

*Department of Pathology, Columbia University, New York, N. Y.*

## **Kochsalz und Hypertonie\*) (Eine weitere, vorläufige Hypothese)**

*H. Kaunitz*

(Eingegangen am 16. September 1978)

Es ist jetzt seit über hundert Jahren bekannt, daß eine Reihe von Erkrankungen mit Blutdrucksteigerung – Hypertonie – vergesellschaftet sind. Da dieses Symptom oft mit Herzinfarkten und Gehirnschlägen einhergeht, besteht reges Interesse für die den erhöhten Blutdruck auslösenden Faktoren. Im Laufe der Zeit wurde es offenbar, daß eine Reihe wohlcharakterisierter Erkrankungen sehr oft mit Blutdrucksteigerung einhergeht. Hierher gehören besonders Nierenkrankungen (akute und chronische Glomerulonephritis, Pyelonephritis und viele andere ein- und beiderseitige Nierenveränderungen verschiedener Natur); auch die Eklampsie und Zustände, die mit Steigerung der Funktion der Nebennierenrinde und Medulla verbunden sind, verdienen hier genannt zu werden. Diese sozusagen „erklärten“ Fälle umfassen etwa ein Drittel aller Hypertoniepatienten.

Bei den restlichen zwei Dritteln, die in den Vereinigten Staaten etwa 10–15% der Bevölkerung umfassen, ist die Natur der auslösenden Noxe dieses als essentielle Hypertonie angesprochenen Krankheitsbildes sehr umstritten. Seit dem Beginn unseres Jahrhunderts wird immer wieder angegeben, daß die Zufuhr von größeren Kochsalzmengen das Auftreten von Hypertonie begünstigt; dies macht die Behandlung mit salzarmen Diäten sehr populär. Die Zusammenhänge zwischen Salz und Hypertonie sind jedoch außerordentlich kompliziert, und es sind noch immer keine unwiderlegbaren Tatsachen bekannt, die einen spezifischen Kochsalzeffekt beweisen.

*Chapman* und *Gibbons* (1) gaben vor etwa 25 Jahren einen Überblick über das damals bekannte Material. Gleich im Beginn betonten sie, daß der essentielle Hochdruck psychologisch leicht beeinflußbar ist (2, 3); es kommt sehr häufig vor, daß Kranke mit scheinbar fixiertem Hochdruck nach Einlieferung ins Spital ohne weitere Behandlung einen Abfall des Druckes zeigen; dies macht es oft sehr schwierig, die Wirkung therapeutischer Eingriffe zu beurteilen.

Untersuchungen über den Einfluß von hoher Salzzufuhr beim Menschen sind auch deshalb nicht leicht, weil die Diät fast aller Probanden viel mehr Kochsalz enthält, als für Wachstum und Fortpflanzung benötigt wird. Kontrollen fehlen daher.

Die ersten Ideen, daß die Ernährung den Blutdruck beeinflußt, wurden gegen Ende des vorhergehenden Jahrhunderts geäußert (4). Man hatte in

\*) Konrad Lang zum 80. Geburtstag gewidmet.

verschiedenen Ländern den Eindruck, daß eine salzarme Diät häufig mit Blutdrucksenkung einhergeht. Eine der frühen, oft zitierten Angaben stammt von *Ambard* und *Beaujard* (5), die sechs Patienten beobachteten, bei denen sie während der „salzarmen“ Perioden 3 g und während der „Normalperioden“ 14–15 g Kochsalz per Tag verabreichten. Während der „salzarmen“ Zeitabschnitte wurden Blutdrucksenkungen beobachtet. Erst später wurde es bekannt, daß die Einschränkung der Kochsalzzufuhr viel strenger sein muß, um Resultate zu erzielen; da ferner psychologische Effekte niemals ausgeschlossen werden können, ist es erstaunlich, wie häufig diese Beobachtungen der beiden Autoren noch immer angeführt werden. In den folgenden Jahrzehnten wurde die Bedeutung salzarmer Kostformen bei der Hypertonie immer wieder diskutiert, wobei besonders die Arbeiten von *Allen* (6) und von *Kempner* (7) oft zitiert wurden; man sollte bei der Beurteilung dieser Arbeiten nicht zu streng sein, da auch heute die Versuchsanordnungen außerordentlich schwierig sind.

