

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studie A: Genetisch determinierte Hypertonie

#### Spontan hypertensive Ratte (SHR/Mol) versus Wistar/Han-Ratte

##### 3.1.1 Körper- und Organgewichte

Die Daten zu Körpergewicht, linksventrikulärem Herzgewicht und Nierengewicht (beides bezogen auf das Körpergewicht) sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei SHR zeigte sich im Vergleich zu den Wistar-Kontrolltieren ein deutlich erhöhtes linksventrikuläres Gewicht bei gleichzeitig geringerem Körpergewicht.

Die Cholesterindiät hatte keinen Einfluss auf diese beiden Parameter. Das Nierengewicht war bei cholesterin-behandelten SHR gegenüber Wistar-Tieren, die eine Standarddiät erhielten, signifikant erhöht.

##### 3.1.2 Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck (SBD) war bei SHR verglichen mit Wistar-Ratten auf hypertensive Werte erhöht, wobei die Diät keinen Einfluss hatte (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1. Studie A: Körpergewicht, Linksventrikuläres Gewicht, Nierengewicht, Systolischer Blutdruck, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyzeride.**

	Wistar SD	Wistar ChD	SHR SD	SHR ChD
<b>KG</b> (g)	498±12.4	487±11.2	376±17.9*†	373±11.2*†
<b>LV KG<sup>-1</sup></b> (mg g <sup>-1</sup> )	1.8±0.06	1.7±0.03	2.9±0.08*†	2.9±0.09*†
<b>N KG<sup>-1</sup></b> (mg g <sup>-1</sup> )	2.7±0.09	2.8±0.08	3.0±0.16	3.2±0.05*
<b>SBD</b> (mmHg)	141±8.0	137±4.0	178±4.8*†	174±6.2*†
<b>HDL</b> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.30±0.06	2.61±0.15*	1.01±0.10†	1.79±0.02*†‡
<b>LDL</b> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.06±0.01	1.26±0.05*	1.24±0.05*	1.27±0.06*
<b>TG</b> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.26±0.25	0.85±0.13	0.60±0.05*	0.79±0.08

Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) auf Körpergewicht (KG), linksventrikuläres Gewicht (LV KG<sup>-1</sup>), Nierengewicht (N KG<sup>-1</sup>), systolischen Blutdruck (SBD), HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyzeride (TG). Alle Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben, n=8 Tiere pro Gruppe. \*P<0.05 vs Wistar SD, †P<0.05 vs Wistar ChD, ‡P<0.05 vs SHR SD.

### 3.1.3 Biochemische Urinalysen

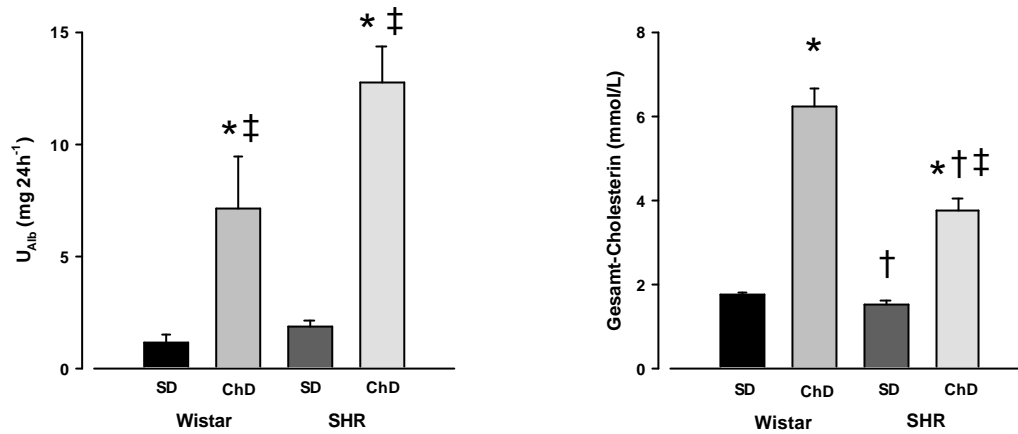
Abbildung 1 zeigt die Albuminausscheidung im Urin ( $U_{\text{Alb}}$ ). Sowohl Wistar als auch SHR entwickelte unter Cholesterindiät eine deutliche Albuminurie ( $p < 0.05$  vs Standarddiät-Gruppen).

