

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Frantz

Kernspintomografische Natriumbildgebung

in Haut und Muskel

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Bettina Geier

aus Wertheim

Würzburg, April 2021

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Störk

Korreferent : Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Inhalt dieser Arbeit.....	1
1.2	Der physiologische arterielle Blutdruck.....	2
1.2.1	Regulation des Blutdrucks über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....	3
1.3	Regulation der Natriumresorption über die Niere.....	5
1.4	Renale Aldosteronwirkung und Natriumresorption.....	11
1.5	Der pathologisch veränderte Blutdruck.....	13
1.5.1	Arterielle Hypertonie.....	13
1.5.2	Primäre und sekundäre Hypertonieformen.....	15
1.5.3	Primärer Hyperaldosteronismus.....	17
1.6	Salzkonsum und Hypertonus.....	19
1.7	Wissenschaftliche Untersuchungen bezüglich Salzkonsum und Hypertonus.....	21
1.7.1	Geschichte der Natriummessung.....	22
1.7.2	Funktionsweise MRT.....	24
1.7.3	Magnetresonanztomographische Natriummessung.....	30
1.8	Fragestellung dieser Arbeit.....	32
1.9	Ziele und Hypothesen der vorliegenden Arbeit.....	32
2	Material und Methoden	34
2.1	Studiendesign.....	34
2.2	Stichprobenumfang und Fallzahlschätzung.....	34
2.3	Gruppenkollektive.....	35
2.3.1	Studienabbruch.....	37

2.4	Rechtliche Grundlagen, Ethik und Finanzierung.....	37
2.5	Probandenrekrutierung.....	38
2.6	Ablauf der Baseline-Untersuchung.....	40
2.7	Ablauf der Folgeuntersuchung.....	41
2.8	MRT-Diagnostik.....	41
2.9	Biometrie und statistische Auswertung.....	44
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Validierung der ²³ Na-MRT.....	45
3.2	Interobserver Variabilität.....	46
3.3	Zeitlicher Rahmen.....	47
3.4	Baseline Charakteristika.....	47
3.4.1	Natriumsignalintensität in Skelettmuskel und Haut.....	50
3.4.2	Alter, Geschlecht und Gewicht.....	55
3.4.3	24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung.....	57
3.4.4	Laborchemische Parameter.....	58
3.5	Follow-up-Untersuchung.....	59
3.5.1	Veränderung der Natriumsignalintensität in Skelettmuskel und Haut.....	62
3.5.2	Body-Mass-Index.....	63
3.5.3	24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung.....	64
3.5.4	Laborchemische Parameter.....	64
4	Diskussion.....	65
4.1	Natriumspeicherung im menschlichen Gewebe.....	65
4.2	Wasserfreie Natriumspeicherung.....	71
4.3	Weitere wissenschaftliche Annahmen.....	76
4.4	Was ist neu?.....	84
4.5	Stärken und Limitationen der Studie.....	84

5 Zusammenfassung.....	87
6 Literaturverzeichnis.....	90
Anhang	98
Abbildungsverzeichnis	98
Tabellenverzeichnis	100
Abkürzungsverzeichnis	101
Danksagung	
Lebenslauf.....	
Eigene Veröffentlichung	

1 Einleitung

1.1 Inhalt dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den Natriumgehalt verschiedener Kompartimente des Körpers mittels Magnetresonanztomographie (= MRT).

Die Korrelation zwischen erhöhtem Salzkonsum und arterieller Hypertonie ist bereits umfangreich analysiert worden. Für das Verständnis der pathophysiologischen Zustände und deren Regulation, ist eine Quantifizierung von Natriumkonzentrationen in verschiedenen Gewebearten bedeutsam. Die exakte Messung von Natriumkonzentrationen im menschlichen Gewebe ist derzeit experimentell. Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurden die Natriumkonzentrationen von Haut und Skelettmuskel mittels ^{23}Na - Magnetresonanztomographie (= ^{23}Na -MRT) im menschlichen Körper quantifiziert.

Natriummessungen wurden bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (= PHA), bei Patienten mit essentieller Hypertonie (= EH), sowie einer gesunden Kontrollgruppe vorgenommen.

Die Ergebnisse zeigten, dass Haut und Skelettmuskel Speicherorgane für Natrium im menschlichen Körper darstellen. Durch gezielte Therapie waren die Natriumkonzentrationen in beiden Speicherorganen modulierbar.

1.2 Der physiologische arterielle Blutdruck

Ein Herzzyklus besteht aus vier Phasen. Die Anspannungs- und Austreibungsphase ist als Systole definiert, die Entspannungs- und Füllungsphase als Diastole (Behrends, 2010, S. 94, 126). Das während des Herzschlages ausgeworfene Blut wird in der Aorta und den großen elastischen Gefäßen gespeichert und während der Diastole durch passive Rückstellung wieder abgegeben. So entsteht aus einem Herzschlag ein kontinuierlicher Blutfluss. Diesen Mechanismus nennt man Windkesseneffekt (Behrends, 2010, S. 123).

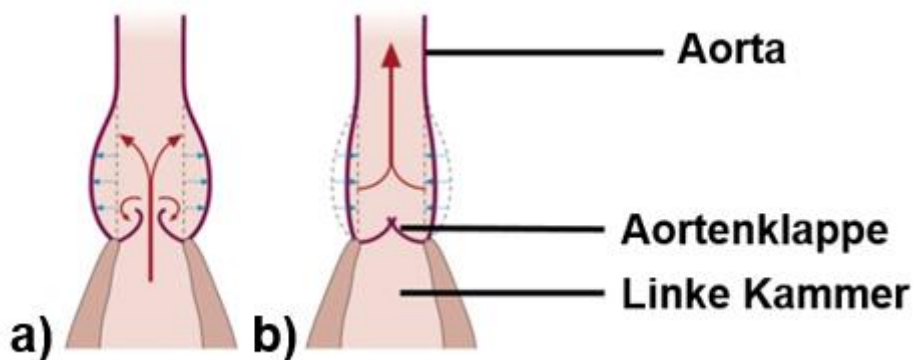


Abb. 1: Windkesseneffekt der Aorta.

a) Systole: Etwa die Hälfte des Schlagvolumens des Herzens wird gespeichert.

b) Ende Systole und Diastole: Das Blut wird durch passive Rückstellung der Gefäßwand weitertransportiert.

Abbildung übernommen aus Behrends, Physiologie, 2010, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Behrends, 2010, S. 123).

Definition

systolischer Blutdruck = Blutdruck während der Systole

diastolischer Blutdruck = Blutdruck während der Diastole

Der Blutdruck wird in mmHg (= Millimeter Quecksilbersäule) angegeben. Er unterliegt zeitlichen Veränderungen. Während eines Herzschlages, steigt der Blutdruck am Ende der Diastole von 80 mmHg auf 120 mmHg an, was dem

systolischen Maximalwert entspricht. Diese Veränderungen finden unter physiologischen Umständen innerhalb von 300 ms statt. Der Blutdruckwert ist daher kein statischer, sondern ein sich ständig verändernder Wert.

Außerdem unterliegt der Blutdruck tageszeitlichen Schwankungen. Er zeigt typischerweise einen biphasischen Verlauf, mit Gipfeln am frühen Vormittag und am Nachmittag. In der Nacht senkt sich der Blutdruck um 10 bis 20 %, was man als „dip“ bezeichnet (Behrends, 2010, S. 127).

Die Höhe des Blutdrucks ist altersabhängig. Bei Neugeborenen beträgt der Normwert 75/50 mmHg, beim gesunden Erwachsenen 120/80 mmHg. Im Alter steigt der systolische Wert aufgrund abnehmender Gefäßelastizität weiter an. Dennoch gelten die oben genannten Normwerte auch im Alter weiter und sollten bei Überschreitung wegen möglicher Komplikationen (siehe Kap. 1.5.1) therapiert werden (Behrends, 2010, S. 129).

1.2.1 Regulation des Blutdrucks über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die Regulation des Blutdrucks geschieht überwiegend durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (= RAAS). Zur Veranschaulichung dient Abb. 2. Renin wird von der Niere aus dem juxtaglomerulären Apparat sezerniert. Renin ist eine Protease, die aus dem in der Leber gebildeten Protein Angiotensinogen das Angiotensin 1 (= ANG1) abspaltet. Dieses wird durch das Angiotensin-Converting-Enzym (= ACE), eine vornehmlich in der Lunge gebildete Protease, zum Angiotensin 2 (= ANG2) gespalten. ANG2 induziert an der Zona glomerulosa der Nebenniere die Sekretion von Aldosteron. Aldosteron wiederum ist ebenfalls ein Hormon, welches mineralokortikoide Wirkung besitzt (Reuter & Brand, 2004, S. 608).

Definiton

Mineralokortikoide sind Steroidhormone der Nebennierenrinde. Klinisch bedeutsamster Vertreter ist das Aldosteron. Aldosteron bewirkt eine Steigerung

der Resorption von Natrium ($= \text{Na}^+$) v.a. in den Epithelzellen der Verbindungstubuli und im Sammelrohr der Niere, aber auch im Epithel der Schweiß- und Speicheldrüsen und des Kolons. Parallel dazu scheidet das Epithel der Verbindungstubuli und Sammelrohre vermehrt Kaliumionen ($= \text{K}^+$), Wasserstoffionen ($= \text{H}^+$) und Ammoniumionen ($= \text{NH}_4^+$) aus (Behrends, 2010, S. 376).

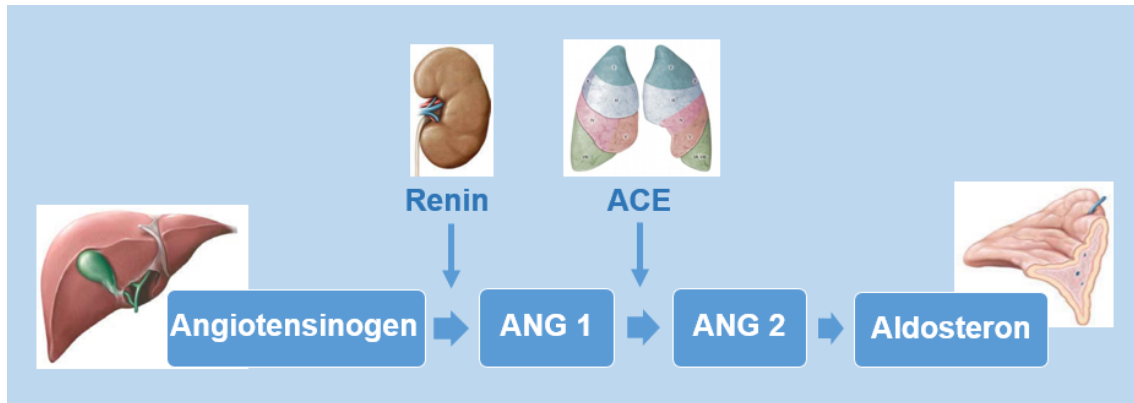


Abb. 2: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und die Entstehungsorte der beteiligten Komponenten.

Renin wird von der Niere sezerniert und spaltet aus dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen das ANG 1 (Angiotensin 1) ab. Dieses wird durch das ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) aus der Lunge zum ANG 2 (Angiotensin 2) synthetisiert. ANG2 induziert an der der Nebenniere die Sekretion von Aldosteron.

Abbildung selbst erstellt. Darstellung der Leber, Niere und Nebenniere übernommen aus Schünke, Schulte, Schumacher, Innere Organe, 2015, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Endokrines System, 2015, S. 68). Darstellung der Lunge übernommen aus Schünke, Schulte, Schumacher, Innere Organe, 2015, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Organe des Atmungssystems und ihre Leitungsbahnen, 2015, S. 146).

Aldosteron reguliert folglich aktiv den Elektrolytaustausch des Körpers. Es veranlasst eine Abnahme der Na^+ -Konzentration und einen Anstieg der K^+ -Konzentration im Urin, sowie einen Abfall der K^+ -Konzentration und einen Anstieg der Na^+ -Konzentration im Serum (vgl. Kap. 1.4).

1.3 Regulation der Natriumresorption über die Niere

Die Regulation des Blutdruckes findet zum Großteil über die Niere statt. Die Niere ist zudem auch das ausführende Organ der Regulation des Elektrolythaushaltes des Körpers.

Natriumhomöostase

Natrium befindet sich im menschlichen Körper zu 95 % im Extrazellulärraum, zu 5 % im Intrazellulärraum und hat eine Gesamtosmolarität von 140 mmol/l. Dies macht einen Anteil von etwa der Hälfte der Gesamtosmolarität des Extrazellulärraumes (290 mosmol/l) aus.

Unter Osmolarität versteht man die Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen bezogen auf das Volumen der Gesamtlösung. Osmose ist die Diffusion (Bewegung von Stoffen zum Konzentrationsausgleich) durch eine semipermeable Membran. Ursache sind Konzentrationsgradienten von Stoffen, für die diese Membran nicht permeabel ist.

Extra- und Intrazellulärraum des menschlichen Körpers stehen im osmotischen Gleichgewicht. Für die Konstanz des Extrazellulärvolumens ist es entscheidend, dass überschüssiges Kochsalz eliminiert wird.

Der Gesamtnatriumgehalt des menschlichen Körpers liegt bei 55 - 60 mmol/kg Körpergewicht. Im Durchschnitt führen wir dem Körper täglich 5 - 20 g Natriumchlorid (= 70 - 350 mmol) zu, meist in Form von Wurst, Käse oder Brot. Die von den ESC Guidelines zum Management der arteriellen Hypertonie von 2018 empfohlene Menge der Kochsalzzufuhr liegt bei <5 g am Tag. Die zugeführte Menge übersteigt damit weit den täglichen Bedarf, da sich die Ausscheidung von Natrium bei ca. 3 g/Tag konstant hält. Die Ausscheidung erfolgt über den Urin, den Stuhl und über den Schweiß.

Funktionelle Bedeutung von Natrium

Natrium bestimmt die Osmolarität des Extrazellulärraumes und ist das quantitativ wichtigste Kation dieses Raumes. Es steuert in dieser Funktion Wasserverschiebungen zwischen dem Extra- und dem Intrazellulärraum. Natrium ist entscheidend am Zustandekommen von Aktionspotenzialen in nahezu allen erregbaren Zellen des Körpers beteiligt (Williams et al., 2018, S. 33) (Behrends, 2010, S. 5,6,8,317,322-323).

Homöostase des Natriumgehaltes im Körper

Die Feinregulation des Blutdrucks und der Natriumchloridresorption wird durch drei Mechanismen gesteuert: Durch die Regulation der Durchblutung, durch natriuretische, sowie antinatriuretische Faktoren. Die Veränderungen der Durchblutung führen zu entsprechenden Veränderungen der filtrierten Natriummenge. Einen Überblick gibt Tab. 1.

Tab. 1: Einflussfaktoren auf Hormone, die den Wasser- und Elektrolythaushalt regulieren. Die jeweiligen Hormone werden je nach Einfluss vermehrt (↑) oder vermindert (↓) sezerniert. ADH (Antidiuretisches Hormon = Vasopressin), ANP (atriales natriuretische Peptid), K⁺ (Kaliumion).

Tabelle selbst erstellt in Anlehnung an Behrends, Physiologie, 2010, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Behrends, 2010, S. 321).

Einflussfaktor	Renin	Angiotensin II	Aldosteron	ADH	ANP
osmotischer Druck↑	↓	↓	↓	↑	↑
osmotischer Druck↓	↑	↑	↑	↓	↓
Blutdruck↑	↓	↓	↓	↓	↑
Blutdruck↓	↑	↑	↑	↑	↓
Extrazellulärvolumen (isoton) ↑	↓	↓	↓	↓	↑*
Extrazellulärvolumen (isoton) ↓	↑	↑	↑	↑	↓
Sympathikus↑	↑	↑	↑	?	↑*
Besonderheit			↑ wenn K ⁺ ↑ ↓ wenn K ⁺ ↓	↓ durch Ethanol ↑ durch Nikotin	

*= Effekt über Anstieg des Vorhofdrucks

Sinkt bei Volumenmangel der renale Perfusionsdruck oder der Natriumgehalt, wird dies in einer für die Regulation des Wasser und Kochsalzhaushaltes spezialisierten Kontaktstelle, der Macula densa (siehe Abb. 3) registriert. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife läuft zum Glomerulus zurück, aus dem das Nephron entspringt und legt sich dort an den vaskulären Pol des Nierenkörperchens an. Dort befindliche Rezeptoren, schütten bei oben genannten Zuständen aus den granulierten Zellen des Vas afferens vermehrt Renin aus und aktivieren das RAAS. Dies führt zum Blutdruckanstieg und zur Drosselung der Natriumausscheidung über Aldosteron (siehe dazu Kap. 1.4).

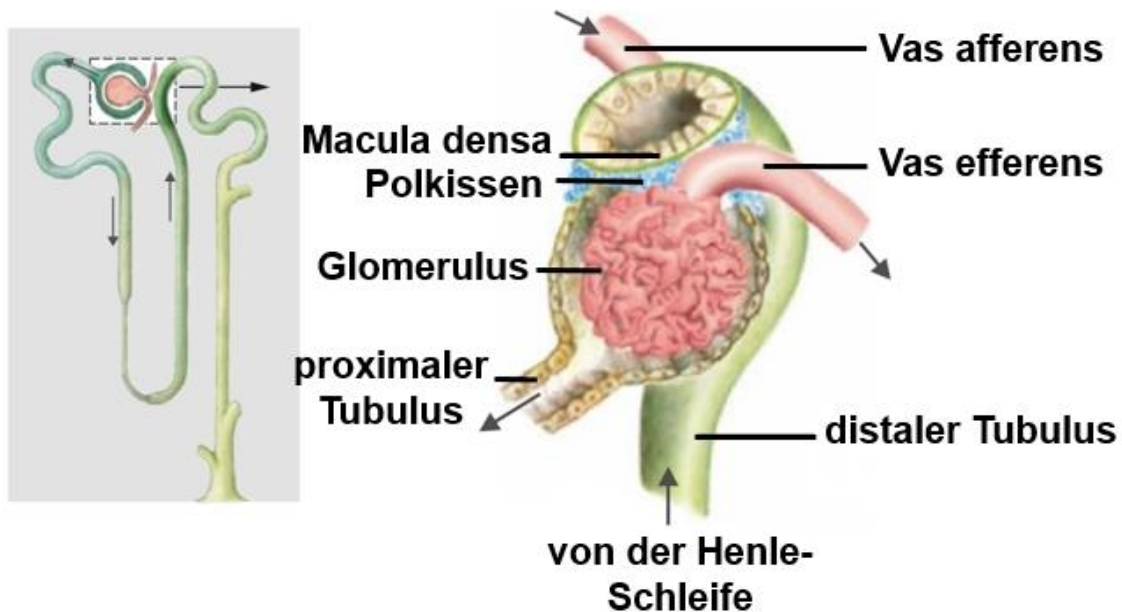


Abb. 3: Zu sehen ist der Sitz der für die Regulation des Wasser- und Kochsalzhaushaltes spezialisierter Zellen des distalen tubulus, die Macula densa. Sie liegt dem Vas afferens an.

Abbildung übernommen aus Silbernagl, Despopoulos, Taschenatlas Physiologie, 2012, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Silbernagl & Despopoulos, 2012, S. 197).

Ein weiterer Mechanismus der Reninausschüttung ist die Anregung über den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems. Der Sympathikus fördert die antinatriuretische Reninfreisetzung und stimuliert so direkt die tubuläre Natriumresorption. Zusätzlich ist das atriale natriuretische Peptid (= ANP) beteiligt. ANP wird bei Vorhofdehnung des Herzens aus Kardiomyozyten freigesetzt. Es führt zur Entspannung der Arteriolenmuskulatur des Vas afferens und fördert dadurch die Nierendurchblutung, sowie die Abnahme der Sekretion von Renin, Aldosteron und Antidiuretischem Hormon (ADH = Vasopressin). ANP erhöht somit die renale Wasser- und Salzausscheidung.

Die Osmolarität des Körpers wird zudem ständig im Hypothalamus, einem Teil des Zwischenhirns, überwacht. Dort befinden sich Osmorezeptoren, die Änderungen der Osmolarität erfassen. ADH ist der zentrale Regulator der Osmolarität des Extrazellulärraumes, wird im Hypothalamus gebildet und bei einem Anstieg der Osmolarität freigesetzt. Auch unabhängig von der Osmolarität wird ADH über die Aktivierung von Baro- und Pressorezeptoren im Bereich des

Karotissinus und des Aortenbogens ausgeschüttet. Ebenso wird über einen Dehnungsreiz bei vergrößertem Extrazellulärvolumen über Volumenrezeptoren der großen Venen und der Herzvorhöfe vermindert ADH sezerniert.

ADH fördert nach Bindung an seinen Rezeptor in der Niere den Einbau von Wasserkanälen (= Aquaporinen) in die luminale Membran des Sammelrohres und fördert die Wasserresorption. Zusätzlich stimuliert es die Aktivität des epithelialen Natriumkanals (= ENaC) in den Hauptzellen des Sammelrohres und damit die Natriumresorption und die Aktivität eines Kaliumkanals (renal outer medullary potassium channel = ROMK) und damit die Kaliumsekretion (Gekle, Wischmeyer, Gründer, Petersen & Schwab, 2015, S. 349,354,355) (Behrends, 2010, S. 299, 316–321, 562).

Ausscheidung von Natrium

Die maximale Konzentration des Endharns beträgt 1300 mosmol/l, die enthaltene maximale Natriumchloridkonzentration 200 mmol/l (= 400 mosmol/l) (der Rest ist Harnstoff). Die Ausscheidung ist dadurch auch von der Verfügbarkeit von Wasser abhängig. Pro Tag filtert die Niere 180 Liter Wasser. Dieses Volumen wird zu 65 % im proximalen Tubulus, zu 20 % im dünnen aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und zu 14 % im distalen Tubulus und im Sammelrohr rückresorbiert. Weniger als 1 % des filtrierte Wassers werden ausgeschieden (Behrends, 2010, S. 310). Das glomerulär filtrierte Natrium beträgt 23 mol/d und wird ebenfalls zu 99 % rückresorbiert, vergleiche dazu Abb. 4.

Im proximalen Tubulus wird der größte Teil (60 %) durch Na^+/H^+ - Austausch zurückgewonnen. Im anschließenden dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife werden durch den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Kotransporter 30 % des Natriums resorbiert. Durch Na^+/Cl^- -Kotransport im distalen Tubulus werden weitere 7 % und die letzten 2 % über den ENaC im kortikalen Sammelrohr resorbiert (Lifton, Gharavi & Geller, 2001, S. 546). Am Ende dieses Prozesses sind somit im distalen Tubulus und Sammelrohr nur noch ca. 1 % des filtrierte Natriums im Harn vorhanden und damit verfügbar für die Ausscheidung mit dem Urin (Behrends, 2010, S. 307).

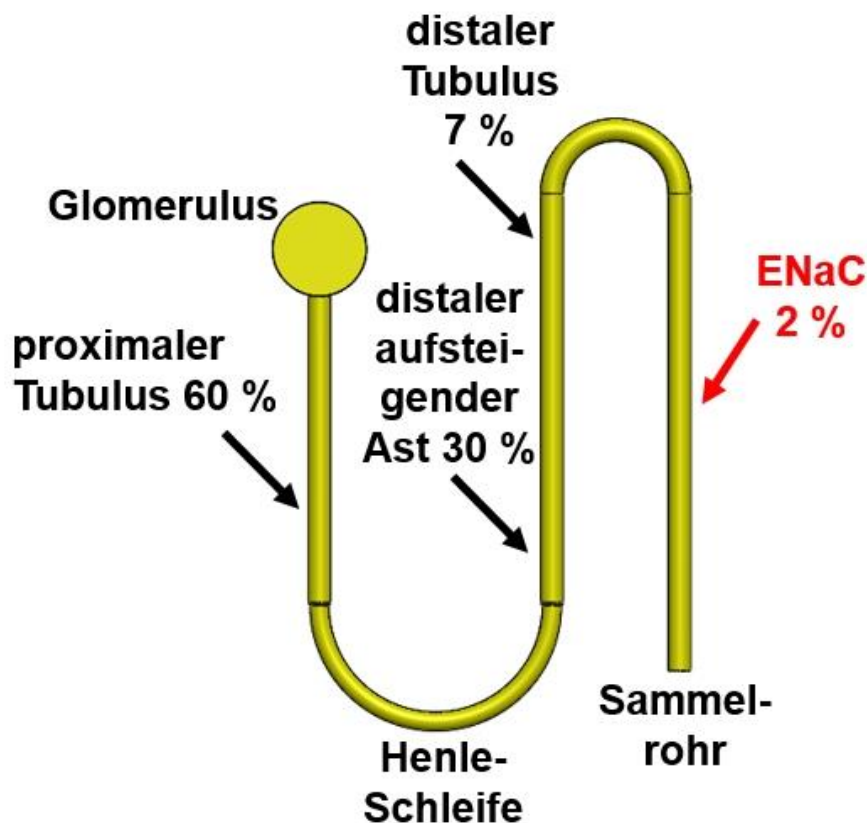


Abb. 4: Rückresorption des Natriums in der Niere.

Dargestellt ist ein Nephron und die jeweiligen Resorptionsorte mit Prozentangaben der Natriumresorption. ENaC = epithelialer Natriumkanal.

Abbildung selbst erstellt.

Die allgemeine Triebkraft für die Natriumresorption stellt das zelleinwärts gerichtete Konzentrationsgefälle zwischen der Tubuluszelle selbst und der Flüssigkeit im Lumen des Tubulus dar. Das Gefälle wird durch die Natrium-Kalium-Pumpe (= $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$), einen aktiven Transporter in der basolateralen Membran der Tubulushauptzellen, aufrechterhalten. Sie pumpt drei Na^+ aus der Zelle ins Interstitium und gleichzeitig zwei K^+ aus dem Interstitium in die Tubuluszelle (Behrends, 2010, S. 304). Der letzte Schritt der Salzresorption im Sammelrohr macht nur einen geringen, aber entscheidenden Teil aus. Der ENaC ist der Hauptort, an dem die Netto-Salzbilanz des Körpers titriert wird: Die Aktivität dieses Kanals wird durch Aldosteron und ADH stimuliert. Natrium gelangt im Verbindungsstück und im Sammelrohr über den ENaC in die

Zellen. Die Resorption des Natriums verläuft transzellulär durch die Hauptzellen. Es handelt sich dabei um einen elektrogenen Transport (es wird 1 Nettoladung transportiert). Hierdurch kommt es zur Depolarisation an der apikalen Membran (Membranpotential -40 mV) und die Triebkraft für den apikalen Kaliumausstrom durch den ROMK steigt an, so dass parallel zur Na^+ -Resorption K^+ sezerniert wird. Im Nettoeffekt kommt es dadurch zur Na^+ -Resorption und K^+ -Sekretion.

Eine verminderte Abgabe von Salz im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife führt zu einer erhöhten Sekretion des Renins (siehe Kap. 1.2.1) und schließlich auch des Aldosterons (siehe Kap. 1.4), was beides zu einer erhöhten Salzresorption führt (Lifton et al., 2001, S. 546) (Gekle et al., 2015, S. 352) (Behrends, 2010, S. 504). Bei Patienten mit arterieller Hypertonie könnten die Mechanismen zur Salzausscheidung ineffektiv sein, so dass kompensatorisch der Druck gesteigert werden muss, um das Natrium ausscheiden zu können (Behrends, 2010, S. 320–321).

