

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
(Direktor: Univ.Prof.Dr.med.habil.Günter Kraatz)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
in Abhängigkeit vom hämodynamischen Reaktionstyp bei Salzbelastung**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr.med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald .
2001

vorgelegt von:

Sylvia Tschötschel
geb.am:16.01.66
in Greifswald

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Tag der Disputation:

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1. Kochsalz und Hypertonie.....	1
1.2. Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.....	3
1.3. Hämodynamische und humorale Parameter der arteriellen Hypertonie.....	5
1.4. Salzsensitivität und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	6
1.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	8
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1. Probandencharakteristik.....	9
2.2. Zeitlicher Untersuchungsablauf.....	11
2.3. Diätregime.....	13
2.4. Blutdruckmessung.....	14
2.5. Charakterisierung der Salzsensitivität.....	14
2.6. Klinisch chemische Parameter.....	15
2.6.1. Schwellungskonstante des Na^+/H^+ -Austauschers.....	15
2.6.2. Plasmareinaktivität und Aldosteron.....	16
2.6.2.1. Bestimmung der Plasmareninaktivität	16
2.6.2.2. Bestimmung der Aldosteronplasmakonzentration.....	18
2.6.3. Bestimmung der Natrium- und Kaliumausscheidung im 24-h-Urin	19
2.7. Statistische Methoden.....	19
2.8. Erhebung der Familienanamnese.....	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1. Probandencharakteristik.....	21
3.2. Gruppencharakteristik	23
3.3. Plasmareninaktivität	24
3.3.1. Plasmareninaktivität unter Salzbelastung und Restriktion.....	24
3.3.2. Vergleich der Plasmareninaktivitäten bei unterschiedlicher Kostform	27

3.3.3. Vergleich der Plasmareninaktivitäten zwischen den Gruppen	28
3.3.4. Stimulierbarkeit der Plasmareninaktivität	30
3.4. Plasmaaldosteron.....	31
3.4.1. Aldosteronplasmakonzentration unter Salzbelastung und Restriktion.....	31
3.4.2. Vergleich des Plasmaaldosterons innerhalb der Gruppen in unterschiedlichen Kostformen.....	33
3.2.3. Vergleich des Plasmaaldosterons zwischen den Gruppen in	34
3.5.4. Stimulierbarkeit des Aldosterons	36
3.5. Natriumexkretion.....	36
3.5.1. Natriumexkretion in den Gruppen	36
3.5.2. Natriumexkretion in unterschiedlichen Diätphasen.....	38
3.5.3. Abhängigkeit der Plasmareninaktivität von der Natriumexkretion	39
3.5.4. Abhängigkeit der Aldosteronplasmakonzentration von der Natriumexkretion....	42
3.8. Diskriminanzanalyse.....	45
3.9. Familienanamnese	46
4. DISKUSSION.....	48
4.1. Bedeutung der Kochsalzreduktion bei Herz- Kreislauferkrankungen.....	48
4.2. Methodenkritische Einschätzung des Vorgehens und der Ergebnisse	51
4.2.1. Studiendesign.....	51
4.2.2. Salzsensitivität und Salzresistenz	55
4.2.3. Kriterien für die Salzsensitivität.....	57
4.2.4. Einflußkriterien auf Salzsensitivität und Blutdruck	61
4.2.5. Klinisch-chemische Parameter	64
4.2.5.1. Plasmareninaktivität.....	64
4.2.5.2. Aldosteronplasmakonzentration	68
4.2.5.3. Natriumexkretion.....	73
4.2.6. Einflußkriterien auf das RAAS.....	75
4.2.7. Beziehung zwischen Plasmareninaktivität und Natriumexkretion sowie zwischen Aldosteron und Natriumexkretion bei Salzsensitiven und Salzresistenten	80
4.2.8. Familienanamnese	81
5. ZUSAMMENFASSUNG	
LITERATURVERZEICHNIS	
ANHANG	
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	
LEBENS LAUF	

DANKSAGUNG
THESEN

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Kochsalz und Hypertonie

Der Einfluß des Kochsalzes auf die Gesundheit wird seit langem untersucht. Schon vor 5000 Jahren haben sich Menschen mit diesem Thema beschäftigt. So steht im ältesten Textbuch der inneren Medizin, dem Buch des gelben Kaisers, „Wenn die Nahrung zu viel Salz enthält, wird der Puls hart, das Gesicht rot und die Augen beginnen zu tränen.“ (65)

Eine hohe Salzaufnahme kann den Blutdruck bei dafür anfälligen Menschen und Tieren erhöhen. Die Mechanismen, die dazu führen, sind wahrscheinlich bei Mensch wie Tier gleich. Die möglicherweise schädigende Wirkung einer hohen Salzaufnahme überrascht nicht, da sich sowohl Mensch als auch Tier in einer salzarmen Welt entwickelten. Evolutionäre Kräfte brachten die Säugetiere dazu, sich an niedrige Salzdosen zu gewöhnen, der zunehmende Kochsalzverbrauch läuft dieser Gewöhnung entgegen. (105)

Wenn man davon ausgeht, daß der tatsächliche Kochsalzbedarf des Menschen bei ca. 400 mg pro Tag liegt und der durchschnittliche pro Kopf Verbrauch der Industriestaaten bei 12- 15 g pro Tag, so konsumieren wir heute, im Vergleich zu unseren Vorfahren ungefähr das 10- bis 20-fache unseres wirklichen Salzbedarfs. (119)

Die epidemiologische Studie „Intersalt“ hat 1988 an 52 Zentren in 29 Ländern bei 10.079 Personen einen möglichen Zusammenhang zwischen der Blutdruckhöhe, der Natriumexkretion und der Hypertonieprävalenz untersucht. Sie hat gezeigt, daß in Ländern, in denen die tägliche Salzaufnahme sehr niedrig ist, bei einer größeren Kaliumaufnahme, einer niedrigeren Körpermasse und einem niedrigeren Alkoholkonsum, die Neigung zur Entwicklung eines hohen Blutdrucks mit zunehmendem Alter ausbleibt und Bluthochdruck sehr selten oder gar nicht vorhanden war. (109) Sie konnte jedoch keine eindeutige Beziehung zwischen Na^+ Exkretion und Hypertonieprävalenz aufzeigen.

Da nicht alle Menschen, die einem Überangebot an Kochsalz ausgesetzt sind, an einer essentiellen Hypertonie erkranken (nur ca. 15 %) (119) nimmt man an, daß ein Teil der Bevölkerung eine möglicherweise genetisch verankerte Salzsensitivität besitzt. Der Anteil salzsensitiver Personen in der Bevölkerung wird auf 9 - 20 % geschätzt (105). Es bedarf sogenannter exogener Realisatoren, d.h. Umstände und Risikofaktoren, die bei vorliegender genetischer Disposition die Entwicklung der Hypertonie begünstigen.

Nach wie vor stellt die essentielle Hypertonie als Ergebnis des Zusammenspiels zahlreicher miteinander verbundener Regelsysteme, wobei jedes dieser Systeme zusätzlich durch genetische Veränderungen oder durch Umwelteinflüsse modifiziert werden kann, ein ungelöstes Problem dar. Schon vor 40 Jahren prägte Page den Begriff des Mosaiks. Die damit ausgedrückte Vorstellung von der Heterogenität der Hypertonie ist bis heute gültig geblieben.

Ein sehr wichtiger Mechanismus in der Pathogenese der Hypertonie ist eine erhöhte Reagibilität der glatten Muskelzellen auf Vasopressoren bzw. eine gestörte hormonelle Regulation bei Natriumbelastung. Dabei kommt es vermutlich durch eine andauernde Diskrepanz zwischen Salzausscheidung durch die Niere und Kochsalzaufnahme zu einer Akkumulation von Na^+ und Cl^- Ionen und aufgrund des osmotischen Effekts zu einer Zunahme des extrazellulären Wassergehalts. Das führt zur Erhöhung des Plasmavolumens, des Füllungsdruckes, des Schlagvolumens und des Blutdruckes, was wiederum eine Mediahypertrophie in den Gefäßen und eine irreversible Erhöhung des peripheren Widerstandes hervorruft. (60)

Eine weitere Möglichkeit der Hypertonieentstehung könnten gestörte Transportsysteme insbesondere für Na^+ -, K^+ - und Ca^{2+} - Ionen an der Zellmembran darstellen.

Durch eine hohe Kochsalzaufnahme kommt es über eine inadäquate Na-Exkretion (Diskrepanz zwischen Na- Aufnahme und Na- Exkretion) zu einer Erhöhung des intravasalen Volumens. Anfangs kann dieser osmotische Effekt durch eine Absenkung des diastolischen Drucks kompensiert werden. Dabei handelt es sich um eine physiologische Reaktion auf salzreiche Kost, durch die

eine Erhöhung des intravasalen Plasmavolumens kompensiert werden soll. Die inadäquate Natriumexkretion und die damit verbundene Erhöhung des intravasalen Volumens beeinflusst jedoch auch die Erhöhung der Sympatikusaktivität (über die Rezeptorregulation besonders für α - und β -Rezeptoren), die Proliferationsneigung der Gefäßmuskelzellen, die Insulinresistenz und die Regulation von Kationentransportsystemen an der Zellmembran. (Na^+/K^+ , ATP-ase, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher, Na^+/H^+ -Austauscher und Ca^{2+} -Freisetzung) Die Veränderung der Kinetik dieser Transportsysteme bewirkt eine Erhöhung der Kontraktibilität der Gefäßmuskelzelle, und so manifestiert sich die Hypertonie als Widerstandsphänomen.

1.2. Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System steht im wesentlichen im Dienst der Elektrolyt- und Flüssigkeitsbilanzierung und beeinflusst maßgeblich das Verhalten und die Entstehung des Blutdrucks.

Renin vermittelt die Produktion von Angiotensin I aus Angiotensinogen. Durch ein Converting Enzym wird dieses in das biologisch aktive Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II wirkt vasopressorisch mit einer daraus resultierenden Blutdruckerhöhung und darüber hinaus stimuliert es die Aldosteronproduktion.

Diese Blutdruckerhöhung wird über 3 Mechanismen realisiert. Das Angiotensin II wirkt direkt auf die Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur indem es eine Kontraktion erzeugt, es aktiviert Rezeptoren der sympathischen Nervenendigungen, wodurch es zu einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin kommt und es dringt in die Area postrema, in der es keine Blut-Hirn-Schranke gibt, in den Hirnstamm ein und verstärkt den zentralen Antrieb für den Sympathikus. Die durch Angiotensin II induzierte erhöhte Aldosteronsekretion bewirkt eine erhöhte Na-Rückresorption in der Niere und damit verbunden einen Anstieg des effektiven Blutvolumens.

Die Zunahme des effektiven Blutvolumens führt über eine Steigerung des effektiven renalen Perfusionsdrucks zur Abnahme der Reninsekretion. Durch dieses System werden die Natriumbilanz und das Blutvolumen reguliert. (96)

Als blutdruckregulierende Systeme sind das Kallikrein-Kinin- und das Prostaglandinsystem eng mit dem RAAS verbunden. Prostaglandine bewirken neben einer Vasodilatation eine Natriumexkretion. Die Kinine bewirken sowohl eine Vasodilatation als auch eine Natriurese.

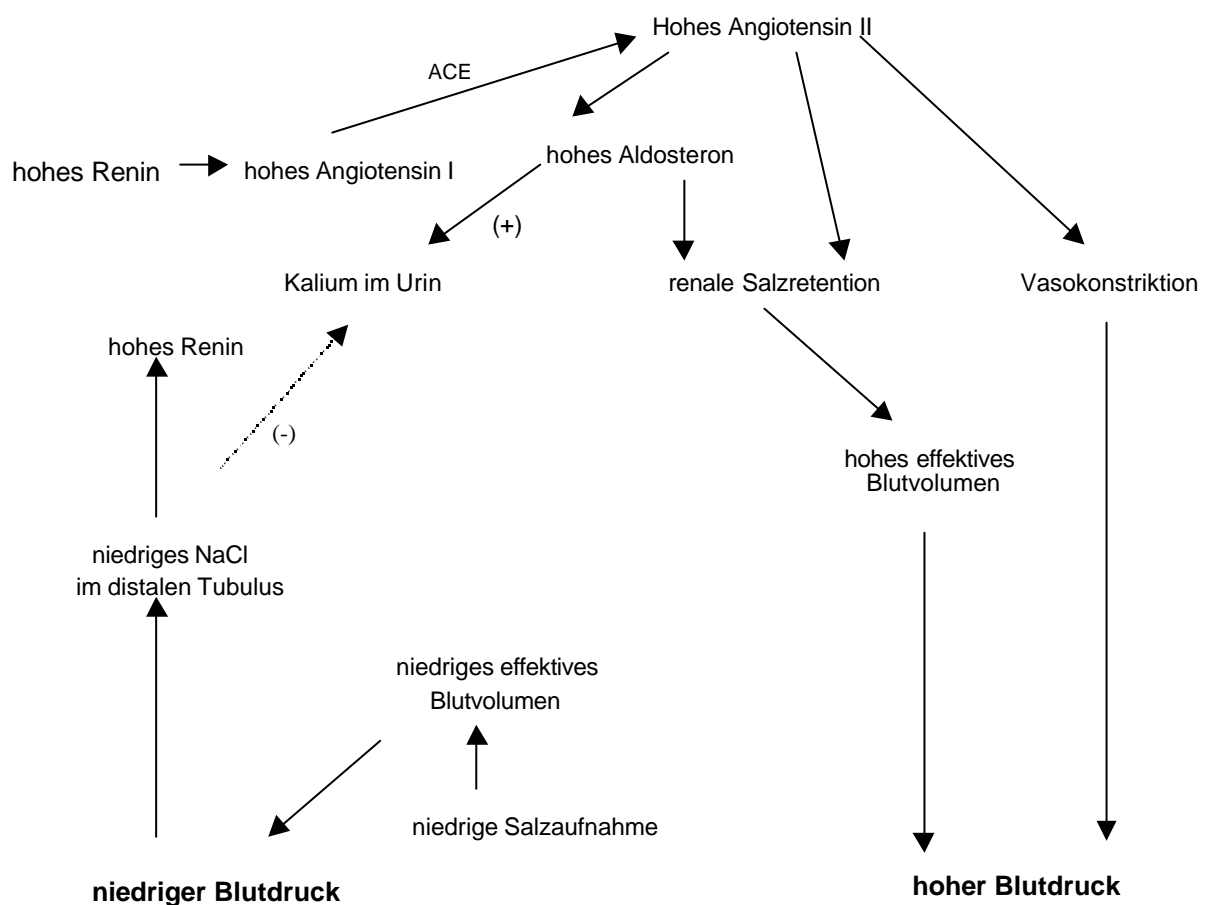


Abb.1 Die Komponenten des RAAS und Ihre Beziehung zum Blutdruck, Salz- und Kaliumgleichgewicht (in Anlehnung an Sealey J.E.(94)

1.3. Hämodynamische und humorale Parameter der arteriellen Hypertonie

Die Regulierung des Blutdrucks erfordert die Aufrechterhaltung der Balance zwischen Natrium- und Wasseraufnahme und zwischen Natrium- und Wasserausscheidung. Sie führt zu einem stabilen Körperflüssigkeitsvolumen, wobei die normale Nierenfunktion bedeutend dazu beiträgt, die extrazelluläre Flüssigkeitshomöostase zu sichern.

Entscheidend für die Regulation der Natrium- und Kaliumhomöostase und des Blutdrucks ist das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem.

Als wesentlicher pathogenetischer Faktor der Hypertonie ist es in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt gerückt. Physiologisch bewirkt eine kochsalzreiche Diät eine Vermehrung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens, was zu einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt und dadurch die Absorption von Salz und Wasser durch die Nierentubuli reduziert. Allerdings wird bei vielen Hypertensiven das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem eher stimuliert als unterdrückt.

Laragh et al. (57) versuchten über die Existenz von low-renin-, normal-renin- und high-renin-Subgruppen die verschieden hohen Plasmapreninspiegel bei Hypertonie zu erklären und daraus eine Möglichkeit für die Differentialtherapie der essentiellen Hypertonie abzuleiten. Solche Subgruppen sind jedoch auch bei Normotensiven nachweisbar. Die Plasmapreninspiegel variieren in beiden Populationen, bei den Normotensiven und bei den Hypertensiven. (43)

Brunner et al. (5) konnten in einer retrospektiven Analyse über die Anzahl von Schlaganfällen und Herzinfarkten zeigen, daß Patienten mit low-renin-Spiegel keine kardiovaskulären Komplikationen hatten. Während 11 % der Patienten mit normalen und 14 % mit hohen Reninspiegel diese kardiovaskulären Komplikationen aufwiesen.

Seitdem wurde immer wieder nach einer Erklärung für diese unterschiedlichen Reninspiegel und nach möglichen Zusammenhängen in Hinblick auf die Pathogenese der essentiellen Hypertonie gesucht.

1.4. Salzsensitivität und RAAS

Dahl et al. konnten schon vor 40 Jahren salzsensitive und salzresistente Rattenstränge züchten und so beweisen, daß die salzsensitiven Ratten bei Salzbelastung einen Bluthochdruck entwickeln. Seitdem haben sich zahlreiche Forschergruppen mit dem Phänomen Salzsensitivität und dessen Genese beschäftigt.

Das Auftreten einer Salzsensitivität steigt mit zunehmendem Alter, mit zunehmendem Körpergewicht und ist in der schwarzen Bevölkerung und bei Frauen häufiger anzutreffen. (63)

Die Versuche, Salzsensitivität zu erklären sind bis heute überwiegend unbefriedigend geblieben. Zur Identifizierung der Salzsensitivität ist es zunächst erforderlich, ein Salzbelastungs- und Salzrestriktionsmanöver vorzunehmen und die Änderung des Blutdrucks zu messen. Die Klassifikation „salzsensitiv“ / „salzresistent“ wird anhand der Blutdruckreaktion vorgenommen. Dabei zeigen die Salzsensitiven die ausgeprägtere Blutdruckänderung auf Salzbelastung oder Salzrestriktion.

Die Definitionskriterien der Salzsensitivität, also die Höhe der Blutdruckänderung, sind genau wie die Untersuchungsbedingungen, z.B. die Menge des aufgenommenen Salzes, die Dauer der Belastung bzw. Restriktion sowie Alter und Geschlecht der Probanden in der Literatur sehr uneinheitlich gewählt, und damit ist die Vergleichbarkeit deutlich erschwert.

Momentan ist eine definierte Salzbelastung und Salzrestriktion und die dazugehörige Messung aller erforderlichen Parameter, die einzige Möglichkeit die Salzsensitivität zu verifizieren. Meist wird die Kochsalzbelastung und –restriktion über ein zeitaufwendiges und für den Probanden belastendes Diätregime durchgeführt. Leichter zu identifizierende Marker (z.B. genetische Veränderungen) würden es ermöglichen, die Untersuchungen in größerem Umfang und an größeren Patientengruppen durchzuführen und Risikopersonen leichter zu identifizieren.

Es gibt Hinweise, daß der Natrium/ Lithium-Countertransport, volumenregulierende Hormonsysteme (ANF) und auch genetische Marker (? -Adducin-Gen) bei Salzsensitiven verändert sind (98). Sie stellen jedoch keine eindeutigen Marker für die Salzsensitivität dar, weil sie nicht ausschließlich in der Gruppe der Salzsensitiven verändert sind und sich auch innerhalb der salzsensitiven Population Subgruppen abzeichnen.

Allein ein aufwendiges Verfahren mit zuverlässiger Na-Exkretionsbestimmung und Blutdruckmessung ist derzeit die einzige Alternative zur Bestimmung von Salzsensitivität. In diesem Zusammenhang wird von Pecker auch die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, das Phänomen der nichtmodulativen Hypertonie einbeziehend, aufgeführt. Williams und Hollenberg (128) zeigten, daß mehr als die Hälfte aller Hypertensiven einen Defekt im Feedback-Mechanismus des Renin-Angiotensins in der Niere und den adrenalen Drüsen aufweisen. Normalerweise wird die freigesetzte Menge Angiotensin II durch die Salzaufnahme mit der entsprechenden vaskulären Antwort reguliert. Die Antwortfähigkeit der Angiotensin-II-Zielzellen wird durch die renale Zirkulation reguliert. Bei Salzrestriktion ist der renale Blutfluß reduziert und es kommt zur Förderung der Salzaufnahme, bei Salzaufnahme steigt der renale Blutfluß und die Salzexkretion wird gefördert. Die Autoren zeigten, daß Nonmodulierer durch eine anormale adrenale und renale Reaktion unter Salzbelastung charakterisiert sind und führten dieses Ergebnis auf die fixierten Gewebsangiotensin-II-Spiegel in den adrenalen Geweben zurück (128). Es erfolgt kein Anstieg der Aldosteronsekretion als Antwort auf Salzrestriktion und in der renalen Zirkulation ist es nicht möglich, den renalen Blutfluß durch Salzaufnahme zu steigern. Nonmodulation könnte angesichts der relativ hohen diätetischen Salzaufnahme die Pathogenese der salzsensitiven Hypertonie erklären.

Viele Forschergruppen fordern eine Kochsalzrestriktion und sind von der blutdrucksenkenden Wirkung als geeignete Methode zur Prävention der arteriellen Hypertonie und ihrer Folgeerkrankungen überzeugt.

Im Widerspruch dazu fanden Weder et al. (118) bei Salzrestriktion keinen signifikanten Effekt auf den Blutdruck und eine generell gegenteilige Wirkung auf

die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten, wie den Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterols, den Anstieg der Blutviskosität, den Anstieg des Glukosenüchternplasmaspiegels und des Glukoseinsulinquotienten. Dieser potentiell gegenteilige Effekt von Salzrestriktion auf das Risikofaktorprofil der kardiovaskulären Erkrankungen zeigt, daß eine Reduktion der diätetischen Salzaufnahme nicht uneingeschränkt gefordert werden kann.

Aufgrund der kontroversen Ansichten in Bezug auf eine generelle Salzrestriktion bei der Prävention der essentiellen Hypertonie ist die Forderung nach der Identifizierung der Salzsensitiven zu einem Zeitpunkt, an dem noch kein Hypertonus und die damit verbundenen Folgeerkrankungen nachzuweisen ist, durchaus berechtigt. So wäre es möglich, nur diejenigen einer gezielten Prävention auszusetzen, die mit fortschreitendem Alter bei langanhaltendem Salzüberangebot einen Hypertonus entwickeln würden.

Zahlreiche Arbeiten haben sich mit dem Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems bei salzsensitiven und salzresistenten Hypertonikern befaßt. So fanden Mac Gregor et al. (69) höhere Plasmareninaktivitäten und Plasmaaldosteronspiegel bei salzresistenten Hypertonikern während der Salzrestriktion im Vergleich zu salzsensitiven Hypertonikern. Dagegen konnte Kawasaki et al. (46) bei Salzsensitiven keine erniedrigten Plasmareninaktivitäten und Aldosteronspiegel feststellen.

Von den beschriebenen charakteristischen Merkmalen salzsensitiver Hypertoniker sind niedrige basale Plasmaspiegel und eine verminderte Aktivität des Renins und des Aldosterons bei Salzrestriktion die häufigsten. Weniger betrachtet wurde bisher die Aktivität der Hormonsysteme bei normotensiven Individuen unter Salzrestriktion und Salzbelastung.

1.5. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, an einer definierten Gruppe salzsensitiver und salzresistenter Normotoniker die Reaktion des Renin-

Angiotensin-Aldosteronsystems bei unterschiedlicher diätetischer Kochsalzaufnahme zu untersuchen.

Folgende Fragen sollen dabei geklärt werden:

1. Gibt es Unterschiede zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten hinsichtlich der Plasminogenaktivität und der Aldosteronkonzentration bei Natriumrestriktion und Natriumbelastung?
2. Unterscheiden sich Salzsensitive und Salzresistente in ihrer Natriumexkretion?
3. Wie ist die genetische Disposition für die Entwicklung eines Hypertonus in den beiden Gruppen verteilt?

2. Material und Methoden

2.1. Probandencharakteristik

Nach der Bekanntgabe des BMFT-Studienprojektes an der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald konnten 37 Probanden gewonnen werden, die einem standardisierten Untersuchungsprogramm unterzogen wurden.

In dem standardisierten, doppelblinden, randomisierten Diätregime sollten normotensive junge Männer und ihre Blutdruckreaktion unter Salzbelastung und Salzrestriktion untersucht werden. Ziel war es normotensive Salzsensitive und Salzresistente anhand ihres Blutdruckverhaltens zu identifizieren.

Das Kriterium für die Definition salzsensitiv war eine Änderung des diastolischen Blutdrucks von mindestens 1 mmHg zwischen Salzrestriktion und Salzbelastung. Voraussetzung für die Definition salzsensitiv war die Reproduzierbarkeit dieser Blutdruckänderung in der Phase der erneuten Testung.

Einschlußkriterien für die Probandenauswahl waren Normotoniker mit einem Alter unter 34, männliches Geschlecht, Normalgewichtigkeit und weiße Rasse. Ein Schwerpunkt lag darauf, normotensive männliche Personen in einem eng umschriebenen Altersbereich zu untersuchen. Aufgrund der hormonellen Beeinflussung waren Frauen ausgeschlossen. Nur klinisch Gesunde wurden in die Studie aufgenommen. Eine pharmakologische Beeinflussung war ausgeschlossen, jede Medikation mußte mindestens 3 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt werden.

Als weitere Ausschlußkriterien galten Herz- Kreislauferkrankungen, Nierenleiden und Stoffwechselstörungen. Bei den von uns rekrutierten Probanden handelte es sich fast ausschließlich um Medizinstudenten.

Die freiwillig gewonnenen Personen wurden über das Studiendesign schriftlich und mündlich aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung wurde von jedem Probanden unterschrieben.

Die Studie wurde im Vorfeld nach Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald zugelassen.

Die Zuordnung zu einer bestimmten Diätreihenfolge erfolgte randomisiert nach den Kriterien BMI und Aktivität des Na^+/H^+ -Austauschers (Schwellungskonstante). Diese Schwellungskonstante kann als Grad für die Aktivierung des Transportsystems des Na^+/H^+ Austauschers betrachtet werden. Der gesteigerten Aktivität dieses Transportsystems wird eine pathophysiologische Rolle in der Hypertoniegenese zugeschrieben. (170) Ebenso ist bekannt, daß das Körpergewicht den Blutdruck beeinflusst (86), so daß der BMI als zweites Randomisierungskriterium herangezogen wurde.

2.2. Zeitlicher Untersuchungsablauf

Nach einer 3-wöchigen ambulanten und medikamentenfreien Vorperiode mit freier Kost schloß sich das Diätprogramm an. Je nach Randomisierung begann ein Proband mit salzärmer (Restriktion) oder salzreicher (Belastung) Kost für die Dauer von 7 Tagen und erhielt danach für weitere 7 Tage die entgegengesetzte Kost. Nach einer anschließenden einwöchigen Phase mit freier Kost (wash out) wurde die Diät in umgekehrter Reihenfolge für jeweils zweimal 7 Tage fortgesetzt.

Daraus ergaben sich folgende Diätverläufe:

Kostform I

Belastung ? Restriktion ? freie Phase ? Restriktion ? Belastung

Kostform II

Restriktion ? Belastung ? freie Phase ? Belastung ? Restriktion

Am Ende jeder Diätphase erfolgte die Messung des Blutdrucks und die Blutentnahme zur Bestimmung der Reninaktivität und der Aldosteronkonzentration im Plasma.

