

Weitere Fortschritte bei der Salzsensitivitätshypothese beim Menschen

F. Skrabal, P. Kotanko, P. Wach, Th. Kenner, A. Lueger, H. Raid und E. Rieger

Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Institut für Biomedizinische Technik, Institut für Physiologie, Technische Universität Graz, Universität Graz

Further Evidence for the Salt Sensitivity Hypothesis in Man

Summary. The hypothesis, proposed by us since 1981, that genetically determined salt sensitivity exists in the normotensive population has been confirmed by other groups. We propose that in salt sensitive subjects an augmented upregulation of α -2 combined with simultaneous downregulation of β -2 adrenoceptors by a high salt diet (resulting in an increase in the "operative" adrenoceptor ratio) is responsible for the rise of blood pressure. In salt resistant subjects the "operative α -2/ β -2 adrenoceptor ratio" does not increase on a high salt intake. The adrenoceptor changes in salt sensitive subjects probably lead to an increased central sympathetic outflow (through receptor changes in certain brain areas) and to simultaneous enhanced end-organ response in resistance vessels and in the kidney, causing enhanced vasoconstriction and enhanced sodium reabsorption. Long term follow up of salt sensitive normotensives will show, whether they develop "essential hypertension" in the future.

Key words: Salt sensitivity – Adrenoceptor regulation – Essential hypertension – Central sympathetic outflow

Seit dem Jahre 1981 haben wir die Hypothese formuliert [1–3], daß ein Teil der gesunden Bevölkerung genetisch determiniert salzsensitiv ist, und daher im Laufe des Lebens unter der bei uns hohen Kochsalzzufuhr einen langsamen Blutdruckanstieg zeigt, der wenn er ausgeprägt genug ist, in einer manifesten Hypertonie mündet. Die damalige Vorstellung von uns über die pathogenetischen Mechanismen war folgende: Ein Teil der Bevölkerung weist eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber endogenem Noradrenalin auf, dies würde an den Widerstandsgefäßen zu erhöhter Vasokonstriktion, an

der Niere selbst zu erhöhter Natriumrückresorption am proximalen Tubulus führen [2, 3]. Wir haben damals diskutiert, ob genetisch bedingte Veränderungen von adrenergen Rezeptoren an der erhöhten Noradrenalinempfindlichkeit Schuld sein könnten. Unsere Ergebnisse zur Salzsensitivität bei Normotonikern wurden inzwischen von anderen Gruppen bestätigt [4, 5].

Neu gewonnene Erkenntnisse über die Regulation adrenerger Rezeptoren bei Salzsensitivität

Wir haben in den letzten Jahren Assays zur Quantifizierung adrenerger Rezeptoren an Thrombozyten, Lymphozyten und zuletzt auch Fibroblasten ausgearbeitet, wobei besonders die mathematische Auswertung mittels nicht linearer, iterativer Methoden für unsere Ergebnisse entscheidend war. Nur diese liefert hinreichend genaue Ergebnisse zur Messung der geringen „Upregulation“ von Alpha-2 und „Downregulation“ von Beta-2-Rezeptoren ausgelöst durch Erhöhung der Kochsalzzufuhr (Abb. 2). Obwohl die Veränderung sowohl für Alpha-2 als auch für Beta-2-Rezeptoren nur in der Größenordnung von ca. 10 bis 20% liegt, ergibt sich jedoch daraus eine drastische Änderung des von uns geschaffenen Begriffes des „operativen Adrenoceptorquotienten“ (Abb. 3). Wenn man bedenkt, daß Alpha-2-Rezeptoren postsynaptisch Vasokonstriktion verursachen, gleichzeitig Beta-2-Rezeptoren Vasodilatation, wird einerseits verständlich, warum diese Rezeptoren gegensinnig geregelt werden, weil sich damit die Veränderungen gegenseitig unterstützen, auf der anderen Seite ergibt sich ein deutlich gesteigertes „vasokonstriktives Potential“ unter einer hohen Kochsalzzufuhr.

