

Aus dem Institut für vegetative Physiologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen und Differenzierung der beteiligten  
Mechanismen der renalen Durchblutungsautoregulation bei der  
Spezies Maus durch die Sprungantwort

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Christian Forner

aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Patzak  
2. Priv.-Doz. Dr. med. A. Just  
3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Schubert

**Datum der Promotion: 23.06.2006**

**Meiner Mutter  
und meinem Bruder  
gewidmet.**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Verzeichnis wiederkehrender Abkürzungen</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung</b>	
<b>2.1. Autoregulation der renalen Perfusion</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Modelle zur Untersuchung der Mechanismen der renalen Autoregulation</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Erkenntnisstand der renalen Autoregulation</b>	<b>13</b>
<b>2.3.1. Statische Untersuchungen</b>	<b>13</b>
<b>2.3.2. Dynamische Untersuchungen</b>	<b>18</b>
<b>2.4. Einflussfaktoren auf die RBF-Autoregulation</b>	<b>31</b>
<b>2.5. Fragestellungen</b>	<b>36</b>
<b>3. Methodik</b>	
<b>3.1. Versuchstiere</b>	<b>37</b>
<b>3.1.1. Human Endothelin-1 (ET-1) übererexpressierende Mäuse</b>	<b>37</b>
<b>3.1.1.1. Transgene Konstruktion und Generierung der Mäuse</b>	<b>37</b>
<b>3.1.1.2. Bestimmung der Endothelin-1 übererexpressierenden Mäuse</b>	<b>37</b>
<b>3.1.2. NMRI-, C57Bl6-, eNOS-Knock-Out Mäuse</b>	<b>38</b>
<b>3.2. Haltung und Ernährung der Mäuse</b>	<b>38</b>
<b>3.3. Vorbereitung der Mäuse zum Versuch</b>	<b>39</b>
<b>3.4. Operatives Vorgehen</b>	<b>39</b>
<b>3.5. Versuchsanordnung</b>	<b>41</b>
<b>3.6. Zeitliches Vorgehen</b>	<b>44</b>
<b>3.7. Messungen und Registrierungen</b>	<b>46</b>
<b>3.7.1. Messungen</b>	<b>46</b>
<b>3.7.2. Registrierungen</b>	<b>47</b>
<b>3.8. Auswertung, Berechnung und statistische Bearbeitung</b>	<b>47</b>
<b>3.8.1. Datensatzerstellung</b>	<b>47</b>
<b>3.8.2. Auswertung und statistische Bearbeitung der Rampen</b>	<b>48</b>
<b>3.8.2.1. Bestimmung der absoluten und relativen Leitwerte</b>	<b>48</b>
<b>3.8.2.2. Charakterisierung der RBF-Autoregulation über die Maximalwertbestimmung des relativen renalen Leitwertes</b>	<b>48</b>
<b>3.8.3. Auswertung der Sprungantworten</b>	<b>49</b>
<b>3.8.4. Statistik</b>	<b>53</b>

<b>4. Ergebnisse</b>	
<b>4.1. Statische Untersuchungen</b>	<b>54</b>
<b>4.1.1. Absolutwerte der Fluxe von LFC, LFM und RBF</b>	<b>54</b>
<b>4.1.2. Relative Leitwerte von LFC, LFM und relativer renaler Leitwert von RBF</b>	<b>56</b>
<b>4.1.3. Lage und Ausmaß des maximalen relativen renalen Leitwertes von LFC, LFM und des relativen renalen Leitwertes von RBF (renale Effektivität)</b>	<b>58</b>
<b>4.2. Dynamische Untersuchungen an ET-1 überexprimierenden Mäusen und Wildtypmäusen</b>	<b>62</b>
<b>4.2.1. Absoluter RBF nach Abklemmung des RPP für 30 s (Sprungantwort)</b>	<b>62</b>
<b>4.2.2. Verteilung der Amplitudenquadrate</b>	<b>64</b>
<b>4.2.3. Kennwerte der RBF-Autoregulation</b>	<b>66</b>
<b>5. Diskussion</b>	
<b>5.1. Diskussion der Methodik</b>	<b>69</b>
<b>5.1.1. Maus als Tiermodell</b>	<b>69</b>
<b>5.1.2. Geschlecht der Tiere</b>	<b>70</b>
<b>5.1.3. Untersuchungszeitpunkt</b>	<b>71</b>
<b>5.1.4. Anästhesie</b>	<b>71</b>
<b>5.1.5. Operation</b>	<b>71</b>
<b>5.1.6. Postoperative Maßnahmen</b>	<b>72</b>
<b>5.1.7. Messungen</b>	<b>72</b>
<b>5.1.7.1. Ultraschallmesskopf</b>	<b>72</b>
<b>5.1.7.2. Fiberoptische Lichtleiterkabel</b>	<b>73</b>
<b>5.1.7.3. Druckmesswandler</b>	<b>75</b>
<b>5.1.8. Material</b>	<b>75</b>
<b>5.1.8.1. Drossel</b>	<b>75</b>
<b>5.1.8.2. Intraaortaler Katheter</b>	<b>76</b>
<b>5.2. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>77</b>
<b>5.2.1. Statische Untersuchungen</b>	<b>77</b>
<b>5.2.2. Dynamische Untersuchungen</b>	<b>80</b>
<b>5.2.2.1. Einfluss von Volumenexpansion und Hemmung der NO-Synthetasen auf die renale Hämodynamik von ET-1 überexprimierenden Mäusen und Wildtypmäusen</b>	<b>80</b>
<b>5.2.2.2. Einfluss von ET-1 und NO auf die Schwingungsdauer der Autoregulationsmechanismen</b>	<b>83</b>

5.2.2.3. Einfluss von ET-1 und NO auf die Zeitkonstante der Autoregulationsmechanismen	83
5.3. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis	88
7. Erklärung an Eides Statt	102
8. Danksagung	103
9. Lebenslauf	104

