

Aus dem Institut für Medizin des Forschungszentrum Jülich GmbH

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. Zilles

Direktor: Prof. Dr. med. G. R. Fink

**Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion
auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen**

**Nuklearmedizinische Untersuchungen
bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und arterieller Hypertonie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andrea Maria Dworschak

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. Nanette Schloot

Meiner Mutter

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	3
1.1	Kochsalzkonsum und Blutdruck	3
1.2	Körpennatrium, Hypertonie und Diabetes mellitus	6
2	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	8
3	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	9
3.1	Studiendesign.....	9
3.2	Patienten	11
3.3	Studienablauf	13
3.4	Messprinzip der nuklearmedizinischen Untersuchungen.....	16
3.4.1	Theoretische Grundlagen	16
3.4.2	Bestimmung des austauschbaren Körpennatriums	18
3.4.3	Bestimmung des Blutvolumens	20
3.5	Material.....	21
3.5.1	Radiopharmaka	21
3.5.2	Messgeräte und elektronische Einrichtungen	21
3.6	Versuchsdurchführung	26
3.6.1	Bestimmung des Blutvolumens	26
3.6.2	Bestimmung des austauschbaren Körpennatriums mit Hilfe des Ganzkörperzählers	28
3.6.3	Bestimmung des austauschbaren Körpennatriums mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung.....	29
3.7	Auswertung der Messdaten.....	31
3.7.1	Bestimmung des austauschbaren Körpennatriums	31
3.7.2	Bestimmung des Blutvolumens	33
3.8	Statistische Methoden	34
4	ERGEBNISSE	35
4.1	Charakteristika der Gruppen	35
4.2	Compliance	35
4.3	Austauschbares Körpennatrium	38
4.4	Blutvolumen.....	43
4.5	Gruppenvergleich	47

5	DISKUSSION	53
5.1	Diskussion der verwendeten Methoden.....	54
5.2	Diskussion der Ergebnisse	55
5.3	Stellenwert der Kochsalzrestriktion in der Hypertonie- behandlung des Typ-1-Diabetikers mit Nephropathie	58
6	ZUSAMMENFASSUNG	60
7	LITERATURVERZEICHNIS	61
8	ANHANG	67
8.1	Geometrische Anordnung der Messköpfe des Bodycounters.....	67
8.2	Phantommessungen	68

1 EINLEITUNG

Übermäßiger Kochsalzkonsum gilt als bedeutender Faktor bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Der mögliche Nutzen einer kochsalzarmen Ernährung im Rahmen der Bluthochdruckbehandlung ist allgemein anerkannt, wenngleich nicht alle Patienten von einer Kochsalzreduktion profitieren. Neben genetischen Faktoren scheint auch die Ätiologie der arteriellen Hypertonie für die Salzsensitivität eine Rolle zu spielen.

1.1 Kochsalzkonsum und Blutdruck

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruckverhalten stammen aus epidemiologischen Beobachtungen, diätetischen Interventionsstudien und tierexperimentellen Untersuchungen.

1972 stellte Dahl [11] die Hypothese auf, dass die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie in westlichen Kulturkreisen in Zusammenhang mit dem hohen Kochsalzkonsum dieser Bevölkerungsgruppe zu sehen ist. Mehrere epidemiologische Untersuchungen bestätigten einen Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruckverhalten. Bei Naturvölkern mit geringem Kochsalzkonsum ist die arterielle Hypertonie eine seltene oder sogar fehlende Erkrankung [47]. Eine Studie von Fodor et al. [20] zeigte, dass ein extrem hoher Kochsalzkonsum mit einer deutlichen Prävalenz der arteriellen Hypertonie einhergeht. Untersuchungen von Page et al. [49], die 1974 an in unterschiedlichem Ausmaß „zivilisierten“ Stämmen eines Naturvolkes durchgeführt wurden, zeigten eine enge Korrelation zwischen täglichem Kochsalzkonsum und Blutdruckverhalten.

