

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus der Medizinischen Klinik IV
Endokrinologie und Nephrologie

Direktor: Prof. Dr. Walter Zidek

**Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck
sowie Geburtsgewicht und Vorliegen einer
Salzsensitivität bei Normotonikern unter Kochsalzdiät**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Zeynep Cantürk-Hoffmann

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. Arya M. Sharma

Korreferent: Prof. Dr. H.-Chr. Deter

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 30.01.2009

Widmung

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1 Allgemeine Einleitung.....	6
1.2 Geburtsgewicht.....	8
Allgemeine Merkmale.....	8
Blutdruck und Geburtsgewicht.....	8
Barker-Hypothese.....	10
1.3 Blutdruck.....	14
Definition und allgemeine Merkmale der arteriellen Hypertonie.....	14
Pathogenese der primären Hypertonie.....	16
1.4 Salzsensitivität.....	20
Definition und allgemeine Merkmale der Salzsensitivität.....	20
Kochsalz (Natriumchlorid) und Blutdruck/Konzept der Salzsensitivität.....	22
2. ZIEL UND FRAGESTELLUNG	25
3. METHODEN.....	26
3.1 Studiendesign	26
3.2 Probanden.....	26
3.3 Ermittlung des Geburtsgewichtes.....	26
3.4 Charakterisierung des Untersuchungskollektivs	27
Alter.....	27
Körpergewicht und -länge.....	28
Hüft- und Taillenumfang.....	28
Blutdruckmessungen	28
3.5 Bestimmung der Salzsensitivität.....	29
3.6 Statistische Auswertung	30
Statistisches Auswertungsprogramm	30
Normalverteilung	30
Korrelation	30
Delta-Werte.....	31
Chi ² -Test.....	31
4. ERGEBNISSE.....	33
4.1 Beschreibung des Probandenkollektivs.....	33
4.2 Geburtsgewicht und Blutdruck.....	36
4.3 Geburtsgewicht und Salzsensitivität	41
4.4 Geburtsgewicht und anthropometrische Daten der Probanden	43
5. DISKUSSION	46
5.1 Geburtsgewicht und Blutdruck.....	46
Bisheriger Kenntnisstand	46
Eigene Ergebnisse	47
Bewertung im Zusammenhang.....	47
Erkenntnisgewinn.....	49
5.2 Geburtsgewicht und Salzsensitivität	50
Bisheriger Kenntnisstand	50
Eigene Ergebnisse	51
Bewertung im Zusammenhang.....	51

Erkenntnisgewinn.....	54
5.3 Geburtsgewicht und anthropometrische Daten der Probanden.....	54
Bisheriger Kenntnisstand	54
Eigene Ergebnisse	55
Bewertung im Zusammenhang.....	55
Erkenntnisgewinn.....	56
5.4 Schlussfolgerung	56
6. ZUSAMMENFASSUNG	59
7. LITERATUR	61
8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	68
8.1 Abbildungsverzeichnis	68
8.2 Tabellenverzeichnis.....	68
9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	69
10. DANKSAGUNG.....	70
11. LEBENSLAUF	71
12. ERKLÄRUNG	72

1. EINLEITUNG

1.1 *Allgemeine Einleitung*

Die arterielle Hypertonie stellt neben Adipositas, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus und Rauchen einen bedeutenden Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen dar. Vor diesem Hintergrund ist in der medizinischen Wissenschaft seit den 80'er Jahren des letzten Jahrhunderts auch der Einfluss des Geburtsgewichts auf den Blutdruck untersucht worden. Basierend auf Auswertungen von systematisch und regelmäßig erhobenen Daten, z.B. von Körpergewicht und -größe, zwischen Geburt und elftem Lebensjahr bei allen Neugeborenen in Finnland in den Jahren 1934 bis 1944, hat der Epidemiologe David Barker vom Princess Anne Hospital, Southampton, UK, u.a. eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des Geburtsgewichts und des Blutdrucks im Erwachsenenalter bei der o.g. Population nachgewiesen. Hierbei hat Barker retrospektiv die zwischen 1934 und 1944 in Finnland erhobenen Daten mit Einweisungsdiagnosen und Untersuchungsbefunden derselben Personen während Krankenhausaufenthalten in den Jahren 1971 bis 1998 in Bezug gesetzt. Eine sichere Zuordnung zu der ca. 30 bis 50 Jahre zuvor erfassten Population war aufgrund der in Finnland für alle Bürger vergebenen und registrierten Identifikationsnummern möglich [Barker et al., 2005]. Nach Angaben des Finnischen Ärzteverbandes (FMA-Finnish Medical Association) wurden ab 1920 die ersten Kinderkliniken durch den Pädiater Professor Arvo Henrik Ylppö (1887-1992) vom Universitätsklinikum Helsinki initiiert, der als Gründer des Finnischen Kinder-Gesundheitssystems gilt. Seitdem werden Geburts- und Wachstumsdaten aller Neugeborenen erhoben, registriert und einer Identifikationsnummer zugeordnet [FMA, 2007].

Nach zusätzlichen Auswertungen retrospektiv erhobener Daten von entsprechenden Geburtsregistern und Krankendaten aus England und Wales stellte Barker schließlich Ende der 1980'er Jahre eine Hypothese auf, die als „Barker-Hypothese“ bezeichnet wird [Barker und Osmond, 1987; Barker et al., 1989; Barker, 1997]. Diese besagt, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen verbunden sei. Dieser Zusammenhang sei vermittelt durch eine überschießende Körpergewichtszunahme mit ungünstig hohem Fettanteil in der Kindheit, die zu einem erhöhten Risiko einer Adipositas, Fettstoffwechselstörung, Insulin-Resistenz und arteriellen Hypertonie im Erwachsenenalter

führe. Hierdurch werde schließlich das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöht. Diese Hypothese konnte mittlerweile mehrfach auch durch andere Forschungsgruppen untermauert werden, zuletzt durch die erneute Auswertung und Publikation der o.g. finnischen Daten, im Jahre 2005 [Martin et al., 2000; Barker et al., 2005].

Ein weiterer bekannter ätiologischer Faktor der arteriellen Hypertonie ist die Salzsensitivität. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts ist der mögliche Zusammenhang zwischen Kochsalzaufnahme und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie beschrieben und in die Therapie der arteriellen Hypertonie im Sinne einer Kochsalzrestriktion einbezogen worden [Ambard und Beaujard, 1904]. Die Salzsensitivität ist charakterisiert durch das Vorliegen einer stärkeren Beeinflussbarkeit des Blutdruckes durch veränderte Kochsalzzufuhr. Personen, die unter Kochsalzrestriktion mit einer Abnahme des Ruheblutdruckes reagieren, werden als salzsensitiv beschrieben.

Eine Gesamtbewertung der o.b. jeweiligen Abhängigkeiten (d.h. Abhängigkeit zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck im Rahmen der Barker-Hypothese bzw. Abhängigkeit zwischen Salzsensitivität und Blutdruck) ist bisher nicht erfolgt. Vor diesem Hintergrund haben wir die Frage formuliert, ob sich zunächst die Abhängigkeit zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck im Sinne der Barker-Hypothese sowie die Abhängigkeit zwischen Salzsensitivität und Blutdruck bestätigen lassen. Des Weiteren sollte unsere Hypothese überprüft werden, ob eine unmittelbare inverse Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Salzsensitivität vorhanden ist. Zusätzlich zum Körpergewicht sind in diesem Kontext weitere u.a. anthropometrische Daten (Alter, Hüft- und Tallienumfang, Körperlänge) in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht erhoben und ausgewertet worden. Im Anschluss erfolgt eine systematische Übersicht zum aktuellen Kenntnisstand der zu untersuchenden Größen im Sinne der Fragestellung.

1.2 Geburtsgewicht

Allgemeine Merkmale

Laut regelmäßiger Erhebungen und Auswertungen des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden, zuletzt bezogen auf das Jahr 2005 hatten ca. 36% der 685795 Lebendgeborenen in Deutschland Geburtsgewichte zwischen 3000g und 3500g entsprechend einem mittleren Geburtsgewicht von 3348g. Hierbei handelte es sich um die relative Mehrheit im Vergleich zu den Gruppen mit höheren bzw. niedrigeren Geburtsgewichten. Ca. 30% der Neugeborenen hatten ein Geburtsgewicht zwischen 3500g und 4000g und ca. 19% ein Geburtsgewicht zwischen 1900g und 3000g [Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2007]. In die zuletzt genannte Gruppe fallen auch die Personen, die entsprechend der Definition im Rahmen der Barker-Hypothese ein zu niedriges Geburtsgewicht bei normalem Gestationsalter aufweisen. Nach weiteren Angaben des Statistischen Bundesamtes sei ein Vergleich der o.a. aktuellen Zahlen mit den Zahlen für den Zeitraum zwischen 1911-1930 und 1934-1944 in Deutschland nicht möglich, da keine entsprechenden Auswertungen aus dieser Zeit vorlägen. Daher sei auch ein Vergleich der Geburtsgewichte bzw. ihrer Veränderung über den Gesamtzeitraum, der von Barker für seine retrospektiven Auswertungen (z.B. in Finnland) herangezogen wurde, und der entsprechenden Geburtsgewichte bzw. Veränderung in Deutschland seit damals nicht sicher möglich. [Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2007].

Blutdruck und Geburtsgewicht

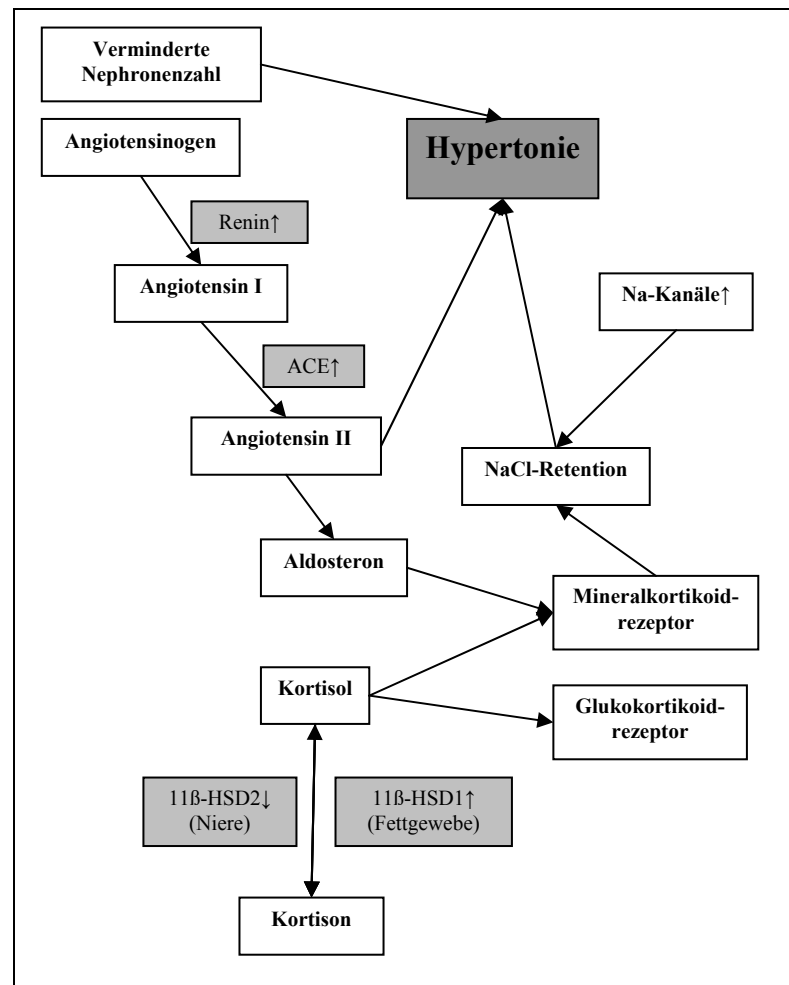
Der Zusammenhang zwischen Blutdruck und Geburtsgewicht ist bereits seit längerem untersucht worden und soll im Folgenden unter Berücksichtigung der Bedeutung für diese Arbeit näher dargestellt werden. Gillman [Gillman et al., 2005] zeigte anhand von Auswertungen tierexperimenteller Daten, die vor mehr als vierzig Jahren von Widdowson erhoben wurden [Widdowson und McCance, 1963], dass das spätere Körpergewicht von Ratten vom Nahrungsangebot während der Stillzeit abhängt. Hierbei gebe es bestimmte vulnerable Phasen, die irreversible Folgen für die Gewichtsentwicklung im späteren Leben hätten. Die Unterernährung in der zweiten Schwangerschaftshälfte bei Muttertieren führe zu einer arteriellen Hypertonie bei den Nachkommen. Entscheidend sei jedoch, dass die Nachkommen postnatal ein Überangebot an Nahrung hätten und ein „Aufholwachstum“ der

Nachkommen stattfinden. Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass ein Untergewicht des Neugeborenen zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im Erwachsenenalter beitrage.

Ozaki et al. beschrieben, dass eine moderate allgemeine diätetische Kalorien- und Proteinreduktion bei schwangeren Ratten zu einem abnormalen Anstieg des diastolischen, systolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes bei den Nachkommen in beiden Geschlechtern führe. Durch mütterliche Proteinrestriktion bei schwangeren Ratten konnten ein überschießendes Wachstum bei den Nachkommen und weiterhin Veränderungen des Renins und Angiotensins mit Anstieg des Blutdruckes beobachtet werden. Die Tiere zeigten zusätzlich im Vergleich zu den Kontrolltieren größere Leber- und kleinere Nierenmaße. Diese Ergebnisse unterstützten die o.b. Auswertungen älterer Daten [Ozaki et al., 2001].

Aktuell stellt nach Dötsch und Schild die aktive 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2) ein System mit besonderer Bedeutung in der Regulation mineralokortikoider Aktivität in der Niere dar. Dieses Enzym sei für die Regulierung des Abbaus von Kortisol in die inaktive Form des Kortisons zuständig. Bei wachstumsretardierten Ratten sei eine Metabolisierung des Kortisols vermindert mit der Folge einer arteriellen Hypertonie. Bei einem Teil von intrauterin wachstumsretardierten Kindern konnte ebenfalls eine ähnliche Störung des Kortisolmetabolismus gefunden werden. Als weitere Pathogenese der arteriellen Hypertonie von intrauterin wachstumsretardierten Kindern wird von den Autoren eine potenziell vermehrte Natriumresorption diskutiert [Dötsch und Schild, 2004]. Die Abbildung auf der folgenden Seite, zitiert nach Dötsch und Schild, stellt das beschriebene System als Übersicht dar.

Abbildung 1 Mechanismen für die Hypertonieentstehung bei Wachstumsretardierung



Der Epidemiologe David Barker hat auf Grundlage entsprechender tierexperimenteller Daten und Ergebnisse bereits in den 1970'er Jahren eine Übertragung der beschriebenen Zusammenhänge auf den Menschen angenommen und sich seitdem ausführlich mit dem Thema Geburtsgewicht und insbesondere Koronare Herzkrankheit (KHK) beim Menschen beschäftigt. Die von ihm in diesem Zusammenhang formulierte Hypothese (bekannt als „Barker-Hypothese“) soll im Folgenden erläutert werden.

Barker-Hypothese

Krankheiten können sowohl genetisch bedingt als auch erworben sein. Nach Aussage von Barker sei die gesamte intrauterine Phase genauso relevant wie die gesamte Lebensphase

bzgl. der genannten Ätiologien zur Krankheitsentstehung, d.h., einige Erkrankungen des Erwachsenenalters werden bereits in der intrauterinen Entwicklungsphase determiniert. Basierend auf den im Kapitel „1.1 Allgemeine Einleitung“ dargestellten Auswertungen anhand von Daten aus England, Wales und Finnland erklärt Barker seine Hypothese wie folgt: Die Säuglinge mit Nährstoffmangel während der Schwangerschaft (intrauterine Phase) und niedrigem Geburtsgewicht sind mit einer entsprechend verminderten Muskelmasse geboren worden. Im Kindesalter nehmen sie an Körpergewicht zu, jedoch durch eine relativ starke Zunahme des Fettgewebes. Dadurch verschieben sich die Gewebsanteile zu Gunsten des Fettgewebes mit dem erhöhten Risiko einer Insulinresistenz. Diese stellt eine bekannte Ursache für die Entwicklung eines Diabetes mellitus dar, der wiederum ein etablierter Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen ist.

