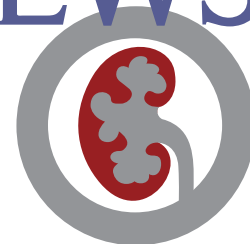


# NEPHRO-NEWS

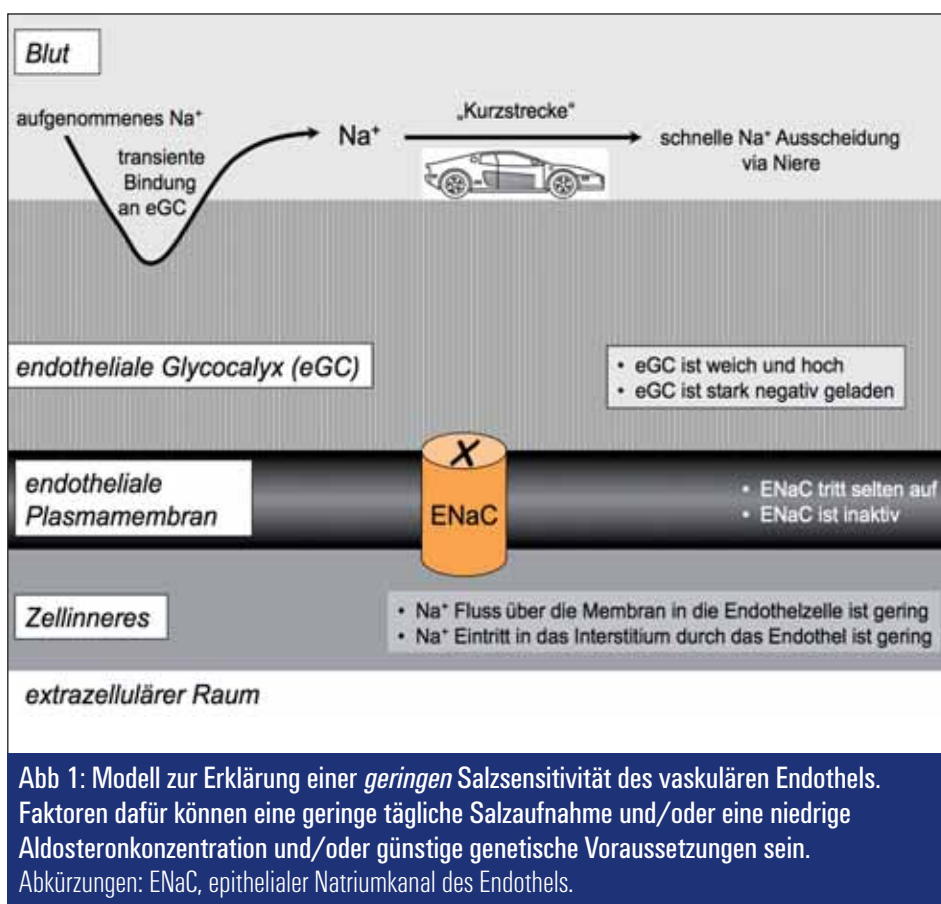
Forum für Nephrologie und Hypertensiologie



## Ein neues Konzept zum Verständnis der vaskulären Salzsensitivität\*

### Zusammenfassung

Weltweit werden große Mengen Kochsalz (NaCl) über die Nahrung aufgenommen, obwohl bekannt ist, dass hoher Kochsalzkonsum das vaskuläre System schädigt. Kochsalz gilt als Wegbereiter für Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen. Nach einer salzigen Mahlzeit erreicht Kochsalz das Gefäßbett und bindet dort an die endotheliale Glykokalyx. Dieses negativ geladene Biopolymer kleidet die innere Schicht der Blutgefäße aus und schützt das Gefäßendothel vor Kochsalz. Eine geschädigte Glykokalyx erhöht die endotheliale Salzpermeabilität, was dazu führt, dass zu viel Natrium im Körper eingelagert wird. Organschäden sind die Folge. Es gibt seit kurzem einen einfachen Test, welcher die sogenannte „vaskuläre Salzsensitivität“ des Menschen funktionell erfasst. Damit ergibt sich zum ersten Mal die Möglichkeit, die Risiken salzinduzierter Schäden des Herz-Kreislaufsystems zu prognostizieren.