STUDIENDESIGN

3 Wochen Kost ad libitum (+medikamentenfreie Phase)

Blutentnahme	Kostform I	Kostform II
RR-Messung		
Na-Exkretion	I	II

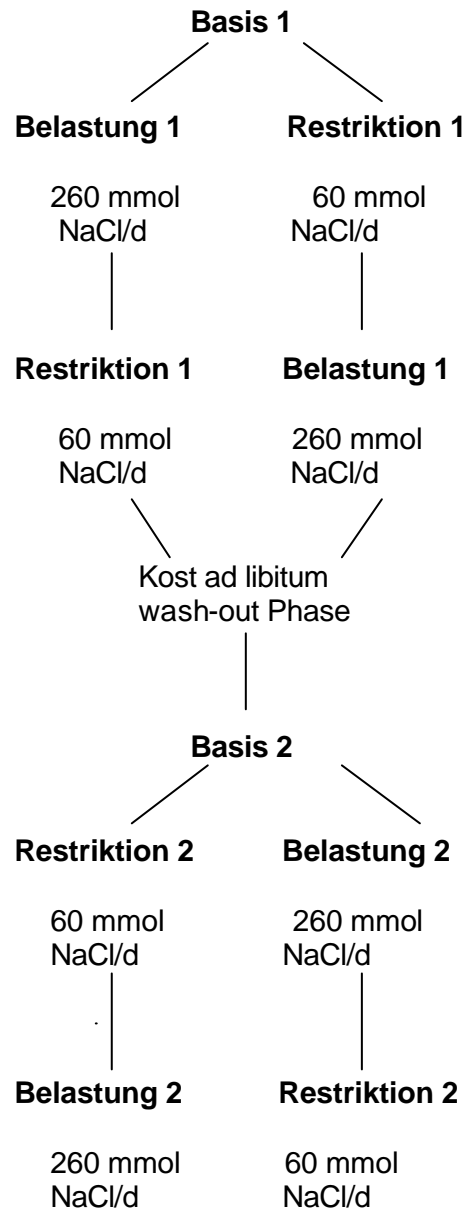
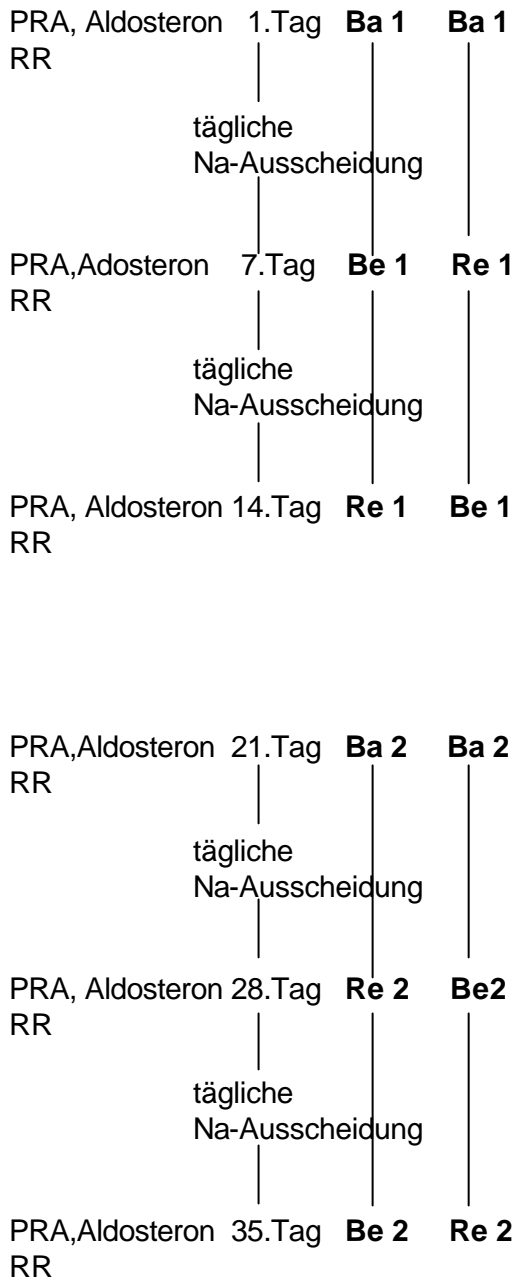


Abb. 2 Studiendesign

2.3. Diätregime

Die salzarme Diätphase enthielt 60 mmol NaCl pro Tag und die salzreiche Diätphase enthielt 260 mmol NaCl pro Tag. Der Kaliumgehalt der Nahrung war mit 90 mmol/d in beiden Phasen konstant. In der Diätküche der Klinik für Innere Medizin wurde die standardisierte Kost zubereitet. Sie enthielt 2688-3319 kcal, 20 % Eiweiß, 30 % Fett, 50 % Kohlehydrate und grundsätzlich 60 mmol NaCl. Bei der Flüssigkeitszufuhr wurden Tee und Kaffee empfohlen, eine Mengenbegrenzung war nicht gegeben. Unter teilstationären Bedingungen wurden den Probanden 1 Mahlzeit (Mittag) in der Klinik gereicht und die verbleibenden 2 Mahlzeiten in die Häuslichkeit mitgegeben. Auf die strikte Einhaltung der Diät wurde gedrungen, der Alkoholkonsum war untersagt. Zur natriumarmen Kost (Restriktion), die basal 60 mmol NaCl enthielt, wurde Placebo in Form von Dextrose gereicht. In der Diätphase mit natriumreicher Kost (Belastung) wurden 200 mmol NaCl (Verum) gereicht. Je nach Randomisierung wurden Placebo in Form von Dextrose oder Verum in Gelantinekapseln mit je 10 mmol NaCl pro Kapsel verabreicht. Bei apothekentechnischer Herstellung waren die Kapseln äußerlich nicht zu unterscheiden. Die Einhaltung der Diät und der Na-Aufnahme wurde durch tägliche Natrium- und Kaliumexkretionsbestimmung im 24-h-Sammelurin kontrolliert. Nur diejenigen Probanden, bei denen die exakte Einhaltung der Diät anhand der Natriumausscheidung nachzuvollziehen war, konnten in die Wertung eingehen. Bei nachweislich mangelnder Compliance wurde der Versuch abgebrochen. Nur bei einer Differenz der Natriumexkretion im Urin zwischen Belastung und Restriktion von mindestens 180 mmol/l wurde der Versuchsablauf fortgesetzt und die Meßergebnisse in die Bewertung aufgenommen.

2.4. Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdrucks erfolgte zu Beginn der Versuchsreihe und am Ende der entsprechenden 7-tägigen Diätperiode unter streng standardisierten Bedingungen, morgens zu einem definierten Zeitpunkt, im Liegen unter absoluter Ruhe bei Ausschaltung möglichst aller Störfaktoren am gleichen Arm mittels automatischer Blutdruckmessung (Blutdruckmonitor zur Langzeitmessung: space labs Modell 90207).

Während eines Zeitabschnittes von 2,5 Stunden wurde alle 6 Minuten der Blutdruck und die Herzfrequenz bestimmt. Die Werte der ersten 30 Minuten gingen nicht in die Berechnung ein. Mit dieser halbstündigen Vorperiode wurde der erforderlichen Adaptation an die Umgebung und der Einstellung eines Gleichgewichts Rechnung getragen. Über die Bedeutung verschiedener Störfaktoren, wie beispielsweise ein durch Einschlafen induzierter Blutdruckabfall, wurden die Probanden aufgeklärt.

2.5. Charakterisierung der Salzsensitivität

Für die Berechnung des Blutdrucks wurden durchschnittlich 20, mindestens aber 15 Einzelwerte aus dem 2-stündigen Meßintervall herangezogen. Als salzsensitiv wurden diejenigen charakterisiert, die von der Restriktion zur Belastung einen Anstieg des mittleren diastolischen Blutdrucks von mindestens 1 mmHg und einen entsprechenden Abfall von der Belastung zur Restriktion von mindestens 1 mmHg aufwiesen (123).

Wenn diese Blutdruckänderung bei Wiederholung der Kostform im zweiten Teil des Diätregimes erneut nachgewiesen wurde, galten die Probanden als reproduzierbar salzsensitiv. Wurde im zweiten Teil eine gegenteilige Blutdruckreaktion gemessen, wurden die Probanden als salzresistent eingestuft, weil die Forderung nach Reproduzierbarkeit des Blutdruckanstiegs nach salzreicher Kost nicht gegeben war.

Die gleichsinnige Blutdruckänderung war Voraussetzung für die Definition „salzsensitiv“. Die Verbleibenden als „salzresistent" charakterisierten Probanden sind somit eine Gruppe mit uneinheitlicher Reaktion auf die Natriumintervention.

Eine Untergruppe reagierte in einem Diätabschnitt mit der für Salzsensitivität geforderten Blutdruckänderung auf Salzbelastung oder Restriktion; die jedoch im zweiten Teil des Programmes nicht wiederholbar nachgewiesen wurde. Die zweite Untergruppe der Salzresistenten zeigte in beiden Diätphasen die laut Definition typische salzresistente Blutdruckreaktion und stellt somit die reproduzierbar salzresistenten Probanden dar.

2.6. Klinisch chemische Parameter

2.6.1. Schwellungskonstante des Na^+/H^+ -Austauschers

Vor Beginn des Diätregimes wurde an den Thrombozyten der Probanden ein optischer Schwellungstest vorgenommen. Die Schwellungskonstante (rate constante) gilt als Maß für die Aktivität des Na^+/H^+ -Austauschers. Dieser Austauscher wird in thrombozytenreichem Plasma gemessen. Der Austauscher wird durch die Zugabe von Propionsäure stimuliert. Es werden dadurch vermehrt H^+ -Ionen aus der Zelle heraustransportiert und Na^+ -Ionen im Inneren der Zelle angereichert. Aus der Zunahme der intrazellulären Na-Konzentration resultiert aufgrund der osmotischen Aktivität eine Zellschwellung der Thrombozyten. Diese Zellschwellung läßt sich als veränderte Lichtabsorption photometrisch nachweisen.

Die berechnete Schwellungskonstante (RC-Wert) wurde für die Randomisierung herangezogen. Der RC-Wert wurde an den Thrombozyten der Probanden im Rahmen des physiologischen Praktikums erhoben.

2.6.2. PRA und Aldosteron

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Plasminogenaktivität (PRA) und der Aldosteronkonzentration im Plasma erfolgte schmerzfrei aus der mindestens 30 Minuten liegenden Flexüle, morgens zu einem definierten Zeitpunkt am liegenden Probanden. Sie wurde unter streng genormten Bedingungen immer von derselben Person, welche umfangreiche Kenntnisse in den Entnahme- und Umgangskriterien von Blutproben zur Hormonbestimmung besitzt, entnommen. Nach der Abnahme wurde das Blut sofort in einem Eis-Wasser-Gemisch gekühlt.

Da PRA und Aldosteron als Hormonsystem eine Einheit bilden, sind die einzuhaltenden Untersuchungsbedingungen für beide Bestimmungen ebenfalls einheitlich.

Die Uhrzeit ist besonders hinsichtlich der Aldosteronentnahme von Bedeutung, da die Aldosteronkonzentration, wie auch die anderer Hormone, einen ausgeprägten Tagesrhythmus aufweisen. Die Körperlage ist relevant, weil schon das Sitzen über die Orthostase zu einem sofortigen Anstieg beider Parameter, insbesondere aber der PRA führt. (120).

2.6.2.1. Bestimmung der Plasminogenaktivität

Die Plasminogenaktivität wurde am 1., 7., 14., 21., 27. und 35. Tag des Diätprogramms durchgeführt. Wobei der 1. und 21. Tag den Basiswerten, der 7. und 14. Tag Belastung 1 und Restriktion 1 und der 27. und 35. Tag Belastung und Restriktion 2 je nach Randomisierung entsprechen. (siehe Abb. 2.2)

Die Reninaktivität wurde mittels eines Angiotensin-I-Radioimmunoassays ermittelt. Der RIA mißt das durch Renin im Plasma der Probandenprobe aus Angiotensinogen freigesetzte Angiotensin I.

Das Prinzip dieses Radioimmunoassays basiert auf der Competition zwischen markiertem Angiotensin I und Angiotensin I aus der Probe oder aus dem Standard um eine begrenzte Zahl an die Röhrchenwand fixierter Antikörper. Nach

einer definierten Inkubationszeit bei 37 °C erfolgt die Messung der aus Angiotensinogen freigesetzten Menge Angiotensin I. Die weitere Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II muß dazu durch die Zugabe von EDTA und Kühlung des Plasmas auf 4 °C gehemmt werden. Als Leerwert für die Berechnung gilt die Angiotensin-I-Menge in der Probe, die bei 4 °C vorliegt. Die Menge des wandgebundenen markierten Angiotensin I im Testansatz ist umgekehrt proportional zu der Menge des freien Angiotensin I in der Probe. Als Trennmethode wurde die coated-Tube-Technik verwendet, bei der die Antikörper an der Röhreninnenfläche fixiert sind. Wie bereits erwähnt, ist es für die korrekte Bestimmung der PRA erforderlich, das Blut nach Entnahme sofort mit EDTA zu versetzen und auf ca. 4 °C zu kühlen. Dazu wurde das Blut in vorgekühlten Röhren mit EDTA als Antikoagulant gesammelt und schnellstmöglich bei 4°C zentrifugiert. Bis zur Bestimmung wurde das Plasma bei – 20°C gelagert. Heparin wurde nicht zur Gerinnungshemmung verwendet, da es die Angiotensin-I-Bindung hemmt. EDTA dagegen ist auch wegen seiner unterstützenden Wirkung auf die Hemmung des Converting Enzyms geeignet.

In der vorliegenden Studie kamen für die PRA Bestimmung die Testkits „Angiotensin I RIA“ der Firma SORIN BIOMEDICA; SALUGGIA-ITALY zur Anwendung. Die Sensitivität, bestimmt durch die Differenz von 2 Standardabweichungen zum Nullstandard, lag bei 0,13 ng/ml.

Zur Ermittlung der Intra- und Inter-Assayvariationskoeffizienten wurden verschiedene Probenpools unterschiedlicher Konzentration untersucht. Es wurden Inter-Assays-Variationskoeffizienten von 7,7 %, 8,1% und 11,5% (die Probenkonzentrationen betragen 2,6, 8,6 und 13,0 ng/ml/h) und Intra-Assays-Variationskoeffizienten von 7,4 %, 5,4% und 9,9% (Probenkonzentration 2,3, 8,8 und 13,5 ng/ml/h) ermittelt.

Der Referenzbereich der Plasmapreninaktivität hängt von der Körperposition ab und beträgt im Liegen zwischen 0,2 und 2,0 ng/ml/h. Durch Stimulation, beispielsweise stehend, kann es bis auf das 2- bis 4-fache ansteigen (1,5- 5,7 ng/ml/h)

2.6.2.2. Bestimmung der Aldosteronplasmakonzentration

Die Aldosteronbestimmung erfolgte am 1., 7., 14., 21., 27. und 35.Tag der Untersuchung. Für die Aldosteronbestimmung kamen in der vorliegenden Studie die Testkits „Aldosteron Radioimmunoassay Kit“ der Firma Sorin BIOMEDICA; SALLUGIA - ITALY zur Anwendung. Die Sensitivität lag bei 15 pg/ml.

Das Prinzip der Messung beruht auch hier auf der kompetitiven Bindung zwischen ¹²⁵I-markiertem Aldosteron und Aldosteron in Standards oder Proben, an einer limitierten Anzahl von Antikörperbindungsstellen.

Nach der Inkubationszeit ist die Menge des gebundenen markierten Aldosterons umgekehrt proportional zu der Menge unmarkierten Aldosterons in der Probe. Die Trennmethode basiert auf dem Gebrauch von antikörperbeschichteten Röhrchen, bei denen der Antikörper an der Röhrchenwand fixiert ist.

Verschiedene Probenpools mit unterschiedlichen Konzentrationen wurden zur Ermittlung der Intra- und Inter-Assayvariationskoeffizienten untersucht. Es wurde ein Intra-Assayvariationskoeffizient von 11,2 % und 8,2 % (Probenkonzentration 73 und 308 pg/ml) und ein Inter-Assayvariationskoeffizient von 17,7 %, 10,4 % und 6,6 % ermittelt (Probenkonzentrationen 73,2, 208,3 und 454,0 pg/ml).

Für die Aldosteronplasmakonzentration werden Normalwerte in Abhängigkeit von der Körperposition im Liegen zwischen 7,5 und 150 pg/ml angegeben, unter stimulierten Bedingungen, beispielsweise im Stehen kann sie das 2- bis 6-fache betragen. (35-300 pg/ml) (114).

2.6.3. Bestimmung der Natrium- und Kaliumausscheidung im 24-h-Urin

Die Messung der Natrium- und Kaliumausscheidung im 24-h-Sammelurin erfolgte mit ionensensitiven Elektroden. Dabei kam der AVL-Analysator 988-3 zur Anwendung. Ionensensitive Elektroden besitzen eine Membran, die nur für das spezifische Ion durchlässig ist und dadurch die Messung der Ionenkonzentration ermöglicht.

2.7. Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik wurde mit Hilfe des Softwareprogramms Microsoft Excel erstellt. Für die explorative statistische Auswertung der Daten wurde das Programm Statgraphics plus Version 7, USA angewendet.

Als statistische Entscheidung beim Vergleich innerhalb einer Gruppe (Paarvergleich) und zwischen den Gruppen kam der Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon zur Anwendung. Er liefert mehr Informationen über gepaarte Stichproben als der Vorzeichentest, da neben den Vorzeichen der Differenzen auch deren Beträge berücksichtigt werden.

Es handelt sich um einen parameterfreien Test, der von keiner Normalverteilung in der Gruppe ausgeht. Bei einer Gruppenstärke wie in der vorliegenden Arbeit ist davon auszugehen, daß sie nicht normal verteilt ist.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha < 5\%$ festgelegt, d.h. $p < 0,05$.

Für die Beschreibung der Korrelation zwischen PRA Aldosteron- und Natriumexkretion wurden unterschiedliche Kurvenmodelle geprüft.

Das Reziprok-x-Modell bringt für alle Meßgrößen die beste Anpassung und erscheint anhand der vorliegenden Daten geeignet zu sein.

Reziprok-x-Modell: $y = a + b/x$

Als weiteres Klassifikationsverfahren kam die Diskriminanzanalyse zur Anwendung. Die Diskriminanzanalyse ist ein Verfahren zur Trennung von Grup-

pen. Es werden Linearkombinationen der abhängigen Variablen gesucht, die eine maximale Unterscheidbarkeit der verglichenen Gruppen gewährleisten.

2.8. Erhebung der Familienanamnese

Die Erhebung der Familienanamnese erfolgte mittels Fragebogen und bei nicht eindeutigen Ergebnissen zusätzlich durch ein nachträgliches klärendes Gespräch mit den einzelnen Probanden. Konnte auch dadurch die hypertoniebezogene Familienanamnese nicht sicher geklärt werden, mußten diese Probanden von der Auswertung dieses Parameters ausgeschlossen werden. Wenn mindestens ein Elternteil einen arteriellen Hypertonus aufwies, war eine positive Familienanamnese gegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Probandencharakteristik

Es wurden 41 Probanden untersucht. Davon mußten 4 wegen mangelnder Compliance ausgeschlossen werden. Danach konnten 37 Probanden ausgewertet werden. Bei 2 Probanden wurde der gesamte Versuchsablauf nach 8 Monaten wiederholt, nur 1 Versuch ging in die Ergebnisse ein. Von den verbleibenden 35 Probanden durchliefen 3 Probanden die Diätphasen aus versuchstechnischen Gründen in gleicher Richtung (ohne cross over), so daß auch diese nicht ausgewertet werden konnten und letztlich die Ergebnisse von 32 Probanden zur Anwendung kamen.

Nach Analyse der Blutdruckmeßergebnisse am 1., 7., 14., 27. und 35. Tag erfolgte die Auswertung der diastolischen Blutdruckänderung. Diese Änderung des diastolischen Drucks unter Salzbelastung und Restriktionsbedingungen war dabei das Kriterium für die Zuordnung „salzsensitiv“ und „salzresistent“. Nachdem 11 Probanden aufgrund der Änderung des mittleren diastolischen Blutdruckes von mindestens 1 mmHg am Ende der Salzbelastung oder Restriktionsphase und der Reproduzierbarkeit dieser Blutdruckänderung als salzsensitiv charakterisiert wurden, verblieb eine Gruppe von 21 salzresistenten Probanden.



Abb.3.1. Verteilung Salzsensitiver (n=11) und Salzresistenter (n=21)

im Gesamtkollektiv (n=32)

Tab. 3.1. Probandencharakteristik

	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Größe in cm	BMI in kg/m ²
Gesamtkollektiv	23,7 ? 2,4	75,4 ? 9,3	179,4 ? 6,3	23,4 ? 2,3
Salzsensitive	22,8 ? 0,6	75,9 ? 10,0	178,7 ? 7,1	23,7 ? 2,5
Salzresistente	24,2 ? 2,8	75,2 ? 9,1	179,8 ? 6,0	23,2 ? 2,2
p-Signifikanz	0,07	0,96	0,6	0,9

In den in der o.g. Tabelle aufgeführten Basisbedingungen differieren die salzsensitiven und salzresistenten Probanden nicht signifikant voneinander, so daß es sich um ein gut vergleichbares Probandenkollektiv handelte.

Das durchschnittliche Alter betrug 23,7 ? 2,4 Jahre, wobei zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten kein signifikanter Unterschied bestand. Ebenso nicht signifikant voneinander unterschieden sich Gewicht, Größe und damit der BMI (mittlerer BMI 23,4 kg/m²). Der BMI lag nur geringfügig über der Grenze für Normalgewichtigkeit, die mit 23 kg/m² angegeben wird. (77)

Zusammenfassend ließen sich keine signifikanten Differenzen zwischen salzsensitiven und salzresistenten Probanden aufzeigen.

3.2. Gruppencharakteristik

Aufgrund der Heterogenität der Gruppe der Salzresistenten erfolgte eine erneute Einteilung dieser Probanden in zwei Gruppen: reproduzierbar Salzresistente und nicht reproduzierbar Salzresistente.

Diejenigen, welche in beiden Diätphasen (vor und nach dem cross over) auf den Wechsel von Salzbelastung und Salzrestriktion uneinheitlich, d.h. mal mit einem Anstieg und mal mit einem Abfall des diastolischen Blutdrucks reagierten, galten als nicht reproduzierbar salzresistent.

Diejenigen, die hingegen in beiden Diätphasen des Versuchsprogrammes mit einem unveränderten bzw. verringerten diastolischen Blutdruck auf Kochsalzbelastung reagierten, wurden als reproduzierbar salzresistent eingestuft.

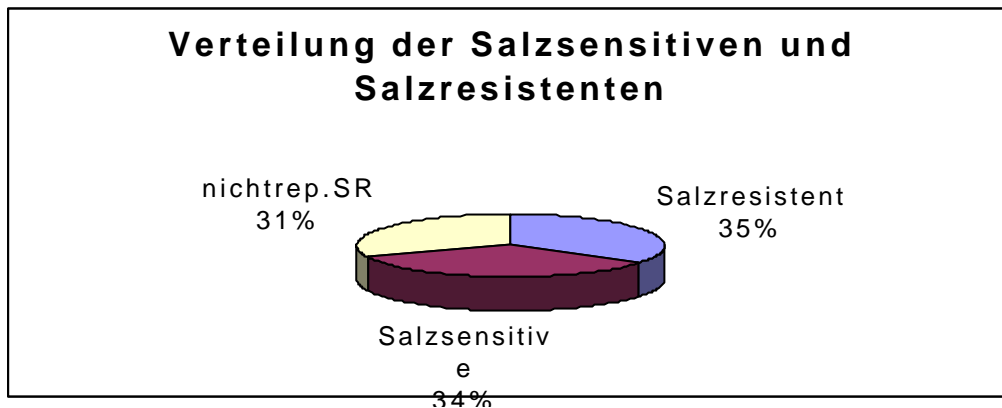


Abb.3.2. Gruppencharakteristik

salzsensitive Probanden	n = 11	blau
reproduzierbar salzresistente Probanden	n = 11	rot
nicht reproduzierbar salzresistente Probanden	n = 10	gelb

Tab. 3.2. Gruppencharakteristik

	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Größe in cm	BMI in kg/m ²
Salzsensitive n= 11	22,8 ? 0,6	75,9 ? 10,0	178,7 ? 7,1	23,7 ? 2,5
reproduzierbar Salzresistente n= 11	24,4 ? 3,7	73,4 ? 4,6	178,1 ? 6,2	23,1 ? 1,3
nichtreprod. Salz- resistente n= 10	23,9 ? 1,4	77,2 ? 12,3	181,8 ? 5,3	23,3 ? 2,9

3.3. Plasmareninaktivität

3.3.1. Plasmareninaktivität unter Salzbelastung und Restriktion

In die Auswertung der Plasmareninaktivitäten konnten, nach Eliminierung von Probanden mit nicht vollständig auswertbaren Daten, 7 salzsensitive , 10 re-

produzierbar salzresistente und 8 nicht reproduzierbar salzresistente Probanden eingehen. Die Mittelwerte und Mediane der Plasmareninaktivitäten unter Basisbedingungen, Restriktion und Kochsalzbelastung mit ihren Standardabweichungen werden in Tabelle 3.3. zusammenfassend dargestellt. Nicht vollständig auswertbare Daten sind auf fehlende und unplausible Meßergebnisse durch falsches Probenhandling zurückzuführen. Ursachen dafür können beispielsweise in der Nichteinhaltung der Kühlkette gesucht werden.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so kommt es unter Kochsalzrestriktion zu einem deutlichen Anstieg der Plasmareninaktivität und unter Kochsalzbelastung zu einem Abfall der PRA. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit erwartungsgemäß hohen Plasmareninaktivitäten bei Restriktion und Niedrigreninspiegeln bei Kochsalzbelastung. Die Ausgangswerte nach Ablauf des ersten Diätabschnitts, d.h. die PRA der Basis 2 ist in allen drei Gruppen höher als die PRA der Basis 1. Sie ist damit Ausdruck einer etwas geringeren Kochsalzaufnahme unter Basisbedingungen nach der wash out Phase.

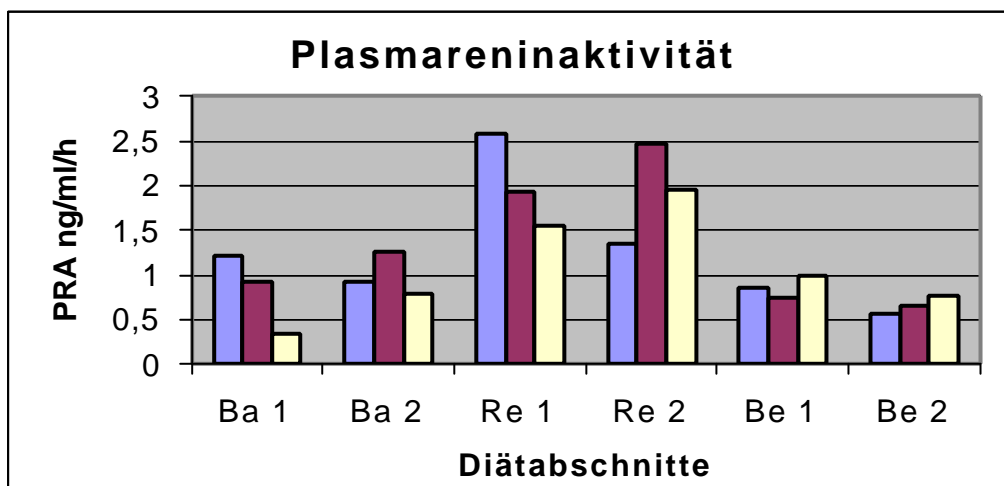


Abb. 3.3. PRA, vergleichende Darstellung: Salzsensitive-blau, reproduzierbar Salzresistente-rot, nicht reproduzierbar Salzresistente-gelb

Tab. 3.3. Plasmapareninaktivitäten (ng/ml/h) mit Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen in unterschiedlichen Diätabschnitten

		Salzsensitive n=7 ng/ml/h	Salzresistente n= 10 ng/ml/h	nicht reproduzierbar Salzresistente n=8 ng/ml/h
Basis 1	MW	0,93	1,10	0,60
Freie Kost	SD	0,53	0,58	0,62
	Median	1,22	0,92	0,34
Basis 2	MW	1,38	1,46	0,76
Freie Kost	SD	0,97	1,25	0,46
	Median	0,93	1,27	0,79
Restriktion 1 60 mmol/d	MW	2,89	2,07	2,24
	SD	1,4	0,63	1,59
	Median	2,59	1,93	1,54
	MW	1,78	2,52	1,98
Restriktion 2 60 mmol/d	SD	0,86	1,4	0,74
	Median	1,34	2,46	1,94
Belastung 1 260 mmol/d	MW	1,0	0,77	1,25
	SD	0,69	0,42	0,91
	Median	0,85	0,75	1,0
	MW	0,8	0,68	0,89
Belastung 2 260 mmol/d	SD	0,77	0,43	0,62
	Median	0,56	0,65	0,77

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.3.2. Vergleich der Plasminogenaktivitäten bei unterschiedlicher Kostform innerhalb der Gruppe

Tab. 3.4. PRA in der Gruppe der Salzsensitiven bei unterschiedlicher Kochsalzzufuhr - statistischer Vergleich der analogen Diätphasen durch Darstellung der p-Werte

Salzsensitive	Basis 2	Restriktion 2	Belastung 2
Basis 1	0,6726		
Restriktion 1		0,0519	
Belastung 1			0,2718

Tab. 3.5. PRA in der Gruppe der reproduzierbar Salzresistenten bei unterschiedlicher Kochsalzzufuhr - statistischer Vergleich der analogen Diätphasen durch Darstellung der p-Werte

Salzresistente	Basis 2	Restriktion 2	Belastung 2
Basis 1	0,540815		
Restriktion 1		1,0	
Belastung 1			0,683477

Tab.3.6. PRA aller salzresistenten Probanden bei unterschiedlicher Kochsalzzufuhr - statistischer Vergleich der analogen Diätphasen durch Darstellung der p-Werte

alle Salzresistenten	Basis 2	Restriktion 2	Belastung 2
Basis 1	0,459028		
Restriktion 1		1,0	
Belastung 1			0,407976

Der statistische Vergleich der Plasmoreninaktivitäten in den analogen Diätphasen der Salzsensitiven und Salzresistenten weist keine signifikanten Unterschiede auf .

Dabei kamen nur die Phasen (Basis 1 – Basis 2; Restriktion 1–Restriktion 2; Belastung 1 – Belastung 2) in die Auswertung. Der Vergleich von Belastungsphasen und Restriktion ist wenig sinnvoll, da diese Parameter im Sinne der bereits dargelegten Regulationsmechanismen deutlich divergieren müssen.

3.3.3. Vergleich der Plasmoreninaktivitäten zwischen den Gruppen bei unterschiedlichen Kostformen

Tab.3.7. PRA der Salzsensitiven verglichen mit den reproduzierbar Salzresistenten in den Diätphasen - statistischer Vergleich

	Salzsensitive n= 7	Salzresistente n= 10	p-Werte
	ng/ml/h	ng/ml/h	
Basis 1	1,22	0,91	0,9221
Basis 2	0,93	1,26	0,5258
Restriktion 1	2,59	1,925	0,1876
Restriktion 2	1,34	2,455	0,3538
Belastung 1	0,85	0,745	0,5914
Belastung 2	0,56	0,645	0,961

Tab.3.8. PRA Salzsensitiver verglichen mit den nicht reproduzierbar
Salzresistenten in den Diätphasen - statistischer Vergleich

	Salzsensitive n= 7 ng/ml/h	nicht reproduzierbar Salzresistente n= 8 ng/ml/h	p-Werte
Basis 1	1,22	0,34	0,271
Basis 2	0,93	0,79	0,451
Restriktion 1	2,59	1,535	0,417
Restriktion 2	1,34	1,94	0,862
Belastung 1	0,85	0,995	0,862
Belastung 2	0,56	0,765	0,685

Tab. 3.9. PRA Salzsensitiver verglichen mit allen Salzresistenten in den
Diätabschnitten

	Salzsensitive n= 7 ng/ml/h	alle Salzresistenten n= 18 ng/ml/h	p-Werte
Basis 1	1,22	0,72	0,628
Basis 2	0,93	1,085	0,976
Restriktion 1	2,59	1,81	0,204
Restriktion 2	1,34	2,32	0,486
Belastung 1	0,85	0,855	0,832
Belastung 2	0,56	0,685	0,785

Zusammenfassend kann gesagt werden:

Bei der vergleichenden Analyse zwischen Salzsensitiven und reproduzierbar Salzresistenten zeigten sich sowohl in den Diätabschnitten als auch unter Basisbedingungen keine signifikanten Unterschiede. Der Vergleich der Plasmareninaktivitäten salzsensitiver Probanden mit der Gruppe der nicht reproduzierbar Salzresistenten blieb ebenfalls ohne signifikante Differenz.

3.3.4. Stimulierbarkeit der Plasmapareninaktivität

Zur Bewertung der Reagibilität des RAAS wurde die Differenz der Plasmapareninaktivität zwischen Salzbelastung und Restriktion in den einzelnen Gruppen berechnet und miteinander verglichen. Bei den von uns untersuchten Normotensiven konnten auch im Hinblick auf die Reagibilität der Plasmapareninaktivität zwischen Belastung und Restriktion keine Unterschiede zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten gefunden werden.

