

Hereditäre Salzsensitivität als Ursache der essentiellen Hypertonie: Untersuchungen des Membrantransportes und der intrazellulären Elektrolyte*

F. Skrabal, L. Hamberger, G. Gruber, B. Meister, P. Doll und E. Cerny

Klinik für Innere Medizin der Universität Innsbruck

Hereditary Salt Sensitivity as Cause of Essential Hypertension: Investigations on Membrane Transport and Intracellular Electrolytes

Summary. Based on oscillatory long-term blood pressure recordings and on biochemical findings in 62 normotensive and 54 untreated hypertensive subjects, who were investigated during their usual high sodium diet and after moderate salt restriction, we have developed a concept for the pathogenesis of essential hypertension, which differs from current concept proposed by others:

We demonstrated that normotensive subjects with a positive family history of hypertension respond to sodium restriction from 200 to 50 mmol/day over 2 weeks with a minute fall of mean blood pressure of 2.9 ± 0.7 mmHg (\pm SEM), whereas in subjects with a negative family history of hypertension blood pressure remained unchanged (-0.93 ± 0.67 mmHg). This difference was only revealed by computing the "basal blood pressure average" from 240 heart beats, but not by conventional sphygmomanometric blood pressure measurements.

Normotensives with heredity of hypertension or "salt sensitive" normotensive subjects were not different from subjects with a negative family history in the sodium pump, Na-K-cotransport or intracellular sodium and potassium of erythrocytes. In contrast, the former group had an increased sensitivity to infused noradrenaline, which might be responsible for enhanced tubular sodium reabsorption in subjects with a positive family history of hypertension (or "salt sensitive" subjects). We only found an increased K-permeability of red cells in established hypertension, which was com-

pensated for by an increased activity of the sodium pump. These cell membrane defects were more pronounced in more severe hypertension. In the course of essential hypertension a cell membrane defect may develop as a consequence rather than a cause of the disease.

Key words: Essential hypertension – Hereditary salt sensitivity – Membrane transport – Intracellular electrolytes

Zusammenfassung. Auf Grund von oszillometrischer Blutdrucklangzeitmonitorisierung und biochemischen Untersuchungen an einer großen Anzahl von normotensiven Probanden mit und ohne positiver Familienanamnese von Hochdruck, sowie an einer großen Anzahl von unbehandelten Hochdruckkranken, die wir alle vor und nach diätetischer Intervention mit Änderung der Natriumzufuhr untersucht haben, haben wir Vorstellungen zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie entwickelt, die in einigen Punkten von den heute gängigen Hypothesen abweichen:

Wir konnten demonstrieren, daß normotensive Probanden mit familiärer Hochdruckbelastung nach Kochsalzrestriktion von 200 mmol auf 50 mmol täglich über zwei Wochen mit einem minimalen Blutdruckabfall von im Mittel $2,9 \pm 0,7$ mmHg (\pm SEM) reagieren, während Normotensive ohne familiäre Hochdruckbelastung keine Blutdruckänderung nach Kochsalzrestriktion zeigen (Blutdruckänderung des arteriellen Mitteldrucks $-0,93 \pm 0,67$ mmHg, n.s.). Diese Blutdruckänderung nach Salzrestriktion bei Probanden mit hereditärer Hochdruckbelastung war nur durch die oszillometrische Monitorisierung des Blutdrucks, nicht jedoch durch sphygmomanometrische Messung derselben erfassbar.

Entgegen unserem Erwarten zeigten jedoch weder Gesunde mit familiärer Hochdruckbelastung noch Probanden, die einen Blutdruckabfall auf

* Mit Unterstützung des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und des Jubiläums-Fonds der Nationalbank

Kochsalzrestriktion aufwiesen, eine Veränderung der intrazellulären Natriumkonzentration, der Natrium-Kalium-Pumpe und des Natrium-Kalium-Cotransports. Auch konnten wir bei familiärer Hochdruckdisposition keine plasmatische Beeinflussung der Natrium-Kalium-Pumpe nachweisen.