Im letzten Jahrzehnt hat besonders *Dahl* (8) zahlreiche wichtige Untersuchungen an Menschen und Tieren durchgeführt, aufgrund derer er überzeugt war, daß erhöhte Kochsalzaufnahme für das Zustandekommen von Hypertonie von grundsätzlicher Wichtigkeit ist. Er glaubte, daß die bisher gemachten Beobachtungen eine spezifische Salzwirkung zumindest bei der Ratte beweisen; beim Menschen konnte ein absoluter Beweis zwar nicht erbracht werden; *Dahl* glaubte jedoch, daß die Hypothese durch die folgenden Beobachtungen sehr stark unterstützt wird:

1. Nach Kochsalzentzug tritt Blutdrucksenkung auf.
2. Diuretika führen zur Salzausfuhr und zur Blutdruckverminderung.
3. *Dahl* glaubte gezeigt zu haben, daß zwischen der Höhe der Salzzufuhr und dem Vorkommen von Hochdruck eine positive Korrelation besteht.

Es kann gegenwärtig wohl keinem Zweifel unterliegen, daß eine sehr scharfe Einschränkung der Salzzufuhr bei der Überzahl der Patienten mit Blutdrucksenkung einhergeht. Es ist jedoch keineswegs sicher, ob es sich dabei um einen spezifischen Effekt des Kochsalzes handelt oder um eine unspezifische Folge des mit solchen Diäten meistens verbundenen Gewichtsverlustes. Gerade jüngstens wurde Blutdrucksenkung nach Gewichtsverlust ohne Rücksicht auf die Salzzufuhr wiederum berichtet (9, 10).

Hingegen untersuchte *Dahl* (11) acht Patienten in einer Stoffwechselabteilung und kam zu dem Schluß, daß Salzbeschränkung und nicht Gewichtsverlust die Blutdrucksenkung bedinge. Eines seiner Argumente war, daß die Senkung bereits während der ersten Wochen der Salzeinschränkung bemerkbar wurde, bevor bedeutendere Gewichtsverluste auftraten. Da Blindversuche natürlich nicht möglich waren, konnten in *Dahls* Untersuchungen die einleitend erwähnten psychologischen Einflüsse nicht ausgeschlossen werden; tatsächlich war zu erwarten, daß zumindest ein Teil der Patienten Blutdrucksenkungen als Folge der Spitalaufnahme zeigen würden; schließlich muß daran erinnert werden, daß Blutdrucksenkungen auch bei Aufrechterhaltung der salzarmen Diät nicht selten bloß vorübergehend sind. Es ist daher durchaus möglich, daß auch *Dahls* Resultate nicht ausschließen, daß Blutdrucksenkungen unmittelbar nach

Salzeinschränkung durch den Gewichtsverlust bedingt sind. Der Umstand, daß die Blutdrucksenkung sehr rasch nach Salzzufuhr zustande kommt, ist auch deswegen kaum durch Veränderungen des Salzgehaltes der Organe bedingt, da besonders *Lang* (12) darauf hingewiesen hat, daß der Knochen ein großes, leicht verwertbares Salzreservoir enthält, welches den Salzgehalt der Organe lange Zeit aufrechterhalten kann.

Es ist umstritten, daß die Behandlung mit bestimmten die Salzausfuhr steigernden Diuretika (Chlorthiazid, Furosemid) mit Blutdruckherabsetzung einhergeht. Da diese Substanzen auch viele andere Stoffwechseleffekte haben (z. B. Beeinflussung des Glukose- und Harnsäureumsatzes), kann man nicht sicher sein, welche bekannte oder unbekannte Wirkung der Diuretika für die Blutdrucksenkung verantwortlich ist. Wieder muß man daran erinnert werden, daß Salzverluste der Organe durch das Knochenreservoir zunächst verhindert werden; trotzdem tritt Blutdrucksenkung rasch auf. Außerdem beobachtet man nicht selten, daß die Wirkung der Diuretika auf den Blutdruck nach einiger Zeit aufhört, gerade wenn der gesamte Salzverlust recht hoch ist.

Eine Reihe von Autoren haben betont, daß Hypertonie bei Menschen mit hoher Salzzufuhr häufig vorkommt. *Dahl* und *Love* (13) untersuchten 1346 gut vergleichbare Personen und beobachteten deren Blutdruck und habituelle Salzzufuhr („Salzappetit“). Es konnte keinem Zweifel unterliegen, daß Hypertonie bei Leuten mit hoher Salzaufnahme statistisch gesessen häufiger vorkam als bei Leuten mit niedriger Zufuhr. Dies schien die Hypothese über einen spezifischen Salzeffekt bei Hypertonie zu sichern.