### 3.1.4 Biochemische Blutanalysen

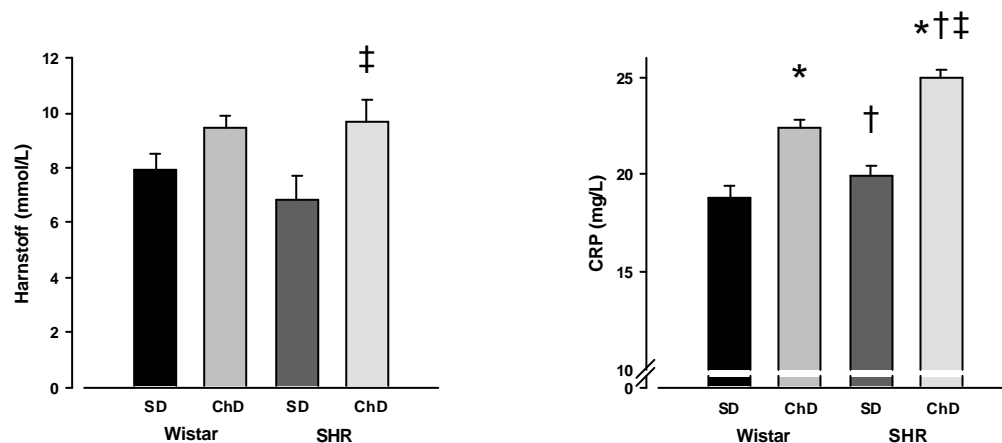
Die Untersuchung der Lipidwerte im Serum zeigte eine deutliche Erhöhung des Gesamt-Cholesterins gegenüber den Standarddiät-Tieren, wobei die Hypercholesterinämie bei cholesterin-behandelten SHR im Vergleich zu den Wistar-Ratten geringer ausgeprägt war (s. Abbildung 1). Das HDL-Cholesterin stieg unter der Diät bei den Wistar-Ratten stärker an als bei den spontan hypertensiven Ratten (s. Tabelle 1). Das LDL-Cholesterin blieb bei cholesterin-behandelten SHR gegenüber Standarddiät-SHR unverändert. Allerdings war das LDL-Cholesterin bei beiden Gruppen verglichen mit Standarddiät-Wistar-Ratten signifikant erhöht (s. Tabelle 1).

Abbildung 2 zeigt die Daten für Harnstoff und C-reaktives Protein (CRP) im Serum. Eine signifikante Erhöhung der Harnstoffwerte konnte nur bei cholesterin-behandelten SHR im Vergleich mit Standarddiät SHR festgestellt werden. Dagegen war das CRP bei beiden Rattenstämmen durch die Cholesterindiät leicht erhöht ( $p < 0.001$ ).

**Abbildung 1: Studie A: Albuminausscheidung im Urin ( $U_{\text{Alb}}$ ) und Gesamt-Cholesterin im Serum.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei SHR- und Wistar-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  vs Wistar SD, † $P<0.05$  vs Wistar ChD, ‡ $P<0.05$  vs SHR SD.



**Abbildung 2: Studie A: Harnstoff und C-reaktives Protein im Serum.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei SHR- und Wistar-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  vs Wistar SD, † $P<0.05$  vs Wistar ChD, ‡ $P<0.05$  vs SHR SD.



### 3.1.5 Untersuchungen zur Gefäßfunktion

#### Endothel-abhängige Relaxationen auf Acetylcholin

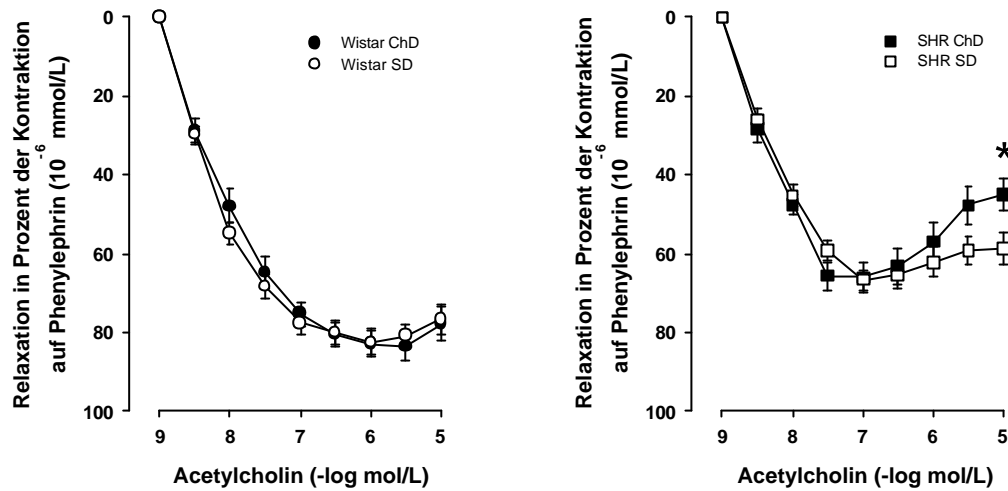
Die Relaxationsantwort war bei SHR im Vergleich zu beiden Wistar-Gruppen signifikant abgeschwächt ( $p=0.002$ ). Die maximale Relaxation der Gefäßringe auf Acetylcholin wurde durch die Cholesterindiät bei beiden Rattenstämmen nicht beeinflusst (s. Abb. 3). Die Acetylcholin-induzierten Kontraktionen auf hohe Konzentrationen ( $3 \times 10^{-6}$  und  $10^{-5}$ ) waren allerdings bei cholesterin-behandelten SHR stärker ausgeprägt als bei den Kontrolltieren ( $p < 0.05$ ) (s. Abb. 3).