Hingegen fanden wir bei Gesunden mit familiärer Hochdruckbelastung bei identischen Plasma- und Harnkatecholaminen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber infundiertem Noradrenalin. Zusätzlich fanden wir indirekte Hinweise dafür, daß salzsensitive Probanden effektivere Mechanismen der Natriumrückresorption proximal vom distalen Tubulussystem aufweisen. Wir propagieren, daß eine intrinsisch erhöhte noradrenerge Empfindlichkeit des Menschen, die eventuell auch zusätzlich durch psychologische Faktoren ausgelöst oder verstärkt werden könnte, zur Salzsensitivität prädestiniert, indem dadurch die Rückresorption von Natrium an der Niere verstärkt wird.

Bei Hochdruckkranken fanden wir jedoch in Übereinstimmung mit anderen ausgeprägte Zellmembrandefekte. So fand sich bei etabliertem Hochdruck eine erhöhte Permeabilität der Zellen gegenüber Rubidium (und damit gegenüber Kalium), sowie eine wahrscheinlich kompensatorisch erhöhte Pumpfate der Natrium-Kalium-ATPase. Die Pumprate war umso höher, je höher der basale Blutdruck der Patienten war. Bei Hochdruckkranken läßt sich auch tatsächlich nachweisen, daß die im artefiziellen Medium erhöhte Pumprate der Na-K-Pumpe durch die Inkubation der Erythrozyten in ihrem eigenen Plasma auf die Norm zurückgebracht („gehemmt“) wird. Aus der Tatsache, daß sich die beschriebenen Veränderungen des Membrantransportes nicht bei Familienangehörigen von Hochdruckkranken, sondern erst bei etabliertem Hochdruck nachweisen lassen und dann mit dem Schweregrad der Hypertonie progressiv zunehmen, schließen wir, daß diese Veränderungen nicht *Ursache* sondern *Folge* des Hochdruckes sind, was sicher zu einer weiteren Verschlechterung des Hochdruckleidens beitragen könnte.

Schlüsselwörter: Essentielle Hypertonie – Hereditäre Salzsensitivität – Membrantransport – Intrazelluläre Elektrolyte

Einleitung

Einer hohen Kochsalzzufuhr wird für die Entstehung der Hochdruckkrankheit von den meisten Hochdruckforschern aufgrund von tierexperimen-

tellen und epidemiologischen Untersuchungen eine entscheidene Rolle zugeschrieben [1–3], wobei jedoch das Lager der Hypertensiologen noch immer in „Enthusiasten“ und „Skeptiker“ gespalten ist [4]. Nach einer weit verbreiteten Hypothese von de Wardener und MacGregor [5] soll es unter einer hohen Kochsalzzufuhr wegen einer defekten Kochsalzausscheidung zu einer Kochsalzretention kommen, die ihrerseits die Ausschüttung eines natriuretischen Hormons (eventuell aus dem Hypothalamus) auslösen soll, welches an der Niere durch Hemmung der Na-Ka-ATPase zu einer Korrektur der Natriumausscheidung führt, dabei jedoch durch Hemmung der Natrium-Pumpe an den glatten Gefäßmuskelzellen zu einem Anstieg des intrazellulären Natriums und Calciums führt [6, 7], so daß eine erhöhte Kontraktilität der Gefäßmuskulatur resultiert. Extrakte aus dem Hypothalamus sollen eine kleinmolekulare Substanz mit natriuretischer Wirkung und Hemmung der Natrium-Kalium-Pumpe enthalten. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, dieses hypothetische natriuretische Hormon zu isolieren, und wahrscheinlich dürften bei der Präparation von Gehirnen Artefakte, nämlich Lysolipide und Lipidperoxyde, entstanden sein [8], die in diesen Experimenten zur Hemmung der Natrium-Pumpe geführt haben.

Hingegen ist es in jüngster Zeit gelungen, aus dem Vorhof des Meerschweinchens ein natriuretisch wirksames Hormon zu isolieren, das eine dem Furosemid ähnliche, starke natriuretische Wirkung entfaltet, entgegen den Erwartungen jedoch nicht die Natrium-Kalium-ATPase hemmt. Dieser atriale natriuretische Faktor, dessen Struktur als Polypeptid aufgeklärt ist, dürfte eine ganz entscheidende Rolle bei der Volumenregulation vor allem bei Druckerhöhung im kleinen Kreislauf spielen. Ob ihm in der Hochdruckentstehung eine Bedeutung zukommt, bleibt abzuwarten.