1.4 Renale Aldosteronwirkung und Natriumresorption

Das wichtigste Zielorgan des Nebennierenrindenhormons Aldosteron ist die Niere. Aldosteron besitzt eine nicht-genomische Wirkung, die innerhalb von Minuten eintritt. Dazu gehört die Aktivierung von verschiedenen Kinasen und Antiportern. (Na^+/H^+ -Antiporter, apikale ENaC-Kanäle, basolaterale K^+ -Kanäle und die Na^+/K^+ -ATPase). Diese Moleküle werden auch durch eine genomische Wirkung aktiviert, hier soll aber vorab eine schnelle Reaktion ausgelöst werden, die längerfristig dann durch die genomische Wirkung aufrechterhalten wird. Darüber hinaus aktiviert Aldosteron nicht-genomisch auch die Proteinkinase C und die ERK (= extrazellulär signalregulierte Kinase), die Effektoren von Wachstumsfaktoren sind. Um die genomische Wirkung auszulösen, bindet Aldosteron an den zytosolischen Mineralokortikoidrezeptor, der selbst ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor ist (siehe Abb. 5).

Mit einer Latenzzeit von einer halben Stunde stimuliert Aldosteron hier die Expression der SGK (= serum- und glukokortikoidinduzierbare Kinase). Diese

verhindert den Abbau der basolateralen Na^+/K^+ -ATPase, des luminalen ENaCs und des luminalen ROMKs. Der ENaC wird durch die SGK zudem direkt (durch Phosphorylierung) aktiviert. Daraus resultiert eine Aktivierung des apikalen Eintritts und der basolateralen Sekretion von Natrium, was einer Natriumresorption entspricht, sowie einer Erhöhung der Ausscheidung von Kalium. Zudem bewirkt Aldosteron selbst eine Biosynthese der oben genannten Kanäle (Behrends, 2010, S. 304–306, 320).

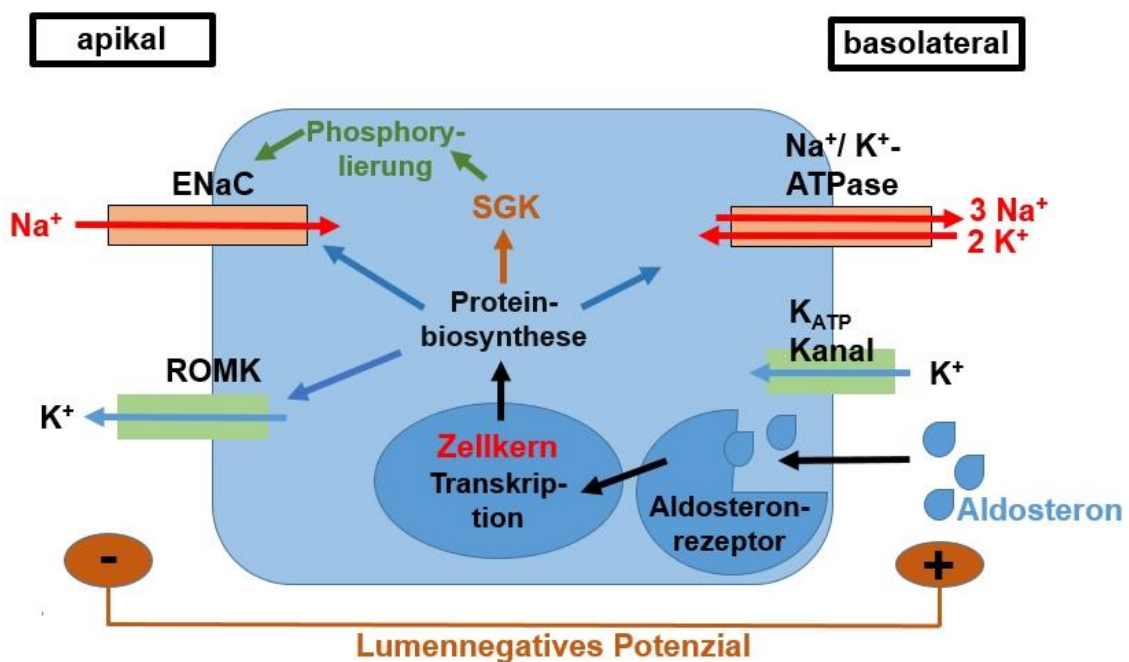


Abb. 5: Mechanismus der Aldosteronwirkung an Epithelzellen der Verbindungstübli und am Sammelrohr der Niere.

Zu sehen sind die durch die Aldosteronwirkung synthetisierten Kanäle: ENaC (epithelialer Natriumkanal), Na^+/K^+ -ATPase (Natrium-Kalium-Pumpe), ROMK (renal outer medullary potassium channel = Kaliumkanal) und ihre Wirkung (Ein- bzw. Ausstrom) auf die jeweiligen Ionen K^+ (Kaliumion) und Na^+ (Natriumion).

Der basolateral zu sehende K_{ATP} -Kanal (Kalium-Adenosintriphosphat) hält das Konzentrationsgefälle für die Na^+/K^+ -ATPase aufrecht.

Die SGK (serum- und glukokortikoidinduzierbare Kinase) verhindert den Abbau der basolateralen Na^+/K^+ -ATPase, des luminalen ENaCs und des luminalen ROMKs.

Abbildung selbst erstellt in Anlehnung an Behrends, Physiologie, 2010, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Behrends, 2010, S. 377).

Die Hypokaliämie, die einige Patienten mit einem primären Hyperaldosteronismus präsentieren, kommt dementsprechend durch eine

verstärkte K⁺-Sekretion unter Aldosteronwirkung zustande (siehe Kap. 1.5.3). Der erhöhte Blutdruck dagegen ist wahrscheinlich Folge der Na⁺-Retention und der damit verbundenen verringerten Ausscheidung von Wasser. Dadurch steigt das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit und somit der Blutdruck.

Aldosteron hat auch blutdruckunabhängige Wirkungen. Hohe Aldosteronspiegel führen am Herzmuskel zur Hypertrophie und Fibrose. Diese Veränderungen treten direkt durch die hormonelle Wirkung an den Fibroblasten ein. Am Endothel führt Aldosteron durch Natriumeinstrom zur Zellschwellung und zur Produktion vasokonstriktiver Faktoren und sensibilisiert zudem die Zellen für Entzündungsvorgänge (Behrends, 2010, S. 376ff.).

1.5 Der pathologisch veränderte Blutdruck

1.5.1 Arterielle Hypertonie

Epidemiologie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in der Allgemeinbevölkerung Europas zwischen 30 % und 45 %, wobei ein steiler Anstieg mit dem Alter beobachtet wird. Die arterielle Hypertonie zählt zu den führenden Volksleiden. Die Folgen einer langjährigen arteriellen Hypertonie sind vorerst asymptomatischen Endorganschädigungen an Organen wie Herz, Nieren, Augen und Gehirn. Diese führen im weiteren Verlauf zu klinisch harten Endpunkten wie Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Entsprechende Daten über pathologische Befunde aller Organe und Systeme unterschiedlicher Länder über den zeitlichen Verlauf zu erhalten, war bisher schwierig. Daher kann man die Mortalität am Schlaganfall als Surrogatparameter für den Hypertoniestatus in einer Bevölkerung sehen (Wolf-Maier et al., 2003) (Esser, 2013, S. 10,19).

Schweregrade

Nach den ESC/ESH Guidelines von 2018 wird die arterielle Hypertonie in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Williams et al., 2018).

Tab. 2: Stadieneinteilung der arteriellen Hypertonie.

mmHg (Millimeter Quecksilbersäule)

Tabelle selbst erstellt in Anlehnung an Williams, ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension, 2018, Oxford University Press, Oxford, Lizenznummer 4731380809008 (Williams et al., 2018).

Kategorie	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
Optimal	<120 und	<80
Normal	120-129 und/oder	80-84
Hoch-normal	130-139 und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159 und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179 und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	> 180 und/oder	>110
Isolierte systolische Hypertonie	>140 und	<90

Die Blutdruckkategorie ist definiert durch den jeweilig höheren systolischen oder diastolischen Blutdruckwert. Der isolierte systolische Hypertonus wird je nach Höhe der systolischen Blutdruckwerte in Grad 1, 2 oder 3 eingeteilt. Eine Hypotonie ist ab einem Blutdruck von unter 100 mmHg definiert.

Eine Zuordnung zu einem Bereich und schließlich die Diagnosestellung darf erst nach mehrmaligen Messungen zu verschiedenen Tageszeiten erfolgen. Am exaktesten lassen sich die Blutdruckwerte durch häusliche Blutdruckmessungen oder über die Langzeitblutdruckmessung bestimmen. Beide Messmethoden bieten den Vorteil, außerhalb der medizinischen Umgebung stattzufinden und so Werte zu ermitteln, die den tatsächlichen Werten am ehesten entsprechen. Zudem wird eine Hypertonie, die rein im klinischen Umfeld auftritt, der Weißkittel-Hypertonus, demaskiert.

Durch das Heranziehen dieser praxisunabhängigen Blutdruckmessungen kann auch eine bessere Vorhersagbarkeit für kardiovaskuläre Ereignisse getroffen werden. Die Praxisblutdruckmessung bleibt aber weiterhin der Goldstandard für die Diagnosestellung der Hypertonie. Nachstehend finden sich in Tab. 3 die Grenzwerte für die unterschiedlichen Hypertoniedefinitionen der praxisabhängigen- und praxisunabhängigen Werte (Esser, 2013, S. 12,13) (Behrends, 2010, S. 128).

Tab. 3: Definition der arteriellen Hypertonie durch unterschiedliche Blutdruckwerte.

mmHg (Millimeter Quecksilbersäule)

Tabelle selbst erstellt in Anlehnung an Esser U., ESC Pocket Guidelines Management der Arteriellen Hypertonie, 2013, Börm Bruckmeier Verlag, Grünwald (Esser, 2013, S. 13).

Kategorie	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Praxisblutdruck	≥140 und/oder	≥ 90
Langzeitblutdruck		
Tagsüber (wach)	≥135 und/oder	≥ 85
Nächtlich (schlafend)	≥120 und/oder	≥ 70
24 Stunden	≥130 und/oder	≥ 80
Häuslicher Blutdruck	≥135 und/oder	≥ 85

1.5.2 Primäre und sekundäre Hypertonieformen

Man unterscheidet formal zwei Arten der arteriellen Hypertonie. Unter der primären Form (= essentielle Hypertonie) leiden 90 % der betroffenen Patienten. Die Ursachen der essentiellen Hypertonie sind heterogen und in der Regel multifaktoriell bedingt. Es ist die idiopathische Form, bei der eine Ursache oft nicht gefunden werden kann. Faktoren wie die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht, die genetische Disposition, das Alter (Männer ≥ 55 Jahre, Frauen ≥ 65 Jahre), Ernährungsfaktoren, Rauchen, Dyslipidämien, die Nüchternblutglukose (5,6 - 6,9 mmol/l), endokrine Faktoren, die Konstitution (abdominelle Adipositas bei Männern mit Taillenumfang ≥ 102 cm, bei Frauen mit

Taillenumfang ≥ 88 cm), ein Body-Mass-Index (= BMI) ≥ 30 kg/m² oder Stress sind einflussgebend (Behrends, 2010, S. 129) (Esser, 2013, S. 10).

Bei einem kleinen Anteil von Patienten mit Hypertonie kann eine spezifische und potenziell reversible Ursache einer Blutdruckerhöhung identifiziert werden (Esser, 2013, S. 21). Diese Form wird als sekundäre Hypertonie bezeichnet und betrifft ca. 10 % der Hypertoniker. Der erhöhte Blutdruck wird somit als Folge einer anderen Erkrankung angesehen (Behrends, 2010, S. 129). Häufige Ursachen einer sekundären Hypertonie sind der primäre Hyperaldosteronismus, parenchymatöse oder polyzystische Nierenerkrankungen, die fibromuskuläre Dysplasie oder eine Nierenarterienstenose. Zu den selteneren Ursachen zählen das Phäochromozytom, das Cushing-Syndrom und die Neurofibromatose (Esser, 2013, S. 22).

Einen kritischen Blutdruckanstieg $> 230/130$ mmHg ohne Symptome eines akuten Organschadens bezeichnet man als hypertensive Krise. Ein hypertensiver Notfall dagegen wird definiert als ein sehr stark erhöhter Blutdruck mit vitaler Gefährdung, bedingt durch ischämische oder hämorrhagische Organschäden, sowie durch Zeichen der Linksherzinsuffizienz, einen Herzinfarkt, ein Lungenödem oder eine Aortendissektion (Esser, 2013, S. 42) (Herold, 2014, S. 311).

Krankheitsverlauf und Folgen

Bei einer bestehenden Hypertonie können Symptome lange Zeit fehlen und die Patienten vermeintlich beschwerdefrei sein. Typisch ist der frühmorgendliche Kopfschmerz, vor allem im Hinterkopf, Unruhe, Belastungsdyspnoe, Nervosität, Ohrensausen und Herzklopfen. Meistens wird ein erhöhter Blutdruck aber erst durch Komplikationen wie Arteriosklerose sichtbar. Daraus können koronare Herzkrankheit, hypertensive Herzerkrankung (Druckhypertrophie, hypertensive Kardiomyopathie) mit Herzinsuffizienz, Bauchaortenaneurysma mit/ ohne Dissektion und Apoplex (ischämische oder hämorrhagische Insulte) resultieren. Weitere schwerwiegende Folgen können die hypertensive Nephropathie, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (= pAVK) und Retinopathien sein.

Koronare Herzkrankheit und Linksherzinsuffizienz sind Todesursache bei zwei Dritteln der Hypertoniker (Behrends, 2010, S. 129) (Herold, 2014, S. 301f.).

Therapie

Zu den symptomorientierenden begleitenden Therapiemaßnahmen aller Hypertonieformen zählen Lifestyle-Modifikationen wie moderates Ausdauertraining, mediterrane Kost, Gewichtsnormalisierung und eine salzarme Diät. Außerdem hat auch die Behandlung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren einen hohen Stellenwert, wie beispielsweise die Aufgabe des Rauchens, die Einstellung eines Diabetes mellitus oder einer Hypercholesterinämie und das Unterlassen übermäßigen Alkoholkonsums.

Es besteht zudem die Möglichkeit einer Pharmakotherapie, die vorwiegend im Falle einer essentiellen Hypertonie Anwendung findet. Zum Einsatz kommen ACE-Hemmer, β -Blocker, Diuretika, Calciumantagonisten oder/und Angiotensin-2-Rezeptorblocker (Behrends, 2010, S. 129).

Die Therapie der sekundären Hypertonien besteht in der Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung. Die Folgen und Komplikationen der Hypertonie lassen sich durch eine anhaltende Absenkung des Blutdrucks auf Normalwerte drastisch vermindern (- 50 % Linksherzinsuffizienz, - 40 % Schlaganfall, - 25 % Herzinfarkte) (Herold, 2014, S. 311).

1.5.3 Primärer Hyperaldosteronismus

Die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie stellt der primäre Hyperaldosteronismus dar (= PHA; Synonym: Conn-Syndrom). Er betrifft 5 % bis 12 % aller Hypertoniker und so etwa 1,5 % bis 3,5 % der Bevölkerung (Schirpenbach et al., 2009). Ursächlich sind entweder eine bilaterale Hypertrophie der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (bei zwei Dritteln der Patienten) oder ein unilateral auftretendes Nebennierenrinden-adenom (bei einem Drittel der Patienten), welches endokrin (= hormonell) aktiv ist und Aldosteron produziert.

Krankheitsverlauf und Folgen

PHA-Patienten präsentieren sich vornehmlich mit einer Kombination aus schwer einzustellbarem Hypertonus (= drei oder mehr antihypertensive Medikamente), nachweisbaren Endorganschäden oder einem Non-Dipper Phänomen in der Langzeitblutdruckmessung (Behrends, 2010, S. 128).

Das klassische Krankheitsbild liegt vor bei Hypertonus mit Hypokaliämie und Alkalose. Dennoch kommt das normokaliämische Conn-Syndrom häufiger vor als die hypokaliämische Form. Mulatero et al. analysierten die Inzidenz an fünf spezialisierten Krankenhäusern und fanden einen Anteil normokaliämischer Patienten von 63 bis 91 %. Nur ein kleiner Teil der Patienten war hypokaliämisch (9 bis 37 %) (Schirpenbach et al., 2009) (Herold, 2014, S. 780ff.) (Mulatero et al., 2004).

Klinisch präsentiert sich der PHA durch den unzureichend eingestellten Hypertonus mit all seinen oben genannten negativen gesundheitlichen Langzeitfolgen. Die chronische Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors in Geweben induziert strukturelle und funktionelle Veränderungen an Herz, Nieren und Blutgefäßen (Herz- und Nierenfibrose, Entzündung) (Messaoudi, Azibani, Delcayre & Jaisser, 2012). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz war ein höherer Serumspiegel von Aldosteron (und Cortisol) unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Guder et al., 2007). Neben den schwerwiegenden Langzeitfolgen gehen aber auch akute Gefahren wie ein hämorrhagischer Insult von einem erhöhten Blutdruck aus.

Speziell sind PHA-Patienten durch die Hypokaliämie stark gefährdet für Herzrhythmusstörungen. Die pH-Wert Verschiebung des Körpers Richtung metabolische Alkalose führt zudem unter anderem zur Hypoventilation.

1.6 Salzkonsum und Hypertonus

Alle Formen der Hypertonie gehen mit einer erhöhten Nettosalzbilanz einher.

Die pathophysiologische Verbindung zwischen Salzkonsum und Hypertonie lässt sich aus der Salz-Volumenhomöostase herleiten. Eine erhöhte renale Salzresorption bei erhöhter Aufnahme erfordert eine erhöhte Wasserresorption, um die Plasmanatriumkonzentration des Körpers bei 140 mmol/l aufrechtzuerhalten.

Genauso verhält es sich auch mit Mutationen, welche die Salzresorption im Glomerulus der Niere erhöhen, z.B. beim Liddle-Syndrom (Pseudohyperaldosteronismus). Daraus resultiert jeweils ein erhöhtes intravasales Volumen, woraus ein vermehrter Zustrom und Auswurf venösen Blutes am Herzen folgt. Das so erhöhte Herzzeitvolumen führt schlussendlich zur Erhöhung des Blutdrucks. Zusätzlich kommt es durch die resultierende überschießende Gewebepfusion zu einer Autoregulation und Vasokonstriktion und einem gesteigerten systemischen Gefäßwiderstand. Der Blutdruck steigt dadurch weiter an. Abb. 6 stellt den pathologischen Verlauf der Entstehung von Hypertonie dar. Im Gegensatz dazu resultiert aus einer die Salzresorption senkenden Mutation, z.B. das Bartter Syndrom, eine hypotone Kreislaufsituation (Lifton et al., 2001, S. 546f.).

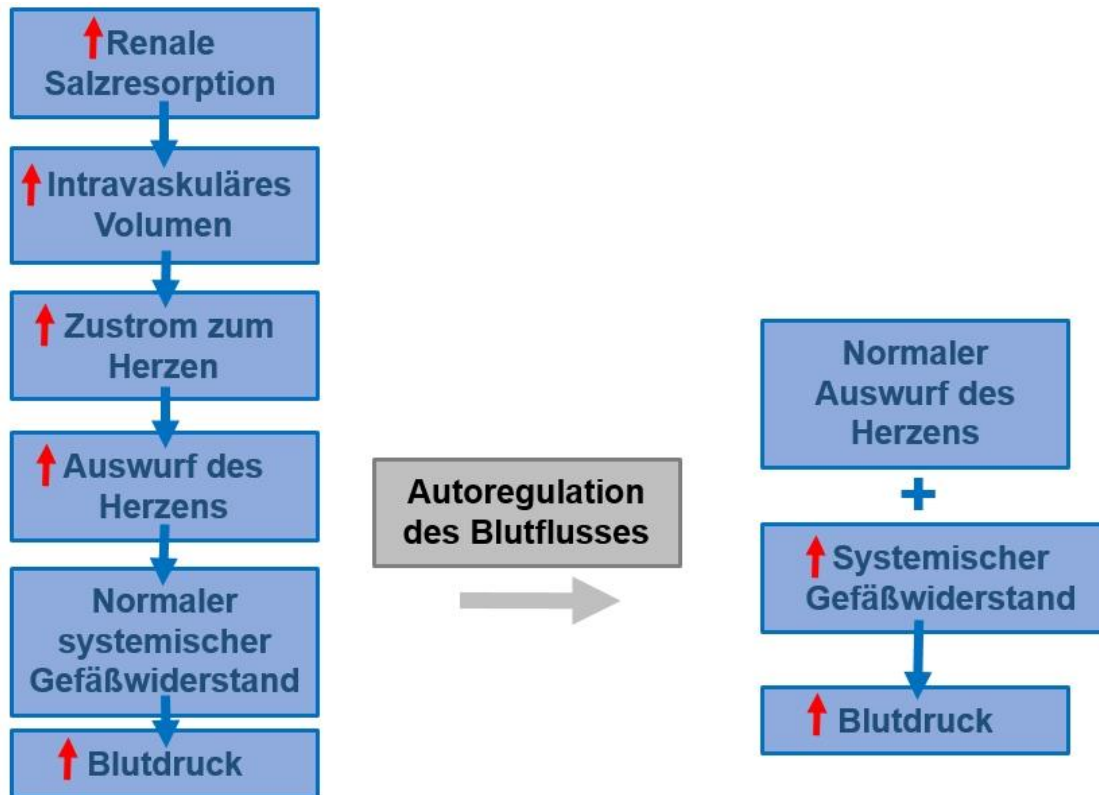


Abb. 6: Endstrecke der Entstehung der Hypertonie.

Die Folgen einer erhöhten Salzresorption sind ein erhöhtes intravasales Volumen, dadurch ein vermehrter Zustrom und Auswurf venösen Blutes des Herzens. Dies führt zu einem erhöhten Herzzeitvolumen und zum Hypertonus. Die resultierende Autoregulation und Vasokonstriktion der Gefäßwände führt zur weiteren Erhöhung des Blutdrucks.

Abbildung übernommen und ins Deutsche übersetzt aus Lifton, Gharavi, Geller, Molecular mechanisms of human hypertension, 2001, Cell Press, Elsevier, USA, Lizenznummer 4726440513989 (Lifton et al., 2001, S. 547).

Die ESC Guidelines zum Management der arteriellen Hypertonie empfehlen eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr auf 5 g pro Tag. (Williams et al., 2018, S. 33). Die Weltgesundheitsorganisation gibt ebenso die Empfehlung, 5 g Kochsalz (= Natriumchlorid), was etwa 2 g reinem Natrium entspricht, täglich zu sich zu nehmen.

1.7 Wissenschaftliche Untersuchungen bezüglich Salzkonsum und Hypertonus

Die erblichen Formen des Bluthochdrucks sind, wie in Kap. 1.6 beschrieben, ausführlich im Zusammenhang Salzkonsum und Entwicklung einer arteriellen Hypertonie untersucht worden. Dabei sind wesentliche Fortschritte in der Identifizierung der Krankheitspathogenese erfolgt. Mutationen, welche die Nierensalzresorption erhöhen, erhöhen auch den Blutdruck. Umgekehrt erniedrigen diejenigen, die die Salzretention senken, auch den Blutdruck (Lifton et al., 2001).

Auch eine erhöhte Natriumzufuhr mit der Nahrung spielt eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit erhöhten Blutdruckwerten (siehe Kap. 1.6). Epidemiologische Studien wie INTERSALT haben gezeigt, dass der Anstieg des Blutdrucks abhängig von der Salzzufuhr ist (Kjeldsen, Narkiewicz, Burnier & Oparil, 2017). Tuomilehto et al erklärten, dass ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit und eine erhöhte Mortalität in Abhängigkeit zur Salzaufnahme besteht, sogar unabhängig erhöhter Blutdruckwerte (Tuomilehto et al., 2001). Ebenso wurde bereits ausgeführt, dass ein verringerter Salzkonsum mit einer Erniedrigung des systolischen Blutdrucks einhergeht, sowohl bei Hypertonikern, als auch bei gesunden normotensiven Probanden (Sacks et al., 2001);(He, Li & Macgregor, 2013) (Vollmer, Sacks & Svetkey, 2001). Andere Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei moderat erhöhten Blutdruckwerten eine medikamentöse Therapie überflüssig wird, sofern eine salzarme und ausgewogene Diät eingehalten wird, die reich an Obst und Gemüse, fettarmen Produkten und ungesättigten Fettsäuren ist (MacGregor, Markandu, Sagnella, Singer & Cappuccio, 1989).

Aktuellere Studien aber berichten über andere Ergebnisse (Stolarz-Skrzypek et al., 2011). Stolarz-Skrzypek et al. untersuchten im Kontext von Empfehlungen einer Mäßigung der Salzaufnahme zur Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse, die Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin (= 24h-SU) in Zusammenhang mit den Blutdruckwerten. Eine um 100 mmol erhöhte

Natriumausscheidung im 24h-SU war mit einem um 1,71 mmHg erhöhten systolischen Blutdruck assoziiert, ohne dabei den diastolischen Wert zu verändern. Diese Korrelationen waren nicht in Verbindung mit höheren kardiovaskulären Komplikationen nachweisbar. Niedrigere Natriumausscheidung war sogar ein Prädiktor geringerer Herz-Kreislauf-Mortalität. Stolarz-Skrzypek et al. nehmen daher an, dass der zugrundeliegende Mechanismus eine niedrige Salzaufnahme ist, die den Blutdruck senkt, gleichzeitig aber die sympathische Nervenaktivität erhöht, damit das RAAS aktiviert und so die Aldosteronsekretion stimuliert. Stolarz-Skrzypek et al. unterstützen daher nicht die generelle Empfehlungen einer salzreduzierten Kost, um dadurch ein Überlebensvorteil zu erzielen und kardiovaskuläre Komplikationen zu verringern. Dagegen befürworten sie bei Patienten mit bestehendem Bluthochdruck die salzreduzierte Kost.

1.7.1 Geschichte der Natriummessung

Die Korrelation zwischen erhöhtem Salzkonsum und arterieller Hypertonie ist bereits früher umfangreich analysiert worden. Ebenso erfolgten Untersuchungen des menschlichen Gewebes als Ort der Natriumanreicherung. Zur Quantifizierung der Konzentration im Natrium-speichernden Gewebe verwendete man indirekte Methoden wie die im Urin gemessene Natriumausscheidung (Kempner, 1946) (MacGregor et al., 1989) (Sacks et al., 2001). Diese Hilfsgröße nahm man als Maß der Natriumzufuhr und indirekt als Ausmaß des Körpersalzgehaltes.

Bereits 1978 entdeckten russische Physiologen die Haut von Ratten als Speicherort von Natrium und stellten damals schon die Hypothese auf, dass diese Speicherung mit der Hilfe von Proteoglykanen stattfindet (Ivanova, Archibasova & Shterental', 1978).

Definition

Proteoglykane sind Proteine mit einem Kohlenhydratanteil, der größer ist als der Proteinanteil. Der Kohlenhydratanteil liegt dabei bei ca. 95 %. Als Kohlenhydratseitenkette dienen gebundene Glykosaminoglykane (= GAG). Die Kohlenhydratseitenketten können aus unbegrenzt vielen Kombinationen bestehen und variieren daher stark in ihrer Größe. Sie können durch Sulfatgruppen noch weiter modifiziert werden. Im Körper übernehmen Proteoglykane verschiedene Aufgaben und Funktionen. Sie bilden den wasserhaltigen Raum zwischen den Zellen, haben Stütz- und Dämpfungsfunktionen und vermitteln Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte. Sie sind auch zur Signalübertragung fähig, können dadurch das Zellwachstum regulieren, Enzyme an- und ausschalten und Entzündungsreaktionen vermitteln. Dazu sezernieren sie beispielsweise den TGF β (= transforming growth factor β) oder binden Chemokine (Rassow, 2008, S. 43, 405).