#### Kontraktionen auf Phenylephrin

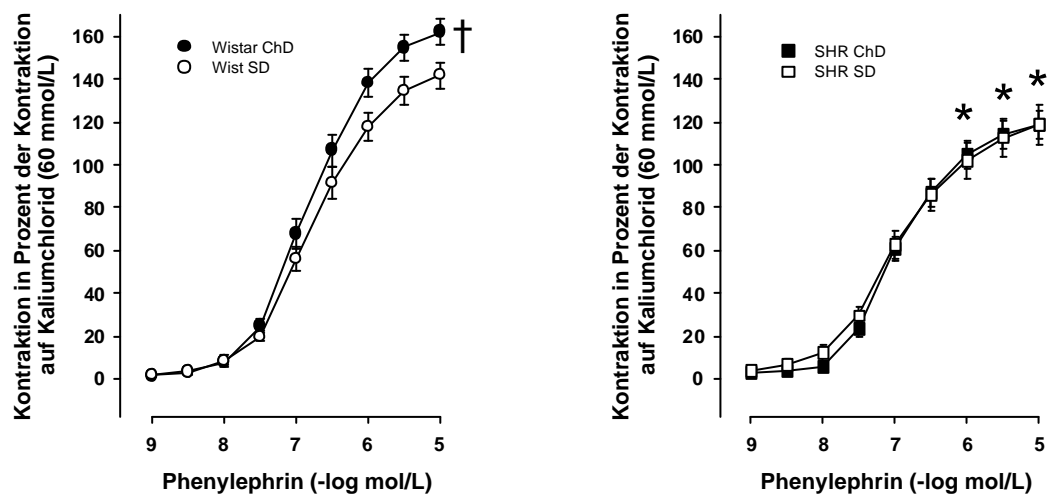
Nach einer Inkubation der Aortenringe mit L-NMMA und Indomethacin (Abb. 4) zeigten SHR gegenüber cholesterin-behandelten Wistar-Ratten eine Abschwächung der Kontraktionen auf Phenylephrin ( $p < 0.001$ ). Bei cholesterin-behandelten Wistar-Ratten war die Kontraktionsantwort gegenüber der Kontrolle erhöht ( $p < 0.05$ ).

Nach einer zusätzlichen Inkubation mit dem  $ET_A$ -Rezeptorantagonisten LU135252 (Abb. 5) waren die Kontraktionen in beiden SHR-Gruppen abgeschwächt ( $p < 0.05$ ). Im Gegensatz hierzu war dieser Effekt bei den cholesterin-behandelten Wistar-Tieren nur leicht ausgeprägt (n.s.,  $p=0.05$ ).

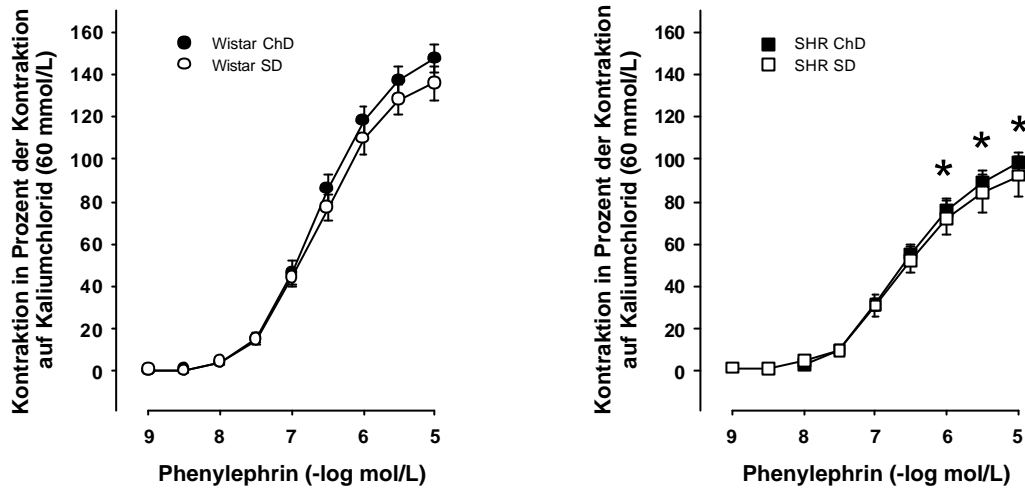
**Abbildung 3: Studie A: Endothel-abhängige Relaxationen auf Acetylcholin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) und oder Standarddiät (SD) auf das Relaxationsverhalten von Aortenringen aus SHR- und Wistar-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben, n=8 Tiere pro Gruppe. \* $P$ <0.05 SHR vs Wistar.



**Abbildung 4: Studie A: Kontraktionen auf Phenylephrin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei SHR- und Wistar-Ratten. Die Aortenringe wurden 20 Minuten lang mit L-NMMA und Indomethacin vorbehandelt. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben, n=8 Tiere pro Gruppe. \* $P$ <0.05 SHR vs Wistar, † $P$ <0.05 ChD vs SD.



**Abbildung 5: Studie A: Kontraktionen auf Phenylephrin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei SHR- und Wistar-Ratten. Die Aortenringe wurden 20 Minuten lang mit L-NMMA, Indomethacin und LU135252 vorbehandelt. Durch die additive Inkubation mit LU135252 zeigten beide SHR-Gruppen eine deutliche Abschwächung der Kontraktion ( $P < 0.05$ , vergl. Abb. 4). Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  SEM angegeben,  $n=8$  Tiere pro Gruppe. \* $P < 0.05$  SHR vs Wistar.



## 3.2 Studie B: Spontane Proteinurie bei Hypertonie

### München Wistar Frömter-Ratte (MWF/Fub) versus Wistar/Han-Ratte

#### 3.2.1 Körper- und Organgewichte

Tabelle 2 zeigt die Daten der Körper- und Organgewichte. MWF-Ratten zeigten ein signifikant erhöhtes linksventrikuläres Herzgewicht bei gleichzeitig verringertem Körpergewicht. Das Nierengewicht war bei cholesterin-behandelten MWF-Ratten gegenüber beiden Standarddiät-Gruppen erhöht ( $p < 0.05$ ).