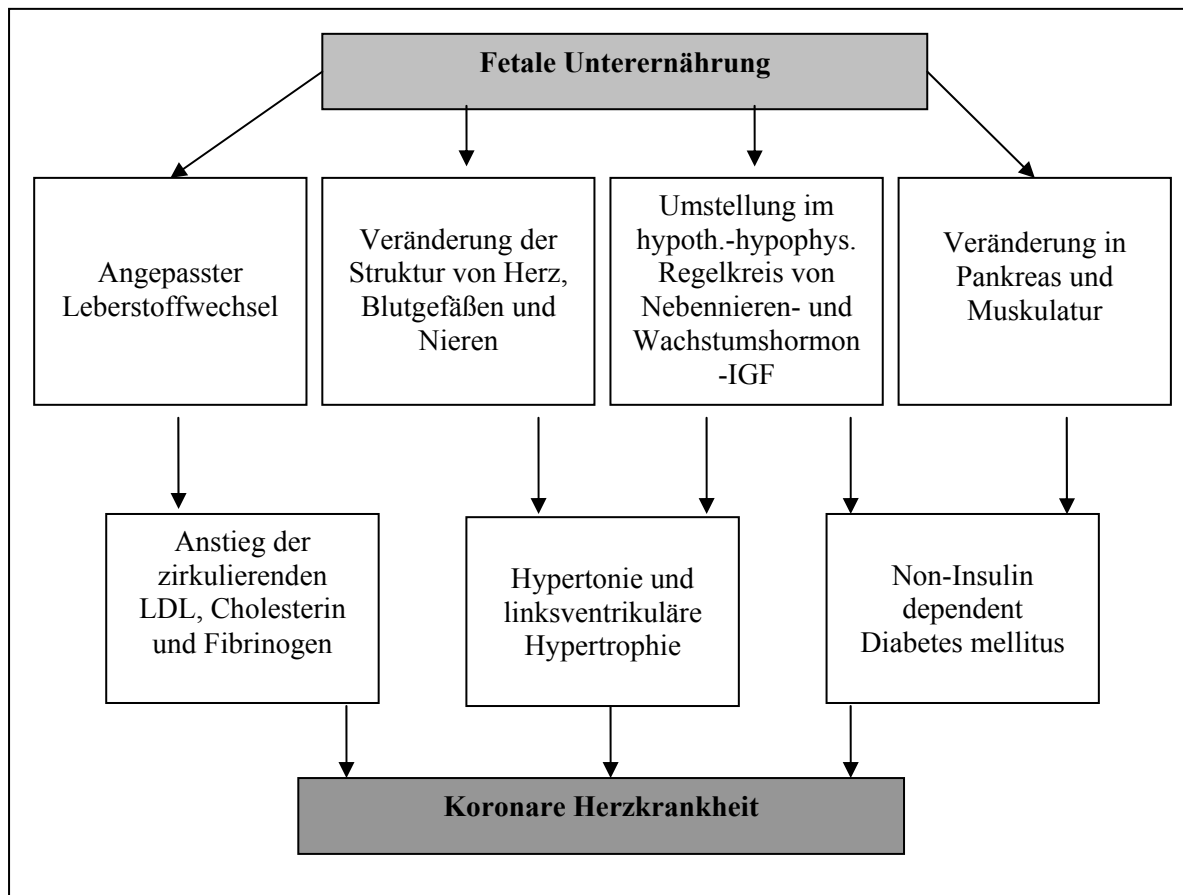
Nach Barker deutet ein ungünstiges Verhältnis von Körpergewicht und Körpergröße beim Neugeborenen (niedriger Ponderal-Index) zusätzlich darauf hin, dass das Ungeborene in den letzten beiden Dritteln der Schwangerschaft weniger Nährstoffe erhalten habe als für eine optimale Entwicklung nötig gewesen wäre. Hierbei wird der Ponderal-Index, die so genannte „relative Dünneheit“, definiert durch Division des Körpergewichts in kg durch die dritte Potenz der Körpergröße in m (Normbereich: $11-14\text{kg/m}^3$). Barker begründet diesen Zusammenhang damit, dass in dieser intrauterinen Phase z.B. Niere, Leber, Bauchspeicheldrüse, Muskulatur und Gehirn zu ihrer vollen Größe heran wachsen. So führt Barker an, dass Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht daher kleinere Nieren mit weniger Nephronen hätten und diese einer Hyperperfusion ausgesetzt seien. Diese führe zu einer verfrühten glomerulären Sklerose, die wiederum zu einer arteriellen Hypertonie und damit zu einem Nephrontod führe, welcher einen „Circulus vitiosus“ mit anhaltender Nephronenreduktion begünstigen könne [Barker, 2003].

Eine Mangelernährung während dieser kritischen Wachstumsphase könnte daher relevante Folgen für die Funktion der Organe haben und somit bleibende Änderungen in einer Reihe von Stoffwechselprozessen hervorrufen. Als Beispiel nennt Barker akute Mangelversorgungen von Geweben des Embryos, die zu Störungen von Regelkreisen im Stoffwechsel oder der Zell- und Proteinsynthese führen könnten. Als Folge hieraus könne eine dauerhafte Herabsetzung des Stoffwechsellniveaus des Ungeborenen im Mutterleib resultieren.

Barker führt in diesem Zusammenhang aus, dass fötales Insulin und Insulin-Like-Growth-Faktor (IGF) für die Regulation des Wachstums des Kindes eine zentrale Bedeutung hätten. Wenn eine Mutter ihre Nahrungs- bzw. Energiezufuhr während der Schwangerschaft reduziere, vermindere sich der IGF des Ungeborenen durch herabgesetzten Transfer von der Mutter. Durch konsekutiven Insulinmangel resultiere schließlich eine Wachstumshemmung des Ungeborenen [Barker, 1998].

Zur Veranschaulichung der klinischen Relevanz seiner Hypothese, beschreibt Barker u.a. Männer mit niedrigem Geburtsgewicht und Körpergewicht bis zum elften Lebensjahr, die im Erwachsenenalter keine erhöhte Inzidenzrate an kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. Herzinfarkt, aufwiesen. Hingegen zeigten Männer mit vergleichbarem Geburtsgewicht, jedoch anschließend verstärktem Wachstum mit Übergewichtigkeit in der Pubertät ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen. So waren die Inzidenzraten für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Übergewicht erhöht. Zudem erreichten ca. 20% dieser Personengruppe nicht das 70. Lebensjahr [Falkner, 2002]. Folgende Abbildung, zitiert nach [Choui, 2002], gibt einen zusammenfassenden Überblick über die wichtigsten Pathomechanismen, die aus einer intrauterinen Unterernährung resultieren können.

Abbildung 2 Pathomechanismen in Folge einer intrauterinen Unterernährung



Zusammenfassend geht die Barker-Hypothese von einer Beeinflussung der Entwicklung im intrauterinen Organsystem als Folge einer Unterernährung aus. Diese kann die Entstehung von Krankheiten im späteren Erwachsenenalter determinieren. Barker spricht in diesem Zusammenhang vom „fetal programming“: Wenn ein früher Stimulus in einer kritischen Phase oder einer sensitiven Periode wirke, führe es zu einem permanenten Wechsel in Struktur und Funktion des Organismus im späteren Leben.

Basierend auf den Erkenntnissen der Barker-Hypothese lassen sich mögliche Maßnahmen zur Krankheitsprävention beispielhaft ableiten:

- Mütter sollten während der Schwangerschaft eine ausgewogene und abwechslungsreiche Diät halten

- Kinder sollten in den ersten Lebensjahren vor Wachstumsstörungen geschützt werden
- Eine spätere starke Gewichtszunahme bei initial niedrigem Geburtsgewicht sollte verhindert werden

1.3 Blutdruck

Definition und allgemeine Merkmale der arteriellen Hypertonie

In den westlichen Industrieländern stellt die arterielle Hypertonie ein bedeutendes Gesundheitsrisiko dar. Das Vorliegen erhöhter Blutdruckwerte ist messtechnisch mittels regelmäßiger einmaliger Blutdruckmessungen nach allgemein standardisierten Normwerten möglich und kann zur Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie mit beitragen. Zusätzlich stellt die ambulante 24h Blutdruckmessung eine wichtige Messmethode in der Diagnostik der arteriellen Hypertonie dar [Staessen et al., 1999]. Dennoch bleibt ein Anteil arterieller Hypertoniker unerkannt, weil die Erkrankung fast immer asymptomatisch verläuft und weitere notwendige Diagnosemaßnahmen (Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen und apparative Diagnostik) häufig nicht regelmäßig wahrgenommen werden [Prugger et al., 2006]. Dieser Sachverhalt ist von klinischer Relevanz, da eine unbehandelte arterielle Hypertonie zu morphologisch und funktionellen kardiovaskulären Veränderungen mit dem Risiko von Sekundärkomplikationen (z.B. Herzinfarkt) führen kann. Der Herzinfarkt zählt weiterhin zu den drei häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern [Harrison, 2003].

Nach den Richtlinien der Deutschen Hochdruckliga von 2006 wird die arterielle Hypertonie in 3 Stufen eingeteilt. Die „Stufe 1 Hypertonie“ (leicht) liegt vor, wenn sich bei wiederholten Messungen zu verschiedenen Zeiten der systolische Blutdruck zwischen 140-159mmHg und der diastolische Blutdruck zwischen 90-99mmHg befinden. Eine „Stufe 2 Hypertonie“ (mittel) liegt bei Werten zwischen 160-179mmHg und 100-109mmHg und eine „Stufe 3 Hypertonie“ (stark) bei systolischen Werten über 180mmHg und diastolischen Werten über 110mmHg vor [Böhm et al., 2006]. Die Tabelle 1 stellt die Klassifikation der Blutdruckstufen, zitiert nach „Leitlinien der Hypertonie“ der Deutschen Hochdruckliga, 2006, als Übersicht wie folgt dar.

Tabelle 1 Definition und Klassifikation der Blutdruckstufen in mmHg

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Stufe 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Stufe 2 Hypertonie (mittel)	160-179	100-109
Stufe 3 Hypertonie (stark)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	<90

Wenn die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte eines Patienten in verschiedene Kategorien fallen, dann wird die numerisch höhere Kategorie zur Klassifizierung herangezogen. Die „Isolierte systolische Hypertonie“ kann auch in Stufen 1 bis 3 nur anhand des systolischen Blutdruckwertes eingeteilt werden entsprechend der Klassifikation, obwohl die diastolischen Werte <90mmHg sind [Böhm et al., 2006].

Prugger et al. gibt die Prävalenz der Hypertonie in Deutschland mit 55% an [Prugger et al., 2006]. Mehr als 90% der Betroffenen leiden an einer primären (so genannten „essenziellen“) Hypertonie, bei der keine organischen Ursachen (im Sinne der sekundären Hypertonie) gefunden, sondern andere innere und äußere Faktoren als mögliche Ursache des erhöhten Bluthochdruckes vermutet werden. Zu den Faktoren der primären Hypertonie werden u.a. Adipositas, erhöhte Kochsalzaufnahme, Alkoholkonsum, genetische Disposition, psychosoziale Faktoren und Umwelteinflüsse gezählt. Ca. 10% der Hypertonie-Patienten leiden an einer sekundären Hypertonie, bei der organische Erkrankungen als Ursache vorliegen. Diese sind z.B. beim Vorliegen einer renalen Hypertonie parenchymatöse Veränderungen (u.a. Glomerulonephritis, chronische Pyelonephritis, Zystenniere), Nierentumore oder Nierenarterienstenosen. Beim Vorliegen einer endokrinen Hypertonie können ursächlich z.B. ein primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom), ein Phäochromozytom, ein Cushing-Syndrom, ein Adreno-Genitales-Syndrom oder eine

Akromegalie sein. Als weitere Ursachen werden u.a. ein Schlafapnoe-Syndrom mit nächtlicher Hypertonie oder eine Aortenisthmusstenose beschrieben.

Zum besseren Verständnis der Komplexität, die sich aus den oben beschriebenen Eigenschaften, Manifestationsformen und medizinischen Implikationen ableitet, wird im Folgenden der aktuelle Kenntnisstand zur Pathogenese der primären Hypertonie dargestellt. Die Darstellung der Pathogenese soll zusätzlich zum besseren Verständnis der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Fragestellung untersuchten Salzsensitivität im Bezug auf Blutdruckveränderungen beitragen.

Pathogenese der primären Hypertonie

Das Hochdrucksystem der arteriellen Gefäße ist verantwortlich für den Aufbau und die Regulierung des Druckes in den Blutgefäßen. Dieser arterielle Blutdruck wird hauptsächlich durch zwei Faktoren bestimmt: Zum einen durch das Blutvolumen, welches in einer bestimmten Zeit aus dem Herzen gepumpt wird (Herzzeitvolumen), zum anderen durch den Widerstand, welcher dem Herzzeitvolumen in den Gefäßen entgegengebracht wird (peripherer Gefäßwiderstand).

Eine weitere wesentliche Rolle in der Regulation des arteriellen Blutdrucks spielt die Natriumretention der Niere. Bei erhöhten systolischen Blutdruckwerten kommt es bei Gesunden zu einer vermehrten Natriumausscheidung. Diese druckbedingte Natriuresis entsteht durch eine vorübergehende Blutdrucksteigerung in den peritubulären Kapillaren mit Erhöhung des interstitiellen Druckes und damit verbunden mit einem Abfluss von Natrium und Wasser in den proximalen Tubulus [Menne et al., 2006].

Bisher sind die Ursachen der primären Hypertonie nicht umfassend geklärt. Zahlreiche Erklärungsmodelle der primären Hypertonie sind formuliert worden. Hierbei sind die folgenden Faktoren bzw. Organsysteme in der Ätiopathogenese von entscheidender Bedeutung:

- Sympathisches Nervensystem/Katecholamine
- Sympathisches Nervensystem/Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)
- Renale Mechanismen der Natriumchlorid- und Wasserausscheidung
- Strukturelle Änderungen der Niere, z.B. eine verringerte Anzahl von Glomeruli und Nephronen
- Freisetzung vasoaktiver Substanzen, z.B. Endothelin, Adenosin, Stickstoff-Monoxid (NO)
- Weitere Faktoren, z.B. Gendefekte, familiäre Belastung, Adipositas und Alkohol

Diese Systeme stehen jeweils in einem wechselseitigen Wirkungsverhältnis zueinander. Allgemein wird davon ausgegangen, dass eine Imbalance der Regulationsmechanismen wie im Anschluss weiter dargestellt zu einem Blutdruckanstieg führen kann.

Das **sympathische Nervensystem** ist für eine kurzfristige Regulation des Blutdruckes von Bedeutung, wobei eine gesteigerte Sympathikusaktivität zu einem Blutdruckanstieg führt. Die Sympathikusaktivität ist von genetischen, familiären und umweltbedingten Einflüssen abhängig und kann insbesondere durch Stress, Rauchen, Alkohol, Übergewicht oder Medikamente (z.B. Sympathomimetika) erhöht werden. Die kurzfristige Regulation des Blutdruckes durch das sympathische Nervensystem wird durch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin vermittelt. Hierbei werden bei einer Sympathikusaktivierung im Nebennierenmark Adrenalin und Noradrenalin ins Blut freigesetzt. Zusätzlich wird das in den Synapsen der postganglionären sympathischen Nervenendigungen gespeicherte Noradrenalin freigesetzt, wobei dieser Effekt durch das frei zirkulierende Adrenalin noch verstärkt wird. Die Synapsen der postganglionären sympathischen Nervenendigungen stellen nun den direkten Kontakt zum Erfolgsorgan her, indem z.B. bei der kurzfristigen Blutdruckregulation das Adrenalin und insbesondere das Noradrenalin an den α_1 -Rezeptoren der Blutgefäße und β_1 -Rezeptoren des Herzens wirken. Dieses führt schließlich zu einer Vasokonstriktion und positiver Ino-, Chrono-, Dromo- und Bathmotropie mit entsprechender Erhöhung des Blutdruckes. Man nimmt an, dass besonders zu Beginn der primären Hypertonie eine pathophysiologisch erhöhte sympathische Aktivität vorliegt, die durch verschiedene Mechanismen verursacht wird und über die oben beschriebene Katecholaminfreisetzung zur Blutdruckerhöhung führt [Grassi et al., 1998]. So konnte man z.B. bei Ratten mit primärer Hypertonie eine erhöhte sympathische Innervationsdichte beobachten [Clemow et al., 1998].

Das sympathische Nervensystem stimuliert zusätzlich über zentrale und periphere Einflüsse das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System**. Wie bereits in Kapitel 1.2 und Abbildung 1 (siehe Seite 10) dargestellt, wird über diese Kaskade Angiotensin II gebildet. Dieses Peptidhormon, welches zu den stärksten Vasokonstriktoren des Kreislaufsystems gehört, führt über eine prä- und postsynaptische Stimulation der Noradrenalinfreisetzung und –wirkung zu einer Blutdrucksteigerung. Darüber hinaus kommt es durch die sich anschließende Aldosteronwirkung an den renalen Mineralkortikoidrezeptoren mit konsekutiver Natrium- und Wasserretention zu einer weiteren Blutdrucksteigerung. In Analogie zur oben beschriebenen Annahme einer erhöhten sympathischen Aktivität kann also auch die Wirkung von Angiotensin II und Aldosteron zur Entstehung der primären Hypertonie beitragen.

Die langfristige Einstellung des Blutdruckes wird von der Niere über den **Salz- und Wasserhaushalt** reguliert. Bei Salz- und Wasser- bzw. vermindertem Plasmavolumen kommt es zur Sekretion von Renin, das über die Kaskade des RAAS schließlich zu einer Natrium-Resorption im proximalen Tubulus der Niere mit Wasserretention führt. Hierdurch erhöht sich wiederum das Blut- bzw. Herzzeitvolumen, das den Blutdruck maßgeblich mitbestimmt. Eine chronische Störung dieser Natriumregulation wird als weitere mögliche Erklärung der primären Hypertonie herangezogen. Werden in Transplantationsstudien z.B. Nieren von hypertensiven Ratten normotensiven Kontrolltieren transplantiert, so entwickelt sich bei diesen Tieren eine arterielle Hypertonie [Dahl et al., 1974]. Auch nach Nierentransplantationen an Patienten konnte bei den Organempfängern eine Hypertonie bei zuvor normotensivem Blutdruck beobachtet werden. Als Ursache wird eine Störung in der Natriumregulation der Niere diskutiert. Untersuchungen an den Natriumkanälen bzw. –transportern der Tubuli bei Patienten mit arterieller Hypertonie konnten bisher jedoch keine signifikanten morphologischen Veränderungen zeigen. Andere, nicht direkt am Natriumtransport beteiligte Moleküle wie z.B. Adducin bzw. deren pathologische Veränderungen, werden zusätzlich als Erklärungsmodelle im Zusammenhang einer gestörten Kochsalzresorption im Tubulus beschrieben [Menne et al., 2006].