Um den Natriumgehalt von Geweben präziser darzustellen, wurden von Titze et al. im Tierexperiment Einäscherungsmethoden angewandt. Dazu wurden die Haut, die ausgenommenen Körper und die Muskeln von Mäusen gewonnen, die entweder natriumreich oder natriumarm ernährt wurden. Diese wurden gewogen und für 72 Stunden bei 90 °C getrocknet. Danach wurde nochmals gewogen und der Differenzbetrag beider Messungen als Gewebewasser definiert. Die Knochen, die Haut, die Muskeln und der Rest des Körpers wurden dann bei 600 °C über 48 Stunden eingeäschert. Die Asche wurde in 10 % HCO₃ aufgelöst. Diese Lösung wurde mit einem Absorptionsspektrometer im Flammenphotometriemodus gemessen. Im Ergebnis zeigte sich bei der Tiergruppe mit natriumreicher Ernährung ein Natriumexzess des Körpers, mit einer dazu nur relativ angestiegenen Wasserspeicherung. In den Muskeln zeigte sich eine Natriumanreicherung, mit gleichzeitigem Verlust von Kalium. In der Haut dagegen zeigte sich eine Natriumanreicherung ohne Kaliumverluste. Titze et al. stellten die Thesen der osmotisch inaktiven Natriumspeicherung für die Haut und der osmotisch neutralen Natriumspeicherung für den Muskel auf (Titze et al., 2005).

Da diese Methode der Natriummessung im menschlichen Gewebe nur an amputierten einzelnen Körperteilen oder an verstorbenen Menschen Anwendung finden kann, war man auf der Suche nach einer anderen *in vivo* Messmethode. Als Technik bot sich die magnetresonanztomographische Messung an, da diese nichtinvasiv am lebenden Menschen durchzuführen ist.

1.7.2 Funktionsweise MRT

Das konventionelle MRT benutzt das Wasserstoffatom H^1 zur Bildgebung. Das Wasserstoffatom besitzt einen Kern, das Proton, um welches ein Elektron der Hülle kreist. Das Atom ist elektrisch neutral (Abb. 7).

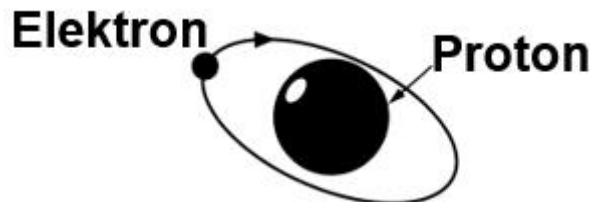


Abb. 7: Schematische Darstellung des Wasserstoffatoms.

Das Wasserstoffatom besitzt einen Kern, das Proton, um welches ein Elektron der Hülle kreist.

Abbildung übernommen aus Weishaupt, Köchli, Marincek, Fröhlich, *Wie funktioniert MRI?*, 2014, Springer Nature, Berlin, Lizenznummer 4731221038050 (Weishaupt, Köchli, Marincek & Fröhlich, 2014, S. 9).

Das Proton des Wasserstoffatoms besitzt die Eigenschaft eines Dralls, genannt *spin*. Dieser Spin ist immer gleich stark, er ist eine grundlegende Eigenschaft des Wasserstoffatoms. Diese ständig rotierende positive elektrische Ladung besitzt ferner ein magnetisches Moment B , welches in einer Empfangsspule eine Spannung erzeugen kann (Abb. 8).

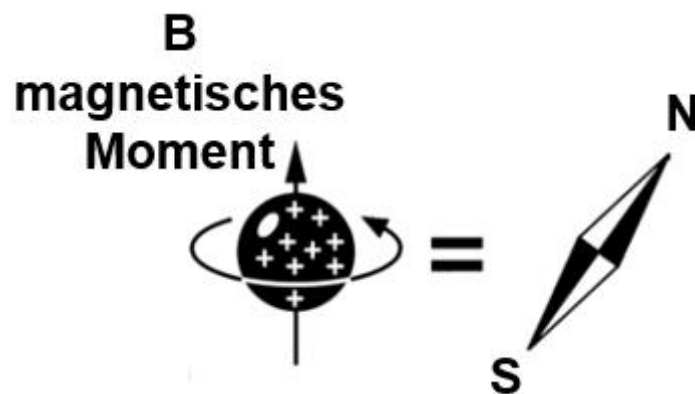


Abb. 8: Magnetisches Moment des Wasserstoffprotons.

Die rotierende positive elektrische Ladung des Protons besitzt ein magnetisches Moment B , welches in einer Empfangsspule eine Spannung erzeugen kann.

Abbildung übernommen aus Weishaupt, Köchli, Marincek, Fröhlich, *Wie funktioniert MRI?*, 2014, Springer Nature, Berlin, Lizenznummer 4731221038050 (Weishaupt et al., 2014, S. 3).

Durch den Einfluss eines äußeren Magnetfeldes B_0 auf den einzelnen Spin, verändert sich die Lage der Rotationsachse und es resultiert eine Ausweichung der Kreisbewegung (= Präzessionsbewegung) (Abb. 9).

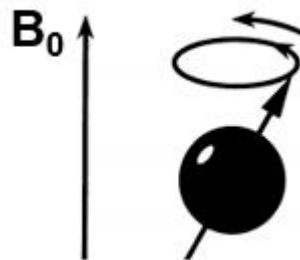


Abb. 9: Der Einfluss des äußeren Magnetfeldes B_0 führt zur Ausweichung der Kreisbewegung.

Abbildung übernommen aus Weishaupt, Köchli, Marincek, Fröhlich, *Wie funktioniert MRI?*, 2014, Springer Nature, Berlin, Lizenznummer 4731221038050 (Weishaupt et al., 2014, S. 4).

Diese Bewegung tritt mit einer typischen Frequenz, der Larmorfrequenz, auf. Die Spins werden wie Kompassnadeln entlang des Magnetfeldes B_0 ausgerichtet. Durch die Addition der einzelnen Magnetvektoren baut sich eine Längsmagnetisierung auf (Abb. 10 b). Je stärker das Magnetfeld ist, desto mehr

Längsmagnetisierung baut sich auf. Die daraus resultierende elektro-magnetische Welle hat dabei genau die Frequenz der Larmorfrequenz.

Dringt man mit einem Hochfrequenzimpuls in dieses Spinsystem ein, kann eine Auslenkung der Spins erzeugt werden. Für die Bildgebung ideal ist eine Auslenkung um 90° , jedoch ist dies vom Impuls abhängig. Die Längsmagnetisierung M_z klappt um und ist dann als Transversalmagnetisierung M_{xy} vorhanden (Abb. 10 c und d). Nun erfolgt wieder die Ausrichtung der Kerne am außen anliegenden Magnetfeld. Die Energie der Transversalmagnetisierung wird beim erneuten „Umklappen“ in die Längsmagnetisierung abgegeben und kann durch außen anliegende Empfangsspulen gemessen und in Bilddaten umgerechnet werden.

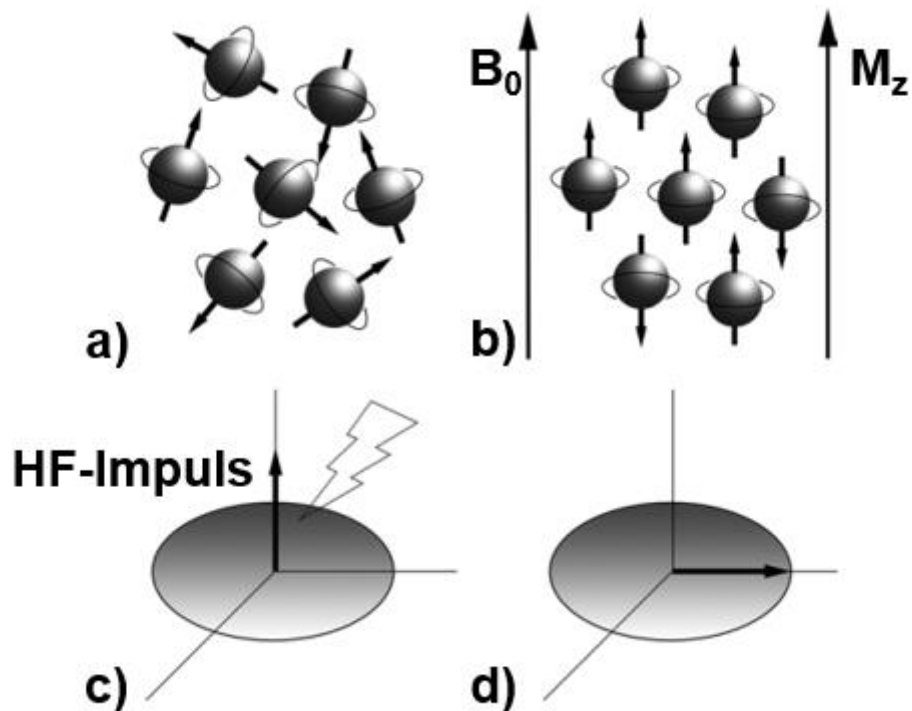


Abb. 10: Spinrotation und Verhalten im magnetischen Feld.

a) Rotieren der Spins um die eigene Achse ohne angelegtes Magnetfeld.

b) Ausrichtung eines Teils der Spins in Richtung Hauptmagnetfeld B_0 , daraus resultiert die Längsmagnetisierung M_z .

c) und d) Mit einem Hochfrequenz-(HF)-Impuls kann eine Auslenkung um genau 90° erzielt werden. M_z klappt um und ist dann als Transversalmagnetisierung vorhanden.

Abbildung übernommen aus Weishaupt, Köchli, Marincek, Fröhlich, Wie funktioniert MRI?, 2014, Springer Nature, Berlin, Lizenznummer 4731221038050 (Weishaupt et al., 2014, S. 4).

Zur Abnahme der transversalen Magnetisierung und damit zur Entstehung des MRT-Signals kommt es durch zwei voneinander unabhängige Vorgänge:

T1: Longitudinale Relaxation

Die transversale Magnetisierung M_{xy} wird nach der Zeit T_1 wieder zur Längsmagnetisierung M_z (= longitudinale Relaxation = Spin-Gitter-Relaxation), da sie sich wieder am äußeren Magnetfeld B_0 orientiert (Abb. 11). Damit wird auch das MRT-Signal immer geringer. Für Gewebe entspricht die T_1 Dauer 0,5 bis 5 Sekunden (= sek.) und ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und

der Eigenbewegung der vorhandenen Moleküle.

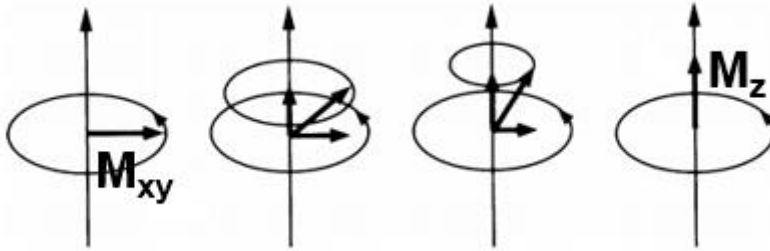


Abb. 11: T1-Relaxation: Zurückkippen der Transversalmagnetisierung M_{xy} in die Längsmagnetisierung M_z unter Energieabgabe.

Abbildung übernommen aus Weishaupt, Köchli, Marincek, Fröhlich, Wie funktioniert MRI?, 2014, Springer Nature, Berlin, Lizenznummer 4731221038050 (Weishaupt et al., 2014, S. 9).

T2/ T2*: Transversale Relaxation

Alle Spins haben nach der Anregung eine bestimmte Phase von 0° (= Winkel) und sind anfangs synchron (= Phasenkohärenz). Mit der Zeit geht aber diese Synchronität verloren, so dass sich die einzelnen Magnetisierungsvektoren gegenseitig aufheben, die Transversalmagnetisierung zunehmend geringer wird und damit auch das MRT-Signal (Abb. 12). Bei diesem Prozess geht im Gegensatz zur longitudinalen T1-Relaxation keine Energie nach außen ab. Diese transversale Relaxation, sprich der Phasenzerrfall, kommt durch zwei Anteile zustande: die reine Spin-Spin-Wechselwirkung mit dem Energieaustausch durch Magnetfeldänderungen benachbarter Spins (T2) und eine zusätzliche schnellere Dephasierung (T2*) durch Ungleichmäßigkeiten des äußeren Magnetfeldes z.B. an der Grenzfläche Gewebe/Luft.

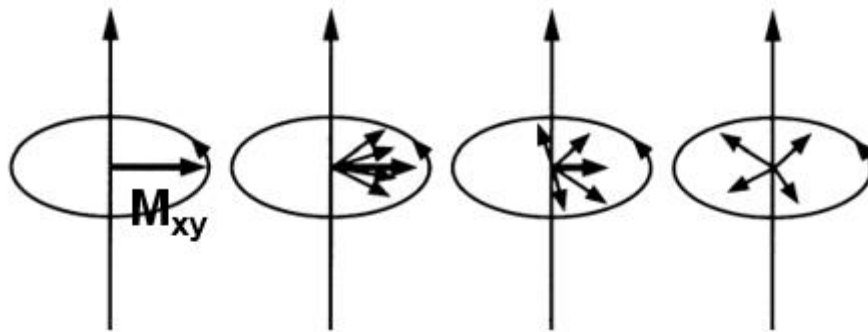


Abb. 12: T2- und T2*-Relaxation: Dephasierung der Spins mit Verlust des Summenvektors in der Transversalebene M_{xy} . Keine Abgabe von Energie nach außen.

Abbildung übernommen aus Weishaupt, Köchli, Marincek, Fröhlich, *Wie funktioniert MRI?*, 2014, Springer Nature, Berlin, Lizenznummer 4731221038050 (Weishaupt et al., 2014, S. 9).

Aufgrund der T2-Relaxation zerfällt das MRT-Signal innerhalb von 100 bis 300 ms. Über eine bestimmte Echozeit, also diejenige Zeitspanne, die man nach der Anregung bis zur Messung des MRT-Signals verstreichen lässt, können so unterschiedliche Informationen aus dem MRT-Signal gewonnen werden. Bei kurzer Echozeit sind die Unterschiede des Signals zwischen verschiedenen Geweben klein, bei längerer Echozeit deutlich (Weishaupt et al., 2014, 2-10, 13-16).

Natrium MRT

Das Natriumatom besitzt 11 Protonen im Kern, um welche 11 Elektronen in der Hülle kreisen. Die Anzahl der Nukleonen (= Kernbausteine/ Massenzahl) beträgt 23 und setzt sich aus 11 Protonen und 12 Neutronen zusammen (daher die Bezeichnung ^{23}Na -MRT) (Mortimer, Müller & Beck, 2015, S. 37) (Latscha & Kazmaier, 2016, 9-11,33).

Natrium besitzt ein ultrakurzes Relaxationsverhalten. Die Zeiten betragen T1 ca. 30 ms, T2 mit 2 Komponenten T2f [fast] 0.5-4 ms und T2s [slow] 12-20 ms (Bottomley, 2016). Dies ist unter anderem dem unterschiedlichen Anteil von Wasserprotonen und Natriumionen im Körper und des unterschiedlichen Verhaltens des Natriums im magnetischen Feld geschuldet (Ouwerkerk, 2007).

Das Natriumatom hat in der Bildgebung des Herzens beispielsweise eine 6.000-fach niedrigere Signalintensität, als das Wasserstoffatom (Bottomley, 2016). Die signal-to-noise ratio (= SNR, Signal-Rausch-Verhältnis) ist definiert als die Wechselwirkung zwischen dem MRT-Signal und der Stärke des Bildrauschens (durch Einschränkungen des MRT-Systems, Atembewegungen etc.). Die SNR des ^{23}Na -MRTs ist folglich sehr viel niedriger als die des ^1H -MRTs. Ziel ist es, bei der Bildgebung generell immer eine hohe SNR zu erhalten (Weishaupt et al., 2014, S. 30).

1.7.3 Magnetresonanztomographische Natriummessung

1965 nutzte man erstmals Mal die ^{23}Na -MRT, um den Natriumgehalt der Muskeln eines Ochsenfrosches darzustellen. Damals konnten aber 70 % des Natriums im Vergleich zur Einäscherungsmethode nicht detektiert werden (Cope, 1965).

Der 1.5 T-Ganzkörperscanner brachte 1988 einen großen Fortschritt in der Entwicklung. So konnten erstmals am Menschen brauchbare Signale erzielt werden. Man gewann relativ starke Signale des Liquors, des Blutserums, der Gelenkflüssigkeit und des Knorpels. Dabei erkannte man das Potential des klinischen Nutzens der Natriumdarstellung mittels Magnetresonanztomographie (Granot, 1988) (Ra, Hilal, Oh & Mun, 1988).

Constantinides et al. untersuchten gesunde Probanden und je zwei Patienten mit myotoner Dystrophie und Osteoarthritis. Auch sie kamen zu dem Schluss, dass Natrium mithilfe der ^{23}Na -MRT im menschlichen Skelettmuskel messbar und quantifizierbar ist (Constantinides, Gillen, Boada, Pomper & Bottomley, 2000).

2001 gelang es, geschädigtes Myokard anhand einer gesteigerten Signalintensität des Natriums darzustellen. Patienten nach einem subakuten Myokardinfarkt und Patienten mit chronischen Infarkten besaßen ein Areal mit erhöhter Natriumsignalintensität, welches eine signifikante Korrelation mit Wandbewegungsstörungen aufwies (Korrelationskoeffizient ca. 0,9). Damit war gezeigt, dass die ^{23}Na -MRT auch zur Darstellung dysfunktionalen Herzmuskelgewebes dienen kann (Sandstede et al., 2001).

Eine weitere Studie beleuchtete die Natriumspeicherung in Zusammenhang mit der Membrandepolarisation einer Muskelzelle. Hier spiegelte die Zunahme der Gesamtsignalintensität des Natriums die intrazellulären Veränderungen wider. Durch Kälte induzierte Na^+ -Verschiebungen waren bei Paramyotoniepatienten am größten und auch osmotisch relevant. Auch osmotisch irrelevante Na^+ -Verschiebungen konnten durch die ^{23}Na -MRT-Technik nachgewiesen werden (Weber et al., 2006).

Im Jahre 2014 wurde von Linz et al. eine ^{23}Na -MRT-Messung der Haut mit einem 7.0 Tesla-Gerät durchgeführt, welches ein stärkeres Magnetfeld als der ^{23}Na -MRT 3.0 Tesla besitzt. Es zeigte sich eine Natriumanreicherung der Haut mit zunehmendem Alter der gesunden Probanden. Zudem war eine Differenzierung zwischen kutaner und subkutaner Gewebsschicht möglich (Linz et al., 2014).

1.8 Fragestellung dieser Arbeit

Diese Arbeit beurteilt folgende Fragen:

1. Unterscheidet sich der Natriumgehalt des Skelettmuskels und/oder der Haut zwischen Patienten mit PHA versus Patienten mit essentieller Hypertonie?
2. Sind hierbei Unterschiede in der Konzentration und/oder Verteilung des Natriums festzustellen?
3. Zeigen sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen Unterschiede im Natriumsignal?
4. Wie verändern sich die Natriumwerte der PHA-Kohorte vor und nach Behandlung des PHA?

Diese Fragestellungen wurden in der MyStIC-Studie (= Myocardial sodium content in Cardiac disease study, deutsch: Studie des myokardialen Natriumgehaltes bei Herzerkrankungen) an drei verschiedenen Patientengruppen untersucht.

1.9 Ziele und Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Die Hypothese lautete: Der Natriumgehalt des Körpers der Gruppen PHA, essentielle Hypertoniker (= EH) und der gesunden Kontrollen (= HC, healthy control) unterscheidet sich. Nach den in der Einleitung ausgeführten Überlegungen sollten PHA-Patienten den höchsten und gesunde Probanden den niedrigsten Wert aufweisen. Die nicht-invasive Messung des Natriumsignals im Skelettmuskel und in der Haut mittels ^{23}Na -MRT und der anschließende Vergleich des Natriumgehaltes unter den Gruppen soll dies aufzeigen.

Die Nullhypothese H_0 lautete dementsprechend: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Natriumwerten der beiden untersuchten Gruppen PHA und EH und der gesunden Kontrollgruppe.

In der Nachuntersuchung der PHA-Patienten sollte ferner gezeigt werden, wie sich das Natriumsignal der einzelnen Gewebe – gemessen mittels ^{23}Na -MRT – nach der Therapie mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (= MR-Antagonisten) oder nach einer unilateralen Entfernung der Nebenniere verändert.

2 Material und Methoden

Mithilfe der ^{23}Na -MRT-Bildgebung wurde der Natriumgehalt im Skelettmuskel und in der Haut bei Patienten mit PHA, sowie bei Patienten mit EH und gesunden Probanden gemessen und verglichen.

2.1 Studiendesign

Bei der MyStIC-Studie handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie, die monozentrisch vom Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (= DZHI) organisiert wurde.

Die Natriumwerte wurden innerhalb der verschiedenen Gruppen miteinander verglichen (Querschnittstudie). Außerdem wurden die Gruppe der PHA-Patienten vor und nach eingeleiteter Therapie verglichen (Längsschnittstudie).

Die Studie wurde durch eine Forschungsförderung des DZHI an Dr. Dr. med. Fabian Hammer (später Prof. Dr. Dr. W. Bauer) und Professor Dr. rer. nat. Herbert Köstler finanziert. Das DZHI ist ferner vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

2.2 Stichprobenumfang und Fallzahlschätzung

Die zu untersuchende Zielgröße stellte der Natriumgehalt des Muskels und der Haut dar. Unter der Annahme, dass eine relative Natriumdifferenz von 20 % (Standardabweichung 15 %) zwischen PHA-Patienten und gesunden Kontrollen besteht, mussten gemäß Fallzahlschätzung bei einem alpha von 5 % und einer gewünschten Power von 90 % acht PHA-Patienten und 24 gesunde Kontrollprobanden untersucht werden. Eine während den laufenden Untersuchungen durchgeführte post-hoc Power Analyse ergab eine Power von 95% schon bei weniger gesunden Kontrollprobanden, weshalb die Anzahl dieser Personengruppe dann entsprechend reduziert wurde.

Die Annahmen stützten sich auf vorherige Untersuchungen des Musculus triceps surae, wo sich eine relative Differenz des Natriumgehaltes von 27 % (Standardabweichung 15 %) zwischen PHA-Patienten und gesunden Kontrollen zeigte (Kopp et al., 2012). Die Fallzahlberechnung für die Nachbeobachtung zur longitudinalen Beobachtung des Natriumgehaltes von PHA-Patienten stützte sich ebenfalls auf die Arbeit von Kopp et al. Hier betrug die relative Differenz des Natriumgehaltes des Skelettmuskels vor und nach Therapie der PHA-Patienten 30 % (Standardabweichung 12 %). Um die Nullhypothese, die Differenz des Natriumgehaltes vor und nach Behandlung sei Null, abzulehnen, mussten gemäß Fallzahlschätzung fünf PHA-Patienten beobachtet werden (alpha 5 %, Power 90 %). Dabei ging man von der Annahme aus, dass die Differenz von Paaren 25 % (Standardabweichung 12 %) beträgt.

2.3 Gruppenkollektive

Es wurden Probanden (Mindestalter 18 Jahre) aus drei verschiedenen Gruppen rekrutiert.

Gruppe 1: Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

Einschlusskriterium: Gesicherte Diagnose eines PHA (Aldosteron-Renin-Quotient mindestens 25 oder höher und positiver Bestätigungstest im Kochsalzbelastungstest), im Anschluss Bildgebung und/oder Nebennierenvenenkatheter zur Differenzierung eines unilateralen aldosteronproduzierenden Adenoms von einer bilateralen adrenalen Hyperplasie.

Ausschlusskriterium: Ursachen einer sekundären Hypertonie mussten ausgeschlossen sein. Dazu bestimmten wir laborchemische Parameter wie Aldosteron, Renin und Cortisol und führten eine 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung (= LZ-RR) durch. Eine bereits erfolgte Einleitung einer krankheitsspezifischen Behandlung (Einnahme eines

MR-Antagonisten oder unilaterale Adrenalektomie) führte ebenfalls zum Ausschluss.

Im Rahmen der Studie erfolgte keine Intervention. Patienten mit PHA wurden mit einem MR-Antagonisten behandelt. Dieser war aber nicht Bestandteil der MyStIC-Studie, sondern wurde im Rahmen des Behandlungskonzeptes und der Therapie der endokrinologischen Fachabteilung am Universitätsklinikum Würzburg verabreicht. Die ursprünglich in die Gruppe 1 aufgenommene Patientenanzahl übersteigt die in der Arbeit tatsächlich angegebene Anzahl der Gruppenteilnehmer. Nicht alle Patienten bei denen der Verdacht auf einen PHA bestand, wurden letztendlich auch als PHA erstdiagnostiziert. Diese Patienten wurden dementsprechend aus der Studie ausgeschlossen oder bei Eignung in die Gruppe 2 eingeschlossen.

Gruppe 2: Patienten mit essentieller Hypertonie

Einschlusskriterium: erhöhter Blutdruck (systolisch > 140 mmHg und/oder diastolisch > 90 mmHg) gemessen in einer LZ-RR.

Ausschlusskriterium: Vorliegen einer sekundären Hypertonie.

Gruppe 3: Gesunde Kontrollen

Einschlusskriterium: normaler Blutdruck (systolisch < 135 mmHg und diastolisch < 80 mmHg) gemessen in einer LZ-RR. Keine Einnahme von blutdruckwirksamen Medikamenten.

Ausschlusskriterium: Einnahme von blutdruckwirksamen Medikamenten.

Weitere Ausschlussgründe für alle Gruppen

Bestanden Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung, (z.B. im Körper befindliche Metallimplantate, Herzschrittmacher, implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren, Cochlea-Implantate, Tattoos) oder litten die Patienten unter Klaustrophobie, führte dies zum Studienausschluss. Ebenso konnte bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre

Filtrationsrate, GFR < 30 %), einer manifesten Lebererkrankung (Transaminasen, γ Gt > 3 x obere Norm, INR > 1,5) oder einer kardialen Vorerkrankung in der Anamnese (Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit oder Bypass, Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 55 %, Kardiomyopathie oder höhergradige Klappenvitien) kein Studieneinschluss erfolgen. Probanden mit systemischen Erkrankungen, die mit kardialer oder pulmonaler Beteiligung einhergehen (z.B. Amyloidose, Lungenfibrose), Patienten, die mit einem MR-Antagonisten (Wirkstoff: Spironolacton oder Eplerenon) oder einem systemisch wirksamen Glukokortikoid innerhalb der letzten vier Wochen anbehandelt wurden, das Bestehen einer Schwangerschaft oder Stillzeit führten ebenfalls zum Studienausschluss.

2.3.1 Studienabbruch

Folgende Gründe konnten zum vorzeitigen Beenden der Studie führen: Neues Auftreten eines Ausschlusskriteriums (siehe oben), Verletzungen des Studienprotokolls, Eintreten einer Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten. In diesem Fall wurde ein eigens für einen Studienabbruch angefertigter Dokumentationsbogen ausgefüllt und der Abbruchgrund genau dokumentiert.

2.4 Rechtliche Grundlagen, Ethik und Finanzierung

Die Studie erhielt das Votum der ethischen Unbedenklichkeit der Ethikkommission der Universität Würzburg. Die Durchführung der Studie erfolgte unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Kriterien (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, good clinical practice*). Alle Studienteilnehmer wurden durch einen Studienarzt über die Studie aufgeklärt und gaben vor Beginn ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Deklaration von Helsinki und ihre

Abänderungen wurden von allen an der Studie beteiligten Personen verpflichtend beachtet.

Die Risiken, denen der Proband während der Studie ausgesetzt war (z.B. während der Blutentnahme), wurden als minimal bewertet. Durch die intensive Untersuchung des kardiovaskulären Systems jedes Teilnehmers, war bei eventuell auffallenden pathologischen Befunden, der Nutzen für den Teilnehmer als höherwertig anzusehen.

Datenschutz

Jedem Teilnehmer wurde eine individuelle Patientenidentifikationsnummer in der Form MYC-XXXX-XX zugeordnet. Die Daten wurden somit pseudonymisiert und danach wurde mit dem Pseudonym gearbeitet. Alle erhobenen Patientendaten wurden manuell auf studienspezifischen Bögen dokumentiert, die sodann in eine elektronische Datenbank im ACCESS Format eingegeben wurden. Alle Unterlagen werden mindestens 15 Jahre am DZHI aufbewahrt.