#### 3.2.2 Systolischer Blutdruck

Eine Cholesterinbehandlung hatte keinen Einfluss auf den systolischen Blutdruck, die Tiere der Cholesterindiät-Gruppen zeigten verglichen mit denen der Standarddiät-Gruppen tendenziell niedrigeren SBD (n.s.). Im Gegensatz dazu zeigten Standarddiät-MWF-Tiere gegenüber cholesterin-behandelten Wistar einen signifikant erhöhten SBD ( $p < 0.05$ ) (Tabelle 2).

**Tabelle 2. Studie B: Körpergewicht, Linksventrikuläres Gewicht, Nierengewicht, Systolischer Blutdruck, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyzeride.**

	Wistar SD	Wistar ChD	MWF SD	MWF ChD
<b>KG</b> (g)	498±12.4	487±11.2	431±6.3*†	396±6.7*†
<b>LV KG<sup>-1</sup></b> (mg g <sup>-1</sup> )	1.8±0.06	1.7±0.03	2.0±0.05*†	2.1±0.05*†
<b>N KG<sup>-1</sup></b> (mg g <sup>-1</sup> )	2.7±0.09	2.8±0.08	2.7±0.04	3.0±0.10*‡
<b>SBD</b> (mmHg)	141±8.0	137±4.0	159±3.4†	144±2.0‡
<b>HDL</b> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.30±0.06	2.61±0.15*	2.10±0.05*†	2.53±0.04*‡
<b>LDL</b> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.06±0.01	1.26±0.05*	1.15±0.02	4.48±0.79*†‡
<b>TG</b> (mmol L <sup>-1</sup> )	1.26±0.25	0.85±0.13	2.27±0.36†	3.34±0.41*†

Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) auf Körpergewicht (KG), linksventrikuläres Gewicht (LV KG<sup>-1</sup>), Nierengewicht (N KG<sup>-1</sup>), systolischen Blutdruck (SBD), HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyzeride (TG). Alle Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben, n=8 Tiere pro Gruppe. \* $P < 0.05$  vs Wistar SD, † $P < 0.05$  vs Wistar ChD, ‡ $P < 0.05$  vs MWF SD.



### **3.2.3 Biochemische Urinalysen**

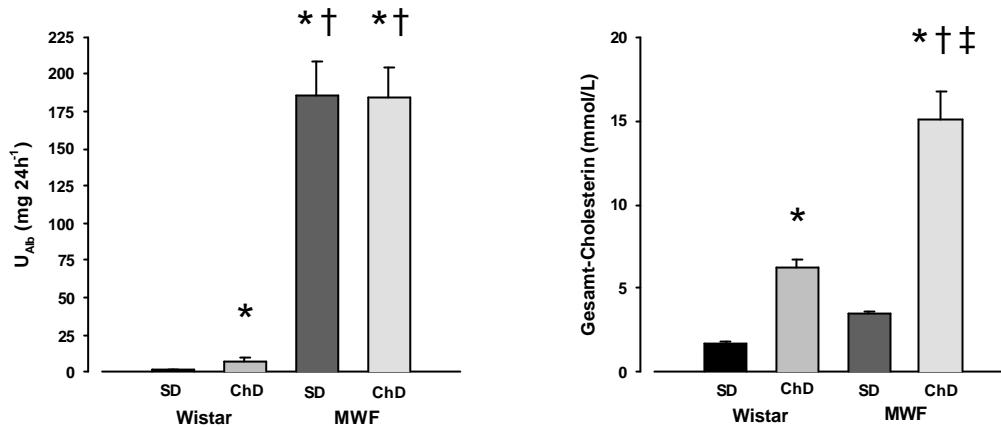
Bei unbehandelten MWF-Ratten wurde verglichen mit den Kontrolltieren eine stark erhöhte Albuminurie beobachtet (26-fach im Vergleich zu Wistar-ChD,  $p < 0.001$ ). Die Cholesterindiät hatte keinen Einfluss auf diesen Parameter (s. Abb. 6).