Dagegen muß jedoch eingewendet werden, daß sich das Verlangen nach Salz beim Hypertoniker von dem des Normalen unterscheidet. *Fallis* et al. (14) beobachteten, daß die Geschmacksschwelle für Salz beim Hypertoniker erhöht ist (d. h. mehr Salz ist nötig, um den gleichen Geschmackseffekt zu erzielen); damit sind die Untersuchungen von *Schechter* et al. (15) gut vergleichbar, in denen eine erhöhte „Preference“ für Salz gefunden wurde. *Fregly* (16) beschrieb erhöhtes Verlangen nach Salz in spontan hypertonischen Ratten; dies war von einer signifikanten Verminderung des Vermögens, Salz zu entdecken, begleitet. Bei Tieren, bei denen die Hypertonie experimentell erzeugt worden war, waren diese Veränderungen nicht vorhanden.

Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß die hohe Salzaufnahme beim Hypertoniker nicht die Ursache, sondern die Folge der Erkrankung sein könnte. Wie so oft in der Biologie darf man Korrelationen nicht zur Aufstellung ätiologischer Faktoren benützen.

Das erhöhte Verlangen nach Salz dürfte zu einem erhöhten Salzgehalt des Körpers führen. Das würde erklären, daß bei Hypertonikern eine höhere Salzausfuhr im Urin beobachtet wurde als bei Normalen, auch wenn die Salzzufuhr auf subnormale Werte eingeschränkt worden war (17). Ein Ausdruck davon mag der Umstand sein, daß beim Hypertoniker ein erhöhter Salzgehalt der Arterienwände beschrieben wurde (18).

Epidemiologische Studien über die Beziehung von hohem Salzverbrauch und Hypertonie sind nicht allzu überzeugend. *Dahl* (8) gibt zwar in seinem Referat an, daß hoher Salzverzehr und Hypertonie in vielen Ländern vergesellschaftet sind; er gibt jedoch auch Beispiele dafür, wo dies keineswegs der Fall ist.

Hypertonie wird vielfach an Tieren (besonders Ratten) untersucht. Es konnte wiederholt gezeigt werden, daß hoher Blutdruck bei Ratten auftrat, denen entweder eine 1- bis 2prozentige Kochsalzlösung oder Diäten verabreicht wurden, die bis 9,8% Salz enthielten. Die Resultate dieser Versuche sind für das Verständnis der auslösenden Faktoren bei der essentiellen Hypertonie des Menschen wahrscheinlich nur von geringer Bedeutung. Den Tieren wurden sehr hohe Kochsalzmengen angeboten, und sie hatten nicht die Möglichkeit, ihre Salzzufuhr selbst zu wählen. Die Tiere zeigten Wachstumsstörungen, die auf einen toxischen Effekt der Diät hinwiesen (19). Noch weniger kann man Schlüsse auf den Menschen nach Untersuchungen an Hunden ziehen, bei denen drei Viertel des Nierengewebes entfernt worden waren, wonach sie mit Salz belastet wurden (20).

Hingegen sind Dahls genetische Studien an Ratten (21) wahrscheinlich für den Menschen von großer Wichtigkeit. Es gelang durch fortgesetzte Inzucht, einen Rattenstamm zu entwickeln, dessen Mitglieder sehr rasch Hypertonie entwickelten, wenn ihnen Salzzulagen angeboten wurden. Dies zeigte, daß die Tiere eine Anlage zur Hypertonie hatten, die durch Salzfütterung aktiviert werden konnte. Dies ist ein Hinweis darauf, daß genetische Momente auch beim Menschen von Bedeutung sein könnten; darauf weist auch der anscheinend angeborene hohe Salzappetit der Hypertoniker hin. Auch der Umstand, daß Normale in Kurzversuchen nach der Zufuhr von zusätzlichem Salz keine Blutdruckveränderung haben, während Hypertoniker danach zusätzliche Blutdruckerhöhung zeigen (22), könnte genetisch gedeutet werden.