Epidemiologische Studien in industrialisierten Ländern ergaben jedoch keine so eindeutigen Ergebnisse. Glibermann [23] sichtet hierzu die Daten von 27 publizierten Studien und fand zwar eine positive Korrelation zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruck, jedoch besitzen viele dieser Studien aufgrund unzureichender Studiendesigns nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Intersalt [30], eine grossangelegte internationale epidemiologische Studie zeigte, dass obwohl eine positive Korrelation zwischen der Natriumausscheidung und dem systolischen Blutdruck besteht, die Beziehung zwischen Kochsalzzufuhr, Blutdruck und Hypertoniepräva-

lenz nicht so eindeutig ist, wie vielfach angenommen. Die Daten deuten vielmehr darauf hin, dass eine erhöhte Kochsalzzufuhr nicht bei jedem Individuum oder bevölkerungsweit zu einem wesentlichen Blutdruckanstieg führt.

Diätetische Interventionsstudien mit reduzierter Kochsalzzufuhr zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sind in großer Anzahl durchgeführt worden. Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieben Ambard und Beaujard [1] den blutdrucksenkenden Effekt einer Kochsalzrestriktion. 1948 konnte Kempner [32] bei Hypertonikern mit Hilfe einer extrem salzarmen Diät (Kochsalzzufuhr < 10 mmol/Tag) eine deutliche Blutdrucksenkung erzielen. In vielen neueren Studien mit diätetischer Kochsalzrestriktion konnte jedoch kein so eindeutiger Zusammenhang zwischen Blutdruckverhalten und Salzzufuhr gefunden werden. Wie auch bei den epidemiologischen Studien wird die Interpretation der zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse dadurch erschwert, dass sich die diätetischen Interventionsstudien bezüglich des Studienaufbaus meist erheblich voneinander unterscheiden und das Studiendesign zum Teil unzureichend ist.

Grobee und Hofmann [25] verglichen 1986 die Ergebnisse von 13 methodisch gut konzipierten, prospektiven, randomisierten und kontrollierten klinischen Studien mit Kochsalzrestriktion bei Hypertonie-Patienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine gemäßigte Kochsalzrestriktion (5 g Natriumchlorid bzw. 80 mmol Natriumchlorid pro Tag) einen leichten blutdrucksenkenden Effekt hat, obwohl die erzielte Blutdrucksenkung nur in drei Studien signifikant war (ca. 8 mm Hg). Sie stellten weiterhin fest, dass ein direkter Zusammenhang im Sinne einer positiven Korrelation zwischen der Blutdrucksenkung und dem initialen Blutdruck sowie dem Alter des Patienten besteht. Die bislang größte plazebokontrollierte Interventionsstudie, die Australian National Health and Medical Research Council Study [5], zeigte nur eine geringfügige und vorübergehende Blutdrucksenkung unter einer gemäßigten Kochsalzrestriktion (< 80 mmol/Tag). Eine 1998 von Graudal et al. [24] durchgeführte Medline gestützte Metaanalyse von insgesamt 114 Studien zu den der Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das Blutdruckverhalten und auf den Spiegel blutdruckregulierender Hormone zeigt zwar einen antihypertensiven Effekt, dieser ist jedoch sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Personen so geringfügig ausgeprägt, dass die Autoren bezüglich einer generellen Therapieempfehlung zurückhaltend sind.

Die uneinheitlichen Ergebnisse verschiedener Studien bezüglich der durch eine Salzrestriktion hervorgerufenen Blutdruckveränderungen, die unter anderem auch bei gesunden Probanden gefunden wurden [38], führten zu der Annahme einer individuellen Salzempfindlichkeit. Weinberger et al. [64] stellten eine Definition für die Salzempfindlichkeit auf, die auf der Grundlage der Blutdruckreaktion auf eine akute Salzbelastung und Salzverarmung einerseits sowie den Auswirkungen einer diätetischen Intervention andererseits beruht. Nach dieser Definition waren ein Drittel der untersuchten gesunden Probanden und ungefähr die Hälfte der untersuchten Hypertoniker salzempfindlich. Einige Autoren postulieren eine genetische Prädisposition für die Salzsensitivität [35].

Tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass der Niere eine entscheidende Bedeutung bei der salzinduzierten Hypertonie zukommt. Grundlage für diese Theorie sind unter anderem Studien bei Ratten mit salzinduzierter Hypertonie, bei denen Nierentransplantationen aus natriumempfindlichen Tieren ein natriumempfindliches Tier machten und umgekehrt [12].

