

Arterieller Blutdruck und Regulation des Blutvolumens

Antoinette Pechère-Bertschi

Unité d'Hypertension, Services d'Endocrinologie, Diabétologie, Hypertension et Nutrition et de Médecine de Premier Recours, Genève

Quintessenz

- Mit diesem Beitrag wollen wir die physiologischen Grundlagen der renalen und systemischen Blutdruck- und Volumenregulation auffrischen und zum Verständnis darüber beitragen, wie Änderungen der Natriumzufuhr sich auf die Gesundheit auswirken.
- Im Gegensatz zu den übrigen Beiträgen zum Thema Kochsalz wird eine neutrale Haltung über den Nutzen einer höheren oder geringeren Salzmenge in der Nahrung eingenommen.
- Neu ist unter anderem die Erkenntnis, dass eine chronische Erhöhung von Natrium im Gehirn über endogenes zentrales g-Strophanthin (Ouabain) und die «Na⁺ pump» eine anhaltende arterielle Hypertension begünstigt.
- Zum intermediären Mechanismus im Gehirn gehören die Biosynthese von Aldosteron, Aktivierung der Mineralokortikoidrezeptoren und Vergrößerung des Natriumkanals im Nierenepithel.
- Ein weiteres Organsystem, das in der Salzregulation eine Rolle spielen könnte, sind die Makrophagen, die das Blutvolumen «salzabhängig» via Lymphkanäle regulieren, also eine Pufferfunktion ausüben, und damit auch die Haut in die Regulierung der Natriumhomöostase einbeziehen.

25% sind im Knochen als Apatit gebunden. Zusammen mit den zugehörigen Anionen wie Chlor (Cl⁻) und Bikarbonat (HCO₃⁻) ist Natrium das im Wesentlichen für die Osmose im aktiven Volumen verantwortliche Molekül, daher die Aussage: «Wenn sich das NaCl bewegt, folgt das Wasser nach» [2]. Bei Änderungen der Natriumzufuhr passt die Niere ihre Regulierung innert 2–3 Tagen an. Der Körper reagiert in zwei Phasen auf Änderungen des zirkulierenden Volumens. Zuerst wird die Änderung von den Volumenrezeptoren registriert, danach aktivieren diese eine Reihe von Effektoren, die durch Veränderungen des Gefässwiderstands, der Herzleistung sowie der Ausscheidung von Salz und Wasser die ursprünglichen Blutvolumenverhältnisse wiederherstellen.

Volumenrezeptoren

Die Volumenrezeptoren sitzen im Pulmonalkreislauf, im Karotissinus, Aortenbogen sowie in den afferenten glomerulären Arteriolen der Niere. Eigentlich registrieren diese Rezeptoren den Druck (stretch) in den Gefässen, da Druck und Volumen direkt voneinander abhängig sind. Ein Volumenverlust durch Erbrechen zum Beispiel hat nacheinander eine Reduktion des zum Herzen zurückfliessenden venösen Blutes, des kardialen Füllungsdrucks, des Herzminutenvolumens und des systemischen arteriellen Blutdrucks zur Folge.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

In der Niere reagieren die wichtigsten Volumenrezeptoren auf Dehnung; sie liegen in der Wand der afferenten Arteriolen im juxtaglomerulären Apparat und der Macula densa. Diese Rezeptoren beeinflussen das Volumengleichgewicht über das Renin-Angiotensin-System (RAS). Die Aktivierung des RAS bei Volumenmangel führt zur Bildung von Angiotensin II, welches sich an den AT1-Rezeptor bindet, einen an ein G-Protein gekoppelten Rezeptor, dessen Signal die Kaliumkanäle hemmt. Das führt schliesslich zu einer Membrandepolarisation in der Zona glomerulosa der Nebenniere und einer Vasokonstriktion vor allem an der efferenten Nierenarteriole, was eine Erhöhung der Filtrationsfraktion zur Folge hat. Dieses Hormon ruft auch einen Hunger nach Salz hervor. Extrarenale Rezeptoren in den Vorhöfen und im Karotissinus aktivieren das Sympathikussystem und das atriale natriuretische Peptid (ANP). Bei Volumenmangel sind sowohl intrakardialer wie systemischer Druck erniedrigt, und das führt zu einem erhöhten Sympathikustonus und einer Erniedrigung des ANP [3].