Wenn einer erhöhten Kochsalzzufuhr tatsächlich die entscheidende Bedeutung bei der Hochdruckentstehung zukommt, müßte man allerdings erwarten, daß auch bei den Gesunden, die im späteren Leben einen Hochdruck entwickeln dürften, eine Kochsalzrestriktion einen Blutdruckabfall bewirkt. Bisher konnte allerdings bei Gesunden nach Kochsalzrestriktion keine Blutdruckänderung nachgewiesen werden [9–12]. Dabei ist jedoch zu beachten, daß bei allen bisherigen Untersuchungen der Blutdruck mittels sphygmomanometrischer Methode gemessen wurde, das heißt, daß tatsächlich der Blutdruck eines einzelnen Herzschlags zur Beurteilung des Blutdruckverhaltens herangezogen wurde. In der gegenwärtigen Untersuchung haben wir mit einer oszillometrischen Methode, die für

die Einzelmessung den Blutdruck von zumindest 4 Herzschlägen auswertet, und durch automatische kontinuierliche Aufzeichnung des Blutdrucks über mehr als 1 h einen signifikanten Blutdruckabfall bei Gesunden mit familiärer Hochdruckdisposition nachweisen können [14–16]. Wir haben an diesen normotensiven Probanden zahlreiche biochemische Untersuchungen [15, 16] durchgeführt und die Ergebnisse mit denen bei Hochdruckkranken verglichen und aus den Ergebnissen eigene Vorstellungen zur Pathogenese der Hochdruckkrankheit entwickelt.

Material und Methodik

Untersucht wurden 62 gesunde Probanden, 20 bis 25jährige Männer, ausnahmslos Medizinstudenten, sowie 54 Hochdruckkranke im Alter zwischen 20 und 48 Jahren, die noch nie in ihrem Leben eine antihypertensive Behandlung erhielten. Das Untersuchungsprotokoll entspricht im wesentlichen dem in früheren Publikationen mitgeteilten [14–16]. Nach Sammlung eines 24 h-Harns wurde bei den Probanden in nüchternem Zustand über 60–90 min mittels oszillometrischer Methode automatisch der Blutdruck gemessen. Die Blutdruckmeßgeräte wurden on-line an einem HP 87 Computer ausgewertet und arterieller Mitteldruck, systolischer Druck, diastolischer Druck und Pulsfrequenz aus zumindest 240 Herzschlägen gemittelt [17]. Nach dieser Ruheperiode wurde bei sämtlichen Probanden Blut zu Bestimmung von Plasma-Aldosteron, Plasma-Renin-Aktivität, Plasma-Katecholaminen, Serumelektrolyten, Harnstoff, Kreatinin, sowie 20 ml Heparinblut zur Bestimmung von Membrantransport und intraerythrozytären Elektrolyten abgenommen. Für die Bestimmung der Na-Ka-ATPase Aktivität, des Na-Ka-Cotransportes und der K-Permeabilität wurden je 250 µl Erythrozyten im Triplicat zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung bei 4° gewaschen und bei 37° für 1 h mit 15.000 CPM Rubidium-86 in 0,5 ml Medium mit oder ohne Zusatz von $1,0 \times 10^{-4}$ mol Ouabain und 1,07 mmol Furosemid inkubiert. Das Medium enthielt Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphat und Glucose in Konzentrationen von 145, 4,0, 1,5, 0,5, 1,36 und 11,1 mmol/l. Der pH des Mediums wurde dann mit Tris HCl-Puffer auf 7,4 eingestellt. Zusätzlich wurden die Erythrozyten auch im Triplicat in ihrem eigenen Plasma reinkubiert, um so die Auswirkung von plasmatischen Faktoren auf die Transportvorgänge erfassen zu können. Nach der einstündigen Inkubationsperiode wurden die Zellen zweimal in eiskalter Kochsalzlösung gewaschen, andere Aliquots in isotoner Magnesiumchloridlösung zur Messung von intrazellulärem Natrium und Kalium. Die gewaschenen Erythrozyten wurden dann im Gammazähler auf Rubidium-86 Gehalt gemessen und aus dem Prozentsatz der Aufnahme von radioaktivem Rubidium absolute Transportraten für Kalium errechnet. Nachdem die Plasmakonzentrationen von Kalium im Einzelfall nicht identisch mit der Konzentration von Kalium im künstlichen Medium waren, war es notwendig, die absoluten Transportraten im Plasma auf ein Kalium von 4,0 zu korrigieren. Dies erfolgte durch experimentell ermittelte Funktionen von extrazellulärer Kaliumkonzentration und Transportrate [18]. Diese Funktionen wurden in einen Computer eingegeben und die experimentellen Transportraten immer auf ein Serum-Kalium von 4,0 korrigiert. Statistische Methoden waren der Wilcoxon matched pair signed Rank Test, Students gepaarter und ungepaarter T-Test und der U-Test nach Mann-Whitney.

