäßen zu nehmen.

Dies könnte ein kleiner Schritt auf dem neuen Weg zur gezielten Nutzung von SERM beim Kampf gegen kardiovaskuläre Erkrankungen sein, ohne dabei die Risiken der Östrogensatztherapie zu vergessen.

**6 Literaturverzeichnis**

Al Zubair K., Razak A., Bexis S., Docherty J.R. (2005)  
Relaxations to estrogen receptor subtype selective agonists in rat and mouse arteries  
Eur J Pharmacol, Apr 18;513(1-2):101-8. Epub 2005 Apr 7

Anderson, J.M., Johnstone, B.M., Cook-Newell M.E. (1995)  
Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids  
N Engl J Med, 333: 276-282

Barrett-Connor E. (1994)  
Heart disease in women  
Fertil Steril, 62:127S–132S

Barrett-Connor E., Wenger N.K., Grady D., Mosca L., Collins P., Kornitzer M., Cox D.A., Moscarelli E., Anderson P.W. (1998)  
Hormone and nonhormone therapy for the maintenance of postmenopausal health: the need for randomized controlled trials of estrogen and raloxifene  
J Womens Health, 7:839–847.

Beyer M.E. (2000)  
Akute vaskuläre und myokardiale Effekte von 17 $\beta$ -Östradiol  
Eine tierexperimentelle in vivo-Untersuchung  
Habilitationsschrift, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Binko, J., Majewski, H. (1998)  
17Beta-Estradiol reduces vasoconstriction in endothelium-denuded rat aortas through inducible NOS  
Am J Physiol 274, H853-H859

Bolego C., Cignarella A., Sanvito P., Pelosi V., Pellegatta F., Pugliesi L., Pinna C. (2005)  
The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor-alpha agonists and is abolished by estrogen deprivation  
J Pharmacol Exp Ther, Jun;313 (3):1203-8. Epub 2005 Feb 18

Bush T.L., Barrett-Conner E., Cowan L.D., Criqui M.H., Wallacer R.B., Suchindran C.M., Tyroler H.A., Rifkind B.M. (1987)  
Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of oestrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study  
Circulation, 75, 1102-1109, 1987

Chen Z., Yuhanna I.S., Galcheva-Gargova Z., Karas R.H., Mendelsohn M.E., Saul P.W. (1999)

Estrogen receptor alpha mediated the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogens  
J Clin Invest 130,406

Ciocca D.R., Roig L.M. (1995)

Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications  
Endocr Rev 16:35–62

Collins P., Rosano G.M., Jiang C., Lindsay D., Sarrel P.M., Poole-Wilson P.A. (1993)

Cardiovascular protection by estrogen: a calcium antagonist effect?  
Lancet, May 15; 341 (8855):1264-5.

Dean R.R. (1975)

The pharmacology of norpace  
Angiology, Jan 26, 67-84

DeFriend D.J., Howell A., Nicholson R.I., Anderson E.T., Dowsett M.L., Mansel R.E., Blamey R.W., Blandred N.J., Robertson J.F., Saunders C. (1994)

Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182,780) in women with primary breast cancer  
Cancer Res, Jan 15, 54(2):408–414.

Dukes M., Miller D., Wakeling A.E., Waterton J.C. (1992)

Antiuterotrophic effect of a pure antioestrogen ICI 182,780: Magnetic resonance imaging of the uterus in ovariectomized monkeys  
J Endocrinol, 135:239–247

Dukes M., Waterton J.C., Wakeling A.E. (1993)

Antiuterotrophic effect of the pure antioestrogen ICI 182,780 in adult female monkeys (*Macaca Nemestrina*): Quantitative magnetic resonance imaging  
J Endocrinol, 138:203–210

Dunnet C.W. (1955)

A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control  
J Am Statist Assoc, 50, 1096-1121

Dunnet C.W. (1964)

New tables for multiple comparisons with control  
Biometrics, 20, 482-491

- Fischer G.M., Swin M.L. (1977)  
Effect of sex hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and noncastrated male rats  
Am J Physiol, 232: H617-H621
- Frank O. (1895)  
Zur Dynamik des Herzmuskels  
Z Biol 32, 371-437
- Gisclard D.M., Miller V.M., Vanhoutte P.M. (1988)  
Effect of 17beta-estradiol on endothelium-dependent responses in the rabbit  
J Pharmacol Exp Ther, Jan; 244 (1): 19-22
- Grady D., Gebretskadik T., Kerlikoswske K., Ernster V., Petitte D.B. (1995)  
Hormon replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis  
Obstet Gynecol, 85, 304-313
- Grady D., Rubin S.M., Petitti D.B., Fox C.S., Black D., Ettinger B., Ernster V.L., Cummings S.R. (1992)  
Hormon therapy to prevent disease and prolong life of postmenopausal women  
Ann Intern Med, 117, 1016-1037
- Green S., Walter P., Kumar V., Krust A., Bornert J.M., Argos P., Chambon P. (1986)  
Human estrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to verb-A  
Nature, 320: 134-139
- Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. (2002)  
Production and actions of estrogens  
N Engl J Med, 346: 340-352
- Hagemann, E., Schmidt, G. (1960)  
Ratte und Maus; Versuchstiere in der Forschung  
Walter de Gruyter-Verlag
- Han G., Yu X., Lu L., Li S., Ma H., Zhu S., Chui X., White R. (2005)  
Estrogen receptor alpha mediates acute K channel stimulation in human coronary artery smooth muscle cells  
J Pharmacol Exp Ther, Nov 18, [Epub ahead of print]
- Hausler G, Jahn U. (1966)  
Studies on the pharmacology of dimethyl sulfoxide (DMSO)  
Arch Int Pharmacodyn Ther, Feb; 159(2): 386-400
- Hepp A., Hansis M., Gülch R., Jacob R. (1974)  
Left ventricular isovolumetric pressure-volume relations, diastolic tone, and contractility in the rat heart after physical training  
Basic Res Cardiol 69, 516-532

Ho H.M., Chen R., Huang Y., Chen Z.Y. (2002)  
Vascular Effects of a Soy Leaves (Glycine max) Extract and Kaempferol Glycosides in Isolated Rat Carotid Arteries  
*Planta Med*, 68(6): 487-91

Hoffmeister, H.M. (1989)  
Funktion und Energiestoffwechsel des Myokards nach Ischämien unter verschiedenen pathophysiologischen Bedingungen. Experimentelle Untersuchungen an einem Modell wiederholter Asphyxien  
Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität Tübingen

Howell S.J., Johnston S.R., Howell A. (2004)  
The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer  
*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, Mar;18(1):47-66

Hulley S., Grady D., Bush T., Furberg C., Herrington D., Riggs B., Vittinghoff E. (1998)  
Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.  
*JAMA*, Aug 19; 280 (7):605-13

Kannel W.B., Hjortland M., McNamara P.M., Gordon T. (1976)  
Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Study  
*Ann Intern Med*, 85: 447-452

Karas R.H., Baur W.E., van Eickles M., Mendelsohn M.E. (1995)  
Human vascular smooth muscle cells express an estrogen receptor isoform  
*FEBS Lett*, 377:103–108

Karas R.H., Patterson B.L., Mendelsohn M.E. (1994)  
Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor  
*Circulation*, 89: 1943-50

Kauser K., Rubanyi G.M. (1994)  
Gender difference in bioassayable endothelium-derived nitric oxide from isolated rat aortae  
*Am J Physiol*, Dec;267(6 Pt 2):H2311-7.