Im Folgenden wird erläutert, wie Erkenntnisse der Grundlagenforschung in die medizinische Praxis übertragen werden können.

### Einleitung

Seit mehreren Millionen Jahren beschränkte sich aufgrund der gegebenen Lebensumstände die tägliche Aufnahme von Kochsalz (NaCl) auf etwa 1 Gramm pro Tag. Vor etwa 10.000 Jahren jedoch entwickelte sich die Gewohnheit, Nahrungsmittel mit Salz zu konservieren, um sie so über einen längeren Zeitraum haltbar zu machen. Dies erlaubte es Nomaden, sesshaft zu werden und beispielsweise Getreide anzubauen. Als Folge dieser neuen Lebensweise stieg der tägliche Salzkonsum unserer Vorfahren jedoch auf das etwa 10-fache an (*Meneton P, Physiol Rev 85: 679-715, 2005*).

Während der letzten Jahrtausende gewöhnte sich der Mensch an den Geschmack von Salz und die Vorteile lagerungsfähiger Lebensmittel (*Ritz E, Nephrol Dial Transplant 21: 2052-2056, 2006*). In dieser „evolutiv“ betrachteten, sehr kurzen Zeitspanne konnte sich das humane Genom nicht schnell genug an die großen Salzengen anpassen. Daher sind wir Menschen, genetisch betrachtet, mit einem System ausgestattet, das darauf ausgelegt ist, auch kleinste Mengen an Kochsalz zu bewahren, sozusagen ein Relikt aus Zeiten, in denen Salz ein rares Gut und die tägliche Aufnahme sehr gering war. Mit diesem evolutiven Hintergrund wird klar, dass bei übermäßigem Kochsalzkonsum der Mechanismus der Salzausscheidung über die Nieren überfordert ist und dementsprechend als der limitierende Faktor im System gesehen werden kann (*Guyton AC, Science 252: 1813-1816, 1991*). Wenn die Salzaufnahme die Exkretionskapazitäten der Nieren übersteigt, wird Natrium im Körper abgelagert, wo es offensichtlich in Synergie mit Aldosteron Herz, Blutgefäße und

Nieren angreift. Arterielle Hypertonie, Schlaganfall und Herzinfarkt sind dann das Ergebnis.

### Paradigmenwechsel

Nicht jeder Mensch ist salzsensitiv. Es gibt Schätzungen, dass unter einer salzreichen Diät etwa 30% der Weltbevölkerung eine arterielle Hypertonie entwickeln (*Weinberger MH, Hypertension 27:481-490, 1996*). In der Vergangenheit wurde angenommen, dass Salzsensitivität das Resultat einer Fehlfunktion der Nieren ist und dementsprechend auf einer Dysbalance zwischen Salzaufnahme und Salzausscheidung beruht (*Guyton AC, Am J Med 52:584-594, 1972*). Gegenwärtige Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass das vaskuläre System maßgeblich an der Entstehung dieser Dysbalance beteiligt sein könnte (*Oberleithner H, Ann Med 44 [Suppl] 1: S143-S148, 2012*).

Vor über 20 Jahren konnte schon gezeigt werden, dass das vaskuläre Endothel sogenannte epitheliale Natriumkanäle exprimiert - ähnlich wie in den Sammelrohren der Niere (*Vigne P, J Biol Chem 264:7663-7668, 1989*). Einige Jahre später kam die Erkenntnis dazu, dass die Funktion dieser Natriumkanäle im Endothel, ähnlich wie in der Niere, von Aldosteron reguliert wird (*Golestaneh N, Biochem Biophys Res Commun 280: 1300-1306, 2001*). Die Tatsache, dass das vaskuläre System ein potenzielles Angriffsziel für Aldosteron ist, führte zu einem Paradigmenwechsel in dem Sinne, dass sich die Aufmerksamkeit nicht mehr ausschließlich auf die Niere, sondern zunehmend auch auf das vaskuläre System richtet (*Nguyen Dinh CA, Curr Opin Nephrol Hypertens 21:147-156, 2012; Schiffrin EL, Hypertension 47:312-318, 2006; Funder JW, Endocrinol 147:5564-5567, 2006*).