2.5 Probandenrekrutierung

Gruppe 1: PHA-Patienten

Alle Patienten, die innerhalb des Rekrutierungszeitraumes in der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg stationär erstdiagnostiziert wurden bzw. bei denen der Verdacht auf einen PHA bestand, wurden über die Kollegen der Endokrinologie an uns weitergemeldet und auf die Eignung zur Studienteilnahme hin geprüft. Wir screenen die Patienten auf potentielle Kontraindikationen und bei Erfüllung aller Einschlusskriterien erfolgte die Anfrage unsererseits, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Bei Zustimmung des Patienten erfolgte der Studieneinschluss.

Gruppe 2: EH-Patienten

Die Patienten aus der Gruppe 2 wurden teilweise in der etablierten Hypertoniesprechstunde des DZHIs über die Studie informiert oder meldeten sich

selbständig bei uns, da sie durch Auslage einer Informationsfaltblattes auf unsere Studie aufmerksam wurden. Wir überprüften auch diese Patienten auf potentielle Kontraindikationen. Erfüllten die Hypertoniepatienten die Einschlusskriterien und stimmten der Teilnahme zu, erfolgte der Studieneinschluss.

Gruppe 3: Gesunde Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der Gruppe 3 erfolgte durch telefonische Kontaktaufnahme von Probanden aus der STAAB-Kohortenstudie (STAdium A und B der Herzinsuffizienz) oder über Freiwillige, die sich telefonisch bei uns meldeten. Wir screenen die Freiwilligen, ebenso wie schon die Teilnehmer der anderen beiden Gruppen, vorab auf ihre Studientauglichkeit und schlossen sie später bei Eignung und Zustimmung in die Studie ein. Bei der STAAB-Kohortenstudie handelt es sich um eine am DZHI in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie durchgeführte Studie zu Untersuchungen der frühen Stadien A und B der Herzinsuffizienz. Es werden die Einflussfaktoren auf deren Entstehung im Querschnitt ermittelt. Über das Einwohnermeldeamt der Stadt Würzburg werden per Zufallsauswahl Personen zur Teilnahme eingeladen.

Bei der Rekrutierung der Gruppen 2 und 3 wurde darauf geachtet, ein Kollektiv zu erhalten, welches den PHA-Patienten in Alter- und Geschlechtsverteilung ähnlich bzw. annähernd gleich war.

Studieneinschluss der Teilnehmer

Der jeweilige potentielle Teilnehmer bekam zunächst die Patienteninformationen in Papierform einige Wochen vor seinem Termin auf dem Postweg zugesandt. So konnte der Proband sich hinreichend mit dem Inhalt und dem Ablauf der Studie vertraut machen und gegebenenfalls aufkommende Fragen nach ausreichender Bedenkzeit am Untersuchungstag mit dem Studienarzt besprechen. Der Arzt klärte am Untersuchungstag nochmals bestehende Kontraindikationen bezüglich der durchgeführten Diagnostik und informierte ausführlich und umfassend über das Auftreten unerwünschter Wirkungen (zum Beispiel bei der Blutentnahme) und die Ziele der Studie. Sofern der Proband den Hintergrund und das Ziel der Studie verstanden und allen Untersuchungen

zugestimmt hatte, durfte der Einschluss in die Studie erfolgen. Dazu unterschrieb der Proband eine Einwilligungserklärung in doppelter Ausführung. Ein Exemplar verblieb beim Probanden, das andere bei unseren Unterlagen. Der Proband konnte jederzeit seine Einwilligung widerrufen und zurückziehen, ohne dass ihm daraus Nachteile entstanden.

Nach Studieneinschluss, wurde jedem Patienten die pseudonymisierte Studiennummer zugeteilt. Alle erhobenen Daten wurden in den oben genannten standardisierten Bögen handschriftlich dokumentiert.

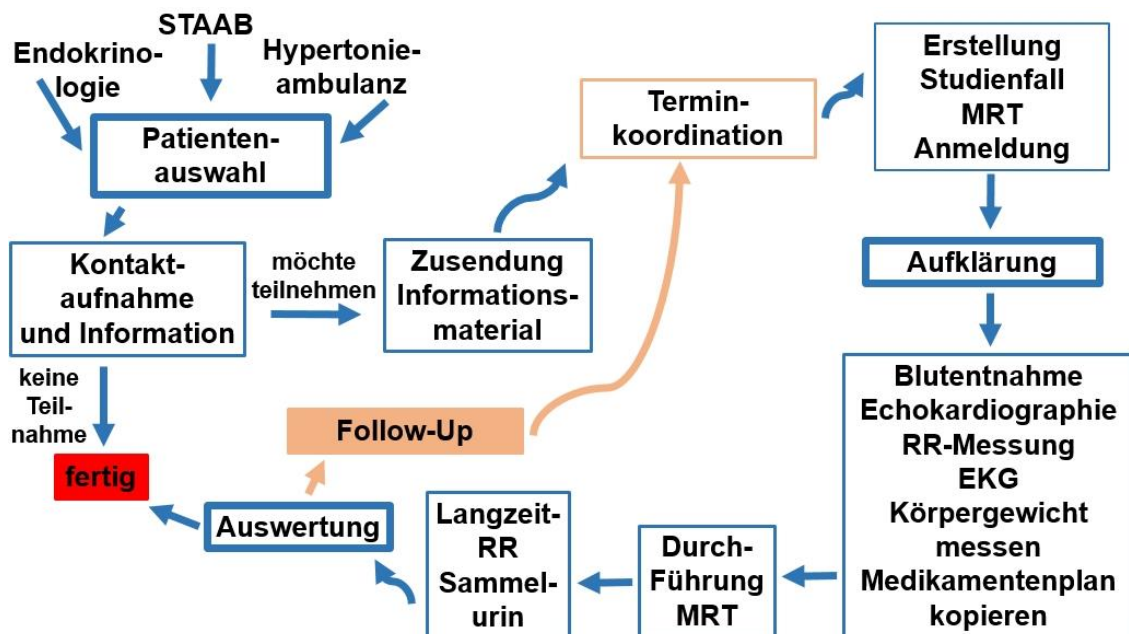


Abb. 13: Workflow der MyStIC-Studie

EKG: Elektrokardiogramm, MRT: Magnetresonanztomographie, RR: Riva-Rocci Blutdruck, STAAB: Kohortenstudie STAdium A und B der Herzinsuffizienz

2.6 Ablauf der Baseline-Untersuchung

Die Baseline-Untersuchung (= BL) zum Zeitpunkt 0 führten wir bei allen Gruppen durch. Wir führten eine Anamnese über soziodemographische Merkmale und Vorerkrankungen, eine Familienanamnese und eine aktuelle

Medikamentenanamnese durch. Die körperliche Untersuchung umfasste die Ermittlung folgender Befunde und beinhaltete nachstehende apparative Untersuchungen:

Die dreimalige Blutdruck- und Herzfrequenzmessung sitzend nach 5 Minuten Ruhepause im Abstand von jeweils 2 Minuten, das Schreiben eines Elektrokardiogrammes (= EKG) liegend in Ruhe und die Durchführung einer Herzechokardiographie in Linksseitenlage. Zusätzlich führten wir eine LZ-RR durch. Aufzeichnungen erfolgten tagsüber alle 15 Minuten, sowie nachts alle 30 Minuten. Die Probanden wurden dazu angehalten ein Aktivitätenprotokoll über den gesamten Zeitraum zu führen. Aus dem entnommenen venösen Blut der Probanden bestimmten wir sowohl Routinelaborparameter, als auch spezielle metabolische, kardiovaskuläre und endokrinologische Parameter. Zudem sammelte jede Testperson in einem genormten Gefäß Urin über 24 Stunden. Daraus wurden die ausgeschiedenen Elektrolyte bestimmt.

Alle oben genannten Untersuchungen wurden in den Räumlichkeiten des DZHI durchgeführt bzw. die Laborparameter in den entsprechenden Laboren des Universitätsklinikums Würzburg analysiert.

Im zweiten Schritt wurden die Teilnehmer im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg untersucht.

2.7 Ablauf der Folgeuntersuchung

Die erhobenen Befunde und der Ablauf der Folgeuntersuchung entsprachen denen der Baseline-Untersuchung.

2.8 MRT-Diagnostik

Um in unseren Untersuchungen die ^{23}Na -MRT durchzuführen, nutzten wir einen 3T-Ganzkörper-MRT-Scanner (Magnetom PRISMA, Siemens, Erlangen, Deutschland) in 3D-Projektion. Für die Quantifizierung der transversalen

Relaxationszeit ist eine kurze Echozeit (0,2 bis 0,4 ms) erforderlich, um die T2-Verluste auf weniger als 5 % des Gesamtsignals zu reduzieren. Trotz der technischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte stellt die Natriumbildgebung hohe Ansprüche an die verwendete MRT-Sequenz und die verfügbare Hardware um kurze Echozeiten und eine gute SNR zu realisieren (Ouwkerk, 2007).

Die von uns verwendete 3D-Gradienten-Echo-Sequenz (Repetitionszeit TR 100 ms, Echozeit TE 2,01 ms, Flipwinkel 90 °, Sichtfeld FOV 500 x 500 mm², Erfassungsmatrix 128 x 128) erreichte eine Auflösung von 3,9 x 3,9 mm², bei einer Schichtdicke von 20 mm. Es wurden 8 Mittelungen (d.h. Messwiederholungen) verwendet, wodurch die Aufnahmezeit mit 17 min in einem klinisch akzeptablen Rahmen blieb.

Zum Signalempfang nutzten wir eine duale ²³Na/¹H-Oberflächenspule (Rapid Biomed, Rimpar, Deutschland). Dabei diente eine Schleife (280 mm x 270 mm) zusammen mit einer Spulenkombination aus Schleife (170 mm x 135 mm) und 8-förmiger Spule (180 mm x 180 mm) für den SNR-optimierten Signalempfang.

Der Natriumgehalt des Muskels wurde an der rechten Wade der Probanden im Musculus triceps surae gemessen.

Um den Natriumgehalt der Haut zu messen wurde die Schichtdicke auf 30 mm erweitert und die Erfassungsmatrix auf 384 mm x 42 mm angepasst. Dies führte zu einer Auflösung von 1,3 mm² (anterior-posterior) x 11,8 mm² (Right -> Left). Hier wurden nur 4 Mittelungen verwendet.

Gefäße mit unterschiedlich konzentrierten Natriumlösungen (20, 40, 60 und 100 mmol/l) wurden als Referenzen unter der ²³Na/¹H-Spule platziert um die Messungen vergleichen zu können. Das Signal des MRTs der untersuchten Gewebe wurde in Relation zum Signal der Lösungen gesetzt. Als dimensionslose Einheit dient die rSSI (= relative sodium signal intensity).

$$rSSI = \frac{\text{Signal Gewebe}}{\text{Signal Natrium-Referenz-Lösung}}$$

Die Auswertung der Messergebnisse erfolgte durch zwei verblindete unabhängige Untersucher (Dr. rer. biol. hum. Andreas Weng und Dr. med. Martin Christa).

Sequenzprüfung und Validierungsmessungen vor Studienbeginn

Vor dem Einschluss des ersten Patienten und um die Methodik zu prüfen und zu objektivieren, wurde die ^{23}Na -MRT Methode in verschiedenen Gewebeproben von Tieren (Rinderniere und -herz, Schweineniere und -muskel) getestet. Die dadurch erhaltenen Natriumwerte wurden mit denen verglichen, die man von den gleichen Testgeweben über der Flammenabsorptionsspektrometrie erhielt.

Die Gewebeproben wurden dazu in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend gemahlen. Etwa 1 g jedes homogenisierten Gewebes wurde in einen Quarzschmelztopf überführt und bei 120°C für 1 Stunde getrocknet. Anschließend wurden die Proben vollständig carbonisiert (Oberflächenverdampfer und Verbrennungsanlage). Die Schmelztöpfe wurden danach in einen Muffelofen mit einer Temperatur von 550 °C für 15 Stunden überführt, bis ausschließlich weiße Asche blieb. Nach dem Abkühlen wurde die Asche in 5 ml demineralisiertem Wasser und 0,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und auf einer Heizplatte erhitzt. Jede Probe wurde in einen 100 ml Messkolben filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit entmineralisiertem Wasser verdünnt.

Natrium wurde mit einer Flammenatomabsorptionsspektrometrie (FAAS, Unicam Ltd., Cambridge, U.K., Wellenlänge 589 nm, Lampenstrom 5,0 mA, Bandbreite 0,2 nm, Messzeit 4 s) bestimmt. Als Brenngasgemisch diente Acetylen und Luft. Natriumchlorid wurde standardmäßig für die Rückgewinnungs- und Eichkurve verwendet, die aus 6 Kalibrierpunkten (Natriumionen 0,4-2,4 mg/l) bestand. Jede Messung wurde insgesamt dreimal durchgeführt.

Erste Anwendung an menschlichen Probanden

In der letzten Testphase untersuchten wir fünf freiwillige Personen im Tomographen. Es wurde der Natriumgehalt des Musculus triceps surae am Morgen, sowie am Abend desselben Tages untersucht. Am darauffolgenden Tag

wurden die Messungen wiederholt. Damit konnten tageszeitliche Unterschiede ausgeschlossen werden und die Wiederholbarkeit der Messungen geprüft werden.

2.9 Biometrie und statistische Auswertung

Statistische Methoden

Die Datenauswertung erfolgte selbstständig mit dem Statistik- und Analyseprogramm SPSS (= Statistical Package for the Social Sciences; IBM Deutschland GmbH, IBM-Allee 1, 71139 Ehningen). Verwendet wurde die Version IBM SPSS Statistics 24.

Datenmanagement und statistische Auswertung

Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (= MW \pm SD) dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 5\%$ festgelegt. Im Gruppenvergleich kam die einfaktorielle Covarianzanalyse ANCOVA mit Bonferroni Post-Hoc Mehrfachvergleich zur Anwendung. Vorher-Nachher Vergleiche wurden mittels des Wilcoxon-signed rank Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Confounder

Es wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Die Variablen Alter und BMI wurden auf ihren statistischen Einfluss auf die rSSI untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Validierung der ^{23}Na -MRT

Im Zuge der Validierungsmessungen für die ^{23}Na -MRT verglichen wir die im ^{23}Na -MRT gemessene Natriumsignalintensität rSSI eines tierischen Muskels, mit der Natriumkonzentration (mmol/l), die mittels Flammenabsorptionsspektrometrie vom gleichen Gewebe gemessen wurde.

Wir testen dazu mit verschiedenen Gewebeproben von Tieren (Rinderniere und -herz, Schweineniere und -muskel).

Es zeigte sich eine exzellente Korrelation der Werte von $R^2 = 0,986$, $P = 0,006$.

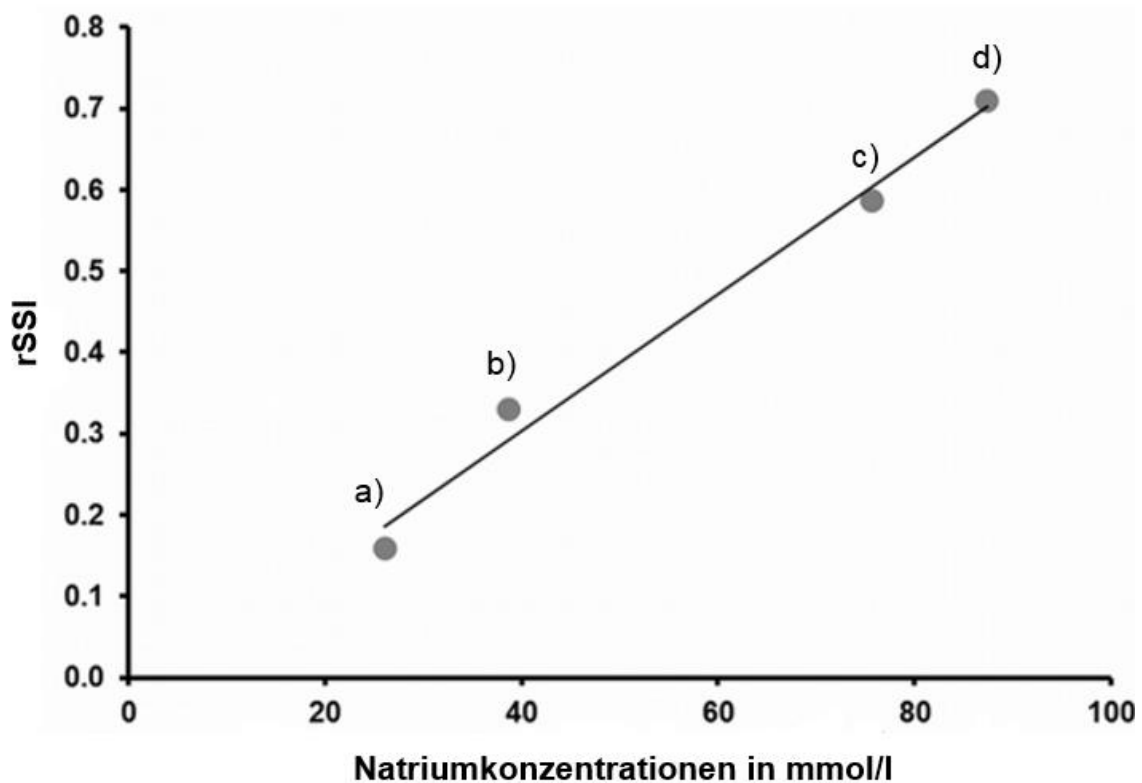


Abb. 14: Korrelation zwischen in der ^{23}Na -MRT gemessener Natriumsignalintensität rSSI (relative sodium signal intensity) und mittels Flammenabsorptionsspektrometrie gemessener Natriumkonzentration (mmol/l).

a) Schweinemuskel, b) Rinderherz, c) Rinderniere,
d) Schweineniere

Abbildung selbst erstellt.

3.2 Interobserver Variabilität

Die Auswertung der ^{23}Na -MRT-Datensätze wurde von zwei verblindeten Untersuchern durchgeführt (Dr. rer. biol. hum. Andreas Weng und Dr. med. Martin Christa). Die Variabilität der Bewertungen wurde gemäß Bland und Altman berechnet (Bland & Altman, 1986).

Es fand sich eine enge Übereinstimmung der Bewertungen der rSSI, mit einer mittleren Differenz (95% Konfidenzintervall) von 0,004 (-0,05;0,04) für den Musculus triceps surae und von 0,02 (-0,05;0,09) für die Haut. Der Pearson Korrelationskoeffizient betrug 0,895 beziehungsweise 0,897.

3.3 Zeitlicher Rahmen

Der Zeitraum der Rekrutierung und Untersuchungen erstreckte sich von 21.04.2015 bis 27.01.2017.

3.4 Baseline Charakteristika

Wir untersuchten in der Baseline-Untersuchung 8 PHA-Patienten, 25 Hypertoniker und 12 gesunde Probanden.

Tab. 4 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter und jeweiligen Signifikanzen.

Tab. 4: Während der Baseline-Untersuchung erhobene Parameter in den drei Gruppen

EH (Essentielle Hypertoniker), HC (healthy controls) und PHA (Primärer Hyperaldosteronismus).

	PHA	EH	HC	P-Wert		
	n = 8	n = 25	n = 12	PHA vs. HC	EH vs. HC	PHA vs. EH
Geschlecht (m/w)	6/2	9/16	8/4			
Alter (Jahre)	54,3 (7,0)	60,2 (12,8)	57,6 (9,9)	>0,99	>0,99	0,604
Gewicht (kg)	96,0 (22,2)	79,0 (13,4)	76,0 (9,5)	0,015	>0,99	0,015
BMI (kg/m ²)	31,0 (5,5)	27,6 (4,2)	26,5 (3,2)	0,074	>0,99	0,176
Blutdruck systolisch (mmHg)	152 (11)	140 (14)	125 (7)	<0,001	0,003	0,053
Blutdruck diastolisch (mmHg)	94 (4)	82 (9)	82 (7)	0,006	>0,99	0,003
Herzfrequenz (min ⁻¹)	73 (8,13)	65 (11,45)	67 (7,15)	0,611	>0,99	0,175
Labor Serum						
Natrium (mmol/l)	142 (2)	140 (2)	141 (2)	0,114	>0,99	0,028
Kalium (mmol/l)	3,7 (0,4)	4,3 (0,3)	4,4 (0,3)	<0,001	>0,99	<0,001
Renin (ng/l)	4,0 (2,5)	29,5 (64,1)	10,2 (10,8)	>0,99	0,794	0,616
Aldosteron (ng/l)	282 (192)	78 (88)	52 (19)	<0,001	>0,99	<0,001
Aldosterin-Renin Quotient	71,6 (19,6)	11,1 (12,6)	8,2 (5,3)	<0,001	>0,99	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,86 (0,18)	0,92 (0,27)	0,88 (0,14)	>0,99	>0,99	>0,99
NT-proBNP (pg/ml)	88 (59)	96 (101)	56 (35)	>0,99	0,508	>0,99
HbA1c (%)	5,4 (0,6)	5,9 (0,8)	5,6 (0,3)	>0,99	>0,99	>0,99
Labor 24-Stunden-Sammelurin						
Natrium (mmol/24h)	248 (100)	209 (186)	180 (83)	0,980	>0,99	>0,99
Kalium (mmol/24h)	104 (52)	72 (27)	85 (31)	0,653	0,895	0,078

Ergebnisse

²³Natrium-Kernspintomographie

Skelettmuskel (rSSI)	0,19 (0,03)	0,14 (0,04)	0,14 (0,01)	0,005	>0,99	0,001
Haut (rSSI)	0,29 (0,06)	0,20 (0,05)	0,21 (0,06)	0,010	>0,99	0,002

Daten sind Mittelwert (Standardabweichung), n: Anzahl der Stichprobe, P-Wert: Signifikanzwert (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$)

BMI: Body Mass Index, HbA1c: glykiertes Hämoglobin (Blutzuckergedächtnis), m: männlich, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, NT-proBNP: amino-terminales pro Hormon Brain-natriuretisches Peptid, rSSI: relative sodium signal intensity, vs.: versus, w: weiblich

Referenzbereiche Labor Serumwerte: Aldosteron 30-353 ng/l, Aldosteron/Renin Quotient (A/R Quotient) < 25, Kalium 3,5-5 mmol/l, Kreatinin 0-1,17 mg/dl, Natrium 135-145 mmol/l, NT-proBNP < 125 pg/ml, Renin 2,7-27,8 ng/l

Referenzbereich 24-Stunden Sammelurin: Kalium 25-125 mmol/24h, Natrium 40-220 mmol/24h

3.4.1 Natriumsignalintensität in Skelettmuskel und Haut

Die rSSI des Skelettmuskels der Wade (Musculus triceps surae) gemessen in der ^{23}Na -MRT zeigte signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Die Natriumsignalintensität des Skelettmuskels unterschied sich signifikant bei PHA-Patienten verglichen mit HC (PHA $0,19\pm 0,03$ vs. HC $0,14\pm 0,01$, $P=0,005$).

Beim Vergleich PHA vs. EH zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (PHA $0,19\pm 0,03$ vs. EH $0,14\pm 0,04$; $P=0,001$) der rSSI des Skelettmuskels. Im Vergleich EH vs. HC ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen (EH $0,14\pm 0,04$ vs. HC $0,14\pm 0,01$; $P>0,99$)

Die folgende Abb. 15 gibt einen Überblick über die rSSI der drei untersuchten Gruppen.

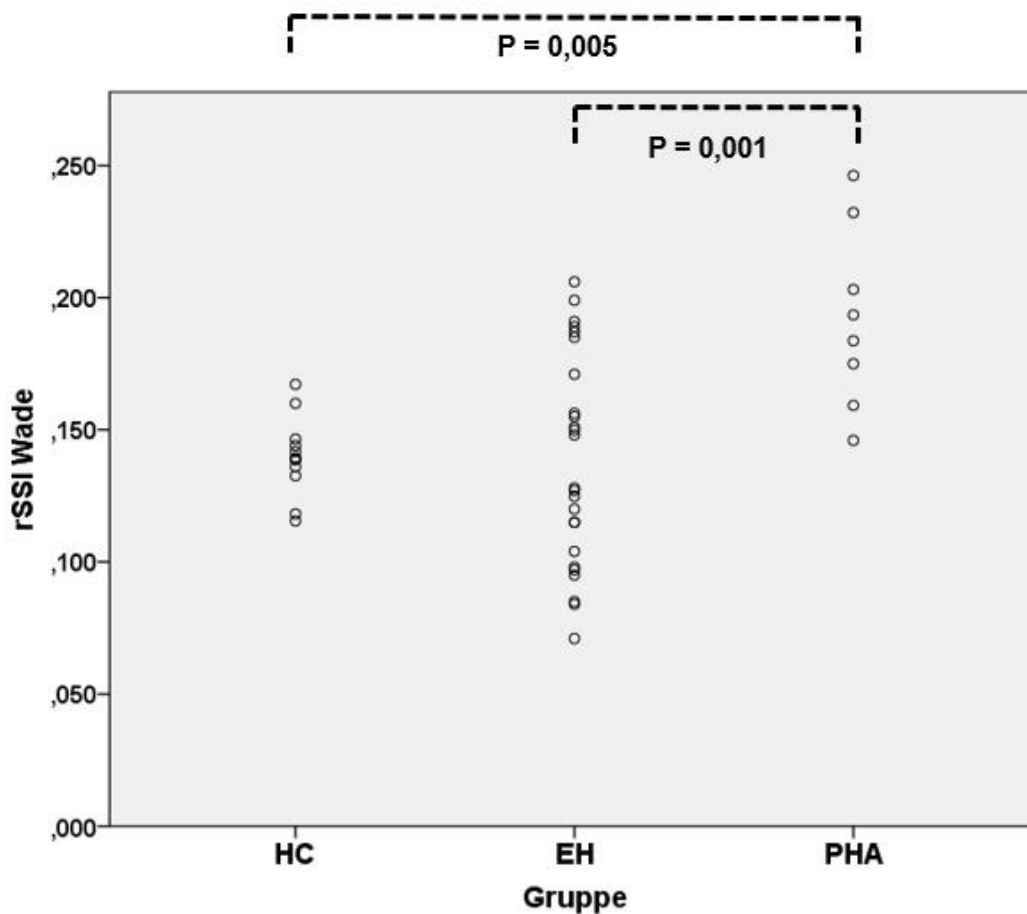


Abb. 15: Natriumsignalintensitäten rSSI (relative sodium signal intensity) der Wade im Gruppenvergleich.

EH (Essentielle Hypertoniker), HC (healthy controls), PHA (Primärer Hyperaldosteronismus)

Die rSSI der PHA-Patienten unterscheidet sich signifikant zu den beiden anderen Gruppen.

Abbildung selbst erstellt.

Abb. 16 veranschaulicht die Natriumsignalintensitäten im ^{23}Na -MRT-Bild. Gezeigt ist der Querschnitt der rechten Wade eines repräsentativen PHA-Patienten und einer gesunden Kontrollperson.

Blaue Farbe zeigt ein niedriges Natriumsignal an, rote Farbe ein hohes Natriumsignal. Beim gesunden Probanden handelte es sich um einen 65-jährigen männlichen Teilnehmer mit einem mittleren Blutdruck von 122/79 mmHg in der LZ-RR. Die rSSI der Wade betrug 0,12.

Der PHA-Patient war ein 60-jähriger männlicher Patient, der mittlere Blutdruck der LZ-RR betrug 136/79 mmHg, die rSSI der Wade 0,18.