## 1. Verzeichnis wiederkehrender Abkürzungen

<b>A.</b>	<b>Arteria</b>
<b>Aa.</b>	<b>Arteriae</b>
<b>ACE</b>	<b>Angiotensin-konvertierendes Enzym</b>
<b>ATP</b>	<b>Adenosintriphosphat</b>
<b>ET-1</b>	<b>Endothelin-1</b>
<b>GFR</b>	<b>Glomeruläre Filtrationsrate</b>
<b>Hz</b>	<b>Hertz [1/s]</b>
<b>KG</b>	<b>Körpergewicht</b>
<b>LFC</b>	<b>Laserfluss cortical [arbitrary units = AU]</b>
<b>LFM</b>	<b>Laserfluss medullär [arbitrary units = AU]</b>
<b>Wildtypmäuse</b>	<b>homozygot für die Wildtypgene, Kontrollgruppe der ET-1 überexprimierenden Mäuse</b>
<b>MAP</b>	<b>mittlerer arterieller Blutdruck</b>
<b>NaCL</b>	<b>Natriumchlorid</b>
<b>P<sub>LL</sub></b>	<b>P<sub>lower limit</sub> – Perfusionsdruck an der unteren Grenze der Autoregulation</b>
<b>RBF</b>	<b>renaler Blutfluss</b>
<b>RPP</b>	<b>renaler Perfusionsdruck</b>
<b>RVR</b>	<b>renal vascular resistance = renal vaskulärer Gefäßwiderstand</b>
<b>s</b>	<b>Sekunden</b>
<b>SEM</b>	<b>relativer Fehler (Standartabweichung/<math>\sqrt{n}</math>)</b>
<b>T</b>	<b>Schwingungsdauer [s]</b>
<b>TGF</b>	<b>Tubuloglomerulärer Feedback</b>
<b>V.</b>	<b>Vena</b>
<b>Vv.</b>	<b>Venae</b>

### 5.3. Zusammenfassung

1. Die Niere kann ihren Gefäßwiderstand bei Änderungen des renalen arteriellen Druckes so einstellen, dass der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate in einem weiten Bereich des Blutdruckes annähernd konstant bleiben. Dies nennt man renale Autoregulation. An ihr sind im wesentlichen die myogene Antwort der präglomerulären Gefäße und die tubuloglomeruläre Rückkopplung (TGF) beteiligt.
2. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, zunächst ein Mausmodell für die Untersuchung der Autoregulation zu etablieren. Es wurden verschiedene Wildtyp-Mausstämme in die Untersuchungen mit dem Ziel einbezogen, die autoregulatorischen Fähigkeiten in Mäusen zu analysieren. Mäuse ohne endotheliale Stickoxidsynthese sowie solche mit Endothelin-Überproduktion (ET-1 überexprimierende Mäuse) wurden verwendet, um einen Beitrag zur Aufklärung der einzelnen Mechanismen der Autoregulation zu leisten. Dabei interessierte uns, wie sich die Autoregulation bei Blockade des TGF, des Stickoxidsystems und bei Endothelin- überproduktion verändert.
3. Mäuse wurden narkotisiert und instrumentiert. Die Messung des renalen Blutflusses (RBF) erfolgte durch einen Ultraschallmesskopf. Die Flüsse im Kortex und in der Medulla wurden mittels Laser-Dopplers erfaßt. Der renale Perfusionsdruck (RPP) konnte unter Verwendung einer Drossel, die um die subphrenische Aorta gelegt wurde, eingestellt werden. Dazu wurde eine Servosystem entwickelt. Der Blutdruck in der abdominalen Aorta unterhalb der Drossel wurde gemessen und durch Bedienung der Drossel auf dem vorgegebenen Wert gehalten bzw. entsprechend des Protokolls geführt. Die autoregulatorischen Fähigkeiten der Niere wurden durch Applikation von rampenförmigen und sprungartigen Änderungen des renalen Blutdruckes untersucht.
4. Statische und dynamische Untersuchungen der RBF-Autoregulation unter langsamer rampenförmige oder sprunghafter Änderung des RPP sind im Mausmodell gut durchführbar. Neben Aussagen über die Lage der Autoregulation bei gängigen Mausstämmen (NMRI, C57BL6), die zwischen 40 mmHg bis 75 mmHg liegt und damit im Vergleich zu Ratten oder Hunden deutlich niedriger ist, konnten aus dem RBF-Schwingungsverhalten Kenndaten der beteiligten Mechanismen der RBF-Autoregulation gewonnen werden. Übereinstimmend mit den Literaturangaben bei Untersuchungen an Ratten und Hunden wurden unter



Ausgangsbedingungen auch im RBF-Autoregulationsverhalten an der Mausniere ein myogener Mechanismus mit einer Schwingungsdauer um 7 s, der TGF mit einer Schwingungsdauer um 47 s sowie ein metabolisch gesteuerter Mechanismus mit einer Schwingungsdauer um 200 s identifiziert. Diese Mechanismen ließen sich auch im RBF-Autoregulationsverhalten im transgenen Mausmodell unter Überexpression von ET-1 darstellen. Differenzen ergaben sich in der unterschiedlichen Aktivität der Mechanismen, messbar am Amplitudenquadrat der einzelnen Schwingungen, das bei den ET-1 überexprimierenden Mäusen nicht so groß ist wie bei den Kontrolltieren.

5. Volumenexpansion mit isotoner Kochsalzlösung führte nur bei den Kontrollmäusen zu einem Anstieg des RBF bei unverändertem Blutdruck. Die mit der Volumenexpansion verbundene shear stress-Erhöhung veränderte nicht die Schwingungsdauer des myogenen Mechanismus oder des TGF bei ET-1 überexprimierenden Mäusen und Wildtypmäuse. Die ET-1 überexprimierenden Mäuse verhalten sich unter Volumenexpansion mit isotoner Kochsalzlösung wie Ratten unter Volumenexpansion mit Vollblut, das heißt, es kommt zu einem Anstieg des Systemblutdrucks bei näherungsweise konstantem RBF. Ursache für dieses Verhalten könnte die herabgesetzte Empfindlichkeit sowie Reaktionsgeschwindigkeit des Endothels der ET-1 überexprimierenden Mäuse auf Änderung der Wandspannung sein, verbunden mit einer gestörten endothelialen Stickoxid(NO)-Freisetzung. Die in der Literatur beschriebene erhöhte Aktivität der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) bei den ET-1 überexprimierenden Mäusen unterdrückt möglicherweise die endotheliale (eNOS) und neuronale Isoform der NOS (nNOS).
6. Bei unspezifischer Hemmung der NO-Synthasen durch L-NAME nach Volumenexpansion kam es zu einer signifikanten Verlängerung der Schwingungsdauer des myogenen Mechanismus bei ET-1 überexprimierenden Mäuse und Wildtypmäusen. Dieses Verhalten könnte Ausdruck einer NO-abhängigen Reaktionsfähigkeit der Tonusregulierung der renalen Gefäße sein, die sich nach Blockade der NO-Synthasen durch L-NAME in einer Verlängerung der Schwingungsdauer äußert. Bei den Kontrolltieren kam es unter Volumenexpansion (shear stress-Erhöhung) zu einer Abnahme der Schwingungsdauer des metabolisch gesteuerten Anteils der Autoregulation. Bei Volumenexpansion mit anschließender L-NAME Gabe verlängerte sich die Schwingungsdauer jedoch. ET-1 überexprimierenden Mäuse zeigten dagegen ein umgekehrtes Verhalten der Schwingungsdauer unter den genannten Versuchsbedingungen. Interpretationsversuche

schließen eine Freisetzung unterschiedlicher Metabolite bei ET-1 überexprimierenden Mäusen und Wildtypmäusen ein, welche die Reaktionsfähigkeit der renalen Widerstandsgefäße entsprechend modifizieren.