Wir konnten weiterhin zeigen, daß diese Veränderungen vorwiegend bei den Probanden auftreten, die unter einer hohen Kochsalzzufuhr einen Blutdruckanstieg zeigen, während bei salzresistenten

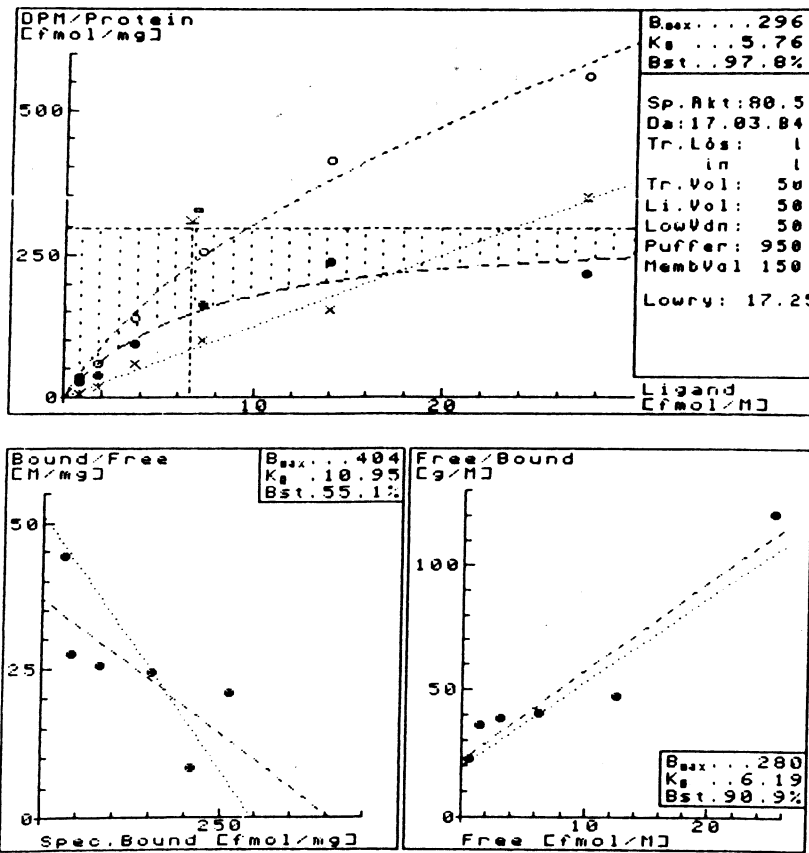
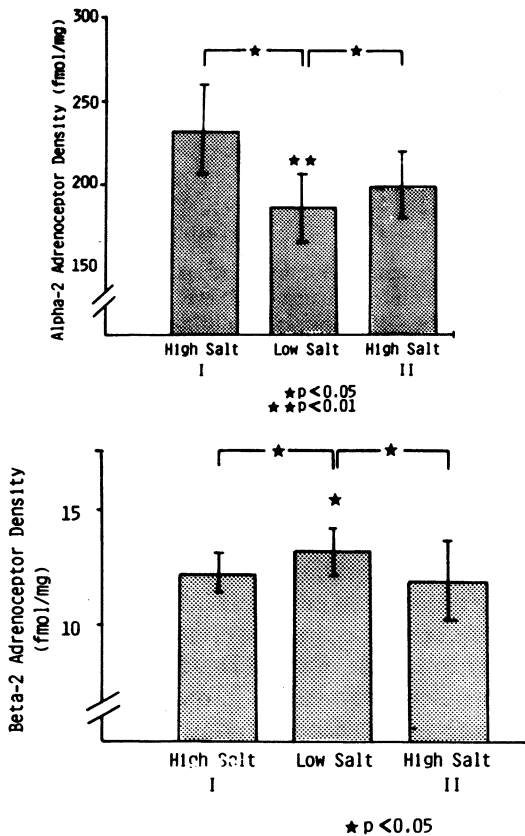


Abb. 1. Gezeigt wird das von uns entwickelte iterative Verfahren zur Bestimmung der spezifischen Bindungsparameter von adrenergen Rezeptoren. Wie ersichtlich kann auch ein gutes Bindungsassay zu niedrigen Korrelationskoeffizienten im konventionellen Scatchard Plot führen, weil der gebundene Hormonanteil und der freie Hormonanteil nicht unabhängig gemessen sondern voneinander abgeleitet werden, so daß beim Quotienten B/F der Fehler potenziert wird



Probanden der operative Adrenozeptorquotient nahezu unverändert bleibt (Abb. 3).