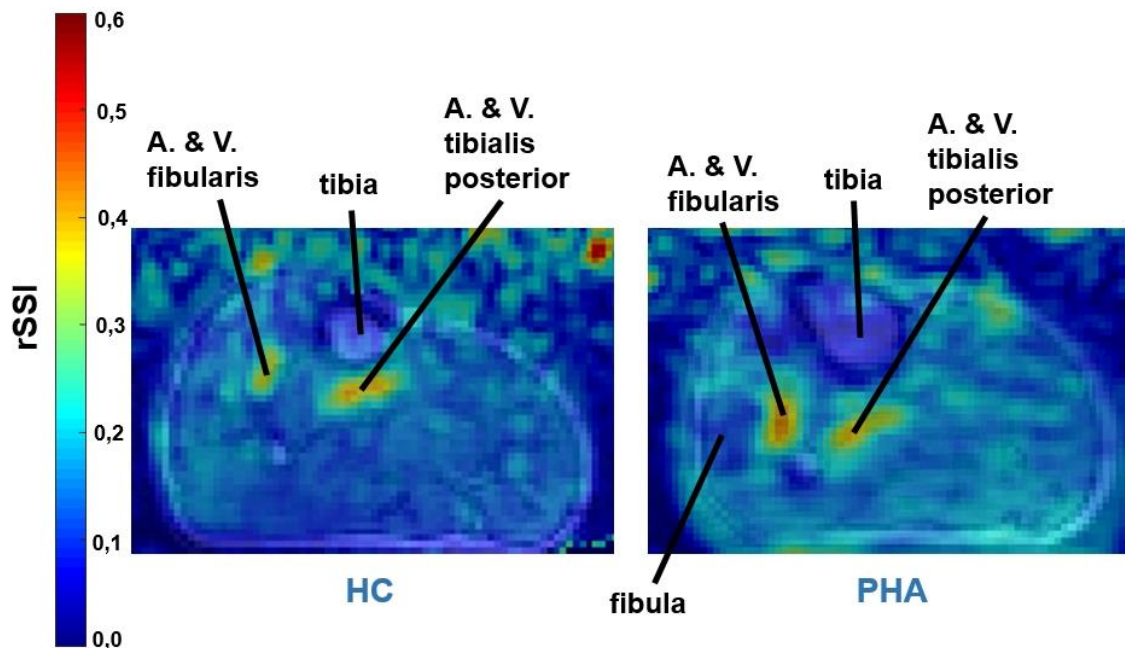


Abb. 16: Querschnitt eines ^{23}Na -MRT (23 Natrium Magnetresonanztomographie) Bildes der rechten Wade (Musculus triceps surae) eines gesunden Probanden HC (healthy controls) und eines PHA-Patienten (Primärer Hyperaldosteronismus).

A. (Arteria), Natriumsignalintensitäten rSSI (relative sodium signal intensity), V. (Vena)

Blaue Farbe zeigt ein niedriges Natriumsignal an, rote Farbe ein hohes Natriumsignal.

Abbildung erstellt von Dr. rer. biol. hum. Andreas Weng, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg.

Die Abb. 17 zeigt die gleichen Bilder nochmals. Hier sind zusätzlich die sogenannten *regions of interest* (= ROI) weiß markiert, aus denen ein Mittelwert errechnet wurde. Beim PHA-Patienten zeigte sich eine Aufhellung des blauen Farbtons, was einer Anreicherung von Natrium entspricht.

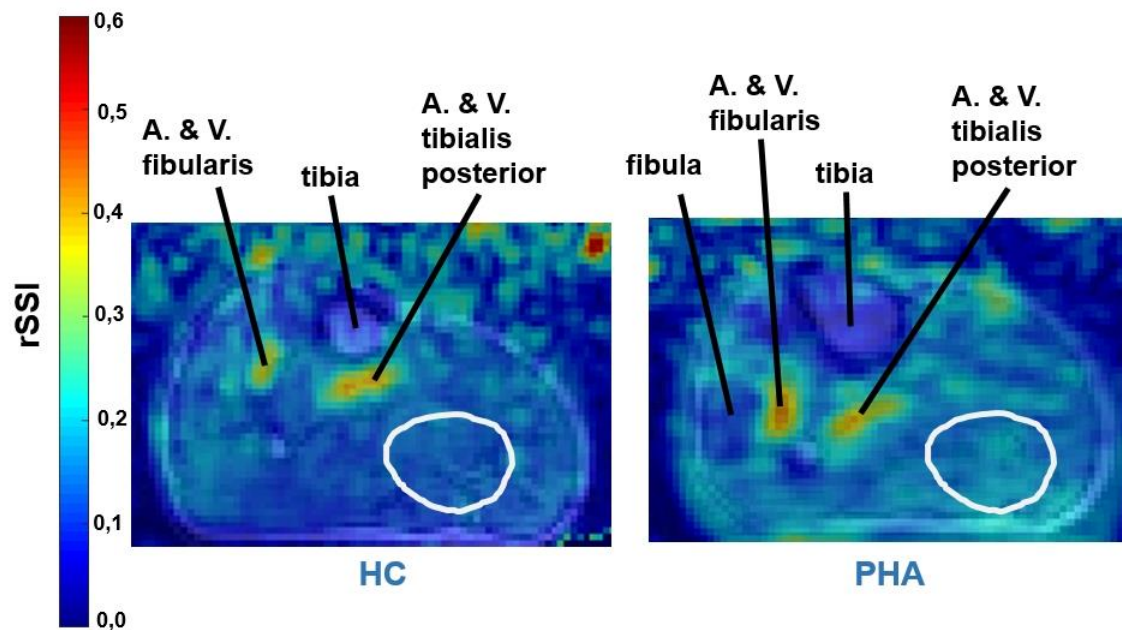


Abb. 17: Querschnitt eines ^{23}Na -MRT (23 Natrium Magnetresonanztomographie) Bildes der rechten Wade (Musculus triceps surae) eines gesunden Probanden HC (healthy controls) und eines PHA-Patienten (Primärer Hyperaldosteronismus).

A. (Arteria), Natriumsignalintensitäten rSSI (relative sodium signal intensity), V. (Vena)

Die regions of interest sind weiß markiert. Blaue Farbe zeigt beim HC ein niedriges Natriumsignal an, rote Farbe beim PHA ein hohes Natriumsignal. Die rSSI des Musculus triceps surae beträgt 0,12 beim gesunden Probanden (HC) und 0,18 beim PHA-Patienten.

Abbildung erstellt von Dr. rer. biol. hum. Andreas Weng, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg.

Auch die Natriumsignalintensität der Haut wies signifikant unterschiedliche Werte im Vergleich PHA-Patienten mit gesunden Probanden (PHA $0,29 \pm 0,06$ vs. HC $0,21 \pm 0,06$; $P=0,010$) und EH (PHA $0,29 \pm 0,06$ vs. EH $0,20 \pm 0,05$; $P=0,002$) auf. Abb. 18 gibt einen Überblick über die Natriumsignalintensitäten der Haut aller Gruppen.

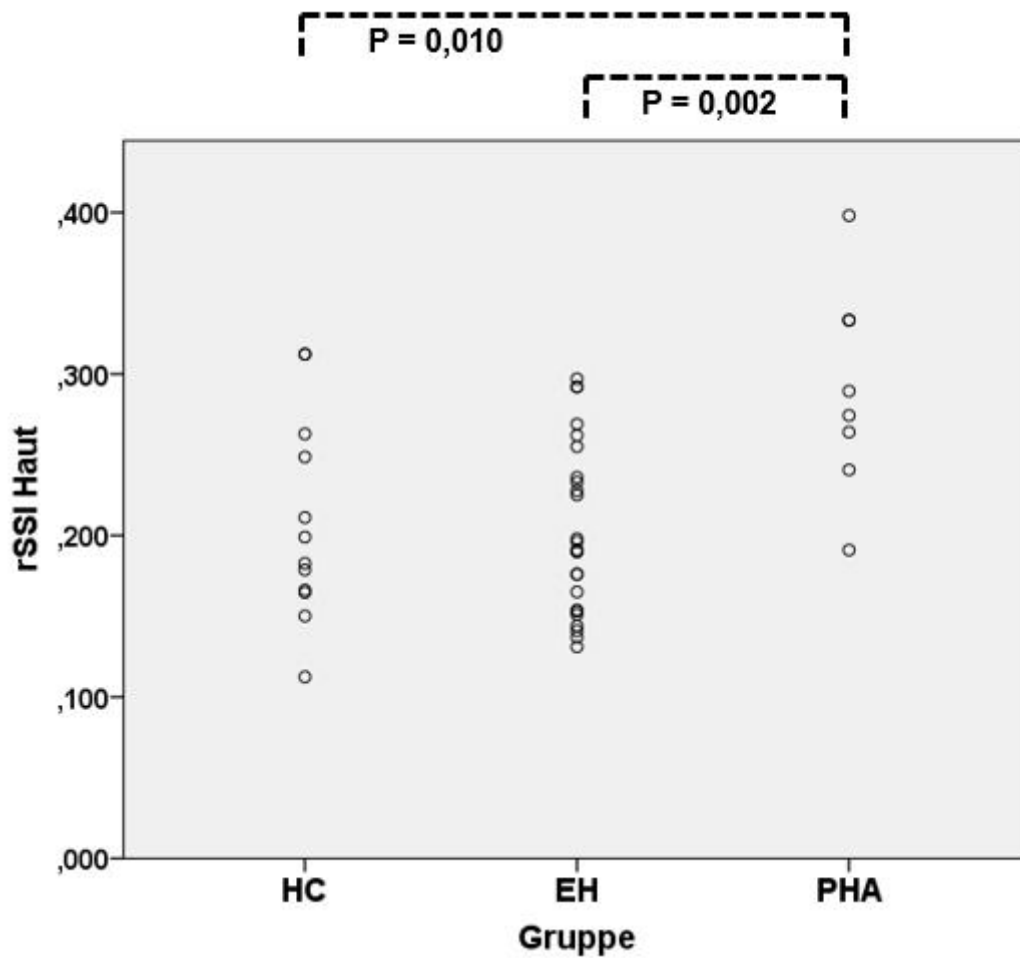


Abb. 18: Natriumsignalintensitäten rSSI (relative sodium signal intensity), der Haut im Gruppenvergleich.

EH (Essentielle Hypertoniker), HC (healthy controls), PHA (Primärer Hyperaldosteronismus)

Die rSSI der PHA-Patienten unterscheidet sich signifikant zu den beiden anderen Gruppen.

Abbildung selbst erstellt.

Die rSSI der Wade und Haut ergab jeweils keinen signifikanten Unterschied bei Betrachtung der Hypertoniker- gegen die Kontrollgruppe:

- Muskel: EH $0,14 \pm 0,04$ vs. HC $0,14 \pm 0,01$, $P > 0,99$
- Haut: EH $0,20 \pm 0,05$ vs. HC $0,21 \pm 0,06$, $P > 0,99$

3.4.2 Alter, Geschlecht und Gewicht

Aufgrund der kleinen Stichprobengrößen erfolgte keine statistische Testung auf Gruppenunterschiede im Hinblick auf das Geschlecht der Studienteilnehmer.

Das mittlere Alter der PHA-Patienten lag bei $54,3 \pm 7,0$ Jahren, das der Hypertoniker bei $60,2 \pm 12,8$ Jahren und das der Kontrollgruppe bei $57,6 \pm 9,9$ Jahren. Es fanden sich zwischen den Gruppen keine altersbedingten Unterschiede. Der BMI zwischen den Gruppen unterschied sich nicht signifikant (PHA vs. HC; $P=0,074$; EH vs. HC; $P>0,99$; PHA vs. EH; $P=0,176$). Auffällig waren dagegen die jeweils signifikanten Unterschiede des Körpergewichts der PHA-Patienten und der Hypertoniker (PHA $96,0 \pm 22,2$ kg vs. EH $79,0 \pm 13,4$ kg; $P=0,015$) und zwischen den PHA-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe (PHA $96,0 \pm 22,2$ kg vs. HC $76,0 \pm 9,5$ kg; $P=0,015$).

Dieser Zusammenhang ist in Abb. 19 dargestellt.

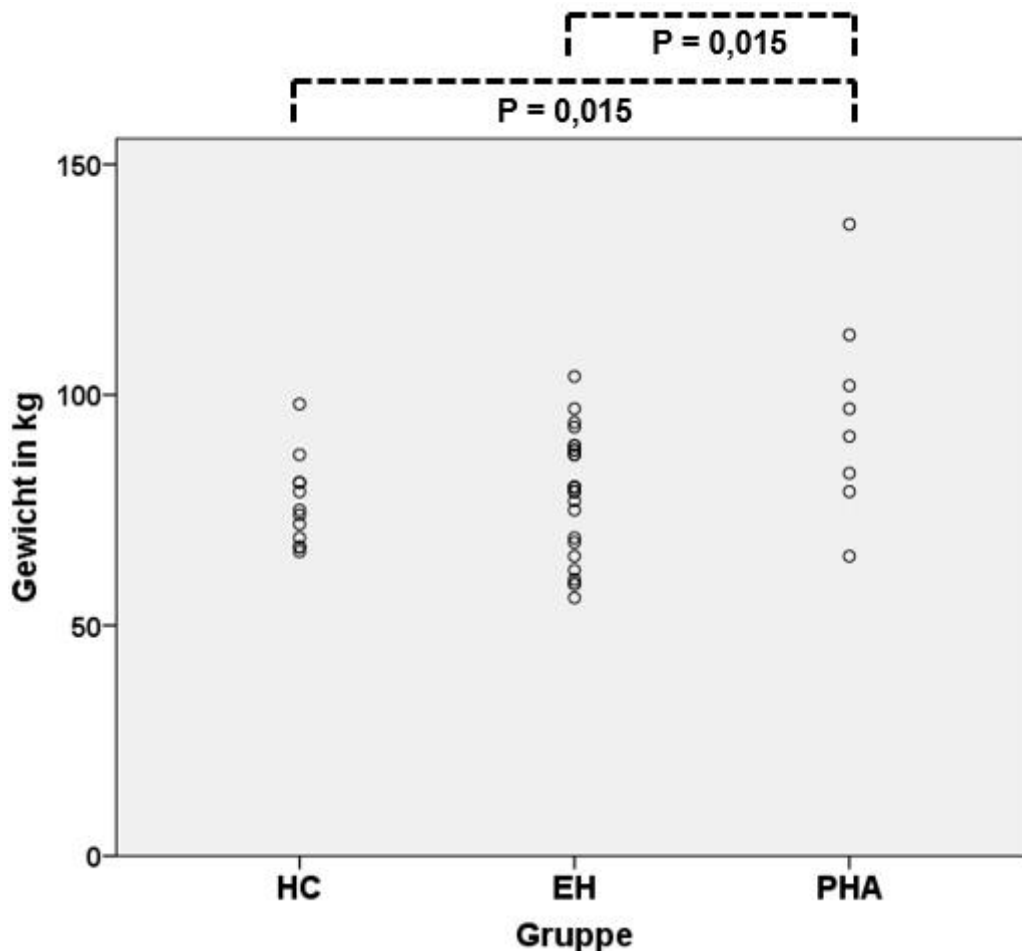


Abb. 19: Körpergewicht der drei Gruppen im Vergleich.
 EH (Essentielle Hypertoniker), HC (healthy controls), PHA (Primärer Hyperaldosteronismus)
 Die PHA-Patienten unterscheiden sich signifikant zu den beiden anderen Gruppen.
 Abbildung selbst erstellt.

Weiterhin wurde der Einfluss von Alter und BMI auf die rSSI untersucht. Ein jeweils relativ geringes Bestimmtheitsmaß des Modells in der linearen Regressionsanalyse unter Einbeziehung von Alter und BMI als Covariablen, legte hier keinen Einfluss der beiden Faktoren nahe. Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang, was daran liegen kann, dass die Stichproben zu klein und die Datenstreuung zu groß ist oder es tatsächlich keinen Zusammenhang gibt.

In Tab. 5 sind die Bestimmtheitsmaße der jeweiligen Modelle zu sehen. Die Varianzaufklärung an rSSI durch Alter und/oder BMI war durchweg sehr gering.

Tab. 5 Assoziation von Alter und BMI (Body-Mass-Index) mit Natriumsignalintensität rSSI (relative sodium signal intensity) an Haut und Wade.

Lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß R^2 , P-Wert: Signifikanzwert (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$)

Tabelle selbst erstellt.

	R^2	P-Wert
Haut rSSI		
Alter	0,014	0,431
BMI	0,058	0,111
Alter und BMI	0,076	0,191
Wade rSSI		
Alter	0,001	0,851
BMI	0,068	0,083
Alter und BMI	0,072	0,207

3.4.3 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung

Die 3 Studiengruppen unterschieden sich in den LZ-RR (siehe Tab. 4).

Die Gruppe der PHA verglichen mit der Gruppe der HC unterschied sich signifikant im systolischen (PHA 152 ± 11 mmHg vs. HC 125 ± 7 mmHg; $P < 0,001$) und diastolischen Wert (PHA 94 ± 4 mmHg vs. HC 82 ± 7 mmHg; $P = 0,006$).

Auch im Gruppenvergleich zwischen PHA-Patienten und EH lagen signifikante Unterschiede im systolischen Wert (PHA 152 ± 11 mmHg vs. EH 140 ± 14 mmHg; $P = 0,003$) vor, wobei die diastolischen Werte sich nicht signifikant unterschieden (PHA 94 ± 4 mmHg vs. EH 82 ± 9 mmHg; $P > 0,99$).

Die Gruppen der EH und HC unterschied sich auch, aber ebenso nicht signifikant im diastolischen Wert (systolisch EH 140 ± 14 mmHg vs. HC 125 ± 7 mmHg; $P = 0,003$ und diastolisch EH 82 ± 9 mmHg vs. HC 82 ± 7 mmHg; $P > 0,99$).

3.4.4 Laborchemische Parameter

Die Serumnatriumwerte aller Gruppen befanden sich im Referenzbereich (PHA 142 ± 2 mmol/l, HC 141 ± 2 mmol/l, EH 140 ± 2 mmol/l). Dennoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der PHA-Patienten und der Hypertoniker ($P=0,028$). Ebenso verhielt es sich mit den Serumkaliumwerten, die sich alle im Referenzbereich des Labors befanden, bei denen sich aber ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Gruppe PHA zu der Hypertonikergruppe bzw. der Kontrollgruppe (PHA $3,7\pm 0,4$ mmol/l vs. HC $4,4\pm 0,3$ mmol/l; $P<0,001$ und PHA $3,7\pm 0,4$ mmol/l vs. EH $4,3\pm 0,3$ mmol/l; $P<0,001$) fand. Das Serumkalium der PHA-Patienten war niedriger als das der gesunden Kontrollgruppe (PHA $3,7\pm 0,4$ mmol/l vs. HC $4,4\pm 0,3$ mmol/l; $P<0,001$), obwohl einige der Patienten unter einer Kaliumsubstitution standen.

Die PHA-Patienten wiesen dem Krankheitsbild entsprechend erhöhte Serumaldosteronkonzentrationen (282 ± 192 ng/l), niedrige Reninwerte ($4,0\pm 2,5$ ng/l) und deshalb einen signifikant unterschiedlichen Aldosteron/Renin Quotienten ($71,6\pm 19,6$) im Vergleich zur HC-Gruppe ($8,2\pm 5,3$; $P<0,001$) und der EH Gruppe ($11,1\pm 12,6$; $P<0,001$) auf.

In der Natriumausscheidung gemessen im 24h-SU ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen (PHA 248 ± 100 mmol/24h vs. HC 180 ± 83 mmol/24h; $P=0,980$ und EH 209 ± 186 mmol/24h; $P>0,99$). Die PHA-Kohorte hatte aber unter den Gruppen dennoch die höchste Natriumausscheidung im Urin, welcher auch den Referenzwert überstieg, aufzuweisen. Auch der Kaliumwert des Urins war bei PHA-Patienten höher als in den anderen Gruppen (PHA 104 ± 52 mmol/l), aber ohne signifikante Unterschiede in den Gruppenvergleichen (PHA vs. HC $P=0,653$, PHA vs. EH; $P=0,078$).

3.5 Follow-up-Untersuchung

Die PHA-Kohorte wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht. Zu Studienbeginn im Rahmen der Baseline-Untersuchung, sowie nach Einleitung der Therapie in der Follow-up-Visite (= FUP), die im Mittel $6,8 \pm 2,6$ Monaten nach der Baseline-Untersuchung stattfand.

Von den acht PHA Patienten der Baseline-Untersuchung, konnten wir bei sechs Patienten die Nachuntersuchung durchführen. Die anderen beiden Patienten konnten aufgrund Studienabbruchs oder des Nichteinleitens der notwendigen Therapie (aufgrund mangelnder Adhärenz), nicht nachbeobachtet werden.

Die Behandlung mit einem Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (Wirkstoff: Spironolacton) stellt die Therapie der Wahl bei durch bilateraler Hyperplasie der Nebennierenrinde bedingten PHA dar. Bei einseitigem Nebennierenrinden-Adenom als Ursache des PHA wird hingegen üblicherweise die operative Entfernung der betroffenen Nebenniere angestrebt. Bei den von uns untersuchten Patienten wurde eine bilaterale Hyperplasie in fünf Fällen und ein einseitiges Adenom in einem Falle als Ursache identifiziert. Die entsprechende Therapie wurde durch die betreuenden Kolleginnen und Kollegen der Endokrinologie eingeleitet.

Die im Rahmen der Nachbeobachtung erhobenen Befunde entsprechen denen der Baseline-Untersuchung und sind in Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6: Erhobene Parameter der PHA-Kohorte (Primärer Hyperaldosteronismus) in den Untersuchungen BL (Baseline) und Nachbeobachtung FUP (Follow-up).

PHA	BL n = 6	FUP n = 6	P-Wert BL vs. FUP
Geschlecht (m/w)	5/1	5/1	
Gewicht (kg)	96,0 (26,0)	95,0 (24,2)	0,596
BMI (kg/m ²)	30,6 (6,4)	29,9 (5,2)	0,116
Blutdruck systolisch (mmHg)	153 (13)	141 (18)	0,027
Blutdruck diastolisch (mmHg)	94 (5)	86 (8)	0,075
Herzfrequenz (min ⁻¹)	73 (9,54)	67 (6,80)	0,080
Labor Serum			
Natrium (mmol/l)	142 (2)	142 (1)	0,891
Kalium (mmol/l)	3,8 (0,3)	4,1 (0,5)	0,027
Renin (ng/l)	4,6 (2,7)	6,6 (5,9)	0,753
Aldosteron (ng/l)	317 (214)	246 (141)	0,249
Aldosterin-Renin Quotient	72,3 (22,7)	49,2 (36,5)	0,249
Kreatinin (mg/dl)	0,88 (0,19)	0,96 (0,23)	0,046
NT-proBNP (pg/ml)	79 (61)	110 (75,0)	0,173
HbA1c (%)	5,33 (0,6)	5,53 (0,3)	0,248

Labor 24-Stunden-Sammelurin			
Natrium (mmol/24h)	244 (113)	248 (141)	0,917
Kalium (mmol/24h)	95 (58)	97 (39)	0,600
²³Natrium-Kernspintomographie			
Skelettmuskel (rSSI)	0,20 (0,04)	0,14 (0,02)	0,046
Haut (rSSI)	0,29 (0,07)	0,20 (0,03)	0,028

Daten sind Mittelwert (Standardabweichung), n: Anzahl der Stichprobe, P-Wert: Signifikanzwert (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$)

BL: Baseline-Untersuchung, BMI: Body Mass Index, FUP: Follow-up-Untersuchung, HbA1c: glykiertes Hämoglobin (Blutzuckergedächtnis), m: männlich, NT-proBNP: amino-terminales pro Hormon Brain-natriuretisches Peptid, rSSI: relative sodium signal intensity, vs.: versus, w: weiblich

Referenzbereiche Labor Serumwerte: Aldosteron 30-353 ng/l, Aldosteron/Renin Quotient (A/R Quotient) < 25, Kalium 3.5-5 mmol/l, Kreatinin 0-1,17 mg/dl, Natrium 135-145 mmol/l, NT-proBNP < 125 pg/ml, Renin 2,7-27,8 ng/l

Referenzbereich 24-Stunden Sammelurin: Kalium 25-125 mmol/24h, Natrium 40-220 mmol/24h

3.5.1 Veränderung der Natriumsignalintensität in Skelettmuskel und Haut

Die rSSI verzeichnete eine deutliche Abnahme in den beiden Kompartimenten Skelettmuskel und Haut über den Untersuchungszeitraum. Im Musculus triceps surae betrug die mittlere rSSI der PHA-Kohorte in der Baseline-Untersuchung $0,20 \pm 0,04$ und in der FUP-Untersuchung $0,14 \pm 0,02$. Dieser Unterschied war signifikant auf einem Niveau von $P=0,046$.

Die rSSI des Skelettmuskels betrug bei den gesunden Kontrollpersonen $0,14 \pm 0,01$. Abb. 20 stellt dieses Ergebnis graphisch dar.

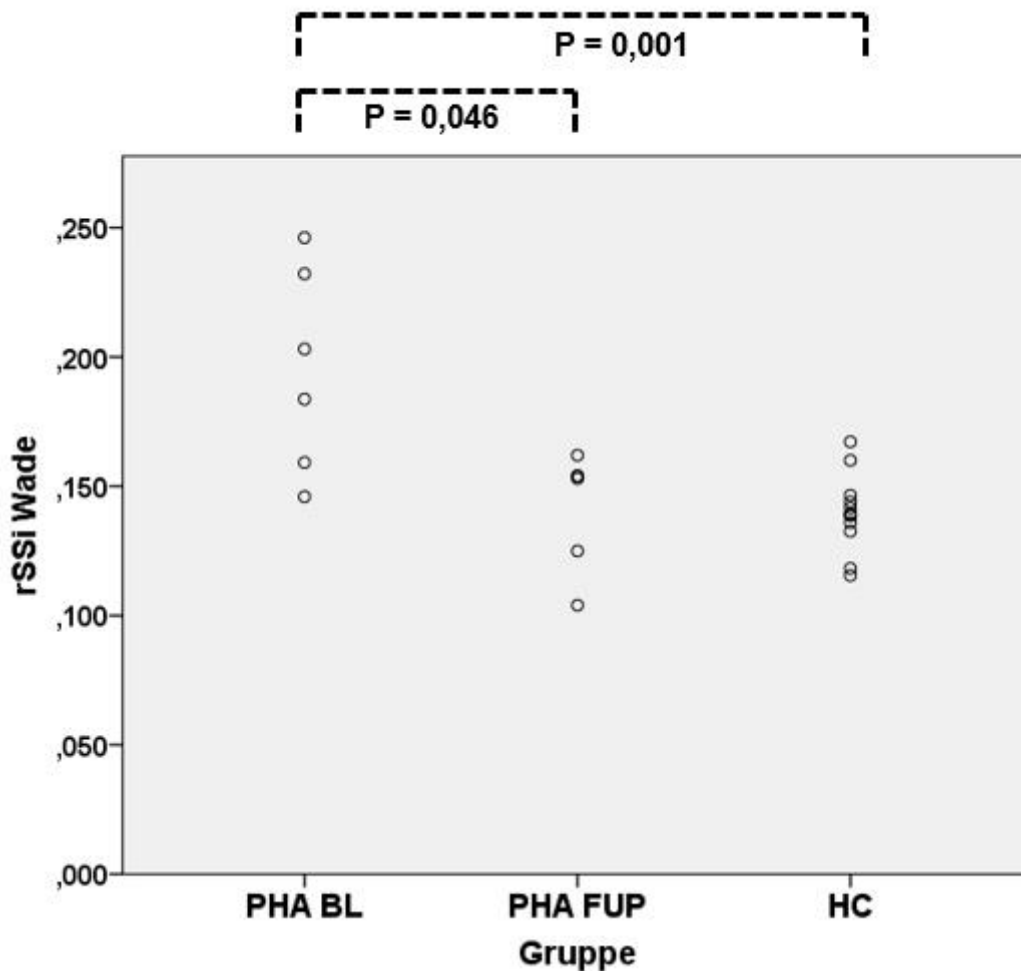


Abb. 20: Signifikante Abnahme der Natriumsignalintensitäten rSSI (relative sodium signal intensity) der Wade der PHA-Kohorte (Primärer Hyperaldosteronismus) in den Untersuchungen BL (Baseline) zu Nachbeobachtung FUP (Follow-up), sowie verglichen die rSSI der gesunden Kontrollgruppe HC (healthy controls).