### Endothelien sind Salzsensoren

Im Moment existieren mehr Daten zu pathophysiologischen Effekten von Al-

dosteron auf Blutgefäße als zur „normalen“ physiologischen Funktion des Steroidhormons im vaskulären System (*Pitt B, N Engl J Med 348: 1309-1321, 2003; Funder JW, Hypertension 47:634-635, 2006; Lang F, Hypertension 57:146-147, 2011; Gekle M, Pflügers Arch 458:231-246, 2009; Fiebeler A, Curr Opin Nephrol Hypertens 16:134-142, 2007*). Natrium und Aldosteron agieren in einer synergistischen Weise am Endothel. Auf zellulärem Niveau können schon kleinste Änderungen des Plasmanatriums bei Anwesenheit von Aldosteron große Auswirkungen auf die Funktion des Endothels haben (*Oberleithner H, Proc Natl Acad Sci U S A 104:16281-16286, 2007*). Schon ein 5%-iger Anstieg des Natriums im Plasma erhöht die mechanische Steifigkeit der Endothelzellen um etwa 25%. Diese Veränderung der Zellmechanik kann zu einer endothelialen Dysfunktion führen (d. h. reduzierte Stickstoffmonoxidfreisetzung, gefolgt von erhöhtem Tonus der Gefäßmuskulzellen).

Ausschlaggebend für diese hohe Salzsensitivität ist die Anwesenheit eines Natriumkanals in der endothelialen Plasmamembran. Dieser „endotheliale“ Natriumkanal ist mit dem „epithelialen“ Natriumkanal (ENaC) der Nieren auf molekularer Ebene identisch (*Canessa CM, Nature 367:463-467, 1994*). Dieser Kanal führt zu einem Natriumeinstrom in die Zelle und reduziert – über einen bislang unbekanntes Mechanismus – die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (*Li J, J Nutr 139:447-451, 2009*).

Es stellt sich natürlich die Frage, ob diese *in vitro*-Daten (z. B. die relativ geringen Änderungen des extrazellulären Natriums) in ein *in vivo*-System übertragbar sind und den systemischen Blutdruck tatsächlich direkt beeinflussen. Diese Frage ist nicht einfach zu beantworten, da Veränderungen des Plasmanatriums normalerweise von Schwankungen der Osmolarität begleitet werden. Dadurch können direkte Effekte

von Natrium maskiert werden. Vor mehr als 20 Jahren konnte bereits in einer Studie (bei Konstanzhaltung der Plasmasmolarität) gezeigt werden, dass Manipulationen der Plasmanatriums tatsächlich deutliche Änderungen im Blutdruck hervorrufen können (Friedman SM, *J Hypertens* 8:61-66, 1990). Ähnliches beobachtet man bei Dialysepatienten; der Blutdruck erniedrigt sich, sobald die Natriumkonzentration im Dialysat verringert wird (Santos SF, *Clin J Am Soc Nephrol* 3:522-530, 2008). Außerdem wurde gezeigt, daß akute Salzaufnahme (z. B. durch eine stark gesalzene Suppe) bereits zur signifikanten Erhöhung des Plasmanatriums führt, was mit einer Zunahme des arteriellen Blutdrucks einhergeht (Suckling RJ, *Kidney Int* 81:407-411, 2012). Außerdem gibt es experimentelle Hinweise, dass das zentrale Nervensystem natriumabhängig den arteriellen Blutdruck beeinflusst (de Wardener HE, *Physiol Rev* 81:1599-1658, 2001).

Blaustein und seine Kollegen postulierten in diesem Zusammenhang eine spannende Hypothese, nämlich dass hohe Natriumkonzentrationen in der zerebrospinalen Flüssigkeit die Sekretion von endogenem Ouabain („Digitalis“) im Hypothalamus und in der Nebenniere stimuliert (Blaustein MP, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H1031-H1049, 2012). Endogenes Ouabain bewirkt im Gehirn einen Anstieg der sympathischen Nervenaktivität und einen Blutdruckanstieg.