Damit sind unsere früheren Ergebnisse einer verstärkten Vasokonstriktion nach exogener oder endogener Katecholaminexposition unter hoher Kochsalzzufuhr bei salzsensitiven Probanden erklärt.

An einem großen Kollektiv konnten wir zudem bestätigen, daß diese unterschiedliche Adrenozeptorregulation tatsächlich genetisch determiniert sein muß, weil sie hochsignifikant mit einer positiven Familienanamnese von Hochdruck vergesellschaftet ist [8].

Für uns ergab sich auch die Frage, ob die von uns beobachtete Veränderung peripherer adrenerger Rezeptoren von ähnlichen Veränderungen zentraler, adrenerger Rezeptoren begleitet ist, wie das für die spontan, salzsensitive Ratte gezeigt wurde [9]. So haben wir versucht, mittels Hilfe von Spektralanalysen der RR-Intervalle der Herzaktion und der mittels der Penaz-Methode ermittelten spontanen Oszillationen des Blutdrucks den zentralen

Abb. 2. Anstieg und Abfall der α -2 und β -2 Adrenozeptoren unter hoher und niedriger Kochsalzzufuhr bei gesunden Normotonikern nach 2wöchiger hoher Natriumzufuhr (200 mmol/d), bzw. 2 Wochen niedriger Kochsalzzufuhr (50 mmol/d)

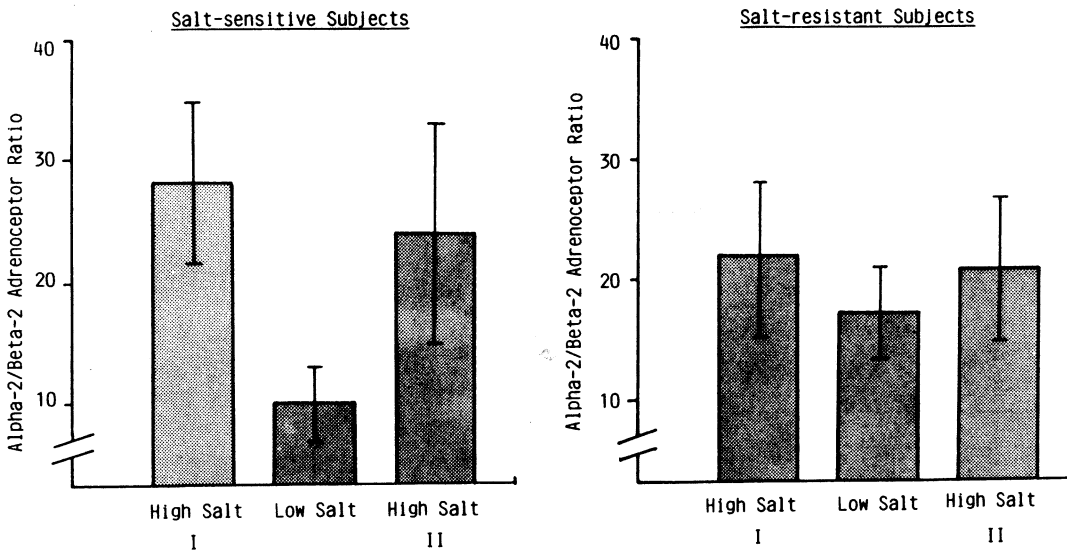


Abb. 3. Anstieg des operativen Adrenozeptorquotienten unter hoher Kochsalzzufuhr bei salzsensitiven Probanden (Anstieg des arteriellen Mitteldruckes um mehr als 3 mmHg, gemessen mittels oszillometrischer Langzeitregistrierung unter 1stündigen strikt basalen Bedingungen). Bei salzresistenten Probanden blieb der Adrenozeptorquotient unverändert