Die Signalintensität der Haut der PHA-BL betrug $0,29 \pm 0,07$, die der PHA-FUP $0,20 \pm 0,03$ ($P=0,028$). Die rSSI der Haut betrug bei den HC $0,21 \pm 0,06$. Abb. 21 stellt dieses Ergebnis graphisch dar.

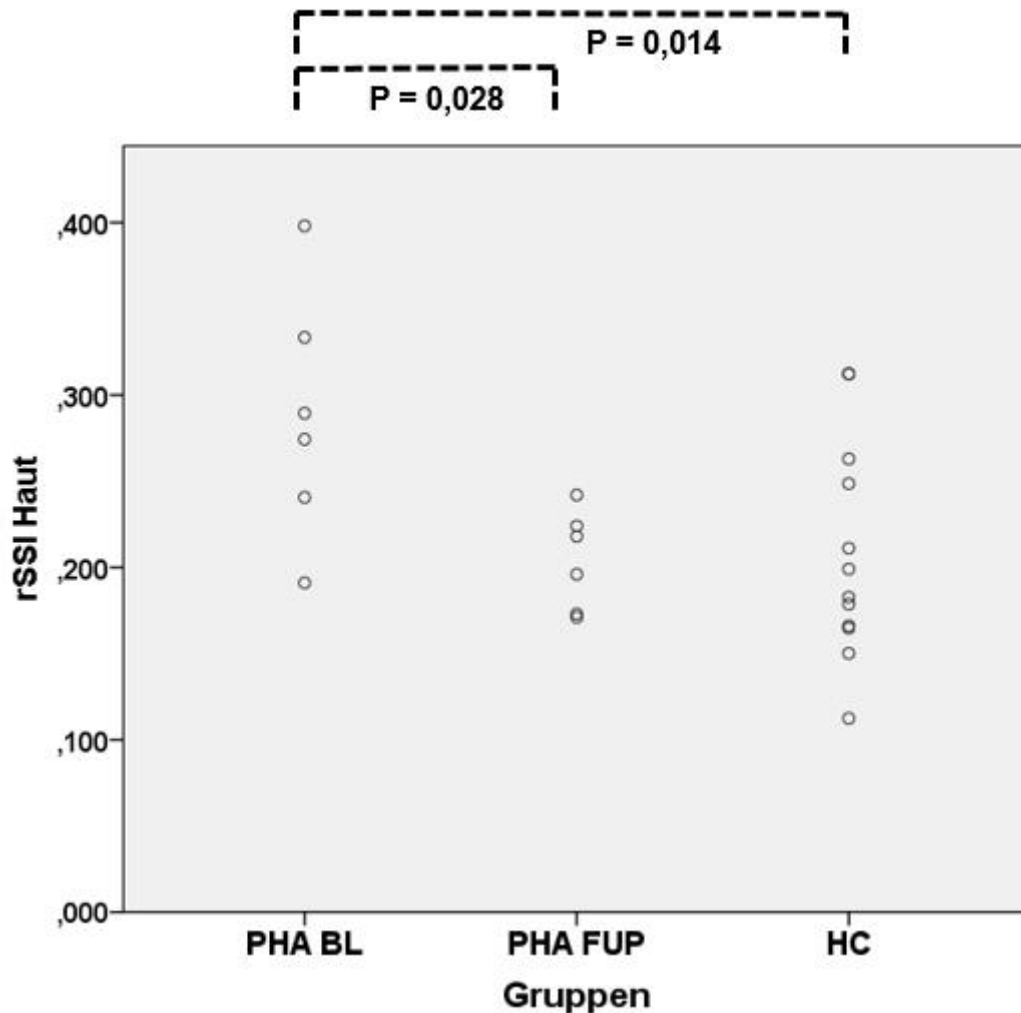


Abb. 21: Abnahme der Natriumsignalintensitäten rSSI (relative sodium signal intensity) der Haut der PHA-Kohorte (Primärer Hyperaldosteronismus) in den Untersuchungen BL (Baseline) zu Nachbeobachtung FUP (Follow-up), sowie verglichen die rSSI der gesunden Kontrollgruppe HC (healthy controls).

3.5.2 Body-Mass-Index

Die untersuchten Patienten zeigten die Tendenz zur Gewichtsabnahme (PHA-BL $95,7 \pm 26,0$ kg vs. PHA-FUP $94,7 \pm 24,2$ kg; $P=0,596$) und der BMI somit ebenfalls

eine sinkende Tendenz (PHA-BL $30,6 \pm 6,4$ kg/m² vs. PHA-FUP $29,9 \pm 5,2$ kg/m²; P=0,116).

3.5.3 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung

Der systolische Blutdruck im Gesamttagesdurchschnitt unterschied sich zu den beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant (P=0,027) und ist von im Mittel 153 ± 13 mmHg in der Baseline-Untersuchung auf 141 ± 18 mmHg in der Follow-up-Untersuchung gesunken.

3.5.4 Laborchemische Parameter

Bei Betrachtung des Serumnatriums fiel auf, dass im Gegensatz zur Natriumsignalabnahme im Muskel und in der Haut keinerlei Veränderungen stattgefunden haben und der entsprechende Wert im Verlauf nahezu konstant blieb: PHA-BL 142 ± 2 mmol/l, PHA-FUP 142 ± 1 mmol/l; P=0,891. Dagegen stieg das Serumkalium in der Baseline-Untersuchung von $3,8 \pm 0,3$ mmol/l auf $4,1 \pm 0,5$ mmol/l in der Follow-up-Untersuchung (P=0,027) an.

Die Analyse der Serumaldosteronkonzentrationen ergab eine tendenzielle Abnahme (PHA-BL 317 ± 214 ng/l vs. PHA-FUP 246 ± 141 ng/l; P=0,249), die Reninwerte dagegen waren angestiegen (PHA-BL $4,6 \pm 2,7$ ng/l vs. PHA-FUP $6,6 \pm 5,9$ ng/l; P=0,753). Der Aldosteron/Renin Quotient hingegen war unverändert (P=0,249).

Die Natriumausscheidung gemessen im 24h-SU unterschied sich nicht signifikant zu den Vorwerten (PHA-BL 244 ± 113 mmol/24h vs. PHA-FUP 248 ± 141 mmol/24h; P=0,917). Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch in der Kaliumausscheidung im 24h-SU: trotz angehobener Serumkaliumwerte in der Follow-up-Untersuchung. (PHA-BL $3,8 \pm 0,3$ mmol/l vs. PHA-FUP $4,1 \pm 0,5$ mmol/l; P=0,027) hat sich die Ausscheidung (PHA-BL 95 ± 58 mmol/l vs. PHA-FUP 97 ± 39 mmol/l; P=0,600) kaum verändert und ist annähernd konstant geblieben.

4 Diskussion

4.1 Natriumspeicherung im menschlichen Gewebe

Die ^{23}Na -MRT wurde bereits in früheren Studien zur nichtinvasiven Messung des Natriumgehaltes des menschlichen Gewebes eingesetzt (Bottomley, 2016) (Ouwerkerk, 2007) (Constantinides et al., 2000) (Kopp et al., 2012) (Kopp et al., 2011).

Im Kontext Hypertonie und primärer Hyperaldosteronismus

Kopp et al. zeigten in ihrer Untersuchung eine zu 29 % höhere Konzentration von Natrium im Skelettmuskel von Patienten mit PHA ($n = 5$) verglichen mit gesunden Kontrollen ($P < 0,05$) (Kopp et al., 2011). Sie fanden keine Veränderungen im Serumnatriumgehalt zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Unsere Natriummessungen im Skelettmuskel zeigten -ähnlich zu Kopp- ein stärkeres Natriumsignal der PHA-Patienten, verglichen mit der Gruppe der gesunden Probanden ($P = 0,001$). Die Hautnatriumwerte der PHA-Patienten waren bei Kopp im Trend höher als bei gesunden Vergleichspersonen, allerdings nicht signifikant verändert (Kopp et al., 2011). In unseren Messungen unterschieden sich die Hautnatriumwerte signifikant mit einer rSSI bei PHA-Patienten von $0,29 \pm 0,06$ vs. $0,21 \pm 0,06$ bei gesunden Probanden ($P = 0,010$).

Kopp et al. untersuchten außerdem eine Gruppe von Hypertonikern und verglichen diese ebenfalls mit gesunden Probanden, bezüglich des Natriumgehaltes des Skelettmuskels und der Haut. Dabei zeigten sich altersabhängig erhöhte Natriumwerte im Skelettmuskel. Allerdings zeigte sich diese Speicherung mit einer Geschlechtsdifferenz, denn nur bei Männern konnten diese erhöhten Werte gemessen werden, bei Frauen hingegen nicht (Kopp et al., 2012). Zudem untersuchten Kopp et al. die Wasserspeicherung im Skelettmuskel. Sie schätzten diese mit einer konventionellen H^+ -MRT Messung ab. Trotz der erhöht gemessenen Natriumwerte im Skelettmuskel bei Männern,

fand diese ohne eine zusätzliche Wasserspeicherung statt. Auch Veränderungen im Serumnatriumgehalt konnten nicht gemessen werden. Daher schlossen Sie auf eine wasserfreie Natriumspeicherung im Muskel. Die Haut dagegen fand sich bei Kopp's Untersuchungen, im Gegensatz zum Muskel, als Ort der wassergebundenen Speicherung für Natrium. Die Haut zeigte eine mit dem Alter zunehmende Mehrspeicherung sowohl von Natrium, als auch von Wasser bei beiden Geschlechtern, allerdings in einem niedrigeren Ausmaß bei weiblichen Probandinnen. Mit dieser erhöhten Wasser- und Natriumspeicherung der Haut ging ein Anstieg des systolischen Blutdrucks einher. Auch ein bei Männern im Vergleich zu Frauen höherer Anstieg des systolischen Blutdruckes mit dem Alter konnte dargestellt werden.

Kopp's Patientinnen mit einer refraktären Hypertonie besaßen höhere Natriumwerte in der Haut als ihre normotensiven Vergleichsprobandinnen. Bei den männlichen Patienten mit einer refraktären Hypertonie waren dagegen die Natriumwerte des Muskels im Vergleich zu ihrer gesunden Kontrollgruppe höher.

Durch unsere Untersuchungen wurde bestätigt, dass der Natriumgehalt im Skelettmuskel bei PHA-Patienten sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant unterscheidet. Die gemessenen Hautnatriumwerte der fünf Patienten mit PHA waren bei Kopp et al. höher als bei gesunden Vergleichspersonen, aber nicht signifikant unterschiedlich. Der in unserer Serie gemessene Gehalt des Natriums der Haut in den Vergleichsgruppen PHA (n = 8) und HC (n = 12) unterschied sich dagegen mit $P=0,014$ signifikant. Unsere Ergebnisse der Hautmessungen in der ^{23}Na -MRT zeigten somit, dass die Haut tatsächlich ein relevanter Ort der Natriumanreicherung im menschlichen Körper ist.

In der Hypertonikergruppe, verglichen mit der gesunden Gruppe, waren die Natriumsignale der Haut dagegen fast identisch (EH $0,20 \pm 0,05$ vs. HC $0,21 \pm 0,06$; $P > 0,99$), so dass nicht alleine der Kontext des erhöhten Blutdrucks, sondern der Pathomechanismus des PHA mit dem Überschuss an Aldosteron hinter der Natriumanreicherung in der Haut stehen könnte. Ein Ansatz

dazu ist der Einbau des ENaCs in die Haut selbst, was später in diesem Kapitel genauer erörtert wird.

Eine Gegenüberstellung von Patienten mit PHA und essentiellen Hypertonikern wurde hingegen noch nie berichtet und stellt somit in der vorliegenden Arbeit ein Novum dar. Beim Vergleich zeigten sich in unseren Ergebnissen signifikante Unterschiede der Natriumwerte jeweils in Skelettmuskel (PHA $0,19 \pm 0,03$ vs. EH $0,14 \pm 0,04$; $P=0,001$) und in der Haut (PHA $0,29 \pm 0,06$ vs. EH $0,20 \pm 0,05$; $P=0,002$).

Der systolische Blutdruck war bei beiden Gruppen erhöht, bei PHA-Patienten im Trend höher als bei EH (PHA 152 ± 11 mmHg vs. EH 140 ± 14 mmHg; $P=0,053$).

Diese Tatsachen lassen auch hier die Vermutung zu, dass nicht der Hypertonus alleine, sondern der Pathomechanismus hinter dem Krankheitsbild des PHA für die vermehrte Natriumspeicherung verantwortlich sein könnte. Die Veränderungen im RAAS die damit einhergehen und das Mehr an Aldosteron könnten über unten in diesem Kapitel näher erläuterte Mechanismen für den vermehrten Natriumgehalt der Gewebe sorgen. Auch unsere Ergebnisse der Gruppen EH und HC bezüglich der fast identischen Natriumsignalintensität des Muskels (EH $0,14 \pm 0,04$ vs. HC $0,14 \pm 0,01$; $P=0,795$) und der Haut (EH $0,20 \pm 0,05$ vs. HC $0,21 \pm 0,06$; $P=0,770$) wiesen in diese Richtung.

Einige frühere Arbeiten befassten sich bereits genauer mit dieser These. Interessanterweise scheint der ENaC eine Rolle zu spielen. Dieser in der Einleitung ausführlich erläuterte Kanal, wird durch Aldosteron in der Niere exprimiert. Durch den Einbau des ENaCs in das Sammelrohr kommt es zur Aktivierung des apikalen Eintritts und der basolateralen Sekretion von Natrium, was Netto einer Natriumresorption entspricht und einer damit verbundenen Erhöhung der Ausscheidung von Kalium. Die Untersuchungen von Mauro et al. deuten darauf hin, dass der ENaC bestimmte Schritte der epidermalen Differenzierung moduliert, wie beispielsweise die Synthese von differenzierungsspezifischen Proteinen oder die Lipidsekretion (Mauro et al., 2002). So könnte der übermäßige Einbau des ENaCs in die Haut durch das aus dem Gleichgewicht geratene RAAS und schließlich durch vermehrt anfallendes

Aldosteron der Schlüssel zur Natriumspeicherung in der Haut darstellen und die erhöhten rSSI der PHA-Patienten erklären.

Hanukoglu et al zeigten, dass der ENaC in allen epidermalen Schichten (außer dem Stratum corneum), in den Talgdrüsen, den ekkrinen Drüsen, den arrector pili der glatten Muskelzellen und in den intradermalen Adipozyten exprimiert wird. PHA-Patienten können daher Follikulitis, Miliaria rubra und atopische dermatitisartige Hautläsionen entwickeln, die auf einen Verschluss der Schweißdrüsengänge mit einer anschließenden Entzündung der ekkrinen Drüsen als Folge einer Salzansammlung zurückzuführen sind (Hanukoglu et al., 2017). In der körperlichen Untersuchung unserer PHA-Patienten war das Erheben des Hautbefundes nicht vorgesehen, so dass diese Arbeit zu dem Hautbefund keine Stellung nehmen kann.

Weitere Berichte über die Lokalisation und Funktion des ENaCs im Körper kommen aus der Arbeitsgruppe von Sharma. Im Tierexperiment bewirkte eine hohe Salzaufnahme eine Erhöhung der Expression und Aktivität des ENaCs im Gehirn. Es wurde postuliert, dass es so zu einer *steady-state*-Depolarisation von Vasopressin-neuronen und über diesen Mechanismus wahrscheinlich zu einer Mitregulation des Blutdruckes kommt (Sharma, Haque, Guidry, Ueta & Teruyama, 2017).

Auch im Gefäßendothel ist der ENaC zu finden. Hier induziert Aldosteron ebenso die Expression und den Einbau dieses Natriumkanals in die apikale Plasmamembran, welcher über eine reduzierte NO-Expression zur Vasokonstriktion und endothelialen Dysfunktion und schließlich zur Entstehung eines Hypertonus beitragen kann. Spironolacton verhindert dabei den Einbau des Kanals (Kusche-Vihrog et al., 2008).

Ob der ENaC auch im Skelettmuskel in relevanten Konzentrationen exprimiert wird, ist noch unklar. Es wäre allerdings ein hypothetischer Ansatz, um die in den untersuchten Gruppen unterschiedlichen Natriumsignalintensitäten im Muskel in unserer Testreihe zu erklären (PHA vs. EH: $P=0,001$; PHA vs. HC: $P=0,005$). Der erhöhte Aldosteronwert der PHA-Kohorte, könnte über den Einbau des ENaCs der Schlüssel zur Natriumanreicherung des Skelettmuskels sein.

Veränderungen des Natriumgehaltes des Körpers unter Therapie

Patienten mit refraktärer Hypertonie, die zusätzlich mit Spironolacton behandelt wurden, hatten tendenziell einen niedrigeren systolischen Blutdruck (135 ± 16 mmHg vs. 147 ± 19 mmHg; $P=0,16$) und eine Natriumanreicherung im Muskel, die denen der gesunden Vergleichsgruppe entsprachen (Kopp et al., 2012).

Kopp et al. therapierten Patienten mit PHA (entweder mit der unilateralen Adenomentfernung oder der Einleitung einer Spironolactontherapie) und stellten fest, dass bei jedem dieser Patienten unter Therapie die Natriumwerte des Muskels um ein Drittel sank ($P<0,05$) und die Patienten nicht oder nur leicht an Gewicht verloren (Kopp et al., 2011). Auch unsere Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung der PHA-Kohorte bestätigten die Abnahme des Natriumgehaltes im Skelettmuskel ($P=0,046$) und zeigten begleitend einen Trend zur Gewichtsabnahme. Der systolische Blutdruck war zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung abgesenkt ($P=0,027$), was darauf hindeuten kann, dass eine Verbindung zwischen der Natriumausschwemmung und dem Blutdruck vorhanden sein könnte. Die Auswaschung des Natriums alleine könnte einen negativen Effekt auf den Blutdruck erzielen oder aber die Erniedrigung des Blutdruckes zur Auswaschung des Natriums führen. In Einklang mit Kopp et al., die für eine wasserfreie Natriumspeicherung im Muskel sprechen, stehen auch unsere Ergebnisse, da wir unter der Therapie keine signifikante Gewichtsabnahme beobachteten.

Dass es unter der Therapie trotzdem zu einer signifikanten Erniedrigung des systolischen Blutdrucks kommt, spricht dafür, dass das Natrium selbst und nicht ein erhöhtes Volumen selbigen verursachen könnte (siehe dazu auch Kap. 4.2).

Zugleich verringerte sich auch der Natriumgehalt der Haut, sodass in der Nachuntersuchung der PHA-Kohorte die rSSI von $0,29\pm 0,07$ auf $0,20\pm 0,03$ ($P=0,028$) abfiel. So könnte auch der Verlust des gespeicherten Hautnatriums zur Senkung des Blutdrucks geführt haben. Vergleiche dazu Kap. 4.3.

Da sich in unseren Follow-up Ergebnissen sowohl in der Haut, als auch im Skelettmuskel das Natriumsignal erniedrigt zeigte, gehen wir davon aus, dass beide Gewebe an der Blutdruckhomöostase beteiligt sind.

Ausscheidung des Natriums aus dem Körper

Die rSSI waren im Skelettmuskel und in der Haut bei PHA-Patienten am höchsten unter allen drei Studiengruppen.

Die Ausscheidung des Natriums im 24h-SU war am höchsten bei PHA-Patienten, gefolgt von der Hypertonikergruppe und der gesunden Kontrollgruppe. Unter den Gruppen herrschten jeweils keine signifikanten Unterschiede. Die ausgeschiedene Natriummenge der PHA-Kohorte von 248 ± 100 mmol/24h überschritt aber dennoch den Referenzwert des Labors von 40-220 mmol/24h. Die von uns gemessenen Kaliumwerte waren niedrig im Serum der PHA-Patienten bei $3,7 \pm 0,35$ mmol/l, obwohl einige der Patienten unter einer Kaliumsubstitution standen. Gleichzeitig war die Kaliumausscheidung mit 104 ± 52 mmol/24h die höchste unter allen Gruppen, aber weiterhin im Referenzbereich der sich bis 125 mmol/24h erstreckt.

Diese gemessenen Elektrolytwerte lassen sich im ersten Schritt zunächst auf die Wirkung des Aldosterons zurückführen, welches zur Natriumretention im Körper und zu Kaliumverlusten über den Urin führt (siehe dazu Kap. 1.4). Die vermehrte Ausscheidung des Natriums der PHA-Kohorte über den Urin, lässt sich aber nicht über diesen hormonellen Mechanismus erklären.

Mit diesem Ansatz beschäftigte sich auch (Titze et al., 2003). Tierexperimentell zeigten Sie, dass die Natriurese mit dem Natriumgehalt der osmotisch inaktiven Natriumspeicherung in der Haut korreliert, die Kaliurese dagegen zeigte eine inverse Korrelation zum Natriumgehalt der Haut. Auch unsere gemessenen Werte des Natriumsignals der Gewebe und die erhöhte Ausscheidung über den Urin bei PHA-Patienten, deuten darauf hin, dass ein Teil des Salzes, neben der überschüssigen Anhäufung im Gewebe, auch über die Nieren ausgeschieden wird. Die Kaliumausscheidung dagegen zeigte bei uns keine inverse Korrelation, sondern war bei den PHA-Patienten auch am stärksten ausgeprägt.

In der Follow-up-Untersuchung der PHA-Kohorte ergab die Natriumausscheidung gemessen im 24h-SU keine signifikanten Unterschiede zu den Vorwerten (PHA-BL 244 ± 113 mmol/24h vs. PHA-FUP 248 ± 141 mmol/24h; $P=0,917$). Diese Tatsache im Kontext der abnehmenden Natriumsignalintensitäten des Muskels und der Haut, eröffnet zwei Möglichkeiten: Zum einen die stetige nur gering erhöhte Natriumausscheidung über den Faktor Zeit oder aber eine Ausscheidung größerer signifikanter Natriummengen, die aber zum Untersuchungszeitpunkt bereits nicht mehr nachweisbar waren.

4.2 Wasserfreie Natriumspeicherung

Der genaue pathophysiologische Prozess des erhöhten Natrium-MRT-Signals ist nicht vollständig verstanden. Möglicherweise dient das Gewebe als eine Art Puffer, um überschüssiges Natrium aus dem System und damit die Natriumhomöostase des Blutes in ihren engen Grenzen zu halten.

In dieser Speicherung werden derzeit zwei Mechanismen diskutiert (Titze et al., 2005). Zum einen die osmotisch neutrale Speicherung, bei der das intrazelluläre Kalium durch Natrium ersetzt wird, zum anderen eine extrazelluläre osmotisch inaktive Speicherung. Natrium bindet extrazellulär an negativ geladene Proteoglykane und führt dadurch zu einem höheren Gehalt des Gewebes selbst an Proteoglykanen. Diese Mechanismen ermöglichen die Aufrechterhaltung der Volumenhomöostase trotz eines erhöht vorhandenen Gesamtkörperrnatriums (siehe Kap. 1.7.1).

Der Natriumgehalt in Rinderchondrozyten konnte Werte bis zu 250 mmol/l annehmen, wenn die Konzentration der GAGs zunahm. Die Konzentration der GAGs korrelierte dabei auch mit der Dichte der Na^+ - K^+ Pumpe, gemessen mithilfe einer Quabainlösung (Mobasher, 1998).

Titze et al. zeigten tierexperimentell, dass die osmotisch inaktive Natriumspeicherung der Haut von Ratten in einem veränderten

Glykosaminoglykangehalt der Haut selbst korreliert. Erhöhte Natriumwerte waren dabei mit einer erhöhten Proteoglykandichte in der Haut verbunden. Mithilfe der Polymerasenkettenreaktion fanden sie einen erhöhten Gehalt der mRNA des Enzyms Chondroitinsynthase, welches das Proteoglykan Chondroitinsulfat kodiert (Titze et al., 2004).

Auch andere bestätigen, dass das Proteoglykan Chondroitinsulfat als Anion im Körper fungiert und ein Natriumexzess im Körper so in Form von osmotisch inaktiven Ionen vorliegen kann. Das erklärte ein erhöhtes Körperrnatrium ohne große Mengen an gespeichertem Wasser (Farber J.S. & Schubert M, 1957). Der zunehmende Glykosaminoglykangehalt der Haut und die damit verbundene zunehmend negative Ladung könnte also der pathophysiologische Mechanismus sein, der für die osmotisch inaktive Hautnatriumspeicherung verantwortlich ist.

In der folgenden Abb. 22 ist ein Ausschnitt der Basallamina einer Zelle dargestellt. Laminin verbindet die einzelnen Zellen mit der Basallamina und der extrazellulären Matrix. Es bindet dazu an Kollagen Typ IV, Ankerproteine wie Integrin und an Perlecan. Perlecan ist ein Proteoglykan mit einer großen Proteineinheit und 2-15 Kohlenhydrateinheiten. Es bildet in der Basallamina ein Netz, welches eine Filterfunktion ausübt. Dazu bildet es Poren, durch die nach Größe und Ladung der Moleküle getrennt, ein selektiver Transport stattfindet (Rassow, 2008, S. 408).

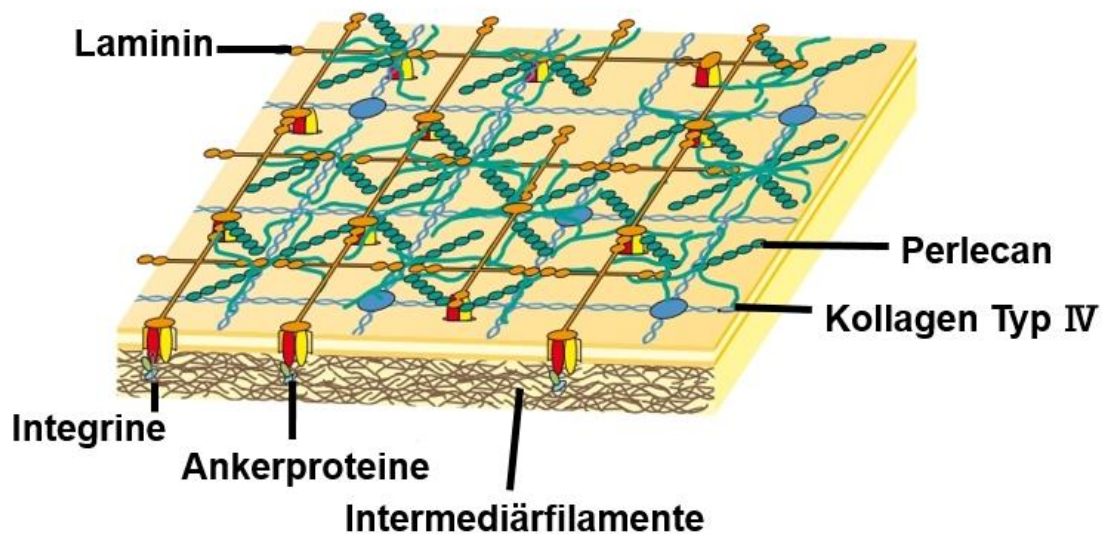


Abb. 22: Aufbau der Basallamina.

Laminin verbindet Zellen mit der Basallamina und der extrazellulären Matrix, bindet an Kollagen Typ IV, Integrin und an Perlecan.

Perlecan übt eine Filterfunktion aus.

Abbildung übernommen aus Rassow, J., Biochemie: 50 Tabellen 2., aktualisierte Aufl., 2008, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Rassow, 2008, S. 408).

Hypothetisch liegt dem Prozess der Natriumspeicherung der Haut eine Anreicherung von Proteoglykanen, wie dem Perlecan oder dem oben genannten Chondroitinsulfat, und ein selektiver Transport des Natriums mit anschließender Speicherung zugrunde. Eine Mobilisation dieses osmotisch inaktiven Natriums der Haut durch eine salzarme Diät ging im Tierexperiment mit einer Abnahme sulfatierter GAGs und einer Abnahme der Ladungsdichte einher. Der polyanionische Charakter der extrazellulären Matrix verringerte sich dadurch ebenso (Schafflhuber et al., 2007).