Als weiteres Erklärungsmodell zur Pathogenese der primären Hypertonie werden **strukturelle Änderungen** der Niere angeführt:

- So resultierten nach Johnson und Schreiner die Änderungen in einer Rarefizierung bzw. Minderdurchblutung der renalen Kapillaren und in einer interstitiellen Schädigung, die zu einer Zunahme der Natriumresorption und zu einer Erhöhung des systemischen Blutdrucks führten [Johnson und Schreiner, 1997]. Diesen Änderungen wird folgender Mechanismus zugeschrieben: Noradrenalin und Angiotensin II bewirken eine Vasokonstriktion der Arteriolen und der Vasa recta in der Niere mit Abnahme des Blutflusses in den peritubulären Kapillaren. Zusätzlich stellt Angiotensin II einen wichtigen Wachstumsfaktor des Bindegewebes dar, so dass bei für eine primäre Hypertonie prädisponierten Personen strukturelle Veränderungen der Arteriolen durch Hypertrophie mit weiterer Einengung des intraarteriolen Lumens und entsprechenden Ischämien resultieren können. Dies führt schließlich zu einer Rarefizierung bzw. Minderdurchblutung der Kapillaren und einer interstitiellen Schädigung mit der Folge einer Erhöhung des systemischen Blutdrucks. So konnten anhand von Nierenbiopsieuntersuchungen bei der Mehrzahl der untersuchten Hypertoniepatienten ischämische Veränderungen an der Niere gefunden werden [Menne et al., 2006].
- Ein weiterer möglicher Mechanismus, der zu strukturellen Änderungen der Niere führen kann, wird in einer gestörten Autoregulation der Nierendurchblutung (z.B. bei Niereninsuffizienz und –erkrankungen) vermutet. Bei Vorliegen einer gestörten Autoregulation verzögert sich bei erhöhtem systemischem Blutdruck die Engstellung der afferenten Arteriolen, wodurch inadäquate Druckerhöhungen in die Glomeruli geleitet werden, die zu einer Schädigung bis hin zum Funktionsverlust der Glomeruli führen können. Hieraus resultiert eine verminderte Wasserausscheidung in die proximalen Nierentubuli mit der Folge eines erhöhten Blut- bzw. Herzzeitvolumens, welches wiederum zur arteriellen Hypertonie führen kann. So können bei Bluthochdruckpatienten strukturelle Änderungen der Niere im Sinne einer Nephrosklerose mit Glomerulosklerose nachgewiesen werden, die u.a. auch bei Personen mit Adipositas permagna und bei Afroamerikanern vermehrt beobachtet werden [Menne et al., 2006].

Bei der Genese der primären Hypertonie wird schließlich noch die **Freisetzung vasoaktiver Substanzen** im Zusammenhang mit einem gesteigerten tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus hervorgehoben. Ein Anstieg der Natrium-Konzentration im distalen Tubulus führt über eine adenosinvermittelte Verengung der afferenten Arteriolen zu

einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR), wodurch zu starke Natriumchlorid- und Flüssigkeitsverluste vermieden werden sollen. Durch eine Zunahme vasoaktiver Substanzen wie Angiotensin II oder Adenosin bzw. durch eine Abnahme renaler Vasodilatoren wie NO kann dieser tubuloglomeruläre Rückkopplungsmechanismus verstärkt werden. Hiermit ist folglich eine erhöhte Natriumchlorid- und Flüssigkeitsretention verbunden mit der Folge einer Blutdruckerhöhung [Menne et al., 2006].

Ergänzend seien als **weitere Faktoren** Gendefekte (z.B. bei positiven Familienanamnesen kardiovaskulärer Risikofaktoren) erwähnt, die über die letzten Jahre im Zusammenhang mit der Pathogenese der arteriellen Hypertonie diskutiert worden sind [Lifton et al., 1996; Lifton et al., 2001]. Als zusätzliche Prädiktoren seien noch die Adipositas und der erhöhte Alkoholkonsum (>30-40g täglich) genannt, die über verschiedene pathophysiologische Mechanismen wie eine Insulinresistenz, ein erhöhtes Herzzeitvolumen und eine vermehrte Aktivierung des RAAS in Verbindung mit der Genese der arteriellen Hypertonie gebracht werden [Camussi und Bianchi, 1988].

Zusammenfassend wird aus dieser Darstellung deutlich, dass verschiedene Organsysteme und Regulationsmechanismen für die Pathogenese der primären Hypertonie angenommen werden müssen (multifaktorielle Pathogenese). Hierbei sind besonders humorale Mechanismen und Nierenschädigungen von Bedeutung, die über eine erhöhte Natriumresorption zur Blutdruckerhöhung führen. Basierend hierauf erfolgt die Beschreibung des Konzeptes der Salzsensitivität.

1.4 Salzsensitivität

Definition und allgemeine Merkmale der Salzsensitivität

Die ersten systematischen Beobachtungen zur allgemeinen Wirkung einer diätetischen Kochsalzzufuhr auf den Blutdruck wurden von Ambard und Beaujard ab 1900 durchgeführt und die Bedeutung einer Kochsalzbelastung für die Entstehung einer primären Hypertonie besonders hervorgehoben [Ambard und Beaujard, 1904]. In den fünfziger Jahren konnte Dahl durch Untersuchungen an Ratten eine positive Reaktion mit Blutdruckerhöhung auf

Kochsalzzufuhr nachweisen [Dahl et al., 1962 a; Dahl et al., 1962 b]. In den folgenden Jahren hat man bei Hypertonikern den Einfluss einer diätetischen Kochsalzzufuhr auf den Blutdruck mehrfach bestätigen können und in diesem Zusammenhang diese Patienten erstmalig als salzsensitiv bzw. salzresistent bezeichnet [Kawasaki et al., 1978]. Seitdem wurde die strenge diätetische Kochsalzrestriktion zur Behandlung der arteriellen Hypertonie eingesetzt [Harrison, 2003; Elliott et al., 1996].

Die Salzsensitivität, d.h. die stärkere Beeinflussbarkeit des Blutdrucks durch veränderte Kochsalzaufnahme, wird nicht nur bei Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet, sondern lässt sich auch bei Normotonikern nachweisen [Weder und Egan, 1991; Longworth et al., 1980]. Salzsensitive Normotoniker weisen einige Merkmale auf, die auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet werden. So findet man bei ihnen eine erhöhte Natriumresorption [Skrabal et al., 1984], eine gesteigerte Hochregulation des α_2/β_2 -Adrenorezeptor-Quotienten [Skrabal et al., 1986], eine metabolische Azidose [Sharma et al., 1990] und eine gesteigerte Gefäßreagibilität [Muntzel und Drüeke, 1992] gegenüber den pressorisch wirkenden Hormonen Noradrenalin und Angiotensin II [Sharma et al., 1992]. In einer Follow-up-Untersuchung von Weinberger et al. salzsensitiver und salzresistenter Personen konnte gezeigt werden, dass der Blutdruck salzsensitiver Normotoniker mit zunehmendem Alter stärker ansteigt als der Blutdruck bei salzresistenten Kontrollpersonen [Weinberger und Fineberger, 1991]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass salzsensitive Normotoniker für die Entwicklung der arteriellen Hypertonie prädisponiert sind. Da diese Personen noch keine sekundären Veränderungen aufgrund der bisher nicht manifesten arteriellen Hypertonie haben, sind vergleichende Untersuchungen an salzsensitiven und salzresistenten Normotonikern zur weiteren Aufklärung der Pathogenese der arteriellen Hypertonie geeignet.

Bei normogewichtigen salzsensitiven Personen, die schließlich eine arterielle Hypertonie entwickelt haben, manifestieren sich häufiger eine Mikroalbuminurie und vermehrte metabolische Abweichungen wie Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und erhöhte Serumspiegel für atherogene Lipoproteine, die wiederum zu kardiovaskulären Risiken prädisponieren. Folglich kann die Salzsensitivität als ein Marker für ein erhöhtes Risiko

kardiovaskulärer Störungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie betrachtet werden [González et al., 1998].

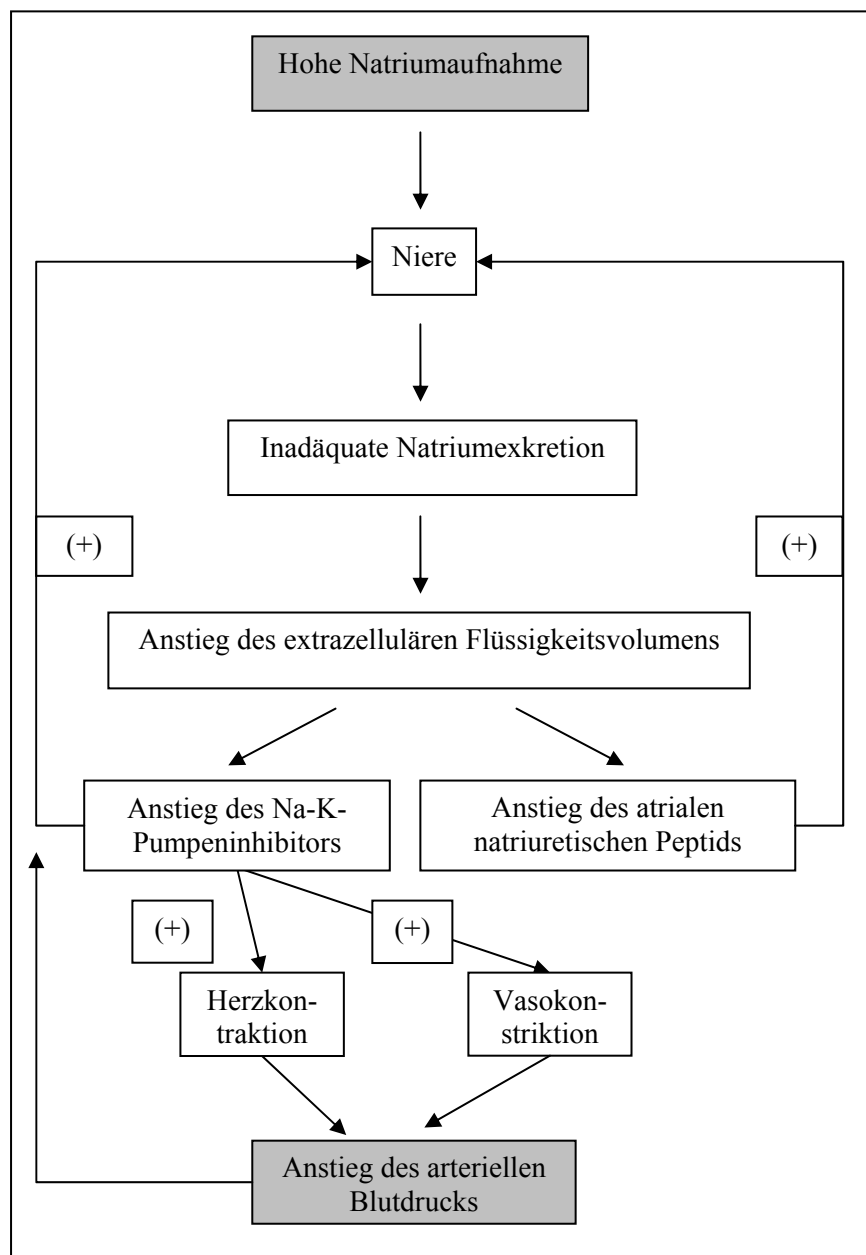
Salzsensitivität wird zu ca. 40% bis 60% bei Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet und ist häufiger assoziiert mit einer positiven Familienanamnese für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Zudem ist im Vergleich zu kaukasischen Menschen bei Afroamerikanern der Anteil der Salzsensitiven höher [Weinberger et al., 1986, Weinberger, 1991; Sharma, 1996]. In diesem Zusammenhang beschreibt Micus, dass der Salzsensitivität genetische Defekte (Polymorphismus) zugrunde liegen, die über eine gestörte Regulation des Natrium- und Wasserhaushaltes vermittelt werden. Hierbei werden auch monogene Formen angenommen, d.h., dass die Mutation bereits eines der identifizierten Gene zur salzsensitiven Hypertonie führen kann. Als Beispiel werden der Dexamethason-supprimierbare Hyperaldosteronismus und das Liddle-Syndrom (so genannte kongenitale Funktionsstörung des distalen Tubulus) angeführt [Micus, 2007].

Kochsalz (Natriumchlorid) und Blutdruck/Konzept der Salzsensitivität

Das Konzept der Salzsensitivität (stärkere Beeinflussbarkeit des Blutdrucks gegenüber Kochsalzaufnahme) beruht auf der Annahme, dass eine vermehrte Kochsalzaufnahme zur Kochsalzretention und über verschiedene Mechanismen schließlich zu einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes führen kann. So kommt es im gesunden Organismus nach vermehrter Kochsalzaufnahme zu einer transienten Erhöhung des Blut- und Herzzeitvolumens mit anschließender peripher-arterieller Vasokonstriktion. Dieser Mechanismus bewirkt eine erhöhte Natriuresis (so genannte Drucknatriuresis). Diese renale Fähigkeit, überschüssiges Kochsalz auszuscheiden, scheint bei salzsensitiven Menschen eingeschränkt zu sein [Weinberger et al., 1986]. Es wird davon ausgegangen, dass hierbei die Drucknatriuresis-Kurve zu höheren Drücken verschoben ist [Kimura et al., 1990]. Zur Erklärung der Salzsensitivität auf zellulärer Ebene führte Blaustein [Blaustein, 1977] bereits 1977 folgende Mechanismen an: Er geht von einem renalen Defekt bei der Natriumausscheidung aus, der zur Freisetzung des natriuretischer Faktors führe, welcher ein potenzieller Inhibitor der Natrium/Kalium-Adenosintriphosphatase (Na/K-ATPase) sei. Dieser Inhibitor vermindere durch die Hemmung der Na/K-ATPase die Resorption von Natrium. In der glatten

Gefäßmuskulatur komme es dagegen zum Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration. Dadurch werde die Aktivität des Na/Ca-Austauschers gehemmt und die intrazelluläre Kalziumkonzentration in der glatten Gefäßmuskulatur erhöht. Dies wiederum führe zu einer verstärkten Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (Vasokonstriktion) und somit zur Blutdrucksteigerung [Haddy, 1988]. Die folgende Abbildung fasst die hier genannten Mechanismen in einer schematischen Übersicht zusammen.

Abbildung 3 Hypothese des kochsalzinduzierten Blutdruckanstiegs aus [Haddy, 1988]



Ergänzend sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass über diese dargestellten Mechanismen hinaus noch zusätzliche Hinweise darauf bestehen, dass eine Blutdrucksteigerung nach erhöhter Kochsalzaufnahme nicht allein auf das Natrium im Sinne einer Kochsalzretention zurückzuführen ist. Zum Beispiel konnte die bei Gesunden beobachtete reaktive Abnahme der Sympathikusaktivität nach vermehrter Kochsalzaufnahme bei salzsensitiven Patienten mit primärer Hypertonie nicht beobachtet werden. Es wird bei diesen Patienten hingegen eine Aktivierung des tubuloglomerulären Apparates mit einer vermehrten Aktivierung afferenter renaler Sympathikusfasern, d.h. eine vermehrte Sympathikusaktivität, diskutiert [Menne et al., 2006].

2. ZIEL UND FRAGESTELLUNG

Ausgehend von der Barker-Hypothese, dass ein niedriges Geburtsgewicht als Ausdruck eines mangelhaften intrauterinen Wachstums zu einem erhöhten Risiko für Adipositas und arterielle Hypertonie führen könne, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Salzsensitivität bei gesunden, jungen, männlichen und normotonen Probanden zu untersuchen.

Dabei sollten insbesondere die Hypothesen überprüft werden, dass bei diesen Probanden ein inverser Zusammenhang besteht zwischen:

- Geburtsgewicht und Blutdruck
- Geburtsgewicht und Vorliegen einer Salzsensitivität
- Geburtsgewicht und Körpergewicht bzw. weiterer anthropometrischer Maße (z.B. Hüft-Taillen-Umfang)

3. METHODEN

3.1 Studiendesign

Im Zeitraum zwischen 1996 und 2001 wurden bei Untersuchungen der Arbeitsgruppe Sharma im Kreislauflabor der Medizinischen Fakultät Charité, Campus Benjamin Franklin (ehemals: Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin) insgesamt 154 freiwillige Probanden (vorwiegend Medizinstudenten) mittels eines standardisierten 14-tägigen diätetischen Protokolls bezüglich der Salzsensitivität charakterisiert. Dabei ist zu erwähnen, dass in der Arbeitsgruppe Sharma bereits seit 1988 fortlaufend Daten zur Salzsensitivität erhoben wurden, aber auf Grund fehlender Geburtsdaten der bis 1996 untersuchten Probanden nur die Daten der zwischen 1996 und 1999 untersuchten Probanden für die Auswertung dieser Studie zusätzlich herangezogen wurden. Die Erhebung eigener Studiendaten im Rahmen des Studiendesigns der Arbeitsgruppe Sharma erfolgte schließlich in den Jahren 1999 bis 2001. Das Vorhaben wurde von der zuständigen Ethik-Kommission auf Antrag genehmigt.

3.2 Probanden

Es wurden 154 junge, (Alter: 18-31 Jahre) gesunde, männliche Probanden zur Charakterisierung der Salzsensitivität untersucht. Vor der Studie erhielten die Probanden eine ausführliche Aufklärung über die Teilnahme und Zielsetzung der Studie. Die Einwilligung der Probanden erfolgte schriftlich. Die Studie durfte aufgrund persönlicher oder anderer Gründe jederzeit abgebrochen werden.