### **3.2.4 Biochemische Blutanalysen**

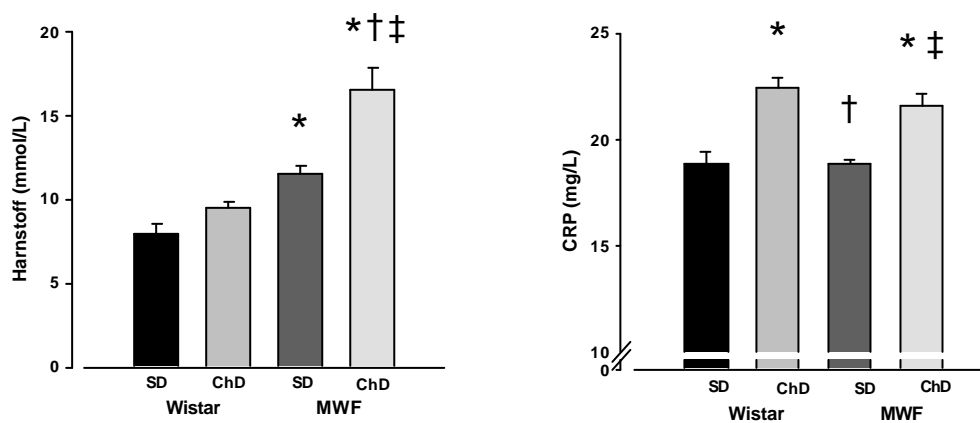
Bei Cholesterin-behandelten MWF-Tieren war das Gesamt-Cholesterin im Serum im Vergleich zu allen anderen Gruppen deutlich erhöht (s. Abb. 6). Weiterhin bewirkte die Cholesterindiät bei diesen Tieren eine ausgeprägte Erhöhung des LDL-Cholesterin (s. Tabelle 2). Das HDL-Cholesterin war bei beiden Cholesterin-Gruppen ähnlich stark erhöht, wobei sich bei Standarddiät-MWF-Ratten verglichen mit Standarddiät-Wistar-Ratten interessanterweise auch ein hohes HDL zeigte. Triglyzeride waren bei cholesterin-behandelten MWF-Ratten ebenfalls stark erhöht (s. Tabelle 2).

Bei Cholesterin-behandelten MWF-Tieren war der Harnstoff im Serum gegenüber allen anderen Gruppen stark erhöht. Das CRP war bei allen Tieren, die eine Cholesterindiät erhielten, auf annähernd gleiche Werte erhöht (s. Abb. 7).

**Abbildung 6: Studie B: Albuminausscheidung im Urin ( $U_{\text{Alb}}$ ) und Gesamt-Cholesterin im Serum.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei MWF- und Wistar-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  vs Wistar SD, † $P<0.05$  vs Wistar ChD, ‡ $P<0.05$  vs MWF SD.



**Abbildung 7: Studie B: Harnstoff und C-reaktives Protein im Serum.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei MWF- und Wistar-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  vs Wistar SD, † $P<0.05$  vs Wistar ChD, ‡ $P<0.05$  vs MWF SD.



### **3.2.5 Untersuchungen zur Gefäßfunktion**

#### **Endothel-abhängige Relaxationen auf Acetylcholin**

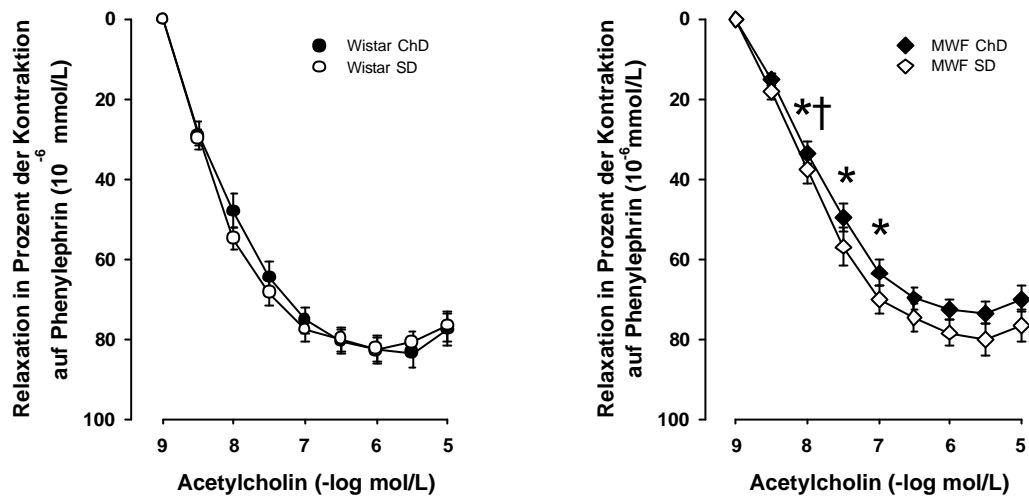
Bei MWF-Ratten, die eine Cholesterindiät erhielten, war die Relaxationsantwort auf Acetylcholin im Vergleich zu Standarddiät-Wistar-Ratten signifikant abgeschwächt. Die maximale Relaxation war bei Standarddiät-MWF-Ratten und beiden Wistar-Gruppen vergleichbar (s. Abb. 8).