weniger
mehr
mehr
weniger
SALZ
SEL
SALE

Unsere Vorfahren, Jäger und Sammler, konnten offenbar mit sehr wenig Salz auskommen und entwickelten keine Hypertonie. Als die Landbewohner in Städte migrierten und damit mehr Natrium zu sich nahmen, begannen salzsensible Menschen ihre Neigung zu erhöhtem Blutdruck bei zunehmendem Alter zu exprimieren. Vermutlich hat der Selektionsdruck geno- und phänotypisch salzsensible Menschen begünstigt. «Durstgene», die die Retention von Natrium und Wasser beeinflussen, halfen den Individuen bei Krankheiten mit Volumenverlust oder bei nicht ausreichender Salzversorgung zu überleben. Die gleichen Mechanismen führen heute, wo Salz im Überfluss zur Verfügung steht, dazu, dass sich Bluthochdruck voll entwickeln kann [1].

Der vorliegende Artikel beinhaltet eine Übersicht über den gegenwärtigen Wissensstand zu Natrium und Regulation der Volämie. Salz ist für das Leben so wichtig, dass es in allen heiligen Schriften erwähnt wird!

Im diätetischen Gleichgewicht bezüglich Regulation des Extrazellulärvolumens ist die Zufuhr an Natrium durch den Gastrointestinaltrakt gleich hoch wie die Natrium-(Na⁺-)Ausscheidung durch die Niere. Natrium ist das häufigste Ion in unserem Körper und erreicht 58 mEq/kg Körpergewicht, wovon 65% in der massgeblich von ihm bestimmten Extrazellulärflüssigkeit und etwa 10% in der Intrazellulärflüssigkeit vorliegen. Die restlichen

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dem vorliegenden Artikel deklariert.

Die Rolle der kardiopulmonalen Rezeptoren wurde am gesunden Menschen und auch bei Leberzirrhose mit Aszites durch Eintauchen in warmes Wasser bis zum Hals sehr schön demonstriert. Der hydrostatische Wasserdruck auf die unteren Extremitäten führt zu einer Umverteilung der Flüssigkeit aus den Beinarterien in den Thorax. Die daraus folgende Erhöhung des zentralen Blutvolumens und des Herzminutenvolumens geht mit einer markanten Erhöhung der Ausscheidung von Wasser und von Na^+ zur Wiederherstellung eines normalen Blutvolumens einher.

Das sympathische Nervensystem

Sympathikotonus und Sekretion von Katecholaminen (Noradrenalin und Adrenalin) aus den Nebennieren nehmen bei zunehmendem Volumen ab und bei sinkendem Volumen zu [4]. Die Aktivierung des Sympathikus ist in diesem Fall auf eine initiale Abnahme des Herzminutenvolumens aufgrund eines abnehmenden venösen Rückflusses, einer Vasodilatation (z.B. bei Zirrhose) oder einer primären Herzerkrankung zurückzuführen. Daher die Formel:

$$\text{Mittlerer arterieller Druck} = \text{Herzminutenvolumen} \times \text{systemischer Gefässwiderstand}$$

Das Produkt aus Herzminutenvolumen und systemischem Gefässwiderstand ist gleich dem Druckgefälle im Kreislauf, das heisst mittlerem arteriellem minus venösem Druck.

Eine Abnahme des Herzminutenvolumens hat eine Senkung des systemischen arteriellen Blutdrucks zur Folge. Diese Blutdrucksenkung wird von den Barorezeptoren registriert; dadurch ändern sich die afferenten Signale zum vasomotorischen Zentrum im Hirn (Abb. 1 [4]). Diese Zentren leiten eine Verstärkung des peripheren Sympathikotonus ein, was eine Kette von Reaktionen zur Aufrechterhaltung einer normalen Gewebepfusion in Gang setzt: Die Venenkonstriktion erhöht den Rückfluss von Blut zum Herzen, denn 70% des Gefässvolumens liegen normalerweise im venösen Teil des Kreislaufs. Kontraktilität und Frequenz des Herzens nehmen zu, was zusammen mit dem erhöhten venösen Rückfluss zu einem erhöhten Herzminutenvolumen führt. Eine direkte Vaso-

konstriktion der Arteriolen erhöht den systemischen Gefässwiderstand, wodurch der systemische Blutdruck in den Normbereich angehoben wird. Die Reninsekretion steigt an, es kommt zur Bildung von Angiotensin II, welches die systemische Vasokonstriktion begünstigt. Die tubuläre Rückresorption in der Niere steigt dank direkter adrenerger Wirkung (Alpha-Fasern) sowie gesteigerter Angiotensin-II- und Aldosteron-Sekretion an.