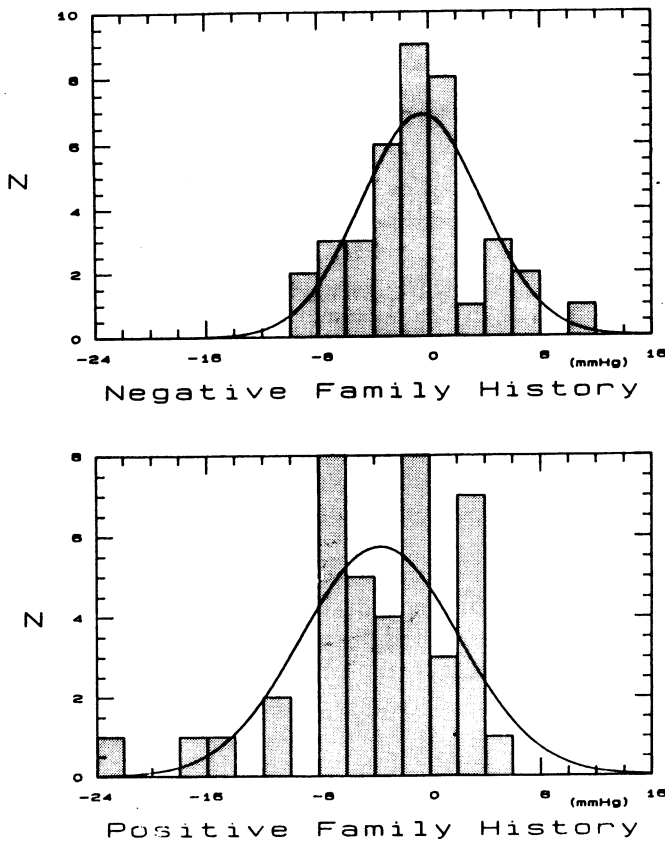


Abb. 4. Änderung des „basalen Blutdruckdurchschnitts“ (für die verwendete Methodik siehe Lit. [2]) bei Probanden mit positiver und negativer Familienanamnese von Hochdruck. Nur bei positiver Familienanamnese wird ein Abfall des Blutdrucks im Kollektiv nach zweiwöchiger Kochsalzrestriktion von 13 g/d auf 3 g/d beobachtet (Wilcoxon matched pairs test $p < 0,001$)

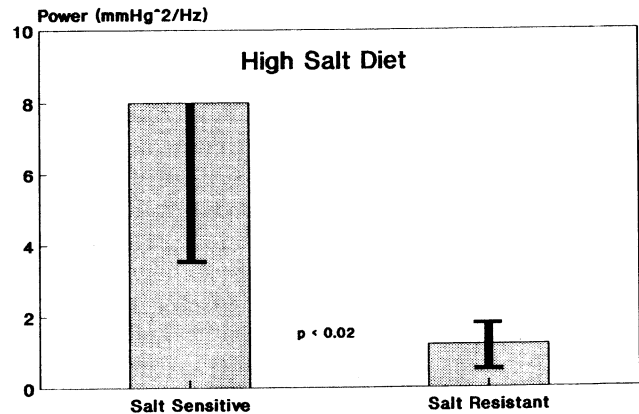


Abb. 5. Bei salzsensitiven Probanden wird unter hoher Kochsalzzufuhr ein signifikanter Anstieg der Power des 0.1 Hz Bandes (0,08–0,12 Hz) des systolischen Blutdrucks als Ausdruck eines gesteigerten zentralen sympathischen Tonus beobachtet

adrenergen Tonus als Änderung der Power des 0,1 Hz-Bandes zu quantifizieren [10].