Kauser K., Rubanyi G.M. (1995)  
Gender difference in endothelial dysfunction in the aorta of spontaneously hypertensive rats  
*Hypertension*, Apr;25 (4 Pt 1):517-23.

- Kuiper G.G., Enmark E., Pelto-Huikko M., Nilsson S., Gustafsson J.A. (1996)  
Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat postate and ovary  
Proc Natl Acad Sci U S A, 93: 5925-5930
- Kuiper G.G., Lemmen J.G., Carlsson B., Corton J.C., Safe S.H., van der Saag P.T., van der Burg B., Gustafsson J.A. (1999)  
Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta  
Endocrinology, 139: 4152-4263
- Magness R.R., Rosenfeld C.R. (1989)  
Local and systemic estradiol-17 $\beta$  effects on uterine and systemic vasodilatation  
Am J Physiol, 342: 133-136
- Menasce L.P., White G.R., Harrison C.J., Boyle J.M. (1993)  
Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique  
Genomics, 17:263–265
- Mendelsohn M.E. (2002)  
Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature  
Am J Cardiol, 90:3F-6F
- Mendelsohn M.E., Karas R.H. (1994)  
Estrogen and the blood vessel wall  
Curr Opin Cardiol 9:619–626
- Montgomery S., Shaw L., Pantelides N., Taggart N., Austin C. (2003)  
Acute effects of oestrogen receptor subtype-specific agonists on vascular contractility  
Br J Pharmacol, Aug; 139(7):1249-53
- Morito, K. (2001)  
Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$   
Pharm Bull, 24(4): 351-356
- Nathan L., Chaudhuri G. (1997)  
Estrogens and atherosclerosis  
Annu Rev Pharmacol Toxicol, 37:477–515
- Pfeiffer S., Leopold E., Schmidt K., Brunner F., Mayer B. (1996)  
Inhibition of nitric oxide synthesis by NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME): requirement for bioactivation to the free acid, NG-nitro-L-arginine  
Br J Pharmacol, Jul; 118(6):1433-40

- Stampfer M.J., Golditz G.A., Willet W.C., Manson J.E., Rosner B., Speizer F.E., Hennekens C.H. (1991)  
Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease  
N Engl J Med, 325, 756-762
- Stauffer S.R., Coletta C.J., Tedesco R., Nishiguchi G., Carlson K., Sun J., Katzenellenbogen B.S., Katzenellenbogen J.A. (2000)  
Pyrazole ligands: structure-affinity/activity relationships and estrogen receptor-alpha-selective agonists.  
J Med Chem, 43: 4934
- Sugioka K., Shimosegawa Y., Nakano M. (1997)  
Estrogen as natural antioxidants of membrane phospholipide peroxidation  
FEBS Lett, 219, 37-39
- Walker H.A., Dean T.S., Sanders T.A., Jackson G, Ritter J.M., Chowienczyk P.J. (2001)  
The Phytoestrogen Genistein produces acute Nitric-Oxide-dependent dilatation of human forearm vasculature with similar potency to 17 $\beta$ -estradiol  
Circulation, Jan 16; 103(2): 258-262
- Walter P., Green S., Greene G., Krust A., Bornert J.M., Jeltsch J.M., Staub A., Jensen E., Scrace G., Waterfield M., Chambon P. (1985)  
Cloning of the human estrogen receptor cDNA  
Proc Natl Acad Sci U S A, 82: 7889–7893
- Williams J.K., Adams M.R., Herrington D.M., Clarkson T.B. (1992)  
Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries  
J Am Coll Cardiol, 20: 452-457
- Williams J.K., Adams M.R., Klopfenstein H.S. (1990)  
Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries  
Circulation, 81: 1680-1687
- Wuest J.H., Dry T.J., Edwards J.E. (1953)  
The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women  
Circulation, Jun; 7 (6):801-9
- Yoji M., Kohki K., Keishi K., Hitoshi A., Takayuki M., Setsuro I., Masatoshi F. (2001)  
Gastroprotective and vasodilatory effects of epidermal growth factor: the role of sensory afferent neurons  
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol May; 280(5): G897-903

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
A.	Arterie
Apdia	Diastolischer Aortendruck
APmean	Mittlerer Aortendruck
Apsys	Systolischer Aortendruck
Bpm	Schläge pro Minute
Ca.	Karzinom
DMSO	Dimethylsulfoxid
DANN	Desoxyribonukleinsäure
EcSOD	extrazelluläre Superoxide Dismutase
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ER $\alpha/\beta$	Estrogen-Rezeptor
Et al.	et alteri (und andere)
G	Gramm
HR	Herzfrequenz
Inf	Infusion
isodP/dtmax	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
IsoLVP	maximaler-iso volumetrischer- linksventrikulärer Druck
KDa	Kilodalton

LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVPsys	Systolischer linksventrikulärer Druck
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MnSOD	Manganabhängige Superoxide Dismutase
n	Fallzahl
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
NaCl	Natrium-Chlorid
ng	Nanogramm
NO	Stickstoff
OP	Operation
PI	post infusionem
PPT	4,4',4''-(4-Propyl-[1H]-pyrazole-1,3,5-tryl)trisphenol
RDK	Ruhedehnungskurve
sec	Sekunde
SERM	selektiver Östrogenrezeptor-Modulator
SF +/-	Standardfehler
SV	Schlagvolumen
z.B.	zum Beispiel