Drucknatriurese

Ein wichtiges Sicherungssystem bei der Regulierung des Extrazellulärvolumens, das bei unzureichender Regulation der Ausscheidung von Na^+ mit der Flüssigkeit eine kompensierende Rolle einnimmt, ist die «Drucknatriurese». Beim Gesunden bewirkt eine geringfügige Erhöhung des Arterien drucks eine deutliche Steigerung der Ausscheidung von Wasser und Salz. Anders als die anderen tubulären Natrium-Transportmechanismen benötigt die «Drucknatriurese» keine neuro-humoralen Sensoren, da die Volumenveränderungen direkt auf das Herzzeitvolumen und somit auf den systemischen arteriellen Blutdruck einwirken.

Die Mechanismen, die zur Drucknatriurese führen, sind nur unvollständig geklärt. Erwähnt wird etwa eine verminderte Natriumrückresorption in den proximalen Nierentubuli und den Henle-Schleifen, sowie eine Übertragung der systemischen arteriellen Hypertension auf das Nierenmark via Vasa recta.

Die dadurch entstehende Erhöhung des interstitiellen Drucks verändert den NaCl -Transport. Der Fluss von Wasser und gelösten Substanzen in die Kapillaren und Rückführung in den systemischen Kreislauf wird vermindert. Wegen der Druckerhöhung in der interstitiellen Flüssigkeit wird diese zum ansteigenden, wasserdurchlässigen Teil der Henle-Schleife getrieben, was dem osmotischen Druckgefälle entgegenwirkt, das das Wasser vorzugsweise im gegenläufigen Sinn wandern lässt. Es resultiert eine verminderte Wasserabsorption im absteigenden Teil der Henle-Schleife, was den für den passiven NaCl -Transport im aufsteigenden dünnen Teil der Henle-Schleife nötigen Anstieg der Na^+ -Konzentration in der Tubulusflüssigkeit (Gegenstromprinzip) minimiert.

Die Sekretion von Prostaglandin oder Stickstoffmonoxid (NO) trägt durch direkte Wirkung auf den tubulären Transport und/oder die durch sie bewirkte Nierengefässdilatation zur Drucknatriurese bei. Die Freisetzung von NO aus der Macula densa nimmt mit steigender Wasser- und NaCl -Menge im distalen Tubulus zu. NO wirkt so der durch den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus hervorgerufenen Vasokonstriktion der Arteriola afferens entgegen, modifiziert und mildert diesen Feedback so weit ab, dass die Natriumausscheidung bestehen bleibt.

Prostaglandine

Prostaglandine (PG) hemmen die Na^+ -Rückresorption im dicken Teil der Henle-Schleife und im Sammelrohr. Dieser Mechanismus ist in der kurzfristigen Regulation von geringer Bedeutung, da der Basisspiegel der PG tief

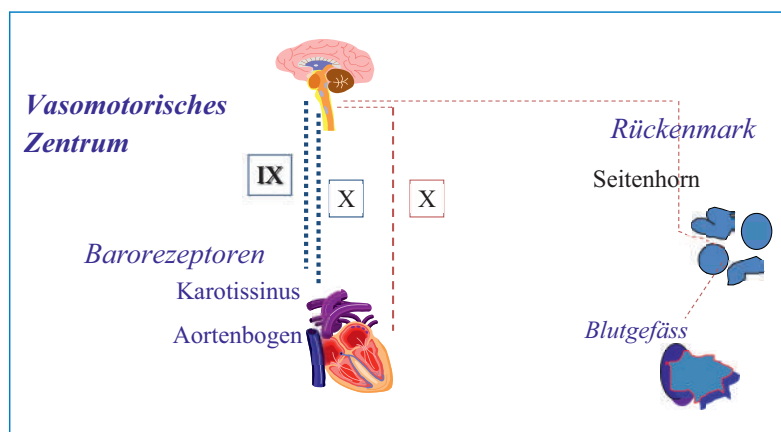


Abbildung 1
Reflexe zur Anpassung an die Körperposition.

ist. Durch Vasokonstriktoren wie Angiotensin II und Noradrenalin, die bei Volumendefizit freigesetzt werden, wird er dagegen stark stimuliert. In dieser Situation reduzieren PG die renale Ischämie und die damit verbundene Na⁺-Retention auf ein Minimum [5].