3.3 Ermittlung des Geburtsgewichtes

Insgesamt nahmen die Probanden zwischen 1996 und 2001 an den Salzsensitivitätsuntersuchungen teil. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung lagen bei 103 Probanden das Geburtsgewicht und bei den restlichen Probanden Kontaktadressen vor. Zusätzlich mussten die Geburtsdaten der Probanden aus früheren Untersuchungen, bei denen das

Geburtsgewicht fehlte, nachträglich ermittelt werden. Zur Ermittlung der fehlenden Geburtsgewichte wurden die Probanden angerufen bzw. schriftlich kontaktiert. In 15 Fällen erfolgte die Kontaktaufnahme direkt mit den Eltern anhand der von den Probanden zur Verfügung gestellten Adressen der Eltern. Von allen Probanden, die ab 1999 an den eigenen Untersuchungen teilnahmen, wurde das Geburtsgewicht durch direkte Kontaktaufnahme mit den Müttern ermittelt. Hierzu wurde in allen Fällen darum gebeten, das Geburtsgewicht anhand des Mutterpasses anzugeben. Soweit möglich, wurde um eine Kopie des Mutterpasses gebeten. Insgesamt konnte das Geburtsgewicht bei allen 154 Probanden ermittelt werden.

3.4 Charakterisierung des Untersuchungskollektivs

Für die ursprünglichen Salzsensitivitätsuntersuchungen galten folgende Ausschlusskriterien:

- Body-Mass-Index (BMI) $>30\text{kg/m}^2$
- Akute oder chronische Erkrankung
- Medikamentöse Therapie
- Nicht eruierbare Familienanamnese hinsichtlich der arteriellen Hypertonie
- Nikotinkonsum >10 Zigaretten/Tag
- Hochleistungssport
- Arbeit im Nacht- oder Wechseldienst
- Alkoholkonsum während der Studie

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Probanden eingeschlossen, bei denen Angaben zu den Geburtsdaten ermittelt werden konnten.

Bei allen in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Probanden lagen darüber hinaus die folgenden zum Zeitpunkt der Salzsensitivitätsuntersuchungen erfassten Daten vor:

Alter

Das Alter wurde durch Befragung des Probanden nach dem Geburtsdatum ermittelt.

Körpergewicht und -länge

Die Körpergewichtsbestimmung erfolgte an den Versuchstagen morgens um 8:00 Uhr im Kreislaulabor mit einer geeichten Personenwaage nach Entleerung der Harnblase. Die Messung der Körperlänge wurde mittels einer an einer Wand fest montierten Messeinrichtung am barfuss und aufrecht stehenden Probanden vorgenommen. Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte schließlich durch Division des Körpergewichts in kg durch die zweite Potenz der Körpergröße in m (Normbereich: 20-25kg/m²).

Hüft- und Taillenumfang

Die Hüftumfangsmessung erfolgte mit einem Metermaß in Höhe der beidseits zu tastenden Hüftköpfe der Probanden. Die Messung des Taillenumfanges erfolgte in Höhe des Bauchnabels. Zur Prüfung der Normalverteilung der Hüft- und Taillenumfänge konnten zusätzlich gemessene Taillenumfänge aus früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe Sharma bis 1996 in Ergänzung zu den bei den eigenen Probanden gemessenen Werten mit einbezogen werden. Die hieraus resultierende Erhöhung der Fallzahl auf n=258 zur Prüfung der Normalverteilung der Hüft- und Taillenumfänge war im Sinne einer größeren Teststärke möglich, da diese Messwerte unabhängig von der Bestimmung der Salzsensitivität bei den Probanden dieser Studie waren. Die Berechnung der Waist-Hip-Ratio (WHR) erfolgte schließlich durch Division des Taillenumfanges in cm durch Hüftumfang in cm.

Blutdruckmessungen

Diese wurden zu Beginn, am 7. und 14. Tag der diätetischen Intervention am nüchternen und liegenden Probanden unter standardisierten Ruhebedingungen über 90 min durchgeführt. Die Bestimmung der Blutdruckwerte und begleitend Herzfrequenz erfolgte jeweils am rechten Oberarm in minütlichem Abstand mit einem oszillometrischen Blutdruckautomaten (DINAMAP®, 1846SX, Critikon, Tampa, Florida). Zur Berechnung der Mittelwerte für systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie der Herzfrequenz wurden die letzten 60 Messungen der Ruheblutdruckwerte herangezogen.

3.5 Bestimmung der Salzsensitivität

Die Bestimmung der Salzsensitivität erfolgte über einen Zeitraum von 14 Tagen, in dem den Probanden eine standardisierte, von der Diätküche des Klinikum Benjamin Franklin zubereitete kochsalzarme Diät (20mmol=1,2g NaCl/Tag) zur Verfügung gestellt wurde. Bestimmte Lebensmittel (Brot, Wurst und Käse) wurden auf Grund des hohen Kochsalzgehaltes durch entsprechende diätetische (z.B. kochsalzreduzierte) Lebensmittel ersetzt. Der Energiegehalt der Tageskost betrug zwischen 2000kcal-2400kcal und setzte sich aus folgenden Nährstoffanteilen zusammen: 15% Protein, 35% Fett, 50% Kohlenhydrate. Die Trinkmenge lag bei 2 Litern kalorien- und alkoholfreier Flüssigkeit. Zusätzlich wurde den Probanden in einfach-blind randomisierter Reihenfolge 7 Tage lang 220mmol NaCl in Form von Kochsalz- bzw. Placebotabletten verabreicht. Somit betrug die tägliche Kochsalzaufnahme in der kochsalzreichen Phase 240mmol bzw. 14g, dagegen in der kochsalzarmen Phase 20mmol bzw. 1,2g.

Während der gesamten Untersuchung wurde die Compliance der Probanden durch Bestimmung des Natrium, Kalium, Chlorid und Kreatinin im 24h-Sammelurin überprüft. Dabei musste der Natrium-Gehalt der Urinprobe in den letzten drei Tagen der kochsalzarmen Phase $<35\text{mmol/Tag}$ und in der kochsalzreichen Phase $>220\text{mmol/Tag}$ betragen. An Hand der Kreatinin-Ausscheidung wurde täglich überprüft, ob die komplette Menge des Urins über 24 Stunden gesammelt wurde. Die Ausscheidung von Kalium und Kreatinin durfte bei dem einzelnen Probanden um nicht mehr als $\pm 20\%$ der Referenzwerte (Chlorid: 97-108mmol/l, Kreatinin 97-140ml/min) variieren.

Jeweils am 7. und 14. Tag der Diät erfolgten Blutdruckmessungen nach o.b. Vorgehen, aus denen die salzinduzierte Blutdruckänderung ermittelt wurde. In den Salzsensitivitätsuntersuchungen wurde eine Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes in der kochsalzarmen Phase um mehr als 3mmHg im Vergleich zur kochsalzreichen Phase bei einem Probanden als Salzsensitivität definiert, d.h. der Proband als salzsensitiv bezeichnet. Falls der mittlere arterielle Blutdruck bei einem Probanden weniger als 3mmHg im Vergleich zur kochsalzreichen Phase abgenommen hatte oder angestiegen war, lag eine Salzresistenz vor. Der Proband wurde in diesem Falle als salzresistent bezeichnet.

Die gemessenen Werte zur Beschreibung des Probandenkollektivs vor Beginn der diätetischen Intervention wurden als Ausgangswerte (=Basalwerte) definiert. Zudem erfolgte die Definition der Messwerte in der kochsalzreichen Phase als High-Werte und in der kochsalzarmen Phase als Low-Werte.

3.6 Statistische Auswertung

Statistisches Auswertungsprogramm

Sämtliche Daten wurden in eine dafür eigenständig programmierte Datenbank eingegeben (Excel-Tabelle). Die computergestützte statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences, SPSS-PC+Programmpaket (SPSS Inc, Chicago, USA) unter Angabe der Mittelwerte \pm SD (Standardabweichung). Das Signifikanzniveau wurde für alle anzuwendenden Testverfahren auf eine Fehlerwahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ festgesetzt.

Normalverteilung

Zur Überprüfung der Normalverteilung der unabhängigen Variablen Geburtsgewicht und abhängigen Variablen (z.B. Blutdruck, Herzfrequenz, Taillenumfang) diente der Kolmogoroff-Smirnov-Test, wobei eine Normalverteilung angenommen wird, wenn der Kolmogoroff-Smirnov-Test nicht signifikant ($P > 0,05$) ist und somit die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt, d.h. angenommen werden kann.

Korrelation

Anschließend wurde zur Überprüfung der statistischen Abhängigkeit zwischen unabhängiger und jeweils abhängigen Variablen der lineare Korrelationskoeffizient r (nach Pearson) benutzt, wobei auch für das Vorliegen einer Korrelation wie o.a. ein Signifikanzniveau mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ gefordert wurde. Voraussetzung hierfür war, dass die zu untersuchenden Variablen nach dem Kolmogoroff-Smirnov-Test zumindest annähernd normal verteilt, der Zusammenhang annähernd linear und die jeweiligen Beobachtungspaare voneinander unabhängig waren. Der errechnete Korrelationskoeffizient r stellt ein Maß für die

Stärke des linearen Zusammenhangs dar. Für r gilt: $-1 \leq r \leq +1$. Ist $r > 0$, so besteht eine positive Korrelation zwischen den untersuchten Variablen mit einer ansteigenden Regressionsgerade. Ist $r < 0$, liegt eine negative Korrelation vor. Die Beobachtungspaare verteilen sich entsprechend um die Regressionsgerade (so genannte Punktwolke). Der Korrelationskoeffizient r verdeutlicht zusätzlich, inwieweit sich die einzelnen Beobachtungspaare der Regressionsgeraden annähern.

Delta-Werte

Zur Quantifizierung der Reaktion des Herz- und Kreislaufsystems auf die veränderte Kochsalzzufuhr wurden Delta-Werte (Δ) errechnet, d.h. die jeweilige Differenz der Messwerte zwischen der salzreichen und der salzarmen Diät durch Subtraktion ermittelt ($\Delta = \text{Blutdruck}_{\text{salzreich}} - \text{Blutdruck}_{\text{salzarm}}$ bzw. $\text{Herzfrequenz}_{\text{salzreich}} - \text{Herzfrequenz}_{\text{salzarm}}$). Hierbei konnten auch negative Delta-Werte auftreten, die für die weiteren Betrachtungen herangezogen wurden. Zur anschließenden Prüfung, ob die mittleren Werte zwischen der salzreichen und der salzarmen Diät signifikant voneinander abweichen, wurde zunächst der t-Test für zwei unverbundene Stichproben benutzt, da eine Normalverteilung beider Stichproben mit vergleichbaren Standardabweichungen anzunehmen war. Anschließend wurde die Korrelation der einzelnen Delta-Werte aller Probanden in Abhängigkeit zum entsprechenden Geburtsgewicht mittels Korrelationskoeffizienten r geprüft.

Chi²-Test

Zur Überprüfung, ob das Vorhandensein einer Salzsensitivität oder das Nicht-Vorhandensein einer Salzsensitivität (im Folgenden bezeichnet als Salzresistenz) bei den Probanden in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht vorliegt, sind die ermittelten Geburtsgewichte der Probanden zwei Gruppen („ $<3000\text{g}$ “ und „ $>3000\text{g}$ “) zugeordnet, also dichotom verteilt worden. Zusätzlich sind die ermittelte Salzsensitivität bzw. Salzresistenz der einzelnen Probanden auf die jeweils folgenden zwei Gruppen „salzsensitiv“ (SS) und „salzresistent“ (SR) verteilt worden, so dass auch hier eine dichotome Verteilung vorlag. Da die Stichprobenpaare der einzelnen Probanden untereinander unabhängig waren, konnte schließlich zur Analyse der Häufigkeitsunterschiede zweier dichotom verteilter Merkmale der Chi²-Test (χ^2 -Test) mittels Kontingenztafel (hier „Vierfeldertafel“) durchgeführt werden:

	SR	SS
Geburtsgewicht <3000g	n (SR/<3000g)	n (SS/<3000g)
Geburtsgewicht >3000g	n (SR/>3000g)	n (SS/>3000g)

Zunächst wurde die beobachtete Häufigkeit jeweils einer Kombination innerhalb der Vierfeldertafel in Relation zu ihrer erwarteten Häufigkeit (so genannter Erwartungswert) unter allen Probanden gesetzt. Der Erwartungswert berechnete sich wie folgt:

$$E = \frac{\text{Zeilensumme} * \text{Spaltensumme}}{\text{Gesamtsumme}}$$

Die Summe der vier einzelnen Quotienten ergab schließlich die Prüfgröße χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{beobachteteHäufigkeit} - \text{erwarteteHäufigkeit})^2}{\text{erwarteteHäufigkeit}}$$

Wenn die beobachteten Häufigkeiten der Kombinationen innerhalb der Vierfeldertafel gleich groß wie ihre erwarteten Häufigkeiten sind, liegt χ^2 bei null, so dass eine Unabhängigkeit zwischen den dichotom verteilten Merkmalen anzunehmen ist. Ist hingegen die Prüfgröße χ^2 signifikant größer null mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$, kann eine Abhängigkeit zwischen den Merkmalen Geburtsgewicht (<3000g oder >3000g) und Salzsensitivität bzw. Salzresistenz (SS oder SR) angenommen werden. Da die erwarteten Häufigkeiten nicht bei allen untersuchten Merkmalskombinationen mindestens 5 betragen, bestand nach dem χ^2 -Test ein erhöhtes Risiko falsch-positiver Signifikanz. Es wurde daher für die Ermittlung der P-Werte bzgl. Signifikanz der „Exakte Fisher-Test“ für Vierfeldertafeln mit kleinen Randsummen herangezogen, welcher die exakte Binomial-Verteilung der Daten mit den Stichprobenergebnissen vergleicht.

4. ERGEBNISSE

4.1 Beschreibung des Probandenkollektivs

Ausgangsdaten

In Tabelle 2 sind die Ausgangsdaten der Probanden, d.h. Alter, Körperlänge, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang, Hüftumfang und Waist-Hip-Ratio (WHR), dargestellt. Alter, Körperlänge, Körpergewicht und BMI wurden insgesamt von 154 Probanden, Taillen- und Hüftumfang und damit verbunden WHR von 152 Probanden gemessen bzw. errechnet. Im Mittel waren die Probanden 25 Jahre alt und hatten einen BMI von 22,8kg/m². Die weiteren Mittelwerte, Standardabweichungen (SD), Minimal- (Min), Maximalwerte (Max) und P_{K-S}-Werte (Kolmogoroff-Smirnov-Test) der erhobenen Ausgangsdaten sind in folgender Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2 Ausgangsparameter der Probanden

Parameter	Mittelwert	SD	Min	Max	Anzahl (n)	P _{K-S} *
Alter (Jahre)	24,9	2,5	18	31	154	^a
Körper- länge (cm)	181,8	6,2	166	198	154	0,7
Körper- gewicht (kg)	75,4	8,9	55	100	154	0,8
BMI (kg/m ²)	22,8	2,2	17,7	28,6	154	1,0
Taillenumfang (cm)	82,9	7,2	69	106	152	0,04 ^b
Hüftumfang (cm)	94,5	6,1	77	111	152	0,8
WHR	0,88	0,05	0,74	0,9	152	0,4

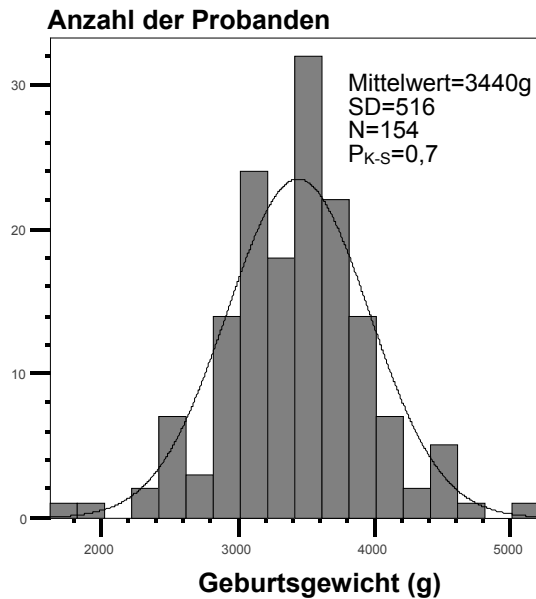
*Bei den erhobenen Ausgangsdaten kann zunächst mit Ausnahme des Taillenumfangs eine Normalverteilung angenommen werden, d.h., da der Kolmogoroff-Smirnov-Test nicht signifikant (P>0,05) ist und somit die Nullhypothese einer Normalverteilung angenommen wird.

^aAufgrund der Probandenauswahlkriterien (junge, männliche Studenten) ist die Prüfung einer Normalverteilung des Alters nicht gegeben. Das Alter der Probanden ist folglich bei der Analyse der Korrelationen zwischen Geburts- und anthropometrischen Daten nicht berücksichtigt worden.

^bBei der signifikanten Ablehnung der Hypothese, dass die Taillenumfänge normalverteilt sind ($P_{K-S}=0,04$), wird die Diskrepanz zwischen Normalverteilung und Verteilung der Taillenumfänge jedoch kleiner, wenn zusätzliche bei früheren Untersuchungen der Arbeitsgruppe Sharma erhobene Taillenumfänge mit deutlich größeren Fallzahlen ($n=258$, erhobene Daten zwischen 1988-2001) in den Test einbezogen werden. Der Kolmogoroff-Smirnov-Test ist dann mit ($P_{K-S}=0,4$) nicht mehr signifikant, so dass unter Berücksichtigung der deutlich größeren Fallzahlen auch beim Taillenumfang eine Normalverteilung angenommen werden kann.

Geburtsgewicht der Probanden

Das Geburtsgewicht wurde insgesamt von 154 Probanden, die an der Salzsensitivitätsstudie teilnahmen, anhand von Geburtsdokumenten (Mutterpass) ermittelt. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3440g ($SD\pm 15\%$). Das Geburtsgewicht war normalverteilt ($P_{K-S}=0,7$). Die folgende Abbildung 4 zeigt die Verteilung des Geburtsgewichts.