Tab. 3.10. Stimulierbarkeit der PRA (PRA in ng/ml/h) anhand der Differenzen

		Salzsensitive	Salzresistente	nicht rep. Salzresistente
Restriktion 1 – Belastung 1	MW	1,89	1,30	0,99
	Median	1,74	1,18	0,54
Restriktion 2 – Belastung 2	MW	0,98	1,84	1,09
	Median	0,78	1,81	1,17

3.4. Plasmaaldosteron

3.4.1. Plasmaaldosteronkonzentration unter Salzbelastung und Restriktion

In die Auswertung der Plasmaaldosteronkonzentrationen konnten 11 salzsensitive, 11 reproduzierbar salzresistente und 10 nicht reproduzierbar salzresistente Probanden eingehen.

Unter Salzbelastung fällt der Plasmaaldosteronspiegel ab, um bei Kochsalzrestriktion anzusteigen. Diese physiologische Dynamik der Plasmaaldosteronspiegel konnte in den vorliegenden Ergebnissen beobachtet werden. Die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen, sowie die Medianwerte der unterschiedlichen Diätabschnitte werden in Tab. 3.4. zusammenfassend dargestellt. Die Werte der Belastung 1 sind im Vergleich zur Basis 1 bei den Salzsensitiven höher, so daß die Salzaufnahme unter Basisbedingungen wahrscheinlich über der der Belastung lag.

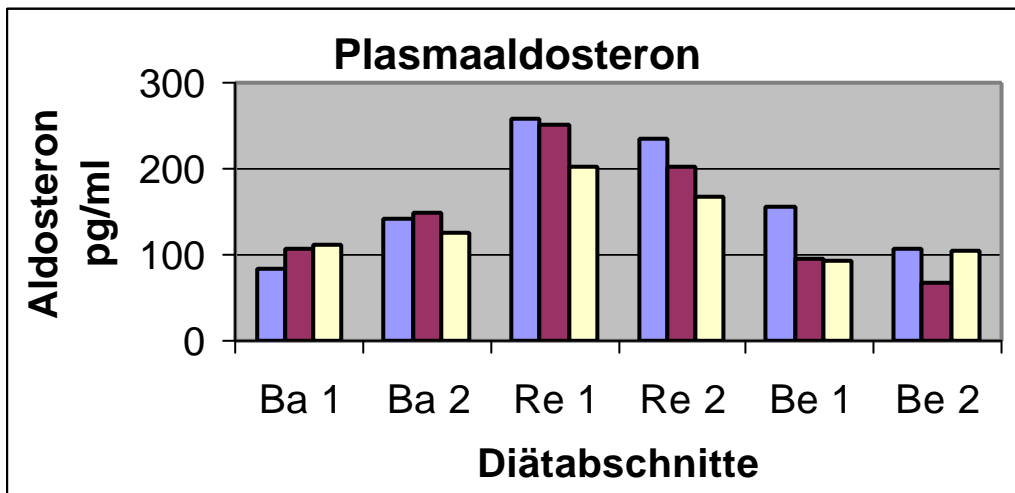


Abb.3.4. Plasmaaldosteron - vergleichende Darstellung

Salzsensitive -	blau
reproduzierbar Salzresistente -	rot
nicht rep. Salzresistente -	gelb

Tab. 3.11. Aldosteronplasmakonzentration

Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung(SD) in den einzelnen Diätphasen, sowie Medianwerte

		Salzsensitive n=11 pg/ml	Salzresistente n= 11 pg/ml	nicht reproduzierbar Salzresistente n=10 pg/ml
Basis 1 Freie Kost	MW	95,9	124,74	109,14
	SD	49,57	62,66	45,62
	Median	85,3	107,6	112,3
Basis 2 Freie Kost	MW	141,01	155,67	123,04
	SD	110,15	98,54	67,53
	Median	143,4	149,8	127,3
Restriktion 1 60 mmol/d	MW	270,39	252,41	205,24
	SD	125,88	94,2	101,31
	Median	259,4	250,5	202,75
Restriktion 2 60 mmol/d	MW	194,43	231,52	203,33
	SD	102,12	69,79	141,04
	Median	234	203,1	167,8
Belastung 1 260 mmol/d	MW	124,33	99,94	134,78
	SD	66,06	60,51	104,28
	Median	156	97,1	95,1
Belastung 2 260 mmol/d	MW	105,58	93,1	98,87
	SD	50,33	76,94	50,77
	Median	107,7	67,6	105,45

Vergleich des Plasmaaldosterons innerhalb der Gruppen in unterschiedlichen Kostformen

Tab.3.12. Signifikanztestung des Aldosterons in der Gruppe der Salzsensitiven in vergleichbaren Diätphasen, signifikante p-Werte grau hinterlegt

Salzsensitive	Basis 2	Restriktion 2	Belastung 2
Basis 1	0,2664		
Restriktion 1		0,0454	
Belastung 1			0,02664

Tab.3.13. Signifikanztestung des Aldosterons in der Gruppe der reproduzierbar Salzresistenten in vergleichbaren Diätphasen

Salzresistente	Basis 2	Restriktion 2	Belastung 2
Basis 1	0,327824		
Restriktion 1		0,624832	
Belastung 1			0,755654

Tab. 3.14. Signifikanztestung des Aldosterons in der Gruppe aller Salzresistenten in vergleichbaren Diätphasen

alle Salzresistenten	Basis 2	Restriktion 2	Belastung 2
Basis 1	0,356972		
Restriktion 1		0,70221	
Belastung 1			0,384877

Der statistische Vergleich der Aldosteronwerte in den analogen Diätphasen zeigt nur in der Gruppe der Salzsensitiven einen statistisch signifikanten Unterschied. (siehe Tab. 3.4.2.1.)

In der Gruppe der Salzsensitiven unterscheiden sich die erste Restriktionsphase signifikant von der Restriktionsphase 2.

Dabei gingen wiederum nur die analogen Diätphasen in die Betrachtung ein. Ein Vergleich von Kochsalzbelastung und Restriktion ist für unsere Fragestellung nicht primär von Bedeutung. Auf Grund der erwähnten Regulationsmechanismen ist eine deutliche Differenz und ein signifikanter Unterschied zwischen Kochsalzrestriktion und Belastung durchaus zu erwarten.

Auffällig ist, daß die Basiswerte, insbesondere die Basis 1 der salzsensitiven Probanden, unter den Aldosteronspiegeln der Belastung liegen. Es liegt die Vermutung nahe, daß unter Basisbedingungen höhere Salzmengen aufgenommen wurden als unter Salzbelastung.

3.2.3. Vergleich des Plasmaaldosterons zwischen den Gruppen in unterschiedlichen Kostformen

Tab.3.15. Aldosteronvergleich anhand der p-Werte zwischen Salzsensitiven und reproduzierbar Salzresistenten in den Diätphasen analoger NaCl-Aufnahme

	Salzsensitive n= 11	Salzresistente n= 11	p-Werte
	pg/ml	pg/ml	
Basis 1	85,3	107,6	0,2121
Basis 2	143,3	149,8	0,6935
Restriktion 1	259,4	250,5	0,7928
Restriktion 2	234,0	203,1	0,5993
Belastung 1	156,0	97,1	0,2784
Belastung 2	107,7	67,6	0,3933

Tab. 3.16. Aldosteronvergleich anhand der p-Werte zwischen Salzsensitiven und nicht reproduzierbar Salzresistenten in den Diätphasen analoger NaCl-Aufnahme

	Salzsensitive n= 11 pg/ml	nicht reproduzierbar Salzresistente n= 10 pg/ml	p-Werte
Basis 1	85,3	112,3	0,3417
Basis 2	143,3	127,3	0,6725
Restriktion 1	259,4	202,75	0,2117
Restriktion 2	234,0	167,8	0,9316
Belastung 1	156,0	95,1	0,9158
Belastung 2	107,7	105,45	0,8053

Tab. 3.17. Aldosteronvergleich anhand der p-Werte zwischen Salzsensitiven und allen Salzresistenten in den Diätphasen analoger NaCl-Aufnahme

	Salzsensitive n= 11 pg/ml	alle Salzresistenten n= 21 pg/ml	p-Werte
Basis 1	85,3	107,6	0,190
Basis 2	143,3	131,5	0,984
Restriktion 1	259,4	232,8	0,382
Restriktion 2	234,0	192,8	0,781
Belastung 1	156,0	97,1	0,565
Belastung 2	107,7	96,9	0,499

Statistisch bestanden sowohl während der Restriktion als auch unter Belastungs- und Basisbedingungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer Plasmaaldosteronkonzentrationen.

3.5.4. Stimulierbarkeit des Aldosterons

Um die Reagibilität des RAAS zu beurteilen, wurde wie bei der PRA die Differenz des Plasmaaldosterons zwischen Restriktion und Belastung in den einzelnen Gruppen ermittelt und verglichen. Zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten konnte kein Unterschied in der Stimulierbarkeit des Aldosterons aufgezeigt werden.

Tab. 3.18. Stimulierbarkeit Aldosteron (in pg/ml) anhand der Differenzen

		Salzsensitive	Salzresistente	nicht rep. Salzresistente
Restriktion 1 – Belastung 1	MW	146,06	152,47	70,46
	Median	103,4	108,4	107,65
Restriktion 2 – Belastung 2	MW	88,85	138,51	104,46
	Median	126,3	135,5	62,35

3.5. Natriumexkretion

3.5.1. Natriumexkretion in den Gruppen

Die Natriumausscheidung wurde in den Diätphasen täglich im 24-h-Sammelurin bestimmt. Unter Basisbedingungen, d.h. am 1. und 21. Tag wurde ebenfalls die Na-Exkretion im 24-h-Urin bestimmt. Es handelt sich dabei nur um einen Einzelwert am letzten Tag einer Phase mit freier Kost, so daß dieser lediglich als Orientierung für die Natriumbilanz unter Basisbedingungen angesehen werden kann.

Aufgrund täglicher Schwankungen der Kochsalzaufnahme erfolgte die Berechnung der Natriumexkretion aus den letzten 4 Tagen der jeweiligen Diätphase, d.h. nach Erreichen eines steady state zwischen Na⁺ Aufnahme und Na⁺-Exkretion.

Diese Mittelwerte waren die Grundlage für die Auswertung innerhalb der Gruppen und für die Darstellung des Verhältnisses zur Plasminreninaktivität und Plasmaaldosteronkonzentration.

Tab. 3.19. Natriumexkretion in mmol/d aus den letzten 4 Tagen der einzelnen Diätabschnitte errechnete Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen. Basiswerte entsprechen den Einzelwerten vom 1. und 21.Tag

Neu	<i>Alle Probanden</i>		<i>Salzsensitive</i>		<i>Salzresistente</i>		<i>Nicht rep. Salzresistente</i>	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Basis 1	160,93	79,63	176,64	71,07	112,18	63,40	197,3	84,13
Basis 2	154,59	86,50	161,82	107,8	142,82	68,15	159,6	86,22
Restriktion 1	49,62	20,58	61,29	25,69	45,23	18,07	49,62	20,58
Restriktion 2	62,13	35,23	67,56	38,50	51,11	24,17	62,13	35,23
Belastung 1	260,62	70,09	302,11	57,82	256,78	31,02	264,29	70,09
Belastung 2	260,62	76,39	291,12	77,44	237,52	35,85	260,62	76,39
Summe	166,03	116,68	180,52	128,38	147,66	104,47	172,99	118,75

3.5.2. Natriumexkretion in unterschiedlichen Diätphasen

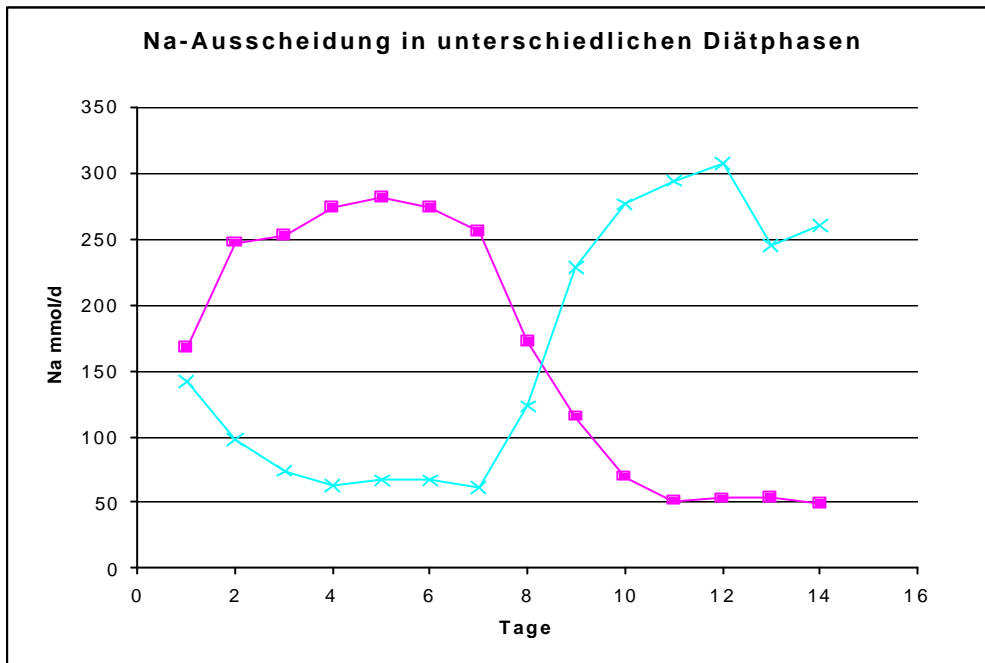


Abb.3.5. Natriumausscheidung in unterschiedlichen Diätphasen

Blaue Linie - Diätreihenfolge II $Ba_1 - Re_1 - Be_1$ 1 -14 Tag

Diätreihenfolge I $Ba_2 - Re_2 - Be_2$ 21-35 Tag

Rote Linie - Diätreihenfolge II $Ba_2 - Be_2 - Re_2$ 21-35 Tag

Diätreihenfolge I $Ba_1 - Be_1 - Re_1$ 1 -14 Tag

Die oben dargestellte Abbildung zeigt die Natriumausscheidung in den beiden Diätreihenfolgen durch Übereinanderlegen der Natriumexkretionswerte der entsprechenden Diätabschnitte. Dabei entspricht die blaue Linie in der Kostform II dem 1. bis 14. Tag und in der Kostform I dem 21. bis 35. Tag, der Diätreihenfolge Basis – Restriktion – Belastung.

In Analogie dazu entspricht die rote Linie in der Kostform I Tag 1. bis 14. und in der Kostform II Tag 21. bis 35. und entspricht der Diätreihenfolge Basis – Belastung - Restriktion.

3.5.3. Abhängigkeit der Plasmareninaktivität von der Natriumexkretion

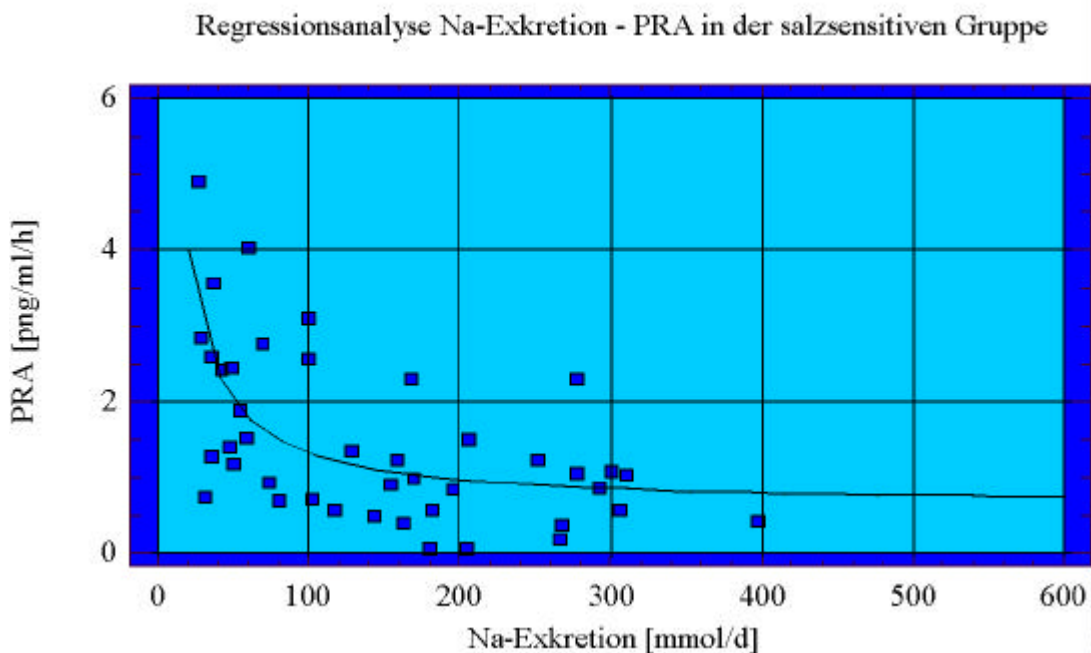


Abb. 3.5.1.1. Verhältnis der PRA zur Natriumexkretion bei Salzsensitiven

Im Sinne der dargelegten Regulationsmechanismen des RAAS muß es einen Zusammenhang zwischen Na^+ Exkretion und PRA und Na^+ Exkretion und Aldosteron geben. Es bestand die Überlegung, daß dieser Zusammenhang in den 3 Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sein könnte. Deshalb wurde eine einfache Regressionsanalyse zwischen den betreffenden Parametern durchgeführt.

Die Abbildung 3.5.1.1. zeigt die Plasmareninaktivität Salzsensitiver im Verhältnis zur Natriumausscheidung. Anhand der vorliegenden Daten und nach Prüfung mehrerer Kurvenmodelle erscheint zur Beschreibung der Beziehung zwischen Plasmareninaktivität und Na-Exkretion das Reziprok-x-Modell am besten geeignet zu sein.

Reziprok-x-Modell: $y = a + b/x$

Da der p-Wert niedriger als 0,01 ist, gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PRA und Na-Exkretion mit einer Zuverlässigkeit von 99%.

Korrelationskoeffizient = 0,61

R-Quadrat = 37,42 %

Standardfehler = 0,89

$PRA = 0,61 + 70,59 / Na \text{ Exkretion}$

Das R-Quadrat zeigt statistisch, daß das Modell geeignet ist 37,42 % der Variabilität der PRA zu begründen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,61 und zeigt eine mäßig starke Beziehung zwischen den Variablen PRA und Na-Exkretion bei Salzsensitiven.

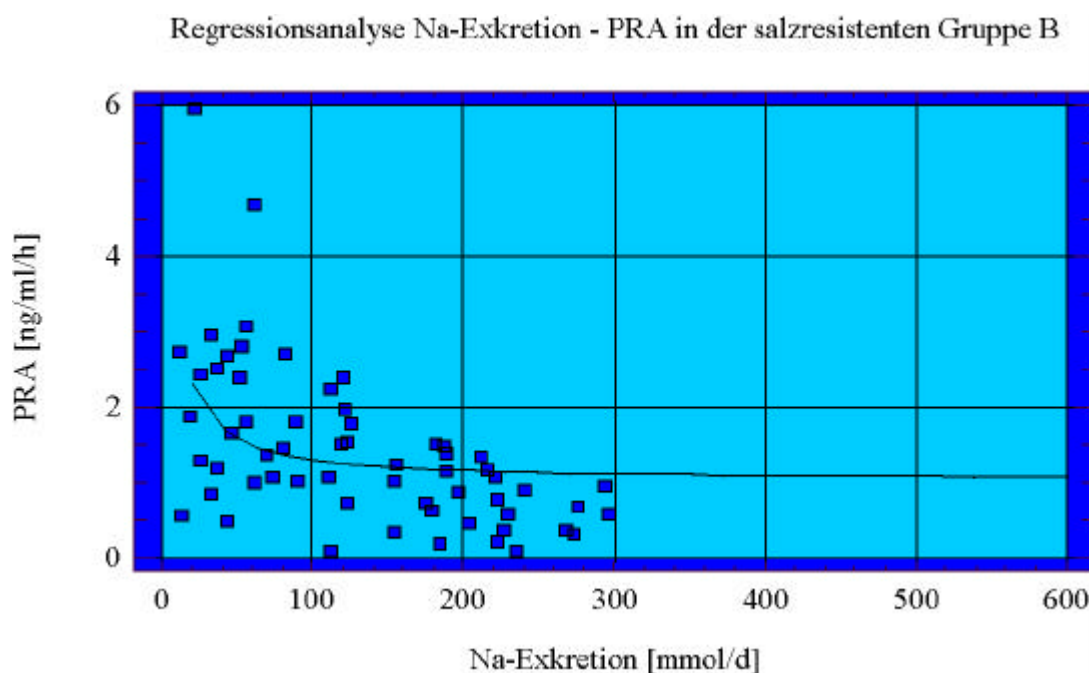


Abb. 3.5.1.2. PRA im Verhältnis zur Na-Exkretion bei reproduzierbar Salzresistenten

Reziprok -x- Modell: $y = a + b/x$

Korrelationskoeffizient = 0,41

R- Quadrat = 16,83 %

Standardfehler = 0,99

$PRA = 1,03 + 26,67 / Na\text{-Exkretion}$

Das R- Quadrat zeigt statistisch, daß das Modell geeignet ist 16,83 % der

Variabilität der PRA zu begründen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,41 und beinhaltet eine relativ schwache Beziehung zwischen den Variablen PRA und Na- Exkretion bei Salzresistenten.

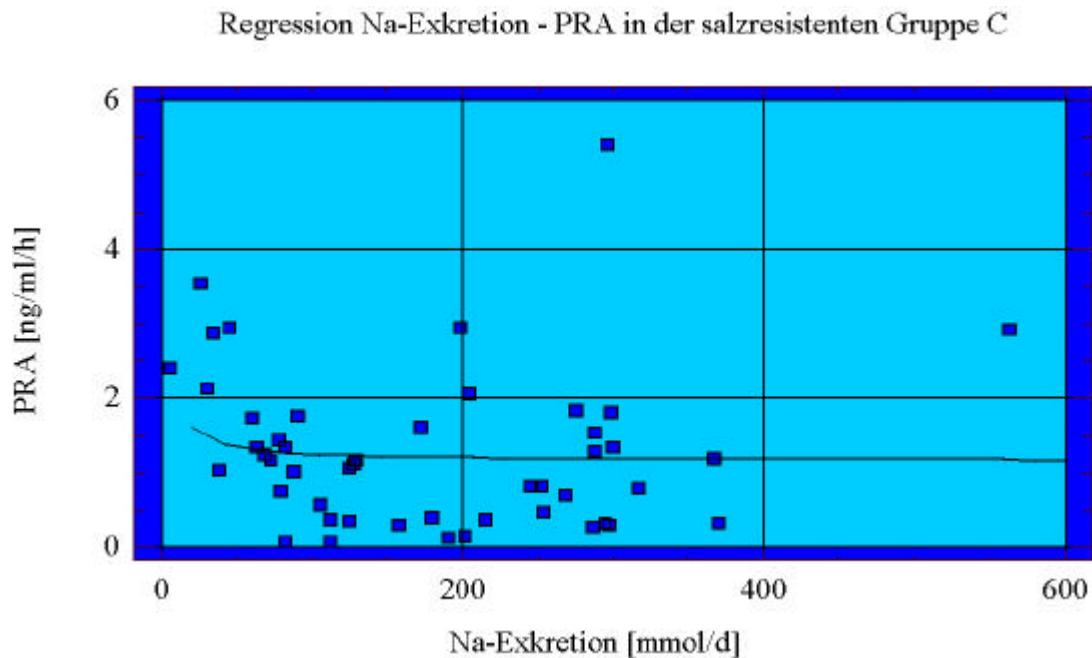


Abb. 3.5.1.3. Verhältnis der PRA zur Na-Exkretion bei nicht reproduzierbar Salzresistenten

Reziprok-x-Modell : $y = a + b/x$

Korrelationskoeffizient = 0,24

R-Quadrat = 6,14 %

Standardfehler = 1,04

$PRA = 1,16 + 9,16 / Na\text{-Exkretion}$

Das R-Quadrat zeigt statistisch, daß das Modell geeignet ist um 6,1 % der Variabilität der PRA zu erklären. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,24 und indiziert eine relativ schwache Beziehung zwischen den Variablen PRA und Na-Exkretion bei nicht reproduzierbar Salzresistenten.

3.5.4. Abhängigkeit der Aldosteronplasmakonzentration von der Natriumexkretion

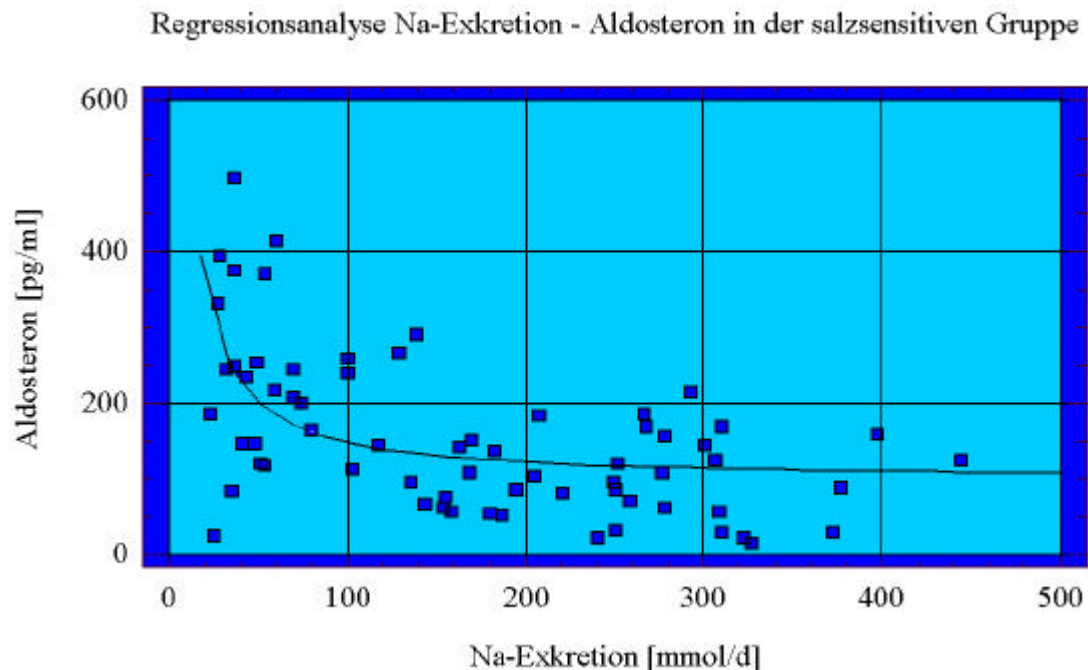


Abb. 3.5.2.1 Verhältnis Aldosteron zur Na- Exkretion bei Salzsensitiven

Die o.g. Abbildung zeigt die Aldosteronplasmakonzentration im Verhältnis zur Natriumausscheidung. Anhand der vorliegenden Daten, und nach Prüfung mehrerer Kurvenmodelle, erscheint zur Beschreibung der Beziehung zwischen Aldosteron und Na- Exkretion das Reziprok x-Modell geeignet.

Reziprok-x-Modell: $y = a + b/x$

Der p-Wert ist niedriger als 0,01, deshalb besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Aldosteron und Na-Exkretion.

Korrelationskoeffizient = 0,52, R- Quadrat = 26,79 %

Standardfehler = 90,68

Aldosteron = $96,63 + 5160,39 / \text{Na-Exkretion}$

Das R-Quadrat zeigt statistisch, daß das Modell geeignet ist 26,79 % der Variabilität des Aldosterons zu begründen. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,52 und zeigt eine mäßig starke Beziehung zwischen den Variablen Aldosteron und Na-Exkretion bei Salzsensitiven.

Regressionsanalyse Na-Exkretion - Aldosteron in der salzresistenten Gruppe B

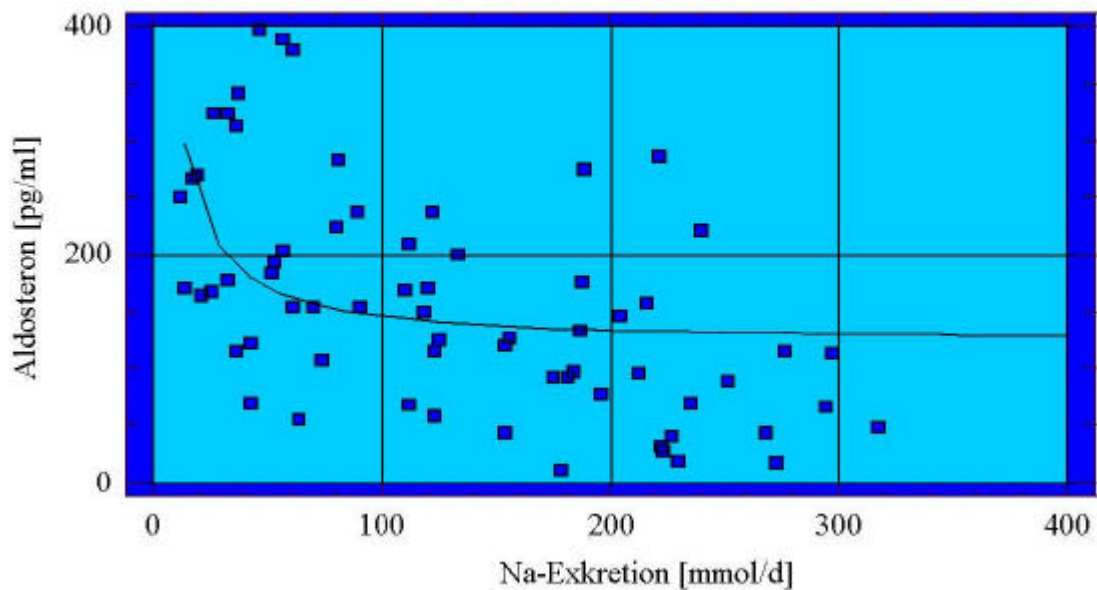


Abb. 3.5.2.2. Verhältnis zwischen Aldosteron und Na-Exkretion reproduzierbar Salzresistenter

Reziprok-x-Modell: $y = a + b/x$

Korrelationskoeffizient = 0,42

R-Quadrat = 17,47%

Standardfehler = 89,61

Aldosteron = $122,17 + 2412,24 / \text{Na-Exkretion}$

Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,42 und deutet auf eine relativ schwache Beziehung zwischen den Variablen Aldosteron und Na-Exkretion bei Salzresistenten hin.