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Beispielbild Ruhedehnungskurve	11
Abbildung 2:	Beispielbild Messwertbildschirm	12
Abbildung 3:	Versuchsprotokoll	15
Abbildung 4:	Strukturformel DMSO	17
Abbildung 5:	Strukturformel Genistein	18
Abbildung 6:	Strukturformel PPT	19
Abbildung 7:	Strukturformel ICI 182-780	19
Abbildung 8:	Strukturformel L-Name	20
Abbildung 9:	Schlagvolumen im Versuchsverlauf Genistein	23
Abbildung 10:	Herzzeitvolumen im Versuchsverlauf Genistein	24
Abbildung 11:	Totaler peripherer Widerstand im Verlauf Genistein	26
Abbildung 12:	Ejektionsfraktion im Versuchsverlauf Genistein	27
Abbildung 13:	Wirkung Genistein auf die Kontraktilitätsparameter	28
Abbildung 14:	Vergleich der Ruhedehnungskurven Genistein	29
Abbildung 15:	Schlagvolumen im Versuchsverlauf PPT	31
Abbildung 16:	Herzzeitvolumen im Versuchsverlauf PPT	32
Abbildung 17:	Totaler peripherer Widerstand im Versuchsverlauf PPT	33
Abbildung 18:	Enddiastolische Volumen im Versuchsverlauf PPT	34
Abbildung 19:	Ejektionsfraktion im Versuchsverlauf PPT	35
Abbildung 20:	Wirkung PPT auf die Kontraktilitätsparameter	36
Abbildung 21:	Vergleich der Ruhedehnungskurven PPT	37
Abbildung 22:	Schlagvolumen im Versuchsverlauf ICI 182-780	39
Abbildung 23:	Totaler peripherer Widerstand im Verlauf ICI 182-780	40
Abbildung 24:	Wirkung von ICI 182-780 auf die Kontraktilitätsparameter	42
Abbildung 25:	Aortendruck im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name	44
Abbildung 26:	Schlagvolumen im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name	45
Abbildung 27:	Totaler peripherer Widerstand im Versuchsverlauf ICI 182-780 mit L-Name	47
Abbildung 28:	Ejektionsfraktion im Verlauf ICI 182-780 mit L-Name	48

Abbildung 29: Wirkung von ICI 182-780 geblockt mit L-Name auf die Kontraktilitätsparameter	49
Abbildung 30: Vergleich der Ruhedehnungskurven im Versuch ICI 182-780 mit L-Name	50

## 8 Tabellen

### 8.1 Resultate Genestein

#### 8.1.1 Genestein 200 ng/kg

HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	100,75	103,25	102,54	108,65	108,74	106,31	105,15	103,54
<b>2 min Inf</b>	100,88	106,54	118,24	115,25	111,83	110,99	109,51	108,06
<b>3 min Inf</b>	101,49	112,49	109,76	120,79	116,29	113,80	112,79	112,22
<b>4 min Inf</b>	102,82	118,22	126,95	123,71	122,36	114,79	112,24	109,43
<b>5 min Inf</b>	100,15	116,78	136,24	124,48	122,62	112,99	111,24	109,41
<b>6 min Inf</b>	100,12	120,47	119,98	130,58	131,25	113,24	113,71	114,93
<b>7 min Inf</b>	101,78	119,22	146,60	122,89	118,80	113,29	113,14	113,24
<b>5 min PI</b>	96,98	105,17	101,79	99,01	95,90	96,24	93,39	90,45
<b>10 min PI</b>	92,95	89,90	117,09	76,40	83,34	82,82	79,04	74,23
<b>15 min PI</b>	92,49	84,51	107,45	79,40	91,82	74,24	73,00	71,82

Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	0,79	1,27	6,22	4,24	4,14	1,86	2,05	3,15
<b>2 min Inf</b>	1,32	2,75	8,98	6,59	8,69	1,95	2,03	3,16
<b>3 min Inf</b>	1,70	3,32	4,36	8,36	9,76	2,16	3,20	5,08
<b>4 min Inf</b>	1,44	4,91	15,08	9,45	9,57	3,66	3,77	5,10
<b>5 min Inf</b>	2,96	6,46	15,29	10,76	9,90	3,76	4,43	5,88
<b>6 min Inf</b>	2,63	7,37	11,33	11,44	11,06	3,80	4,97	7,09
<b>7 min Inf</b>	2,00	7,05	14,14	14,00	14,31	4,40	4,81	5,83
<b>5 min PI</b>	3,82	5,67	6,14	9,70	11,11	4,21	5,47	7,57
<b>10 min PI</b>	4,27	4,49	11,25	9,66	10,08	6,28	6,45	6,77
<b>15 min PI</b>	3,62	5,37	11,19	11,61	12,44	5,74	6,78	8,34

FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	113,57	111,15	96,00	100,21	106,35	101,03	100,12	100,12
<b>2 min Inf</b>	119,49	119,63	93,83	111,83	98,21	113,00	103,81	107,90
<b>3 min Inf</b>	123,16	131,42	91,35	120,70	93,38	123,16	102,44	117,95
<b>4 min Inf</b>	127,69	134,09	88,63	126,18	87,11	130,04	106,96	118,66
<b>5 min Inf</b>	126,40	129,21	89,30	123,80	90,74	123,72	108,32	115,37
<b>6 min Inf</b>	125,70	131,25	89,56	120,46	96,03	121,36	105,39	114,31
<b>7 min Inf</b>	125,87	132,76	88,65	128,42	87,59	131,10	112,08	114,55
<b>5 min PI</b>	91,07	88,34	72,20	90,21	107,95	87,72	99,46	90,42
<b>10 min PI</b>	77,94	70,44	76,31	70,38	124,09	66,43	103,98	67,50
<b>15 min PI</b>	61,81	55,28	76,20	62,55	131,62	57,50	101,20	61,12

Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	5,37	8,46	3,87	5,12	5,10	5,23	2,10	5,18
<b>2 min Inf</b>	5,76	7,04	4,60	4,29	3,68	5,02	2,35	3,98
<b>3 min Inf</b>	5,63	12,99	3,65	5,28	3,93	7,20	1,50	5,43
<b>4 min Inf</b>	8,25	10,68	5,89	5,55	2,03	6,78	3,39	5,89
<b>5 min Inf</b>	8,18	8,93	4,87	5,98	2,28	6,59	3,72	6,71
<b>6 min Inf</b>	7,90	10,59	5,82	6,31	4,85	8,19	3,10	5,34
<b>7 min Inf</b>	8,71	10,98	5,31	6,60	3,13	7,86	3,45	5,02
<b>5 min PI</b>	6,65	6,81	4,31	5,00	4,47	6,13	1,14	4,35
<b>10 min PI</b>	10,97	10,65	9,12	6,35	6,39	7,85	3,16	5,56
<b>15 min PI</b>	7,21	7,55	7,07	6,86	7,22	6,75	2,89	5,81