Resultate

Die Blutdruckmittelwerte der kontinuierlichen Blutdruckaufzeichnung, intraerythrozytäre Elektrolyte und Transportraten der roten Blutzellen sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Wie ersichtlich, unterschieden sich Gesunde mit positiver und negativer Familienanamnese insofern, als Probanden mit positiver Hochdruckheredität signifikant höhere systolische, diastolische und arterielle Mitteldruckwerte aufwiesen. Nur bei Probanden mit positiver Familienanamnese konnte ein signifikanter Blutdruckabfall nach Kochsalzrestriktion beobachtet werden, während der Blutdruck bei Probanden mit negativer Familienanamnese unverändert blieb. Dabei fanden sich weder unter der natriumreichen (noch unter der natriumarmen) Kost Unterschiede in der Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe, des Natrium-Kalium-Cotransports, und der intraerythrozytären Elektrolyte. Lediglich bei der Kaliumpermeabilität fand sich ein Unterschied von grenzwertiger Signifikanz, mit höheren Werten bei positiver Hochdruckheredität.

Hingegen wiesen Hochdruckkranke im Durchschnitt eine signifikant höhere Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase auf (Tabelle 2). Es fand sich eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran gegenüber Rubidium (und damit Kalium) verglichen mit den normotensiven Probanden, und es fand sich auch eine mäßige Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase-Aktivität durch das eigene Plasma. Da die Ausgangswerte in künstlichem Medium jedoch im Durchschnitt signifikant höher waren als bei Gesunden, wurde die Gesamtaktivität durch die Anwesenheit von eigenem Plasma wieder auf die Norm zurückgebracht.

Abbildung 1 zeigt eine Originalaufzeichnung des Blutdrucks während der 1-stündigen Ruheperiode, deren Mittelwert für die Errechnung des basalen Blutdruckdurchschnittes herangezogen wurde. Die Streuung bei diesen Probanden betrug 4,8 mmHg ($\pm 1SD$) und war eine der niedersten in der ganzen Gruppe (in der Gruppe lag die Streuung zwischen 4,2 und 9,8 mmHg). Abbildung 2 zeigt die Blutdruckwerte bei den Probanden und Patienten, die ein drittesmal nach neuerlicher hoher Natriumzufuhr untersucht wurden. Wie ersichtlich sind die Blutdruckwerte nach neuerlicher hoher Natriumzufuhr statistisch nicht unterschiedlich von der Erstuntersuchung. Abbildung 3 zeigt die 24-h-Harnnatriumausscheidung bei Gesunden mit und ohne familiärer Hochdruckbelastung vor und nach 14tägiger Natriumrestriktion. Wie ersichtlich wurde in beiden Gruppen ein ähnliches Ausmaß der Natriumrestriktion erreicht, und auch

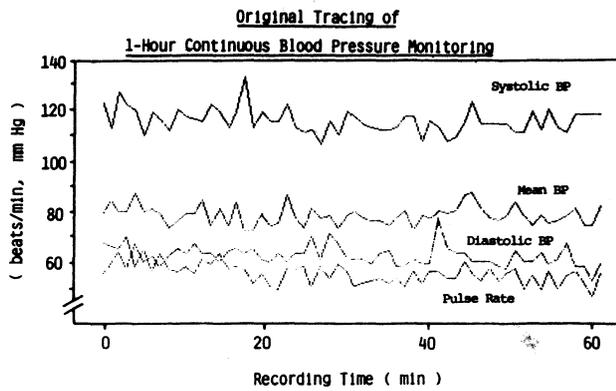


Abb. 1. Originalaufzeichnung des basalen Blutdrucks bei einem gesunden Probanden mittels oszillometrischer Methode. Die Mittelwerte dieser Periode wurden für die weitere Analyse verwendet