Es wird darüber hinaus spekuliert, dass Keratinozyten selbst eine Funktion als extrazellulärer Natriumsensor ausüben und dadurch die osmotisch inaktive Natriumspeicherung regulieren. Titze et al. schlagen Hautbiopsien vor, um den Natriumgehalt des menschlichen Körpers zu messen (Titze et al., 2004).

Im Zusammenhang zwischen Wasserspeicherung und Hautalterung untersuchte man bereits Hautbiopsien und das Phänomen des Glykosaminoglykangehaltes

der Haut genauer. Man entnahm Hautbiopsien von Gesäß und Unterarm alter und junger Menschen und verglich diese auf den Gehalt von Hyaluronsäuren, sulfatierten GAGs und Wasser. In der Epidermis fanden sich Korrelationen des Wassergehaltes mit Hyaluronsäuren und sulfatierten GAGs, dagegen keine Korrelationen mit sulfatierten GAGs in der Dermis (Oh et al., 2011). Diese Erkenntnisse könnten einen Hinweis darauf geben, wo genau in der Haut die Natriumspeicherung lokalisiert ist und ob neben der osmotisch inaktiven Speicherung ein Teil osmotisch aktiv gespeichert wird. Weitere Untersuchungen der menschlichen Haut im Kontext mit dem Gehalt an Proteoglykanen und Natrium wären daher wünschenswert.

Das gemessene Natriumsignal der Haut in der Baseline-Untersuchung unserer PHA-Kohorte unterschied sich signifikant gegenüber der Hypertoniker- und der gesunden Kontrollgruppe (PHA vs. HC $P=0,01$; PHA vs. EH $P=0,002$). Die menschliche Haut wurde damit als relevanter Ort der Natriumakkumulation sichtbar gemacht. In der Follow-up-Untersuchung maß die rSSI der Haut eine Abnahme von $0,29\pm 0,07$ auf $0,20\pm 0,03$ mit einer Signifikanz von $P=0,028$. Vergleich man die rSSI der Haut in der PHA-FUP-Kohorte von $0,20\pm 0,03$ mit der rSSI der BL-HC von $0,21\pm 0,06$ zeigte sich, dass die Natriumsignale der Haut nach der Therapie des PHA sogar im Bereich der gesunden Gruppe lagen.

Betrachtete man die Serumnatriumwerte parallel dazu, zeigte sich, dass im Gegensatz zur Natriumsignalabnahme in der Haut keinerlei Veränderungen diesbezüglich stattgefunden haben und der Wert nahezu konstant geblieben ist (PHA-BL $142\pm 2,34$ mmol/l vs. PHA-FUP $142\pm 1,03$ mmol/l; $P=0,891$). Somit spielen sich die Veränderungen unter Therapie wahrscheinlich alle außerhalb des Serums ab.

Im Kontext der wasserfreien Natriumspeicherung der Haut konnten wir nur einen geringen Trend hin zur Gewichtsabnahme in der Follow-up-Untersuchung der PHA-Patienten verzeichnen, was eine osmotisch aktive Natriumspeicherung unwahrscheinlich macht (PHA-BL 96 ± 26 kg vs. PHA-FUP 95 ± 24 kg; $P=0,596$). Würde man von einer osmotisch aktiven Speicherung ausgehen, müssten deutlich messbare Gewichtsveränderungen durch den Natrium- und Volumen-

also Wasserverlust erkennbar sein. Koop et al. sahen die Haut als Ort der wassergebundenen Speicherung für Natrium an (Kopp et al., 2012).

Auch die Natriumsignalintensitätsabnahme des Skelettmuskels in der Follow-up-Untersuchung der PHA-Patienten fand nur mit dem Trend zur Gewichtsabnahme statt, obwohl die Natriumsignale Werte der gesunden Vergleichsgruppe annahm (rSSI BL-HC $0,14 \pm 0,01$; PHA-FUP $0,14 \pm 0,02$). Diese Tatsache lässt wieder an eine nicht wassergebundene Speicherung des Natriums denken und unsere Ergebnisse unterstreichen so die Hypothese einer osmotisch inaktiven Natriumspeicherung im Muskelgewebe. Um diese These aber noch weiter zu untermauern, müssten Nachuntersuchungen zu festen späteren Zeitpunkten erfolgen, um eine eventuelle weitere Gewichtsabnahme der PHA-Patienten aufzuzeigen oder auszuschließen.

Was in diesem Zusammenhang auffiel, ist, dass ein signifikanter Unterschied des Gewichts ($P=0,015$) schon zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung zwischen den Gruppen PHA und HC bestand. Ob dieses Mehr an Gewicht gebundenes Wasser ist, was gegen eine osmotisch inaktive Speicherung spräche oder ein Mehr an Körperfett (Lastra et al., 2008), dazu kann in dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden. Um diese Frage zu beantworten, müsste eine Körperkompositionsanalyse durchgeführt werden (siehe auch Kap. 4.3.)

Titze et al. stellen die These auf, dass das Bindegewebe als Reservoir für die osmotisch inaktive Natriumspeicherung dienen könnte. Dieses Gewebe würde durch die Menopause beeinflusst, denn Frauen weisen erst nach der weiblichen Menopause eine ähnliche Inzidenz des salzsensitiven Hypertonus auf wie Männer. Um dies zu überprüfen, unterzogen sie Ratten einer Ovariectomie. Über Trocknungs- und Einäscherungsmethoden stellte sich heraus, dass Tieren ohne Ovarien die Fähigkeit an osmotisch inaktiver Natriumspeicherung der Haut fehlte und dieser Status sie zu einem volumenempfindlichen Blutdruckanstieg prädisponierte. Die Schlussfolgerung der Untersucher lautete, dass das Gewebe bei vorhandener Natriumspeicherfähigkeit überschüssiges Natrium abfängt und dieses so nicht zu einem erhöhten Volumen und dadurch nicht zu einem

Blutdruckanstieg führt. So könnte ein Hypertonus bis zu einem gewissen Sättigungsgrades des Gewebes verhindert werden. Die beeinträchtigte Kapazität für die osmotisch inaktive Natriumspeicherung konnte ihnen folgernd einen alternativen oder zusätzlichen Faktor darstellen, der zur salzempfindlichen Blutdruckerhöhung nach der Menopause beiträgt (Titze et al., 2003). Unsere Fallzahl war zu klein, um eine Geschlechterdifferenzierung vor- und nach der Menopause vorzunehmen, so dass diese Arbeit keine Stellung zu hormonellen Zusammenhängen der Natriumspeicherfähigkeit der Gewebe geben kann.

Diese Arbeit kann aufgrund der dargelegten Ergebnisse keinen definitiven Standpunkt zur wasserfreien oder -gebundenen Natriumspeicherung beziehen. Der derzeitige Forschungsstand führt aber klar in die Richtung einer wasserfreien Natriumspeicherung.

4.3 Weitere wissenschaftliche Annahmen

Aldosteron und Gewicht

Auffallend in unseren Ergebnissen war das höhere Gewicht der PHA-Patienten ($95,9 \pm 22,2$ kg) im Vergleich zu den EH-Patienten ($78,6 \pm 13,4$ kg; $P=0,015$) und der Kontrollgruppe (HC $76,3 \pm 9,5$ kg; $P=0,015$). Diskutiert wurde der Zusammenhang von Gewicht und Aldosteron auch im Tierexperiment (Lastra et al., 2008). Es stellte sich heraus, dass Aldosteron durch eine erhöhte NADPH-(=Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, ein Koenzym vieler Stoffwechselforgänge im Körper) Oxidaseaktivität eine Insulinresistenz im Skelettmuskel hervorruft.

Dieser Zustand könnte ein Ansatz dafür sein, den signifikanten Gewichtsunterschied unserer untersuchten Gruppen zu erklären. Durch die hohen gemessenen Aldosteronwerte im Serum unserer PHA-Patienten von 282 ± 192 ng/l, im Vergleich zu den Werten der HC von 52 ± 19 ng/l könnte es zu einer verstärkten Insulinresistenz der Zielzellen kommen. Das Ansprechen des Körpers auf Insulin ist gesenkt und kompensatorisch wird mehr Insulin aus dem

Pankreas produziert, sodass dies letztendlich in einer Hyperinsulinämie mündet. Dieser Zustand hat verschiedenste Auswirkungen auf den Lipid-, Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel des Körpers. Unter anderem führt dies durch eine Hemmung der Lipolyse und eine verstärkte Aufnahme von Glucose in die Zellen zu einer Gewichtszunahme. Aus diesem pathophysiologischen Weg könnte schließlich das signifikant höhere Körpergewicht der PHA-Patienten herrühren.

Auch der Hba1c zeigte in unseren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Durch das vermehrt anfallende Insulin könnte verstärkt Glucose in die Zellen aufgenommen werden, der Blutzucker hält sich dadurch im Normbereich und der Langzeitwert des Hba1cs bleibt vorerst unbeeinflusst.

Im Tierexperiment wurde weiter gezeigt, dass die Gabe von niedrigdosiertem Spironolacton zwar nicht den Blutdruck senkte, aber dafür die Insulinsensitivität des Körpers verbesserte (durch Reduzierung der NADPH-Oxidaseaktivität) (Lastra et al., 2008). Diese Aussage steht im Einklang mit unseren Follow-up Ergebnissen. Wir konnten unter Therapie der PHA-Patienten einen Trend zur Gewichtsabnahme zeigen, obwohl wir von einer wasserfreien Speicherung ausgehen. Beim dabei verlorenen Gewicht müsste es sich demnach um Körperfett handeln. In einer Körperkompositionsanalyse, die zum Zeitpunkt der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung durchgeführt werden müsste, könnten sich diese Annahmen testen lassen und wären so ein interessanter Gegenstand zukünftiger Studien.

Veränderungen des Blutdrucks auf molekularer Ebene

Die molekularen Grundlagen des Natriumhaushaltes des Körpers sind Gegenstand intensiver Forschung. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ganz verschiedene Mechanismen wesentliche bestimmende Faktoren der Volumen- und Blutdruckhämöostase sind. Die im Zusammenhang mit der Thematik dieser Arbeit bedeutsamsten Mechanismen sind nachfolgend näher dargestellt.

Natrium und Hypertonus

Das Endothel des Gefäßes trennt den intravasalen Raum von den übrigen Schichten der Gefäßwand. Es dient unter anderem als Diffusionsbarriere und als Regulator der Gefäßweite durch Stickstoffmonoxidproduktion. Stickstoffmonoxid (= NO) führt über verschiedenste Mechanismen zur Vasodilatation (= Erschlaffung der Gefäßmuskulatur). Die apikale Oberfläche des Endothels ist mit einer ca. 500 nm dicken Glykokalyx (= Schicht), die negativ geladen ist, ausgestattet. Sie besteht unter anderem aus Glykolipiden mit nach außen ragenden Zuckerketten. Diese sorgt für die Bindung von Wachstumsfaktoren und Enzymen und ist durch diese selektive Durchlässigkeit verantwortlich für das Geschehen im Gefäß selbst (Behrends, 2010, S. 147) (Lüllmann-Rauch, 2009, S. 10,244–245). Bekannt ist, dass Faktoren wie Fettstoffwechselstörungen oder Entzündungsvorgänge das Endothel aktivieren, was drastische Veränderungen der endothelialen Eigenschaften zur Folge hat. Diese wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet. Eine abnehmende NO-Produktion per se ist ein Charakteristikum der endothelialen Dysfunktion und führt zu einem erhöhten Gefäßwiderstand durch den Verlust der Vasodilatation. Das Endothel verliert seine schützenden Eigenschaften und begünstigt dadurch die Entstehung von Atherosklerose, u. a. durch Freisetzung von Chemokinen. Die Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung der Arterienwand, bei der es zur Ansammlung von fettspeichernden Makrophagen (Schaumzellen), sowie zur Bildung kollagenreicher Bindegewebematrix kommt (atherosklerotischer Plaque). Die endotheliale Dysfunktion ist damit ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wie den Herztod (Schmidt, Lang & Heckmann, 2011, S. 604).

Experimentell wurde beobachtet, dass die Steifheit des Endothels bei einer Natriumkonzentration von <135 mmol/l unbeeinträchtigt bleibt, aber bei einer Konzentration bis 145 mmol/l innerhalb von Minuten stark ansteigt. In salz- und aldosteronhaltigen Nährmedien fand man dabei den NO-Gehalt herabgesetzt, ohne hinzugesetztes Aldosteron in der Nährlösung wurde diese Reaktion interessanterweise verhindert (Oberleithner et al., 2007). Andere

Forschungsgruppen fanden, dass ein Anstieg der Salzkonzentration von 5 mmol/l, (von 137 mmol/l auf 142 mmol/l) die Produktion von NO um 25 % abfallen lässt, ein Anstieg um 20 mmol sogar um 70 % (Li et al., 2009).

Es scheint also, dass Veränderungen der Kochsalzaufnahme über die Nahrung die Endothelfunktion und damit den Tonus der Gefäßwände beeinflussen. Bei abnehmender NO-Produktion zeigte sich schließlich ein inverser Blutdruckanstieg (Fujiwara et al., 2000).

Oberleithner et al. konnten zeigen, dass die Glykokalyx eine Pufferfunktion für überschüssiges Natrium besitzt und Natrium selbst aber auch zur Zerstörung der Glykokalyx führt. Dadurch konnte das Natrium in die Endothelzelle eindringen. Ein Anstieg der Natriumkonzentration von 135 mmol/l auf 150 mmol/l veranlasste dabei die Endothelzellen zur Natriumaufnahme. Vor allem durch den Verlust des Heparansulfats schrumpfte die Glykokalyx um 50 % und wurde um 130 % steifer. Dies führte zur Instabilität und über die endotheliale Dysfunktion und die wegfallende Vasodilatation schließlich zum Hypertonus. Spironolacton arbeitete diesen negativen Effekten und Folgen entgegen (Oberleithner et al., 2011).

Spironolacton konnte auch den Prozessen des durch Aldosteron getriggerten „stiff endothelial cell syndrome“ (= endotheliale Dysfunktion und hochregulierte ENaCs) entgegenwirken. Es reduzierte unter anderem die Expression der ENaC-mRNA. Der ENaC selbst supprimierte die NO-Synthese und so wurde unter der Therapie die NO-Produktion um bis zu 50 % gesteigert (Drüppel et al., 2013).

Alle unsere drei Studiengruppen hatten normonatriämische Serumwerte im Bereich von 140-142 mmol/l (Referenzbereich 135 -145 mmol/l), wobei der höchste Wert den PHA-Patienten zuzuordnen war. Wieviel Natrium die einzelnen Personen zum Zeitpunkt der Untersuchungen mit der Nahrung aufgenommen haben, wurde von uns nicht erfasst. Dazu müsste man Nahrung mit fest definierten Natriummengen zur Verfügung stellen und in festgelegten Abständen die Natriumkonzentration im Serum, sowie den Blutdruck messen. Die endotheliale Dysfunktion müsste man über die Abnahme der endothelvermittelten Vasodilatation mithilfe plethysmographischer Verfahren

oder speziellen Ultraschalltechniken ermitteln. Die wohl einfachste präventive Maßnahme um der Zerstörung der Glykokalyx entgegenzuwirken, wäre die Senkung der täglichen Salzaufnahme mit der Nahrung. Dadurch könnte die Entwicklung der endothelialen Dysfunktion verhindert werden und die Gefäßwände so geschont werden. Der gefäßprotective Effekt der Mineralokortikoidrezeptorantagonisten sollte weiterhin therapeutisch genutzt werden.

Aldosteron und Hypertonus

Mc Curley et al. berichteten, dass der Mineralokortikoidrezeptor auch außerhalb der Niere eine Wirkungsstätte hat. Die Autoren vertraten den Standpunkt, dass ein funktionaler Mineralokortikoidrezeptor in glatten Gefäßmuskeln aktiv ist und dass der durch diesen Rezeptor erhöhte vaskuläre Tonus direkt an der Entstehung eines Hypertonus beteiligt ist (McCurley et al., 2012). Dies stellt einen Ansatz dar, um die pathophysiologischen Auswirkungen des Überschusses an Aldosteron bei PHA-Patienten, die damit verbundene systemische Wirkung und den oft doch beträchtlich gesteigerten Hypertonus der PHA-Patienten zu erklären.

Die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$, die wie in der Einleitung erörtert durch Aldosteron induziert wird, wird durch eine weitere Kinase moduliert (Jaitovich & Bertorello, 2010). Es handelt sich dabei um die salzinduzierbare Kinase 1. Bei zu hohen intrazellulären Natriumwerten aktivierte sie die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$, die Natrium aus dem Zytosol entfernt. Damit steuerte diese Kinase teilweise den aktiven Natriumtransport der einzelnen Zellen. Es gab auch davon unabhängige Effekte der salz-induzierbaren Kinase 1, wie die Modulation der Aktivität des Angiotensins, welches wiederum auch die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ und damit den Blutdruck mitregulierte. Die salzinduzierbare Kinase 1 scheint also eine Art Zwischenstellung in der Entwicklung des Bluthochdrucks zu besitzen und könnte auch im Falle unserer PHA-Patienten durch den erhöhten Natriumgehalt der Gewebe eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Hypertonie spielen.

Immunsystem und Hypertonus

Im Fokus der Überlegungen steht das Immunsystem als ein Regler der Volumen- und Blutdruckhomöostase. Machnik et al. zeigten in ihrem Tierexperiment, dass eine kochsalzreiche Kost bei Ratten zur Natriumakkumulation in der Haut führte, was wiederum zu einer erhöhten Dichte und Hyperplasie des lymphkapillären Netzwerks führte. Dies geschah durch Proteine im Phagozytensystem (= spezielle weiße Blutkörperchen zur Abwehr), die in das Interstitium (= Zwischenraum) der Haut infiltrierten. Dadurch stimulierten sie die Sekretion des Wachstumsfaktors VEGF (= vascular endothelial growth factor). Dieser ist bekannt durch seine entscheidende Rolle in der Endothelproliferation. Durch die Aktivierung kam es in diesem Kontext zur vermehrten Volumenretention und zur Blutdruckerhöhung. Sie identifizierten damit das VEGF-Gen als osmosensitives, eine Hypertonie begünstigendes Gen, das in engem Zusammenhang mit salzinduzierter Hypertonie steht (Machnik et al., 2009).

Eine andere Arbeit (Titze & Machnik, 2010) identifizierte subkutane Gewebsmakrophagen als Regulatoren des Blutdrucks. Diese exprimierten das „transcription factor tonicity enhancer binding protein“ als Reaktion auf einen durch Natrium vermittelten osmotischen Stress. Durch dieses Protein wurde der VEGF gehemmt. Dieser regulierte unter anderem auch die Bildung der Lymphe und stimulierte die endotheliale Stickoxidproduktion. Die Autoren schätzten diesen Weg als so bedeutsam ein, dass sie postulierten, die Blutdruckhomöostase des Körpers könne nicht ohne das subkutane, also extrarenale, Geschehen aufrechterhalten werden.

Aus den dargelegten Forschungsergebnissen ergibt sich, dass auf molekularer Ebene erste Mechanismen erkannt sind, die das filigrane Zusammenspiel der Regulationen rund um die Blutdruck- und Natriumspiegel im Körper verständlicher machen.

Veränderungen in der Haut als Folge einer Natriumanreicherung

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass die Haut bei Patienten mit PHA, neben dem Skelettmuskel als zusätzlicher und relevanter Speicher für Natrium im Körper dient. Die Thematik wurde auch im Rahmen dermatologischer Erkrankungen aufgefasst (Kopp et al., 2016). Man beobachtete, dass die sklerosierte Haut von Patienten mit systemischer Sklerose einen erhöhten Natriumgehalt aufwies. Dieser erhöhte Gehalt wurde in der ^{23}Na -MRT gemessen und war mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden.

Ein Einfluss auf die mikrobielle Barriere der Haut durch Natriumanreicherungen wird ebenfalls diskutiert (Jantsch et al., 2015). In entzündeter Haut zeigte sich ein erhöhtes Natriumsignal, wodurch die Aktivierung von Makrophagen gefördert und die mikrobielle Abwehrbarriere der Haut verbessert wurde. Eine salzreiche Kost erzielte vergleichbare Effekte. Interessant ist, dass es wie oben beschrieben, auch im Kontext des dysfunktionalen Endothels zur Aktivierung von Makrophagen und Förderung der Atherosklerose kommt.

Auch das Alter scheint eine Rolle bei der Natriumanreicherung der Haut zu spielen. Mittels 7 Tesla ^{23}Na -MRT ließ sich eine stärkere Natriumanreicherung in der Haut mit zunehmendem Alter nachweisen (Linz et al., 2014). Wenn nach jahrzehntelanger Anreicherung des Natriums in der Haut ein Sättigungseffekt erreicht wird und dort die Speicherfähigkeit und Pufferwirkung abnimmt, könnte Natrium dann besonders volumen- und blutdruckrelevant werden. Dies wäre konsistent mit der Beobachtung, dass die arterielle Hypertonie deutlich gehäuft in der älteren Bevölkerung auftritt.

Hofmeister et al. untersuchten die energetischen Effekte von Natrium und Kalium in der Haut. Dazu bildeten sie drei theoretische Modelle. Die verschiedenen Schichten der Epidermis und die extrazelluläre Matrix stellten dabei jeweils unterschiedlich geeignete Lösungsmittel für Natrium dar. Aufgrund der Ergebnisse ihrer Simulationen schlossen sie auf einen aktiven Transportmechanismus in der Haut, da sich die energetischen Zustände in allen Modellen änderten. Sie schlussfolgerten, dass die Haut ein wichtiger Ort für die extrarenale Regulation der Natriumhomöostase sein muss. Die Autoren

schrrieben der Haut dabei eine der Niere vergleichbare regulatorische Rolle zu. Die Lymphkapillaren der Haut könnten wie der Ureter der Niere als Drainagesystem funktionieren. Würde man in genetisch veränderten Tierhäuten den Verlust von Elektrolyttransportern und Matrixkomponenten induzieren, könnte man über diese Untersuchungen die Existenz eines nierenähnlichen Systems in der Haut aufdecken (Hofmeister, Perisic & Titze, 2015).

4.4 Was ist neu?

Die ^{23}Na -MRT wurde eingesetzt um die Natriumanreicherung im Skelettmuskel und in der Haut bei PHA-Patienten verglichen mit EH-Patienten und HC-Probanden zu zeigen. Wir wiesen ein signifikant höheres Natriumsignal im Skelettmuskel und in der Haut bei PHA-Patienten verglichen mit der Hypertonikergruppe und der gesunden Kontrollgruppe nach. Es gelang erstmals, eine detaillierte Natriummessung in der Haut von Hypertonikern durchzuführen. In früheren Untersuchungen war es technisch nicht möglich gewesen, eine Differenzierung des Natriumgehaltes zwischen subkutanem Gewebe und kutanem Gewebe zu treffen (Kopp et al., 2011). Um die Messungen präzise durchzuführen, ist eine hohe räumliche Auflösung erforderlich, um den störenden Einfluss des subkutanen Gewebes auf das kutane Natriumsignal zu minimieren. Mit einer Natriumhautsequenz in der MRT von 1,3 mm Schichtdicke, die parallel zur Haut verlief, konnten wir im Gegensatz zu den Untersuchungen von Kopp et al., die mit einer Sequenz von 3 mm maßen, Störeinflüsse deutlich senken.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Natriumwerte der Haut dürfen deshalb als deutlich präziser angesehen werden. Dies könnte der Grund dafür sein, dass wir den signifikanten Unterschied zwischen den Natriumhautwerten der PHA-Patienten und HC-Probanden erstmals quantifizieren konnten ($P=0,014$). Die Abnahme der Natriumsignalintensität der Haut in der Follow-up-Untersuchung durch die eingeleiteten Therapien zeigte ebenfalls im Verlauf signifikante Unterschiede ($P=0,028$) und somit die gute Änderungssensitivität unseres Messsystems auf.

4.5 Stärken und Limitationen der Studie

Die zahlenmäßig größte Gruppenstärke der Hypertoniker kam unter anderem dadurch zustande, dass vermeintlich gesunde Probanden oftmals einen vorher unbekanntem Hypertonus hatten, den wir durch unsere Untersuchungen aufdeckten und erstdiagnostizierten.

Die Gruppe der PHA-Patienten wurde über die endokrinologische Abteilung rekrutiert, deren Einzugsgebiet weit über regionale Grenzen reicht. Da der PHA aber ein seltenes Krankheitsbild darstellt, war es uns trotz des großen Einzugsgebietes nur möglich, eine kleine Anzahl an Patienten zu rekrutieren.

Die Gruppe der HC-Probanden wurde zufällig aus der Bevölkerungspopulation gewählt. Wir versuchten diese Kontrollgruppe in einer der PHA-Kohorte dem Alter und Geschlecht ähnlichen Konstellation zu rekrutieren. Da das Durchschnittsalter bei 54,3 Lebensjahren lag, war es nicht einfach, geeignete Kandidaten ohne kardiale Vorerkrankungen und/oder ohne Begleitmedikation zu finden. Die Rekrutierung erfolgte kontinuierlich durch die gleiche Person.

Die jeweiligen Gruppengrößen waren zu klein, um Subgruppenanalysen bezüglich einer Alters- oder Geschlechtsdifferenz durchzuführen (siehe dazu Kap. 3.4.2). Somit wäre es günstig, unsere Ergebnisse mit stärkeren Gruppengrößen und verschiedenen Altersgruppen extern zu validieren. Dies ist jedoch komplex, da der Blutdruck der PHA-Patienten sofort nach der Erstdiagnose medikamentös eingestellt werden muss und diese Patienten dann für weitere Untersuchungen aufgrund der Vorbehandlung mit einem MR-Antagonisten nicht mehr zur Verfügung stehen.

Generell kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch weitere, nicht dokumentierte Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden (residual confounding). Ein limitierender Faktor der MRT-Untersuchung war die hohe notwendige Patientencompliance, bedingt durch die lange Messdauer und das Stillliegen des Patienten. Andere Faktoren, die eine MRT-Untersuchung ausschließen, sind im Körper verbaute Metallimplantate, Herzschrittmacher, implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren, Cochlea-Implantate, Tattoos und Patienten, die unter Klaustrophobie leiden.

Die Messung des Musculus triceps surae stellte nur eine Stichprobenmessung dar, so dass keine weiterführenden Aussagen zur (muskulären) Repräsentativität gemacht werden konnten. Allerdings fanden wir auch keinen Grund zur Annahme, dass die Natriumspeicherung im Rest des muskulären Systems abweichend im Vergleich zum gewählten Beispielmuskel verläuft. Ebenso stellte

die selektive Vermessung der Haut der Wade nur eine Stichprobe dar. Die Haut weist an unterschiedlichen Stellen des Körpers eine sehr unterschiedliche Dicke auf, z.B. plantare verglichen mit periorbitaler Haut. Zusätzlich verändert sich die Haut im Alter physiologisch und wird dünner. Ferner gibt es generelle Geschlechtsunterschiede im Hinblick auf die Beschaffenheit der Haut. Diese Aspekte konnten in unseren Messungen aufgrund der kleinen Stichprobengröße gleichfalls keine Berücksichtigung finden.