Wie immer der Wirkungsmechanismus ist, der Drucknatriurese kann in gewissen Fällen bei der Aufrechterhaltung des Volumengleichgewichts eine wichtige Rolle zukommen. Bei der kurzfristigen Na-Homöostase ist ihr Beitrag jedoch gering, denn hierfür genügen die Veränderungen der Aldosteron- und ANP-Spiegel.

Zu erwähnen ist auch das «Aldosteron-Escape-Phänomen» [6]. Die durch Aldosteron hervorgerufene initiale Natriumretention und Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdrucks wird von einer spontanen Natriurese abgelöst, wodurch Volumenvermehrung und Hypertension gering gehalten werden. Die Diurese wird teilweise durch eine erhöhte Freisetzung von ANP erreicht, aber auch die Drucknatriurese spielt eine Rolle.

Bei vielen Formen der arteriellen Hypertonie wird die Druckerhöhung – ob nun durch Aldosteron, Noradrenalin oder eine zugrundeliegende Nierenerkrankung ausgelöst – durch einen Verlust an Flüssigkeit in der Niere durch Drucknatriurese in Grenzen gehalten. Die Druck-Natriurese-Kurve ist bei Hypertonikern nach rechts verschoben [7]. Das bedeutet, dass das Natriumgleichgewicht auf Kosten eines erhöhten systemischen arteriellen Blutdrucks aufrechterhalten wird, um der durch Aldosteron hervorgerufenen Natriumretention entgegenzuwirken.

Unter den Fällen mit erhöhtem Volumen ist die typische Situation mit Sekretion von Aldosteron ohne Angiotensin II bei Nebennierenhyperplasie oder -adenom zu erwähnen, was zu einem primären Hyperaldosteronismus führt, Ursache von rund 10% der Fälle von arterieller Hypertonie und somit eine häufige Ursache einer sekundären Hypertonie. Eine seltene Form ist der durch Glukokortikoidtherapie suppressierbare Hyperaldosteronismus (glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA), eine autosomal dominant vererbte Krankheit mit typischer Produktion einer Aldosteronsynthase (CYP11B2).

Distales Nephron

Der Transport im distalen Nephron ist für die Regulation des Extrazellulärvolumens entscheidend. Bei vermindertem Blutvolumen wird die Absorption von NaCl im distalen Nephron erhöht, was das Extrazellulärvolumen auf den Ursprungswert anhebt. Umgekehrt fällt die distale NaCl-Absorption bei erhöhter Volumenbelastung im entsprechenden Mass. Praktisch alle Modelle für monogene Hypertension stehen mit einer Anomalie des Natriumtransports in der – hauptsächlich distalen – Niere in Zusammenhang, wie dem epithelialen Natriumkanal ENaC, oder aber mit für die Aldosteronsynthese notwendigen Enzymen mit nachfolgenden Störungen im Extrazellulärvolumen. So könnte die sog. essentielle Hypertonie auf einen noch unbekannt genen Defekt im Natriumtransport in diesem Gebiet zurückzuführen sein. Der distale NaCl-Transport findet hauptsächlich im Cortex statt. Die Feinabstimmung des Natriumgleichgewichts geschieht hingegen im Mark [8]. ENaC ist ein wichtiger Kanal; die dort angreifenden Faktoren haben entscheidenden Ein-

fluss auf den am Schluss im Urin vorliegenden Natriumspiegel. Kürzlich sind zahlreiche an die apikale Membran gebundene Proteasen, Kinasen, identifiziert worden, die die Aktivität der ENaC steigern. Die Deubiquitinierung von Enzymen erhöht die Aktivität der ENaC in Versuchen am lebenden Tier, was darauf hinweist, dass die Anpassung der renalen Ausscheidung an die alimentäre Natriumzufuhr hauptsächlich proximal im Sammelrohr im Verbindungsstück (connecting tubule) stattfindet [9]. Gewisse Personen schwarzer Hautfarbe, vor allem diejenigen mit verminderter Reninaktivität, weisen offenbar eine auf Aldosteron reagierende erhöhte Aktivität der epithelialen Natriumkanäle auf. Dies könnte die Erklärung für eine zusätzliche günstige antihypertensive Wirkung von Amilorid und Spironolacton sein.

Subkutanes lymphatisches System: Player bei der Natriumhomöostase?

