

Salz und vaskuläre Funktion

Daniel Hayoz^a, Erik Haesler^b

^a Clinique de Médecine interne, HFR, Hôpital Cantonal, Fribourg

^b Cabinet Médical, Morges

Quintessenz

- Die medizinische Literatur ist voll mit leidenschaftlichen und noch lang nicht erschöpften Diskussionen über den Zusammenhang zwischen Salzkonsum und der Entstehung arterieller Hypertonie.
- Trotz stark heterogener Auswirkungen der Salzlast auf den arteriellen Blutdruck konnte anhand epidemiologischer Beobachtungen eine äusserst überzeugende lineare Beziehung zwischen Salzkonsum und der Entstehung arterieller Hypertonie sowie deren entsprechenden Folgeschäden, insbesondere ischämischen Schlaganfällen, festgestellt werden.
- Die eindeutig nachgewiesenen Zusammenhänge zwischen Salzkonsum und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sind letztlich immer auf Veränderungen der arteriellen Funktionen zurückzuführen.
- Im nachfolgenden Artikel möchten wir uns auf zwei von zahlreichen Wirkmechanismen beschränken, aufgrund deren Salzkonsum zu Hypertonie und Organschäden führt: endotheliale Dysfunktion und Versteifung der Arterienwände.



Die endotheliale Dysfunktion ist eine der ersten vaskulären Veränderungen, die sowohl an der Erhöhung des arteriellen Blutdrucks als auch des Risikos für die Entstehung arteriosklerotischer Plaques beteiligt ist. Der direkte Zusammenhang zwischen Salzkonsum und endothelialer Funktion ist einfach nachzuweisen. Er ist durch verschiedene, interdependente Mechanismen bedingt. Denn bei einer salzreichen Ernährung sind erhöhter oxidativer Stress und eine verringerte Fähigkeit zum Abbau freier Radikale zu beobachten [1]. Die Kombination dieser beiden Faktoren hat eine Verringerung der antioxidativen Fähigkeiten der Gefässe zur Folge.

In zahlreichen Tierversuchen sowie mehreren Studien mit Menschen wurde nachgewiesen, dass ein erhöhter NaCl-Konsum, unabhängig von der Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, zu einer verschlechterten mikrovaskulären Antwort und einem Anstieg mehrerer Marker für oxidativen Stress führt [2].

Neben dem stärkeren oxidativen Stress ist eine verringerte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) sowie eine schwächere vasodilatatorische Reaktion auf NO zu beobachten. Die Kombination aus erhöhter Salzlast und gleichzeitig verringerter Bioverfügbarkeit von NO hat eine starke Synergiewirkung in Bezug auf die Entstehung von Hypertonie zur Folge. Die Verstärkung der hypertonen Wirkung ist durch den erhöhten oxidativen Stress bedingt. Die endotheliale Dysfunktion führt in den kleinen Gefässen vornehmlich zu einer Tonuserhöhung, die wiederum den Gefässwiderstand verstärkt.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Dieser trägt schliesslich zur Entstehung und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie bei, wodurch eine Art Circulus vitiosus entsteht.

Mittels verschiedener Messmethoden ist es möglich, den oxidativen Stress bzw. die Bioverfügbarkeit von NO in den Gefässen zu beurteilen. Die Bestimmung des F₂-Isoprostan-Spiegels im Blutplasma bzw. Urin ist derzeit eine der besten Methoden zur Beurteilung von oxidativem Stress [1]. Die gängigsten Methoden zur Feststellung der NO-Bioverfügbarkeit sind Messungen der flussabhängigen Vasodilatation am Unterarm sowie der Hautmikrozirkulation, um die endothelabhängige Vasodilatation festzustellen. Andere Methoden, bei denen die intraarterielle Injektion von Muskarinagonisten erforderlich war, wurden endgültig ersetzt.

Für die Messung der flussabhängigen Vasodilatation sind im Allgemeinen ein hochauflösendes Dopplersonographiergerät sowie eine entsprechende Schulung erforderlich. Moderne Sonographiergeräte sind immer häufiger mit entsprechenden Softwareprogrammen ausgestattet.