Unsere nachgewiesenermaßen hohe rSSI in der PHA-Kohorte könnte theoretisch auch durch eine Veränderung der transversalen Relaxationszeit bedingt sein. Die Echozeit von 2,01 ms erkennt nur einen Teil der T2-Relaxationszeit im Gewebe (T2s), da die Spinrelaxationszeit von Natrium im Rahmen von 0,5-4 ms und von 12-32 ms liegt. Bei Veränderungen des Bindungszustands des Natriums, z.B. bei Bindung an Proteoglykane, kann daraus eine kürzere Relaxationszeit resultieren und sich als falsch niedriges Natriumsignal präsentieren. Es bedarf weiterer Verbesserungen in der MRT-Methodik, bis die Natriummessung Anwendung in der klinischen Routine finden kann. So wäre eine genauere Darstellung des Speicherortes des Natriums im Gewebe wünschenswert, insbesondere bezüglich extra- oder intrazellulärer Speicherung. Bisher ist dies aussagekräftig nur durch Einsatz chemischer Reagenzien möglich, die einen Natriumshift bewirken. Da diese Substanzen aber toxisch sind, schließt dies eine Anwendung am Menschen gänzlich aus. Bottomley et al. beschrieben zutreffend, dass es mittels einer MRT-Untersuchung nicht möglich ist, eine Aussage zu treffen, ob sich Natrium intra- oder extrazellulär befindet, da beide Zustände dieselbe T2 Relaxationszeit aufweisen (Bottomley, 2016). Hierzu gibt es bereits erste Ansätze. Weber et al. untersuchten eine Gruppe von Patienten mit muskulären Erkrankungen und gehen davon aus, dass die ²³Na-MRT-Methodik die intrazellulären Veränderungen widerspiegelt, da sie eine Korrelation der Zunahme der Natriumsignalintensität und der Membrandepolarisation ($r=0,92$) feststellten (Weber et al., 2006).

5 Zusammenfassung

Der arterielle Hypertonus und seine Folgen sind führende Todesursache in der westlichen Bevölkerung. Daher ist es in jeder Hinsicht lohnenswert, sich näher mit dem Krankheitsbild und dessen Pathogenese zu befassen, um daraus letztendlich bessere Therapieoptionen entwickeln zu können. Neben bereits bekannten Ursachen einer arteriellen Hypertonie, ist die Pathogenese bei einem Großteil der Patienten unbekannt. In der vorliegenden Arbeit stand die Arbeitshypothese im Fokus, dass Natrium eine Schlüsselrolle im Pathomechanismus der arteriellen Hypertonie zukommen könnte. Gleichfalls sollten Speicherorgane für Natrium im Körper auffindig gemacht werden und eine Beeinflussbarkeit dieser Speicher durch eine gezielte Therapie gezeigt werden. Die rSSI von Skelettmuskel und Haut zweier verschiedener Patientengruppen und einer Kontrollgruppe wurden mittels ^{23}Na -MRT bestimmt.

Die Ergebnisse der ^{23}Na -MRT-Messungen bestätigten Voruntersuchungen, dass Natrium nichtinvasiv gemessen und auch in den Geweben Skelettmuskel und Haut quantifiziert werden kann. Ebenso wurde eine medikamentöse Beeinflussung dieser Speicher mit einem MR-Antagonisten gezeigt.

Die Messungen am Skelettmuskel zeigten, dass PHA-Patienten verglichen mit EH-Patienten und HC-Probanden ein erhöhtes muskuläres Natriumsignal aufweisen. Dies bestätigt die Ergebnisse von Voruntersuchungen, wonach Natrium beim PHA im Muskelgewebe gespeichert ist, und zwar unabhängig vom Serumnatriumwert.

Die Hautmessungen zeigten, dass die Natriumsignale der Haut der PHA-Patienten im Gegensatz zu HC-Probanden und EH-Patienten erhöht sind. Dieser Zustand wurde bisher zwar vermutet, aber ist noch nicht beschrieben. Er lässt in der Zusammenschau das Fazit zu, dass die Haut des Menschen als zusätzliches und wichtiges Organ der Natriumspeicherung dient.

Die Erkenntnisse der Follow-up-Untersuchung machten ein Auswaschen des Natriums aus beiden Geweben, Skelettmuskel und Haut, durch die spezielle Therapie mit einem MR-Antagonisten sichtbar. Parallel dazu fand eine

signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks statt. Dies sollte der primäre Ansatzpunkt in der Verbesserung der Versorgung der Patienten mit PHA sein und untersucht werden, ob die Dauer der Einnahme oder eine eventuell zu erreichende Zieldosis eines MR-Antagonisten prognostisch beste Ergebnisse liefert.

Die gewonnenen Erkenntnisse können und sollen in der Zukunft als möglicher Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen der Thematik dienen, so dass letztendlich der Patient direkt davon profitiert.

Perspektive

Unsere Ergebnisse sind nützlich für die Weiterentwicklung der Thematik rund um die pathophysiologische Rolle des Natriums im menschlichen Körper. Eine nichtinvasive Messung von Natriumansammlungen im Skelettmuskel, sowie in der Haut könnte in Zukunft invasive Maßnahmen zur Diagnostik ergänzen oder gegebenenfalls ablösen.

Es ist sinnvoll, MRT-Sequenzen zu entwickeln, anhand derer man gebundenes von freiem Natrium differenzieren kann. So könnten in Zukunft genauere Aussagen über den Speicherort und den pathophysiologischen Hintergrund des Gewebesnatriums bezüglich extrazellulärer oder intrazellulärer Speicherung getroffen werden. Neue Erkenntnisse in diese Richtung haben viel Potential für das Verständnis des Volksleidens arterielle Hypertonie.

Einen weiteren Nutzen könnte es auch in der medikamentösen Therapie des PHA geben. Durch die Möglichkeit des longitudinalen Monitorings des Natriumgehaltes in der Langzeitbehandlung kann möglicherweise die Therapie effizienter überwacht werden, so dass langfristig die Prognose günstig beeinflusst werden könnte.

Im Hinblick auf die Gefahren und Langzeitfolgen erhöhten Salzkonsums könnten durch ein besseres Verständnis der Zusammenhänge fundierte Aussagen bezüglich allgemeiner Ernährungsempfehlungen in Präventivmaßnahmen

verankert werden. Dadurch könnte schließlich eine gesteigerte Lebensqualität des einzelnen Menschen resultieren.

6 Literatur

- Behrends, J. C. (2010). Physiologie: 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1 (8476), 307-310.
- Bottomley, P. A. (2016). Sodium mri in human heart: a review. *NMR Biomed*, 29 (2), 187-196.
- Constantinides, C. D., Gillen, J. S., Boada, F. E., Pomper, M. G. & Bottomley, P. A. (2000). Human skeletal muscle: sodium mr imaging and quantification-potential applications in exercise and disease. *Radiology*, 216 (2), 559-568.
- Cope, F. W. (1965). Nuclear magnetic resonance evidence for complexing of sodium ions in muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 54 (1), 225-227.
- Drüppel, V., Kusche-Vihrog, K., Grossmann, C., Gekle, M., Kasprzak, B., Brand, E., Pavenstädt, H., Oberleithner, H. & Kliche, K. (2013). Long-term application of the aldosterone antagonist spironolactone prevents stiff endothelial cell syndrome. *FASEB J*, 27 (9), 3652-3659.
- Esser, U. (2013). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. / Deutsche Hochdruckliga e.V. (2014) ESC Pocket Guidelines. Management der Arteriellen Hypertonie, Version 2013. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald
Kurzfassung der "ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension" *European Heart Journal* (2013) 34: 2159-2219
- Farber J.S. & Schubert M. (1957). The binding of cations by chondroitin sulfate. *J Clin Invest*, 36 (12), 1715-1722.
- Fujiwara, N., Osanai, T., Kamada, T., Katoh, T., Takahashi, K. & Okumura, K. (2000). Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation*, 101 (8), 856-861.

- Gekle, M., Wischmeyer, E., Gründer, S., Petersen, M. & Schwab, A. (Hrsg.). (2015). Taschenlehrbuch Physiologie (2., überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Granot, J. (1988). Sodium imaging of human body organs and extremities in vivo. *Radiology*, 167 (2), 547-550.
- Guder, G., Bauersachs, J., Frantz, S., Weismann, D., Allolio, B., Ertl, G., Angermann, C. E. & Stork, S. (2007). Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation*, 115 (13), 1754-1761.
- Hanukoglu, I., Boggula, V. R., Vaknine, H., Sharma, S., Kleyman, T. & Hanukoglu, A. (2017). Expression of epithelial sodium channel (enac) and cfr in the human epidermis and epidermal appendages. *Histochem Cell Biol*, 147 (6), 733-748.
- He, F. J., Li, J. & Macgregor, G. A. (2013). Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 346, f1325.
- Herold, G. (2014). Innere Medizin 2014: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.
- Hofmeister, L. H., Perisic, S. & Titze, J. (2015). Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? *Pflugers Arch*, 467 (3), 551-558.
- Ivanova, L. N., Archibasova, V. K. & Shterental', I. S. (1978). Natrii-deponiruiushchaia funktsiia kozhi u belykh krysh. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*, 64 (3), 358-363.
- Jaitovich, A. & Bertorello, A. M. (2010). Intracellular sodium sensing: sik1 network, hormone action and high blood pressure. *Biochim Biophys Acta*, 1802 (12), 1140-1149.
- Jantsch, J., Schatz, V., Friedrich, D., Schroder, A., Kopp, C., Siegert, I., Maronna, A., Wendelborn, D., Linz, P., Binger, K. J., Gebhardt, M., Heinig, M., Neubert, P., Fischer, F., Teufel, S., David, J.-P., Neufert, C., Cavallaro, A., Rakova, N.,

- Kuper, C., Beck, F.-X., Neuhofer, W., Muller, D. N., Schuler, G., Uder, M., Bogdan, C., Luft, F. C. & Titze, J. (2015). Cutaneous na⁺ storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell Metab*, 21 (3), 493-501.
- Kempner, W. (1946). Some effects of the rice diet treatment of kidney disease and hypertension. *Bull N Y Acad Med*, 22, 358-370.
- Kjeldsen, S. E., Narkiewicz, K., Burnier, M. & Oparil, S. (2017). The intersalt study and the complex relationship between salt intake and blood pressure. *Blood Press*, 26 (2), 65-66.
- Kopp, C., Beyer, C., Linz, P., Dahlmann, A., Hammon, M., Jantsch, J., Neubert, P., Rosenhauer, D., Muller, D. N., Cavallaro, A., Eckardt, K.-U., Schett, G., Luft, F. C., Uder, M., Distler, J. H. W. & Titze, J. (2016). Na⁺ deposition in the fibrotic skin of systemic sclerosis patients detected by ²³na-magnetic resonance imaging. *Rheumatology (Oxford)*.
- Kopp, C., Linz, P., Dahlmann, A., Hammon, M., Jantsch, J., Muller, D. N., Schmieder, R. E., Cavallaro, A., Eckardt, K.-U., Uder, M., Luft, F. C. & Titze, J. (2012). ²³na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*, 61 (3), 635-640.
- Kopp, C., Linz, P., Wachsmuth, L., Dahlmann, A., Horbach, T., Schofl, C., Renz, W., Santoro, D., Niendorf, T., Muller, D. N., Neining, M., Cavallaro, A., Eckardt, K.-U., Schmieder, R. E., Luft, F. C., Uder, M. & Titze, J. (2011). ²³na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension*, 59 (1), 167-172.
- Kusche-Vihrog, K., Sobczak, K., Bangel, N., Wilhelmi, M., Nechyporuk-Zloy, V., Schwab, A., Schillers, H. & Oberleithner, H. (2008). Aldosterone and amiloride alter enac abundance in vascular endothelium. *Pflugers Arch*, 455 (5), 849-857.
- Lastra, G., Whaley-Connell, A., Manrique, C., Habibi, J., Gutweiler, A. A., Appesh, L., Hayden, M. R., Wei, Y., Ferrario, C. & Sowers, J. R. (2008). Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and

- improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the tg(mren2)27 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295 (1), E110-6.
- Latscha, H. P. & Kazmaier, U. (2016). *Chemie für Biologen* (4. Auflage). Berlin: Springer Spektrum.
- Li, J., White, J., Guo, L., Zhao, X., Wang, J., Smart, E. J. & Li, X.-A. (2009). Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr*, 139 (3), 447-451.
- Lifton, R. P., Gharavi, A. G. & Geller, D. S. (2001). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, 104 (4), 545-556.
- Linz, P., Santoro, D., Renz, W., Rieger, J., Ruehle, A., Ruff, J., Deimling, M., Rakova, N., Muller, D. N., Luft, F. C., Titze, J. & Niendorf, T. (2014). Skin sodium measured with $(2)(3)\text{Na}$ mri at 7.0 T. *NMR Biomed*, 28 (1), 54-62.
- Lüllmann-Rauch, R. (2009). *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen* (3., vollst. überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- MacGregor, G. A., Markandu, N. D., Sagnella, G. A., Singer, D. R. & Cappuccio, F. P. (1989). Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet*, 2 (8674), 1244-1247.
- Machnik, A., Neuhofer, W., Jantsch, J., Dahlmann, A., Tammela, T., Machura, K., Park, J.-K., Beck, F.-X., Muller, D. N., Derer, W., Goss, J., Ziomber, A., Dietsch, P., Wagner, H., van Rooijen, N., Kurtz, A., Hilgers, K. F., Alitalo, K., Eckardt, K.-U., Luft, F. C., Kerjaschki, D. & Titze, J. (2009). Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-c-dependent buffering mechanism. *Nat Med*, 15 (5), 545-552.
- Mauro, T., Guitard, M., Behne, M., Oda, Y., Crumrine, D., Komuves, L., Rassner, U., Elias, P. M. & Hummler, E. (2002). The enac channel is required for normal epidermal differentiation. *J Invest Dermatol*, 118 (4), 589-594.
- McCurley, A., Pires, P. W., Bender, S. B., Aronovitz, M., Zhao, M. J., Metzger, D., Chambon, P., Hill, M. A., Dorrance, A. M., Mendelsohn, M. E. & Jaffe, I. Z. (2012). Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors. *Nat Med*, 18 (9), 1429-1433.

- Messaoudi, S., Azibani, F., Delcayre, C. & Jaisser, F. (2012). Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol*, 350 (2), 266-272.
- Mobasheri, A. (1998). Correlation between Na^+ , glycosaminoglycan and Na^+/K^+ pump density in the extracellular matrix of bovine articular cartilage. *Physiol Res*, 47 (1), 47-52.
- Mortimer, C. E., Müller, U. & Beck, J. (2015). *Chemie: Das Basiswissen der Chemie* (12., korr. und aktualisierte Aufl.). Stuttgart u.a.: Thieme.
- Mulatero, P., Stowasser, M., Loh, K.-C., Fardella, C. E., Gordon, R. D., Mosso, L., Gomez-Sanchez, C. E., Veglio, F. & Young, W. F., JR. (2004). Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (3), 1045-1050.
- Oberleithner, H., Peters, W., Kusche-Vihrog, K., Korte, S., Schillers, H., Kliche, K. & Oberleithner, K. (2011). Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflugers Arch*, 462 (4), 519-528.
- Oberleithner, H., Riethmüller, C., Schillers, H., Macgregor, G. A., Wardener, H. E. de & Hausberg, M. (2007). Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (41), 16281-16286.
- Oh, J.-H., Kim, Y. K., Jung, J.-Y., Shin, J.-e., Kim, K. H., Cho, K. H., Eun, H. C. & Chung, J. H. (2011). Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J Dermatol Sci*, 62 (3), 192-201.
- Ouwerkerk, R. (2007). Sodium magnetic resonance imaging: from research to clinical use. *J Am Coll Radiol*, 4 (10), 739-741.
- Ra, J. B., Hilal, S. K., Oh, C. H. & Mun, I. K. (1988). In vivo magnetic resonance imaging of sodium in the human body. *Magn Reson Med*, 7 (1), 11-22.
- Rassow, J. (2008). *Biochemie: 50 Tabellen* (2., aktualisierte Aufl.). Stuttgart: Thieme.

- Reuter, P. & Brand, K. (2004). Springer Lexikon Medizin: Mit Tabellen ; [80000 Stichwörter, 2400 Seiten mit 2800 vierfarbigen Abbildungen und Tabellen, ausführliche Essays zu Schwerpunktthemen, 50000 englische Übersetzungen ; Medizin zum Begreifen nah]. Berlin: Springer.
- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., Obarzanek, E., Conlin, P. R., Miller, E. R. 3., Simons-Morton, D. G., Karanja, N. & Lin, P. H. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (dash) diet. dash-sodium collaborative research group. *N Engl J Med*, 344 (1), 3-10.
- Sandstede, J. J., Pabst, T., Beer, M., Lipke, C., Baurle, K., Butter, F., Harre, K., Kenn, W., Voelker, W., Neubauer, S. & Hahn, D. (2001). Assessment of myocardial infarction in humans with (23)na mr imaging: comparison with cine mr imaging and delayed contrast enhancement. *Radiology*, 221 (1), 222-228.
- Schafflhuber, M., Volpi, N., Dahlmann, A., Hilgers, K. F., Maccari, F., Dietsch, P., Wagner, H., Luft, F. C., Eckardt, K.-U. & Titze, J. (2007). Mobilization of osmotically inactive na⁺ by growth and by dietary salt restriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292 (5), F1490-500.
- Schirpenbach, C., Segmiller, F., Diederich, S., Hahner, S., Lorenz, R., Rump, L. C., Seufert, J., Quinkler, M., Bidlingmaier, M., Beuschlein, F., Endres, S. & Reincke, M. (2009). The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the german conn registry. *Dtsch Arztebl Int*, 106 (18), 305-311.
- Schmidt, R. F., Lang, F. & Heckmann, M. (Hrsg.). (2011). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (31., überarb. und aktual. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Endokrines System. (2015). In M. Schünke, E. Schulte & U. Schumacher (Hrsg.), *Innere Organe* (4., überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- Organe des Atmungssystems und ihre Leitungsbahnen. (2015). In M. Schünke, E. Schulte & U. Schumacher (Hrsg.), *Innere Organe* (4., überarbeitete und erweiterte Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sharma, K., Haque, M., Guidry, R., Ueta, Y. & Teruyama, R. (2017). Effect of dietary salt intake on epithelial Na^+ channels (enac) in vasopressin magnocellular neurosecretory neurons in the rat supraoptic nucleus. *J Physiol*, 595 (17), 5857-5874.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A. (Hrsg.). (2012). *Taschenatlas Physiologie* (8., überarb. und erw. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Stolarz-Skrzypek, K., Kuznetsova, T., Thijs, L., Tikhonoff, V., Seidlerova, J., Richart, T., Jin, Y., Olszanecka, A., Malyutina, S., Casiglia, E., Filipovsky, J., Kawecka-Jaszcz, K., Nikitin, Y. & Staessen, J. A. (2011). Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*, 305 (17), 1777-1785.
- Titze, J., Bauer, K., Schafflhuber, M., Dietsch, P., Lang, R., Schwind, K. H., Luft, F. C., Eckardt, K.-U. & Hilgers, K. F. (2005). Internal sodium balance in doca-salt rats: a body composition study. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289 (4), F793-802.
- Titze, J., Lang, R., Ilies, C., Schwind, K. H., Kirsch, K. A., Dietsch, P., Luft, F. C. & Hilgers, K. F. (2003). Osmotically inactive skin Na^+ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 285 (6), F1108-17.
- Titze, J. & Machnik, A. (2010). Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19 (4), 385-392.
- Titze, J., Shakibaei, M., Schafflhuber, M., Schulze-Tanzil, G., Porst, M., Schwind, K. H., Dietsch, P. & Hilgers, K. F. (2004). Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na^+ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 287 (1), H203-8.
- Tuomilehto, J., Jousilahti, P., Rastenyte, D., Moltchanov, V., Tanskanen, A., Pietinen, P. & Nissinen, A. (2001). Urinary sodium excretion and

- cardiovascular mortality in finland: a prospective study. *Lancet*, 357 (9259), 848-851.
- Vollmer, W. M., Sacks, F. M. & Svetkey, L. P. (2001). New insights into the effects on blood pressure of diets low in salt and high in fruits and vegetables and low-fat dairy products. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2 (2), 71-74.
- Weber, M.-A., Nilles-Vallespin, S., Essig, M., Jurkat-Rott, K., Kauczor, H.-U. & Lehmann-Horn, F. (2006). Muscle Na^+ channelopathies: mri detects intracellular ^{23}Na accumulation during episodic weakness. *Neurology*, 67 (7), 1151-1158.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marincek, B. & Fröhlich, J. M. (2014). *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung ; mit 9 Tabellen (7., überarb. und erg. Aufl.)*. Berlin: Springer.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., Simone, G. de, Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, R. E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V. & Desormais, I. (2018). 2018 esc/esh guidelines for the management of arterial hypertension, kurzfassung pocket leitlinie: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of cardiology and the european society of hypertension. *J Hypertens*, 36 (10), 1-67.
- Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H.-W., Joffres, M., Kastarinen, M., Poulter, N., Primatesta, P., Rodriguez-Artalejo, F., Stegmayr, B., Thamm, M., Tuomilehto, J., Vanuzzo, D. & Vescio, F. (2003). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, canada, and the united states. *JAMA*, 289 (18), 2363-2369.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	<i>Windkessелеffekt der Aorta.....</i>	2
Abb. 2:	<i>Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....</i>	4
Abb. 3:	<i>Sitz der Macula densa.....</i>	8
Abb. 4:	<i>Rückresorption des Natriums in der Niere.....</i>	10
Abb. 5:	<i>Mechanismus der Aldosteronwirkung an Epithelzellen der Verbindungstubuli und am Sammelrohre der Niere....</i>	12
Abb. 6:	<i>Endstrecke der Entstehung der Hypertonie.....</i>	20
Abb. 7:	<i>Schematische Darstellung des Wasserstoffatoms.....</i>	24
Abb. 8:	<i>Magnetisches Moment des Wasserstoffprotons.....</i>	25
Abb. 9:	<i>Präzessionsbewegung durch Einfluss des äußeren Magnetfeldes B_0.....</i>	25
Abb. 10:	<i>Spinrotation und Verhalten im magnetischen Feld.....</i>	27
Abb. 11:	<i>T1-Relaxation.....</i>	28
Abb. 12:	<i>T2- und T2*-Relaxation</i>	29
Abb. 13:	<i>Workflow der MyStIC-Studie.....</i>	40
Abb. 14:	<i>Korrelation zwischen in der ^{23}Na-MRT gemessener Natriumsignalintensität (rSSI) und mittels Flammenabsorptionsspektrometrie gemessener Natriumkonzentration (mmol/l).....</i>	46
Abb. 15:	<i>Natriumsignalintensitäten (rSSI) der Wade im Gruppenvergleich.....</i>	51
Abb. 16:	<i>Querschnitt eines ^{23}Na-MRT Bildes der rechten Wade eines gesunden Probanden (HC) und eines PHA-Patienten.....</i>	52
Abb. 17:	<i>Die regions of interest weiß markiert.....</i>	53

Abb. 18:	<i>Natriumsignalintensitäten (rSSI) der Haut im Gruppenvergleich.....</i>	54
Abb. 19:	<i>Körpergewicht der drei Gruppen im Vergleich.....</i>	56
Abb. 20:	<i>Natriumsignalintensitäten (rSSI) der Wade der PHA-Kohorte in den Untersuchungen zu Baseline und Nachbeobachtung, sowie verglichen die rSSI der gesunden Kontrollgruppe (HC) zur Baseline.....</i>	62
Abb. 21:	<i>Natriumsignalintensitäten (rSSI) der Haut der PHA-Kohorte in den Untersuchungen zu Baseline und Nachbeobachtung, sowie verglichen die rSSI der gesunden Kontrollgruppe (HC) zur Baseline.....</i>	63
Abb. 22:	<i>Aufbau der Basallamina.....</i>	73

Mit Quellen gekennzeichnete Abbildungen und Teilabbildungen wurden alle unter Berücksichtigung des § 60c UrhWissG für nicht kommerzielle wissenschaftliche Arbeiten verwendet.

Die Verwendung aller Abbildungen und Teilabbildungen wurde bei den betreffenden Verlagshäusern, Rechteinhabern bzw. Rechteportalen angemerkt. Falls daraufhin Lizenznummern vergeben wurden, wurden diese unter den entsprechenden Abbildungen vermerkt.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	<i>Einflussfaktoren auf Hormone, die den Wasser- und Elektrolythaushalt regulieren.....</i>	7
Tab. 2:	<i>Stadieneinteilung der arteriellen Hypertonie.....</i>	14
Tab. 3:	<i>Definition der arteriellen Hypertonie durch unterschiedliche Blutdruckwerte.....</i>	15
Tab. 4:	<i>Während der Baseline Untersuchung erhobene Parameter der drei Gruppen.....</i>	48
Tab. 5:	<i>Assoziation von Alter und BMI mit rSSI an Haut und Wade (lineare Regressionsanalyse mit Bestimmtheitsmaß R^2).....</i>	57
Tab. 6:	<i>Erhobene Parameter der PHA Kohorte in den Untersuchungen zur Baseline und Nachbeobachtung.....</i>	60

Mit Quellen gekennzeichnete Tabellen wurden alle unter Berücksichtigung des § 60c UrhWissG für nicht kommerzielle wissenschaftliche Arbeiten verwendet.

Die Verwendung aller Tabellen wurde bei den betreffenden Verlagshäusern, Rechteinhabern bzw. Rechteportalen angemerkt. Falls daraufhin Lizenznummern vergeben wurden, wurden diese über den entsprechenden Tabellen vermerkt.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ACE:	Angiotensin-Converting-Enzym
ADH:	Antidiuretisches Hormon = Vasopressin
ANG:	Angiotensin
ANP:	atriales natriuretische Peptid
BL:	Baseline-Untersuchung
BMI:	Body-Mass-Index
DZHI:	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz (in Würzburg)
EH:	Essentielle Hypertoniker
EKG:	Elektrokardiogramm
ENaC:	epithelialer Natriumkanal
FUP:	Follow-up-Untersuchung
GAG:	Glykosaminoglykan
H ⁺ :	Wasserstoffion
HbA1c:	glykiertes Hämoglobin (Blutzuckergedächtnis)
HC:	healthy controls
K ⁺ :	Kaliumion
Kap.:	Kapitel
KHK:	Koronare Herzerkrankung
LZ-RR:	24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MR-Antagonist:	Mineralokortikoidrezeptorantagonist

MRT:	Magnetresonanztomographie
MW±SD:	Mittelwert ± Standardabweichung
MyStIC Studie:	Myocardial sodium content in Cardiac disease study
Na ⁺ :	Natriumion
NADPH:	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NH ₄ ⁺ :	Ammoniumion
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase:	Natrium-Kalium-Pumpe
²³ Na-MRT:	²³ Natrium Magnetresonanztomographie
NO:	Stickstoffmonoxid
NT-pro BNP:	amino-terminales pro-Hormon Brain-natriuretisches Peptid
PHA:	Primärer Hyperaldosteronismus
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI:	regions of interest
ROMK:	renal outer medullary potassium channel, Kaliumkanal
RR:	Blutdruck nach Riva-Rocci
rSSI:	relative sodium signal intensity
24h-SU :	24-Stunden-Sammelurin
SGK:	serum- und glukokortikoidinduzierbare Kinase
SNR:	signal-to-noise-ratio
STAAB:	Kohortenstudie (STAdium A und B der Herzinsuffizienz)
Tab.:	Tabelle
VEGF:	vascular endothelial growth factor
vs.:	versus

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Das sind insbesondere mein Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Störk und mein Betreuer Dr. med. Martin Christa. Ebenso danken möchte ich Dr. rer. biol. hum. Andreas Weng für die Auswertung der MRTs und Raphael Ludwig für die Erstellung der Datenbank.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Ehemann Thomas Dosch für die jahrelange Unterstützung während Studium und Promotion.

Eigene Veröffentlichung

Im Zuge meiner Arbeit als Doktorandin der MyStIC-Studie konnte ich als Co-Autorin an einer Veröffentlichung mitwirken:

Christa, M., Weng, A. M., **Geier, B.**, Wörmann, C., Scheffler, A., Lehmann, L., Oberberger, J., Kraus, B. J., Hahner, S., Störk, S., Klink, T., Bauer, W. R., Hammer, F., Köstler, H. Increased myocardial sodium signal intensity in Conn's syndrome detected by ²³Na magnetic resonance imaging. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2019 Mar 1;20(3), 263-270.

Diese Veröffentlichung hat keinen direkten Bezug zu der hier verfassten Dissertation.