Abbildung 4 Verteilung des Geburtsgewichts; P_{K-S} : Signifikanzwert des Kolmogoroff-Smirnov-Tests

Blutdruckmessungen

Tabelle 3 zeigt die Blutdruck- und begleitenden Herzfrequenzdaten der Probanden vor Beginn der Untersuchung (Ausgangswerte) als auch unter der salzreichen und salzarmen Diät. Die errechnete Differenz der Messwerte zwischen der salzreichen und der salzarmen Diät wird jeweils als Delta-Wert ($\Delta = \text{Blutdruck}_{\text{salzreich}} - \text{Blutdruck}_{\text{salzarm}}$ bzw. $\text{Herzfrequenz}_{\text{salzreich}} - \text{Herzfrequenz}_{\text{salzarm}}$) bezeichnet und im Anschluss an die Darstellung der Blutdruckwerte beschrieben.

Tabelle 3 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter salzarter und salzreicher Diät (Mittelwerte±SD)

Parameter	Ausgangswert Basal (ba)	Salzreich High (hi)	Salzarm Low (lo)	Δ -Wert
SBD (mmHg)	110,2±7,6	107,4±7,2	107,7±7,4	-0,3±4,4
DBD (mmHg)	55,5±5,1	53,7±5,1	54,6±5,1	-0,9±3,5
MAD (mmHg)	77,5±5,8	74,9±5,6	75,7±5,6	-0,8±4,0
HF (Schläge/min)	58,1±7,8	54,1±7,1	56,5±7,4	-2,4±4,6

MAD: mittlerer arterieller Blutdruck, SBD: mittlerer systolischer Blutdruck, DBD: mittlerer diastolischer Blutdruck, HF: mittlere Herzfrequenz

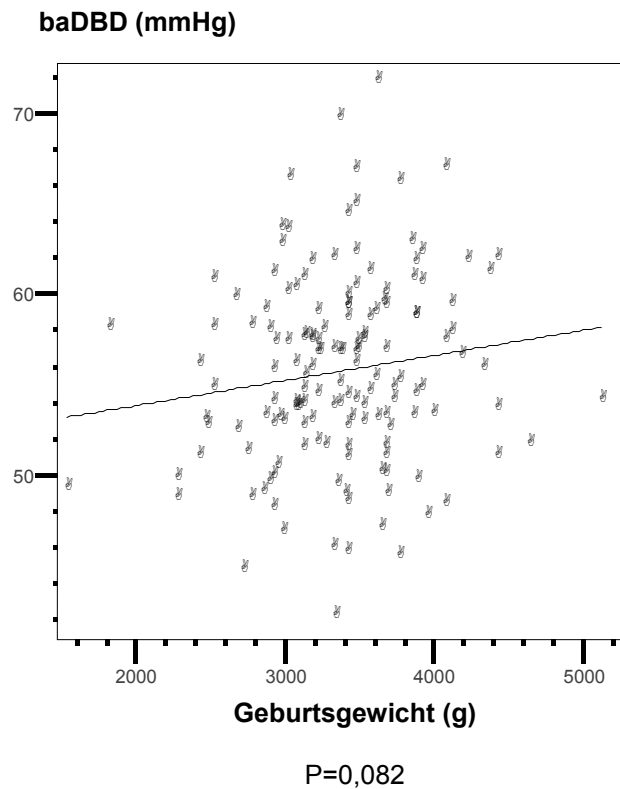
Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) und der mittlere diastolische Blutdruck (DBD) der Probanden waren nach der salzreichen Diät im Durchschnitt mit einem Δ -Wert von -0,8mmHg bzw. -0,9mmHg signifikant niedriger als nach der salzarmen Diät (t-Test $P_{\Delta MAD}=0,008$, t-Test $P_{\Delta DBD}=0,03$). Der mittlere systolische Blutdruck (SBD) zeigte zwar eine geringe durchschnittliche Abnahme mit -0,3mmHg nach salzreicher Diät jedoch nicht auf Signifikanzniveau (t-Test $P_{\Delta SBD}=0,4$). Schließlich konnte nach der salzreichen Diät bei der mittleren Herzfrequenz (HF) eine durchschnittliche signifikante Abnahme (-2,4 Schläge/min) im Vergleich zur salzarmen Diät beobachtet werden (t-Test $P_{\Delta HF}<0,001$). Zusammenfassend sind die gemessenen Herz- und Kreislaufwerte im Mittel nach salzreicher Diät niedriger als nach salzarter Diät, wobei die durchschnittliche Abnahme des SBD nicht signifikant war.

4.2 Geburtsgewicht und Blutdruck

Die Korrelation zwischen den Werten des ausgangsdiaastolischen Blutdrucks (baDBD) und den Werten des Geburtsgewichts ($r=0,14$) lag nur geringfügig unter Signifikanzniveau ($P=0,08$), so dass ein Trend zu höherem ausgangsdiaastolischem Blutdruck in Abhängigkeit von der Höhe des Geburtsgewichts bei den erwachsenen Probanden zu erkennen war. Die

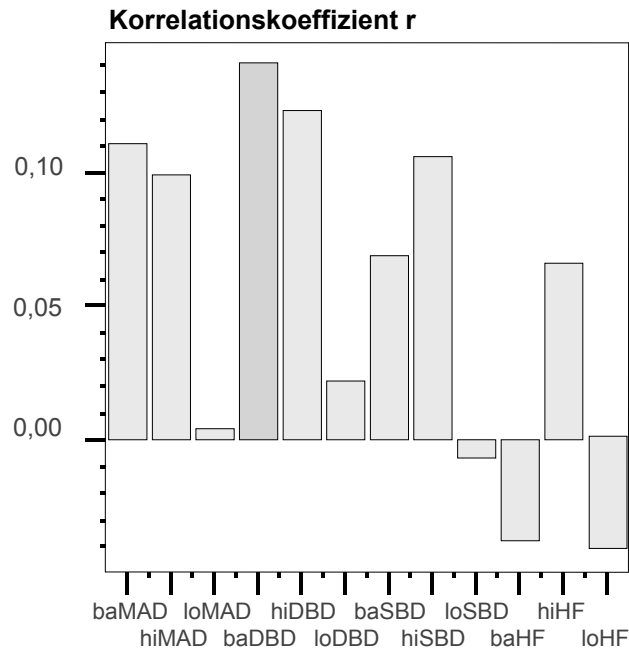
Abbildung 5 zeigt die Verteilung zwischen Geburtsgewicht und ausgangsdiaistolischem Blutdruck mit entsprechender Regressionsgrade wie folgt.

Abbildung 5 Ausgangsdiaistolischer Blutdruck in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht



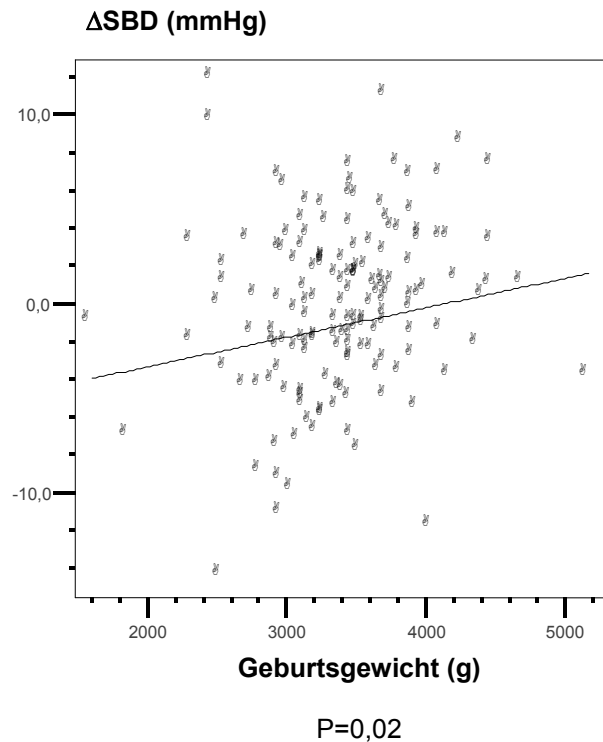
Die Korrelationen zwischen dem Geburtsgewicht und den restlichen Ausgangswerten (baSBD, baMAD, baHF) lagen hingegen deutlich unter Signifikanzniveau ($P \geq 0,2$). Zudem konnte eine signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht und den Blutdruckwerten, die unter kochsalzärmer bzw. kochsalzreicher Diät gemessen worden sind, nicht gezeigt werden. Die Abbildung 6 fasst die entsprechenden Korrelationskoeffizienten, d.h. für die Ausgangswerte, Werte nach kochsalzärmer bzw. kochsalzreicher Diät, zusammen.

Abbildung 6 Korrelation zwischen Geburtsgewicht und kardiovaskulären Daten

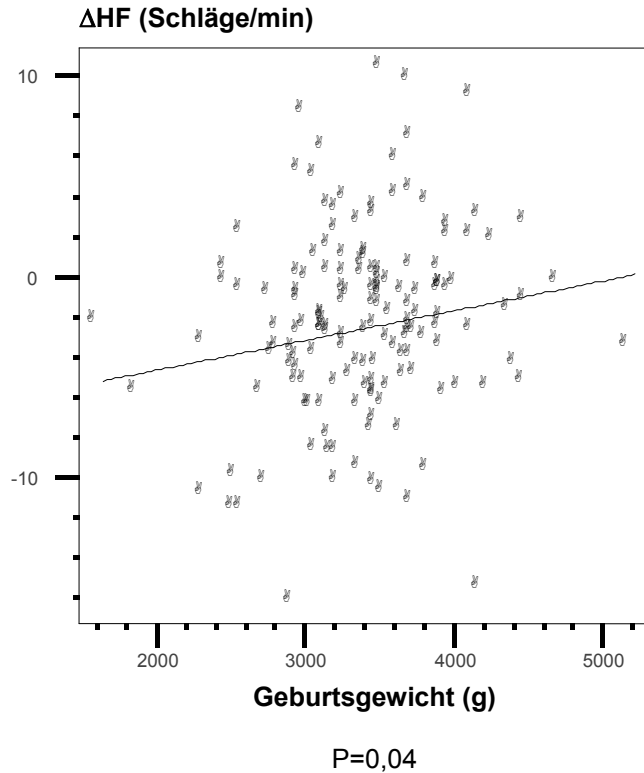


Die Differenzen (so genannte Δ -Werte) der gemessenen absoluten Blutdruck- und Herzfrequenzwerte unter salzreicher und salzarmer Diät sind zusätzlich berechnet worden. Sie quantifizieren die Reaktion des Herz- und Kreislaufsystems auf die veränderte Kochsalzzufuhr.

So konnte eine signifikante positive Korrelation ($P=0,02$) zwischen dem Geburtsgewicht und dem Δ -systolischen Blutdruck (mit einer Verteilung und entsprechender Regressionsgrade wie in anschließender Abbildung 7) dargestellt gezeigt werden. Mit zunehmendem Geburtsgewicht ist ein Anstieg des Δ SBD von den negativen zu den positiven Werten zu beobachten. Bei einem Probanden mit relativ niedrigen Geburtsgewicht war Δ SBD eher negativ, d.h. dass (nach Definition: $\Delta = \text{Blutdruck}_{\text{salzreich}} - \text{Blutdruck}_{\text{salzarm}}$) der systolische Blutdruck unter salzreicher Diät häufig niedriger als unter salzarmer Diät war. Umgekehrt reagierten Probanden mit einem relativ hohen Geburtsgewicht auf salzreiche Diät häufiger mit einem erhöhten systolischen Blutdruck, d.h. dass Δ SBD entsprechend häufiger positiv war.

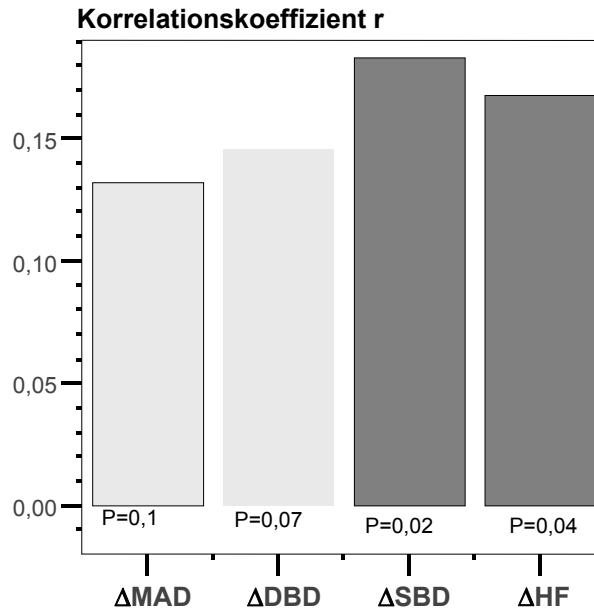
Abbildung 7 Δ -systolischer Blutdruck in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

Die beobachtete positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Δ HF (definiert als: $\text{Herzfrequenz}_{\text{salzreich}} - \text{Herzfrequenz}_{\text{salzarm}}$) war mit $P=0,04$ auch signifikant. Bei einem Probanden mit relativ niedrigem Geburtsgewicht ergaben sich eher negative Δ HF, d.h. dass die Herzfrequenz unter salzreicher Diät häufig niedriger als unter salzarmer Diät war. Umgekehrt wurden bei diesen Probanden unter salzarmer Diät entsprechend häufiger höhere Herzfrequenzen gemessen. Für Probanden mit einem relativ hohen Geburtsgewicht stellte sich wiederum die Veränderung der Herzfrequenz zwischen salzreicher und salzarmer Diät umgekehrt dar, d.h. dass Δ HF häufiger positiv war. Die Verteilung der positiven und negativen Δ HF-Werte mit entsprechender Regressionsgrade in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht ist grafisch in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8 Δ -Herzfrequenz in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht

Die Korrelationen zwischen Geburtsgewicht und den ermittelten Δ -Werten der weiteren Blutdruckparameter, d.h. für den mittleren arteriellen Blutdruck und für den mittleren diastolischen Blutdruck erreichten nicht Signifikanzniveau.

Zusammenfassend ergab sich also eine positive Korrelation auf Signifikanzniveau zwischen Geburtsgewicht und Δ -systolischem Blutdruck (Δ SBD) bzw. Δ -Herzfrequenz (Δ HF). Für Δ MAD und Δ DBD konnte keine signifikante Korrelation in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht nachgewiesen werden. Abbildung 9 vergleicht noch einmal grafisch die Korrelationskoeffizienten r der einzelnen oben beschriebenen Δ -Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht mit zusätzlicher Angabe der Fehlerwahrscheinlichkeit P bzgl. des jeweiligen Erreichens des Signifikanzniveaus.

Abbildung 9 Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Δ -Werten der kardiovaskulären Daten

4.3 Geburtsgewicht und Salzsensitivität

Nach der im Abschnitt 3.5 „Bestimmung der Salzsensitivität“ angegebenen Definition waren 125 (81,2%) von 154 Probanden salzresistent (SR) und 29 (18,8%) salzsensitiv (SS). Das mittlere Geburtsgewicht betrug bei den salzresistenten Probanden 3444g und bei den salzsensitiven Probanden 3425g. Von allen Probanden hatten 22 ein Geburtsgewicht von unter 3000g. Davon waren vier Probanden salzsensitiv und 18 Probanden salzresistent. 132 Probanden hatten ein Geburtsgewicht über 3000g, von denen 25 salzsensitiv und 107 salzresistent waren. Tabelle 4 stellt die Verteilung der entsprechenden Probandenmerkmale an Hand der Vierfeldertafel dar.

Tabelle 4 Dichotome Verteilung des Geburtsgewichtes der salzresistenten und salzsensitiven Probanden

	SR	SS	Anzahl der Probanden (n)
Geburtsgewicht <3000g	18	4	22
Geburtsgewicht >3000g	107	25	132
Anzahl der Probanden (n)	125	29	154

Die berechneten Erwartungswerte (siehe Tabelle 5 im Anschluss) zeigten insbesondere für die Merkmalskombination <3000g/SS und >3000g/SR im Vergleich zu den beobachteten Häufigkeiten eine Abweichung, wobei für <3000g/SS die beobachtete Häufigkeit deutlich niedriger und für >3000g/SR die beobachtete Häufigkeit deutlich höher als ihre Erwartungswerte ausfielen.

Tabelle 5 Berechnete Erwartungswerte der beobachteten Häufigkeiten zu Tabelle 4

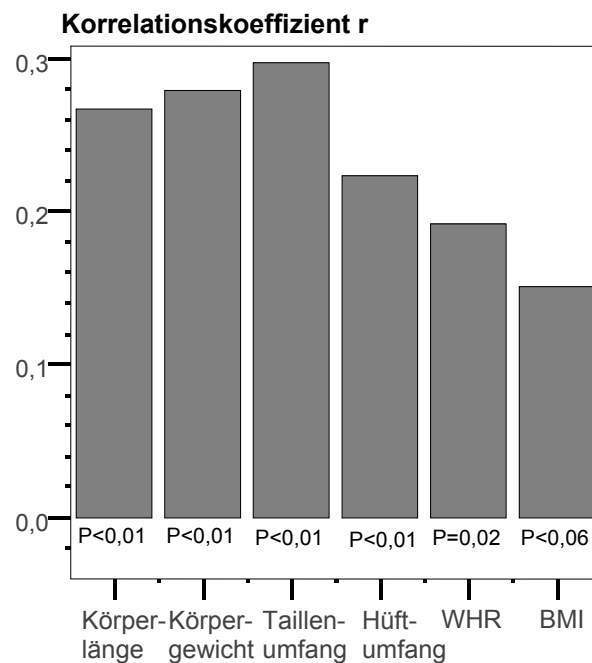
	SR	SS
Geburtsgewicht <3000g	17,9	16,6
Geburtsgewicht >3000g	19,3	24,9

Der „Exakte Fisher-Test“ ergab mit $P=1,0$ bei Vorliegen der oben beschriebenen Abweichungen zwischen den beobachteten Häufigkeiten und ihren Erwartungswerten keinen signifikanten Zusammenhang im Sinne einer statistischen Abhängigkeit zwischen den dichotom verteilten Merkmalen zum Geburtsgewicht (<3000g, >3000g) und zur Salzsensitivität bzw. Salzresistenz (SS, SR).