7. Deutliche Unterschiede wurden auch in Bezug auf die Aktivierungszustände der einzelnen Autoregulationsmechanismen im Vergleich von ET-1 überexprimierenden Mäusen und Wildtypmäusen unter den verschiedenen Versuchsbedingungen beobachtet. Volumenexpansion führte zu einer fast vollständigen Hemmung des TGF bei den Wildtypmäusen, jedoch nicht bei den ET-1 überexprimierenden Mäusen. Eine zunehmende Aktivierung des metabolisch gesteuerten Mechanismus war unter Volumenexpansion in beiden Gruppen zu beobachten, während der myogene Mechanismus abgeschwächt war. Die Gabe von L-NAME unter Volumenexpansion führte zu einer Aktivierung des myogenen Mechanismus und des metabolisch gesteuerten Mechanismus in beiden Gruppen.. Hervorzuheben ist hier die deutlich stärkere Aktivierung des myogenen Mechanismus bei den Wildtypmäusen. Eine neue Möglichkeit zur Beurteilung der Regulationsgeschwindigkeit des RBF bei Sprungantworten stellt die Bestimmung der Zeitkonstante dar, d.h. die Zeit, die bis zum Erreichen von 66 % des Ausgangsblutflusses nach induzierter Sprungantwort des RPP benötigt wird. Diese ist bei den ET-1 überexprimierenden Mäusen nach Volumenexpansion im Vergleich zu den Wildtypmäusen signifikant erhöht.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte in verschiedenen Wildtypmäusen gezeigt werden, dass drei Mechanismen, nämlich die myogene Antwort der Gefäße, der TGF und eine metabolische Komponente an der Autoregulation beteiligt sind. Der untere Grenzbereich der Autoregulation liegt in unseren Experimenten bei niedrigeren Drücken als bei den Spezies Hund und Ratte. Ferner konnte anhand der ermittelten Kenndaten der einzelnen Mechanismen der RBF-Autoregulation (Schwingungsdauer, -größe) dargelegt werden, dass Tiere mit ET-1-Überexpression auf Manipulationen des Systems durch NOS-Blockade und Volumenexpansion stark differente Reaktionsmuster aufweisen, die auf komplexe Interaktionen der beteiligten Systeme bei der Autoregulation der Niere hinweisen. Neben dem erhöhten ET-1 in der Niere können hierfür auch Funktionsänderungen anderer vasoaktiver Systeme infolge der chronischen Überexpression von ET-1 verantwortlich sein. Die hier etablierte Methode ermöglicht neue Einblicke in die Details der Regulationsmechanismen des renalen Blutflusses durch Studien an anderen zunehmend zur Verfügung stehenden Mausmodellen.

## Literaturverzeichnis

- [1] Abu-Amarah, I., D. O. Ajikobi, H. Bachelard, W. A. Cupples, and F. C. Salevsky. Responses of mesenteric and renal blood flow dynamics to acute denervation in anesthetized rats. *Am.J.Physiol.* 275: R1543-52, 1998.
- [2] Adams, P. L., F. F. Adams, P. D. Bell, and L. G. Navar. Impaired renal blood flow autoregulation in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 18: 68-76, 1980.
- [3] Agmon, Y., D. Dinour, and M. Brezis. Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am.J.Physiol.* 265: F802-6, 1993.
- [4] Ajikobi, D. O., P. Novak, F. C. Salevsky, and W. A. Cupples. Pharmacological modulation of spontaneous renal blood flow dynamics. *Can.J.Physiol.Pharmacol.* 74: 964-972, 1996.
- [5] Alfie, M. E., D. H. Sigmon, S. I. Pomposiello, and O. A. Carretero. Effect of high salt intake in mutant mice lacking bradykinin-B2 receptors. *Hypertension* 29: 483-487, 1997.
- [6] Anderson, R. J., R. G. Pluss, W. T. Pluss, J. Bell, and G. G. Zerbe. Effect of hypoxia and hypercapnic acidosis on renal autoregulation in the dog: role of renal nerves. *Clin.Sci.* 65: 533-538, 1983.
- [7] Arendshorst, W. J., K. Brannstrom, and X. Ruan. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J.Am.Soc.Nephrol.* 10 Suppl 11: S149-61, 1999.
- [8] Arendshorst, W. J., W. F. Finn, and C. W. Gottschalk. Autoregulation of blood flow in the rat kidney, Dynamics of renal blood flow autoregulation in rats. *Am.J.Physiol* 228: 127-133, 1975.
- [9] Beierwaltes, W. H., D. L. Potter, and E. G. Shesely. Renal Baroreceptor-Stimulated Renin in the eNOS Knockout Mouse. *Am.J.Physiol Renal Physiol* .: 2001.
- [10] Beverelli F., Béa ML, Puybasset L, Guidicelli JF, Berdeaux A. Chronic inhibition of NO synthase enhances the production of prostacyclin in coronary arteries through upregulation of the cyclooxygenase type 1 isoform. *Fund Clin Pharmacol* 1:252-259, 1997
- [11] Bogaert, G. A., B. A. Kogan, R. A. Mevorach, J. Wong, G. R. Gluckman, J. R. Fineman, and M. A. Heymann. Exogenous endothelin-1 causes renal vasodilation in the fetal lamb. *J.Urol.* 156: 847-853, 1996.

- [12] Braam, B., E. Turkstra, and H. A. Koomans. Concerted actions of renal endothelial and macula densa NO systems in the maintenance of extracellular fluid volume. *Acta Physiol.Scand.*2000.Jan;168(1):125-132. 168: 125-132, 2000.
- [13] Brannstrom, K. and W. J. Arendshorst. Resetting of exaggerated tubuloglomerular feedback activity in acutely volume-expanded young SHR. *Am.J.Physiol* 276: F409-F416, 1999.
- [14] Braun, C., C. Ludicke, W. Rebsch, N. Gretz, F. J. van der Woude, and P. Rohmeiss. Autoregulation of renal blood flow and pressure-dependent renin release in autosomal dominant polycystic kidney disease of rats. *Nephrol.Dial.Transplant.* 11 Suppl 6: 52-57, 1996.
- [15] Brillet, G., G. Deray, A. M. Habib, F. Martinez, and C. Jacobs. [Renal effects of endothelins]  
Effets renaux des endothelins. *Nephrologie* 14: 129-132, 1993.
- [16] Brown, R., A. Ollerstam, B. Johansson, O. Skott, S. Gebre-Medhin, B. Fredholm, and A. E. Persson. Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma renin in adenosine A1 receptor-deficient mice. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 281: R1362-R1367, 2001.
- [17] Brown, R., A. Ollerstam, and A. E. Persson. Neuronal nitric oxide synthase inhibition sensitizes the tubuloglomerular feedback mechanism after volume expansion. *Kidney Int.* 65: 1349-1356, 2004.
- [18] Bugge, J. F., E. S. Stokke, and F. Kiil. Effects of bradykinin and papaverine on renal autoregulation and renin release in the anaesthetized dog. *Acta Physiol Scand.* 143: 431-437, 1991.
- [19] Butz, G. M. and R. L. Davisson. Long-term telemetric measurement of cardiovascular parameters in awake mice: a physiological genomics tool. *Physiol Genomics* 5: 89-97, 2001.
- [20] Carmines, P. K., K. D. Mitchell, and L. G. Navar. Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and glomerular function. *Kidney Int.Suppl.* 36: S43-8, 1992.
- [21] Casellas, D., P. K. Carmines, M. Dupont, P. Redon, and L. C. Moore. Arteriolar renin and vascular effects of angiotensin II in juxtamedullary nephrons. *Kidney Int.Suppl* 30: S60-S64, 1990.
- [22] Caspary L,Creutzig A, Alexander K, Biological zero in laser Doppler fluximetry, *Int J Microcirc Clin Exp* 7:367-371,1988