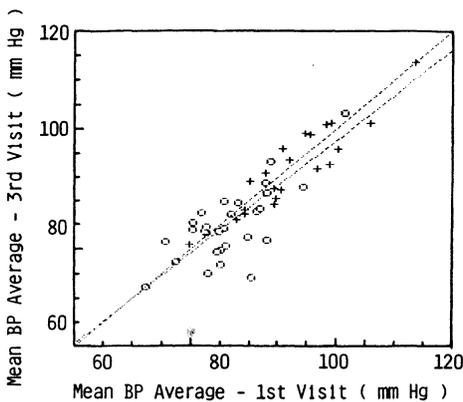


Abb. 2. In der Abbildung ist die Korrelation dieser Blutdruckmittelwerte bei der ersten und dritten Untersuchung jeweils unter hoher Natriumzufuhr dargestellt. (o) gesunde Probanden, (+) Hochdruckkranke

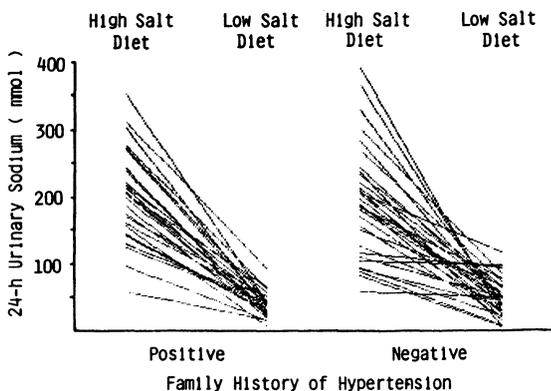


Abb. 3. Dargestellt sind die Einzelwerte der 24 h-Harnnatriumauscheidung bei gesunden Probanden gegliedert nach Familienanamnese bei den beiden Diäten

die Ausgangswerte waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der mittleren Blutdruckveränderung durch Kochsalzrestriktion bei gesunden Probanden mit positiver und negati-

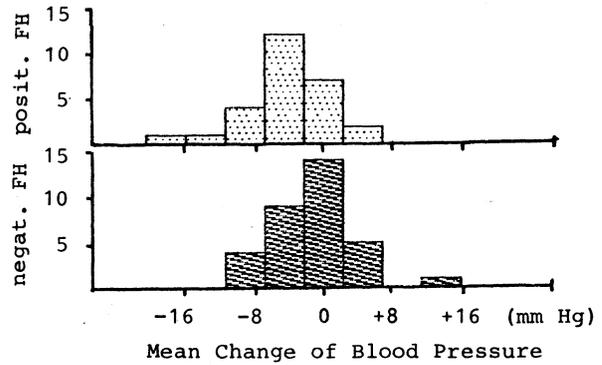


Abb. 4. Blutdruckänderung des „basalen Blutdruckdurchschnittes“ bei Gesunden mit und ohne positive Familienanamnese. Nur bei positiver Familienanamnese findet sich ein statistisch signifikanter Blutdruckabfall (t test $p < 0,01$, U-Test Mann Whitney $p < 0,01$) während der Blutdruck bei negativer Familienanamnese unbeeinflusst bleibt

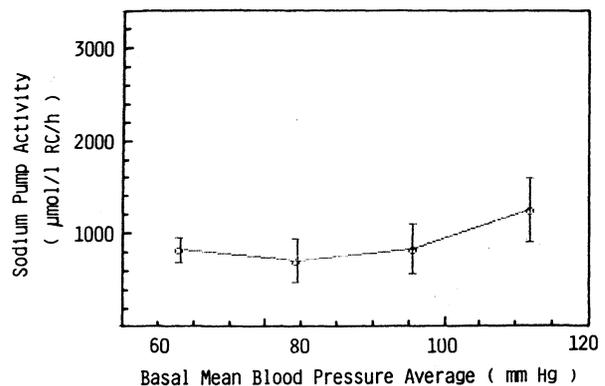


Abb. 5. Gezeigt wird die Relation zwischen „basalem Blutdruckdurchschnitt“ und Aktivität der Natrium-Pumpe bei Hochdruckkranken. Erst bei den späteren Hochdruckstadien findet sich eine Alteration der Natrium-Pumpe

ver Familienanamnese. Auch auf dieser Abbildung ist ersichtlich, daß Probanden mit positiver Familienanamnese eine andere Verteilung der Blutdruckänderung aufweisen als Probanden mit negativer Familienanamnese. Der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Blutdruckveränderung nach Salzrestriktion ist auf dem 1%-Niveau signifikant unterschiedlich (U-Test nach Mann-Whitney).