Arterielle Steifigkeit

Bei Arterien mit grossem Durchmesser kann die Kombination aus arterieller Hypertonie und endothelialer Dysfunktion infolge übermässigen Salzkonsums zu einer Versteifung der Arterienwände führen. In der klinischen Praxis macht sich diese, insbesondere in der Spätphase, durch eine starke Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck (Pulsamplitude) bemerkbar. Sie ist zu einem Grossteil für den stetigen Anstieg des systolischen Blutdrucks mit zunehmendem Lebensalter sowie das progressive Absinken des diastolischen Blutdrucks nach dem 55. Lebensjahr verantwortlich.

Erst zu Beginn der 90er Jahre konnte nachgewiesen werden, dass das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit arterieller Hypertonie vor dem 55. Lebensjahr durch den zunehmenden peripheren Widerstand und danach durch die zunehmende arterielle Versteifung entsteht. Zur Erinnerung: Zur gleichen Zeit wurde auch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von über 65-jährigen hypertonen Patienten erstmalig mit systolischer Hypertonie assoziiert. Bis zu diesem Zeitpunkt waren hypertone Patientenpopulationen für klinische Studien vor allem anhand ihres diastolischen Blutdrucks rekrutiert worden! Daraus folgt, dass ein Grossteil der hypertonen Risikopatienten aufgrund des Studiendesigns in zahlreiche klinische Studien nicht eingeschlossen wurde, was jedoch gerade äusserst wichtig gewesen wäre.

In einer früheren Phase der arteriellen Umbauvorgänge kann die Steifigkeit der Arterienwände mit etwas raffinierteren Methoden wie der Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWG) oder des Augmentationsindex beurteilt werden. Letzterer errechnet sich unter anderem aus dem Herzminutenvolumen und der Pulswellenreflexion. Aufgrund des direkten Zusammenhangs zwischen

Mittels verschiedener Messmethoden ist es möglich, den oxidativen Stress bzw. die Bioverfügbarkeit von NO in den Gefässen zu beurteilen

arteriellem Blutdruck und arterieller Steifigkeit sind beim Vergleich von Probandengruppen identische arterielle Blutdruckwerte unerlässlich.

Denn bereits die simple Dehnungsbelastung einer Arterie aufgrund von erhöhtem intraarteriellem Blutdruck hat eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit und somit eine höhere Pulswellengeschwindigkeit zur Folge.

Eine erhöhte arterielle Steifigkeit hat wiederum verheerende Auswirkungen auf das Myokard, da sie zu einer Phasenverschiebung oder Desynchronisierung der ventrikuloarteriellen Kopplung führt. Infolgedessen erhöhen sich Arbeitsbelastung und Sauerstoffverbrauch des Myokards. Dies ist einerseits die Folge des gestiegenen systolischen Blutdrucks am Herzausgang, zentraler Blutdruck genannt, und andererseits der durch den niedrigeren diastolischen Blutdruck verringerten koronaren Perfusion in der ventrikulären Füllphase. Bei einer durch Hypertonie bedingten linksventrikulären Hypertrophie wird aufgrund der verringerten diastolischen Füllung das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf verstärkt. Diese Veränderungen führen zusammen mit den direkten Auswirkungen des oxidativen Stresses auf die Myokardleistung zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction; eine Herzinsuffizienz tritt bei hypertonen und insbesondere bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie gehäuft auf [3].

Der Anstieg des zentralen Blutdrucks infolge zunehmender arterieller Steifigkeit ist nicht direkt durch eine Messung des Oberarmblutdrucks bestimmbar. Demzufolge wurde berichtet, dass pathophysiologische Zustände sowie die Auswirkungen blutdrucksenkender Therapien auf den zentralen Blutdruck unentdeckt bleiben, wenn die Blutdruckmessung lediglich am Oberarm erfolgt. Die Messung des zentralen Blutdrucks ist nicht gerade einfach, weshalb sich in den letzten zehn Jahren die Messung der Pulswellengeschwindigkeit durchgesetzt hat.