- [23] Cervenka, L., K. D. Mitchell, M. I. Oliverio, T. M. Coffman, and L. G. Navar. Renal function in the AT1A receptor knockout mouse during normal and volume-expanded conditions. *Kidney Int.* 56: 1855-1862, 1999.
- [24] Chon, K. H., Y. M. Chen, N. H. Holstein-Rathlou, and V. Z. Marmarelis. Nonlinear system analysis of renal autoregulation in normotensive and hypertensive rats. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 45: 342-353, 1998.
- [25] Chon, K. H., Y. M. Chen, V. Z. Marmarelis, D. J. Marsh, and N. H. Holstein-Rathlou. Detection of interactions between myogenic and TGF mechanisms using nonlinear analysis. *Am.J.Physiol.* 267: F160-73, 1994.
- [26] Christy, I. J., K. M. Denton, and W. P. Anderson. Renal denervation potentiates the natriuretic and diuretic effects of atrial natriuretic peptide in anaesthetized rabbits. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.* 21: 41-48, 1994.
- [27] Cupples, W. A. Angiotensin II conditions the slow component of autoregulation of renal blood flow. *Am.J.Physiol* 264: F515-F522, 1993.
- [28] Cupples, W. A. and R. D. Loutzenhiser. Dynamic autoregulation in the in vitro perfused hydronephrotic rat kidney. *Am.J.Physiol.* 275: F126-30, 1998.
- [29] Cupples, W. A., P. Novak, V. Novak, and F. C. Salevsky. Spontaneous blood pressure fluctuations and renal blood flow dynamics. *Am.J.Physiol* 270: F82-F89, 1996.
- [30] Daniels, F. H. and W. J. Arendshorst. Tubuloglomerular feedback kinetics in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Am.J.Physiol.* 259: F529-34, 1990.
- [31] Daniels, F. H., W. J. Arendshorst, and R. G. Roberds. Tubuloglomerular feedback and autoregulation in spontaneously hypertensive rats. *Am.J.Physiol.* 258: F1479-89, 1990.
- [32] Delp, M. D. and M. H. Laughlin. Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiol.Scand.* 162: 411-9X, 1998.
- [33] Denton, K. M. and W. P. Anderson. Vascular actions of endothelin in the rabbit kidney. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.* 17: 861-872, 1990.
- [34] Evans, R. G., A. C. Madden, and E. Cotterill. ET-receptor subtypes: roles in regional renal vascular actions of exogenous and endogenous endothelins in anesthetized rabbits. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 35: 677-685, 2000.

- [35] Evans, R. G., A. C. Madden, and K. M. Denton. Diversity of responses of renal cortical and medullary blood flow to vasoconstrictors in conscious rabbits. *Acta Physiol Scand.* 169: 297-308, 2000.
- [36] Finke, R., R. Gross, E. Hackenthal, J. Huber, and H. R. Kirchheim. Threshold pressure for the pressure-dependent renin release in the autoregulating kidney of conscious dogs. *Pflugers Arch.* 399: 102-110, 1983.
- [37] Flemming, B., N. Arenz, P. B. Persson, K. Steer, and T. Wronski. The time and oxygen dependency of the pressure-flow relations in the conscious rat kidney. *Pflügers Archiv* 437: R69, 1999.
- [38] Flemming, B., N. Arenz, E. Seeliger, T. Wronski, K. Steer, and P. B. Persson. Time-dependent autoregulation of renal blood flow in conscious rats. *J.Am.Soc.Nephrol.* 12: 2253-2262, 2001.
- [39] Flemming, B., E. Seeliger, T. Wronski, K. Steer, N. Arenz, and P. B. Persson. Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2000.Jan; 11(1):18-24. 11: 18-24, 2000.
- [40] Franchini, K. G. Influence of hemodilution on the renal blood flow autoregulation during acute expansion in rats. *Am.J.Physiol* 277: R1662-R1674, 1999.
- [41] Golin, R., S. Genovesi, G. Castoldi, P. Wijnmaalen, G. Protasoni, A. Zanchetti, and A. Stella. Role of the renal nerves and angiotensin II in the renal function curve. *Arch.Ital.Biol.* 137: 289-297, 1999.
- [42] Gross, V., A. Lippoldt, J. Bohlender, M. Bader, A. Hansson, and F. C. Luft. Cortical and medullary hemodynamics in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice. *J.Am.Soc.Nephrol.* 9: 346-354, 1998.
- [43] Gross, V., W. Schneider, W. H. Schunck, E. Mervaala, and F. C. Luft. Chronic effects of lovastatin and bezafibrate on cortical and medullary hemodynamics in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive mice. *J.Am.Soc.Nephrol.* 10: 1430-1439, 1999.
- [44] Gross, V., W. H. Schunck, H. Honeck, A. F. Milia, E. Kargel, T. Walther, M. Bader, T. Inagami, W. Schneider, and F. C. Luft. Inhibition of pressure natriuresis in mice lacking the AT2 receptor. *Kidney Int.* 57: 191-202, 2000.
- [45] Harris, P. J., J. Zhuo, F. A. Mendelsohn, and S. L. Skinner. Haemodynamic and renal tubular effects of low doses of endothelin in anaesthetized rats. *J.Physiol.(Lond)* 433: 25-39, 1991.