### Endotheliale Glykokalyx – Natriumpuffer und Barriere

Vor kurzem rückte die dem Blutstrom zugewandte endotheliale Oberfläche in den Fokus der medizinischen Forschung. Diese „weiche“ Schicht wird endotheliale Glykokalyx genannt und ist ein negativ geladenes Biopolymer, das in der Lage ist, Natriumionen zu binden (Bevan JA, *Hypertension* 22: 273-281, 1993). Es konnte berechnet wer-

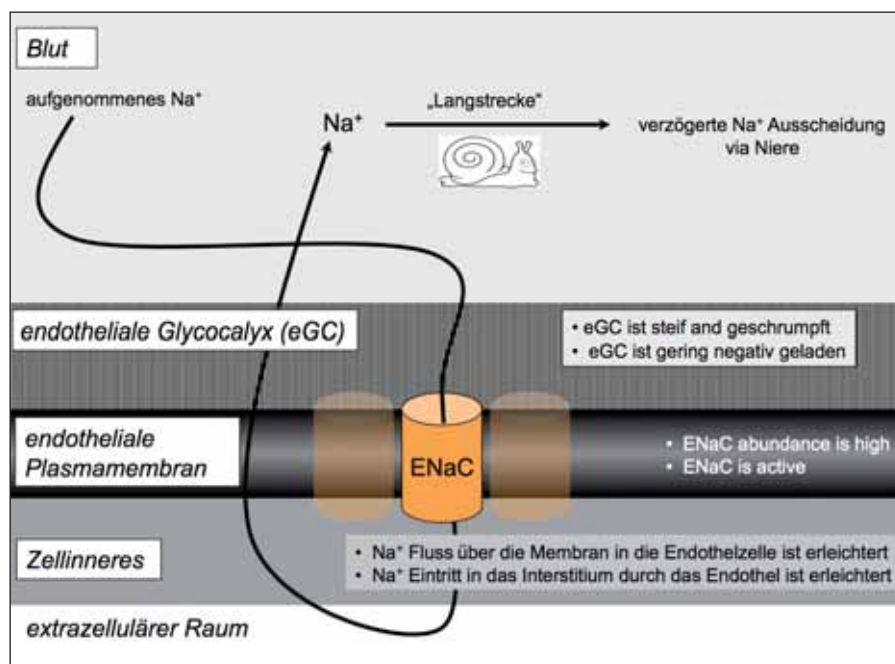


Abb 2: Ein Modell zur Erklärung einer hohen Salzsensitivität des vaskulären Endothels. Faktoren dafür können eine hohe tägliche Salzaufnahme und/oder eine hohe Aldosteronkonzentration und/oder ungünstige genetische Voraussetzungen sein. Abkürzungen: ENaC, epithelialer Natriumkanal des Endothels.

den, dass insgesamt etwa 700 mg Natrium (entspricht etwa 1,7 Gramm Kochsalz) vorübergehend an die Glykokalyx der Blutgefäße binden kann. Das entspricht etwa der Natriummenge, die in einer hierzulande üblichen kleinen Mahlzeit (z. B. einer kleinen Pizza) enthalten ist. Interessanterweise wird die Natriumbindungskapazität der Glykokalyx durch die Aufnahme großer Mengen an Kochsalz stark beeinträchtigt. Offensichtlich verlieren die Blutgefäße einen Teil ihrer negativ geladenen Heparansulfatreste der endothelialen Glykokalyx (Oberleithner H, *Pflügers Arch* 462:519-528, 2011).

Solche Beobachtungen führen zu einem neuen Konzept der vaskulären Natriumpermeabilität, nämlich, dass die Natriumeliminationsrate nach Salzaufnahme durch zwei (mehr oder weniger) permeable Barrieren determiniert wird. Eine der Barrieren ist die endotheliale Plasmamembran, die, abhängig von der Anwesenheit der Natriumkanäle, eine variable Permeabilität aufweist. Die andere Barriere ist die auf der Zelloberfläche lokalisierte endotheliale Glykokalyx, die

in der Lage ist, aufgenommenes Natrium transient zu puffern und dadurch den Zugang von Natriumionen an die Natriumkanäle kontrolliert (Abbildung 1).