Untersuchungen auf Zellebene deuten daraufhin, dass ein gestörter Natriumtransport durch die Zellmembran an der Entstehung einer Hypertonie beteiligt sein könnte. So führt zum Beispiel eine Hemmung der Natrium-Kalium-Pumpe ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) über einen erhöhten intrazellulären Natriumbestand zu einer gesteigerten Sensitivität der Zelle für eine sympathische Stimulation. Ebenso gibt es Untersuchungen, die bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine gesteigerte Aktivität des Na^+/H^+ -Antiport-Systems gefunden haben [15]. Ein Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration und eine hierdurch bedingte Hemmung des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austausches über die Zellmembran könnte die zytosolische Calciumkonzentration erhöhen und so Tonus und Ansprechbarkeit des Gefäßmuskels auf vasokonstriktische Reize erhöhen [31].

1.2 Körpernatium, Hypertonie und Diabetes mellitus

Das Gesamtkörpernatium beträgt 55-60 mmol kg⁻¹ Körpergewicht und setzt sich aus austauschbarem und nicht austauschbarem Natrium zusammen. Postmortale chemische Analysen ergaben, dass beim Menschen das austauschbare Körpernatium ca. 75% des Gesamtkörpernatriums ausmacht [21]. Der restliche Natriumanteil befindet sich in Form von Hydroxylapatitkristallen im Knochen und nimmt nicht am dynamischen Stoffwechselgeschehen teil. Ca. 95% des austauschbaren Körpernatriums befindet sich im Extrazellulärraum, dessen Volumen im Wesentlichen über der in ihm enthaltenen Menge Natrium, dem dominanten Kation, bestimmt wird. Die Regulation der Natriumbilanz erfolgt hauptsächlich durch die Niere, 95% des mit der Nahrung aufgenommenen Natriums werden renal ausgeschieden. Die Variation der renalen Natriumexkretion dient der Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Eine positive Natriumbilanz führt unter Wahrung der Isotonie zu einer Expansion des Extrazellulärvolumens. Bei einer beeinträchtigten Natriuresis kann eine anhaltende Natrium- und Wasserretention durch eine Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens mit konsekutiver Expansion des zirkulierenden Blutvolumens einen Volumenhochdruck verursachen.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie ist beim Diabetiker im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht, wobei hier verschiedene Pathomechanismen eine Rolle spielen.

Beim Typ-2-Diabetiker ist die Hypertonie oft mit einem Übergewicht vergesellschaftet und nicht selten durch eine gleichzeitig bestehende essentielle Hypertonie bedingt. Sowohl bei normotensiven als auch hypertensiven Typ-2-Diabetikern ist eine Salzempfindlichkeit des Blutdruckes gesehen worden [29, 59].

Die Hypertonie beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist im Wesentlichen durch die diabetische Nephropathie bedingt. Beobachtungen von Beretta-Piccoli und Weidmann [7] deuten daraufhin, dass die Hypertonie im Rahmen der diabetischen Nephropathie durch eine Natriumretention begünstigt wird.

Untersuchungen des austauschbaren Körpernatriums bei Diabetikern haben gezeigt, dass viele Patienten ein erhöhtes austauschbares Körpernatium haben [13, 62].

Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie ist dieses Phänomen besonders ausgeprägt und scheint mit der Höhe des Blutdruckes zu korrelieren [19, 45, 58, 63].

Denkbar ist, dass die Hypertonie bei der diabetischen Nephropathie mit einer Beeinträchtigung der Natriurese zusammenhängt [46]. Tierexperimentelle Untersuchungen wiesen bei Ratten mit medikamentös induziertem Diabetes mellitus eine gesteigerte Aktivität des Na^+/H^+ -Antiporters am proximalen Tubulus nach [33].

Da die Progression der diabetischen Nephropathie durch eine antihypertensive Therapie selbst nur geringgradig erhöhter Blutdruckwerte verlangsamt werden kann, ist eine konsequente Hypertoniebehandlung in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung [50]. Dementsprechend wird in den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga bei Patienten mit Diabetes mellitus bereits bei hochnormalem Blutdruck der Beginn einer antihypertensiven Arzneimitteltherapie gefordert [14]. Zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie wird neben der pharmakologischen Therapie auch der Einsatz nicht-medikamentöser Maßnahmen empfohlen, die unter anderem eine Reduktion der Kochsalzzufuhr beinhalten.

Aufgrund der oben aufgeführten pathophysiologischen Überlegungen könnte daher eine Kochsalzrestriktion bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie von besonderem therapeutischem Nutzen sein.