- [46] Harrison-Bernard, L. M. and L. G. Navar. Renal cortical and medullary microvascular blood flow autoregulation in rat. *Kidney Int.Suppl* 57: S23-S29, 1996.
- [47] Hayashi, K., M. Epstein, and T. Saruta. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J.Hypertens.* 14: 1387-1401, 1996.
- [48] Heller, J. and V. Horacek. Autoregulation of superficial nephron function in the alloperfused dog kidney. *Pflugers Arch.* 382: 99-104, 1979.
- [49] Hercule, H. C. and A. O. Oyekan. Role of NO and cytochrome P-450-derived eicosanoids in ET-1-induced changes in intrarenal hemodynamics in rats. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 279: R2132-R2141, 2000.
- [50] Heyeraas, K. J. and K. Aukland. Interlobular arterial resistance: influence of renal arterial pressure and angiotensin II. *Kidney Int.* 31: 1291-1298, 1987.
- [51] Hocher, B., A. Schwarz, and T. Slowinski. Inducible NO synthase (iNOS) contributes to blood pressure regulation in ET-1 transgenic mice. *Kidney Blood Press Res* 21: 110, 1998.
- [52] Hocher, B., C. Thone-Reineke, P. Rohmeiss, F. Schmager, T. Slowinski, V. Burst, F. Siegmund, T. Quertermous, C. Bauer, H. H. Neumayer, W. D. Schleuning, and F. Theuring. Endothelin-1 transgenic mice develop glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, and renal cysts but not hypertension. *J.Clin.Invest.* 99: 1380-1389, 1997.
- [53] Holm, L., P. Morsing, D. Casellas, and A. E. Persson. Resetting of the pressure range for blood flow autoregulation in the rat kidney. *Acta Physiol.Scand.* 138: 395-401, 1990.
- [54] Holstein-Rathlou, N. H. Oscillations and chaos in renal blood flow control. *J.Am.Soc.Nephrol.* 4: 1275-1287, 1993.
- [55] Holstein-Rathlou, N. H. and D. J. Marsh. A dynamic model of the tubuloglomerular feedback mechanism. *Am.J.Physiol.* 258: F1448-59, 1990.
- [56] Holstein-Rathlou, N. H. and D. J. Marsh. A dynamic model of renal blood flow autoregulation. *Bull.Math.Biol.* 56: 411-429, 1994.
- [57] Holstein-Rathlou, N. H., A. J. Wagner, and D. J. Marsh. Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats. *Am.J.Physiol.* 260: F53-68, 1991.

- [58] Huang, A., D. Sun, C. J. Smith, J. A. Connetta, E. G. Shesely, A. Koller, and G. Kaley. In eNOS knockout mice skeletal muscle arteriolar dilation to acetylcholine is mediated by EDHF. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 278: H762-H768, 2000.
- [59] Imig, J. D., B. T. Pham, E. A. LeBlanc, K. M. Reddy, J. R. Falck, and E. W. Inscho. Cytochrome P450 and cyclooxygenase metabolites contribute to the endothelin-1 afferent arteriolar vasoconstrictor and calcium responses. *Hypertension* 35: 307-312, 2000.
- [60] Inoue, R. Y., J. A. Gontijo, and K. G. Franchini. Hemodilution mediates hemodynamic changes during acute expansion in unanesthetized rats. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 279: R2243-R2251, 2000.
- [61] Iversen, B. M., K. J. Heyeraas, I. Sekse, K. J. Andersen, and J. Ofstad. Autoregulation of renal blood flow in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Am.J.Physiol* 251: F245-F250, 1986.
- [62] Jackson, T. E., A. C. Guyton, and J. E. Hall. Transient response of glomerular filtration rate and renal blood flow to step changes in arterial pressure. *Am.J.Physiol* 233: F396-F402, 1977.
- [63] Just, A. and W. J. Arendshorst. Dynamics and contribution of mechanisms mediating renal blood flow autoregulation. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* .: 2003.
- [64] Just, A., H. Ehmke, L. Toktomambetova, and H. R. Kirchheim. Dynamic characteristics and underlying mechanisms of renal blood flow autoregulation in the conscious dog. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 280: F1062-F1071, 2001.
- [65] Just, A., H. Ehmke, U. Wittmann, and H. R. Kirchheim. Role of angiotensin II in dynamic renal blood flow autoregulation of the conscious dog. *J.Physiol* 538: 167-177, 2002.
- [66] Just, A., U. Wittmann, H. Ehmke, and H. R. Kirchheim. Autoregulation of renal blood flow in the conscious dog and the contribution of the tubuloglomerular feedback. *J.Physiol.(Lond)* 506: 275-290, 1998.
- [67] Karlsten, F. M., C. B. Andersen, P. P. Leyssac, and N. H. Holstein-Rathlou. Dynamic autoregulation and renal injury in Dahl rats. *Hypertension* 30: 975-983, 1997.
- [68] Kernick, D. P., J. E. Tooke, and A. C. Shore. The biological zero signal in laser Doppler fluximetry - origins and practical implications. *Pflugers Arch.* 437: 624-631, 1999.



- [69] Kirton, C. A. and R. Loutzenhiser. Alterations in basal protein kinase C activity modulate renal afferent arteriolar myogenic reactivity. *Am.J.Physiol* 275: H467-H475, 1998.
- [70] Kiyomoto, H., H. Matsuo, T. Tamaki, Y. Aki, H. Hong, H. Iwao, and Y. Abe. Effect of L-NG-nitro-arginine, inhibitor of nitric oxide synthesis, on autoregulation of renal blood flow in dogs. *Jpn.J.Pharmacol.* 58: 147-155, 1992.
- [71] Kolmogorow, A.N., Inter- und Extrapolation stationärer zufälliger Folgen. Nachrichten Akad. d. Wiss. d. UdSSR, *mathem. Serie Nr. 5*, 1941
- [72] Kramp, R. A., J. Genard, P. Fourmanoir, N. Caron, G. Laekeman, and A. Herman. Renal hemodynamics and blood flow autoregulation during acute cyclooxygenase inhibition in male rats. *Am.J.Physiol* 268: F468-F479, 1995.
- [73] Kupfmüller, K., Die Systemtheorie der elektrischen Nachrichtenübertragung. S.Hirzel Verlag, Zürich 1949
- [74] Kurashina, T., K. A. Kirchner, J. P. Granger, and A. R. Patel. Chronic sodium-potassium-ATPase inhibition with ouabain impairs renal haemodynamics and pressure natriuresis in the rat. *Clin.Sci.(Colch.)* 91: 497-502, 1996.
- [75] Kurtz, A. and C. Wagner. Role of nitric oxide in the control of renin secretion. *Am.J.Physiol.* 275: F849-F862, 1998.
- [76] Kvam, F. I., J. Ofstad, and B. M. Iversen. Role of nitric oxide in the autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate in aging spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res.* 23: 376-384, 2000.
- [77] Leadley, R. J., Jr., J. L. Zhu, and K. L. Goetz. Effects of endothelin-1 and sarafotoxin S6b on regional hemodynamics in the conscious dog. *Am.J.Physiol* 260: R1210-R1217, 1991.
- [78] Leppaluoto, J. and H. Ruskoaho. Endothelin peptides: biological activities, cellular signalling and clinical significance. *Ann.Med.* 24: 153-161, 1992.
- [79] Lerman, L. O., M. D. Bentley, M. J. Fiksen-Olsen, D. M. Strick, E. L. Ritman, and J. C. Romero. Pressure dependency of canine intrarenal blood flow within the range of autoregulation. *Am.J.Physiol* 268: F404-F409, 1995.
- [80] Lopez, B., C. Moreno, M. G. Salom, R. J. Roman, and F. J. Fenoy. Role of guanylyl cyclase and cytochrome P-450 on renal response to nitric oxide. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 281: F420-F427, 2001.