## 8.1.2 Genistein 200 µg/kg

HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	100,05	102,97	86,31	103,92	102,14	103,73	103,41	103,37
<b>2 min Inf</b>	100,14	107,09	81,12	116,59	107,99	108,11	108,51	109,45
<b>3 min Inf</b>	101,32	110,55	78,42	115,99	111,90	112,40	112,86	113,38
<b>4 min Inf</b>	101,99	111,23	76,13	125,36	119,23	114,58	116,58	119,47
<b>5 min Inf</b>	102,95	114,12	62,43	130,41	125,54	116,83	117,98	119,83
<b>6 min Inf</b>	102,96	115,08	67,87	131,78	122,06	118,16	119,55	121,74
<b>7 min Inf</b>	103,46	116,37	50,11	129,82	123,34	118,10	120,55	123,92
<b>5 min PI</b>	104,73	100,90	109,42	107,40	104,61	101,27	99,43	97,14
<b>10 min PI</b>	105,06	96,68	102,01	92,39	94,63	93,98	92,73	91,23
<b>15 min PI</b>	105,16	91,69	104,10	86,08	92,15	90,58	86,04	80,44

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	0,70	1,22	9,72	3,35	1,89	1,25	2,26	3,90
<b>2 min Inf</b>	1,26	1,92	22,28	5,98	3,12	1,48	2,53	4,49
<b>3 min Inf</b>	0,85	1,56	31,66	3,04	2,45	1,43	2,08	3,34
<b>4 min Inf</b>	1,19	1,81	38,07	4,42	3,55	1,96	3,36	5,80
<b>5 min Inf</b>	1,34	2,05	43,32	4,53	4,91	1,65	3,00	5,30
<b>6 min Inf</b>	1,28	2,43	52,86	4,54	3,96	2,06	3,04	4,95
<b>7 min Inf</b>	1,59	2,57	60,29	3,95	3,74	1,71	2,75	4,89
<b>5 min PI</b>	2,48	3,37	24,40	6,59	5,88	3,06	3,24	5,15
<b>10 min PI</b>	2,45	3,77	24,14	9,74	7,73	4,33	3,94	4,28
<b>15 min PI</b>	3,04	3,42	12,67	8,68	6,70	4,10	3,42	3,70

FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	102,08	104,29	84,33	113,78	91,62	113,82	102,12	111,60
<b>2 min Inf</b>	116,78	120,17	79,37	122,78	88,38	122,87	106,41	115,51
<b>3 min Inf</b>	117,41	129,86	86,92	135,60	82,76	137,28	111,54	122,67
<b>4 min Inf</b>	125,18	138,93	85,85	144,85	79,54	147,50	117,48	124,52
<b>5 min Inf</b>	134,65	146,34	78,58	155,89	73,88	160,20	120,20	131,59
<b>6 min Inf</b>	132,28	146,02	86,56	149,32	77,91	153,53	125,48	119,62
<b>7 min Inf</b>	132,33	155,60	86,09	159,49	73,43	164,72	127,53	127,10
<b>5 min PI</b>	98,50	103,75	83,07	104,02	92,75	108,31	105,97	98,99
<b>10 min PI</b>	82,20	86,84	84,08	85,97	105,11	90,32	103,31	83,61
<b>15 min PI</b>	77,42	78,80	90,11	80,44	106,40	84,60	103,90	77,41

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	1,17	3,84	3,01	4,77	2,77	4,56	0,92	5,23
<b>2 min Inf</b>	5,02	3,05	4,26	2,52	2,57	1,99	1,47	2,93
<b>3 min Inf</b>	1,82	3,88	4,34	4,88	2,75	4,28	2,52	6,60
<b>4 min Inf</b>	2,86	5,66	4,79	5,67	2,92	4,92	2,61	7,22
<b>5 min Inf</b>	4,62	5,36	3,21	6,20	1,72	5,49	3,48	8,54
<b>6 min Inf</b>	3,15	6,01	3,93	4,53	1,74	3,81	2,40	5,06
<b>7 min Inf</b>	2,24	6,01	4,09	5,24	1,96	4,67	4,91	6,99
<b>5 min PI</b>	4,05	4,28	4,44	5,03	4,22	4,24	3,15	5,64
<b>10 min PI</b>	4,13	4,13	5,28	3,64	3,99	4,17	2,94	3,90
<b>15 min PI</b>	4,20	4,60	7,83	3,83	4,32	4,61	1,99	3,55

## 8.1.3 Genistein 800 µg/kg

HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	95,31	101,12	48,20	105,54	103,31	103,58	102,94	102,00
<b>2 min Inf</b>	95,05	105,58	31,10	118,94	110,43	109,50	107,12	104,03
<b>3 min Inf</b>	95,62	110,35	-0,89	127,50	125,72	115,37	111,91	107,49
<b>4 min Inf</b>	98,70	115,90	41,97	150,96	141,31	122,49	120,97	118,78
<b>5 min Inf</b>	102,11	120,16	102,36	170,49	155,88	126,39	125,52	124,42
<b>6 min Inf</b>	101,84	122,94	56,25	182,83	164,50	128,29	125,87	122,59
<b>7 min Inf</b>	102,71	123,62	4,16	187,29	168,43	129,24	124,61	118,53
<b>5 min PI</b>	105,00	102,63	112,38	120,67	106,96	107,05	108,22	109,93
<b>10 min PI</b>	101,51	89,57	166,68	101,41	89,12	97,80	97,77	97,78
<b>15 min PI</b>	103,32	90,00	240,85	104,85	95,83	95,65	95,30	95,14

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	2,66	1,95	98,01	4,79	4,50	1,34	2,47	3,89
<b>2 min Inf</b>	2,23	2,39	161,37	9,13	7,09	2,38	3,63	5,32
<b>3 min Inf</b>	2,35	3,16	250,93	8,84	5,31	2,67	4,40	6,45
<b>4 min Inf</b>	1,89	3,01	260,38	8,83	6,75	2,93	3,25	4,71
<b>5 min Inf</b>	1,76	3,49	288,92	9,91	6,92	3,62	3,92	5,18
<b>6 min Inf</b>	1,40	2,88	373,73	10,43	6,06	3,85	4,45	6,09
<b>7 min Inf</b>	1,66	2,46	382,85	10,33	5,06	4,37	3,63	6,73
<b>5 min PI</b>	4,31	4,08	148,16	12,96	7,52	6,12	8,41	11,44
<b>10 min PI</b>	4,66	4,04	112,14	13,58	7,87	6,05	6,99	8,30
<b>15 min PI</b>	3,94	3,50	129,37	11,45	8,67	4,71	5,74	7,02

FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	106,65	114,59	79,90	120,02	90,74	113,97	111,96	107,04
<b>2 min Inf</b>	117,55	133,49	63,40	137,70	82,11	131,15	116,27	119,06
<b>3 min Inf</b>	130,06	151,92	62,60	155,77	75,05	148,97	120,45	129,32
<b>4 min Inf</b>	145,11	177,49	49,16	172,00	72,02	170,62	124,62	138,26
<b>5 min Inf</b>	151,61	198,45	53,32	180,76	68,50	185,22	130,70	138,12
<b>6 min Inf</b>	156,67	207,07	52,80	189,20	66,31	193,56	135,84	139,22
<b>7 min Inf</b>	168,18	207,86	58,24	198,52	62,23	205,22	136,14	145,31
<b>5 min PI</b>	101,23	111,10	75,65	104,49	98,13	111,44	107,94	97,23
<b>10 min PI</b>	80,69	81,72	73,37	80,19	120,98	82,67	99,82	81,28
<b>15 min PI</b>	75,67	73,13	73,24	71,88	129,21	74,94	100,81	73,20

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	2,49	3,87	7,28	4,98	3,11	3,50	4,27	2,17
<b>2 min Inf</b>	3,23	5,19	7,72	4,48	3,05	5,54	4,16	5,66
<b>3 min Inf</b>	2,79	6,44	9,19	6,45	2,24	6,31	4,46	3,04
<b>4 min Inf</b>	4,42	11,58	8,20	9,35	3,14	11,64	4,47	6,42
<b>5 min Inf</b>	5,05	12,54	8,20	8,93	3,20	11,11	5,66	2,40
<b>6 min Inf</b>	7,03	14,57	8,19	12,62	3,83	14,77	8,25	4,36
<b>7 min Inf</b>	12,52	15,97	8,63	13,71	3,99	16,96	7,49	4,09
<b>5 min PI</b>	6,31	12,21	9,09	6,04	3,02	11,48	6,14	3,63
<b>10 min PI</b>	8,29	9,63	8,60	5,64	6,04	8,99	6,40	5,18
<b>15 min PI</b>	5,84	6,83	9,26	4,75	5,91	6,71	8,73	4,98

## 8.1.4 Genestein Kontrollgruppe

	HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
--	----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	101,01	102,66	126,71	101,48	101,68	102,29	102,40	102,57
<b>2 min Inf</b>	100,26	104,92	183,95	111,61	114,44	105,35	105,47	105,46
<b>3 min Inf</b>	102,92	106,93	210,33	114,86	118,94	107,50	109,05	111,06
<b>4 min Inf</b>	103,28	108,86	179,83	118,70	118,72	108,99	110,32	112,24
<b>5 min Inf</b>	105,55	110,31	262,93	123,43	124,30	109,72	110,71	112,50
<b>6 min Inf</b>	104,04	111,46	328,19	124,20	127,65	110,03	110,84	112,30
<b>7 min Inf</b>	103,97	113,02	274,89	125,46	123,42	110,07	110,61	111,46
<b>5 min PI</b>	100,45	97,30	93,26	94,71	95,33	94,31	92,35	89,85
<b>10 min PI</b>	103,34	89,51	60,73	92,39	96,58	86,51	81,85	76,24
<b>15 min PI</b>	103,60	89,73	46,64	87,07	91,13	84,52	79,88	74,63

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	1,26	1,19	12,28	3,47	3,41	0,83	1,25	2,07
<b>2 min Inf</b>	1,86	1,62	30,10	3,46	2,53	1,57	1,81	2,71
<b>3 min Inf</b>	1,56	1,79	46,30	4,39	5,35	1,47	1,88	2,86
<b>4 min Inf</b>	2,00	1,61	16,76	4,18	5,86	1,76	2,11	3,01
<b>5 min Inf</b>	2,09	1,98	83,52	4,46	6,13	2,11	2,94	4,72
<b>6 min Inf</b>	2,08	1,80	142,86	3,68	4,99	1,99	2,77	4,38
<b>7 min Inf</b>	1,70	1,57	83,05	4,03	3,38	2,59	3,04	4,25
<b>5 min PI</b>	3,54	2,90	18,71	4,98	6,52	3,24	3,28	4,13
<b>10 min PI</b>	2,98	2,76	38,31	6,47	7,19	3,48	3,75	4,58
<b>15 min PI</b>	3,58	1,97	74,46	7,85	7,53	3,64	3,92	4,64

	FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
--	-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	104,65	108,00	95,51	109,67	92,99	110,80	103,72	105,81
<b>2 min Inf</b>	113,81	118,62	92,74	119,73	88,20	120,12	110,15	108,90
<b>3 min Inf</b>	119,84	129,67	93,15	121,48	87,55	125,10	111,08	109,54
<b>4 min Inf</b>	120,77	126,90	93,37	127,94	83,99	131,94	114,85	111,52
<b>5 min Inf</b>	124,67	133,27	87,87	126,68	83,31	133,64	118,15	107,92
<b>6 min Inf</b>	126,68	132,96	94,41	124,27	86,21	129,21	119,74	104,79
<b>7 min Inf</b>	125,52	132,77	86,61	129,34	82,76	134,22	117,36	110,96
<b>5 min PI</b>	96,72	98,54	72,78	92,15	101,38	91,92	100,19	92,19
<b>10 min PI</b>	82,34	76,97	78,02	74,46	112,77	76,10	90,83	82,91
<b>15 min PI</b>	77,24	73,63	84,66	72,62	111,16	74,44	91,37	85,67

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	2,57	4,27	4,63	3,30	2,59	3,43	2,16	3,29
<b>2 min Inf</b>	2,95	4,74	4,24	3,10	1,93	3,84	2,18	3,45
<b>3 min Inf</b>	2,88	4,45	4,99	3,03	2,15	3,73	2,13	3,36
<b>4 min Inf</b>	2,55	5,32	6,12	3,84	2,31	3,83	1,89	4,00
<b>5 min Inf</b>	4,22	5,12	6,94	4,33	2,51	4,68	3,43	5,02
<b>6 min Inf</b>	3,39	3,89	9,08	3,59	2,69	3,94	4,59	4,53
<b>7 min Inf</b>	4,76	5,82	8,09	5,45	1,82	5,07	3,83	5,56
<b>5 min PI</b>	4,06	3,98	8,78	5,12	3,19	4,41	3,92	4,38
<b>10 min PI</b>	5,61	4,71	8,68	7,31	7,44	6,61	4,74	8,25
<b>15 min PI</b>	5,03	4,29	10,22	6,30	6,48	5,85	6,29	11,96