Abbildung 5 zeigt die Relation zwischen „basalem Blutdruckdurchschnitt“ und Aktivität der Natriumpumpe bei Hochdruckkranken. Wie ersichtlich kommt es erst bei deutlich erhöhtem Blutdruck zu einer Alteration der Natriumpumpe.

Diskussion

Unseres Wissens zeigen die vorgestellten Untersuchungsergebnisse [15, 16] das erste Mal, daß Gesunde mit positiver Hochdruckheredität nach mäßiger Kochsalzrestriktion einen Blutdruckabfall

zeigen und damit „salzsensitiv“ sind. Damit ist unseres Erachtens nach ein weiterer wichtiger Beweis für die entscheidende Rolle des Kochsalzkonsums bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie gegeben. Probanden mit negativer Familienanamnese weisen hingegen eine größere Resistenz des Blutdruckverhaltens nach Änderung der Natriumzufuhr auf, was auf Unterschiede in der renalen Elimination von Natrium zwischen beiden Gruppen hinweisen könnte. Wir haben anderswo veröffentlicht, daß die Salzsensitivität bei Probanden mit positiver Familienanamnese wahrscheinlich auf eine erhöhte noradrenerge Empfindlichkeit mit erhöhter proximaler Natriumrückresorption zurückzuführen sein dürfte [14, 15]. Es ist nicht erstaunlich, daß anderen Untersuchern diese geringen Blutdruckänderungen nach Kochsalzrestriktion entgangen sind, nachdem alle diese Untersuchungen mit Hilfe von sphygmomanometrischer Blutdruckmessung durchgeführt wurden, und damit im Effekt nur der Blutdruck eines einzigen Herzschlags gemessen wurde. Bei der gegebenen Variabilität des Blutdrucks, wie sie aus intraarteriellen Blutdruckmessungen bekannt ist (und wie auch aus Abb. 1 hervorgeht), ist die Möglichkeit des Erfassens einer so geringen Blutdruckänderung, wie sie von uns beobachtet wurde, mit der sphygmomanometrischen Methode sehr unwahrscheinlich. Bezüglich der Hypothese, daß eine primäre Änderung einer der zellwandständigen Natriumpumpen oder der intrazellulären Elektrolyte an der Entstehung der Hochdruckkrankheit beteiligt sein könnten, ergibt sich aus unseren Untersuchungen an Gesunden mit und ohne Hochdruckanamnese kein Anhaltspunkt. Wie ersichtlich, sind intraerythrozytäre Elektrolyte, Natrium-Kalium-ATPase-Aktivität, Na-Cotransport, bzw. die plasmatische Beeinflussung der Na-Pumpe in beiden Gruppen sehr ähnlich. Lediglich bei der Kaliumpermeabilität fand sich ein geringer Unterschied von grenzwertiger Signifikanz. Wir können damit die Untersuchungsergebnisse von anderen Autoren in dieser Hinsicht in keiner Weise bestätigen.

Hingegen fanden wir deutliche Veränderungen der Na-Pumpe, der intraerythrozytären Elektrolyte und auch der plasmatischen Beeinflussung der Na-Pumpe bei Hochdruckkranken. Die von uns gefundene Aktivierung der Na-Pumpe steht in kraßem Gegensatz zu gängigen Hypothesen über die Hochdruckentstehung, bestätigt jedoch die Untersuchungsergebnisse von einzelnen Studien am Menschen [19, 20] sowie auch tierexperimentell erhobene Befunde [21]. Aus den von uns beobachteten Untersuchungen möchten wir ableiten, daß es im Laufe der Hochdruckkrankheit, wahrscheinlich durch die peripher verengten Gefäße und durch