4.4 Geburtsgewicht und anthropometrische Daten der Probanden

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht und den anthropometrischen Daten der Probanden einschließlich der Körperlänge, Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang und WHR sowie annähernd zwischen Geburtsgewicht und BMI. Der Korrelationskoeffizient r zwischen dem Geburtsgewicht und Taillenumfang war, wie aus Abbildung 10 ersichtlich wird, am stärksten.

Abbildung 10 Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Probandendaten



Die Korrelationen zwischen Geburtsgewicht und Körperlänge, Körpergewicht bzw. Taillenumfang auf Signifikanzniveau waren, wie aus Abbildung 10 hervorgeht, relativ am höchsten. Die folgenden Darstellungen der Verteilungen und ihrer Regressionsgraden in den Abbildungen 11 bis 13 verdeutlichen noch einmal diesen Zusammenhang.

Abbildung 11 Körperlänge in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

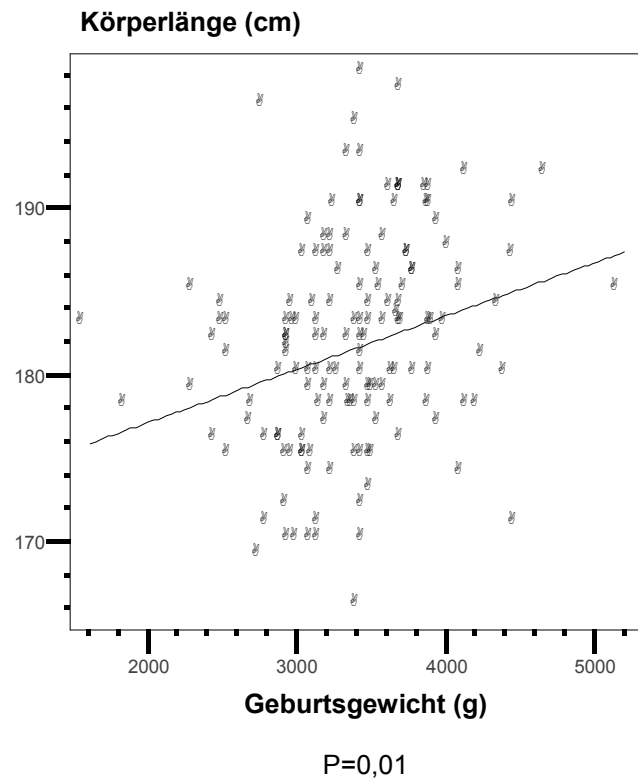


Abbildung 12 Körpergewicht in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht

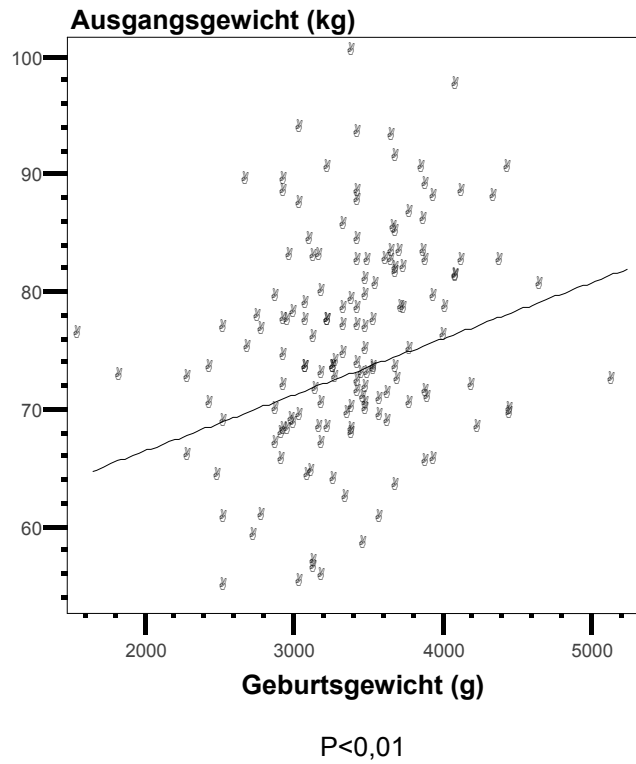
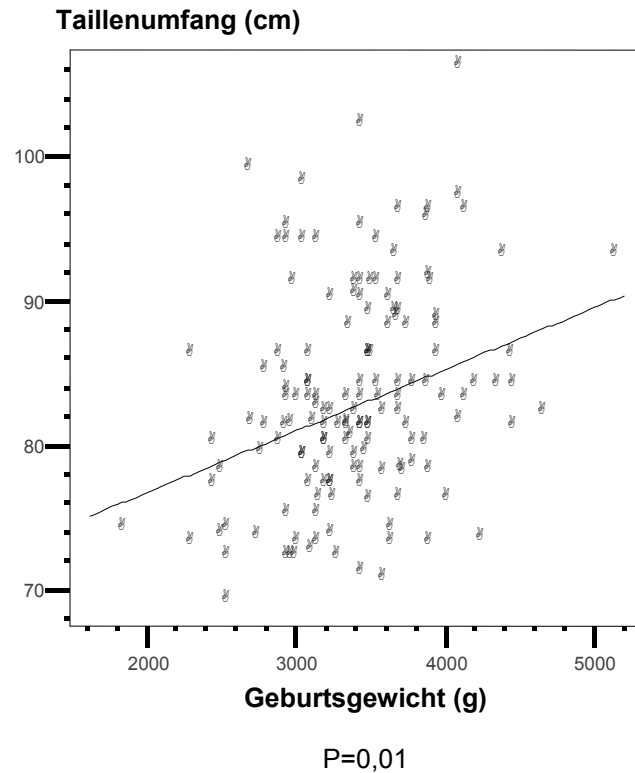


Abbildung 13 Taillenumfang in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht



Anhand der Regressionsgeraden lassen sich beispielhaft entsprechende Aussagen machen:

- Ein um 1000g höheres Geburtsgewicht entsprach im Erwachsenenalter in etwa einer um 3cm größeren Körperlänge (Abbildung 11).
- Eine Zunahme des Geburtsgewichtes um 1000g entsprach einer Zunahme des Körpergewichtes um ca. 5kg (Abbildung 12). So war ein Proband, der bei der Geburt 3000g wog, ca. 5kg leichter als ein Proband vergleichbaren Alters, der als Neugeborener ein Geburtsgewicht von 4000g hatte.
- Eine Zunahme des Geburtsgewichtes um 1000g entsprach einer Zunahme des Taillenumfanges um ca. 4,3cm (Abbildung 13).

5. DISKUSSION

5.1 *Geburtsgewicht und Blutdruck*

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Salzsensitivität bei gesunden, jungen, männlichen und normotonen Probanden zu untersuchen. Hierfür wurde zunächst in Anlehnung an die Barker-Hypothese (d.h. ein niedriges Geburtsgewicht im Sinne eines mangelhaften intrauterinen Wachstums führe zu Adipositas und arterieller Hypertonie) überprüft, ob ein inverser Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck bei diesen Probanden besteht.

Bisheriger Kenntnisstand

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts stieg die Indizienz für Koronare Herzerkrankungen (KHK) in westlichen Ländern an und ist seitdem eine der häufigsten Todesursachen. Retrospektiv konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass Kinder, die bei der Geburt disproportional waren (d.h. relativ dünn mit einem niedrigen Ponderal-Index), zu höheren Blutdruckwerten und zu einem erhöhten Risiko einer arteriellen Hypertonie im Erwachsenenalter neigen [Godfrey und Barker, 2000; Godfrey und Barker, 2001]. Als ursächlich wurde anhand tierexperimenteller Ergebnisse eine nicht ausreichende Energieversorgung während der Schwangerschaft auch beim Menschen angenommen [Widdowson und McCance, 1963]. So kann eine Unterernährung in utero u.a. zu bleibenden Veränderungen im Cholesterinstoffwechsel, in der Insulinantwort auf Glucose und auch im Blutdruckverhalten führen [Lucas, 1991]. Barker et al. zeigten, dass z.B. für einen 50 jährigen Mann mit einem Geburtsgewicht <2500g das Risiko für ein Insulinresistenz zehnfach höher ist im Vergleich zu einem Mann mit einem Geburtsgewicht >4500g. Dieses ist unabhängig vom gegenwärtigen Körpergewicht und von der Schwangerschaftsdauer bzw. vom Gestationsalter [Barker et al., 1993; Levy-Marchal und Jaquet, 2004].

Beinder geht davon aus, dass dieser Anpassungsvorgang bei Unterernährung vor der Geburt evolutionär grundsätzlich sinnvoll sei, weil eine erhöhte Vigilanz, höhere Cholesterinspiegel und ein aktiviertes kardiovaskuläres Sympathikussystem (erhöhter Stresslevel) post partum

unter ungünstigen Lebensbedingungen einen Überlebensvorteil bedeuten könnten. Unter normalen Lebensbedingungen könne dieser Anpassungsvorgang bei Unterernährung hingegen zu einem Nachteil führen im Sinne eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer Krankheiten [Beinder, 2007]. In weiteren Studien ist der Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht und arterieller Hypertonie bestätigt und schließlich als Barker-Hypothese („fetal programming“) formuliert worden [Barker, 1998; Forsen et al., 1997; Leon et al., 1997].

Eigene Ergebnisse

Abweichend vom bisherigen Kenntnisstand konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Korrelation zwischen ausgangsdiaistolischem Blutdruck (baDBD) und Geburtsgewicht geringfügig unter Signifikanzniveau ($P=0,08$) blieb und nur ein Trend zu höherem baDBD bei den erwachsenen Probanden mit höherem Geburtsgewicht besteht. Bei allen weiteren gemessenen Ausgangswerten der Kreislaufparameter (d.h. Blutdruckwerte und Herzfrequenz) lagen die Korrelationen zudem deutlich unter Signifikanzniveau ($P\geq 0,2$). Schließlich fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht und den Kreislaufparametern, die unter kochsalzärmer bzw. kochsalzreicher Diät gemessen worden sind.

Bei zusätzlicher Prüfung der Korrelationen zwischen der Änderung der Kreislaufparameter (so genannte Δ -Werte) in Abhängigkeit von Geburtsgewicht jeweils nach veränderter Kochsalzzufuhr beobachteten wir eine signifikante Korrelation zwischen Δ SBD und Geburtsgewicht ($P=0,02$) sowie zwischen Δ HF und Geburtsgewicht ($P=0,04$). Beispielsweise fiel bei Probanden mit relativ niedrigem Geburtsgewicht Δ SBD signifikant häufiger negativ aus (niedrigerer systolischer Blutdruck unter salzreicher als unter salzärmer Diät). Für die weiteren berechneten Δ -Werte ergab sich in diesem Zusammenhang keine Korrelation auf Signifikanzniveau.

Bewertung im Zusammenhang

Bei der Erhebung des Geburtsgewichts (unabhängige Variable) sind die Daten als hinreichend valide anzunehmen, da sich die Angaben der Mütter durch die angeforderten Kopien des

Mutterpasses bestätigen ließen. Bei den Probanden handelt es sich hauptsächlich um gesunde und männliche Medizinstudenten. Sie hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,4kg und einen BMI von 22,8kg/m². Die Armumfänge wurden bei der Datenerhebung nicht gemessen, so dass relativ große Armumfänge als mögliche Ursache für zu hoch gemessene Blutdruckwerte (abhängige Variable) grundsätzlich nicht auszuschließen waren. Diese Methode zur Blutdruckmessung wird jedoch als standardisierte und anerkannte Methode in der medizinischen Praxis und in klinischen Studien wie z.B. in der Forschungsgruppe Sharma allgemein angewendet, so dass die beobachtete Abweichung der Ergebnisse unserer Arbeit von den oben dargestellten bisherigen Ergebnissen mit einem entsprechendem systematischen Messfehler von Geburtsgewicht und Blutdruck nicht hinreichend zu erklären gewesen wäre.

Im vorliegenden Studiendesign wurden zur Vermeidung hormoneller Einflüsse auf die Messdaten, z.B. Östrogen, nur männliche Probanden untersucht. In vielen Studien, wie bei Barker et al. wurden zur Untersuchung der Inzidenzen der arteriellen Hypertonie und koronaren Herzkrankheit auch weibliche Probanden einbezogen. Abweichungen der Daten im Vergleich zu dieser Studie könnten aufgrund möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede im Blutdruckverhalten in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bzw. Kochsalzzufuhr aufgetreten sein. Ein gesicherter Nachweis hierzu fehlt bislang. Weitere Studien mit verändertem Studiendesign (z.B. Geschlechter-kontrollierte Probandengruppen) wären daher von Interesse, um diese Fragen klären zu können.

Als weitere mögliche Erklärung der Abweichung unserer Ergebnisse von der Barker-Hypothese wurde angenommen, dass das damalige mittlere Geburtsgewicht unterhalb des mittleren Geburtsgewichts der Probanden dieser Studie lag, da Barker seine Untersuchungsdaten aus Aufzeichnungen des Gesundheitssystems u.a. aus Finnland und Südengland um 1930/1940 entnahm [Barker et al., 1989] und zu dieser Zeit eine eingeschränkte Ernährungssituation der Schwangeren in den westlichen Industrieländern anzunehmen war. Es lag jedoch das anhand der publizierten Daten errechnete mittlere Geburtsgewicht mit 3450g nicht unterhalb des mittleren Geburtsgewichts der Probanden (Jahrgänge ab 1967) mit 3440g. Dennoch lag der relative Anteil von Probanden mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht (<3000g) bei den von Barker ausgewerteten 5654 Personendaten [Barker et al., 1989] mit ca. 17,7% höher als der entsprechende Anteil in dieser Studie mit

ca. 14,2%, so dass hierdurch eine Erklärung unserer Ergebnisse im Sinne der beschriebenen Abweichung von der Barker-Hypothese möglich erscheint.

Abweichungen vom postulierten Zusammenhang zwischen zu niedrigem Geburtsgewicht und der arteriellen Hypertonie lassen sich schließlich auch innerhalb der Literatur finden. Wie in der vorliegenden Arbeit konnte Seidman et. al. in einer Follow-up-Studie mit 32000 Probanden im durchschnittlichen Alter von 17 Jahren keine signifikante Korrelation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und arterieller Hypertonie im erwachsenen Alter beobachten. Die Autoren schlossen daraus, dass Einflüsse in der Adoleszenz auf die Entwicklung von Übergewicht wichtiger seien als die intrauterine Entwicklung laut der Barker-Hypothese. Zur Prävention von arterieller Hypertonie seien folglich entsprechende Maßnahmen zur Gewichtsregulierung in der Wachstumsphase während der Adoleszenz von entscheidender Bedeutung. Hieraus lässt sich folglich als möglicher limitierender Faktor der Barker-Hypothese ableiten, dass die postnatalen Umwelteinflüsse auf den Blutdruck nicht ausreichend berücksichtigt wurden [Drukker, 2002; Seidman et al., 1991; Falkner, 2002].

Erkenntnisgewinn

Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung konnte im Vergleich zur Barker-Hypothese nicht gezeigt werden, dass ein zu niedriges Geburtsgewicht einen maßgeblichen Einfluss auf den Blutdruck beim erwachsenen Probanden hat. Hieraus lässt sich schließen, dass zusätzliche Faktoren auf den Blutdruck und damit auf die Entstehung der arteriellen Hypertonie von Bedeutung sind. Die Barker-Hypothese könnte damit einer Limitierung unterliegen, da sie mögliche postnatale Einflüsse weitestgehend unberücksichtigt lässt. Weitere insbesondere prospektive Untersuchungen zum Blutdruckverhalten unter kontrollierten Bedingungen, z.B. unter gesunder Ernährung, ausreichender Bewegung und normaler Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen, wären unter dieser Fragestellung von Interesse.

Obwohl die Barker-Hypothese im engeren Sinne in diesem Probanden-Kollektiv nicht bestätigt werden konnte, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck in anderer Hinsicht. Die Probanden mit einem relativ hohen Geburtsgewicht reagierten in der salzreichen Phase der Diät mit einem statistisch signifikanten Anstieg des

systolischen Blutdruckes. Allgemein kann anhand dieses Ergebnisses bei Erwachsenen mit positiver Familienanamnese für arterielle Hypertonie die Empfehlung von Präventionsmaßnahmen (z.B. regelmäßige Blutdruckkontrollen, Vorsorge durch Salzrestriktion) abgeleitet werden.

5.2 Geburtsgewicht und Salzsensitivität

Als nächstes überprüften wir, ob ein niedriges Geburtsgewicht mit der Salzsensitivität positiv korreliert, und sich hiervon Aussagen über das Risiko zum Auftreten einer arteriellen Hypertonie und damit zu möglichen Präventionmaßnahmen ableiten lassen.