## 8.2 Resultate PTT

### 8.2.1 PTT 3µg/kg

	HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
--	----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	100,61	105,33	103,29	107,07	112,38	108,28	107,94	107,83
<b>2 min Inf</b>	100,83	112,03	108,46	110,95	111,53	115,49	112,15	108,06
<b>3 min Inf</b>	102,06	120,42	130,53	120,14	108,18	119,02	111,43	101,80
<b>4 min Inf</b>	102,34	121,85	131,23	125,52	132,47	121,83	117,82	112,94
<b>5 min Inf</b>	102,75	125,20	144,32	129,60	128,61	125,49	120,13	113,59
<b>6 min Inf</b>	103,56	128,39	151,00	133,19	122,74	127,61	125,02	122,16
<b>7 min Inf</b>	104,28	128,99	172,98	135,94	123,28	130,00	127,33	124,50
<b>5 min PI</b>	104,36	105,39	148,45	109,14	97,80	108,62	104,60	99,78
<b>10 min PI</b>	100,17	99,89	121,07	96,50	88,17	105,74	96,97	86,24
<b>15 min PI</b>	97,99	96,85	134,31	88,60	81,23	100,49	92,09	81,44

Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	1,16	1,60	7,28	5,56	4,70	1,56	1,93	3,50
<b>2 min Inf</b>	1,27	2,37	7,22	8,64	6,82	2,15	1,68	4,13
<b>3 min Inf</b>	1,48	3,06	8,75	7,39	13,06	1,86	4,41	8,44
<b>4 min Inf</b>	1,79	3,06	14,04	4,50	9,97	2,39	3,36	5,31
<b>5 min Inf</b>	2,29	3,68	16,83	7,03	6,22	3,00	4,34	6,63
<b>6 min Inf</b>	2,46	3,49	16,38	6,66	9,52	2,97	5,24	9,32
<b>7 min Inf</b>	2,22	3,56	22,71	7,28	11,51	3,86	4,48	6,70
<b>5 min PI</b>	2,26	3,33	22,57	6,96	5,19	5,06	5,08	6,67
<b>10 min PI</b>	3,71	4,00	18,05	7,65	6,73	5,59	6,34	8,14
<b>15 min PI</b>	6,91	6,64	30,60	9,90	9,49	8,51	8,67	10,78

	FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
--	-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	105,07	111,63	95,88	109,03	98,70	109,77	102,88	105,91
<b>2 min Inf</b>	118,78	124,07	98,58	116,20	96,11	117,04	105,15	110,42
<b>3 min Inf</b>	124,76	130,65	104,16	126,07	86,90	128,62	112,36	112,56
<b>4 min Inf</b>	126,80	138,40	107,85	135,87	84,67	138,91	110,84	123,13
<b>5 min Inf</b>	136,78	151,20	106,58	146,12	79,92	150,13	115,70	126,43
<b>6 min Inf</b>	139,69	157,15	116,81	147,70	81,60	152,74	118,24	125,12
<b>7 min Inf</b>	140,17	164,42	116,14	157,09	77,93	163,23	121,82	129,55
<b>5 min PI</b>	102,04	105,03	102,67	99,81	101,03	103,49	114,07	88,08
<b>10 min PI</b>	97,58	88,37	109,27	92,23	107,83	91,64	106,62	88,55
<b>15 min PI</b>	84,04	80,28	94,88	93,55	106,03	89,37	107,88	89,65

Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	2,01	2,80	2,90	3,00	3,00	3,50	2,73	2,98
<b>2 min Inf</b>	4,60	3,13	6,37	4,10	2,37	3,90	2,55	3,98
<b>3 min Inf</b>	5,37	5,82	10,82	5,78	2,48	6,00	2,48	6,33
<b>4 min Inf</b>	4,62	4,75	12,67	3,19	2,20	3,38	2,93	5,01
<b>5 min Inf</b>	5,14	5,91	13,65	4,49	1,71	5,60	3,46	4,42
<b>6 min Inf</b>	5,43	5,92	17,77	3,31	2,76	3,92	3,64	3,56
<b>7 min Inf</b>	7,26	7,27	18,85	5,73	2,41	4,87	3,84	5,90
<b>5 min PI</b>	5,13	7,19	15,63	4,87	4,10	4,01	4,06	5,29
<b>10 min PI</b>	5,70	8,16	17,59	7,22	5,54	7,32	3,87	9,03
<b>15 min PI</b>	12,89	13,78	20,40	9,39	5,71	9,73	4,36	11,34

## 8.2.2 PTT Kontrollgruppe

	HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
--	----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	97,39	103,17	98,84	127,11	120,75	104,38	106,00	108,13
<b>2 min Inf</b>	99,92	109,24	106,42	130,83	132,83	111,20	111,19	111,28
<b>3 min Inf</b>	101,12	112,32	116,60	147,67	136,45	116,98	116,87	116,93
<b>4 min Inf</b>	102,25	118,44	122,77	168,91	149,27	124,13	122,78	121,42
<b>5 min Inf</b>	101,90	120,78	121,24	176,62	162,99	128,27	126,18	124,37
<b>6 min Inf</b>	104,84	124,61	125,06	180,53	173,77	131,17	130,35	129,67
<b>7 min Inf</b>	105,69	125,70	134,01	189,14	173,31	133,97	132,18	130,76
<b>5 min PI</b>	105,34	110,45	107,66	147,69	132,22	114,16	112,31	110,54
<b>10 min PI</b>	103,47	107,95	103,23	133,35	120,26	109,92	105,69	101,70
<b>15 min PI</b>	105,25	106,91	112,04	134,36	124,56	111,56	108,60	105,42

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	1,34	1,13	2,14	11,19	3,93	1,26	2,15	3,44
<b>2 min Inf</b>	0,96	2,46	5,07	6,23	3,67	1,36	1,32	2,15
<b>3 min Inf</b>	0,83	1,97	4,28	6,37	5,10	1,89	2,44	3,64
<b>4 min Inf</b>	0,92	2,68	8,39	9,28	6,56	2,06	2,32	3,19
<b>5 min Inf</b>	2,15	2,85	6,55	9,20	8,18	2,53	3,58	5,91
<b>6 min Inf</b>	1,19	3,41	6,72	10,63	11,73	2,87	3,57	5,24
<b>7 min Inf</b>	1,06	3,28	10,50	12,14	11,71	2,83	4,59	7,23
<b>5 min PI</b>	1,23	2,89	5,07	10,24	7,02	2,53	3,23	4,53
<b>10 min PI</b>	1,87	3,78	2,87	17,67	9,20	4,88	4,69	7,70
<b>15 min PI</b>	2,19	3,22	8,43	11,57	6,88	5,12	4,74	5,33

	FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
--	-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	111,55	104,86	92,62	102,78	105,79	99,92	98,94	103,98
<b>2 min Inf</b>	114,85	114,99	90,03	107,11	104,14	106,99	103,82	103,85
<b>3 min Inf</b>	125,26	123,83	88,08	115,03	101,05	116,21	107,58	107,05
<b>4 min Inf</b>	141,17	127,50	91,93	119,28	100,91	121,85	108,71	110,67
<b>5 min Inf</b>	144,68	133,45	94,54	121,03	102,29	122,99	109,98	110,70
<b>6 min Inf</b>	143,67	139,07	91,50	126,81	98,19	132,84	111,53	114,17
<b>7 min Inf</b>	149,03	142,02	89,54	124,28	100,76	131,21	113,03	110,90
<b>5 min PI</b>	108,93	104,16	75,06	94,31	114,05	99,37	104,51	91,07
<b>10 min PI</b>	101,57	92,05	74,28	89,78	113,95	92,77	101,44	88,59
<b>15 min PI</b>	97,59	90,17	74,33	89,31	117,10	94,38	106,32	84,74

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	5,19	2,40	4,15	2,14	1,82	1,89	1,09	2,46
<b>2 min Inf</b>	2,94	3,39	5,92	2,62	2,83	2,84	2,92	3,84
<b>3 min Inf</b>	4,32	3,15	5,98	3,72	3,77	3,61	2,27	3,28
<b>4 min Inf</b>	8,78	2,34	6,69	3,14	3,07	3,15	2,80	4,87
<b>5 min Inf</b>	7,15	2,58	6,93	2,79	2,33	2,76	2,49	4,19
<b>6 min Inf</b>	6,01	2,39	5,34	2,76	3,36	3,02	2,79	3,34
<b>7 min Inf</b>	6,29	2,86	6,35	2,70	4,11	2,73	3,01	4,61
<b>5 min PI</b>	4,89	4,36	5,08	3,58	5,12	4,12	2,90	4,79
<b>10 min PI</b>	7,06	4,00	6,55	2,90	4,87	3,14	1,00	3,10
<b>15 min PI</b>	5,17	5,00	9,49	3,60	7,25	5,31	4,34	3,96

### 8.3 Resultate ICI 128-780

#### 8.3.1 ICI 128-780

	HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
--	----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	102,28	100,66	120,85	100,45	100,22	103,30	102,92	102,38
<b>2 min Inf</b>	103,79	104,27	162,93	104,17	106,68	107,34	107,79	108,25
<b>3 min Inf</b>	104,44	107,62	175,49	111,69	109,15	108,18	108,56	109,09
<b>4 min Inf</b>	104,29	109,98	223,03	110,79	111,89	111,00	112,50	114,32
<b>5 min Inf</b>	106,17	110,30	214,27	120,12	117,45	111,49	111,78	112,20
<b>6 min Inf</b>	106,94	110,87	217,78	116,31	117,22	110,95	111,59	112,35
<b>7 min Inf</b>	107,49	110,95	201,39	114,43	124,85	111,15	110,84	110,51
<b>5 min PI</b>	105,28	93,72	76,21	96,35	94,18	89,80	86,85	83,18
<b>10 min PI</b>	102,36	94,20	70,42	87,63	86,87	85,48	80,09	73,54
<b>15 min PI</b>	100,06	85,06	80,37	83,68	86,17	81,29	76,17	70,14

Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	0,73	1,37	18,64	4,89	4,73	0,67	1,27	2,33
<b>2 min Inf</b>	1,31	1,51	30,93	6,40	6,91	1,46	2,04	2,86
<b>3 min Inf</b>	1,47	1,57	41,56	6,83	4,58	2,10	2,24	2,68
<b>4 min Inf</b>	1,63	1,63	64,83	7,22	4,63	2,15	2,50	3,10
<b>5 min Inf</b>	1,73	1,70	61,37	9,63	6,42	2,50	2,95	3,88
<b>6 min Inf</b>	1,77	1,76	60,02	6,94	3,91	2,27	2,76	3,54
<b>7 min Inf</b>	1,92	2,93	50,93	8,36	7,53	2,78	2,97	3,64
<b>5 min PI</b>	2,61	4,41	21,43	8,88	8,37	3,64	3,42	3,39
<b>10 min PI</b>	3,02	3,85	26,57	7,75	7,28	4,32	4,36	5,01
<b>15 min PI</b>	3,64	4,85	20,33	7,70	8,85	4,35	4,24	4,30

	FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
--	-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	102,79	106,49	78,56	108,40	92,39	110,59	101,01	107,21
<b>2 min Inf</b>	107,44	122,18	73,58	112,78	91,62	116,62	103,70	108,76
<b>3 min Inf</b>	109,28	123,04	73,75	122,08	84,71	127,03	106,94	114,44
<b>4 min Inf</b>	114,68	134,76	75,07	127,25	84,48	132,26	110,51	115,54
<b>5 min Inf</b>	117,80	141,73	67,57	127,05	82,53	134,88	112,47	113,15
<b>6 min Inf</b>	118,62	136,51	66,68	131,10	79,87	139,36	112,53	117,07
<b>7 min Inf</b>	117,42	136,44	67,41	125,04	82,24	134,21	111,26	113,00
<b>5 min PI</b>	84,96	89,91	63,26	83,29	98,45	87,77	102,83	81,18
<b>10 min PI</b>	79,42	82,92	63,40	80,59	97,91	83,17	94,16	86,41
<b>15 min PI</b>	68,90	71,09	122,45	72,45	104,86	72,38	93,23	79,14

Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	1,75	2,50	4,50	2,93	2,62	2,71	0,87	2,85
<b>2 min Inf</b>	1,88	3,44	4,99	3,32	2,53	2,94	1,58	3,16
<b>3 min Inf</b>	2,77	3,92	3,79	4,10	2,42	3,92	2,14	4,15
<b>4 min Inf</b>	3,14	3,84	9,15	4,40	2,12	4,37	2,91	4,36
<b>5 min Inf</b>	4,67	7,05	7,63	4,77	2,35	6,20	3,38	3,17
<b>6 min Inf</b>	4,60	4,53	5,03	6,30	3,01	6,09	3,20	5,78
<b>7 min Inf</b>	3,88	5,28	5,75	4,93	2,55	5,98	2,70	5,14
<b>5 min PI</b>	4,97	4,11	5,25	2,68	3,44	3,98	2,76	2,64
<b>10 min PI</b>	6,44	6,28	6,28	4,86	4,66	6,38	2,48	5,69
<b>15 min PI</b>	4,44	5,37	49,60	3,87	3,21	4,60	3,60	5,24