Bevor man jedoch für diese Patientengruppe, die bereits wegen ihrer Grunderkrankung mit einer lebenslangen Diät konfrontiert ist, eine generelle Empfehlung für eine zusätzliche Diätvorschrift ausspricht, die eine weitere Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann, sollten die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und arterieller Hypertonie in einer kontrollierten Studie untersucht werden.

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer prospektiven und kontrollierten Studie, die konzipiert wurde, um den Effekt einer kochsalzarmen Diät auf das Blutdruckverhalten bei Typ-I-Diabetikern mit Nephropathie zu untersuchen und mögliche assoziierte Veränderungen des austauschbaren Körpernatriums und des Blutvolumens sowie der Nierenfunktion und blutdruckregulierender Hormone zu erfassen. Es wurde postuliert, dass durch eine Kochsalzrestriktion eine klinisch relevante Blutdrucksenkung erzielt werden kann.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, mögliche Auswirkungen einer kochsalzarmen Diät auf das austauschbare Körpernatrium bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und arterieller Hypertonie aufzuzeigen. Es sollte untersucht werden, ob bei diesem Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen dem Kochsalzkonsum und dem austauschbaren Körpernatrium respektive dem Blutvolumen besteht. Dazu wurden das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen zu Beginn und am Ende einer vierwöchigen kochsalzarmen Diät mit einer täglichen Kochsalzzufuhr von ca. 90 mmol untersucht. Zusätzlich wurden das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen bei einer Kontrollgruppe mit einer täglichen Kochsalzzufuhr von ca. 190 mmol untersucht, was in etwa dem durchschnittlichen täglichen Kochsalzkonsum der bundesdeutschen Bevölkerung entspricht. Die Ergebnisse beider Gruppen wurden miteinander verglichen.

Die Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums und des Blutvolumens erfolgte mit Hilfe nuklearmedizinischer Messtechniken. Sämtliche nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden in dem Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich durchgeführt. Zur Untersuchung des austauschbaren Natriums wurde das Radionuklid ^{22}Na verwendet, die Blutvolumenbestimmung erfolgte durch Markierung von Erythrozyten mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat.

3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer prospektiven, kontrollierten und doppelblind angelegten Studie. Die Studie wurde von der Abteilung für Ernährung und Stoffwechsel der Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgeführt, nachdem sie die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf erhalten hat.

Die Studienhypothese wurde folgendermaßen formuliert: Eine Kochsalzrestriktion auf ca. 90 mmol/Tag führt im Vergleich mit einer Kochsalzzufuhr von 190 mmol/Tag zu einer Blutdrucksenkung von mindestens 6 mm Hg.

Als klinisch relevanter Effekt einer Kochsalzrestriktion wurde ein Blutdruckunterschied zwischen den beiden Gruppen von mindestens 6 mm Hg am Ende der Studienphase angesehen (primäre Zielgröße). Um eine Blutdruckdifferenz von mindestens 6 mm Hg bei einer angenommenen Standardabweichung von 4 mm Hg mit einer statistischen Signifikanz zu erfassen, wurde eine Probandenzahl von insgesamt sechzehn berechnet bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ (two tailed). Als statistisches Testverfahren wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben (unpaired Student's t-test) zugrundegelegt.

Als sekundäre Zielgrößen wurden die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen sowie auf die Nierenfunktion und diverse blutdruckregulierende Hormone untersucht.

Die Patienten wurden nach den Richtlinien der Helsinki Deklaration zur Durchführung von klinischen Studien informiert, speziell über die radionuklearen Untersuchungen, und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Alle Patienten waren über das Ziel, den Inhalt und eventuelle Risiken der Studie aufgeklärt worden, bevor sie sich freiwillig zur Teilnahme entschieden.

Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung durch die nuklearmedizinischen Untersuchungen ergibt sich für den einzelnen Studienteilnehmer aus der zweimaligen oralen Gabe von je 185 kBq ^{22}Na sowie der zweimaligen intravenösen Gabe von je 7,4 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat.

Die effektive Ganzkörperdosis liegt für die Bestimmung des austauschbaren Körperratriums bei 0,52 mSv pro Untersuchung und für die Blutvolumenbestimmung bei 60 μSv pro Untersuchung [4]. Bei der Addition aller vier Aktivitätsgaben resultiert daraus eine effektive Dosis von ca. 1,2 mSv.