Die Zusammenhänge zwischen den endokrinen Organen und dem Salzstoffwechsel sind ein Gebiet intensiver Studien. Da Hyperaktivität der Nebennierenrinde einerseits zur Mehrausscheidung von Aldosteron, dem Natrium retinierenden Hormon, führt und andererseits mit Hypertonie einhergeht, wurde besonders das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in seinen Beziehungen zur Hypertonie untersucht. Es würde hier zu weit führen, das außerordentlich interessante und komplizierte System zu besprechen; dies kann deswegen unterlassen werden, weil Veränderungen des Systems bei der Hypertonie wahrscheinlich nicht so wichtig sind, wie es zunächst angenommen wurde. Es wurde zwar beobachtet, daß die Aldosteronausfuhr bei ganz schwerer („malignant“) Hypertonie erhöht ist (23); Genest hat jedoch davor gewarnt, die höhere Aldosteronproduktion als Ursache der Hypertonie anzusehen. Er betonte, daß die Rindenfunktion durch die Hypertonie angeregt wird, daß also die starke Aldosteronausscheidung und der damit verbundene Einfluß auf den Natriumstoffwechsel eine Folge der Hypertonie sein dürfte (18). Weitere z. T. sehr interessante Studien über die Beziehungen des Systems zur Hypertonie (23, 24) sind vorwiegend spekulativer Natur und geben keine Hinweise auf die hypertoniebedingte ursprüngliche Noxe und ihre Beziehung zum Kochsalzstoffwechsel.

Ein weiteres Gebiet, dem viel Aufmerksamkeit gewidmet wird, sind die Beziehungen zwischen hämodynamischen Faktoren und dem Kochsalzstoffwechsel. Bei der überwiegenden Zahl der Hypertoniker besteht eine Steigerung des peripheren arteriellen Widerstandes; die Arterien befinden sich in einem Zustand der Kontraktion (25). Nur hin und wieder

geht der Hochdruck mit einer Steigerung des Minutenvolumens des Herzens einher (26). Trotz des Bemühens zahlreicher Untersucher ist über die Beziehungen der hämodynamischen Faktoren zum Salzstoffwechsel nur wenig bekannt.

Wie sich aus der hier in breiten Strichen versuchten Beschreibung der Hauptfelder der Hypertonieforschung ergibt, ist die Frage von der/den auslösenden Noxe(n) und deren Beziehung zum Stoffwechsel des Kochsalzes durchaus ungeklärt. Trotzdem ist es des Versuches wert, das besprochene Tatsachenmaterial in eine vorläufige Hypothese zu bringen.

Die Dahlschen Rattenversuche und das beim Hypertoniker beobachtete erhöhte Salzverlangen deuten auf genetische Bedingtheiten hin. Der hohe Salzappetit erhöht den Salzgehalt des Organismus, wodurch auch der Salzgehalt der Arterien gesteigert wird. Da dem Kochsalz allem Anschein nach eine die Lebensfunktionen stimulierende Wirkung zukommt (27, 28), erhöht es wahrscheinlich die Neigung der salzreichen Arterienwand zur Kontraktion, wodurch die periphere Resistenz gesteigert wird. Die Versorgung der Organe mit Blut kann dabei nur durch Blutdrucksteigerung gewährleistet werden.

#### *Zusammenfassung*

Die Tatsache, daß Salzentzug bei der essentiellen Hypertonie häufig mit Blutdrucksenkung einhergeht, wurde um die Jahrhundertwende beschrieben. Ob dies ein spezifischer Effekt ist oder dies durch die damit einhergehende Gewichtsverminderung herbeigeführt wird, ist unbekannt. Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems scheinen für das Verständnis der auslösenden Noxe nicht allzu wichtig zu sein. Hämodynamische Untersuchungen zeigen Erhöhung der peripheren (arteriellen) Resistenz. Es konnten Rattenstämme mit einer Anlage zur Hypertonie gezüchtet werden, die durch Salzzulagen demaskiert wird. Beim Menschen deutet das Vorhandensein eines angeborenen erhöhten Verlangens nach Salz auf genetische Momente hin. Dies führt zu vermehrtem Salzgehalt des Körpers, besonders auch der Arterien. Die Hypothese wird zur Diskussion gestellt, daß der erhöhte Salzgehalt der Arterienwand durch den stimulierenden Effekt von Salz zur erhöhten peripheren Resistenz und dadurch zum Hochdruck führt.