Aufgrund bestimmter Tiermodelle scheint es, dass auch das lymphatische System eine Pufferfunktion hat, die den Blutdruckanstieg bei erhöhter Natriumzufuhr abdämpft. Der «osmotische Stress» aufgrund erhöhter Natriumzufuhr aktiviert einen Transkriptionsfaktor, das «Tonality Responsive Enhancer Binding Protein» (TonEBP) in der Haut, das eine verstärkte Expression von VEGF-C (Vascular Endothelium Growth Factor-C) induziert [10]. Dieser fördert Entstehung und Wachstum von lymphatischem Gewebe. In Versuchen an Mäusen, die einer natriumreichen Diät ausgesetzt waren, wurde eine Hyperplasie der Lymphkanäle beobachtet. Es scheint also ein extrarenales System zu existieren, das Makrophagen-TonEBP-VEGF-C, das die Struktur der Lymphkanäle und die Produktion von NO beeinflusst.

Man hätte es also mit einem System aus drei Kompartimenten zu tun, wovon eines, das dynamische interstitielle Kompartiment, in die Regulation des arteriellen Blutdrucks und der Natriumhomöostase eingreift. Könnte also die Erhöhung des subkutanen Natriums die Lymphangiogenese und den arteriellen Blutdruck beeinflussen? Bei hypertensiven Patienten, die auf Salz reagieren, könnte man eine mangelhafte Funktion dieses Puffersystems im Interstitium postulieren. Der günstige Einfluss der Makrophagen auf die salzsensible arterielle Hypertonie lässt vermuten, dass die Makrophagen bei der Korrektur der salzsensiblen Hypertonie eine nützliche Rolle spielen und auf Makrophagenhemmung beruhende therapeutische Ansätze sich hier schädlich auswirken könnten. In diesem Zusammenhang ist auch ein Blick auf die Onkologie interessant, wo es unter VEGF-Blockern zu einer arteriellen Hypertonie kommt.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend haben wir in diesem Beitrag die Bedeutung des Na⁺-Ions für die Regulierung vitaler Funktionen kurz dargestellt. Ohne Natrium kein Leben. Die übrigen Beiträge der vorliegenden Serie aktueller Übersichten zum Thema Natrium legen den Schwerpunkt auf die ungünstigen Auswirkungen einer hohen/überhohen Natriumzufuhr auf die Prognose insbesondere kardio-

vaskulärer, aber auch anderer Erkrankungen. Unser Ziel war es zu zeigen, wie fein das Gleichgewicht des Natriumhaushalts und der damit zusammenhängenden Parameter – funktionell angepasstes Blutvolumen und Blutdruck – reguliert wird. Die zur Aufrechterhaltung des Volumengleichgewichts nötige Natriummenge bleibt gering, und die Mechanismen, die sich genetisch auf eine Aufrechterhaltung des nötigen Blutvolumens bei sehr tiefer Salzzufuhr hin entwickelt haben, sind heute bei dem Überangebot an Salz in der Nahrung kontraproduktiv geworden.

Korrespondenz:

Prof. Antoinette Pechère-Bertschi, MD
 Unité d'Hypertension
 Services d'Endocrinologie, Diabétologie, Hypertension
 et Nutrition et de Médecine de Premier Recours
 4, rue Gabrielle Perret Gentil
 CH-Genève 1211
[Antoinette.pechere\[at\]hcuge.ch](mailto:Antoinette.pechere[at]hcuge.ch)

Literatur

- 1 Lev-Ran A, Porta M. Salt and hypertension: A phylogenetic perspective. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:118–31.
- 2 Simpson FO. Sodium intake, body sodium, and sodium excretion. *Lancet.* 1988;2:25–9.
- 3 de Zeeuw D, Janssen WM, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int.* 1992; 41:1115–33.
- 4 Gill JR, Jr., Casper AG. Role of the sympathetic nervous system in the renal response to hemorrhage. *J Clin Invest.* 1969;48:915–22.
- 5 Kinoshita Y, Knox FG. Role of prostaglandins in proximal tubule sodium reabsorption: Response to elevated renal interstitial hydrostatic pressure. *Circ Res.* 1989;64:1013–8.
- 6 Knox FG, Burnett JC, Jr., Kohan DE, Spielman WS, Strand JC. Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int.* 1980;17:263–76.
- 7 Guyton AC. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991;252:1813–6.
- 8 Wall SM, Weinstein AM. Cortical distal nephron cl-transport in volume homeostasis and blood pressure regulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(4):F427–38.
- 9 Schild L. The epithelial sodium channel and the control of sodium balance. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1802:1159–65.
- 10 Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-c-dependent buffering mechanism. *Nat Med.* 2009;15:545–52.