- [81] Lum, C., E. G. Shesely, D. L. Potter, and W. H. Beierwaltes. Cardiovascular and renal phenotype in mice with one or two renin genes. *Hypertension* 43: 79-86, 2004.
- [82] Maier, K. G. and R. J. Roman. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.* 10: 81-87, 2001.
- [83] Majid, D. S. and L. G. Navar. Medullary blood flow responses to changes in arterial pressure in canine kidney. *Am.J.Physiol* 270: F833-F838, 1996.
- [84] Marks, N. J., R. E. Trachy, and C. W. Cummings. Dynamic variations in blood flow as measured by laser Doppler velocimetry: a study in rat skin flaps. *Plast.Reconstr.Surg.* 73: 804-810, 1984.
- [85] Marmarelis, V. Z., K. H. Chon, N. H. Holstein-Rathlou, and D. J. Marsh. Nonlinear analysis of renal autoregulation in rats using principal dynamic modes. *Ann.Biomed.Eng.* 27: 23-31, 1999.
- [86] Marsh, D. J. Frequency response of autoregulation. *Kidney Int.Suppl.* 12: S165-72, 1982.
- [87] Mashimo, H. and R. K. Goyal. Lessons from genetically engineered animal models. IV. Nitric oxide synthase gene knockout mice. *Am.J.Physiol.* 277: G745-50, 1999.
- [88] Matthys, E., M. K. Patton, R. W. Osgood, M. A. Venkatachalam, and J. H. Stein. Alterations in vascular function and morphology in acute ischemic renal failure. *Kidney Int.* 23: 717-724, 1983.
- [89] Mattson, D. L. Long-term measurement of arterial blood pressure in conscious mice. *Am.J.Physiol.* 274: R564-70, 1998.
- [90] Mattson, D. L., S. Lu, R. J. Roman, and A. W. Cowley, Jr. Relationship between renal perfusion pressure and blood flow in different regions of the kidney. *Am.J.Physiol.* 264: R578-83, 1993.
- [91] Meneton, P., I. Ichikawa, T. Inagami, and J. Schnermann. Renal physiology of the mouse. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 278: F339-F351, 2000.
- [92] Miyauchi, T. and T. Masaki. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu.Rev.Physiol* 61: 391-415, 1999.
- [93] Naess, P. A., G. Christensen, and F. Kiil. Inhibitory effect of endothelin on renin release in dog kidneys. *Acta Physiol Scand.* 148: 131-136, 1993.

- [94] Navar, G. L. Integrating multiple paracrine regulators of renal microvascular dynamics. *Am.J.Physiol.* 274: F433-44, 1998.
- [95] Navar, L. G., P. D. Bell, and T. J. Burke. Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation. *Kidney Int.Suppl* 12: S157-S164, 1982.
- [96] Navar, L. G., T. J. Burke, R. R. Robinson, and J. R. Clapp. Distal tubular feedback in the autoregulation of single nephron glomerular filtration rate. *J.Clin.Invest* 53: 516-525, 1974.
- [97] Navar, L. G., E. W. Inscho, J. D. Imig, and K. D. Mitchell. Heterogeneous activation mechanisms in the renal microvasculature. *Kidney Int.Suppl.* 67: S17-21, 1998.
- [98] Navar, L. G., E. W. Inscho, S. A. Majid, J. D. Imig, L. M. Harrison-Bernard, and K. D. Mitchell. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol.Rev.* 76: 425-536, 1996.
- [99] Nishiyama, A., D. S. Majid, K. A. Taher, A. Miyatake, and L. G. Navar. Relation between renal interstitial ATP concentrations and autoregulation-mediated changes in renal vascular resistance. *Circ.Res.* 86: 656-662, 2000.
- [100] Nishiyama, A., D. S. Majid, M. Walker, III, A. Miyatake, and L. G. Navar. Renal interstitial ATP responses to changes in arterial pressure during alterations in tubuloglomerular feedback activity. *Hypertension* 37: 753-759, 2001.
- [101] Oppelt, W. Kleines Handbuch technischer Regelvorgänge. Weinheim/ Bergstr., 1964.
- [102] Osborn, J. L., L. L. Francisco, and G. F. DiBona. Effect of renal nerve stimulation on renal blood flow autoregulation and antinatriuresis during reductions in renal perfusion pressure. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 168: 77-81, 1981.
- [103] Osswald, H., H. H. Hermes, and G. Nabakowski. Role of adenosine into signal transmission of tubuloglomerular feedback. *Kidney Int.* 22: 136-142, 1982.
- [104] Oyekan, A. O. Cytochrome p450-dependent metabolites of arachidonic acid and renal function in the rat. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* 27: 581-586, 2000.
- [105] Oyekan, A. O., K. McAward, and J. C. McGiff. Renal functional effects of endothelins: dependency on cytochrome p450- derived arachidonate metabolites [In Process Citation]. *Biol.Res.* 31: 209-215, 1998.