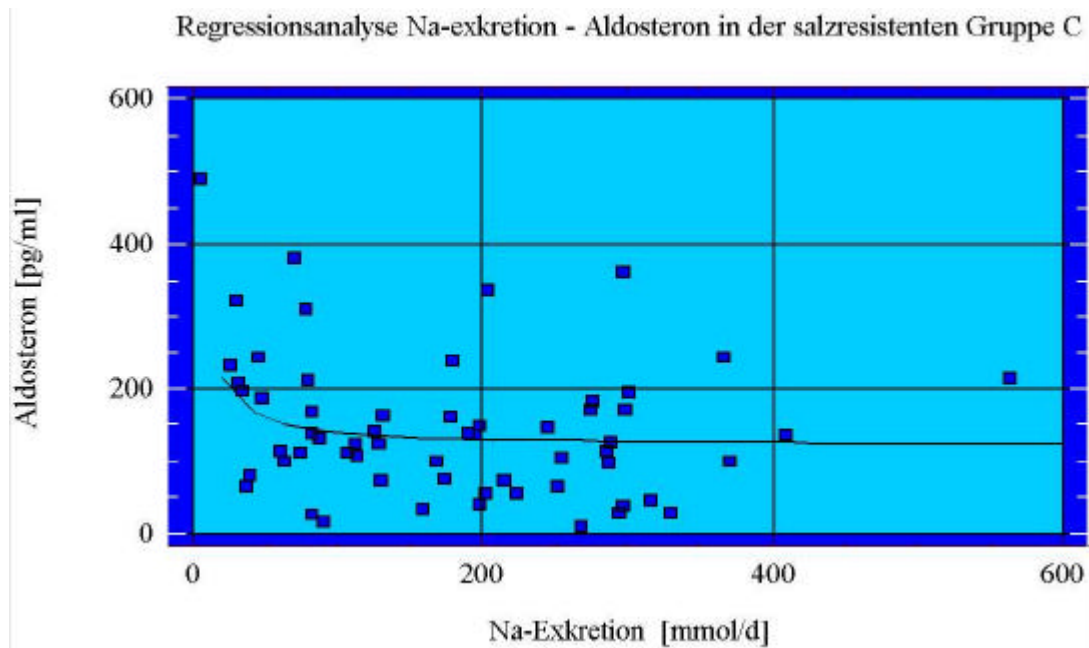


Abb.3.5.2.3. Verhältnis Aldosteron zur Na-Exkretion bei nichtreproduzierbar Salzresistenten

Reziprok-x- Modell: $y = a + b/x$

Korrelationskoeffizient = 0,52

R- Quadrat = 27,1 %

Standardfehler = 84,05

Aldosteron = $120,69 + 1951,74 / \text{Na- Exkretion}$

Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,52 und deutet auf eine mäßig starke Beziehung zwischen den Variablen Aldosteron und Na- Exkretion bei nicht reproduzierbar Salzresistenten hin.

3.8. Diskriminanzanalyse

Die Diskriminanzanalyse ist ein Klassifikationsverfahren, um zu belegen, wie gut die untersuchten Probanden zu den diskriminanzanalytisch ermittelten Gruppen passen. Es sollte überprüft werden, ob die untersuchten und bereits mit Hilfe der Reaktion des diastolischen Blutdrucks, klassifizierten Probanden mit den durch die Diskriminanzanalyse gebildeten Gruppen übereinstimmen. Es wurden die Gewichte für die abhängigen Variablen ermittelt, die zu einer maximalen Trennung der untersuchten Gruppen führt. Ein Indikator für die Güte der Trennung war das Ausmaß, in dem sich die Verteilung der Meßwerte überschneidet. So sind 2 Gruppen um so deutlicher voneinander verschieden, je kleiner ihr Überschneidungsbereich ist.

Alle Werte der Plasmoreninaktivitäten, der Aldosteronplasmakonzentrationen und Natriumexkretionswerte wurden diskriminanzanalytisch verglichen. Aufgrund der ermittelten Diskriminanzfaktoren ließen sich die untersuchten Probanden anhand der PRA bei Restriktion 1 und der PRA bei Restriktion 2, sowie der Aldosteronwerte der Belastung 2 als auch der Natriumexkretion der Basis 2 in Salzsensitive und Salzresistente trennen.

Lediglich bei 2 Probanden erfolgte die Zuordnung durch die neue Klassifikation nicht in die ursprüngliche Gruppe „salzresistent“ und „salzsensitiv“.

Die Diskriminanzanalyse mittels PRA, Aldosteron und Natriumexkretion erbrachte eine Übereinstimmung von 93,75 %. Diese Analyse beweist, daß das ursprünglich gewählte Trennmaß (die Änderung des diastolischen Blutdrucks) ein gut gewähltes Trennkriterium darstellt.

3.9. Familienanamnese

In der Annahme einer genetischen Disposition der essentiellen Hypertonie wurden die Probanden nach dem Auftreten von Hochdruckerkrankungen in der Familie befragt.

Als positive hypertoniebezogene Familienanamnese galt dabei das Auftreten eines arteriellen Hypertonus bei mindestens einem Elternteil.

Bei 12 Probanden konnte eine positive Familienanamnese erhoben werden. 19 Probanden zeigten keine belastete Familienanamnese. Allerdings konnten 4 der Befragten keine eindeutigen Angaben machen.

Alle 11 salzsensitiven Probanden konnten konkrete Aussagen zur familiären Belastung durch Hypertonie treffen.

So ist in 7 Fällen mindestens ein Elternteil hyperton. Die verbleibenden 4 sind normoton.

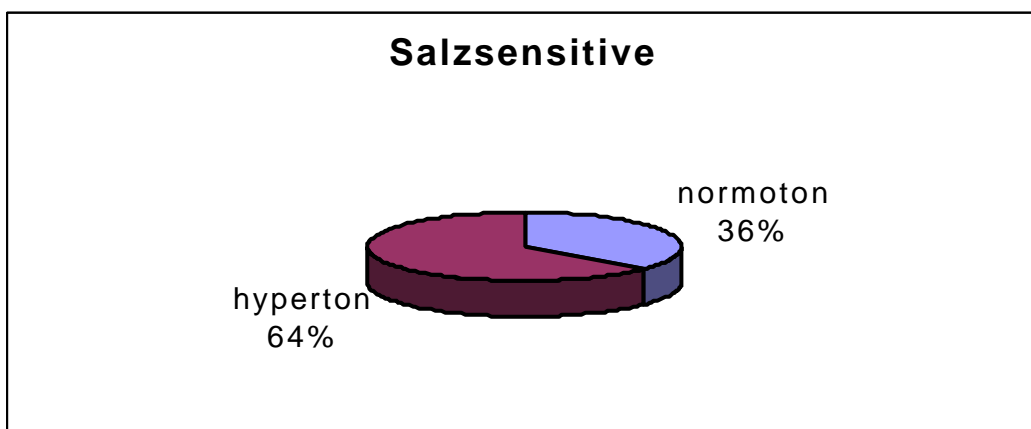


Abb.3.12. Salzsensitive mit positiver Familienanamnese (rot)

In der Gruppe der Salzresistenten konnte in 4 Fällen das Auftreten einer Hochdruckerkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden. 5 Probanden wiesen eine positive Familienanamnese auf, 15 Probanden dagegen eine negative. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 20,8 % Salzresistenter mit positiver, hypertoniebezogener Familienanamnese.

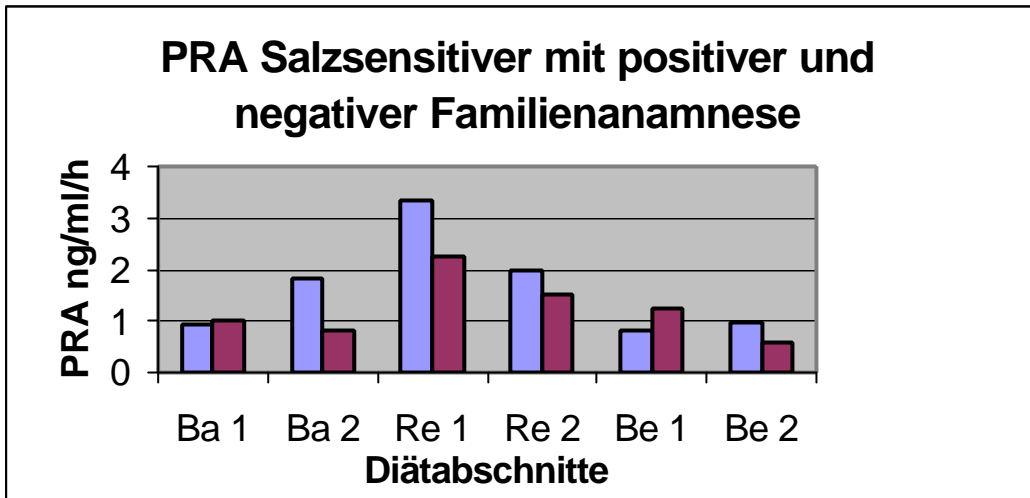


Abb. 3.13. PRA Salzsensitiver mit positiver und negativer Familienanamnese

Salzsensitive mit positiver Familienanamnese blau n= 4

Salzsensitive mit negativer Familienanamnese rot n= 3

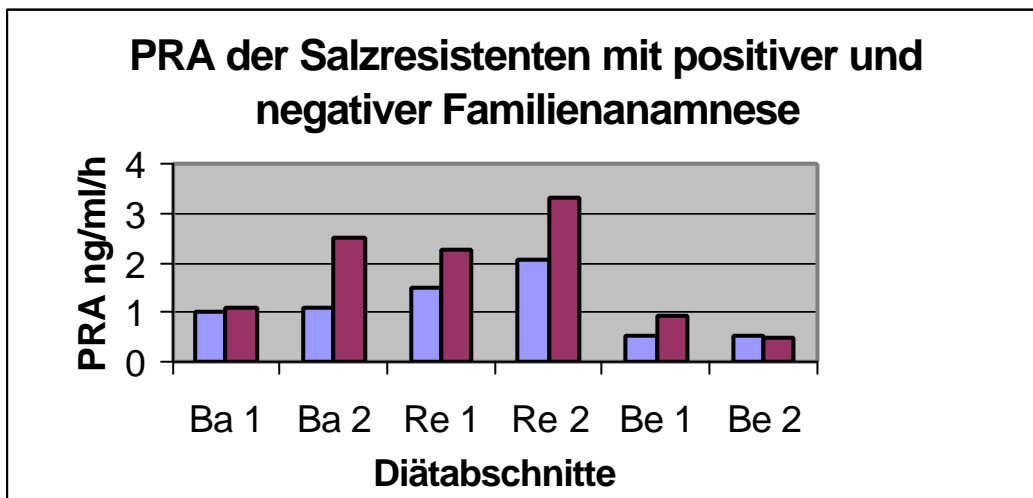


Abb. 3.14. PRA Salzresistenter mit positiver und negativer Familienanamnese

Salzresistente mit positiver Familienanamnese blau n= 5

Salzresistente mit negativer Familienanamnese rot n= 15

4. Diskussion

4.1. Bedeutung der Kochsalzreduktion bei Herz- Kreislauferkrankungen

Die Bedeutung des Kochsalzes mit seiner therapeutischen und präventiven Konsequenz für den Hypertonus wird seit langem kontrovers diskutiert.

Der Hypertonus, als wichtigster Risikofaktor der Herzkreislauferkrankungen, ist für mehr als 50 % aller Todesfälle in den Industrienationen ursächlich mitverantwortlich.

In den 80er Jahren wurde eine generelle Salzreduktion zur Behandlung und Prävention des Hypertonus favorisiert.

In erster Linie sind es epidemiologische Daten, von Dahl schon in den 60er Jahren veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruck zeigen (87).

Die große epidemiologische Studie Intersalt, in der der Zusammenhang zwischen Na-Exkretion und Blutdruckhöhe in unterschiedlichsten Regionen untersucht wurde, konnte diesen Zusammenhang nicht eindeutig belegen.

In den frühen 90er Jahren haben Arbeiten von Law et al. (59) gezeigt, daß ein niedriger Salzkonsum eine um 26% verminderte Schlaganfallinzidenz und eine um 15% verminderte Myokardinfarktinzidenz aufweisen.

Eine Blutdrucksenkung durch Kochsalzreduktion fanden Cutler et al. (10). Bei Hypertonikern bewirkte die Kochsalzreduktion eine Blutdrucksenkung von 5mm Hg systolisch und 3 mmHg diastolisch und bei Normotonikern einen Abfall von 3 mmHg systolisch und 2 mmHg diastolisch. Die Metaanalyse von Midgley et al. (75) wies nach, daß eine Reduktion um 100 mmol NaCl bei Hypertonikern eine Druckminderung von 4mmHg systolisch und 1 mmHg diastolisch bewirkt, wogegen bei Normotonen nur 1mmHg systolisch und 1 mmHg diastolisch zu verzeichnen ist.

In den letzten Jahren ist jedoch die prinzipielle, bevölkerungsweite Kochsalzreduktion in die Kritik geraten. Es gibt zahlreiche Studien, die nachteilige Effekte

einer Kochsalzreduktion gezeigt haben und eine generelle Kochsalzreduktion scharf kritisieren. Ely et al. (19) fanden, daß eine starke Kochsalzreduktion zu einer Erhöhung der sympathischen Aktivität und erhöhter Renin- und Aldosteronfreisetzung führt. Weder et al. (118) sahen bei Salzrestriktion eine generell gegenteilige Wirkung auf die Risikofaktoren der kardiovaskulären Erkrankungen, mit einem signifikanten Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterols, der Blutviskosität, des Noradrenalins, des Nüchternplasmainsulins und des Glukoseinsulinquotienten.

Shama et al. (100) zeigten bei Salzresistenten durch Kochsalzreduktion eine Verschlechterung der Glukosetoleranz.

Dieser potentiell gegenteilige Effekt von Salzrestriktion auf das Risikofaktorenprofil kardiovaskulärer Erkrankungen zeigt, daß eine radikale Reduktion der diätetischen Salzaufnahme nicht uneingeschränkt gefordert werden kann. Der Stellenwert der Kochsalzreduktion bei der Behandlung der Hypertoniker ist deshalb differenziert zu betrachten.

Die Hochdruckliga empfiehlt gegenwärtig eine Kochsalzreduktion auf 6 g / Tag. (12) Eine Verminderung der Kochsalzzufuhr hat aber auch andere positive therapeutische Ansätze in der Behandlung der Hypertonie. So wird beispielsweise die Wirkung der Diuretika durch Kochsalzreduktion unterstützt. Die Kochsalzreduktion ist insbesondere im Zusammenhang mit einer Gewichtsreduktion vor allem bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Adipositas, Niereninsuffizienz und Ödemen indiziert., da diese nicht selten die Hypertensiven repräsentieren. Eine physiologische Reaktion des Organismus ist die sogenannte unspezifische Salzsensitivität. Bei hoher Kochsalzzufuhr kommt es zur Zunahme des Blutvolumens, die mit einer Weitstellung der Gefäße kompensiert wird. Der Blutdruck bleibt gleich oder fällt sogar. Bei etwa 30 % der Bevölkerung liegt eine spezifische Empfindlichkeit für Salz, die sogenannte spezifische Salzsensitivität vor. Die Weitstellung der Gefäße kann bei Personen mit einer spezifischen Salzsensitivität nicht realisiert werden. Es kommt deshalb bei hohem Salzkonsum zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und damit zu einem Anstieg des diastolischen Blutdruckes. Der diastolische Blutdruck rep-

räsentiert den peripheren Gefäßwiderstand, so daß die Salzsensitivität am besten an der Erhöhung des diastolischen Drucks gemessen werden kann. Diese Menschen mit einer spezifischen Salzsensitivität sollten langfristig und dauerhaft eine niedrige Kochsalzzufuhr anstreben. Sie können von der Salzreduktion in Bezug auf die Prävention und Therapie des Hypertonus erheblich profitieren.

In einer Vielzahl von Studien wurde eindeutig belegt, daß Salzsensitive auf eine Reduktion der diätetischen Kochsalzzufuhr mit einem Blutdruckabfall reagieren. Diese salzempfindlichen Menschen profitieren von einer Salzreduktion am meisten. Da nachgewiesen wurde, daß das Phänomen Salzsensitivität bereits bei Normotonikern auftritt und mit einer positiven Familienanamnese bezüglich der Hypertonie einhergeht, ist diese Prävention durchaus schon zu einem Zeitpunkt an dem sich der Hypertonus noch nicht manifestiert hat sinnvoll. Für diese frühzeitige Prävention bietet sich auch die Suche nach genetischen Markern der Salzsensitivität an.

Nach wie vor gelingt die Identifizierung Salzsensitiver nur über ein aufwendiges diätetisches Verfahren. Salzsensitivität ist über ein breites bevölkerungsweites Screening nicht zu eruieren. Es muß deshalb nach weiteren Markern für Salzsensitivität gesucht werden, die einfacher zu messen oder zu erfassen sind, und die es erleichtern, Salzsensitive dieser wertvollen, einfachen, kostengünstigen und nebenwirkungsarmen Methode zur Vorbeugung und Behandlung des Bluthochdrucks zuzuführen.

Die vorliegende Studie reiht sich mit ihrer Zielstellung in die Bemühungen ein, Parameter zu finden, die Salzsensitive und Salzresistente unterscheiden.

Es soll untersucht werden, ob sich Salzsensitive anhand der Komponenten des Renin- Angiotensin- Aldosteronsystems von den Salzresistenten unterscheiden.

Der Test auf Salzsensitivität wurde zuvor an normotensiven Personen über ein diätetisches Salzbelastungs- und Restriktionsmanöver durchgeführt und anhand der diastolischen Blutdruckänderung diagnostiziert.

4.2. Methodenkritische Einschätzung des Vorgehens und der Ergebnisse

4.2.1. Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung ist eine randomisierte Studie. Die Zuordnung der Probanden zu den Gruppen, welche sich salzarm und salzreich ernähren, erfolgte unter Berücksichtigung der prognostischen Faktoren Body-Mass-Index (BMI) und Schwellungskonstante des Na^+/H^+ -Protonenaustauschers. Die Probanden wurden nach diesen beiden Kriterien zufällig mit Hilfe einer adaptiven Randomisierung (das Computerprogramm dazu wurde an der Universität Rostock entwickelt) den beiden Diätphasen zugeordnet.

Das Randomisierungsverfahren ist darauf gerichtet, störende und verfälschende Wirkungen von Einflußgrößen auf das Ergebnis abzustellen.

Sowohl BMI, als auch Schwellungskonstante stehen als Einflußgrößen im Zusammenhang mit einer salzsensitiven Blutdruckreaktion. In zahlreichen Studien konnte eine positive Assoziation zwischen Adipositas und Salzsensitivität bestätigt werden. (84,86,64)

Von verschiedenen Ionentransportmechanismen an der Zellmembran wird besonders die Zunahme der Aktivität des Na^+/H^+ -Transportes als bedeutungsvoll angesehen. In der vorliegenden Studie wurde diese Aktivität an Thrombozyten gemessen. Bei Salzsensitiven wurde eine signifikante Aktivitätszunahme des thrombozytären Na^+/H^+ Austauschers nachgewiesen. (87)

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird der BMI und die Schwellungskonstante als geeignet für die Zuordnung zu den Diätformen betrachtet.

Es kam ein doppelblindes, placebokontrolliertes cross over Verfahren zur Anwendung. Doppelblind, weil erstens die Kapseln mit NaCl oder Verum sich äußerlich nicht unterschieden (Apothekenherstellung) und zweitens Untersucher und Probanden nicht wußten, welche Diätphase zur Anwendung kommt. Dazu

mußte die Randomisierung von in den Versuch nicht involvierten Personen vorgenommen werden.

Cross over bezieht sich auf den zweiten (Wiederholungs-) Teil nach einer einwöchigen Zwischenphase mit freier Kost, da hier die Diätreihenfolge entgegengesetzt zur ersten Phase durchgeführt wird. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, um etwaige Lern- oder Erfahrungseffekte aus der ersten Phase zu vermeiden.

Zahlreiche der publizierten Arbeiten haben ein anderes Studiendesign verwendet. So haben unter anderen beispielsweise Overlack et al. (81) und Ruppert et al. (88) nur einfach blind randomisiert, d.h. daß die Untersucher über die zur Anwendung kommenden Bedingungen informiert waren, was eine gewisse Befangenheit bewirken und damit möglicherweise die Aussage beeinflussen konnte. Wesentlich ausgeprägter ist diese Einwirkung jedoch, wenn nicht randomisiert wurde (97,124) oder ein offenes Studiendesign zu Anwendung kam. (97,124,15)

Die Anforderungen, die eine sich für eine klinische Studie mit der Zielsetzung Differenzierung salzsensitiver und salzresistenter Probanden herauskristallisiert haben, sind doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte und cross over Verfahren. Zur Testung der Salzsensitivität haben sich zwei prinzipiell unterschiedliche Verfahren entwickelt.

Erstens, ein Kurzzeitverfahren mit akuter Volumenexpansion und nachfolgender eintägiger Salzrestriktion. Dabei haben zahlreiche Untersucher die Salzmenge für die Phase der Belastung in sehr unterschiedlicher Konzentration per Infusion appliziert. So verabreichten z.B. Dimsdall et al. (14) 200 mmol/d, Licata et al. (62) 0,25 ml/kg/min 0,9 % über ein Zeitintervall von 120 min und Luft und Weinberger et al.(67) 2 Liter 0,9% NaCl Lösung.

Das zweite Verfahren ist ein Langzeitverfahren durch den Vergleich zweier Diätformen, wobei noch zu unterscheiden ist, ob eine definierte Kost (salzarm oder salzreich) der allgemeinen Salzaufnahme (also der Basis) oder ob zwei definierte Kostformen, also salzarm und salzreich gegeneinander verglichen werden. Meist kommt das zweite Verfahren zur Anwendung. Die applizierten

Salzmengen in Restriktions- und Belastungsphasen und die Dauer der Diätabschnitte sind in den verschiedenen Forschungsprojekten sehr unterschiedlich gewählt.

Beispielsweise haben Falkner et al. (22) eine Salzaufnahme von 10 g pro Tag verglichen mit einer Normaldiät, d.h. es wurde keine Restriktion vorgeschrieben. Die Menge von 10 g/d liegt dem durchschnittlichen pro Kopfverbrauch sehr nah und entspricht keiner echten Belastung. Individuelle Schwankungen im Kochsalzkonsum der Normaldiät wurden nicht berücksichtigt. In anderen Studien wiederum kam nur die Restriktionsphase im Vergleich zur Basis zur Anwendung. (52,51)

Unsere Untersuchungen, d.h. unsere Natriumexkretionswerte unter Basisbedingungen sprechen für eine durchschnittliche Natriumchloridaufnahme von 12g täglich.

Die Basiskost enthielt 60 mmol NaCl pro Tag. Dieser Basisdiät wurden Gelatinekapseln, entsprechend der durch die Randomisierung festgelegten Diätform entweder mit Dextrose (Placebo) oder 200 mmol NaCl (Verum) gefüllt, zugesetzt. Die Salzbelastung wurde also mit 260 mmol/d und die Salzrestriktion mit 60 mmol/d durchgeführt.

Beide Kostformen unterschieden sich deutlich von der durchschnittlichen Salzaufnahme bei freier Kost, und die Salzbelastung war darüber hinaus relativ gut verträglich.

Zahlreiche Untersuchungen wurden nicht placebokontrolliert vorgenommen, d.h. es wurde den Probanden zwar eine definierte Kochsalzmenge oft in Tablettenform (was dann nur ein offenes Design gestattet) verabreicht, jedoch in der Restriktionsphase keine Placebo (47,13).

Ebenfalls uneinheitlich ist die Zeitdauer der applizierten Salzmenge. Sie wird jedoch in vielen Studien genau wie in unserem Studienaufbau mit einer Woche angegeben. (81,41,88,77). Es kommen Diätphasen zwischen 4 Tagen (112) und 14 Tagen (24) zur Anwendung. Die Dauer der Diätphasen muß mindestens 4 Tage betragen, um ein steady state zwischen NaCl-Aufnahme und -Exkretion zu erreichen. Daß dafür 4 Tage nötig sind, zeigen auch unsere eige-

nen Exkretionskurven eindrücklich. Kurzzeitbelastungen über Kochsalzinfusionen führen immer zu einer akuten Volumenbelastung, die bei der chronischen Kochsalzbelastung nicht auftritt. Deshalb ist die Vergleichbarkeit dieser beiden Formen problematisch und häufig nur bedingt oder gar nicht möglich. Grundsätzliche Aspekte, wie Dauer der einzelnen Diätformen, Kochsalzgehalt bei Belastung und Restriktion, Reihenfolge und Anordnung der Diäten sowie Reproduzierbarkeitsbedingungen, müssen Beachtung finden. Viele Studien beinhalten keine Phase der erneuten Testung und damit ist eine wichtige Forderung nach Reproduzierbarkeit eines Phänomens nicht erfüllt (41,112,88). Andere führen bei der Reproduzierbarkeitsuntersuchung keinen Wechsel in den Diätreihenfolgen, d.h. kein cross over Design durch, so daß der Einfluß der Diätreihenfolge und das Gewicht der initialen Phase nicht beurteilt werden konnte (81,124).

Unsere Probanden waren einer bestimmten Diätreihenfolge durch die Randomisierung zufällig zugeordnet. In Auswertung unserer Ergebnisse zeigte es sich, daß es ohne Bedeutung war, in welche Richtung die Diätreihenfolge durchlaufen wurde, d.h. ob mit Salzbelastung oder Restriktion begonnen wurde. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wird häufig nicht als Zielsetzung in Salzsensitivitätsstudien gestellt. Autoren, welche die Reproduzierbarkeit der salzempfindlichen Blutdruckreaktion ihrer Probanden geprüft haben, wiederholten das Programm nach unterschiedlichen Zeitabschnitten (124,81,132,15) und oft nur an einigen Probanden (81).

In unserer Studie erfolgte die Prüfung auf Reproduzierbarkeit mit der erneuten Testung nach 7 Tagen freier Kost bei allen Teilnehmern. Es handelt sich also in jedem Fall um Personen, deren einmal festgestellte salzempfindliche Blutdruckreaktion auch bei Wiederholung der definierten Kostform nachzuweisen war. Nicht nur das Phänomen Salzsensitivität wurde auf Reproduzierbarkeit geprüft, auch bei den humoralen Parametern handelte es sich um eine Reproduktion der Ergebnisse in der Phase der erneuten Testung und damit um eine deutliche Erhöhung der Aussagekraft (kein signifikanter Unterschied der gemessenen Parameter in Teil 1 und 2 der Testung).

Unsere Studie wurde unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, d.h. unter definierter Kochsalzzufuhr in beiden Phasen, konstanter Kaliumzufuhr, konstantem Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratanteil, täglicher Kontrolle der Natriumexkretion im 24-h Sammelurin und unter konstanten Bedingungen für die Blutdruckmessung und Blutentnahmen. Die Analyse der Natrium- und Kaliumexkretion aller Probanden über den gesamten Versuchsablauf gestattete eine genaue Beurteilung der Compliance. Die Differenz der zugeführten Salzmenge zwischen Belastung 260 mmol und Restriktion 60 mmol betrug 200 mmol. Wir definierten eine ausreichende Compliance bei einer Differenz zwischen Restriktion und Belastung von mindestens 180 mmol als durchschnittliche Na-Exkretion der letzten 4 Tage der jeweils siebentägigen Diätform.

Das in der Studie gewählte Kriterium für die Einteilung der Probanden in salzsensitiv und salzresistent und der Nachweis der Reproduzierbarkeit der Salzsensitivität wurden im Rahmen der Arbeit von Stiehm (110) ausführlich beschrieben. Auf diese Einteilung wurde zurückgegriffen.

4.2.2. Salzsensitivität und Salzresistenz

In der vorgelegten Studie wurden 11 Probanden als salzsensitiv und 21 Probanden als salzresistent eingestuft. (siehe Kap. 4.1.3.)

Der Anteil Salzsensitiver liegt bei 34 % und steht damit etwas über dem in anderen Studien beschriebenen Anteil Salzsensitiver in der normotensiven Population. Ursache kann das von uns gewählte Maß für die Salzsensitivität sein. Unser Kriterium für Salzsensitivität war die Änderung des mittleren diastolischen Drucks ≥ 1 mmHg und wir fanden somit häufiger Salzsensitive, als Untersucher, die als Kriterium eine Änderung des arteriellen Mitteldruckes um 10% oder auch 5 mmHg wählten.

Ruppert (88) charakterisierte 17% und Sullivan (112) 16 % der Normotensiven als salzsensitiv. Overlack (81) und Falkner (22) fanden einen Anteil Salzsensitiver von 18% in der normotensiven Population. 25 % Salzsensitive bei einer

Untersuchung von 378 Normotensiven konnten Luft und Weinberger (68) verifizieren.

Es handelt sich in der vorliegenden Arbeit um ein einheitliches Probandenkollektiv, in dem die in der Literatur beschriebenen und derzeit bekannten Einflußfaktoren auf die Prävalenz der Salzsensitivität berücksichtigt wurden.

Eine Korrelation zwischen zunehmendem Alter und Salzsensitivität ist hinreichend belegt. (2,15,22,26,64,107)

Von uns wurden deshalb Probanden rekrutiert, die mit einem durchschnittlichen Alter von 23,7 ± 2,4 Jahren keine große Streuung bezüglich des Alters aufwiesen. (22-34 Jahre)

Luft et al. (67) stellten fest, daß Salzsensitivität ein Kennzeichen des Alters ist. Overlack et al. (81) zeigten an 163 Probanden, daß Salzsensitive signifikant älter waren als Salzresistente. Daß Salzsensitivität häufiger bei älteren Menschen auftritt, fanden unter anderen Autoren auch Grobbee (36), Weinberger, Fineberg (124) und Ishibashi (41).

Bei den untersuchten Probanden handelte es sich ausschließlich um Zugehörige der kaukasischen Rasse. In der Literatur ist das gehäufte Auftreten der Salzsensitivität bei Schwarzen zahlreich dargestellt und nachgewiesen worden. Falkner et al. (22) zeigten, daß 37,3 % der schwarzen Bevölkerung im Gegensatz zu nur 18,4 % der weißen Bevölkerung Salzsensitivität aufwiesen. Luft et al. (67) und Morris et al. (77) stellten fest, daß die Prävalenz der Salzsensitivität bei Schwarzen größer ist als bei Weißen. Eine mögliche Ursache dafür ist die stärkere Salzretention bei Schwarzen. Auch bei älteren Menschen wurde eine ähnliche Tendenz zur Salzretention gegenüber jüngeren Menschen beobachtet (67).