Aus Studien an normotonen und hypertonen Probanden geht hervor, dass Gefässe grossen Durchmessers anscheinend anders auf eine erhöhte Salzlast reagieren als solche kleinen Durchmessers. Dies wird besonders in Bezug auf die arterielle Steifigkeit deutlich. Bei normotonen, salzresistenten Probanden war nach einer vierwöchigen kontrollierten Erhöhung des NaCl-Konsums keine signifikante Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit festzustellen, während diese bei hypertonen Probanden eindeutig und vom Blutdruckanstieg unabhängig erhöht war. Mit ziemlicher Sicherheit sind die schädlichen Salzwirkungen in einer normotonen, salzresistenten Population aufgrund der durch den

Blutdruckanstieg bewirkten Natriuresis gering, da die übermässige Salzlast effektiv über die Nieren ausgeschieden werden kann.

Salzarme Diät, endotheliale Funktion und arterielle Steifigkeit

Es ist anzumerken, dass es in der Literatur mehr Untersuchungen über die Auswirkungen eines übermässigen Salzkonsums auf die endotheliale Funktion als über die potentiellen Effekte einer salzarmen Diät auf eine endotheliale Dysfunktion gibt. Eine erste Post-hoc-Analyse hat einen umgekehrt proportionalen, vom arteriellen Blutdruck unabhängigen Zusammenhang zwischen der Salzausscheidung innerhalb von 24 Stunden und der flussabhängigen Vasodilatation bei Jugendlichen mit abdominaler Adipositas ergeben. Im Anschluss daran konnte in einer prospektiven Cross-Over-Studie mit Probanden beider Geschlechter und stabiler Adipositas (Durchschnitts-BMI von 31) bei normalem arteriellem Blutdruck die Verbesserung der endothelialen Funktion anhand der am Arm gemessenen flussabhängigen Vasodilatation bestätigt werden. Diese Auswirkung nach nur zwei Wochen salzarmen Diät war von den Blutdruckveränderungen unabhängig. In der Studie wurde eine salzarme Diät mit 50 mmol NaCl täglich mit einer Salzzufuhr von 150 mmol sowie einer konstanten KCl-Zufuhr von 100 mmol täglich verglichen. In der Studie jüngerer Datums wird die positive Wirkung einer salzarmen Diät auf die endotheliale Funktion bei hypertonen Patienten jeden Alters bestätigt [4].

Welche Rolle spielt Kalium in diesem Kontext? Es ist eindeutig erwiesen, dass Populationen, die sich hauptsächlich von Pflanzen ernähren, die für ihren geringen Salz- und hohen Kaliumgehalt bekannt sind, nicht an arterieller Hypertonie leiden. Eine kürzlich erschienene Studie hat die gegenteiligen

Bei Arterien mit grossem Durchmesser kann die Kombination aus arterieller Hypertonie und endothelialer Dysfunktion infolge übermässigen Salzkonsums zu einer Versteifung der Arterienwände führen

Wirkungen des Salz- und Kaliumspiegels auf die Elastizität von Endothelzellen nachgewiesen. Denn ein Kaliumspiegel von über 4 mmol/l hat eine bessere Transduktion mechanischer Signale, wie der Scherkräfte des Blutflusses auf die Endothelzellen, zur Folge. Durch diese höhere Zellplastizität kann eine der lokalen Hämodynamik angemessene NO-Menge freigesetzt werden. Bei einem Natriumspiegel von über 139 mmol/l wird die Transduktion mechanischer Signale hingegen gestört, woraufhin eine endotheliale Dysfunktion entsteht [5].

Die Auswirkung einer salzarmen Diät auf die arterielle Steifigkeit ist insbesondere bei Personen mit isolierter systolischer Hypertonie sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Auswurfraction von Bedeutung. Bei diesen hat eine salzarme Diät eine eindeutige Wirkung auf die Senkung der arteriellen Blutdruckwerte gezeigt. Und wie verhält es sich mit der Steifigkeit der grossen Gefässe?

Eine erste Studie an postmenopausalen Frauen hat eine deutliche Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit unter salzarmer Diät ergeben. Diese konnte an der Aorta, jedoch nicht an den Arterien beobachtet werden. Jedoch war es nicht möglich, eine von den arteriellen Blutdruckveränderungen unabhängige Verringerung der arteriellen Steifigkeit nachzuweisen. Tatsächlich existieren mehrere Studien, die sich auf äusserst kleine Patientenkollektive beschränken, in denen bei kurzzeitiger salzarmer Diät keine signifikanten Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften der grossen Gefässe festzustellen waren.