#### **Kontraktionen auf Phenylephrin**

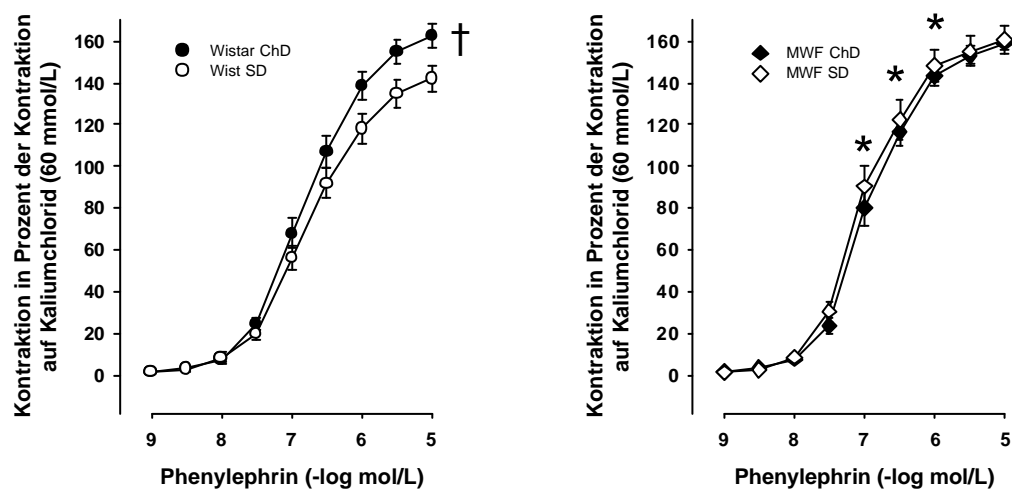
In Abbildung 9 ist das Kontraktionsverhalten der Aortenringe auf Phenylephrin nach einer Inkubation mit L-NMMA und Indomethacin dargestellt: Standarddiät-MWF-Tiere hatten eine signifikant höhere Kontraktionsantwort gegenüber Standarddiät-Wistar-Tieren. Die Cholesterindiät hatte bei MWF-Ratten im Gegensatz zu den Wistar-Kontrolltieren (s. 3.1.5) keinen Einfluss auf diese Kontraktionen.

Nach der Inkubation mit LU135252 blieben die Kontraktionen auf Phenylephrin bei MWF-Tieren unverändert (s. Abb. 10).

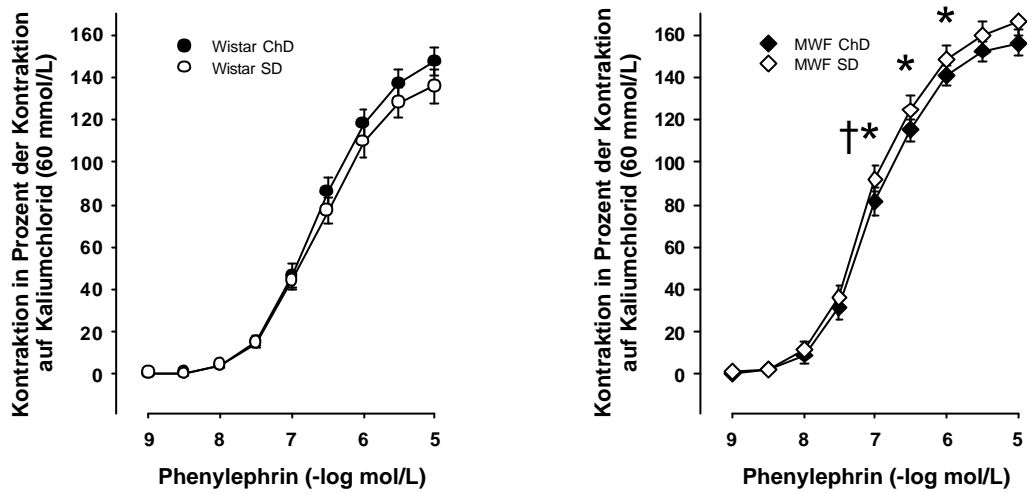
**Abbildung 8: Studie B: Endothel-abhängige Relaxationen auf Acetylcholin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) auf das Relaxationsverhalten von Aortenringen aus MWF- und Wistar-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben, n=8 Tiere pro Gruppe. \* $P$ <0.05 MWF ChD vs Wistar SD, † $P$ <0.05 MWF ChD vs Wistar ChD.



**Abbildung 9: Studie B: Kontraktionen auf Phenylephrin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei MWF- und Wistar-Ratten. Die Aortenringe wurden 20 Minuten lang mit L-NMMA und Indomethacin vorbehandelt. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben, n=8 Tiere pro Gruppe. \* $P$ <0.05 MWF SD vs Wistar SD, † $P$ <0.05 ChD vs SD.



**Abbildung 10: Studie B: Kontraktionen auf Phenylephrin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Cholesterindiät (ChD) oder Standarddiät (SD) bei MWF- und Wistar-Ratten. Die Aortenringe wurden 20 Minuten lang mit L-NMMA, Indomethacin und LU135252 vorbehandelt. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  MWF SD vs Wistar, † $P<0.05$  MWF ChD vs Wistar.



### 3.3 Studie C: Salzsensitive Hypertonie

#### Salzsensitive Sabra-Ratte (SBH) versus salzresistente Sabra-Ratte (SBN)

##### 3.3.1 Körper- und Organgewichte

Die Daten zu Körpergewicht, linksventrikulärem Herzgewicht und Nierengewicht sind in Tabelle 3 dargestellt. SBH-DOCA-Ratten zeigten nach Salzbelastung ein signifikant erhöhtes Gewicht des linken Ventrikels und der Nieren, verglichen mit SBH und SBN-DOCA. Eine gleichzeitige chronische Behandlung mit LU135252 (SBH-DOCA-LU) verhinderte die Erhöhung des linksventrikulären Gewichts gegenüber der Kontrollgruppe (SBH-DOCA).