- [106] Persson, P., H. Ehmke, and H. Kirchheim. Influence of the renin-angiotensin system on the autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate in conscious dogs. *Acta Physiol Scand.* 134: 1-7, 1988.
- [107] Persson, P. B., H. Ehmke, H. R. Kirchheim, B. Janssen, J. E. Baumann, A. Just, and B. Nafz. Autoregulation and non-homeostatic behaviour of renal blood flow in conscious dogs. *J.Physiol.* 462: 261-273, 1993.
- [108] Persson AE, Brown R, Liu R, Ollerstam A: Nitric oxide modulates and adenosine mediates the tubuloglomerular feedback mechanism. *Acta Physiol Scand.* 176:91-94, 2002
- [109] Pflueger, A. C., H. Osswald, and F. G. Knox. Adenosine-induced renal vasoconstriction in diabetes mellitus rats: role of nitric oxide. *Am.J.Physiol.* 276: F340-6, 1999.
- [110] Pires, S. L., C. Barres, J. Sassard, and C. Julien. Renal blood flow dynamics and arterial pressure lability in the conscious rat. *Hypertension* 38: 147-152, 2001.
- [111] Pires, S. L., C. Julien, B. Chapuis, J. Sassard, and C. Barres. Spontaneous renal blood flow autoregulation curves in conscious sinoaortic baroreceptor-denervated rats. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 282: F51-F58, 2002.
- [112] Premen, A. J., J. E. Hall, H. L. Mizelle, and J. E. Cornell. Maintenance of renal autoregulation during infusion of aminophylline or adenosine. *Am.J.Physiol* 248: F366-F373, 1985.
- [113] Proverbio, M. R., A. Di Pietro, M. Coletta, V. Tammaro, and L. Pescatore. [Variations in renal hemodynamics during acute renal insufficiency in anoxic neonates] Studio delle modificazioni dell'emodinamica renale in corso di insufficienza renale acuta nel neonato anossico. *Pediatr.Med.Chir* 18: 33-35, 1996.
- [114] Raczka, E. and A. Quintana. Effects of intravenous administration of prostacyclin on regional blood circulation in awake rats. *Br.J.Pharmacol.* 126: 1325-1332, 1999.
- [115] Ruan, X., M. I. Oliverio, T. M. Coffman, and W. J. Arendshorst. Renal vascular reactivity in mice: AngII-induced vasoconstriction in AT1A receptor null mice. *J.Am.Soc.Nephrol.* 10: 2620-2630, 1999.
- [116] Sarin, S. K., C. Sabba, and R. J. Groszmann. Splanchnic and systemic hemodynamics in mice using a radioactive microsphere technique. *Am.J.Physiol.* 258: G365-9, 1990.

- [117] Schiffrin, E. L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am.J.Hypertens.* 14: 83S-89S, 2001.
- [118] Schnermann, J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am.J.Physiol.* 274: R263-79, 1998.
- [119] Schnermann, J. and J. P. Briggs. Restoration of tubuloglomerular feedback in volume-expanded rats by angiotensin II. *Am.J.Physiol* 259: F565-F572, 1990.
- [120] Schönfeld, Stefan Georg, Dynamische Autoregulation der Nierengefäße von wachen Ratten, , Humboldt Universität zu Berlin, Institut für Herz- Kreislauf Physiologie, 2003 Berlin
- [121] Semple,S.J. and H.E. DeWardener. Effect of increased renal venous pressure on circulatory autoregulation of isolated dog kidneys. *Circ.Res.* 7:643-648,1959.
- [122] Shindo, T., H. Kurihara, K. Maemura, Y. Kurihara, O. Ueda, H. Suzuki, T. Kuwaki, K. H. Ju, Y. Wang, A. Ebihara, H. Nishimatsu, N. Moriyama, M. Fukuda, Y. Akimoto, H. Hirano, H. Morita, M. Kumada, Y. Yazaki, R. Nagai, and K. Kimura. Renal damage and salt-dependent hypertension in aged transgenic mice overexpressing endothelin-1. *J.Mol.Med.* 80: 105-116, 2002.
- [123] Simchon, S. and S. Chien. A new method for kidney perfusion in situ: application to dynamics of autoregulation. *Am.J.Physiol.* 242: F86-94, 1982.
- [124] Sorensen, C. M., P. P. Leyssac, O. Skott, and N. H. Holstein-Rathlou. Role of the renin-angiotensin system in regulation and autoregulation of renal blood flow. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 279: R1017-R1024, 2000.
- [125] Stella, A., F. Calaresu, and A. Zanchetti. Neural factors contributing to renin release during reduction in renal perfusion pressure and blood flow in cats. *Clin.Sci.Mol.Med.* 51: 453-461, 1976.
- [126] Stern, M. D., P. D. Bowen, R. Parma, R. W. Osgood, R. L. Bowman, and J. H. Stein. Measurement of renal cortical and medullary blood flow by laser- Doppler spectroscopy in the rat. *Am.J.Physiol.* 236: F80-7, 1979.
- [127] Strick, D. M., M. J. Fiksen-Olsen, J. C. Lockhart, R. J. Roman, and J. C. Romero. Direct measurement of renal medullary blood flow in the dog. *Am.J.Physiol.* 267: R253-9, 1994.
- [128] Taguchi, Y., M. Kaminogo, and G. M. Austin. Autoregulation of cortical blood flow and oxygen tension in the rabbit. *Neurol.Res.* 6: 159-162, 1984.

- [129] Tenland T, Salerud EG, Nielsson GE, Oberg PA, Spatial and temporal variations in human blood flow, *Int J Microcirc Clin Exp* 2:81-90
- [130] Traynor, T., T. Yang, Y. G. Huang, L. Arend, M. I. Oliverio, T. Coffman, J. P. Briggs, and J. Schnermann. Inhibition of adenosine-1 receptor-mediated preglomerular vasoconstriction in AT1A receptor-deficient mice. *Am.J.Physiol.* 275: F922-7, 1998.
- [131] Tsuchiya, K., M. Naruse, T. Sanaka, K. Naruse, Y. Kato, Z. P. Zeng, K. Nitta, K. Shizume, H. Demura, and N. Sugino. Effects of endothelin on renal hemodynamics and excretory functions in anesthetized dogs. *Life Sci.* 46: 59-65, 1990.
- [132] Turkstra, E., B. Braam, and H. A. Koomans. Impaired renal blood flow autoregulation in two-kidney, one-clip hypertensive rats is caused by enhanced activity of nitric oxide. *J.Am.Soc.Nephrol.* 11: 847-855, 2000.
- [133] Ulfendahl, H. R., A. C. Ericson, A. Goransson, O. Kallskog, and M. Sjoquist. The tubuloglomerular feedback mechanism-a determinant for the autoregulation of the glomerular filtration rate in superficial and juxtamedullary nephrons. *Klin.Wochenschr.* 60: 1071-1076, 1982.
- [134] Vallon, V., T. Traynor, L. Barajas, Y. G. Huang, J. P. Briggs, and J. Schnermann. Feedback control of glomerular vascular tone in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *J.Am.Soc.Nephrol.* 12: 1599-1606, 2001.
- [135] van Dokkum, R. P., M. Alonso-Galicia, A. P. Provoost, H. J. Jacob, and R. J. Roman. Impaired autoregulation of renal blood flow in the fawn-hooded rat. *Am.J.Physiol* 276: R189-R196, 1999.
- [136] van Dokkum, R. P., C. W. Sun, A. P. Provoost, H. J. Jacob, and R. J. Roman. Altered renal hemodynamics and impaired myogenic responses in the fawn-hooded rat. *Am.J.Physiol.* 276: R855-63X, 1999.
- [137] Walker, M., III, L. M. Harrison-Bernard, A. K. Cook, and L. G. Navar. Dynamic interaction between myogenic and TGF mechanisms in afferent arteriolar blood flow autoregulation [In Process Citation]. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 279: F858-F865, 2000.
- [138] Weekes, S. R., A. C. Madden, G. Bergstrom, W. P. Anderson, and R. G. Evans. Effects of renal arterial endothelin-1 and endogenous endothelins on regional kidney blood flow and renal antihypertensive mechanisms in anesthetized rabbits [In Process Citation]. *Kidney Blood Press Res.* 23: 366-375, 2000.