#### *Summary*

Around the turn of the century it was observed that low dietary salt consumption is frequently associated with reduction in blood pressure in essential hypertension. It has not been established whether this is a specific effect of NaCl or whether it is an unspecific consequence of the weight loss frequently accompanying low salt intake. Changes of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system do not seem overly important for the understanding of the original lesion in essential hypertension. Hemodynamic studies demonstrate that increased peripheral (arterial) resistance is characteristic for the disease. It was possible to breed a rat strain with an "anlage" for hypertension which could be unmasked by salt supplements. In humans, essential hypertension is associated with increased salt preference suggesting a genetic factor. This increased desire for salt induces a high salt content of the body including the arterial wall. The hypothesis is being discussed that the stimulating effect of NaCl leads to contraction of the arterial wall inducing increased peripheral resistance - the hallmark of essential hypertension.

#### *Literatur*

1. Chapman, C. B., T. B. Gibbons, Medicine 29, 29 (1949). - 2. Loewenstein, C., Arch. Exp. Path. u. Pharmakol. 57, 137 (1907). - 3. Perera, G., Conn. State Med. J. 11,

- 963 (1947). - 4. von Basch, S. S. K., Über latente Arteriosklerose und deren Beziehung zur Fettleibigkeit, Herzerkrankungen und anderen Begleiterscheinungen (Wien und Leipzig 1893). - 5. Ambard, L., E. Beaujard, Arch. Gén. Med. **1**, 520 (1904). - 6. Allen, F. M., Med. Clin. N. Americ. **6**, 475 (1922). - 7. Kempner, W., Amer. J. Med. **4**, 45 (1948). - 8. Dahl, L. K., Amer. J. Clin. Nutr. **25**, 231 (1972). - 9. Kaunitz, H., R. E. Johnson, R. H. Cotton, Proc. X Internat. Congr. of Nutrition, p. 63 (Kyoto 1975). - 10. Reisin, E., R. Abel, M. Modan, D. S. Silverberg, H. E. Eliahou, B. Mondan, New Engl. J. Med. **298**, 1 (1978). - 11. Dahl, L. K., L. Silver, R. W. Christie, New Engl. J. Med. **258**, 1186 (1958). - 12. Lang, K., Biochemie der Ernährung, 3. Aufl. (Darmstadt 1974). - 13. Dahl, L. K., R. A. Love, J. Amer. Med. Assoc. **164**, 397 (1957). - 14. Fallis, N., L. Lasagna, L. Tétrault, Nature **196**, 74 (1964). - 15. Schechter, P. J., D. Horowitz, R. L. Hentzin, J. Amer. Med. **225**, 1311 (1973). - 16. Fregly, M. J., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **149**, 915 (1975). - 17. Wisenbaugh, P. E., J. B. Garst, C. Hull, R. J. Freedman, D. N. Matthews, M. Hadady, Amer. J. Med. **52**, 175 (1972). - 18. Genest, J., Hospital Practice, August 1974, p. 97. - 19. Meneely, G. K., L. K. Dahl, Med. Clin. N. Americ. **45**, 271 (1961). - 20. Grollman, A., T. R. Harrison, J. R. Williams, Jr., Pharm. & Exper. Therap. **69**, 149 (1940). - 21. Dahl, L. K., J. Exp. Med. **114**, 231 (1961). - 22. Grant, H., F. Reischma, Amer. Heart J. **32**, 704 (1946). - 23. Genest, J., in: Hypertension; J. Genest and E. Koiw, Eds. (Berlin 1972). - 24. Laragh, J. H., J. E. Sealy, S. C. Sommers, Circulat. Res. Suppl. I, 18 und 19, p. 158 (1966). - 25. Laragh, J. H., Vasoconstriction - Volume Analysis in Treatment of Hypertension Hospital Practice, June 1974, p. 55. - 26. Fejfar, Z., J. Widimsky, Juvenile Hypertension, in: The Pathogeneses of Essential Hypertension; J. H. Cort, V. Fencl, Z. Hejl und J. Jirka; State Medical Publishing House, Prague, 1961. - 27. Kaunitz, H., Nature **118**, 1141 (1956). - 28. Kaunitz, H., L. M. Geller, C. A. Slanetz, R. E. Johnson, Nature **185**, 300 (1960).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. H. Kaunitz, Department of Pathology, Columbia University, 630 W 168 St,  
New York, N. Y., 10032.