**Tabelle 3. Studie C: Körpergewicht, Linksventrikuläres Gewicht und Nierengewicht.**

	SBN	SBN DOCA	SBN DOCA-LU	SBH	SBH DOCA	SBH DOCA-LU
<b>KG (g)</b>	328±5.4	319±5.0	345±6.9	359±3.1	340±8.9	377±7.4*†
<b>LV KG<sup>-1</sup> (mg g<sup>-1</sup>)</b>	2.1±0.05	2.2±0.08*	2.0±0.06	2.2±0.04*	2.8±0.13	2.3±0.10*†
<b>N KG<sup>-1</sup> (mg g<sup>-1</sup>)</b>	2.4±0.03	2.6±0.05*	2.7±0.08	2.6±0.07*	3.0±0.08	3.2±0.06†

Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Deoxykortikosteronazetat und 1% NaCl (DOCA) mit und ohne Behandlung mit dem ET<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten LU135252 (LU) auf Körpergewicht (KG), linksventrikuläres Gewicht (LV KG<sup>-1</sup>) und Nierengewicht (N KG<sup>-1</sup>). Alle Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben, n=8-15 Tiere pro Gruppe. \*P<0.05 vs SBH-DOCA, †P<0.05 vs SBN-DOCA-LU.

### 3.3.2 Systolischer Blutdruck

Wie aus Abbildung 11 ersichtlich, zeigte sich kein signifikanter Unterschied des systolischen Blutdrucks zwischen SBN-, SBN-DOCA- und SBH-Tieren. Nach einer Salzbelastung stieg der SBD bei SBH-DOCA deutlich an (+75mmHg verglichen mit SBH). In der behandelten SBH-Gruppe (SBH-DOCA-LU) war der Anstieg des SBD durch die Behandlung weniger stark ausgeprägt (-57%). In der SBN-Gruppe zeigte die LU-Behandlung keine Wirkung.

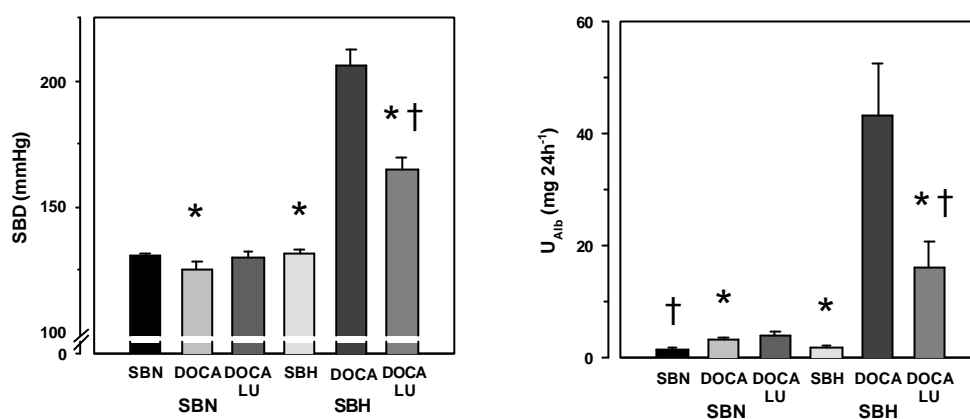
### 3.3.3 Biochemische Urinalysen

Die Albuminausscheidung ( $U_{\text{Alb}}$ ) war bei SBN-, SBN-DOCA- und SBH-Ratten vergleichbar niedrig. Im Gegensatz hierzu verursachte die Salzbelastung eine 23-fache Erhöhung der Albuminausscheidung bei den SBH-DOCA-Tieren (verglichen mit SBH). Durch eine gleichzeitige orale ET-Blockade konnte die Albuminurie um mehr als die Hälfte gesenkt werden (s. Abb.11).

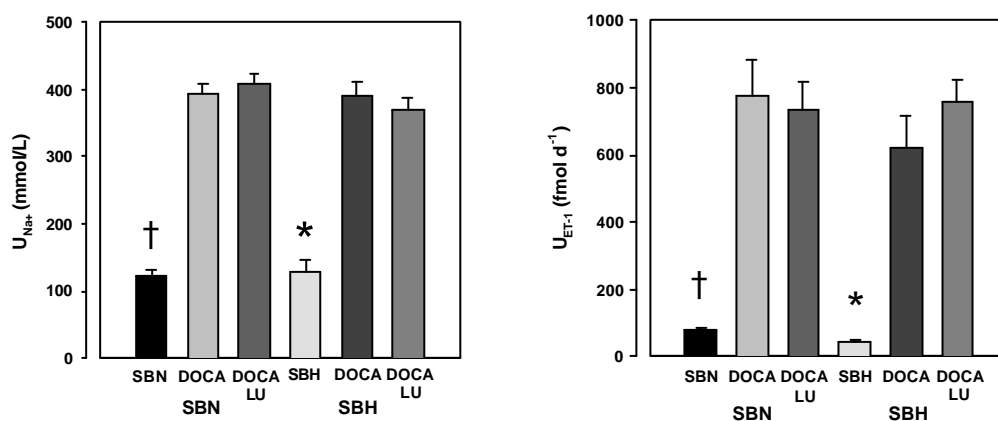
Die Ausscheidung von  $\text{Na}^+$  war bei SBN- und SBH-Tieren ähnlich niedrig, durch eine Salzbelastung stieg sie in beiden Gruppen vergleichbar an. Die Behandlung mit LU zeigte keinen Effekt (s. Abb. 12).

Ähnlich verhielt sich die ET-1-Ausscheidung. SBN und SBH zeigen gleiche Ausgangswerte, nach DOCA-Behandlung stiegen sie auf das 8- bzw. 12-fache der Kontrollwerte an. Diese wurde durch eine chronische  $\text{ET}_A$ -Blockade nicht beeinflusst (s. Abb. 12).