- [139] Wende, P., M. Strauch, T. Unger, N. Gretz, and P. Rohmeiss. [Autoregulation of kidney circulation, glomerular filtration rate and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar rats]  
Autoregulation der Nierendurchblutung, der glomerularen Filtrationsrate und der Plasmareninaktivität in spontan hypertensiven Ratten und normotensiven Wistar-Ratten. *Med.Klin.* 88: 207-211, 1993.
- [140] Wiener, N., Generalized harmonic analysis, : Extrapolation, interpolation and smoothing of stationary time series, Mass. Of Technology, *Acta math.* 55 (1930) 117-258, 1950
- [141] Wittmann, U., B. Nafz, H. Ehmke, H. R. Kirchheim, and P. B. Persson. Frequency domain of renal autoregulation in the conscious dog. *Am.J.Physiol* 269: F317-F322, 1995.
- [142] Wronski, T., E. Seeliger, P. B. Persson, C. Forner, C. Fichtner, J. Scheller, and B. Flemming. The step response: a method to characterize mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 285: F758-F764, 2003.
- [143] Yang, X. P., Y. H. Liu, N. E. Rhaleb, N. Kurihara, H. E. Kim, and O. A. Carretero. Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am.J.Physiol* 277: H1967-H1974, 1999.
- [144] Yanagisawa M., Hurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T., A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332:411-415, 1988
- [145] Yip, K. P. and N. H. Holstein-Rathlou. Chaos and non-linear phenomena in renal vascular control. *Cardiovasc.Res.* 31: 359-370, 1996.

#### Literaturergänzungen

- [146]. Baumann, J. E., P. B. Persson, H. Ehmke, B. Nafz, and H. R. Kirchheim. Role of endothelium-derived relaxing factor in renal autoregulation in conscious dogs. *Am.J.Physiol.* 263: F208-213, 1992.
- [147] Beierwaltes, W. H., D. H. Sigmon, and O. A. Carretero. Endothelium modulates renal blood flow but not autoregulation. *Am.J.Physiol.* 262: F943-9, 1992.
- [148] Inscho EW, Cook AK, Imig JD, et al. Renal autoregulation in P2X1 knockout mice. *Acta Physiol Scand* (England), Aug 2004, 181(4) p445-53

- [149] Kramp, R., P. Fourmanoir, and N. Caron. Endothelin resets renal blood flow autoregulatory efficiency during acute blockade of NO in the rat. *Am.J.Physiol Renal Physiol* 281: F1132-F1140, 2001.
- [150] Rahgozar M, Guan Z, Matthias A, et al. Angiotensin II facilitates autoregulation in the perfused mouse kidney: An optimized in vitro model for assessment of renal vascular and tubular function. *Nephrology (Carlton) (Australia)*, 9(5) p288-96, Oct 2004
- [151] Schnermann, J. and D. Z. Levine. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu.Rev.Physiol* 65: 501-529, 2003.
- [152] Wang, X. and W. A. Cupples. Interaction between nitric oxide and renal myogenic autoregulation in normotensive and hypertensive rats. *Can.J.Physiol Pharmacol.* 79: 238-245, 2001.



## **7. Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass diese Dissertation von mir selbstständig, ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie enthält auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten. Die benutzten Hilfsmittel, sowie die Literatur habe ich vollständig angegeben.

Christian Forner

## **8. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. P.B. Persson möchte ich dafür danken, dass ich in seinem Verantwortungsbereich promovieren durfte und für die zur Verfügungstellung der notwendigen logistischen und finanziellen Mittel.

Danken möchte ich auch meinem Doktorvater Herrn B. Flemming für die Betreuung und Begleitung meiner Promotionsarbeit. Er stand mir mit seinem wissenschaftlichen Rat stets zur Seite. Ohne seine Geduld, vielseitigen Ideen und enge fürsorgliche Begleitung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. T. Wronski möchte ich danken für die vielseitige Unterstützung bei der technischen Durchführung, Auswertung und graphische Darstellung der Versuchsdaten.

Mein Dank gilt auch den anderen Mitarbeitern der Arbeitsgemeinschaft, wie Nicole Arenz, Katharina Steer, Stefan Schönfeld und Robert Peters für das kollegiale Miteinander und Hilfestellungen untereinander bei den Versuchen. An dieser Stelle möchte ich Robert Peters für die hervorragende Zusammenarbeit bei den Operationen und Versuchen danken.

Bei Herrn Dr. Erdmann Seeliger, Dr. Dietmar Wietholt und Dr. Andreas Patzak möchte ich mich für das Korrekturlesen sowie Ihre zahlreichen Innovationen bei diesem umfassenden Arbeitsthema der Promotionsarbeit erkenntlich zeigen.

Ein besonderes Dankeschön gilt Frau Renate Vogel. Als MTA unseres Labors begleitete und half Sie nicht nur bei allen Versuchen mit, sondern stand uns mit Ihrem umfassenden medizintechnischen Rat zur Seite, wenn schwierige Probleme zu lösen waren. Vor allem Ihre Menschlichkeit und Offenheit war der Mittelpunkt unserer Arbeitsgemeinschaft, der stets für ein gutes Arbeitsklima sorgte.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Christian Forner  
Geburtsdatum: 26.02.1976  
Geburtsort: Berlin  
Familienstand: ledig



### Schulbildung

1985 – 1989      Grundschule, Berlin  
1989 – 1995      Gymnasium, Alexander von Humboldt, Berlin  
06/1995          Abitur

### Bildungsweg

1995-1996          Zivildienst im DRK Krankenhaus Köpenick, Berlin  
10/1996            Aufnahme des Studiums der Humanmedizin, Humboldt Universität zu Berlin  
08/1998            Ärztliche Vorprüfung  
08/1999            Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/2002            Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05/2003            Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Praktisches Jahr

1. Tertial          Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Parkklinik Weissensee, Berlin  
2. Tertial          Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Unfallkrankenhaus Marzahn, Berlin  
3. Tertial          Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Klinik für Brandverletzte und Plastische Chirurgie, Unfallkrankenhaus Marzahn, Berlin

### Ärztliche Laufbahn

07/2003 – 03/2004    Arzt im Praktikum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie,  
Unfallkrankenhaus Marzahn, Berlin

seit 04/2004        Arzt im Praktikum, Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pulmologie und  
Gastroenterologie im Krankenhaus Uelzen, Niedersachsen