Wie aus Abbildung 5 ersichtlich, fanden wir tatsächlich unter salzreicher Kost eine signifikante Zunahme der Power des 0,1 Hz-Bandes bei salzsensitiven Probanden. Damit würde nicht nur ein erhöhtes Ansprechen der peripheren Erfolgsorgane vorliegen, sondern gleichzeitig eine höhere zentrale adrenerge Stimulation auf die besonders empfindlichen Endorgane treffen.

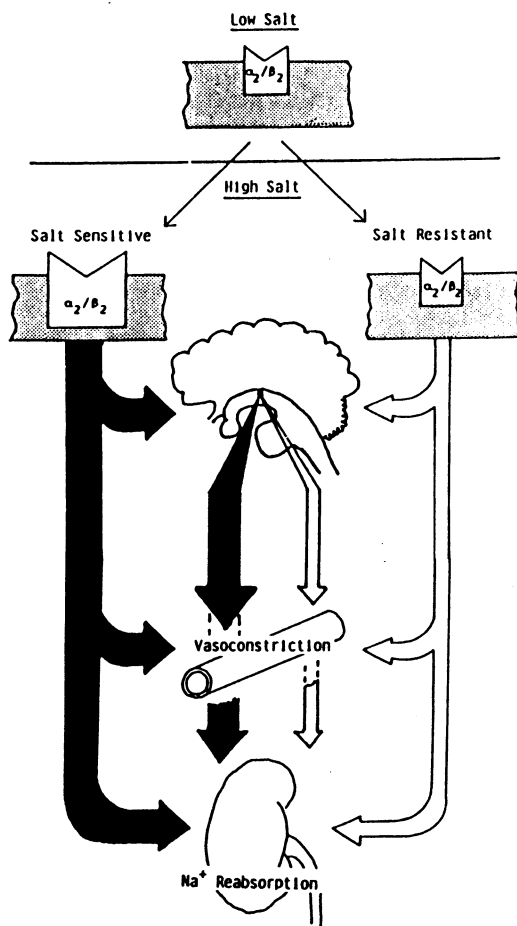


Abb. 6. Die Hypothese der Salzsensitivität: Ein Anstieg des „operativen Adrenozeptor-Quotienten“ bei salzsensitiven Probanden bewirkt nicht nur einen erhöhten zentralen sympathischen Tonus, sondern auch eine erhöhte periphere Empfindlichkeit der Widerstandsgefäße und der Niere, mit erhöhter Vasokonstriktion und möglicherweise vermehrter proximaler Natriumrückresorption

Der derzeitige Stand der Salzsensitivitätshypothese

Abbildung 6 zeigt den Stand unserer gegenwärtigen Vorstellungen über die langsame Entstehung der Hochdruckkrankheit bei salzsensitiven Menschen: Wir glauben, daß bei Salzsensitiven ein verstärkter Anstieg des „operativen“ Adrenozeptorquotienten unter einer hohen Kochsalzzufuhr zu einer erhöhten Vasokonstriktion unter Streß und zusätzlich auch zu erhöhter adrenerg vermittelter Kochsalzrückresorption an der Niere führt. Die zahlreichen Für und Wider der Rolle von postsynaptischen α -2 und β -2 Adrenozeptoren für den peripheren Gefäßtonus und für die Natriumrückresorption wurden von uns ausführlich an anderer Stelle diskutiert [8]. Eine hohe Kochsalzzufuhr würde demnach nur bei einer Minderheit der Bevölkerung einen erhöhten Blutdruck auslösen. Es scheint auch nicht unplausibel anzunehmen, daß trotz Anstieg

des operativen Adrenozeptoren-Quotienten durch Kochsalz nicht unbedingt ein Hochdruck ausgelöst werden muß. Wenn z. B. nur ein geringer zentraler sympathischer Tonus die Widerstandsgefäße und die Niere erreicht (z. B. bei einem Leben ohne Streßexposition) könnten auch salzsensitive Probanden unbeschadet ihre hohe Kochsalzzufuhr einhalten ohne einen Hochdruck zu entwickeln.