Eine positive Assoziation zwischen Adipositas und Salzsensitivität wurde von zahlreichen Autoren belegt. (84,64) Rocchini et al. (86) zeigten eindrucksvoll, daß der Blutdruck adipöser Erwachsener empfindlicher auf Kochsalzbelastung reagiert, was bei Normalgewichtigen nicht der Fall war, und daß ein Gewichtsverlust bei Adipösen zu einer Reduktion der Salzsensitivität führte.

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von $75,4 \pm 9,3$ kg und einer Größe von $179,5 \pm 6,3$ cm errechneten wir bei den in dieser Studie untersuchten Probanden einen BMI von $23,4 \pm 2,3$ kg/m². Somit lag der Body-Mass-Index nur geringfügig über der Grenze für Normalgewichtigkeit, die mit 23 kg/m² angegeben wird (77) und keineswegs im Bereich der Adipositas. Außerdem unterschied sich der BMI in den untersuchten Gruppen nicht signifikant voneinander. In der von uns vorgelegten Arbeit wurden nur männliche Probanden untersucht, womit dem geschlechtsspezifischen Unterschied und der hormonellen Beeinflussung bei Frauen Rechnung getragen wurde. Die Ergebnisse einiger Studien lassen auf eine höhere Salzempfindlichkeit bei Frauen schließen (112, 36, 117). Overlack et al. (81) zeigten in einer Studie an 65 Frauen und 98 Männern, daß 24,6 % der Frauen und nur 14,3 % der Männer Salzsensitivität aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse berichteten Ishibashi (41) und andere Autoren (43, 64, 94).

Einen Einfluß auf die Prävalenz der Salzsensitivität wird dem Streß zugeschrieben. Bei salzsensitiven Normotonikern zeigten Deter et al. eine erhöhte Reaktivität des Blutdrucks auf mentalen Streß (11). Dagegen konnten Falkner et al. (22) keinen streßinduzierten Effekt auf Salzbelastung für das Auftreten der Salzsensitivität belegen. In unserem Studienprogramm wurde der Streßausschaltung bei der Messung des Blutdrucks unter Ruhebedingungen Rechnung getragen. Die Werte der halbstündigen Vorperiode wurden verworfen, um der Einstellung eines Gleichgewichts gerecht zu werden.

Abschließend kann festgestellt werden, daß für die vorliegende Studie ein Probandenkollektiv rekrutiert wurde, das den wesentlichen Einflußfaktoren auf die Prävalenz der Salzsensitivität (Alter, Geschlecht, Rasse, Blutdruck und Gewicht) Rechnung trägt. Salzsensitive und Salzresistente unterschieden sich in diesen wichtigen Parametern nicht voneinander.

4.2.3. Kriterien für die Salzsensitivität

Um die Probanden als salzsensitiv und salzresistent charakterisieren zu können, gibt es bis heute weder eine einheitliche Methode noch eine allgemein

anerkannte Definition (111,15). In der Regel führten willkürliche Festlegungen zur Annahme einer Salzsensitivität. (123)

Eindeutige Definitionskriterien werden seit vielen Jahren gefordert. Denn nur bei einheitlichen Kriterien ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich und sinnvoll. Wedler et al. (123) fordert als Definitionskriterium für die Salzsensitivität den diastolischen Druck. Draaijer et al. (15) beschrieben bei Salzsensitiven eine gestörte Widerstandsregulation der Gefäße. Bei Salzbelastung können Salzsensitive die Gefäße nicht weit stellen, um den Blutdruck, der bei Salzbelastung aus der Zunahme des intravasalen Volumens resultiert, normal zu halten. Bei Salzsensitiven ist der Gefäßwiderstand erhöht woraus ein Anstieg des diastolischen Drucks unter Salzbelastung im Vergleich zur Restriktion resultiert. Der physiologische Anstieg des Blutdruckes durch Zunahme des Plasmavolumens muß jedoch von der vermutlich gestörten Widerstandsregulation Salzsensitiver unterschieden werden (110). Salzsensitivität ist demnach kein Problem der vermehrten Natrium- und Flüssigkeitsretention, sondern eine Widerstandserhöhung der Gefäße gegenüber dem vasalen Volumen. Salzsensitive sind möglicherweise nicht in der Lage, auf eine Volumenexpansion infolge Salzbelastung mit einem Abfall des diastolischen Drucks zu reagieren, um das Volumen aufzufangen, weil der Gefäßwiderstand dies nicht zuläßt.

Deshalb ist der diastolische Druck als Definitionskriterium der Salzsensitivität besser geeignet, als der mittlere arterielle Druck, der sich aus systolischem und diastolischem Druck zusammensetzt. Dies konnte auch in der Arbeit von Stiehm eindeutig belegt werden (110).

Für die Beurteilung der Salzsensitivität wurde von uns das Kriterium mittlerer diastolischer Blutdruck, gemessen aus mindestens 20 Einzelwerten unter Ruhebedingungen, im Liegen, nach 7 Tagen der jeweiligen Diätphase herangezogen. Dabei war die Differenz des mittleren diastolischen Drucks zwischen Kochsalzbelastung und Restriktion ausschlaggebend. Ein Anstieg von ≥ 1 mmHg infolge Salzbelastung bzw. ein Abfall von ≥ 1 mmHg bei Wechsel von Belastung auf Restriktion wurde als ausreichend betrachtet, um den Probanden als salzsensitiv einzustufen.

Da genau genommen jegliche Änderung des peripheren Widerstandes und damit seines Repräsentanten des diastolische Blutdrucks schon eine salzsensitive Reaktion darstellt, wurde von uns eine Änderung von 1mmHg als ausreichend betrachtet. Es handelte sich um normotensive, junge Probanden. Deshalb war eine graduell stärkere Blutdruckreaktion zwar möglich, aber nicht unbedingt zu erwarten.

Salzbelastung wird von den meisten Untersuchern mit 200-300 mmol/d durchgeführt, das entspricht 12-18 g/d. Bei vielen Versuchspersonen entspricht es aber auch der üblicherweise aufgenommenen Kochsalzmenge und stellt keine besondere Belastung dar. Stärkere Salzbelastungen sind darüber hinaus schlecht verträglich. Deshalb erschien es Wedler (123) vernünftiger, die Salzsensitivität als Blutdruckabfall bei Salzrestriktion zu untersuchen.

Ferri et al. (24) charakterisierte die Salzsensitivität ebenfalls über eine Änderung des diastolischen Blutdrucks. (Δ DBP Δ 10 mmHg). Eine Änderung des diastolischen Blutdruckes von Δ 5 mmHg war für Weier et al. (126) das Kriterium der Salzsensitivität.

Dichtchekenian (13) und Dimsdal (14) haben das Verhalten des diastolischen Blutdrucks neben dem des systolischen Blutdrucks betrachtet, aber letztlich den mittleren arteriellen Druck zur Einteilung herangezogen. Dichtchekenian (13) zeigt darüber hinaus, daß der Clonidintest ein guter Indikator zur Identifizierung Salzsensitiver und Salzresistenter sein könnte. Zoccali et al. (132) verglichen den mittleren arteriellen und diastolischen Blutdruck als mögliche Charakteristika der Salzsensitivität miteinander und fanden den arteriellen Mittel- druck geeigneter als den diastolischen Blutdruck .

In der ausgesprochenen Mehrzahl der in der Literatur veröffentlichten Studien wurde der mittlere arterielle Druck als Definitionskriterium verwandt (99,125,46,29,112,100,88,64,104,22,49). Dabei werden aber sehr unterschiedliche Änderungen des mittleren arteriellen Drucks als Kriterium für Salzsensitivität herangezogen. Sie liegen zwischen 10% (90) ,5 % (112), 10 mmHg (25), 8 mmHg (15), 7,5 mmHg (88) ,5 mmHg(81) und 3 mmHg (77).

Bei der Verwendung des arteriellen Mitteldruckes als Definitionskriterium ist jedoch zu beachten, daß dieser vom physiologischen Anstieg des systolischen Blutdruckes durch den osmotischen Effekt und die damit verbundene Volumenexpansion beeinflusst wird.

Physiologisch steigt der Blutdruck durch die Zunahme des Plasmavolumens unter Salzbelastung und darf mit einer salzsensitiven Blutdruckreaktion nicht verwechselt werden. Ein eigentlich Salzresistenter kann mit diesem Kriterium dadurch irrtümlich als salzsensitiv charakterisiert werden. Solche Unzulänglichkeiten und Inhomogenitäten erschweren nicht nur die Vergleichbarkeit klinischer Studien, sie können durch mangelhafte Gruppentrennung zu falschen Ergebnissen führen.

Die Blutdruckänderung durch Salzintervention als Kriterium der Salzsensitivität wurden von Watt (117) und Grobee (36) kritisch betrachtet. So weist Grobee (36) darauf hin, daß viele Untersuchungen zur Salzsensitivität einen Fehler aufweisen. Inhärente Einflußfaktoren auf den Blutdruck bewirken, daß ohne angemessene Kontrollbedingungen eine Intervention wie die Natriumreduktion fälschlicherweise der Reaktion einer Subgruppe, der zu untersuchenden Probanden, zugeschrieben werden kann. Um solche Fehler zu eliminieren wird die Forderung nach Reproduzierbarkeit gestellt, um so das Ansprechen auf die Intervention von Zufallsbefunden zu unterscheiden.

In die vorliegende Studie war eine Phase der erneuten Testung eingeschlossen und damit Grobees wichtigste Forderung erfüllt.

Durch den Studienaufbau wurden störende Effekte vermieden und die nachgewiesene Salzsensitivität war reproduzierbar. In unserer Studie wurde bei 11 Probanden eine reproduzierbare Salzsensitivität nachgewiesen, d.h. sie reagierten in beiden Teilabschnitten mit einer gleichartigen Blutdruckänderung. Bei 10 Probanden war die salzsensitive Blutdruckänderung in der Phase der erneuten Testung (Wiederholung in umgekehrter Diätfolge) nicht reproduzierbar, d.h. sie reagierten nur einmal mit einer entsprechenden Blutdruckänderung von ≥ 1 mmHg auf die Intervention. In der anderen Phase trat diese Ände-

rung jedoch nicht auf. Diese Probanden wurden als nicht reproduzierbar salzresistent charakterisiert.

11 Probanden zeigten in beiden Diätphasen keine Änderung des diastolischen Blutdrucks im Sinne unserer Salzsensitivitätsdefinition und entsprachen so den reproduzierbar Salzresistenten.

4.2.4. Einflußkriterien auf Salzsensitivität und Blutdruck

Zu den in Kapitel 4.1.2 genannten Einflußfaktoren auf die Prävalenz der Salzsensitivität (Alter, Geschlecht, Rasse und BMI) kommen darüber hinaus Faktoren, die die Höhe des Blutdrucks und damit die Definition salzsensitiv/ salzresistent beeinflussen können.

Epidemiologische und klinische Studien haben gezeigt, daß das salzinduzierte Ansteigen des Blutdrucks durch einen Mangel an Kalium und Kalzium zusätzlich gesteigert wird. Kalium begünstigt offenbar die Natriurese (50).

Krishna et al. (54) konnten einen Blutdruckanstieg unter Salzbelastung bei Normotensiven und Hypertensiven nachweisen, wenn die Diät einen zu niedrigen Kaliumgehalt aufwies. Ein hoher Kaliumgehalt schwächte die Salzsensitivität ab. Daß kaliumreiche Kost einen blutdrucksenkenden Effekt hat, ist in zahlreichen Arbeiten belegt worden (89,1,64,65). Eine kochsalzarme Kost ist meist kaliumreich, was in der Beurteilung der Hypertonieprävalenz in Ländern, in denen sehr wenig Kochsalz konsumiert wird, zu berücksichtigen ist.

Zoccali et al. (131) konnten bei Hypertensiven jedoch keine Blutdrucksenkung nach Kaliumbelastung mit 100mmol/d verglichen mit Normotensiven aufzeigen und lehnten deshalb eine Kaliumzufuhr zur Hypertonusbehandlung ab. In einer Studie an jungen normotensiven Männern zeigten Morris et al. (77), daß Salzsensitivität bei einer zu niedrigen Kaliumaufnahme häufiger auftritt. Bei einer Steigerung der Kaliumaufnahme auf 70-120 mmol/d wurde die moderate Salzsensitivität abgeschwächt.

In der vorliegenden Studie war die Kaliumzufuhr mit 90 mmol/d konstant festgelegt und wurde mit der Nahrung zugeführt. Die Einhaltung der definierten Kaliumzufuhr wurde täglich mit der Kaliumbestimmung im 24-h-Urin überprüft.

Mc Carron et al. (71) zeigten in einer Studie an 300 Hypertonikern, daß ein niedriger Serumkalziumspiegel vor allem bei hypertensiven Männern ein Vorbote des hohen Blutdrucks war. Die Reduktion des Kalzium war verbunden mit einer signifikanten Reduktion des Kalium, des Magnesium und des Phosphates.

Eine Erhöhung der diätetischen Kalziumzufuhr führt zur Abschwächung der Salzempfindlichkeit (1,115,71,50,65).

Magnesium steht in enger Beziehung zum Kalziumstoffwechsel und hat, so wie das Kalzium große Bedeutung für die Regulation des Gefäßmuskeltonus(1).

Natrium ist in anderen Kombinationen als mit Chlorid, nicht in der Lage den Blutdruck zu erhöhen (66). In Mineralwässern ist das häufigste Anion jedoch das Bicarbonat, so daß ein generelles Verbot von Mineralwasser nicht indiziert war. Eine Beschränkung der Trinkmenge, war von uns ebenfalls nicht zu vertreten.

In experimentellen Studien an Tieren wurde gezeigt, daß eine hohe Aufnahme von einfachen Carboanhydraten die Salzsensitivität des Blutdrucks steigert (50). Diese Beobachtungen zeigen deutlich, daß der Effekt der diätetischen Kochsalzaufnahme durch andere Nahrungskomponenten beeinflusst wird.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Salzempfindlichkeit durch Anpassung anderer Nahrungskomponenten, wie Kalzium und Kalium, vermindert werden kann.

Durch die standardisierte Diät, die den Probanden täglich in der Klinik für Innere Medizin gereicht wurde, ist eine Beeinflussung durch die oben genannten Nahrungsbestandteile nicht gegeben. Eine Begrenzung der Trinkmenge war nicht zu vertreten, es wurde jedoch darauf geachtet, daß der Schwerpunkt bei Tee und Kaffee lag, um eine zusätzliche NaCl, Kalium und Magnesium Zufuhr zu verhindern. Der Einfluß des Koffeins konnte dabei vernachlässigt werden. Koffein kann den Blutdruck, die Katecholamine und die Plasminogenaktivität

steigern, führt aber bei regelmäßigem Gebrauch zu einer Gewöhnung und damit zur Abnahme des Effekts (85).

In einigen Studien wurde gezeigt, daß eine enge Korrelation zwischen Alkoholgenuß und Blutdruckhöhe besteht (18,48). Den Blutdruckanstieg pro Drink demonstrierte Klatsky (48). 5 Drinks bewirkten bei männlichen Personen einen Blutdruckanstieg von 15-20 mmHg. Cairns et al. (12) fanden bei einem regelmäßigen Genuß von 40 g Alkohol täglich (entspricht einem Liter Bier) einen Anstieg des diastolischen Blutdruck um 2,4 mm Hg. Die Probanden wurden angehalten, Alkohol während des Versuchs nicht zu konsumieren.

Es existieren Hinweise darauf, daß Salzsensitivität bei Normotensiven mit Streß assoziiert ist (11). Der Streß als Störfaktor konnte bei der Blutdruckmessung weitgehend eliminiert werden. Die Ruheblutdruckmessung erfolgte stets am gleichen Ort im Liegen in reizgeminderter Umgebung. Daß mentaler Streß bei einzelnen Probanden möglicherweise relevant war, kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks ist hinreichend bekannt und belegt worden. Es gibt aber auch Untersuchungen, die die Höhe des Blutdrucks in Abhängigkeit von der Salzbelastung zu unterschiedlichen Tageszeiten analysiert haben. Kawasaki et al. (47) zeigten bei einer Salzbelastung mit 12 g/d, in der der überwiegende Teil der Salzmenge zum Mittag oder Abendessen konsumiert wurde, einen signifikanten Blutdruckanstieg bei der Salzaufnahme mittags. Zu einem gegenteiligen Effekt, d.h. zu einem signifikanten Blutdruckabfall, kam es bei Aufnahme des Salzes am Abend. Diese gegenteilige Antwort hat gezeigt, daß die Blutdruckreaktion des Menschen auf Kochsalz tagsüber variiert und eine maximale Expression zum Mittag zeigt. Unsere Probanden waren angehalten, die Kapseln gleichmäßig auf alle Mahlzeiten zu verteilen, so daß zirkadiane Blutdruckschwankungen auf die Salzintervention nicht zum Tragen kommen konnten und so außerdem einer mit zu starken Anflutung einhergehenden Emesisgefahr vorgebeugt wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß wir alle derzeit bekannten Einflußfaktoren berücksichtigt und beachtet haben.

4.2.5. Klinisch-chemische Parameter

4.2.5.1. Plasmareninaktivität

Die Spiegel der Plasmareninaktivität lagen bei Salzsensitiven während der Restriktion im Mittel bei $2,89 \pm 1,40$ und $1,78 \pm 0,86$ ng/ml/h und unter Belastung bei $1,0 \pm 0,69$ und $0,8 \pm 0,77$ ng/ml/h.

Die Salzresistenten wiesen unter Restriktion Werte von $2,07 \pm 0,63$ und $2,52 \pm 1,40$ ng/ml/h auf, die Werte der beiden Kochsalzbelastungsphasen betragen $0,77 \pm 0,42$ und $0,68 \pm 0,43$ ng/ml/h.

In der Gruppe der nicht reproduzierbar Salzresistenten verzeichneten wir Plasmareninaktivitäten von $2,24 \pm 1,59$ und $1,98 \pm 0,74$ ng/ml/h. Die Werte der Kochsalzbelastung lagen bei $1,25 \pm 0,91$ und $0,89 \pm 0,62$ ng/ml/h (siehe Tab. und Abbildung 3.3.).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Plasmareninaktivität salzsensitiver und salzresistenter Normotoniker.

Bei zahlreichen in der Literatur beschriebenen Ergebnissen handelt es sich lediglich um Einzelwerte, da nicht auf Reproduzierbarkeit geprüft wurde. In der von uns vorgelegten Studie wurden für jede Diätphase 2 Werte erhoben wodurch sich die Aussagekraft erhöht.

In Auswertung unserer Ergebnisse fiel ein hoher Wert der ersten Restriktionsphase der Salzsensitiven auf. Dieser muß vermutlich auf die zufällige inhomogene Verteilung der Salzsensitiven in beide möglichen Diätreihenfolgen zurückgeführt werden (von den Salzsensitiven waren 6 Probanden zufällig der Diätreihenfolge I zugeordnet: Ba 1- Be 1- Re 1- Ba 2- Re 2- Be 2). Dadurch wird der hohe Wert für PRA der Salzsensitiven unter Re 1 erklärbar, denn in der Diätreihenfolge I wurde mit Belastung begonnen und es kam zu einem Abfall der PRA. Ausgehend von dieser niedrigen PRA wird dann eine hohe PRA in der ersten Phase der Restriktion erreicht. In der Re 2 wird die PRA von Ba-

sisbedingungen ausgehend weniger stimuliert, folglich bleibt ein graduell der Restriktion 1 entsprechender Anstieg aus.

Die Beurteilung des RAAS ist nur teilweise möglich, da lediglich das zirkulierende Renin gemessen wird, die lokale Aktivität bleibt dabei unberücksichtigt. Der Anteil des zirkulierenden Renins wird auf 30% der Gesamtaktivität geschätzt (39,82).

Betrachtet man die Ergebnisse in der Literatur, so wirken sich Unterschiede im Studiendesign und in den verschiedenen Kriterien für die Salzsensitivität auch auf die Ergebnisse im Hinblick auf die Parameter des RAAS aus.

Im Verlauf soll unter Berücksichtigung der wichtigsten Einflußkriterien ein Überblick über die Ergebnisse verschiedener Autoren gegeben werden.

Die in der Literatur am häufigsten beschriebene Charakteristik Salzsensitiver ist ein verminderter Plasmareninspiegel. Vor allem bei Hypertonikern aber auch schon bei Normotonikern wurden diese Unterschiede gefunden. Besonders ausgeprägt sind die Differenzen in Phasen von Kochsalzrestriktion. So konnten zahlreiche Autoren signifikant niedrigere Plasmareninaktivitäten bei Salzsensitiven während der Restriktion als bei Salzresistenten verzeichnen (104,81,88,112,68,69,16,49).

Der Anstieg der PRA während der Kochsalzrestriktion war bei Salzresistenten stärker ausgeprägt als bei Salzsensitiven (14,29,49,112).

Unter Belastungsbedingungen handelt es sich eher um einen tendenziellen Unterschied (88,81). Einige Autoren haben auch schon unter Basisbedingungen signifikant niedrigere Plasmareninspiegel bei Salzsensitiven gefunden (88,81). Overlack (81) zeigte in einer Untersuchung an 163 Normotensiven signifikant niedrigere Plasmareninaktivitäten bei Salzsensitiven verglichen mit Salzresistenten und Counterregulieren. Counterregulierer waren diejenigen Probanden, die auf Kochsalzbelastung mit einem Blutdruckabfall reagierten.

Der Anstieg der Plasmareninaktivität waren bei Skrabal et al. (104) unter Salzrestriktion bei den Salzresistenten größer, verglichen mit den salzsensitiven Normotensiven.

So fanden Ruppert et al. (87) in einer Studie an 142 Männern und Frauen zwischen 19 und 78 Jahren, daß die Salzsensitiven die signifikant niedrigeren Plasmapreninaktivitäten aufwiesen.

Auch Sullivan et al. (112) konnten in einer Studie an 157 Normotonikern und Borderline-Hypertonikern signifikant niedrigere Plasmapreninaktivitäten der Salzsensitiven während der Salzrestriktion aufzeigen.

Luft und Weinberger (127) bestätigten in einer Studie an 378 Normotensiven niedrigere Plasmapreninbasalspiegel und PRA-Restriktionsspiegel bei normotensiven Salzsensitiven. An 198 Hypertonikern konnten sie ebenso signifikant niedrigere Plasmapreninbasalspiegel und PRA-Restriktionsspiegel bei Salzsensitiven, verglichen mit Salzresistenten, aufzeigen.

Einen größeren Anstieg der PRA während der Salzrestriktion bei Salzresistenten verglichen mit salzsensitiven Hypertonikern beobachtete auch die Arbeitsgruppe um Laragh. Das Gleiche berichteten sie für einige, aber nicht für alle normotensive Personen (102).

Bei Salzresistenten Hypertonikern ist die PRA während der Salzrestriktion größer als bei salzsensitiven Hypertonikern (Mac.Gregor et al.69). Unter Kochsalzrestriktion hatten die salzsensitiven Hypertoniker die signifikant niedrigere PRA (Dustan et al. 16).

Bei Salzresistenten Hypertonikern war der Anstieg der Plasmapreninaktivität während der Restriktion größer, als bei salzsensitiven Hypertonikern (Koolen et al.49).

Dichtchekenian et al. (13) untersuchten Hypertoniker und vermerkten zwar einen Anstieg in der PRA bei Salzreduktion, dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant von dem Anstieg der Salzresistenten verschieden. Der in beiden Gruppen aufgetretene Abfall der PRA bei Wechsel von Salzrestriktion zu Salzbelastung war bei den Salzresistenten signifikant größer als bei den Salzsensitiven. Die Salzresistenten hatten das reagiblere RAAS.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Bewertung der Reagibilität des RAAS die Differenz der PRA zwischen Salzbelastung und Restriktion in den einzelnen

Gruppen berechnet und miteinander verglichen. Wie bereits erwähnt waren die Unterschiede nicht signifikant (siehe Tab. 3.10.).

Von Graudal (35) und anderen Autoren wurde eine auf einen Multiplikationsfaktor bezogene Bewertung beschrieben (z.B. PRA ist auf das 3-fache angestiegen).

Betrachtet man in unserer Studie die beiden Zyklen mit Kochsalzrestriktion und -belastung getrennt, so wiesen die reproduzierbar Salzresistenten und die Salzsensitiven im ersten Zyklus annähernd eine gleiche Stimulierbarkeit des RAAS auf, während im zweiten Zyklus die reproduzierbar Salzresistenten eine größere Stimulierbarkeit aufwiesen. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Wodurch die in der Tendenz größere Stimulierbarkeit des RAAS bei den Salzresistenten im zweiten Diätzyklus hervorgerufen wird, kann nicht eindeutig geklärt werden.

Vielmehr zeigen die Ergebnisse, daß eine einmalige Testung des salzabhängigen Blutdruckverhaltens zwar eindeutige Aussagen hervorbringt, eben weil nur ein Ergebnis vorhanden ist; die in der Tendenz anderen Ergebnisse in der zweiten Testphase jedoch, die Untersuchung auf Reproduzierbarkeit, also die Wiederholung des Versuchs, unbedingt rechtfertigen und sogar erfordern.

Salzsensitive Hypertoniker hatten bei Kawasaki (46) keine signifikant geringere PRA als die Salzresistenten.

Auch Wiecek et al. (127) und Masashi et al. (70) konnten keine Unterschiede in der PRA an Hypertonikern nach Salzintervention finden.

Bei der Untersuchung Normotensiver hinsichtlich Ihrer Plasmareninaktivitäten fanden Skrabal et al. (104) keinen signifikanten Unterschied zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten unter Kochsalzbelastung.

Fraser et al. (27) verglichen Hypertensive und Normotensive und konnten dabei feststellen, daß Hypertensive den geringsten Anstieg der PRA unter Salzrestriktion aufwiesen.

In einem Vergleich zwischen Adipösen und Normalgewichtigen wurden von Rocchini et al. (85) keine signifikanten Differenzen in der Plasmareninaktivität bei Salzbelastung und Restriktion entdeckt.

Ishibashi et al. (41) konnten bei Frauen einen signifikant geringeren Abfall der PRA unter Salzbelastung als bei Männern verifizieren. Salzsensitivität zeigt eine positive Korrelation mit dem Alter und mit der Veränderung der PRA. Bei jungen Normotensiven mit einer genetischen Prädisposition für die Entwicklung eines Hypertonus wurden höhere Plasmareninaktivitäten (38), aber im Gegensatz dazu auch niedrigere Aktivitäten unter Basisbedingungen(40) gefunden. Patienten deren Blutdruck auf Kochsalzbelastung zugenommen hatte, waren diejenigen mit der geringsten Abnahme der Plasmarenin- und Noradrenalinspiegel als Antwort auf Salzbelastung (Dimsdale 14).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Salzsensitive in der Mehrzahl der Studien unter Restriktion die niedrigeren Plasmareninspiegel aufwiesen und eine weniger ausgeprägte Reaktion der Plasmareninaktivität auf Salzrestriktion verzeichneten.

Der Einfluß der Untersuchungskriterien darf dabei nicht unberücksichtigt bleiben. So wurden in zahlreichen Studien Hypertoniker höheren Alters untersucht und der Einfluß der Nierenfunktion unbeachtet gelassen .

In den Tabellen 4.1 und 4.2. wird ein Überblick der von anderen Autoren dargelegten Ergebnisse zur besseren Veranschaulichung dargestellt.

Beim Vergleich Salzsensitiver und Salzresistenter zeigt die vorliegende Studie keine Unterschiede in der Aktivität der Plasmareninspiegel unter Kochsalzrestriktion, Kochsalzbelastung und Basisbedingungen.

4.2.5.2. Aldosteronplasmakonzentration

Die Konzentrationen lagen unter Restriktionsbedingungen bei Salzsensitiven im Bereich von 270,39 ? 125,88 und 194,43 ? 102,12 pg/ml und unter Belastung bei 124,33 ? 66,06 und 105,58 ? 50,33 pg/ml.

Die Salzresistenten wiesen Werte von 252,41 ? 94,2 und 231,52 ? 69,79 pg/ml in der Restriktion auf und fielen unter Belastung auf 99,94 ? 60,51 und 93,01 ? 76,94 pg/ml.

In der Gruppe der nicht reproduzierbar Salzresistenten wurden Restriktionswerte von 205,24 ? 101,31 und 203,33 ? 141,04 pg/ml verzeichnet. Die Aldoste-

ronspiegel der Belastungsphase lagen bei 134,78 ? 104,28 und 98,87 ? 50,77 pg/ml (siehe Tab. und Abbildung 3.4.).

Salzsensitive und Salzresistente unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Aldosteronplasmakonzentrationen unter Restriktion , Belastung und Basisbedingungen.

Wie schon bei der Plasmaninaktivität aufgezeigt, erschweren die uneinheitlichen Studienprotokolle eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der Literatur. Bei allen Studien , die nicht auf Reproduzierbarkeit geprüft haben, handelt es sich darüber hinaus um Einzelwerte und keine Wertepaare wie in der vorliegenden Studie. Mit der erneuten Testung wird die Aussage der Ergebnisse deutlich erhöht.

In der Mehrzahl der Studien wurden niedrigere Aldosteronplasmakonzentrationen bei Salzsensitiven vor allem in der Phase der Restriktion gezeigt (49, 69, 81, 102, 112). Einige Arbeiten fanden auch unter Basisbedingungen signifikant niedrigere Aldosteronkonzentrationen bei Salzsensitiven verglichen mit Salzresistenten (81).

Sullivan et al. (112) beobachteten bei Salzsensitiven niedrigere Aldosteronspiegel bei Normotonikern und Borderline-Hypertonikern in der Phase der Salzrestriktion. Unter Basisbedingungen und Salzbelastung wiesen sie keine unterschiedlichen Plasmaaldosteronkonzentrationen auf.

Ruppert et al. (88) fanden bei normotensiven Salzresistenten tendenziell höhere Aldosteronspiegel als bei Salzsensitiven.

Signifikant niedrigere Aldosteronspiegel bei Normotensiven zeigte Overlack (81). Beim Vergleich von Hypertonikern und Normotonikern fanden Fraser et al. (27), daß die Hypertensiven den geringeren Anstieg des Aldosterons unter Restriktionsbedingungen aufwiesen. Mac Gregor et al. (69) zeigten, daß der Aldosteronanstieg während der Restriktion bei salzresistenten Hypertonikern größer ist als bei salzsensitiven.

Bei salzresistenten Hypertonikern war der Anstieg der Aldosteronspiegel während der Restriktion größer, als bei salzsensitiven Hypertonikern (von Koolen et al. (49).