Kürzlich wies eine Studie mit salzarmer Diät eine signifikante Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit bei über 50-jährigen Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie

Aus Studien an normotonen und hypertonen Probanden geht hervor, dass Gefässe mit grossem Durchmesser anscheinend anders auf eine erhöhte Salzlast reagieren als solche mit kleinem Durchmesser

nach. Leider war es schwierig, die Auswirkungen der Blutdruckverringerung von denen, die direkt durch den verringerten Salzkonsum bedingt waren, zu trennen, obwohl die

verringerte Pulswellengeschwindigkeit offensichtlich nicht mit den systolischen Blutdruckveränderungen korreliert ist. Daher sollten am Therapieende unbedingt Patientengruppen mit vergleichbaren Blutdruckwerten miteinander verglichen werden, um die direkten Auswirkungen der salzarmen Diät von den durch die Verringerung des arteriellen Blutdrucks bedingten unterscheiden zu können.

Vor kurzem haben wir den Nachweis erbracht, dass blutdrucksenkende Therapien, bei denen eine identische Verringerung des arteriellen Blutdrucks erzielt wird, sich dennoch unterschiedlich auf die arterielle Steifigkeit auswirken können [6]. Letztere kann durch mehrere Faktoren verbessert werden. Es ist erwiesen, dass eine Korrektur der endothelialen Dysfunktion mit einer verbesserten Elastizität der grossen Gefässe einhergehen kann. Des Weiteren kann sich eine verringerte Sympathikusaktivität direkt oder indirekt auf die arterielle Elastizität auswirken. In einer Substudie der ASCOT-Studie wurden trotz identischer Reduktion des am Oberarm gemessenen arteriellen Blutdrucks Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens kardiovaskulärer

Ereignisse beobachtet. In Bezug auf den zentralen Blutdruck bzw. die Pulswellengeschwindigkeit wurden jedoch unterschiedliche Effekte der beiden blutdrucksenkenden Therapien festgestellt. Diese könnten auf den von der Reduktion des Armblutdrucks unabhängigen, unterschiedlichen Wirkungen der Medikamente auf die Verringerung der arteriellen Steifigkeit beruhen.

Daher dürfte es von Interesse sein, die Auswirkungen eines verringerten Salzkonsums auf die mechanischen Eigenschaften der Arterienwände im Vergleich zu denen einer medikamentösen Therapie mit identischer blutdrucksenkender Wirkung zu untersuchen.

Ein massvoller Salzkonsum hat eine Verringerung des peripheren Widerstands zur Folge und wirkt somit dem Circulus vitiosus der sich progressiv verschlechternden endothelialen Funktion sowohl in Bezug auf den arteriellen Blutdruck als auch auf die Versteifung der grossen Gefässe entgegen.

Die Auswirkung einer salzarmen Diät auf die arterielle Steifigkeit ist insbesondere bei Personen mit isolierter systolischer Hypertonie sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Auswurfraction von Bedeutung

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Daniel Hayoz
Clinique de Médecine interne, HFR
Hôpital Cantonal
CH-1700 Fribourg
[daniel.hayoz\[at\]h-fr.ch](mailto:daniel.hayoz[at]h-fr.ch)

Literatur

- 1 Al-Solaiman Y, Jesri A, Zhao Y, Morrow JD, Egan BM. Low-Sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. *J Hum Hypertens.* 2009;23:826–35.
- 2 Dickinson KM, Clifton PM, Keogh JB. Endothelial function is impaired after a high-salt meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:500–5.
- 3 Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Koliass TJ, Sheth SS, Rosenblum HR, et al. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension.* 2012;60:1200–6.
- 4 Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, Gates PE, Chonchol M, McQueen MB, Seals DR. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:335–43.
- 5 Kusche-Vihrog K, Oberleithner H. An emerging concept of vascular salt sensitivity. *F1000 Biol Rep.* 2012;4:20.
- 6 Hayoz D, Zappe DH, Meyer MA, Baek I, Kandra A, Joly MP, et al. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women: comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen. *J Clin Hypertens.* 2012;14:773–8.