Bisheriger Kenntnisstand

Die diätetische Kochsalzrestriktion ist eine der Therapieoptionen in der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Dabei ist die Blutdruckantwort auf eine diätetische Kochsalzrestriktion nicht nur bei Hypertonikern zu beobachten, sondern auch bei Normotonikern. Die diätetische Kochsalzrestriktion führt aber nur bei einem Teil der Patienten oder Gesunden (salzsensitive Personen) zu einer Abnahme des Blutdruckes, während bei salzresistenten Personen der Blutdruck weitgehend unbeeinflusst bleibt [Weder und Egan, 1991; Longworth et al., 1980]. Weinberger diskutiert auch bei normotensiven Salzsensitiven ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten. So stieg bei salzsensitiven Personen mit Übergewicht, Hypertriglyceridämie oder Hyperinsulinämie die Albuminausscheidung im Urin mit ansteigendem Blutdruck an. Dieser Anstieg konnte bereits bei Normotensiven mit Blutdruckwerten von 115/75mmHg, 120/80mmHg und 130/85mmHg beobachtet werden [Weinberger, 2004]. In einer weiteren (Follow-up) Studie ergab sich zudem eine erhöhte Mortalität bei normotensiven, salzsensitiven Probanden im Vergleich zu normotensiven, salzresistenten Probanden. Die erhöhte Mortalität entsprach der erhöhten Mortalität von hypertensiven Probanden [Weinberger, 2002]. Obwohl anhand dieser publizierten Ergebnisse die klinische Relevanz der Salzsensitivität deutlich wird, gab es bisher jedoch keine systematischen Untersuchungen zur Überprüfung des Zusammenhanges zwischen

Salzsensitivität und dem Geburtsgewicht, das nach Barker auch zur Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren maßgeblich beiträgt.

Eigene Ergebnisse

In dieser Studie führte die diätetische Kochsalzrestriktion nur bei 29 der 154 untersuchten Normotonikern zu einer signifikanten Blutdrucksenkung. Von diesen 29 salzsensitiven Probanden hatten wiederum nur vier ein Geburtsgewicht <3000g. Das mittlere Geburtsgewicht aller 29 salzsensitiven Probanden betrug 3425g. Die Erwartungswerte für das Auftreten der Merkmalskombinationen Geburtsgewicht <3000g/SS und Geburtsgewicht >3000g/SR zeigten im Vergleich zum tatsächlichen Auftreten der Merkmalskombinationen bzw. zu deren errechneten Häufigkeiten eine deutliche Abweichung. So war insbesondere für <3000g/SS die beobachtete Anzahl deutlich niedriger als ihr Erwartungswert (4 versus 16,6). Es konnte nach dem „Exakten-Fischer-Test“ nicht bestätigt werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht positiv mit dem Auftreten der Eigenschaft Salzsensitivität auf Signifikanzniveau einhergeht, da die Zahl der beobachteten Salzsensitiven mit einem niedrigen Geburtsgewicht wie oben beschrieben relativ zu niedrig gewesen ist.

Bewertung im Zusammenhang

Wie im Abschnitt 5.1 „Geburtsgewicht und Blutdruck“ bereits ausgeführt, ist auch für die Frage des Zusammenhanges zwischen Geburtsgewicht und Salzsensitivität bezüglich der Erhebung des Geburtsgewichts eine hinreichend valide Datenerhebung anzunehmen. Zusätzlich basierte die Überprüfung, ob eine Salzsensitivität vorlag, wie im Abschnitt 5.1 „Geburtsgewicht und Blutdruck“ auf der Messung des Blutdrucks (hier der mittlere arterielle Blutdruck vor und nach Kochsalzbelastung), d.h. es wurde die gleiche standardisierte Methode zur Blutdruckmessung benutzt, um damit die Salzsensitivität zu bestimmen.

Da zum Nachweis der Salzsensitivität die Einhaltung einer kochsalzarmen Diät und zusätzliche Einnahme von Kochsalztabletten bzw. Placebo über einen definierten Zeitraum von 14 Tagen notwendig gewesen ist, waren als mögliche Faktoren der nicht beobachteten Blutdruckantwort Complianceprobleme der Probanden zu diskutieren. Zur Einhaltung der

Diät bzw. der Einnahme von Kochsalztabletten oder Placebo haben wir jedoch eine tägliche Kontrolle der NaCl-Ausscheidung und Kreatinin-Clearance anhand des 24h-Urins der Probanden durchgeführt. Die entsprechenden Kontrollergebnisse haben die Compliance der Probanden ausnahmslos bestätigen können, so dass auch hier zusammenfassend keine systematischen Fehler im Sinne der Datenerhebung zu erkennen waren.

Im Rahmen der ausführlichen Literaturrecherche fiel auf, dass die Bestimmung der Salzsensitivität häufig nach der auch in dieser Studie verwendeten Methode der enteralen Kochsalzbelastung während einer Kochsalzdiät über einen definierten Zeitraum erfolgte. In Einzelfällen wichen die verwendeten Methoden jedoch hiervon ab. Weinberger et al. beschreiben, zitiert nach Katori, z.B. ein Verfahren zur Bestimmung der Salzsensitivität, bei dem die NaCl-Zufuhr im Gegensatz zu unserer Studie parenteral erfolgte und die Autoren bei 26% der Probanden eine Salzsensitivität im Vergleich zu 18,8% Salzsensitive in unserer Studie beobachten. Da die parenteral verabreichte Dosis mit NaCl 308mmol nicht unserer enteralen Äquivalenzdosis von 240mmol entsprach, waren aber die unterschiedlichen Applikationsformen im Bezug auf die abweichenden Ergebnisse nicht zu vergleichen [Katori und Majima, 2006]. Die Uneinheitlichkeit der durchgeführten Studien in ihrer Methode zur Bestimmung der Salzsensitivität hat auch Beeks et al. herausgestellt. Eine gepoolte Analyse verschiedener Studiendaten mit dem Ziel einer einheitlichen Genotypisierung der Salzsensitivität sei, wie von den Autoren ursprünglich angestrebt, aufgrund dieser Uneinheitlichkeit nicht möglich gewesen [Beecks et al., 2004].

Zusammenfassend ist ein weiterer Vergleich im Sinne einer kritischen Bewertung methodischer als auch systematischer Merkmale unserer Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen nicht möglich, weil der direkte Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Salzsensitivität unter dieser Fragestellung bisher nicht beschrieben worden ist.

Aus neueren Untersuchungen ist bekannt, dass möglicherweise andere Einflussfaktoren zur Entwicklung von Salzsensitivität beitragen. Otani et al. zeigten anhand tierexperimenteller Untersuchungen, dass eine Proteinrestriktion des Muttertieres während der Schwangerschaft zu einem signifikanten Auftreten von Salzsensitivität der Nachkommen mit erhöhten Blutdrücken nach Kochsalzbelastung, erhöhtem Risiko von zerebralischemischen Ereignissen

und erhöhter Mortalität im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (ohne Proteinrestriktion) führe. Unter der Proteinrestriktion des Muttertieres wies jedoch das Körpergewicht der Nachkommen keine Unterschiede im Vergleich zur Kontroll-Gruppe auf [Otani et al., 2004]. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass der bisher angenommene Zusammenhang, der zur Hypothesengenerierung dieser Studie beigetragen hat, zwischen Ernährungsmangel in der Schwangerschaft, niedrigem Geburtsgewicht und Salzsensitivität möglicherweise durch andere Faktoren wie z.B. dem von Otani et al. beschriebenen Proteinmangel maßgeblich beeinflusst wird. Folglich könnte ein niedriges Geburtsgewicht zwar eine hinreichende, jedoch keine notwendige Bedingung zur Entwicklung der Salzsensitivität mit den zu erwartenden klinischen Folgen darstellen. Somit wäre unser Ergebnis im Sinne eines fehlenden signifikanten Zusammenhanges zwischen niedrigem Geburtsgewicht und dem Vorliegen von Salzsensitivität erklärbar. Inwieweit diese tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen und damit auch auf die Ergebnisse unserer Arbeit übertragbar sind, ist aufgrund der bisher vorliegenden Erkenntnisse in diesem Zusammenhang nicht sicher möglich. Klinische Untersuchungen, die den Einfluss weiterer Faktoren, z.B. Proteinmangel während der Schwangerschaft, untersuchen, wären daher von Interesse.

Interessant ist hierbei eine kürzlich publizierte Untersuchung von Shirazki et al., die eine dauerhafte freiwillige erhöhte Kochsalzaufnahme bei Kindern zwischen dem 8 und 15 Lebensjahr, die ein niedriges Geburtsgewicht hatten, feststellen konnte. Entscheidend für die erhöhte Kochsalzaufnahme sei jedoch nicht das niedrige Geburtsgewicht gewesen, sondern ein hiervon unabhängiges Vorliegen niedriger neonataler Natrium-Serumspiegel der betroffenen Kinder. Das Vorliegen einer Salzsensitivität wurde hierbei nicht untersucht [Shirazki et al., 2007]. Unter der Annahme, dass diese Kinder bei möglichem Vorliegen einer Salzsensitivität entsprechend erhöhte Blutdrücke entwickeln könnten, wäre auch in diesem Beispiel eine alternative Erklärungsmöglichkeit zum bisher angenommenen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Salzsensitivität denkbar, da nicht ein niedriges Geburtsgewicht, sondern der niedrige neonatale Natrium-Serumspiegel den maßgeblichen Faktor darstellt, der zu einer erhöhten Kochsalzaufnahme führt. Auch hier wären entsprechende Untersuchungen sinnvoll, die die Bedeutung weiterer Einflussfaktoren, wie in diesem Beispiel der niedrige neonatale Natrium-Serumspiegel, im Zusammenhang mit Salzsensitivität prüfen.

Erkenntnisgewinn

In unserer Studie fanden wir keinen Zusammenhang im Sinne einer statistisch signifikanten Abhängigkeit zwischen den dichotom verteilten Merkmalen zum Geburtsgewicht (<3000g, >3000g) und zur Salzsensitivität bzw. Salzresistenz (SS, SR). Eine Gesamtbewertung dieses Ergebnisses vor dem Hintergrund der vorhandenen Evidenzen in der Literatur ist nicht abschließend möglich, da hierzu, wie im vorangegangenen Abschnitt bereits ausgeführt, bisher keine direkt vergleichbaren Studien vorliegen. Es ergeben sich Hinweise, dass möglicherweise weitere Einflussfaktoren im Zusammenhang mit der Salzsensitivität maßgeblich sein können und somit auf die Überprüfung unserer Hypothese (Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Vorliegen einer Salzsensitivität) im Sinne intervenierender Variablen eingewirkt haben. Weitere Untersuchungen, die diese möglichen Variablen überprüfen, sind daher notwendig.

5.3 Geburtsgewicht und anthropometrische Daten der Probanden

Schließlich sollte der Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischer Daten der Probanden überprüft werden und im Rahmen der Barker-Hypothese mit den vorangegangenen Untersuchungen des Blutdrucks bzw. der Salzsensitivität jeweils in Abhängigkeit vom niedrigen Geburtsgewicht bewertet werden.

Bisheriger Kenntnisstand

Barker zeigte u.a. bei Kindern in einem Alter von 11 Jahren, dass die Wahrscheinlichkeit für einen höheren BMI mit einem niedrigeren Geburtsgewicht signifikant ansteigt. Hingegen zeigte er, dass sich bei Männern mit dem höchsten Ponderal-Index bei der Geburt und bei Frauen mit der größten Geburtslänge (also bei anzunehmendem höherem Geburtsgewicht) die Inzidenzen für koronare Herzerkrankungen für Männer um 40% und für Frauen um 63% reduzieren. Diese Ergebnisse dienen als wichtige Grundlage zur Generierung der Barker-Hypothese [Barker und Bagby, 2005; Barker et al., 2002].

Eigene Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit fanden wir bei den Probanden signifikant positive Korrelationen zwischen Geburtsgewicht und jeweils Körpergröße, Körpergewicht, Taillenumfang, Hüftumfang, der errechneten WHR und angenähert dem errechneten BMI im Erwachsenenalter. Beispielsweise machte ein relativ höheres Geburtsgewicht von 1000g eine um etwa 3cm höhere Körpergröße im Erwachsenenalter aus. Die Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und den weiteren anthropometrischen Größen wie Taillen- bzw. Hüftumfang verhielt sich entsprechend. Die von Barker angeführten Ergebnisse im Sinne einer inversen Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten konnten in dieser Studie hingegen nicht bestätigt werden.

Bewertung im Zusammenhang

In Analogie zum Abschnitt 5.1 und 5.2 ist bei der Erhebung des Geburtsgewichts eine hinreichend valide Datenerhebung anzunehmen. Die Erhebung der anthropometrischen Daten der Probanden erfolgte ebenfalls nach allgemein standardisierten Meßmethoden anhand einer geeichten Personenwaage zur Gewichtsbestimmung, eines Bandmaßes zur Hüft- und Taillenmessung und einer Messlatte zur Bestimmen der Körpergröße. Systematische Abweichungen der anthropometrischen Daten dieser Probanden sind daher nicht anzunehmen. Die Errechnung von WHR und BMI ist nach den im Methodenteil beschriebenen mathematischen Definitionen durchgeführt worden.

Unsere Ergebnisse (positive Korrelationen zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten) betrachten wir vor dem Hintergrund einer normalen Kindesentwicklung als plausibel. Ein relativ hohes Geburtsgewicht geht grundsätzlich mit einer höheren Anzahl u.a. an Fettzellen einher, so dass sich diese im Laufe der weiteren Wachstums in ihrer Anzahl und Trophik noch entwickeln können mit entsprechend zunehmendem Taillenumfang und Körpergewicht bzw. BMI. Hingegen könnte die von Barker beschriebene inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten möglicherweise dadurch erklärt werden, dass Barker retrospektiv im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie insbesondere die Personen mit koronaren Herzkrankheiten und zerebralen Ischämien bzgl. Geburtsgewicht und weiterer anthropometrischen Daten untersucht hat und somit den inversen Zusammenhang

aufgrund dieser selektiven Auswahl beobachten konnte. Im Vergleich hierzu erfolgte in unserer Studie die Rekrutierung nur gesunder Probanden (ohne Herzkrankheiten und zerebralen Ischämien), so dass der Anteil von Probanden mit einem entsprechenden inversen Zusammenhang möglicherweise unterrepräsentiert war und daher nicht beobachtet werden konnte.

Eine Möglichkeit, diese Frage zu klären, könnte ein Studiendesign mit einer prospektiven kontrollierten Untersuchung darstellen. So wäre eine Nachuntersuchung auf anthropometrische Größen und kardiovaskuläre Krankheiten der Probanden unserer Studie nach einem längeren Zeitraum im Sinne eines Follow-up von Interesse. Des Weiteren könnten Studien mit höheren Fallzahlen Aufschluss geben, ob auch bei normalgewichtigen, gesunden Probanden ein niedriges Geburtsgewicht relativ häufiger und damit eine Übereinstimmung mit den von Barker erhobenen Daten beobachtet werden kann.

Erkenntnisgewinn

Die von uns gezeigte signifikant positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten der Probanden lässt eine normale körperliche Entwicklung im Wachstumsalter der Probanden annehmen. Die von Barker beschriebene inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten konnte nicht nachvollzogen werden.

5.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass schon bei Überprüfung des Zusammenhanges zwischen Geburtsgewicht und der Änderung von Kreislaufparametern (insbesondere Blutdruck) in Abhängigkeit von Kochsalzzufuhr überwiegend keine signifikante Korrelation beobachtet werden konnte, d.h. lediglich Probanden mit einem relativ hohen Geburtsgewicht reagierten in der salzreichen Phase mit einem statistisch signifikanten Anstieg nur des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz, jedoch nicht wie angenommen Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht. Diese Ergebnisse konnten bereits die Hypothese eines Zusammenhanges zwischen niedrigem Geburtsgewicht und dem Vorliegen einer Salzsensitivität nicht unterstützen, da das Vorliegen der Salzsensitivität durch einen höheren

mittleren arteriellen Blutdruck in der kochsalzreichen Phase im Vergleich zur kochsalzarmen Phase definiert ist.

Die eigentliche Überprüfung des Zusammenhanges zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Vorliegen einer Salzsensitivität zeigte schließlich keine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem Geburtsgewicht und der Salzsensitivität. In der vergleichenden Bewertung zum aktuellen Wissensstand ist jedoch nicht auszuschließen, dass möglicherweise weitere Einflussfaktoren (intervenierende Variablen) im Zusammenhang mit Salzsensitivität für die Abweichung unserer Ergebnisse von Bedeutung gewesen sein könnten.

Die abschließende Untersuchung ergab eine signifikant positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten der Probanden. Dieses Ergebnis belegt eine grundsätzlich zu erwartende normale körperliche Entwicklung im Wachstumsalter. Die im Rahmen der Barker-Hypothese beschriebene inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten konnten hier nicht bestätigt werden. Da aber ausgehend von der Barker-Hypothese unsere Fragestellung und eigene Hypothesenformulierung abgeleitet wurden, trägt die von uns beobachtete positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Daten zudem nicht zu unserer Hypothesenprüfung bzgl. Blutdruck bzw. Salzsensitivität in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei.

Damit konnte das Ziel der vorliegenden Arbeit, den Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Salzsensitivität bei gesunden jungen männlichen und normotonen Probanden zu untersuchen und im Sinne unserer Hypothese zu bestätigen (d.h. niedriges Geburtsgewicht führe zum Vorliegen einer Salzsensitivität), nicht erreicht werden.

Die kritisch bewerteten potenziellen Limitationen unserer und der in der Literatur bisher beschriebenen Untersuchungsmethoden als auch die nicht einheitlich kontrollierten möglichen Faktoren (z.B. intrauteriner Proteinmangel, postnataler niedriger Na-Serumspiegel) lassen einen Einfluss dieser auf die Überprüfung unserer Hypothese im Sinne intervenierender Variablen nicht vollständig ausschließen. Weitere Untersuchungen, die diese möglichen Faktoren überprüfen, sind daher notwendig.

Des Weiteren könnten auf Grundlage unserer Arbeit prospektive kontrollierte Untersuchungen mit höheren Probanden-Fallzahlen eventuell prüfen, ob auch bei normalgewichtigen, gesunden Probanden ein niedriges Geburtsgewicht relativ häufiger beobachtet würde und somit eine Übereinstimmung mit den von Barker erhobenen Daten zu erreichen wäre.