Die Arbeitsgruppe um Laragh zeigte einen größeren Anstieg des Plasmaaldosterons während der Restriktion bei salzresistenten im Vergleich mit salzsensitiven Hypertensiven. Das gleiche galt für einige, aber nicht für alle Normotoniker (102).

Skrabal et al. (104) konnten keine signifikanten Unterschiede in der Aldosteronkonzentration salzsensitiver und salzresistenter Normotoniker aufzeigen. Er beobachtete jedoch einen geringeren Aldosteronanstieg bei Salzsensitiven während der Restriktion und schloß auf eine möglicherweise verminderte Supprimierbarkeit des Aldosterons bei Salzsensitiven. Die Autoren sahen in der erhöhten renovaskulären Reagibilität gegenüber Noradrenalin und in dem Unvermögen zur ausreichenden Aldosteronsuppression die primäre Ursache der Salzsensitivität.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Luft und Weinberger, die zwischen salzsensitiven und salzresistenten Normotonikern keinen Unterschied in den Aldosteronspiegeln darstellen konnten (68).

Keine signifikant niedrigeren Aldosteronkonzentrationen bei salzsensitiven Hypertonikern konnten Kawasaki et al. (46) finden. Auch Wiecek et al. (127) fanden bei salzsensitiven und salzresistenten Hypertonikern keine signifikanten Unterschiede in ihren Aldosteronkonzentrationen.

Masashi et al. (70) verglichen Hypertoniker mit einer normotonen Kontrollgruppe und sahen keine Abweichung in den Aldosteronkonzentrationen vor und nach Salzinfusion.

Die Arbeitsgruppe um Krekels (53) konnte bei salzsensitiven Hypertonikern keine differenten Aldosteronplasmaspiegel aufzeigen.

Rocchini et al. (85) zeigten bei Adipösen signifikant höhere Plasmaaldosteronspiegel als bei Normalgewichtigen sowohl bei Salzbelastung als auch bei Restriktion.

Dichtchekenian et al. (13) veranschaulichten einen signifikanten Aldosteronabfall beim Wechsel von Restriktion zur Belastung in beiden Gruppen, den salzsensitiven und salzresistenten Hypertonikern. Allerdings weist dieses Herangehen einen Mangel auf, da eine signifikante Änderung der Plasmaspiegel

eine physiologische Reaktion und so lediglich Ausdruck einer gut durchgeführten Stimulation darstellt. Diese quantitative Aussage kann nur für den Vergleich der Stimulier- bzw. Supprimierbarkeit des Systems herangezogen werden und ist für den Vergleich zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten nur bedingt geeignet.

In der vorliegenden Studie konnte keine unterschiedliche Stimulierbarkeit des Aldosterons bei salzsensitiven und salzresistenten Normotonikern aufgezeigt werden (siehe Tab. 3.18.).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Salzsensitive in vielen Studien die niedrigeren Plasmaaldosteronspiegel unter Kochsalzrestriktion aufwiesen, daß aber zahlreiche Arbeiten vor allem über Normotensive keine differnten Aldosteronplasmakonzentrationen zeigen konnten.

Der Vergleich der in den einzelnen Studien dargelegten Ergebnisse wurde in den Tabellen 4.1. und 4.2. veranschaulicht.

In der vorgelegten Arbeit gab es zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten keine signifikant differenten Aldosteronplasmakonzentrationen in den Basis-, Belastungs- und Restriktionsbedingungen.

Autoren	Definitionskriterien SS/ SRPRA/ Aldosteron	
Ruppert et al. (88)	MAD ? 7,5 mmHg	SS sig. niedrigere
1991	67% SR	PRA, Aldosteron
	17% SS	und Noradrenalin
	60 weibl., 82 männlich	
	19-78 Jahre	
Sullivan et al. (112)	Anstieg des MAD ? 5 %	während Restriktion
1987	16 % normotensive SS	PRA der SS sig.
	29 % bordl.hypert. SS	niedriger als PRA
	92 Normotoniker, 62 BHT	der SR

Overlack et al. (81) 1993	MAD ? 5 mmHg 18,4 % SS 66 % SR 15,3 % Counterregulierer 163 weibl. und männlich 38 ? 1,2 Jahre	sig. niedrigere PRA und Aldosteron bei SS
Skrabal et al. (104) 1984	? MAD ? 3 mm Hg 40 % SS 60 % SR 52 junge Männer 20 - 25 Jahre	Anstieg von PRA und Aldosteron während Salzrestriktion größer bei SR gegenüber SS
Luft und Weinberger (68) 1987	? MAD ? 10 mmHg 378 Normotensive 26 % SS - 35,3 ? 1,8 J. 58 % SR – 26,9 ? 0,8 J	niedrigere PRA- Basalspiegel und Restriktionsspiegel bei SS
vorliegende Studie	? diast. Druck ? 1 mmHg 33 % SS, 67 % SR 31% nicht rep. SR 32 junge Männer, 23,7? 2,4 J.	kein sig. Unterschied zwischen SS und SR

Tab. 4.2. Plasminrenin und Aldosteronkonzentrationen bei Hypertensiven

Autoren	PRA/ Aldosteron
Dustan et al. (16) 1986	Salzsensitive signifikant niedrigere PRA unter NaCl- Restriktion, tendenziell niedrigere Spiegel unter Basis und Belastung

- Kawasaki et al.(46) 1978 Salzsensitive keine sig. niedrigere PRA und Aldosteronspiegel
- Ishibashi et al. (41) 1994 Abfall PRA bei NaCl- Belastung sig. geringer bei Frauen als bei Männern
- Dichtchekenian et al. (13)1989 Salzresistente hatten größere Reagibilität des RAAS
- Koolen et al. (49) 1983 Salzresistente - Anstieg der PRA und Aldosteron während Restriktion größer als bei Salzsensitiven
- Masashi et al. (70) 1994 keine Unterschiede zwischen PRA und Aldosteron vor und nach hypertone Salzinfusion
- Krekels et al. (52) 1997 die Salzsensitivsten hatten niedrigsten PRA-spiegel (3 Grade Salzsensitivität eingeteilt; eine Gruppe entspricht den Salzresistenten)
- Luft und Weinberger 1987 (68) niedrigerer PRA Basalspiegel und Restriktionsspiegel bei Salzsensitiven verglichen mit Salzresistenten
- Fuijta et al. (29) 1980 Anstieg der PRA und des Aldosterons während Restriktion größer bei SS als bei SR
- Mac Gregor (69) 1987 bei SR ist PRA und Aldosteron während der Restriktion größer als bei SS

4.2.5.3. Natriumexkretion

Die Natriumexkretion wurde täglich im 24-h-Sammelurin bestimmt. Analog dazu wurde auch die Kaliumexkretion bestimmt. Die adäquate Natriumauscheidung über den Urin bei einer definierten Kost unterliegt einer Dynamik. Diese wurde von uns analysiert. Dabei konnten wir beobachten, daß die Natriumexkretion durchschnittlich nach 3 Tagen eine Gleichgewichtseinstellung zwischen input und output erreichte. Daraufhin verwendeten wir die letzten 4Tage der jeweiligen Diätphase und ermittelten daraus die durchschnittliche Ausscheidung in der entsprechenden Diätphase. Die Einstellung eines steady sta-

te am 4 Tag der jeweiligen Diätphase wurden unter anderem eindrücklich von Krekels et al. (53) belegt.

Darüber hinaus wurde von uns mit der täglichen Natriumexkretion die Compliance geprüft. Probanden mit unzureichender Compliance wurden vom Versuch ausgeschlossen. Als ausreichende Compliance galt eine Differenz zwischen Belastung und Restriktion von mindestens 180 mmol. Zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten gab es keine signifikanten Unterschiede in der Natriumexkretion unter Basisbedingungen, Salzbelastung und Restriktion (siehe Tbl.3.5.). In Analogie zu unserer Vorgehensweise wurde in den meisten Studien die Natriumexkretion nach Einstellung eines steady state aus den letzten Tagen der Diätphasen ermittelt.

So haben beispielsweise Overlack et al. (81) die letzten 3 Tage und Ferri et al. (24) die letzten beiden Tage als Grundlage für die Mittelwertberechnung herangezogen.

In einigen Arbeiten wurden nur Einzelwerte der Natriumexkretion verwendet und nicht, zur Erhöhung der Genauigkeit, Mittelwerte aus mehreren Tagen errechnet.

Sealey et al. (96) haben eindrucksvoll die Einstellung des steady-state der Natrium- und Kaliumexkretion unter einer 11-tägigen Salzbelastung nach vorheriger Salzrestriktion demonstriert und setzten die PRA und Aldosteronplasmaspiegel in Beziehung zur Natriumexkretion.

Skrabal et al. (103) setzten die Reninaktivität in Beziehung zum Natrium - Kreatininkoeffizienten.

Luft et al. (67) fanden, wie auch Falkner und Kushner (22), beim Vergleich normo- und hypertensiver Farbiger mit weißen Normo- und Hypertensiven eine verzögerte renale Salzexkretion bei denjenigen, die einen Druckanstieg auf Salzbelastung aufwiesen, was mit niedrigeren Plasmareninspiegeln verbunden war. Adipöse Normotensive hatten signifikant niedrigere Natriumexkretionswerte als Normalgewichtige (61).

Signifikant niedrigere Natriumexkretionswerte bei Salzsensitiven unter Kochsalzbelastung konnten Dustan et al. (16) aufzeigen. Von der Hypothese , daß

die sympathische Überaktivität an einer verminderten renalen Natriumexkretion und der Erhöhung des Blutdrucks bei der Natriumaufnahme Salzsensitiver beteiligt sein könnte, gehen Fujita et al. (28) aus.

Salzsensitive hatten eine verzögerte natriuretische Antwort auf Salzinfusion verglichen mit Salzresistenten (Weinberger et al.125).

Keine differenten Natrium- und Kaliumexkretionswerte beim Vergleich Salzsensitiver und Salzresistenter verzeichneten Sullivan et al. (112).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen Sullivans konnten wir keine Unterschiede in der Natrium- und Kaliumexkretion Salzsensitiver und Salzresistenter aufzeigen.

4.2.6. Einflußkriterien auf das RAAS

Die gemessenen Parameter des RAAS (Plasmareninaktivität , Plasmaaldosteronkonzentration) sind im wesentlichen von der Körperlage, der Salzaufnahme, Alter, Geschlecht und Rasse abhängig.

Von denen bereits in Kap. 4.1.2 dargelegten Faktoren, die die Prävalenz der Salzsensitivität beeinflussen, haben alle auch Einfluß auf das RAAS. Aufgrund dieser Tatsache liegt die Vermutung nahe, daß es zwischen Salzsensitivität und RAAS einen kausalen Zusammenhang gibt.

Der streßbedingten Erhöhung der Katecholamine , des Blutdrucks, der Plasmareninaktivität und des Aldosterons wurde in unserer Studie durch Eliminierung der Streßfaktoren Rechnung getragen. So erfolgte die Blutentnahme, wie die Messung des Blutdrucks, unter Ruhebedingungen nach einer halbstündigen Vorperiode. Die Blutentnahme für die Plasmareninaktivität und die Plasmaaldosteronkonzentration erfolgte schmerzfrei, aus einer mindesten 30 Minuten zuvor gelegten Flexüle, am liegenden Probanden, zu einem definierten Zeitpunkt zwischen 8.00 und 9.00 morgens.

Faktoren, die den Plasmareninspiegel bei Normotensiven beeinflussen, wurden von Sealey(94) beleuchtet. Er zählt die Körperhaltung und die Salzaufnah-

me zu den primären Faktoren, dahingegen Lutealphase im Zyklus der Frau, Alter und Kalium zu den sekundären Einflußfaktoren. Außerdem zeigte er, daß die Plasmareninaktivität mit dem Alter insbesondere bei Weißen fällt.

Die positive Korrelation zwischen Alter und Veränderung der Plasmareninaktivität wurde von zahlreichen Autoren belegt(41,63,43) Den Effekt des Alters auf die hämodynamischen und humoralen Veränderungen bei Menschen hat Larragh (56) ausführlich beschrieben. Er definierte Salzsensitivität als eine Funktion des Alters.

Eine Erhöhung von PRA, Herzrate, totalem peripheren Widerstand und Blutdruck bei Normotensiven im Sitzen und bei Orthostase wurde in zahlreichen anderen Arbeiten dargelegt (21,34,80,94,76).

Sealey et al. (94) geben an, daß die PRA in aufrechter Position dem zweifachen der Rückenlage entspreche.

Bei der Untersuchung von 87 Japanern zeigte Ishibashi (41) eine positive Korrelation zwischen dem Alter und den Veränderungen der Plasmareninaktivität. Der Abfall der PRA war bei Frauen signifikant geringer als bei Männern.

Es ist bekannt, daß die PRA bei Männern größer ist als bei Frauen (44,63).

Zu hohe Reninaktivitäten werden bei erhöhten endogenen Angiotensinogenkonzentrationen vorgetäuscht, wie z.B. in der Schwangerschaft, bei Einnahme von ACE-Hemmern und bei Einnahme östrogenhaltiger Pharmaka, wobei die Konzentration bis auf das 10-fache erhöht sein kann (114). Außerdem ist die PRA in der ersten Zyklushälfte der Frau niedriger als in der 2.Zyklushälfte (94,63).

Diese gravierenden Einflüsse auf die Aktivität insbesondere der PRA wurden von zahlreichen Autoren nicht berücksichtigt. Frauen und Männer wurden gemeinsam untersucht, die Zyklusphase unbeachtet gelassen und über das geforderte Absetzen östrogenhaltiger Pharmaka wurde in der Regel nicht berichtet (88,81,41,127,16).

In der von uns vorgelegten Studie wurden aus diesen Gründen Frauen aus der Versuchsplanung ausgeschlossen.

Die ausgeprägte Tagesrhythmik und der Einfluß der Orthostase auf die Komponenten des RAAS wurden von Wedler et al. (120) dargestellt. Einfluß auf die Plasmareninaktivität haben die Natrium-Kaliumbilanz, die Aktivität des adrenergen Nervensystems, Volumenhomöostase, Körperposition, mittlerer arterieller Blutdruck und Medikamente. Die Aldosteronkonzentration beeinflussen Natrium-Kaliumbilanz, Volumenhomöostase, dopaminerge Aktivität, Tageszeit, Aktivität des Renin-Angiotensinsystems, atrialer natriuretischer Faktor und Medikamente.

Eine besondere Bedeutung kommt der Ausschaltung adrenerger Einflüsse auf das RAAS und der Ausschaltung jeglicher Einflüsse durch eine Orthostase zu. Wedler (120) konnte belegen, daß es sich bei dem von anderen Autoren beschriebenen PRA- Anstieg nach körperlicher Belastung nicht um eine adrenerge Stimulation, sondern lediglich ein orthostasebedingten Anstieg der PRA handelt. Schon das Sitzen führte zu einem sofortigen Anstieg insbesondere der PRA.

Die Tagesrhythmik ist besonders ausgeprägt für das Aldosteron mit Maximum in den Morgenstunden und Minimum am Abend. Zirkadiane Reninschwankungen sind relativ groß, so weist die Plasmareninaktivität nach Mitternacht und morgens die höchsten Werte auf (33,45,96,120).

Es ist weiterhin bekannt, daß die PRA bei Rauchern höher ist als bei Nichtrauchern (63). In sehr wenigen Arbeiten wurde ein Rauchverbot für die zu untersuchenden Personen gefordert. Durch die bereits relativ hohe Anforderung an die Compliance bei der Einhaltung der Diät war für uns ein generelles Rauchverbot zwar wünschenswert aber nicht realisierbar.

Der Einfluß der Rasse auf das RAAS wurden beispielsweise von Aviv et al. (2) und Sealey et al. (94) untersucht. Schwarze hatten die niedrigeren Plasmareninaktivitäten.

Welche klinische Bedeutung den verschiedenen Plasmareninaktivitäten zukommt beschrieben Kaplan et al. (43). Die PRA steigt bei allen Zuständen, die mit einer Verminderung des Flüssigkeitsvolumens, mit vermindertem Perfusionsdruck und sympathischer Aktivität einhergehen. Die PRA fällt bei Zunahme

des Flüssigkeitsvolumens, Mineralocorticoidexzess, sympathischer Inhibition, Hyperkaliämie und Verminderung des renalen Gewebes.

Bei der Untersuchung junger, normotoner, adipöser Probanden konnte Licata (62) eine signifikant stärkere Suppression der Plasmareninaktivität und des Aldosterons bei Schlanken aufzeigen. Die fehlende Reaktion des ANP und die geringere Suppression von Plasmarenin und Aldosteron bei Salzaufnahme könnten ursächlich an einer erhöhten Empfindlichkeit adipöser Personen, einen Hypertonus zu entwickeln, beteiligt sein. Licatas (61) Ergebnisse zeigen, daß eine erhöhte Plasmareninaktivität eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung des Hypertonus bei Personen mit Stammfettsucht spielen können. Plasmareninaktivität, Plasmaaldosteron, Nüchterninsulin und Noradrenalin sind bei übergewichtigen signifikant höher als bei normalgewichtigen Normotensiven.

Die Auffassung, daß das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem zur Insulinresistenz beitragen könnte, vertreten Egan et al. (17). Die Personen mit den höchsten Risikofaktoren (Stammfettsucht und Hyperinsulinämie) hatten signifikant höhere Renin- und Aldosteronwerte unter salzarmer und salzreicher Kost, verglichen mit den Personen mit niedrigen Risikofaktoren. Der Blutdruck war unter salzarmer Kost in der Hochrisikogruppe höher als unter salzreicher Kost.

Diese Daten deuten daraufhin, daß die kardiovaskulären Risikofaktoren in Verbindung mit Stammfettsucht und Hyperinsulinämie erhöhte Renin- und Aldosteronwerte unter salzarmer und salzreicher Kost mit einschließen. Die erhöhten Renin- und Aldosteronwerte tragen möglicherweise zum erhöhten Blutdruck bei Patienten mit Risikofaktoren unabhängig von der Salzaufnahme bei. Die stärkere Aktivität der Renin-Aldosteronlinie könnte zum Anstieg des Blutdrucks während der Salzrestriktion bei Hochrisikopersonen, verglichen mit Niedrigrisikopersonen, beitragen. Herlitz et al. (40) fanden bei Normotonikern einen signifikanten Anstieg der PRA nach oraler Glukoseapplikation, während das Plasmaaldosteron nach 30 Minuten abfiel und nach 120 Minuten einen Anstieg verzeichnete.

Shimamoto et al. (101) beobachteten 120 Minuten nach Glukoseapplikation per Infusion bei Normotoniker und Hypertonikern erhöhte Plasmareninaktivitäten und erhöhte Aldosteronkonzentrationen.

Dagegen sah Kaplan bei einer Hypoglykämie erhöhte Reninwerte (43).

Dieser PRA- Anstieg sei aber wohl am ehesten durch eine streßinduzierte sympathische Aktivität vermittelt.

Unsere Probanden frühstückten vor Versuchsbeginn, so daß ein postprandialer Anstieg des Blutzuckerspiegels zum Zeitpunkt der Blutentnahme für die Bestimmung der Hormonparameter relevant sein könnte. Aufgrund der Zeitdauer des gesamten Versuchsablaufs, war eine Nüchternstestung nicht zu vertreten. Andererseits hätten wir durch die lange Nüchternphase eine Hypoglykämie mit einem sympathisch vermittelten PRA- Anstieg provoziert.

In der von Overlack (81) vorgelegten Studie bieten die Salzsensitiven die niedrigeren PRA- und Plasmaaldosteronkonzentrationen in der Basis wie auch während der Salzrestriktions- und Salzbelastungsdiät. Der steilste Anstieg der PRA war bei den Gegenregulierern zu sehen. Dabei handelte es sich um Probanden, die mit einem Blutdruckanstieg auf Salzrestriktion reagierten.

Deshalb kann der Anstieg des Blutdrucks während der Salzrestriktion bei diesen Personen teilweise aus einer Überstimulation des RAAS resultieren. Umgekehrt kann ein gering reagierendes RAAS den Blutdruckabfall bei salzsensitiven Individuen während der Salzrestriktion fördern.

Ähnlich zeigten vorhergehende Studien, daß der Anstieg des Blutdrucks während der Restriktion verglichen mit der Kochsalzbelastung bei salzsensitiven Personen stärker als bei Salzresistenten ausgeprägt ist (29,112,14).

Weil die Salzsensitiven in der Studie von Overlack älter waren als Salzresistente und Counterregulierer, könnten die Unterschiede in der PRA zwischen den Gruppen teilweise mit dem altersabhängigen Abfall in der Aktivität des Renin-Angiotensinsystems erklärt werden.

4.2.7. Beziehung zwischen Plasminreninaktivität und Natriumexkretion sowie zwischen Aldosteron und Natriumexkretion bei Salzsensitiven und Salzresistenten

Unter der Fragestellung, ob es im Sinne der physiologischen Regulationsmechanismen einen unterschiedlich stark ausgeprägten Zusammenhang bei Salzsensitiven und Salzresistenten gibt, wurden die Parameter Natriumexkretion und PRA, sowie Natriumexkretion und Aldosteron einer einfachen Regressionsanalyse unterzogen. In Auswertung der Regressionsanalyse zeigte die Gruppe der Salzsensitiven eine deutlich stärkere Beziehung zwischen PRA und Na-Exkretion (Korrelationskoeffizient $r = 0,61$) und eine deutlich strengere Korrelation zwischen Aldosteron- und Na-Exkretion ($r = 0,52$)

Die Gruppe der Salzresistenten zeigte eine viel weichere Beziehung zwischen den Komponenten PRA und Na-Exkretion ($r = 0,41$) und Aldosteron und Na-Exkretion ($r = 0,42$). Somit besteht eine starke Abhängigkeit der PRA und des Aldosterons von der Natriumexkretion bzw. Na-Aufnahme bei Salzsensitiven. Bei Salzresistenten handelt es sich nur um eine geringe Abhängigkeit der PRA und des Aldosterons von der Na-Exkretion. Damit sind PRA und Aldosteron bei Salzsensitiven von der Natriumaufnahme abhängiger als bei Salzresistenten.

Möglicherweise könnte über diesen humoralen Regulationsmechanismus der Blutdruckanstieg des Salzsensitiven unter Salzbelastung vermittelt werden (über einen verminderten Abfall von PRA und Aldosteron und die dadurch noch ausgeprägte Vasokonstriktion und NaCl und Wasserretention). Analog dazu wäre der Blutdruckabfall unter Restriktion über einen geringeren Anstieg von PRA und Aldosteron verglichen mit den Salzresistenten vermittelt. Die Salzresistenten verzeichnen einen größeren Anstieg von PRA und Aldosteron, so daß es vermutlich über diesen Mechanismus zum Ausbleiben eines Blutdruckabfalls auf Salzzug kommt.

Damit wäre die Entstehung eines Hypertonus bei salzsensitiven Normotensiven aufgrund einer Kochsalzüberbelastung durchaus verständlich.

Die uns vorliegenden Studien bei der Untersuchung normotensiver Salzsensitiver und Salzresistenter beinhalten keine Regressionsanalysen zwischen PRA/Aldosteron und Na-Exkretion. Es wurden am häufigsten Regressionen zwischen Blutdruck und Natriumexkretion bzw. zwischen PRA und Aldosteron untersucht. Ishibashi (41) untersuchte die Korrelation zwischen Salzsensitivität und Alter und zwischen Salzsensitivität und Wechsel der PRA. In den von Brunner und Laragh (5) veröffentlichten Ergebnissen wurde die Abhängigkeit von PRA und Aldosteron von der Na-Exkretion an Hypertensiven mit unterschiedlich hohen Plasmapreninspiegeln verglichen. Dabei zeigten die Low-Renin-Hypertensiven, die nach Ansicht Laragh's die Salzsensitiven darstellen, die schwächere Korrelation zwischen PRA /Aldosteron und Na-Exkretion. Sealey (96) führte eine Regressionsanalyse zwischen PRA und Aldosteron mit der Na-Exkretion an Normotensiven durch, nahm aber keine Differenzierung zwischen salzsensitiv und salzresistent vor, so daß auch mit diesen Ergebnissen kein Vergleich möglich ist.

Die von uns dargestellte strenge Beziehung der PRA zur Na-Exkretion und des Aldosterons zur Na-Exkretion Salzsensitiver legt die Vermutung nahe, daß dieser Zusammenhang in die Pathogenese der salzsensitiven Hypertonie eingreift.

4.2.8. Familienanamnese

Die Probanden wurden nach dem Vorliegen eines Hypertonus bei den Eltern befragt. Eine positive Familienanamnese wurde als gegeben betrachtet, wenn ein therapiepflichtiger Hypertonus bei mindestens einem Elternteil vorlag. Das Erheben der Familienanamnese ist ein wesentlicher Faktor, um eine genetische Disposition der essentiellen Hypertonie abzuschätzen. Zahlreiche Untersuchungen haben die Assoziation von positiver Familienanamnese und essentieller Hypertonie belegt (40,14,20,43,104).

Bei den von uns verifizierten 11 salzsensitiven Probanden konnten 7 als familiär belastet eingestuft werden. Das entspricht einem Prozentsatz von 63,6 und

liegt im Bereich des in der Literatur beschriebenen Anteil Salzsensitiver mit positiver Familienanamnese (112,127).

Sullivan et al. (112) zeigten bei 46,7 % der salzsensitiven Normotensiven und bei 73,7 % der salzsensitiven Hypertensiven eine positive Familienanamnese. Auch Overlack et al. (81) fanden Salzsensitivität häufiger bei Personen mit einer positiven Familienanamnese. Ishibashi et al. konnten in einer Studie an hypertensiven Männern und Frauen keine signifikanten Unterschiede zwischen ihnen hinsichtlich der Familienanamnese finden.

Einige Autoren verglichen Personen mit einer vermutlichen genetischen Disposition mit einer unbelasteten Kontrollgruppe. So fanden Gudmundsson et al. (38) bei jungen normotensiven Männern, die genetisch prädisponiert waren, signifikant höhere Plasmareninaktivitäten.

Herlitz et al. (40) zeigten, daß Normotensive mit einer positiven Familienanamnese durch eine verminderte Aktivität des RAAS unter Basisbedingungen charakterisiert waren. Endre et al. (20) konnten dagegen keinen Unterschied in den Plasmareninaktivitäten zwischen Personen mit positiver und Personen mit negativer Familienanamnese finden.

In einer Studie an Hypertensiven konnte Wiecek et al. (127) bei 57,6 % eine positive Familienanamnese erfragen. Von diesen 57,6 % konnten 32,7 % als salzsensitiv und die verbleibenden 67,3 % als salzresistent klassifiziert werden. In der Gruppe der negativen Familienanamnese (42,4% der Probanden) waren 44,4 % salzsensitiv und 55,6 % salzresistent.

4.3. Die pathogenetische Bedeutung des RAAS und seine Beziehung zur Salzsensitivität

Die essentielle Hypertonie wurde lange als Krankheit mit vielen Ursachen betrachtet. Jüngere Untersuchungen lassen vermuten, daß es eher ein multifaktoriell bedingtes Syndrom als eine Krankheit mit einem gewöhnlichen Symptom, einem erhöhten Blutdruck ist. Ein großer Teil der Hypertoniker (ca. 30%) und ein Teil der Normotoniker (ca. 15%) weisen eine erhöhte Blutdruckemp-

findlichkeit bei der Einnahme von Salz auf. Zahlreiche Studien haben sich mit dem Zusammenhang zwischen Blutdruck und Salzaufnahme beschäftigt.

Bei dem Kochsalzinduzierten Blutdruckanstieg handelt es sich wahrscheinlich um ein Widerstandsphänomen, deren Ursache und Einflußkriterien nicht vollständig geklärt sind. Eine wichtige Rolle dabei spielen vermutlich intrazelluläre Elektrolytveränderungen, bedingt durch gestörte Transportmechanismen an der Zellmembran. Weiterhin ist bekannt, daß eine gesteigerte Sympatikusaktivität, verstärkte Proliferationsneigungen der Media der glatten Gefäßmuskelzelle, Insulinresistenz und möglicherweise eine verminderte Aktivität des RAAS eine Rolle spielen.

Die pathogenetische Bedeutung des RAAS für die renale Hypertonie, das Conn-Syndrom, das Reninom und bei Niereninsuffizienz ist sicher belegt. Zahlreiche Untersuchungen des RAAS bei Hypertonie machen eine Beteiligung an der Pathogenese der essentiellen Hypertonie wahrscheinlich, der genaue Mechanismus ist jedoch nicht im Detail geklärt. Es wird vermutet, daß auch eine erhöhte Aktivität lokaler Renin-Angiotensinsysteme, neben der zentralen und renalen Wirkung, an der Pathogenese der Hypertonie beteiligt sein kann. Der essentielle Hypertonus kann als eine inadäquate Erhöhung des peripheren Widerstandes angesehen werden. Dieser erhöhte periphere Widerstand wird durch den diastolischen Blutdruck repräsentiert. Hämodynamische Ursachen einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks mit gleichzeitiger Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks werden nicht zur arteriellen Hypertonie gerechnet (z.B. Aorteninsuffizienz, offener Ductus botalli, Hyperthyreose).

Draaijer (15) zeigte, daß aus der gestörten Widerstandsregulation der Gefäße bei Salzsensitiven ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes bei Salzbelastung resultiert. Der Salzsensitive kann im Vergleich zu Salzresistenten die Zunahme des intravasalen Volumens nicht durch Widerstandsverminderung und Weitstellung der Gefäße kompensieren. Er reagiert mit Blutdruckanstieg, insbesondere des diastolischen Drucks, als Ausdruck für den erhöhten Gefäßwiderstand. Fujita et al. (28) fanden bei salzsensitiven Hypertonikern eine stärkere Natriumretention und ein größeres cardiac output bei Kochsalzbelastung. Der Gefäß-

widerstand der Salzsensitiven veränderte sich trotz erhöhten cardiac output nicht. Wogegen die Erhöhung des cardiac output während der Kochsalzbelastung mit einer Abnahme des Gefäßwiderstandes bei salzresistenten Hypertonikern einhergeht. Bei salzsensitiven Hypertonikern führte die Erhöhung des cardiac output gleichzeitig zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes und so zu einem Blutdruckanstieg unter Kochsalzbelastung. Bei salzsensitiven Hypertonikern ist unter Kochsalzbelastung eine Zunahme der Forearm vascular resistance und eine Verminderung der vasodilatatorischen Kapazität des Gefäßbettes dargelegt worden. Inwieweit diese gestörte Widerstandsregulation Salzsensitiver durch das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem beeinflusst wird, und ob es durch eine ungenügende Hemmung der Aldosteronsekretion darüber hinaus zu einer erhöhten Natrium- und Wasserretention kommt, wird Gegenstand der Betrachtung sein.