## 8.3.2 ICI 128-720 Kontrollgruppe

	HR	LVPsys	LVPedp	dLVPdtmax	dLVPdtmin	APsys	APmean	APdia
--	----	--------	--------	-----------	-----------	-------	--------	-------

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	101,47	102,53	112,97	103,46	105,61	103,19	101,69	100,32
<b>2 min Inf</b>	102,09	104,28	123,73	105,91	106,68	105,16	106,40	108,18
<b>3 min Inf</b>	101,96	106,94	137,11	108,73	107,24	106,55	107,89	109,58
<b>4 min Inf</b>	102,62	110,21	141,22	112,44	110,42	109,17	113,36	118,31
<b>5 min Inf</b>	102,76	112,88	142,40	117,29	110,13	111,05	112,99	115,23
<b>6 min Inf</b>	103,09	113,72	157,34	117,70	110,56	112,20	112,32	112,98
<b>7 min Inf</b>	103,95	116,42	156,04	121,07	117,09	113,89	115,10	116,76
<b>5 min PI</b>	103,09	98,10	120,48	94,81	97,42	94,20	92,09	90,00
<b>10 min PI</b>	101,77	89,42	98,97	79,59	83,82	83,59	83,49	83,53
<b>15 min PI</b>	99,93	84,46	100,48	75,38	82,10	81,72	81,95	82,43

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	0,59	0,45	7,74	2,37	2,38	0,81	1,69	3,46
<b>2 min Inf</b>	0,87	1,39	9,19	5,27	2,32	1,06	1,67	2,84
<b>3 min Inf</b>	0,84	2,13	18,64	2,01	2,42	1,25	1,55	2,26
<b>4 min Inf</b>	0,96	2,12	18,43	3,63	2,82	2,20	3,29	4,94
<b>5 min Inf</b>	1,04	2,35	16,18	6,87	5,16	2,49	2,85	3,74
<b>6 min Inf</b>	1,06	2,42	19,25	8,50	6,52	3,04	2,76	4,57
<b>7 min Inf</b>	1,07	3,45	20,36	8,31	7,71	3,72	3,94	4,71
<b>5 min PI</b>	1,21	2,79	12,90	8,81	5,89	3,10	2,98	3,64
<b>10 min PI</b>	1,02	2,52	10,01	4,19	5,02	2,38	2,72	3,51
<b>15 min PI</b>	1,09	2,19	17,93	5,78	7,22	3,37	3,87	4,96

	FLmax	FLmean	FLmin	SV	Res	HZV	EDV	EF
--	-------	--------	-------	----	-----	-----	-----	----

## Mittelwerte

<b>Anfangswert</b>	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
<b>1 min Inf</b>	102,98	109,98	93,23	104,29	95,87	105,91	102,71	101,55
<b>2 min Inf</b>	110,35	116,02	89,59	114,46	91,21	116,91	105,28	108,82
<b>3 min Inf</b>	110,54	130,67	92,76	118,02	89,67	120,27	108,11	109,73
<b>4 min Inf</b>	114,44	138,30	88,82	124,13	89,14	127,45	109,62	113,42
<b>5 min Inf</b>	122,00	147,95	105,27	129,48	84,74	133,09	110,06	117,91
<b>6 min Inf</b>	125,00	149,79	100,84	130,39	83,24	134,45	115,02	113,58
<b>7 min Inf</b>	127,48	149,87	95,41	130,16	84,98	135,42	114,98	113,62
<b>5 min PI</b>	95,03	109,19	82,31	98,70	90,86	101,69	106,93	92,61
<b>10 min PI</b>	80,44	92,93	79,98	79,48	104,08	80,98	102,99	77,67
<b>15 min PI</b>	71,96	87,47	77,44	79,03	106,88	78,99	101,13	78,29

## Standardfehler

<b>Anfangswert</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>1 min Inf</b>	3,37	5,84	3,93	2,18	2,19	2,79	1,61	2,08
<b>2 min Inf</b>	5,82	7,48	4,41	3,40	2,71	3,82	1,67	3,56
<b>3 min Inf</b>	3,60	8,35	5,83	3,12	2,39	3,00	3,26	3,76
<b>4 min Inf</b>	3,52	5,61	5,21	3,78	3,40	4,38	3,56	2,32
<b>5 min Inf</b>	6,10	7,00	19,83	3,31	2,12	3,88	2,84	3,07
<b>6 min Inf</b>	6,79	13,65	16,88	3,08	1,59	3,65	2,89	2,78
<b>7 min Inf</b>	6,80	12,56	15,25	4,18	2,56	4,96	3,43	4,03
<b>5 min PI</b>	5,99	7,74	5,53	3,38	3,70	3,52	2,99	3,30
<b>10 min PI</b>	3,88	5,96	8,01	2,44	6,08	2,87	2,85	3,34
<b>15 min PI</b>	4,42	10,04	6,31	6,35	6,62	6,45	3,64	6,09

## 9 Danksagung

Ganz herzlichen Dank sage ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Martin Beyer für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der Laborräume und der Technik und die stets geduldige und sehr fachkundige Betreuung und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit von den ersten Versuchen bis zur Diskussion der Ergebnisse und der Abfassung der schriftlichen Arbeit.

Zu größtem Dank bin ich auch Frau Silke Kazmaier verpflichtet, die mir in allen Fragen und Problemen der alltäglichen Laborarbeit mit unglaublicher Hilfsbereitschaft zur Seite gestanden ist und ohne die ich diese Arbeit sicherlich niemals fertig gebracht hätte.

Danke an Herrn Dr. Tobias Höffelborn für die technische Unterstützung beim Erlernen der Versuchstechniken.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Familie und Freunde, die in den ganzen Jahren der Arbeit an dieser Dissertation für mich da waren.

**10 Lebenslauf**

**Name:** Thomas Christian Sauter

**Geburtsdatum:** 18.08.1978

**Geburtsort:** Tübingen

**Familienstand:** Ledig

**Schulbildung:** 9/85 - 7/89 Grundschule in  
Metzingen und  
Spaichingen  
9/89 - 8/98 Gymnasium Spaichingen

**Zivildienst:** 8/98 – 9/99 Rettungsdienst Rottweil

**Studium:** 10/99 - 11/05 Humanmedizinstudium  
an der Eberhard-Karls-  
Universität in Tübingen  
23.11.2005 3. Abschnitt der  
Ärztlichen Prüfung

**Weiterbildung:** 7/06 – 6/07 Assistenzarzt Innere  
Medizin Spital Sonnenhof  
(Bern/Schweiz)

Seit 7/07 Assistenzarzt  
Notfallstation Spital  
Sonnenhof (Bern/Schweiz)