**Abbildung 11: Studie C: Systolischer Blutdruck (SBD) und Albuminausscheidung ( $U_{\text{Alb}}$ ) im Urin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Deoxykortikosteronazetat und 1% NaCl (DOCA) mit und ohne Behandlung mit dem  $\text{ET}_A$ -Rezeptorantagonisten LU135252 (LU) bei salzsensitiven (SBH) und salzresistenten (SBN) Sabra-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8-15$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  vs SBH-DOCA, † $P<0.05$  vs SBN-DOCA-LU.



**Abbildung 12: Studie C: Ausscheidung von Natrium ( $U_{\text{Na}^+}$ ) und Endothelin-1 ( $U_{\text{ET-1}}$ ) im Urin.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Deoxykortikosteronazetat und 1% NaCl (DOCA) mit und ohne Behandlung mit dem  $\text{ET}_A$ -Rezeptorantagonisten LU135252 (LU) bei salzsensitiven (SBH) und salzresistenten (SBN) Sabra-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben,  $n=8-15$  Tiere pro Gruppe. \* $P<0.05$  vs SBH-DOCA, † $P<0.05$  vs SBN-DOCA-LU.





### 3.3.4 Untersuchungen zur Gefäßfunktion

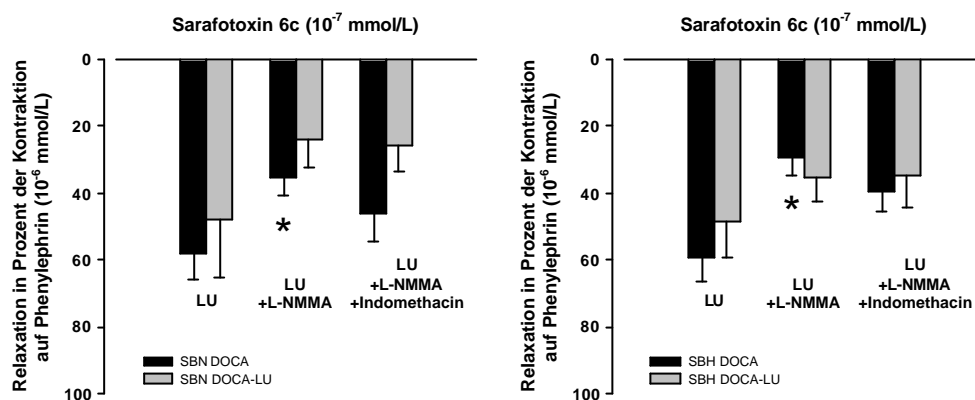
#### ET<sub>B</sub>-Rezeptorstimulation durch Sarafotoxin S6c

Abbildung 13 zeigt das Relaxationsverhalten nach Stimulation des ET<sub>B</sub>-Rezeptors durch Sarafotoxin S6c. Nach Inkubation der Aortenringe mit L-NMMA zeigte sich sowohl bei SBN-DOCA als auch bei SBH-DOCA eine signifikante Abschwächung der Relaxation ( $p < 0.05$ ). Weder bei SBN noch bei SBH hatte die orale ET<sub>A</sub>-Blockade nach Salzbelastung mit DOCA einen Einfluss auf die Relaxationsantwort auf Sarafotoxin S6c.

#### Kontraktionen auf Endothelin-1

Bei der Kontraktionsantwort auf Endothelin-1 (s. Abb. 14) zeigte sich ein ausgeprägter Unterschied zwischen den beiden Sabra-Stämmen. Alle normotensiven SBN-Gruppen zeigten starke Kontraktionen, die Behandlung mit DOCA oder DOCA-LU war ohne Einfluss. Die normotensiven SBH-Kontrolltiere zeigten eine deutlich schwächere Kontraktion, die durch DOCA- und DOCA-LU-Behandlung noch weiter unterdrückt wurde. Ein Effekt der LU-Behandlung auf die Kontraktionen wurde bei den hypertensiven SBH-DOCA (im Gegensatz zur Albuminurie und zum systolischen Blutdruck) nicht beobachtet.

**Abbildung 13: Studie C: Relaxation auf Sarafotoxin 6c.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Deoxykortikosteronazetat und 1% NaCl (DOCA) mit und ohne Behandlung mit dem  $ET_A$ -Rezeptorantagonisten LU135252 (LU) bei salzsensitiven (SBH) und salzresistenten (SBN) Sabra-Ratten. Die Gefäßringe wurden 20 Minuten lang mit LU135252 sowie zusätzlich mit L-NMMA und Indomethacin vorbehandelt. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben, n=5 Tiere pro Gruppe. \* $P$ <0.05 vs LU.



**Abbildung 14: Studie C: Kontraktionen auf Endothelin-1.** Wirkung einer achtwöchigen Behandlung mit Deoxykortikosteronazetat und 1% NaCl (DOCA) mit und ohne Behandlung mit dem  $ET_A$ -Rezeptorantagonisten LU135252 (LU) bei salzsensitiven (SBH) und salzresistenten (SBN) Sabra-Ratten. Alle Daten sind als Mittelwert $\pm$ SEM angegeben, n=5 Tiere pro Gruppe. \* $P$ <0.05 vs DOCA und DOCA-LU.