Die Aktivität des Natriumkanals und die Funktion der Glykokalyx stehen in einem gegensätzlichen Verhältnis zueinander. Ein Plasmanatrium im hohen physiologischen Bereich (>140 mM) reduziert die negativ geladenen Heparansulfatreste der endothelialen Glykokalyx und erhöht gleichzeitig die Anwesenheit von funktionell aktiven ENaC-Molekülen in der Plasmamembran von Endothelzellen. Dadurch wird die Natriumbarriere zwischen Blut und Interstitium geschwächt und das Endothel für Natrium verstärkt durchlässig (Abbildung 2).

### Salzreiche Nahrung und Natriumbalance

Nach der Aufnahme salzreicher Nahrung ist die Translokation von Natrium aus dem Blut in das Interstitium durch die Pufferkapazität der endothelialen Glykokalyx verzögert. Natrium bindet/

dissoziiert an die/von den endothelialen Glykokalyx-Bindungsstellen und wird in der Folge renal eliminiert. Übermäßige Natriumaufnahme schädigt die endotheliale Glykokalyx im Laufe der Zeit. Das führt zu einem Verlust der Natriumbindungs Kapazität aufgrund eines Verlusts der negativ geladenen Heparansulfatreste. Dadurch erhält Natrium ungestörten Zugang zu den nun „ungeschützten“ Natriumkanälen des Endothels. Zusätzlich zum parazellulären Weg (d. h. dem Natriumtransport zwischen den Endothelzellen entlang seines chemischen Gradienten) eröffnet sich eine transzelluläre Route für Natrium, um in den großen Extrazellulär- raum einzudringen (etwa 30% der Körpermasse). Dort bindet Natrium reversibel an die extrazelluläre Matrix (Titze J, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:385–392, 2010). Mit der Verteilung des aufgenommenen Natriums im Körper sinkt das Plasmanatrium wieder. Getrieben durch den nun entstandenen chemischen Gradienten vom Interstitium ins Blut diffundiert Natrium zurück ins Gefäßbett und wird peu a peu von den Nieren ausgeschieden (Abbildung 2). Diese „Exkursion“ der Natriumionen durch den gesamten Organismus verzögert die renale Ausscheidung erheblich. Da in der Zwischenzeit gewöhnlich eine neue „Salzladung“ aufgrund erneuter Nahrungsaufnahme eintrifft, führt das im Laufe der Zeit zu einer schädlichen Anhäufung von Natrium im Organismus.

### Der Salz-Provokationstest

Die vaskuläre Salzsensitivität kann definiert werden als das Verhältnis der Aktivität des endothelialen Natriumkanals zur Pufferkapazität der endothelialen Glykokalyx. Es sollte jedoch bedacht werden, dass eine vaskuläre Salzsensitivität nicht ausschließlich „ererbte“ ist (Weinberger MH, *Hypertension* 27:481–490, 1996; Luft FC, *Drug Metab Dispos* 29:500–504, 2001; Funder JW, *Curr Hypertens Rep* 14: 120–124, 2012), sondern auch durch die Menge des aufgenom-