Um die Mechanismen, über die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in die Blutdruckregulation eingreift nachzuvollziehen, soll an dieser Stelle kurz der Wirkmechanismus dargelegt werden. Das Enzym Renin spaltet aus dem Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab. Dieses biologisch inaktive Angiotensin I wird über ein Angiotensinconvertingenzym in das biologisch aktive Angiotensin II umgewandelt. Das ACE ist ein Enzym an der Oberfläche von Endothelzellen. Diese Umwandlung findet im wesentlichen in der Lunge statt, da das venöse Angiotensin I hier auf die erste große Endothelfläche trifft.

Angiotensin II bewirkt eine Vasokonstriktion, stimuliert die Aldosteronsekretion sowie die Sekretion von ACTH und ADH, erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und hemmt die Reninsekretion.

Aldosteron wird in den Zellen der Zonula glomerulosa der Nebenniere gebildet. Die Sekretion des Aldosteron wird durch Kalium, Angiotensin I und II, ACTH, aldosteronstimulierender Faktor und Serotonin stimuliert und durch Natrium, Dopamin, ANP und Somatostatin inhibiert. Aldosteron stimuliert die distale tubuläre Natrium- und Chloridreabsorption und die H^+ -, K^+ - und NH_4^+ -Ionensekretion (63).

Die angiotensinvermittelte Vasokonstriktion wird über drei Mechanismen erreicht. Es wirkt direkt auf die Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur und erzeugt rezeptorvermittelt eine Kontraktion. Es aktiviert die Rezeptoren auf den Varikositäten der sympathischen Nervenendigungen und bewirkt so eine vermehrte Noradrenalinfreisetzung. Und es dringt in die Area postrema, in der es keine Bluthirnschranke gibt, in den Hirnstamm ein und verstärkt den zentralen Antrieb für das Sympathikussystem. Außerdem bewirkt Angiotensin II eine Zunahme der Kontraktilität des Herzens, direkt durch Verstärkung des Einstroms von Ca^{2+} und indirekt durch den zentralen Effekt auf die Sympathikusaktivität (60).

Bei einer Kochsalz- und Volumenbelastung kommt es zu einem Anstieg des systolischen und zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks, um das Volumen aufzufangen. (siehe auch Kap 4.2.3.). Dieser physiologische Blutdruckanstieg darf nicht mit dem Anstieg des diastolischen Blutdrucks und damit des peripheren Widerstandes gleichgesetzt werden, der einer nichtphysiologischen, der salzsensitiven Reaktion entspricht. Als Folge der Volumen- und NaCl- Belastung kommt es physiologisch zu einem Abfall von PRA und Aldosteron. Der Abfall der PRA führt direkt zu einer Verminderung der Vasokonstriktion und damit zu keinem Blutdruckanstieg. Die Verminderung des Aldosterons bewirkt physiologisch eine Verminderung der NaCl- und Flüssigkeitsretention durch die Niere und so ebenfalls ein Ausbleiben des Blutdruckanstiegs.

Salzresistente Hypertoniker zeigen bei Salzrestriktion höhere PRA- und Aldosteronkonzentration als salzsensitive Hypertoniker, d.h. die PRA bewirkt Vasokonstriktion und das Aldosteron die Na- und Wasserreabsorption, so daß der Blutdruck konstant gehalten wird. Salzsensitive Hypertoniker dagegen zeigen bei Salzrestriktion nur einen geringen PRA- und Aldosteronanstieg, wodurch es auch nur zu einer verminderten Vasokonstriktion und Na- und Wasserreabsorption kommt und in dessen Folge zu einem Abfall des Blutdrucks.

Salzsensitive Hypertoniker haben bei Salzbelastung den geringeren PRA und Aldosteronabfall und folglich auch nur eine geringfügige Verminderung der

Vasokonstriktion und Na- und Wasserreabsorption, was über Volumenzunahme zu einem Anstieg des Blutdrucks führt. Die salzresistenten Hypertoniker zeigen bei Kochsalzbelastung den graduell stärkeren Abfall der Komponenten des RAAS und so über eine starke Verminderung der Vasokonstriktion und starke Verringerung der Na- und Wasserreabsorption keinen Anstieg des Blutdrucks.

	NaCl?	PRA / Aldo ?	Vasokonstriktion / H ₂ O+Na ⁺ -Retention?	RR
SS	?	?	?	?
	?	?	?	?
SR	?	?	?	?
	?	?	?	?

Diese salzsensitive Blutdruckreaktion veranschaulicht, daß eine Salzreduktion für die salzsensitiven Hypertoniker einen positiven Effekt auf den Blutdruck hat, für salzresistente Hypertoniker jedoch keinen Nutzen in der antihypertensiven Therapie mit sich bringt.

Skrabal (104) zeigten an Normotensiven, daß die Salzresistenten ein markant stärker stimuliertes RAAS während der Salzrestriktion hatten.

Luft und Weinberger (68) gehen von der Annahme aus, daß die Verminderung des Blutdrucks zum Teil durch eine verminderte Reninantwort bei Natriumrestriktion vermittelt wird.

Es lassen sich somit zwei Hypothesen aufstellen.

1. Bei salzsensitiven Hypertonikern bewirkt die Salzreduktion über einen nur geringen Anstieg der Komponenten des RAAS den Blutdruckabfall. In Analogie

dazu bewirkt die Kochsalzbelastung über einen nur geringen Abfall der Komponenten des RAAS den Blutdruckanstieg. So könnte die Blutdruckreaktion Salzsensitiver über eine verminderte Reagibilität des RAAS vermittelt werden.

2. Salzsensitivität bewirkt eine Verminderung der Komponenten des RAAS, beispielsweise über negative Rückkopplung oder intrazelluläre Elektrolytverschiebungen. Daraufhin

stellt sich die Frage, ob der Unterschied der Komponenten des RAAS zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten die Ursache der Salzsensitivität ist, oder ob es in Folge des Unterschieds zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten zu einer veränderten Aktivität des RAAS der Salzsensitiven kommt ?

Da bei den von uns untersuchten Normotensiven noch keine Unterschiede zwischen den Komponenten des RAAS aufgezeigt werden konnten, tendieren wir zu der Hypothese , daß die Veränderungen des RAAS nicht das Primat haben. Daß Patienten mit primärer Hypertonie geringere Plasmareninspiegel haben als alters- und geschlechtsentsprechende Normotensive, konnten Meade et al. (72) anhand ihrer Untersuchungen belegen.

Andere Autoren berichten von einer Differenz schon bei Normotensiven (81,104) und fanden unter gleicher Natriumbilanz bei Hypertonikern gleiche Plasmareninaktivitäten und Aldosteronkonzentrationen wie bei Normotonikern (119).

Beim Vergleich Hypertensiver und Normotensiver wurden unter Kochsalzrestriktion bei den Hypertensiven signifikant niedrigere Plasmareninaktivitäten gefunden (74).

Die Rolle des Renins bei der Blutdrucksenkung untersuchten Cappuccio et al. (8). Cappuccio fand eine verminderte Reaktivität des Renin-Angiotensinsystem bei Hypertonikern als Ursache für die effektive Blutdrucksenkung durch Kochsalzrestriktion und ging davon aus, daß bei einigen Patienten die essentielle Hypertonie wenigstens zum Teil durch die Reaktivität des Renin-Angiotensinsystem vermittelt wird.

Unter Anwendung des kompetitiven Angiotensin-II-Inhibitors Salalasin konnte er bei Patienten mit essentieller Hypertonie eindrücklich die Rolle des RAS de-

monstrieren. Der Angiotensin II Antagonist Saralasin wird in der Praxis nur noch selten zur Identifizierung reninabhängiger Hypertonieformen eingesetzt. Bei einer diastolischen Blutdrucksenkung größer als 10% des Ausgangswertes gilt der Test als positiv. Der Abfall des Blutdrucks erzielt nach Saralasin, war dabei umgekehrt proportional zum Abfall des Blutdrucks erreicht, durch Salzrestriktion. Die Patienten, die den größten Abfall des Blutdrucks bei Salzrestriktion hatten, hatten den niedrigsten Abfall nach Saralasin und umgekehrt hatten die Patienten, die den geringsten Abfall des Blutdrucks bei Salzrestriktion hatten, den größten Abfall des Blutdrucks nach Saralasin.

Mit der inversen Beziehung zwischen Fall des Blutdrucks während Salzrestriktion und Anstieg der PRA hat Cappuccio (7) bewiesen, daß sich der Grad der Reaktivität des Reninsystems für die Vorhersage der Blutdruckantwort auf Salzrestriktion eignet. Die Restriktion der diätetischen Salzaufnahme führt bei einigen Menschen mit hohem Blutdruck zu einem Abfall des Blutdrucks. Dieser Blutdruckabfall wird zum Teil durch eine verminderte Reninantwort auf Salzrestriktion vermittelt (7).

Es ist bekannt, daß es quantitativ variierende Reaktionen auf Salzaufnahme gibt. Ein Defekt der renalen Salzausscheidung unter Einfluß des RAAS wird von Krekels et al. (52) als potentieller Mechanismus der Salzsensitivität angesehen. Die Autoren halten Salzsensitivität für ein graduelles Phänomen und kritisieren die Unterteilung Salzsensitiv /Salzresistent und die sehr differierenden Arbeitsdefinitionen der Salzsensitivität. Sie fordern die Unterteilung der Salzsensitivität nach dem Grad der Blutdruckantwort. Krekels et al. (53) ermittelte 3 Grade der Salzsensitivität bei Patienten mit EHT. Die Salzsensitivsten wiesen die niedrigsten Plasmareninspiegel, aber keine differenten Aldosteronspiegel auf. Wie andere Autoren (16,46,28) haben auch sie bei den Patienten mit dem größten Abfall des Blutdruckes bei Salzrestriktion den geringsten Anstieg der PRA verzeichnet. Der höchste Grad der Salzsensitivität des Blutdrucks bei Hypertonikern ist verbunden mit niedrigen Reninspiegeln. Krekels schließt daraus, daß die Salzsensitivität des Blutdrucks nicht auf Salz, sondern vielmehr auf Renin bezogen sei.

Laragh und Mitarbeiter initiierten eine große Unterteilung der Hypertonie, basierend auf der Messung des Renin-Angiotensinsystems. Sie postulierten, daß ein Spektrum der Hypertonie existiert mit einer Volumenvergrößerung bei normaler oder sogar verminderter Vasokonstriktion, die sogenannten „low Reninhypertensiven“. Der andere Teil des hypertensiven Spektrums sind die „high Reninhypertensiven“, bei denen die Vasokonstriktion zunimmt und das Volumen normal oder vermindert ist. Laraghs Gruppe geht davon aus, daß der Bluthochdruck ein kontinuierliches Zusammenspiel der beiden Grundfaktoren Gefäßraum und vasomotorische Spannung ist. Theoretisch können zahlreiche Kombinationen des +/- Volumens und +/- Vasokonstriktion mit dem Resultat eines erhöhten Blutdrucks existieren. Um eine indirekte Einschätzung des Blutvolumens oder des Gefäßraumes und seiner Rolle im jeweiligen Hypertoniestatus zu erreichen, initiierten sie das Konzept des „Renin Profils“. Messungen des Renins verbunden mit Messungen der 24 h Salzaufnahme werden für die Kategorisierung in Hoch- und Niedrigreninhypertonus benutzt (23).

Laragh et al. sind seit langem von der großen Aussagekraft der verschiedenen Reninspiegel, die bei Patienten mit primärer Hypertonie gefunden werden, überzeugt (42).

In Übereinstimmung mit Laraghs Sicht könnten die Reninspiegel und deren Mitwirken an der Vasokonstriktion und Flüssigkeitsvolumenregulation den Beitrag an der Pathogenese der Erkrankung erklären. Die Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, daß die Niedrigwerterhebung von Renin, zirkulierendem Angiotensin II und Aldosteron oder die Steigerung des renalen Plasmaflusses durch sympathische Aktivierung die Nierenfunktion in solcher Weise ändern kann, daß normale natriuretische und diuretische Reaktionen auf den Arteriendruck bedeutsam erschwert werden. Unter diesen Umständen erfordert die Beibehaltung des normalen Natrium- und Flüssigkeitshaushaltes eine deutliche Erhöhung des Arteriendrucks. Folglich führt die kompensierte Nierenfunktion zu einem erhöhten Arteriendruck, um eine angemessene Natrium- und Wasserbalance in Phasen erhöhter Natriumzufuhr zu gewährleisten. Die sich daraus ergebende chronische Erhöhung des Arteriendrucks wird von der Niere dazu

benötigt, ein normales extrazelluläres Körperflüssigkeitsvolumen aufrechtzuerhalten. Der mögliche Mechanismus der Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel schließt die Volumenvergrößerung mit oder ohne Mineralocorticoidexzess ein. Zu so einer Volumenvergrößerung mit Abfall der Plasmareninaktivität würde es bei oraler oder intravenöser Salzaufnahme, bei primärer Salzretention (Liddle's Syndrom, Gordon Syndrom) und bei exzessiver Mineralocorticoidausschüttung (primärer Aldosteronismus, congenitale adrenale Hyperplasie, Cushing Syndrom, 11 beta Hydroxysteroiddehydrogenasemangel oder Deoxycorticosteronüberschuß) kommen (43).

Die Bestimmung der Plasmareninaktivität führt selten zur Erhöhung der differentialdiagnostischen Sicherheit, da zu viele Faktoren modifizierend auf die Reninausschüttung einwirken.

Der Captopriltest bewirkt durch eine einmalige Gabe des ACE-Hemmers Captopril eine Nierenfunktionsverschlechterung bei Personen mit einer Nierenarterienstenose. Er hat seine größte Stärke in der Identifizierung einer beträchtlichen Anzahl von Patienten mit sehr hohen und sehr niedrigen Reninspiegeln, die anders nicht erkannt werden und kurabel sind. Und so, aufgrund ganz unterschiedlicher vasokonstriktorischer Mechanismen zu einer differenzierten medikamentösen Therapie berechtigen (79).

Die Mehrheit der Analysen versagen allerdings bei dem Versuch, die Volumenausdehnung oder die erhöhten Mineralocorticoidspiegel aufzuzeigen (31).

Der Low-Renin-Hypertonus entspricht nach Meinung Laraghs dem salzsensitiven Hypertonus. Er ist durch Salzretention, Hypervolämie, weniger starke Vasokonstriktion und verbesserte Mikrozirkulation gekennzeichnet. Die Unterteilung Laraghs bezieht sich jedoch nur auf Hypertensive. Aber auch bei Normotonikern läßt sich solche Gruppierung z.T. schon nachweisen.

Keine Unterschiede in humoralen und hämodynamischen Parametern zwischen diesen normal- und low-Rennin normotensiven konnten Wedler et al. aufzeigen (74). Unter Salzbelastung wird durch einen Abfall des Renins eine Verminderung der Vasokonstriktion und somit eine Gefäßweitstellung erreicht, über die das angestiegene effektive Blutvolumen z.T. aufgefangen wird. Durch

den Abfall des Aldosterons kommt es zu einer Verminderung der Natrium- und Wasserretention, d.h. es erfolgt eine Natriurese und damit wiederum eine Verminderung des effektiven Blutvolumens und somit des Blutdrucks. Bei einem funktionierenden Regelkreis kommt es nicht, oder nur vorübergehend zum Anstieg des systolischen Blutdrucks und nicht des diastolischen Blutdrucks.

Die am häufigsten in der Literatur aufgezeigten Parameter bei Salzsensitiven sind verminderte Aldosteronplasmaspiegel und Plasmareninaktivitäten (siehe Kap.4.1.5.1 und 4.1.5.2.).

Die Unfähigkeit zur ausreichenden Suppression der Aldosteronsekretion hält Skrabal (104) für die primäre Ursache der Salzsensitivität. Mit erhöhten Blutdruckwerten wird über die Drucknatriurese bei NaCl-Belastung eine ausreichende Natriumexkretion erreicht.

Die Natriumexkretion durch die Niere ist ein Ergebnis aus renaler Perfusion, glomerulärer Filtration und tubulärer Natriumreabsorption. Dabei sind die Erhöhung des renalen Widerstandes und der tubulären Natriumreabsorption von Noradrenalin, Angiotensin und Aldosteron abhängig.

Weitere Einflüsse realisieren insbesondere das Kallikrein-Kinin-System, die Prostaglandine und das ANP. Die Niere hat zudem noch die Fähigkeit zur Drucknatriurese, dabei kommt es über einen Anstieg des Perfusionsdruckes zu einer Flüssigkeits- und Natriumausscheidung.

Von Luft und Weinberger (68) wurde nach Mitteln gesucht, die Patienten als salzsensitiv oder salzresistent zu charakterisieren. Sie untersuchten das Verhältnis zwischen Renin und Aldosteron und fanden, daß natriumresistente Individuen eine andere Fähigkeit zur Reaktion auf Angiotensin haben. Diese Unterschiede dürften nach Ansicht der Autoren Einblick in die Mechanismen von Natriumresistenz und Natriumempfindlichkeit des Bluthochdrucks geben. Bei Salzinfusion war das Ausmaß der Suppression der Plasmareninaktivität zwischen salzsensitiven und salzresistenten Normotensiven nicht verschieden. Nach Stimulation des RAAS durch Salz- und Volumenverlust wurden signifikant niedrigere Plasmareninaktivitäten bei salzsensitiven Normo- und Hypertonikern gefunden.

Von der Hypothese, daß die sympathische Aktivität bedingt durch Natriumretention an der Erhöhung des Blutdrucks und der Natriumaufnahme bei Salzsensitiven beteiligt sein könnte, gehen Fujita et al. (28) aus. Sie untersuchten Hypertoniker mit normalen Reninspiegeln, während Salzbelastung und Restriktion, und klassifizierten sie als salzsensitiv, wenn es zu einer Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei der Umstellung von Salzzug auf Salzbelastung kam. Bei Salzsensitiven hatte sich der systemische Gefäßwiderstand bei hoher Salzaufnahme nicht verändert, wogegen Salzresistente eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes aufwiesen. Gleichzeitig mit dem höheren cardiac output hatten Salzsensitive einen ausgeprägteren peripheren Widerstand bei Natriumbelastung als Salzresistente. Die Ursache für den Blutdruckanstieg der Salzsensitiven unter Salzbelastung ist nach Meinung der Autoren der erhöhte systemische Gefäßwiderstand und nicht nur das erhöhte cardiac output und die möglicherweise größere Natriumretention. Auch der renale und hepatische Gefäßwiderstand blieb bei Salzresistenten unverändert, wurde aber bei Salzsensitiven deutlich erhöht. Fujita nimmt an, daß der ausgeprägtere Blutdruckanstieg bei Natriumbelastung von einer sehr inhomogenen Verteilung des lokalen Flusses und Widerstandes bei Salzsensitiven charakterisiert wird. Die Vasokonstriktion im Nieren- und Splanchnikusbereich wird aber von einer bemerkenswerten Vasodilatation im Skelettmuskel verdeckt.

Vor einiger Zeit wurde das Phänomen der Nonmodulatoren der essentiellen Hypertonie beschrieben. Dieser Name wurde von der Tatsache abgeleitet, daß eine Natriumaufnahme bei Nonmodulierern, die renovaskuläre und adrenale Reaktionen auf Angiotensin II nicht verändert (129), im Gegensatz zu Normotensiven und modulierenden Hypertonikern. Es gibt mehrere Mechanismen, um Nonmodulatoren von anderen hypertensiven Patienten zu unterscheiden. Begibt sich eine salzresistente Person in aufrechte Position, so tendieren die Plasmanin- und Angiotensin-II-Spiegel bei Nonmodulatoren zu höheren und die Plasmaaldosteronspiegel zu niedrigeren Werten. Daraus resultiert eine Änderung des Aldosteron- und Plasmaninverhältnisses. Auf Angiotensin II- und Salzinfusion zeigen salzresistente Nonmodulatoren eine verminderte

Supremierbarkeit der Plasmaninaktivität. Die Plasmadopaminspiegel steigen bei Nonmodulatoren an, besonders während der Salzrestriktion. Die Dopaminausschüttung ist, von der Salzaufnahme unabhängig, fixiert. Der Natrium-Lithium-Cotransport in den roten Blutzellen ist bei Nonmodulatoren signifikant erhöht.

Nonmodulatoren haben eine verminderte Fähigkeit, die Salzaufnahme zu steuern. Die Plasmanoradrenalin Spiegel steigen bei Nonmodulatoren an, insbesondere bei Salzrestriktion und in aufrechter Position (128).

William und Hollenberg(128) zeigten, basierend auf einer Serie von Studien, daß mehr als die Hälfte der Normal-Renin- und High-Renin-Hypertensiven einen Defekt im Feed- back- Mechanismus des RAAS in den Nieren und den adrenalen Drüsen aufweisen. Normotoniker regulieren die Antwortfähigkeit ihrer Angiotensin II Zielzellen mit der Höhe der Salzaufnahme. Durch gesteigerte adrenale Sekretion von Aldosteron und einen verminderten renalen Blutfluß wird die Salzausscheidung reduziert und durch eine verminderte Aldosteronsekretion und einen erhöhten renalen Blutfluß wird die Salzaufnahme reduziert. Das heißt konkret, daß die Antwortfähigkeit der Angiotensin II Zielzellen durch die renale Zirkulation reguliert wird. Bei Salzrestriktion ist der renale Blutfluß reduziert und es kommt zur Förderung der Na-Reabsorption. Bei Salzaufnahme steigt der renale Blutfluß und die Salzexkretion wird gefördert. Diese Veränderungen werden hauptsächlich durch Angiotensin II vermittelt (Anstieg des Angiotensin II bei Salzrestriktion und einen Abfall des Angiotensin II bei Salzbelastung). Die Autoren fanden, daß über die Hälfte der Normal- und High-Reninhypertensiven „Nonmodulierer“ sind. Sie sind durch eine anormale adrenale und renale Antwort auf Angiotensin-II-Infusion unter Salzbelastung charakterisiert (128). Dieses Ergebnis führen sie auf anormal regulierte und eher fixierte Spiegel von Gewebeangiotensin II in den adrenalen Geweben zurück. Es erfolgt kein Anstieg der Aldosteronsekretion als Antwort auf die Salzrestriktion und in der renalen Zirkulation ist es nicht möglich, den renalen Blutfluß durch Salzaufnahme zu steigern.

Williams und Hollenberg stellten die Hypothese auf, daß es eine anormal regulierte fixierte lokale Angiotensin-II-Konzentration in diesen Nonmodulierern gibt und fanden darin eine Bestätigung für den Zusammenhang des adrenalen und renalen Defekts nach Suppression von Angiotensin II bei Anwendung von Convertingenzymhemmern. Nonmodulation könnte angesichts der relativ hohen diätetischen Salzaufnahme die Pathogenese der salzsensitiven Hypertension erklären (43).

So wäre beispielsweise bei salzsensitiven, hypertensiven Patienten ein Diuretikum die wahrscheinliche Behandlungsmaßnahme. Für Nonmodulatoren wäre es eher uneffektiv. Enzymhemmer wären hier besser geeignet, da sie den zugrundeliegenden pathophysiologischen Defekt spezifisch korrigieren könnten.

Eine Besonderheit der Nonmodulierer, nämlich eine abgeschwächte renale Blutflußantwort auf Salzaufnahme, wurde bei schwarzen salzsensitiven Hypertensiven gefunden (Campese, 6).

Ferri et al. (25) zeigten eine verminderte ANF-Reaktion auf Natriumchloridinfusion bei einem normalen Anstieg des Plasma-ANF's unter salzarmer Diät bei nonmodulierender Hypertonie. Die verminderte ANF-Reaktion auf NaCl-Infusion könnte durch eine unterschiedliche Verteilung der Volumenmenge zustande kommen und dazu beitragen, die Fähigkeit der Na-Ausscheidung zu reduzieren. Sie untersuchten 43 essentielle Hypertoniker und unterteilten diese gemäß ihres Reninprofils und der Fähigkeit, Aldosteron und Paraaminohippursäureclearance als Reaktion auf Angiotensin-II-Infusion zu regulieren. Auf diese Weise definierten sie Modulatoren, Nonmodulatoren und eine Low-Renin-Gruppe. Bei salzarmer Diät erhöhten sich die ANF-Spiegel der Low-Renin- und der modulierenden Gruppe, wohingegen bei Nonmodulierern keine Veränderung auftrat. Als die Probanden von salzarmer zu salzreicher Diät wechselten, erhöhten sich ANF-Spiegel in allen Gruppen signifikant, aber als die salzreiche Kost wiederholt wurde, erhöhten sich die ANF-Spiegel nur bei den Modulierern und in der Low-Renin-Gruppe, während sie sich bei den Nonmodulierern nicht erhöhten.

Nonmodulatoren scheinen durch eine anormale angiotensinvermittelte Kontrolle der Aldosteronausschüttung und des renalen Blutflusses charakterisiert zu sein und repräsentieren möglicherweise die salzsensitiven Hypertoniker.

Zusammenfassend wurden folgende Abnormitäten bei Nonmodulierern beobachtet: ein unveränderter renaler Blutfluß, die reduzierte Fähigkeit Salzmen- gen auszuscheiden, die reduzierte Reninunterdrückung bei Salz und Angioten- sin II gleichermaßen, die hypertensive Reaktion auf Salzaufnahme und die ver- minderte ANF- Reaktion bei Salzbelastung (129, 25).

Bei dem Versuch, normale und erhöhte Plasmareninaktivitäten der essentiellen Hypertoniker, bei denen eigentlich erniedrigte PRA- Spiegel erwartet werden, zu erklären, wurden neben der Nonmodulationstheorie von Williams und Hol- lenberg noch zwei weitere Theorien favorisiert.

Julius et al. (42) vertreten das Konzept der erhöhten Sympatikusaktivität, um die erhöhten und normalen Reninspiegel der essentiellen Hypertonie zu erklä- ren. Ein Anstieg der Renin-Angiotensinaktivität könnte mit dem sympathischen System zusammenwirken. Auf der einen Seite aktiviert Streß das sympathi- sche System und andererseits könnte sympathische Überaktivität mit einer höheren Salzaufnahme zusammenwirken.

Sealey et al. (93) lieferten eine andere Hypothese des renalen Beitrags zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie. Sie basiert auf dem Vorhandensein einer Subpopulation von Nephronen, die durch afferente, arterioläre Vaso- konstriktion oder durch eine Enge im Lumen ischämisch sind. Die Reninsekre- tion dieser Subgruppe von Nephronen ist durch den Druck erhöht. Dieser An- stieg der Reninsekretion als Eingriff in die kompensatorische Kapazität der normalen Nephronen, stört erheblich die Blutdruckhomeostase. Die Hypothese ist ähnlich der von Goldblatt, welcher glaubte, daß die primäre Ursache der essentiellen Hypertonie eine intrarenale, vaskulär obliterative Krankheit ist. Sie sei meist hervorgerufen durch arterielle oder arterioläre Sklerosen und andere Ursachen, welche die intrarenale Hämodynamik stören. Das experimentelle Konzept basiert auf der Unmöglichkeit, Klammern an den kleinen Arteriolen zu plazieren. Das high Renin, von einer ischämischen Population von Nephronen

gebildet, obgleich es in der systemischen Zirkulation verdünnt vorliegt, liefert den normalen Reninspiegel der bei Patienten mit essentieller Hypertonie gefunden wird, bei denen eigentlich verminderte Reninspiegel erwartet werden. Diese verdünnten Reninspiegel sind hoch genug, um die Salzexkretion in den nichtischämischen, hyperfiltrierenden Nephronen zu verschlechtern, aber zu niedrig, um einen effektiven Druck in den ischämischen Nephronen zu erreichen, wodurch es zu einer Reduzierung der Salzexkretion kommt.

Sealeys Konzept der Nephronheterogenität unterscheidet sich von Brenners Konzept des Nephronenmangels. Sie stimmen aber darin überein, daß die Reduktion in der Zahl der Nephronen, abhängig von Alter und Ischämie, die Salzexkretion verschlechtern könnte und die essentielle Hypertonie katalysieren würde. Sealey erweiterte sein Modell, um die zirkadiane Rhythmik der PRA-Spiegel bei Normotensiven unterschiedlichen Alters und bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu erklären. Außerdem versuchte er, die hohen Reninspiegel bei renovaskulärer Hypertonie und die niedrigen Reninspiegel beim primären Aldosteronismus zu begründen.

Niedrige Reninsekretion bei arterieller Hypertonie ist nach Ansicht Sealey's pathologisch und trägt in gewisser Weise zur Verschlechterung der Salzexkretion und zum Anstieg des arteriellen Druckes bei (93).

5. Zusammenfassung

Salzsensitivität beschreibt das Phänomen, auf Kochsalzzufuhr mit einem Blutdruckanstieg und auf Kochsalzreduktion mit einem Blutdruckabfall zu reagieren. Nur ein Drittel der Hypertoniker hat einen durch Kochsalz beeinflussbaren Hypertonus, andere entwickeln dagegen einen Hypertonus durch salzunabhängige Mechanismen.

Salzsensitivität tritt häufiger im Alter, bei Adipösen, in der afrikanischen Rasse, bei Personen mit niedrigen Reninspiegeln (Low-Renin-Hypertension), bei Diabetikern Typ II und bei Frauen auf.

Es gibt Hinweise darauf, daß Salzsensitivität schon bei Normotensiven nachweisbar ist.

Die Mechanismen, die Salzsensitivität determinieren, sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nimmt dabei scheinbar eine Schlüsselrolle ein. Als eine mögliche Ursache für die Herausbildung der Salzsensitivität wird die infolge Salzbelastung inadäquate Reaktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems angesehen. Der Entwicklung der Salzsensitivität könnte das Unvermögen des RAAS mit einer prompten Änderung auf Salzaufnahme zu reagieren, zu Grunde liegen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 37 normotensive, junge, gesunde Männer, kaukasischer Rasse in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie unter standardisierter Diät in einem Cross over Verfahren auf das Vorliegen von Salzsensitivität untersucht.

Die kochsalzreduzierte Kost enthielt 60 mmol/d und Kochsalzbelastung wurde mit 260 mmol/d in Form von zusätzlichen Kapseln mit NaCl erreicht. Die Studie bestand aus zwei Abschnitten, um das einmal gemessene Blutdruckverhalten auf Reproduzierbarkeit zu testen. Die Zuordnung zu einer bestimmten Diätform wurde randomisiert.