In dieser Studie reagierten Probanden mit relativ hohem Geburtsgewicht (>4000g) auf die Erhöhung der Kochsalzzufuhr mit erhöhtem systolischen Blutdruck und erhöhter Herzfrequenz. Somit kann bei dieser Probanden-Gruppe die Empfehlung von Präventionsmaßnahmen (z.B. regelmäßige Blutdruckkontrollen, Vorsorge durch Salzrestriktion) abgeleitet werden. Um mögliche positive Effekte dieser Präventionsmaßnahmen nachzuweisen, wären auch hier entsprechende Untersuchungen von Interesse.

Andere Schlussfolgerungen zur klinischen Relevanz basierend auf den Ergebnissen unserer Arbeit, insbesondere zur primären Prävention der arteriellen Hypertonie durch Kochsalzrestriktion, sind aktuell nicht möglich. Zur Überprüfung, ob zusätzliche Möglichkeiten zur Prävention der arteriellen Hypertonie durch Kochsalzrestriktion in Frage kommen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die diätetische Kochsalzrestriktion ist eine wichtige Therapieoption in der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Salzsensitive Personen reagieren mit einem Abfall des arteriellen Blutdruckes auf eine Kochsalzrestriktion. Die Salzsensitivität, d.h. die stärkere Beeinflussbarkeit des Blutdrucks durch veränderte Kochsalzaufnahme, wird nicht nur bei Patienten mit arterieller Hypertonie beobachtet, sondern auch bei Normotonikern. Für die Pathogenese der arteriellen Hypertonie bestehen verschiedene Erklärungsmodelle. So beschreibt z.B. die Barker-Hypothese einen inversen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und der arteriellen Hypertonie im Erwachsenenalter. Der direkte Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und der Salzsensitivität ist in diesem Kontext bisher nicht untersucht worden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, diesen Zusammenhang, d.h. zwischen Geburtsgewicht und Salzsensitivität, zu untersuchen. Hierfür wurde überprüft, ob jeweils ein inverser Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Blutdruck einerseits, zwischen niedrigem Geburtsgewicht und dem Vorliegen einer Salzsensitivität andererseits und zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischer Daten der Probanden vorhanden war.

Wir untersuchten junge, männliche und normotone Probanden in einer einfachblind randomisierten Studie, die über 14 Tage eine kochsalzarme Kost und in randomisierter Reihenfolge zusätzlich jeweils 7 Tage Natriumchlorid- bzw. Placebotabletten im Sinne einer kochsalzreichen bzw. kochsalzarmen Diät erhielten. Zu Beginn, am 7. und 14. Tag der Diät wurden bei den Probanden Blutdruck-, Herzfrequenz- und anthropometrische Messungen durchgeführt und die Differenzwerte ermittelt. Bei Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks um mehr als 3mmHg wurden die Probanden als salzsensitiv bezeichnet.

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen Geburtsgewicht und den Kreislaufparametern, die vor und während der Diät gemessen worden sind. Die Differenzen der Kreislaufparameter während der Diät zeigten eine signifikante Korrelation zwischen

systolischem Blutdruck und Geburtsgewicht ($P < 0,05$) sowie zwischen Herzfrequenz und Geburtsgewicht ($P < 0,05$). Unter diätetischer Kochsalzrestriktion konnten von 154 Probanden 29 als salzsensitive Normotoniker beschrieben werden. Vier dieser salzsensitiven Normotoniker hatten ein Geburtsgewicht $< 3000\text{g}$. Es bestand eine signifikant positive Korrelation zwischen Geburtsgewicht und den anthropometrischen Daten.

Wichtigstes Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die Barker-Hypothese in diesem Probanden-Kollektiv nicht bestätigt werden kann und im Sinne unserer Fragestellung ein niedriges Geburtsgewicht nicht mit dem Auftreten der Eigenschaft Salzsensitivität einhergeht. Nur Probanden mit einem relativ hohen Geburtsgewicht reagieren in der salzreichen Phase der Diät mit einem statistisch signifikanten Anstieg des systolischen Blutdrucks.

Einflussfaktoren, die für das Auftreten der Salzsensitivität von Bedeutung sein können, waren auch bei der Beurteilung dieser Ergebnisse nicht auszuschließen. Die relativ niedrige Anzahl von salzsensitiven Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht stellt eine mögliche Limitation der Bewertung unserer Ergebnisse dar. Weitere Untersuchungen, die die möglichen Einflussfaktoren überprüfen, sind daher notwendig. Zudem könnten Untersuchungen mit größeren Probanden-Fallzahlen prüfen, ob sich die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen lassen.

Für Personen mit einem relativ hohen Geburtsgewicht kann aufgrund des gezeigten Anstiegs des systolischen Blutdrucks unter salzreicher Diät die Empfehlung von Maßnahmen zur primären Prävention der arteriellen Hypertonie (z.B. regelmäßige Blutdruckkontrollen, Vorsorge durch Salzrestriktion) abgeleitet werden. Um mögliche präventive Effekte dieser Maßnahmen nachzuweisen, wären auch hier entsprechende Untersuchungen von Interesse.

7. LITERATUR

Ambard und Beaujard, 1904

Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. Archives Generales de Medicine 1904; 1: 520-533.

Barker et al., 1989

Barker DJ, Osmond C, Winter PD et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. The Lancet 1989; 8663: 577-580.

Barker et al., 1993

Barker DJP, Hales CN, Fall CHD et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrom X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993; 36: (1) 62-67.

Barker et al., 2002

Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: Strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol 2002; 31: (6)1235-1239

Barker et al., 2005

Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. NEJM 2005; 353: 1802-1809

Barker und Bagby, 2005

Barker DJP, Bagby SP. Developmental antecedents of cardio vascular disease: a historical perspective. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2537-2544

Barker und Osmond, 1987

Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. British Medical Journal 1987; 295: 83-87.

Barker, 1997

Barker DJ. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. British Medical Bulletin 1997; 53: 96-108.

Barker, 1998

Barker DJ. In utero programming of chronic disease. Clinical Science 1998; 95: 115-128.

Barker, 2003

Barker DJ. Coronary heart disease: A disorder of Growth. Hormone Research 2003;

59: 35-41.

Beecks et al., 2004

Beecks E, Kessels AGH, Kroons AA et al. Genetic predispositions to salt-sensitivity: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 1243-1249.

Beinder, 2007

Beinder E: Fetalzeit und spätere Gesundheit. *Deutsches Ärzteblatt* 9.3.2007; 10: 567-572.

Blaustein, 1977

Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C165-C173

Böhm et al., 2006

Böhm M, Dominiak P, Schrader J, Zidek W. Leitlinien Hypertonie. Deutsche Hochdruckliga-Deutsche Hypertoniegesellschaft, Leitlinien Arbeitsgruppe 2006.

Camussi und Bianchi, 1988

Camussi A, Bianchi G. Genetics of essential hypertension. From the unimodal-bimodal controversy to molecular technology. *Hypertension* 1988; 12: 620-628.

Choui, 2002

Choui R: Krankheiten in die Wiege gelegt? *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2002; 1: 47-49.

Clemow et al., 1998

Clemow DB, Spitsbergen JM, McCarty R, Steers WD, Tuttle JB. Arterial nerve growth factor (NGF) mRNA, protein and vascular smooth muscle cell NGF secretion in hypertensive and hyperactive rats. *Exp Cell Res* 1998; 244: 196-205.

Dahl et al., 1962 a

Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental due to chronic excess salt ingestion. *Nature* 1962; 194: 480-482.

Dahl et al., 1962 b

Dahl LK, Heine MH, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J Exp Med* 1962; 115: 1173-1190.

Dahl et al., 1974

Dahl LK, Heine M, Thompson K. Genetic influence of the kidneys on blood

pressure: Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predisposition to hypertension. *Circ Res* 1974; 34: 94-101.

Dötsch und Schild, 2004

Dötsch J, Schild RL: Fetale Programmierung, frühe Einflüsse prägen für das ganze Leben. *Gynäkologie und Geburtshilfe* 2004; 5: 26-28.

Drukker, 2002

Drukker A. Oligonephropathy; From a rare childhood disorder to a possible health problem in the adult. *IMAJ* 2002; 4: 191-195.

Elliott et al., 1996

Elliott E, Stamler J, Nichols R et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312: 1249-1253.

Falkner, 2002

Falkner B. Birth weight as a predictor of future hypertension. *American Journal of Hypertension* 2002; 15: 43-45.

FMA, 2007

Finnischer Ärzteverband (FMA-Finnish Medical Association), Helsinki, <http://www.fma@fimnet.fi>.

Forsen et al., 1997

Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J et al. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow-up study. *Br Med J* 1997; 315: 837-840.

Gillman et al., 2005

Gillman W, Susanna YH, Rifas-Shiman S, et al. Maternal protein intake is not associated with infant blood pressure. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34(2): 378-384.

Godfrey und Barker, 2000

Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71 (5): 1344-1352.

Godfrey und Barker, 2001

Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition* 2001; 4 (2B): 611-624.

González et al., 1998

González-AO, Ruilope LM, Villa E et al. Salt sensitivity: Concept and pathogenesis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39: 15-26.

Grassi et al., 1998

Grassi G, Colombo M, Servalle G, Spaziani D, Manica G. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity and congestive heart failure. *Hypertension* 1998; 31: 64-67.

Haddy, 1988

Haddy FJ. Ionic control of vascular smooth muscle cells. *Kidney Int Suppl* 1988; 25: 2-8.

Harrison, 2003

Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin* 1. 15. Auflage. Deutsche Ausgabe 2003; ABW Wissenschaftsverlag: 1556.

Johnson und Schreiner, 1997

Johnson RJ, Schreiner GF. Hypothesis: the role of acquired tubulointestinal disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Kidney Int* 1997; 52: 1169-1179.

Katori und Majima, 2006

Katori M; Majima M. A missing link between a high salt intake and blood pressure increase. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 370-390.

Kawasaki et al., 1978

Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high sodium and low sodium intakes on blood pressure in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64: 193-199.

Kimura et al., 1990

Kimura G, Ashida T, Abe H, Kawano Y, Kojima S, Kuramochi M, Omae T. Sodium sensitive and sodium retaining hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 854-858.

Leon et al., 1997

Leon DA, Lithell H, Vagero D et al. Biological and social influences on mortality in a cohort of 15000 Swedes followed from birth to old age. *J. Epidemiol. Community Health* 1997; 51: 594.

Levy-Marchal und Jaquet, 2004

Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Paediatric Diabetes* 2004; 5: 147-153.

Lifton et al., 1996

Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676-680.

Lifton et al., 2001

Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104 (Suppl.4): 545-556.

Longworth et al., 1980

Longworth DL, Drayer JI, Weber MA et al. Divergent blood pressure responses during short-term sodium restriction in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 27: 544-546.

Lucas, 1991

Lucas A. Programming by early nutrition in man. *The Childhood, Environment and Adult disease* 1991; 38-55.

Martin et al., 2000

Martin H, Gennser G, Noman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birth weight. *American Heart Association* 2000; 102: 2739-2749.

Menne et al., 2006

Menne J, Fliser D, Haller H. Niere und Hypertonie. *Herz* 2006; 31: 317-321.

Micus, 2007

Micus C. Über den prädiktiven Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen, Salzsensitivität und Stressreagibilität auf das Blutdruckverhalten von Normotonikern. Berlin, Humboldt Universität, Medizinische Fakultät der Charité, Diss., 2007.

Muntzel und Drüeke, 1992

Muntzel M, Drüeke T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *American Journal of Hypertension* 1992; 5: 1-42.

Otani et al., 2004

Otani L, Shirasaka N, Yoshizumi H et al. The effects of maternal mild protein restriction on stroke incidence and blood pressure in stroke-prone spontaneously

hypertensive rats (SHRSP). *Biosci Biotechnol Biochem* 2004 Mar; 68 (3): 488-494.

Ozaki et al., 2001

Ozaki T, Nishina H, Hanson MA et al. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *The Journal of Physiology* 2001; 530 (1): 141-152.

Prugger et al., 2006

Prugger C, Ulrich P, Keil U. Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit. *Herz* 2006; 31: 287-293.

Seidman et al., 1991

Seidman DS, Laor A, Gale R et al. Birth weight, current body weight and blood pressure in late adolescence. *Br Med J* 1991; 302: 1235-1237.

Sharma et al., 1990

Sharma AM, Schattenfroh S, Cetto C et al. Salt sensitivity in humans is associated with abnormal acid-base regulation. *Hypertension* 1990; 16: 407-413.

Sharma et al., 1992

Sharma AM, Schattenfroh, Thiede HM et al. Effects of sodium salts on pressure reactivity in salt-sensitive men. *Hypertension* 1992; 19: 541-548.

Sharma, 1996

Sharma AM. Salt sensitivity as a phenotype for genetic studies of human hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 927-929.

Shirazki et al., 2007

Shirazki A, Weintraub Z, Reich D et al. Lowest neonatal sodium predicts sodium intake in low birth weight children. *Am J Physiol Regul Intergr Comp Physiol* 2007 Apr; 292(4): R1683-1689.

Skrabal et al., 1984

Skrabal F, Herholz M, Hamberger L et al. Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. *Hypertension* 1984; 6: 152-158.

Skrabal et al., 1986

Skrabal F, Kotanko P, Meister B et al. Up-regulation of alpha 2 adrenoceptors and down-regulation of beta 2 adrenoceptors by high-salt diet in normotensive men: enhanced upregulation of operative (alpha 2: beta 2) adrenoceptors ratio predicts salt

sensitivity. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: 196-199.

Staessen et al., 1999

Staessen JA, Thijs L, Fagard R, de Leuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-546.

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2007

Statistisches Bundesamt, Gustav-Stresemann-Ring 11, 65189 Wiesbaden, 2007.

Weder und Egan, 1991

Weder AB, Egan BM. Potential deleterious impact of dietary salt restriction on cardiovascular risk factors. *Klin Wochenschr* 1991; 69 Suppl. 25: 45-50.

Weinberger et al., 1986

Weinberger MH, Miller JC, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure reactions. *Hypertension*, 1986; 8 Suppl. 2: 127-134.

Weinberger und Fineberger, 1991

Weinberger MH, Fineberger NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18: 67-71.

Weinberger, 1991

Weinberger MH. Salt sensitivity in human hypertension. *Endocr Res* 1991; 17 (1-2): 43-51.

Weinberger, 2002

Weinberger MH. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. *J clin Hypertens (Greenwich)* 2002; Jul-Aug; 4(4): 274-276.

Weinberger, 2004

Weinberger MH. Sodium and blood pressure 2003. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 353-356.

Widdowson und McCance, 1963

Widdowson EM, McCance RA. The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963; 158: 329-342

8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

8.1 *Abbildungsverzeichnis*

<u>Abbildung</u>	<u>Seite</u>
1 Mechanismen für die Hypertonieentstehung bei Wachstumsretardierung	10
2 Pathomechanismen in Folge einer intrauterinen Unterernährung	13
3 Hypothese des Kochsalzinduzierten Blutdruckanstiegs aus [Haddy, 1988]	23
4 Verteilung des Geburtsgewichts; P_{K-S} : Signifikanzwert des Kolmogoroff-Smirnov-Tests	35
5 Ausgangsdiastolischer Blutdruck in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht	37
6 Korrelation zwischen Geburtsgewicht und kardiovaskulären Daten	38
7 Δ -systolischer Blutdruck in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht	39
8 Δ -Herzfrequenz in Abhängigkeit zum Geburtsgewicht	40
9 Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Δ -Werten der kardiovaskulären Daten	41
10 Korrelation zwischen Geburtsgewicht und anthropometrischen Probandendaten	43
11 Körperlänge in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht	44
12 Körpergewicht in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht	44
13 Taillenumfang in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht	45

8.2 *Tabellenverzeichnis*

<u>Tabelle</u>	<u>Seite</u>
1 Definition und Klassifikation der Blutdruckstufen in mmHg	15
2 Ausgangsparameter der Probanden	33
3 Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter salzarmer und salzreicher Diät (Mittelwerte \pm SD)	36
4 Dichotome Verteilung des Geburtsgewichtes der salzresistenten und salzsensitiven Probanden	42
5 Berechnete Erwartungswerte der beobachteten Häufigkeiten zu Tabelle 4	42

9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

11 β -HSD1	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1
11 β -HSD2	11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
BMI	Body-Mass-Index
DBD	Mittlerer Diastolischer Blutdruck
FMA	Finnish Medical Association
GFR	Glomeruläre Filtrations Rate
Hf	Herzfrequenz
IGF	Insulin-Like-Growth-Factor
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
Na	Natrium
Na/Ca-Austauscher	Natrium/Calcium-Austauscher
Na/K-ATPase	Natrium/Kalium-Adenosintriphosphatase
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBD	Mittlerer systolischer Blutdruck
SPSS	Statistical Packages for the Social Sciences
SR	Salzresistenz
SS	Salzsensitivität
UK	United Kingdom
WHR	Waist-Hip-Ratio

10. DANKSAGUNG

Herrn Prof. (em.) Dr. Armin Distler danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. Walter Zidek für die anschließende Betreuung der Arbeit in Berlin.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Arya M. Sharma für die Heranführung an das Thema sowie Anregung und Kritik während der Ausarbeitung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Stefan Dahm für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie Frau Dr. Julia Neu und Herrn Dr. Michael Menger für ihre konstruktive Kritik.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann für seine liebevolle Unterstützung.

11. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. ERKLÄRUNG

„Ich, Zeynep Cantürk-Hoffmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck sowie Geburtsgewicht und Vorliegen einer Salzsensitivität bei Normotonikern unter Kochsalzdiät** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Zeynep Cantürk-Hoffmann

Mainz, den 03. Dezember 2007