Es scheint auch nicht aussichtslos, einfache Screening-Verfahren zu entwickeln, um den salzsensitiven Teil der Bevölkerung so frühzeitig zu identifizieren, daß man durch diätetische Maßnahmen eine Hochdruckkrankheit verhindern kann. So konnten wir z. B. zeigen, daß die Salzkonzentration im Speichel bei salzsensitiven Probanden offensichtlich als Ausdruck der gestörten Salzelimination deutlich reduziert ist [2, 8]. Obwohl dieser Test für sich nicht diagnostisch ist, schließt zudem eine Salzkonzentration von höher als 8 mmol/l im spontanen Morgenspeichel eine Salzsensitivität aus. Wir arbeiten derzeit an Multivarianz-Analysen, um mit Hilfe einer Langzeitblutdruckmessung, der Messung der Salzkonzentration im Speichel, sowie unter Verwendung der Familienanamnese die Salzsensitivität prospektiv erkennen zu können.

Die frühzeitige Erkennung erscheint um so wichtiger, als nach unserer eigenen Erfahrung und nach anderen Studien die Effektivität einer Reduktion der Salzzufuhr bei etabliertem Hochdruck nur sehr gering ist. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits zahlreiche andere Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Hypertonie in Gang gesetzt, vor allem frühzeitige, strukturelle Veränderungen an den Blutgefäßen [11], mit einer Änderung der „Wall to Lumen Ratio“, so daß auch ohne Veränderungen des Adrenozeptorquotienten die erhöhte Sensitivität gegenüber endogenen Katecholaminen erhalten bleibt.

Diese Arbeiten wurden vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Projekt-Nr.: P6002 und S 4612 unterstützt.

Literatur

1. Skrabal F, Auböck J, Hörtnagl H (1981) Low sodium/high potassium diet for prevention of hypertension: possible mechanisms of action. *Lancet* ii:895–900
2. Skrabal F, Herholz H, Neumayer M, Hamberger L, Cerny E (1983) Neues Konzept für die Entstehung der essentiellen Hypertonie: Genetisch bedingte Salzsensitivität als Folge erhöhter noradrenerger Empfindlichkeit und erhöhter proximaler Natriumrückresorption. *Deutsch Med Wochenschr* 108:1122–1126
3. Skrabal F, Herholz H, Neumayer M, Hamberger L, Ledochowski M, Sporer H, Hörtnagl H, Schwat S, Schönitzer D (1984) *Hypertension* 6:152–158

4. Sharma AM, Schattenfroh S, Kribben A, Distler A (1989) *Klin Wochenschr* 67:632–634
5. Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. (1989) The effect of weight loss on the Sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *New Eng J Med* 321:580–585
6. Skrabal F, Kotanko P, Meister B, Doll P, Gruber G (1986) *J Hypertension* 4 (Suppl 6):s196
7. Skrabal F, Kotanko P, Meister B, Doll P, Gruber G (1988) Augmented rise of α_2/β_2 adrenoceptor ratio induced by salt and essential hypertension. *Kidney International* 34, Suppl 25:s23–27
8. Skrabal F, Kotanko P, Luft FC (1989) Minireview: Inverse regulation of α_2 and β_2 adrenoceptors in salt-sensitive hypertension: an hypothesis. *Life Sciences* 45:2061–2076
9. Wyss JM, Chen YF, Jin H, Gist R, Oparil S (1988): Spontaneously hypertensive rats exhibit reduced hypothalamic noradrenergic input after NaCl loading. *Hypertension* 10:313–320
10. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S et al. (1986) Power spectral analysis of heart rate variability and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs. *Circ Res* 59:178–193
11. Folkow B (1978) Cardiovascular structural adaptation: Its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. The fourth Volhard lecture. *Clin Sci Mol Med* 55 (suppl):3s–22s

Prof. Dr. F. Skrabal
Abteilung für Innere Medizin
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Marschallgasse 12
und Institut für Physiologie
Universität
A-8020 Graz, Österreich