Als Definitionskriterium salzsensitiv / salzresistent wurde ein Anstieg des diastolischen Blutdruckes von ≥ 1 mmHg beim Wechsel von Kochsalzrestriktion auf

Kochsalzbelastung bzw. ein Abfall von ≈ 1 mmHg bei Wechsel von Kochsalzbelastung auf Kochsalzrestriktion festgelegt.

Die Reihenfolge der Diät hatte keinen Einfluß auf die Blutdruckänderung, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und dessen Reagibilität.

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Komponenten des RAAS wurde jeweils am letzten Tag der entsprechenden 7-tägigen Diätphase unter streng standardisierten Bedingungen vorgenommen. Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteron wurden mit einem Radioimmunoassay ermittelt.

Die Studienteilnehmer wurden auf das Vorliegen einer positiven hypertoniebezogenen Familienanamnese untersucht.

Von 32 Studienteilnehmern wiesen 11 Probanden (34 %) in beiden Teilen der Studie eine salzsensitive Blutdruckreaktion auf, d.h. sie waren reproduzierbar salzsensitiv. 11 Probanden wiesen in keiner der beiden Studienabschnitte eine Änderung des diastolischen Blutdruckes auf und wurden als reproduzierbar salzresistent eingestuft (34%). Diejenigen, welche in beiden Diätphasen uneinheitlich reagierten galten als nicht reproduzierbar salzresistent (10 Probanden = 31 %).

Die Natriumexkretionswerte Salzsensitiver unterschieden sich in allen Diätphasen nicht von den Exkretionswerten Salzresistenter. Auch in den Kaliumexkretionswerten gab es keine Differenzen zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten.

Plasmareninaktivität und die Aldosteronplasmakonzentration Salzsensitiver und Salzresistenter unter Kochsalzrestriktion und Kochsalzbelastung unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

In der Stimulierbarkeit der Plasmareninaktivität und der Aldosteronplasmakonzentration unter Kochsalzbelastung und -restriktion konnten zwischen Salzsensitiven und Salzresistenten ebenfalls keine Differenzen gefunden werden.

Der Zusammenhang zwischen Plasmareninaktivität und Na-Exkretion und Aldosteron und Na-Exkretion konnte durch eine einfache Regression mit dem $1/x$ -Modell beschrieben werden. Bei Salzsensitiven bestand eine mäßig starke

Korrelation, während bei den Salzresistenten die Korrelation nur schwach ausgeprägt war.

Salzsensitivität wurde bei Probanden mit positiver Familienanamnese für Hypertonie häufiger gefunden.

Die Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems salzsensitiver und salzresistenter Normotoniker unterscheiden sich in beiden Diätformen nicht und damit liegt vermutlich keine gestörte Regulation des RAAS bei Salzsensitiven vor. Bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit dürfte das RAAS an der Kochsalzinduzierten Blutdruckreaktion nicht beteiligt sein.

Die Häufung einer bezüglich Hypertonie positiven Familienanamnese bei unseren salzsensitiven Normotonikern gibt Hinweise darauf, daß dieses Phänomen möglicherweise genetisch verankert ist. Weitere Studien zur Verifizierung genetischer Marker der Salzsensitivität müssen in Zukunft folgen.

Dennoch ist eine Kochsalzreduktion für Hypertoniker im Konsens mit einem normalen Body-Mass-Index sinnvoll und anzustreben.

Literaturverzeichnis

1. Aram VC, Hill M: National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure. *Hypertension*.2000;35:858-863
2. Aviv A, Aladjem M: Essential hypertension in blacks: epidemiology, characteristics and possible roles of racial differences in sodium, potassium, and calcium regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 335-342
3. Aviv A: Cellular calcium and sodium regulation, salt sensitivity and essential hypertension in African Americans. *Ethn Health* 1996; 1 : 257-81
4. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinla AK, Markandu ND, Cappuccio FP, Cook DG, Persu A, Corvol P, Jeunemaitre X, Carter ND, MacGregor GA: Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998; 351(9113):1388-92
5. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, Bard RH, Buhler FR: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286: 441-449
6. Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R: Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 805-812
7. Cappuccio FP, Markandu ND, and G.A. MacGregor: Dietary salt intake and hypertension. *Klin Wochenschr* 1991; 69 (SupplXXV): 17-25
8. Cappuccio FP, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA: Sodium restriction lowers high blood pressure through a decreased response of the renin system—direct evidence using saralasin. *J Hypertens* 1985; 3:243-7
9. Cowley AW Jr: Genetic and nongenetic determinants of salt sensitivity and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl II): 587S-593S
10. Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I: An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension* 1991;17(Suppl I):127-33
11. Deter HC, Buchholz K, Schorr U, Schachinger H, Thurán S, Sharma AM: Psychophysiological reactivity of salt-sensitive normotensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 839-844

12. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V.. Deutsche Hypertoniegesellschaft: Kochsalz und Hochdruck. 2.Auflage 1993,Heidelberg
13. Dichtchekian V, Sequeira DMC, Andriollo A, Marcondes M, Heimann JC: Salt sensitivity in human essential hypertension: effect of renin-angiotensin and sympathetic nervous system blockade. Clin Exp Hypertens A 1989; 11(Suppl I): 379-387
14. Dimsdale JE, Ziegler M, Mills Pe Berry C: Prediction of salt sensitivity. Am J Hypertens 1990;3: 429-435
15. Draaijer P, Kool MJ, van Bortel LM, Niemann F, de Leeuw PW, van Hoff JP, Leunissen KM:Vascular compliance in sodium-sensitive and sodium-resistant borderline hypertensive patients. Kidney Int 1995; 47: 169-176
16. Dustan HP, Valdes G, Bravo EL, Tarazi RC: Excessive sodium retention as a characteristic of salt-sensitive hypertension. Am J Med Sci 1986; 292: 67-74
17. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL: Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. Am J Hypertens 1994; 7: 886-893
18. Elliot P: Sodium and blood pressure: a review of the evidence from controlled trials of sodium reduction and epidemiological studies. Klin Wochenschr 1991; 69 (SupplXXV): 3-10
19. Ely D, Folkow B, Paradise NF: Risks of salt depletion and salt excess. Am J Hypertens.1990; 3:650-60
20. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulten UL: Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. Hypertension 1994; 23: 313-319
21. Fagard R, Amery A, Reybrouck T, Lijnen P, Moerman E, Bogaert M, de Schaepdryver A: Effects of angiotensin antagonism on hemodynamics, renin, and catecholamines during exercise.National Fund for Medical Research, Belgium 1976
Grant 3.0092.74/20.499

22. Falkner B, Kushner H: Interaction of sodium sensitivity and stress in young adults. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl): 162-165
23. Feldschuh J: Blood volume measurements in hypertensive disease. In: Laragh JH: *Hypertension Vol 1* Raven Press New York 1990, pp 339-347
24. Ferri C, Bellini C, Carlomagno A, Perrone A, Santucci A: Urinary kallikrein and salt sensitivity in essential hypertensive males. *Kidney Int* 1994; 46: 780-788
25. Ferri C, Bellini C, Coassin S, Baldoncini R, Luparini RL, Perrone A, Santucci A: Abnormal atrial natriuretic peptide and renal responses to saline infusion in nonmodulating essential hypertensive patients. *Circulation* 1994; 90 : 2859-2869
26. Fisher ND, Gleason RE, Moore TJ, Williams GH, Hollenberg NK: Regulation of aldosterone secretion in hypertensive blacks. *Hypertension* 1994; 23: 178-184
27. Fraser R, Davies DL, Zoccali C, Usherwood T, Beretta-Piccoli C, Brown JJ, Cumming AM, Lever AF, Robertson JI, Watt R: Relation of blood pressure and blood sodium content during sodium depletion in normal and hypertensive subjects. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1984;6 Suppl 1:S 107-14
28. Fujita T, Ando K, Ogata E: Systemic and regional hemodynamics in patients with salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 235-244
29. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J. Med* 1980;69:334-344
30. Ganten D: Molekulare Genetik der Hypertonie. *Nieren-Hochdruckkrankh* 1992; 21 : 540-544
31. Gomez-Sanchez CE, Holland OB, Upcavage R: Urinary free 19-nor-desoxycorticosteron in human hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 234-238
32. Gonzalez-Albarran O, Ruilope LW, Villa E, Garcia Robles: Salz sensitivity: concept and pathogenesis. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39 Suppl: 15-26
33. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW: A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest* 1965; 45: 347-349

34. Grassi G, Giannattasio C, Saino A, Sabadini E, Capozzi A, Sampieri L, Cuspidi C, Mancia G: Cardiopulmonary receptor modulation of plasma renin activity in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; 11: 92-99
35. Graudal NA, Galloe AM, Garred P: The effect of reduced sodium intake on blood pressure, body weight, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglycerides. A meta-analysis. *Ugeskr Laeger* 1999 ; 161:2526-30
36. Grobbee DH: Methodology of sodium sensitivity assessment. The example of age and sex. *Hypertension* 1991; 17(Suppl I):109-114
37. Gruska S, Wedler B, Arend U, Wolf E: Der Einfluß der Kochsalzbilanz auf den intraerythrozytären Na⁺-Gehalt und das Verhalten der Na⁺/K⁺-Pumpe bei Borderline-Hypertonikern. *Nieren-Hochdruckkrankh* 1991; 20: 537-539
38. Gudmundsson O, Andersson OK, Aurell M, Wikstrand JM, Berglund GL: Calf muscle haemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive subjects with a familial predisposition to hypertension: changes during increased salt intake. *J Hypertens* 1984;2:291-6
39. Haller H, Lindschau C, Quass P, Luft FC: Intracellular actions of angiotensin II elicits calcium signals in vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10 Suppl 11:75-83
40. Herlitz H, Widgren B, Wikstrand J, Aurell M: Abnormalities in the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive subjects with a positive family history of hypertension. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 179-183
41. Ishibashi K, Okshima T, Matsuura H, Watanabe M, Ishida M, Ishida T, Ozono R, Kajiyama G, Kanbe M: Effects of age and sex on sodium chloride sensitivity: association with plasma renin activity. *Clin Nephrol* 1994; 42 : 376-380 .
42. Julius S : Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J* 1988 ;116 :611-616
43. Kaplan NM: *Clinical Hypertension*. Williams&Wilkins Baltimore, Maryland 1994, Sixth Edition
44. Kaplan NM: The prognostic implications of plasma renin in essential hypertension. *JAMA* 1975; 231: 167-170

45. Kawasaki T, Cugini P, Uezono K, Sasaki H, Ith K, Nishiura M, Shinkawa K: Circadian variations of total renin, active renin, plasma renin activity and plasma aldosterone in clinically healthy young subjects. *Horm Metab Res* 1990; 22: 636-639
46. Kawasaki T, Delea CS, Bartter CF, Smith H: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64: 193-198
47. Kawasaki T, Itoh K, Cugini P: Influence of reapportionment of daily salt intake on circadian blood pressure pattern in normotensive subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1994 ;40:459-66
48. Klitsky A: Blood pressure and alcohol intake. In: Laragh JH: *Hypertension Vol1*- Raven Press New York 1990. pp 277-294
49. Koolen MI, Bussemaker-Verduyn den Boer E, van Brummelen P: Clinical biochemica and haemodynamic correlates of sodium sensitivity in essential hypertension *J Hypertens* 1983; (Suppl II): 21-23
50. Kotchen TA, Kotchen JM: Dietary sodium and blood pressure: interactions with other nutriens. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (2 Suppl): 708S - 711S
51. Krekels MM, de Leeluw PW: Salt sensitive blood pressure and the renin-angiotensin system in hypertension. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2285-2289
52. Krekels MM, Schaeper NC, de Leeuw PW: Sensitivity of blood pressure and renin activation during sodium restriktion. *Hypertension* 1997; 30 : 1216-1222
53. Krekels MM, van Es PN, Leunissen KM, de Leeuw PW: Sodium sensitivity of blood pressure in hypertensives is not related to sodium, but rather to renin. *J Hum Hypertens* 1996; 10 Suppl 3: 217-230
54. Krishna GG: Effect of potassium intake on blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 43-52
55. Laragh JH: The renin system and four lines of hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium connection, the prorenin vasodilatator limb, and plasma renin and heart attack. *Hypertension* 1992; 20: 267-279

56. Laragh JH, Brenner BM: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and Management. Raven Press, New York 1990
57. Laragh JH, Letcher RL, Pickering TG: Renin profiling for modern diagnosis and treatment of hypertension. JAMA 1979; 241: 151-156
58. Laragh JH, Sealey JE, Niarches AP, Pickering TG: The vasoconstriction-volume spectrum in normotension and in the pathogenesis of hypertension. Fed Proc 1982; 41(8): 2415-2423
59. Law MR, Frost CD, Wald NJ: By how much does dietary salt reduction lower blood pressure ? III—Analysis of data from trials of salt reduction. BMJ 1991; 302: 819-824
60. Levick JR.: Physiologie des Herz-Kreislaufsystems. Leipzig: Barth 1998 (UTB für Wissenschaft)
61. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiaro MA, Merlino G, Cecala MG: Central obesity and hypertension. Relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. Am J Hypertens 1994; 7: 314-320
62. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S: Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. effects of saline load. Hypertension 1994; 23 (Suppl I): 120-124
63. Linß G, Wedler B: Arterielle Hypertonie. Akademie Verlag, Berlin, 1991
64. Luft FC: Salzempfindlichkeit beim Gesunden und beim Hypertoniker. Nieren-Hochdruckkrankh 1993; 22 : 448-454
65. Luft FC: Salt and hypertension at the close of the millenium. Wien Klin Wochenschr 1998; 110: 459-466
66. Luft FC, Ganten D: Salz ist nicht gleich Salz. Dtsch med. Wochenschr 1987; 112: 1391-1394
67. Luft FC, Miller JZ: Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological response. Hypertension 1991; 17 (Suppl): 102-108

68. Luft FC, Weinberger MH: Sodium sensitivity and resistance of blood pressure: The role of the kidney and the renin-aldosterone axis. *Kidney* 1987; 32 (Suppl22): 234-241
69. MacGregor GA: The importance of the response of the renin-angiotensin system in determining blood pressure changes with sodium restriction. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23 (Suppl):21- 26
70. Masashi A, Nishiuchi T, Matsumoto N, Kawai H, Saito S: Enhanced secretion and impaired natriuretic action of atrial natriuretic peptide in response to hypertonic saline infusion in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994;8:15-18
71. McCarron DA: Role of adequate dietary calcium intake in the prevention and management of salt sensitive hypertension. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (23Supp): 712-716
72. Meade TW, Imeson JD, Gordon D, Peart WS: The epidemiology of plasma renin. *Clin Sci* 1983; 64: 273-280
73. Mertz DP, Rine-Schmitz R, Jasper-Möller J: Zufuhr von Natrium und Kalium mit drei verschiedenen Diätregimen im Hinblick auf arterielle Hypertension. *Nieren-Hochdruckkrankh* 1991; 20: 199-206
74. Meyer B: Das Verhalten der Blutdruckreagibilität gegenüber infundiertem Angiotensin II und Noradrenalin bei Normotensiven und Patienten mit primärer Hypertonie in Abhängigkeit von der Natriumbilanz. Dissertation EMAU Greifswald 1990
75. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG: Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275:1590-7
76. Morganti A, Lopez-Ovejero JA, Pickering T, Laragh JH: Role of the sympathetic nervous system in mediating the renin response to head-up tilt. Their possible synergism in defending blood pressure against postural changes during sodium deprivation. *AM J Cardiol* 1979; 43: 600-604
77. Morris R.C., Anthony S., Forman A., Tanaka M., Schmidlin O.: Normotensive salt sensitivity effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999 ; 33: 18-23
78. Mu J, Liu Z, Yang J: Blood pressure responses to cold pressure stress and its relation to sodium metabolism in salt-sensitive children. *Chang Hua I Hsueh Tsa Chih* 1997; 77: 583-585

79. Müller FB, Laragh JH: Clinical evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient. In: Laragh JH. Hypertension Vol.2-Raven Press New York 1990.pp 1385-1396
80. Neumayer M, Herholz H, Kotanko P, Skrabal F: Gegensinniger Kochsalzeinfluß auf die Haemodynamik bei salzsensitiven und salzresistenten Normotonikern. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1991; 20: 365-370
81. Overlack A, Ruppert M, Kolloch R, Gobel B, Kraft K, Diehl J, Schmitt W, Stumpe KO: Divergent hemodynamic and hormonal responses to varying salt intake in normotensive subjects. Hypertension 1993; 23: 331-338
82. Peters J, Djavidani B, Münter K, Bader M, Sander M, Mullins J, Ganten D: Gesteigerte Aldosteronbiosynthese in TGR (mREN2)27: Funktionelle Bedeutung eines lokalen adrenalen Renin-Angiotensin-Systems. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1992; 21: 545-546
83. Peters J, Djavidani B, Sander M, Bader FM, Ganten D: Regulation adrenaler Aldosteronsekretion und adrenalen Renins in TGR (mREN2)27 Nieren-Hochdruckkrankh 1993; 22 : 364-368
84. Reisin E: Sodium and obesity in the pathogenesis of hypertension. Am J Hypertens 1990; 3: 164-167
85. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M: The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. N Engl J Med 1989; 321: 580-585
86. Rosenberg ME, Ibrahim HN, Hostetter TH: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. Semin Nephrol 1997; 17: 431-440
87. Roskopf D, Morgenstern E, Scholz W, Osswald U, Siffert W: Rapid determination of the elevated Na/Hexchange in platelets of patients with essential hypertension using an optical swelling assay J Hypertens 9 (1991), 231-238
88. Ruppert M, Diehl J, Kolloch R, Overlack A, Kraft K, Göbel B, Hittel N, Stumpe KO: Short-term dietary sodium restriction increases serum lipids and insulin in salt-sensitive and salt-resistant normotensive adults. Klin Wochenschr 1991; 69(Suppl XXXV): 51-57

89. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Levy BI, London GM: Sodium, large arteries and diuretic compounds in hypertension. *Am J Med Sci* 1994; 307 (Suppl I): 3 – 8
90. Sanai T, Kimura G: Renale function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension. *J Lab Clin Med* 1996 Jull; 128 : 89-97
91. Santello JL, Dichtchekian V, Heimann JC: Effect of long-term blood pressure control on salt sensitivity. *J Med* 1997; 28: 147-158
92. Schorr U, Blaschke K, Beige J, Distler A, Sharma AM: Angiotensinogen M235T variant and salt sensitivity in young normotensive Caucasians. *J Hypertens* 1999 ; 17: 475-9
93. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH: On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 763-777
94. Sealey JE, Campbell GA, Preibisz JJ: Hormone assays: Renin, aldosterone, peripheral vein, renal vein and urinary assays. In: Laragh JH: Hypertension. Vol1-Raven Press New York 1990. pp 1443-1460
95. Sealey JE, Laragh JH: The renin system in its pathophysiology in disease. In Seldin DW, Giebisch G. The regulation of sodium and chloride balance. - Raven Press New York 1990. pp 1444-1445
96. Sealey JE, Laragh JH: The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In Laragh JH: Hypertension. Vol1- Raven Press New York 1990. pp 1287-1317
97. Sharma AM: Genetics of salt sensitivity. In which patients is salt restriction effective? *Fortschr Med* 1998 ; 116: 39
98. Sharma A.M.: Genetik der Salzsensitivität. *Fortschr Med* 1998; 116: 39
99. Sharma AM, Schorr U, Distler A: Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993; 21: 273-279
100. Sharma AM, Spies KP, Ruland K, Distler A: Einfluß von Kochsalz auf die Glukosetoleranz bei salzsensitiven normotonen Probanden. *Nieren-Hochdruckkrankh* 1991; 20: 534-536

101. Shimamoto K, Hirata A, Fukuoka M, Higashiura K, Miyazaki Y, Shiiki M, Masuda A, Nakagawa M, Iimura O: Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl): 129-133
102. Simpson FO: Blood pressure and sodium intake. In: Laragh JH: *Hypertension. Vol 1*-Raven Press New York 1990. pp 205-215
103. Skrabal F, Hamberger L, Ledochowski M: Inherited salt sensitivity in normotensive humans as a cause of essential hypertension: A new concept. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 (Suppl): 215-223
104. Skrabal F, Herholz H, Neumayr M, Hamberger L, Ledochowski M, Sporer H, Hortnagel H, Schwarz S, Schonitzer D: Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. *Hypertension* 1984; 6: 152-158
105. Soldner A, Spahn-Languth H, Mutschler E: The renin-angiotensin-aldosterone system: focus on its distinct role in arterial hypertension and its various inhibitors as a therapeutic strategy to effectively lower blood pressure. *Pharmazie* 1996; 51: 783-99
106. Somova L, Mackraj L, Chetty S: Sympathetic and platelet adrenergic activity and salt sensitivity: an experimental study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20: 657-665
107. Somova L, Mufunda J: Renin-sodium profile and renal prostaglandins in the pathogenesis of systemic arterial hypertension in blacks. *S Afr Med J* 1994; 84 : 491-494
108. Spies KP, Wenzlaff V, Sharma AM, Distler A: Effects of dietary salt intake on Na⁺/H⁺-antiport activity and intracellular pH in salt-resistant and salt-sensitive normotensive young men. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl14): 72
109. Stamler J.: Findings of the international cooperative in salt study. *J Human Hypertens* 1989; 34: 279-320
110. Stiehm Torsten: Nachweis und Reproduzierbarkeit der Salzsensitivität bei jungen normotensiven Männern. Inauguraldissertation Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald 1999
111. Sullivan JM: Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl): 61-68

112. Sullivan JM, Ratts TE: Sodium sensitivity in human subjects. Hypertension 1987; 11: 717-723
113. Tepel M, Ruess C, Mehring N, Neusser M, Spieker C, Rahn KH, Zidek W: Die spezifisch induzierte Freisetzung von Kalzium aus den intrazellulären Speichern führt zur Vasokonstriktion bei primärer Hypertonie. Nieren- Hochdruckkrankh 1995; 24 : 345-346
114. Thomas L: Labor und Diagnose. 4. erweiterte Auflage Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg 1992. ; S. 1277-1299
115. Tordoff MG: The importance of calcium in the control of salt intake. Neurosci Biobehav Rev 1996;20:89-99
116. Watson RDS, Stallard TJS, Flinn RM, Littler WA: Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensiv men. Hypertension 1980; 2: 333-341
117. Watt GCM: Does salt sensitivity exist? Klin Wochenschr 1991; 69 (SupplXXV): 30-35
118. Weder AB, Egan BM: Potential deleterious impact of dietary salt restriction on cardiovascular risk factors. Klin Wochenschr 1991; 69 (SupplXXV): 45-50
119. Wedler B: Allgemeine Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie. In: Linß G, Wedler B: Arterielle Hypertonie. Akademie Verlag Berlin 1991.S.54-99
120. Wedler B, Schulz H, Gruska S, Kallwellis R: Die Analyse des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) im Rahmen von Diagnostik und Forschung - Hinweis für die tägliche Praxis. Klin Med 1987; 42: 1129-1133
121. Wedler B, Schulz H, Zingler C, Mekat A, Graf B, Ernst B: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und seine Beziehungen zur Hämodynamik bei Patienten mit essentieller Borderline-Hypertonie. Dt Gesundh Wesen 1984; 39: 369-371
122. Wedler B, Wiersbitzki M, Gruska S, Wolf E, Luft FC: Definitions and characteristics of salt-sensitivity and resistance of blood pressure: Should the diagnosis depend on diastolic blood pressure? Clin Exp Hypertens 1992; 14: 1037-1049

123. Wedler B, Wiersbitzki M, Meyer B, Gruska S, Hunsicker I, Wolf E, Kallwellis R: Definition and possible mechanisms of salt sensitivity in man. Abstract presented at the 13. scientific meeting of the International Society of Hypertension, Montreal, Canada 24.-29.6.1990,S. 307
124. Weinberger MH, Fineberg NS: Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. Hypertension 1991; 18: 67-71
125. Weinberger MH, Miller JR, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. Hypertension 1986; 8 (Suppl2): 127-134
126. Weir MR, Chrysant SG, McCarron DA, Canossa-Terris M, Cohen JD, Gunter PA, Lewin AJ, Mannella RF: Influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. Hypertension 1998; 31: 1088-1096
127. Wiecek A, Kokot F, Adamczak M, Spiechowicz U, Cieplak J: Renin plasma profile and sodium sensitivity of blood pressure in hypertensive patients with or without a family history of hypertension. Pol Arch Med Wewn 1996 ; 96: 451-457
128. Williams GH, Hollenberg NK: Non modulating hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension. Hypertension 1991; 17 (Suppl): 81-85
129. Williams GH, Hollenberg NK: Sodium-sensitive essential Hypertension: Emerging insights into an old entity. J Am Coll Nutr 1989; 8: 490-494
130. Wilson DK, Bayer L, Krishnamoorthy JS, Ampey-Thornhill G, Nicholason SC, Sica DA: The prevalence of salt sensitivity in an African-American adolescent population. Ethn Dis 1999 Autumn;9: 350-8
131. Zoccali C, Cumming AM, Hutcheson MJ, Barnett P, Semple PF: Effects of potassium on sodium balance, renin, noradrenalin and arterial pressure. J Hypertens 1985 ;3: 67-72
132. Zoccali C, Mallamaci F, Cuzzola F, Leonardi D: Reproducibility of the response to short-term low salt intake in essential hypertension J Hypertens 1996 ;14: 1455-9

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
Aldo	Aldosteron
ANP	atriales natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
DBD	diastolischer Blutdruck
EHT	essentieller Hypertonus
HAT	Hypertonus
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MW	Mittelwert
PRA	Plasmareninaktivität
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAS	Renin-Angiotensin-System
RC	Schwellungskonstante des Na^+ / H^+ Austauschers
SD	Standardabweichung
SS	Salzsensitive
SR	Salzresistente
Tab.	Tabelle

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, daß ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und das eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Unterschrift

Lebenslauf

Sylvia Tschötschel, geb. Foth

geb.am 16.01.1966 in Greifswald

1972-1982 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule

1982-1985 Medizinische Fachschule Neustrelitz

1885-1987 Krankenschwester Wachstation Kreiskrankenhaus Demmin

1987-1988 Krankenschwester SMH/ Anästhesie KKH Demmin

1988-1998 Fachschule für Gesundheits-und Sozialwesen Potsdam- Hochschulreife

1989-1995 Studium der Humanmedizin Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

1994-1995 Pflichtassistenz Lukashospital Anklam

1995-1997 Arzt im Praktikum Lukashospital Anklam Gynäkologie/ Geburtshilfe

1997-1998 Assistenzarzt Lukashospital Anklam Gynäkologie/ Geburtshilfe

1998- 2001 Assistenzarzt Kreiskrankenhaus Demmin Chirurgie

seit 5/2001 Assistenzarzt KIMA der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

seit 14.05.01 Erziehungsurlaub

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Wedler für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung.

Desgleichen gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med.G. Kraatz für die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen.

Für Hilfe und Zuspruch bei der Fertigstellung der Arbeit danke ich ganz besonders Frau Dr. rer. med. S. Gruska.

Ich danke dem Forschungslabor der Klinik für Innere Medizin A und der Funktionsdiagnostik der Kardiologie für die Durchführung der Versuche, Frau Fieber für die Literaturrecherchen, Herrn Dr. rer. nat. E. Wolff für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Herrn Dr. Jäger für die Hilfe bei der Auswertung der Diskriminanzanalyse.

Sylvia Tschötschel

Thesen

1. Salzsensitivität ist ein durch Blutdruckänderung in Abhängigkeit von der Kochsalzbilanz charakterisiertes Phänomen, das bei einigen Hypertonikern aber auch schon bei Normotonikern nachweisbar ist. Bei der salzsensitiven Reaktion handelt es sich um einen Anstieg des peripheren Widerstandes und seines Repräsentanten des diastolischen Blutdruckes.
2. Die Blutdruckreaktion salzsensitiver Hypertoniker kann unter anderem über eine Verminderung der Reagibilität des RAAS vermittelt werden. Ob die gegenüber Salzresistenten verminderten Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems Ursache oder Folge der Salzsensitivität darstellen ist ungeklärt. Bei salzsensitiven Normotonikern ist diese veränderte Reagibilität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems möglicherweise noch nicht nachweisbar.
3. In der vorliegenden Arbeit werden salzsensitive und salzresistente Normotoniker in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit standardisierter Diät hinsichtlich der Reaktion ihres Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems untersucht. Die Salzsensitivität ist dabei charakterisiert durch einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks unter Kochsalzbelastung und durch einen Abfall des diastolischen Blutdrucks unter Kochsalzrestriktion von ≈ 1 mmHg.
4. Salzsensitivität ist ein genetisch geprägtes Phänomen und bei Personen mit positiver Familienanamnese für Hypertonie häufiger anzutreffen. 63,6 % der von uns als salzsensitiv charakterisierten Personen wiesen eine positive Familienanamnese auf. Dagegen verzeichneten nur 20,8 % der salzresistenten Probanden eine positive hypertoniebezogene Familienanamnese.
5. Die Plasmareninaktivität salzsensitiver und salzresistenter Normotensiver zeigt keinen Unterschied unter Kochsalzbelastung, Kochsalzrestriktion und Basisbedingungen. In Phasen unterschiedlicher Kochsalzzufuhr unterscheiden sich die Aldosteronkonzentrationen salzsensitiver und salzresistenter Normotensiver nicht.
6. Zwischen Plasmareninaktivität und Natriumexkretion besteht ein Zusammenhang. Aldosteron und Natriumexkretion zeigen eine ähnliche Beziehung. Diese Korrelation ist bei salzsensitiven Normotensiven stärker ausgeprägt.

7. Die Natriumexkretion Salzsensitiver und Salzresistenter in den Phasen unterschiedlicher Kochsalzzufuhr differiert nicht. Sie unterliegt einer Dynamik, in der sich am 4.Tag der jeweiligen Diätphase ein steady state einstellt.
8. Die Diätreihenfolge (Basis- Belastung- Restriktion- Basis- Restriktion- Belastung oder Basis- Restriktion- Belastung- Basis- Belastung- Restriktion) hat keinen Einfluß auf den Blutdruck und die Komponenten des RAAS und deren Reagibilität.
9. Unter den nichtpharmakologischen, blutdrucksenkenden Methoden ist der Kochsalzreduktion nur die Gewichtsreduktion überlegen. Daneben finden Streßreduktion, Einschränkung des Alkohol- und Nikotinkonsums, eine ausreichende Kalium-, Kalzium- und Magnesiumzufuhr, ausgewogene fettarme Ernährung und körperliche Aktivität einen präventiven Einfluß auf die Prävalenz der essentiellen Hypertonie.