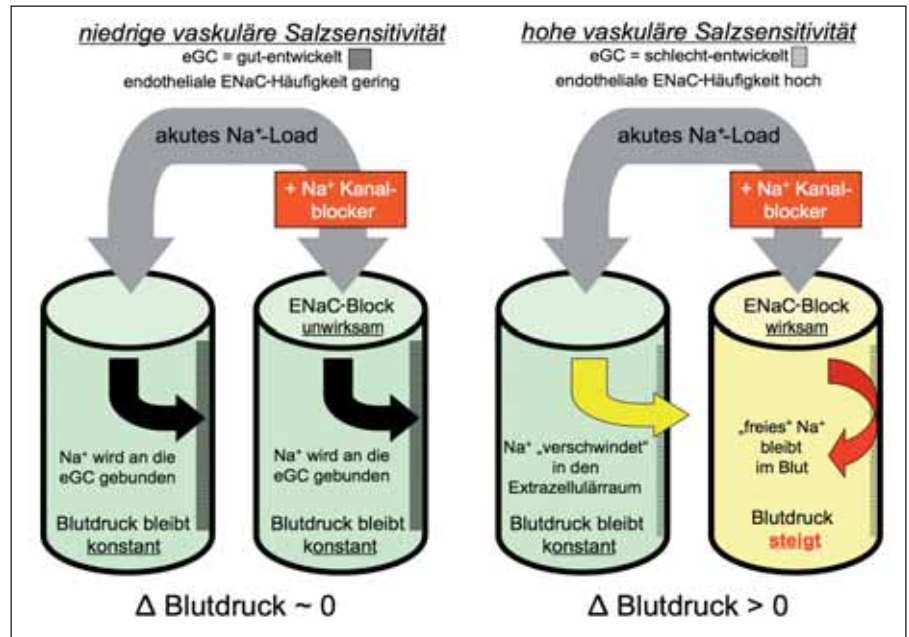


Abb 3: Salzprovokationstest. Die vier Zylinder symbolisieren das vaskuläre System. Nach einer akuten Aufnahme von Natrium (5 Gramm NaCl, oral verabreicht), mit und ohne Gabe eines ENaC-Blockers (in zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen durchgeführt) wird der Blutdruck über eine Dauer von einer Stunde in 10-Minuten-Abständen gemessen. Die Unterschiede zwischen den Messungen der beiden Sitzungen ( $\Delta$  Blutdruck) werden analysiert. Eine niedrige vaskuläre Sensitivität zeigt sich als  $\Delta \approx 0$ , eine hohe vaskuläre Sensitivität als  $\Delta > 0$ . Abkürzungen: eGC, endotheliale Glykokalyx; ENaC, epithelialer Natriumkanal des Endothels.

menen Kochsalzes gesteuert wird. Da, wie gerade erwähnt, vaskuläre Salzsensitivität direkt mit der endothelialen Natriumkanalaktivität korreliert, kann die Blockierung eben dieses Kanals durch Amilorid oder Amilorid-Analoga benutzt werden, um, vom Lebensalter weitgehend unabhängig, jene Menschen zu identifizieren, die eine erhöhte Sensitivität für Kochsalz haben, also salzsensitiv sind. Aufgrund dieser Überlegungen konnte ein Salz-Provokationstest entwickelt werden, welcher eine quantitative Aussage zur Salzsensitivität des jeweiligen Individuums zulässt. Der Test ist in Abbildung 3 erklärt (siehe Legende der Abbildung) und für eine genaue Beschreibung (Oberleithner H, *Pflügers Arch* 464:287–293, 2012).

### Schlussfolgerungen

Die endotheliale Glykokalyx scheint eine Schlüsselrolle bei der Regulation des Salzhaushaltes einzunehmen. *In vitro*-Studien zeigen, dass für die Quali-

tät der Glykokalyx die elektrisch negativen Ladungen bestimmend sind. Ein Verlust dieser negativen Ladungen macht die endotheliale Oberfläche vulnerabel für positiv geladene „Eindringlinge“, nämlich Natrium. Ist Natrium erst einmal in den Extrazellulär- raum eingedrungen, wird zur renalen Elimination vermehrt Zeit benötigt. Diese Verzögerung der „blutgefäßabhängigen“ renalen Natriumelimination ist der Beginn einer schleichend einsetzenden Schädigung der Endorgane.

\*Der vorliegende Artikel basiert auf folgendem englischen Originalartikel: An emerging concept of vascular salt sensitivity. Kusche-Vihrog K and Oberleithner H, *F1000 Biology Reports* 2012, 4:20 doi:10.3410/B4-20

**Dr. rer. nat. Kristina Kusche-Vihrog**  
**Prof. Dr. med. Hans Oberleithner**  
 Institut für Physiologie II  
 Medizinische Fakultät  
 Universität Münster  
 kusche@uni-muenster.de  
 oberlei@uni-muenster.de