den erhöhten Blutdruck nicht nur zu einer Schädigung des Gefäßendothels, sondern auch der zirkulierenden Blutzellen kommt, welche zu einer erhöhten Permeabilität der Zellen führt. Als Kompensationsmechanismus wird die Na-ATPase-Aktivität stimuliert, so daß über lange Zeit die intraerythrozytäre Natriumkonzentration konstant gehalten werden kann. Erst bei weiterem Fortschreiten der Hochdruckkrankheit könnte es zu einer Dekompensation des Defekts mit einem Anstieg des intraerythrozytären Natriums trotz Aktivierung der Natrium-Pumpe kommen. Damit sind alle diese von vielen so in den Vordergrund gestellten Befunde wahrscheinlich eine Folge und nicht eine Ursache der Hochdruckkrankheit. Zweifelsohne sind diese Veränderungen trotzdem wichtig, weil ein Anstieg des intrazellulären Natriums und Calciums dann die Gefäßreagibilität weiter erhöhen könnte und die Hochdruckkrankheit verschlimmern würde. Dies erklärt unseres Erachtens auch, warum Calcium-Antagonisten umso besser wirken je höher der Blutdruck ist und warum diese beim Normotensiven keine Blutdrucksenkung bewirken.

Literatur

1. Dahl LK (1972) Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr* 25: 231–244
2. Tobian L (1978) Salt and hypertension. In: Perry HM, Smith WM (eds). *Mild Hypertension: to Treat or not to Treat*. New York Academy of Sciences, New York p 178
3. Meneely GR, Battarbee HD (1976) High sodium-low potassium environment and hypertension. *Am J Cardiol* 38: 768–785
4. Nicholls MG (1984) Reduction of dietary sodium in Western Society. Benefit or risk? *Hypertension* 6: 795–801
5. de Wardener HE, MacGregor GA (1980) Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 18: 1–9
6. Blaustein MP (1977) Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232: C165–173
7. Blaustein MP (1984) Sodium transport and hypertension: Where are we going? *Hypertension* 6: 446–453
8. Schwartz A, Whitmer K, Grupp C, Grupp I, Adams RJ, Lee SW (1982) Mechanism of action of digitalis: Is the Na-K-ATPase the physiological receptor? *Ann NY Acad Sci* 402: 253–271
9. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, et al. (1982) Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 21: 371–376
10. Romoff MS, Keusch G, Campese VM, et al. (1979) Effect of sodium intake on plasma catecholamines in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 26–31
11. Luft FC, Rankin LI, Henry DP, et al. (1979) Plasma and urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake in normal man. *Hypertension* 1: 261–266
12. Burstyn P, Hornall DEE, Watchorn C (1980) Sodium and potassium intake and blood pressure. *Brit Med J* 281: 537–539

13. Ramsey M III (1979) Non-invasive automatic determination of mean arterial pressure. *Med Biol Eng Comput* 17:11-18
14. Skrabal F, Herholz H, Neumayer M, Hamberger L, Cerny E (1983) Neues Konzept für die Entstehung der essentiellen Hypertonie: Genetisch bedingte Salzsensitivität als Folge erhöhter noradrenerger Empfindlichkeit und erhöhter proximaler Natriumrückresorption. *Dt Med Wochenschr* 108:1122-1126
15. Skrabal F, Herholz H, Neumayer M et al. (1984) Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. *Hypertension* 6:152-158
16. Skrabal F, Hamberger L, Ledochowski (1984) Inherited salt sensitivity in normotensive humans as a cause of essential hypertension: a new concept. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:215-223
17. Skrabal F, Ledochowski M, Gernhold M, Hörtnagl H (1984) One hour basal blood pressure average: high reproducibility and correlation with exercise testing. *Hypertension*, submitted
18. Skrabal F, Hamberger L, Cerny E, Gernhold M (1984) Raised sodium pump activity demonstrated on red blood cells of patients with untreated essential hypertension. *Klin Wochenschr* (in press)
19. Woods KL, Beevers DG, West M (1981) Familial abnormality of erythrocyte cation transport in essential hypertension. *Brit Med J* 282:1186-1188
20. Wambach G, Helber A, Bönner G, Hummerich W, Konrads A, Kaufmann W (1980) Sodium-potassium dependent ATPase activity in erythrocyte ghosts of patients with primary and secondary hypertension. *Clin Sci* 59 (suppl 6):183s-185s
21. Haddy FJ (1983) Abnormalities of membrane transport in hypertension. *Hypertension* 5 (suppl V):V66-72

Prof. Dr. F. Skrabal
Klinik für Innere Medizin der Universität Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck
Österreich