Damit erfüllt die Versuchsanordnung den Sachverhalt nach § 41, Absatz 1, Satz 6 der Strahlenschutzverordnung von 1989, der fordert, dass bei Probanden in der medizinischen Forschung ein Grenzwert von 5 mSv eingehalten werden muss. Die natürliche Strahlenexposition in Deutschland liegt im Mittel bei 2,4 mSv pro Jahr.

3.2 Patienten

An der von April 1989 bis Januar 1993 durchgeführten Studie nahmen sechzehn Patienten mit Typ-1-Diabetes und diabetischer Nephropathie teil. Es handelt sich um vier Frauen und zwölf Männer im Alter zwischen 24 und 55 Jahren, die in zwei Gruppen randomisiert wurden. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 4 Jahren aus der Diabetesambulanz der Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf (Abteilung für Ernährung und Stoffwechsel) und der Diabetesambulanz zweier Krankenhäuser in Essen nach den unten aufgeführten Einschlusskriterien rekrutiert. Die Patienten haben alle an dem Diabetes- und Hypertonie-Schulungsprogramm der Medizinischen Klinik der Universität Düsseldorf teilgenommen und beherrschen somit die Blutdruckselbstmessung.

Einschlusskriterien

- Die Patienten sind auf eine intensivierete Insulintherapie eingestellt, die Diabetesdauer beträgt mindestens 5 Jahre, die diabetische Stoffwechsellage ist stabil und der HbA_{1c}-Wert beträgt < 9 %.
- Es besteht eine Albuminurie > 60 mg/Tag in mindestens zwei von drei 24-h-Sammelurinen. Eine Harnwegsinfektion ist ausgeschlossen (mittels Harnsedimentuntersuchung).
- Die Blutdruckwerte liegen (im Liegen gemessen) systolisch ≥ 140 und < 160 mm Hg und/oder diastolisch ≥ 85 und < 100 mm Hg.
- Außer dem Insulin und einer eventuellen Schilddrüsenhormonsubstitution werden keine weiteren Medikamente eingenommen, orale Kontrazeptiva eingeschlossen.
- Es besteht keine proliferative Retinopathie.
- Die Patienten sind normalgewichtig, und das Alter beträgt 18 bis 60 Jahren. Bei den Frauen liegt keine Schwangerschaft vor (Ausschluss mittels Econ-Test) und für die Studiendauer wird eine effektive Kontrazeption ohne hormonelle Medikation betrieben.

Die anthropometrischen Daten der einzelnen Patienten sowie die Verteilung in die beiden Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt.

					Beginn der Studienphase		Ende der Studienphase	
Patienten (n)	Gruppe (1/2)	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Body-Mass-Index (kg/m ²)	Gewicht (kg)	Body-Mass-Index (kg/m ²)
1	1	m	29	170	59	20,4	60	20,8
2	1	m	24	174	68	22,4	69	22,8
3	2	m	24	178	89	28,1	89	28,1
4	2	m	49	185	93	27,2	92	26,9
5	2	m	55	181	85	25,9	86	26,2
6	1	m	49	169	78	27,3	74	25,9
7	2	m	38	192	96	26,0	96	26,0
8	1	w	52	168	64	22,7	65	23,1
9	2	m	35	195	77	20,3	78	20,5
10	2	m	30	184	75	22,1	73	21,5
11	1	w	26	173	87	29,1	85	28,4
12	1	w	31	158	59	23,6	58	23,2
13	1	m	30	183	83	24,8	84	25,1
14	2	m	28	188	86	24,4	86	24,4
15	1	m	39	172	81	27,0	82	27,3
16	2	w	28	154	66	27,9	66	27,9

Tabelle 1:
Übersicht der untersuchten Patienten

3.3 Studienablauf

Das Studienprotokoll beinhaltet 3 Phasen: eine Vorbereitungsphase (4 Wochen), eine Schulungsphase (2 Wochen) und die eigentliche Studienphase (4 Wochen).

Vorbereitungsphase

Während der Vorbereitungsphase wurden bei den Patienten in einwöchigen Abständen standardisierte Blutdruck- und Proteinuriemessungen vorgenommen. Bei Patienten mit kontrolliertem Blutdruck ($< 140/90$ mm Hg) unter antihypertensiver Monotherapie wurde dieses Medikament mit Beginn der Vorbereitungsphase abgesetzt. Die vierwöchige Vorbereitungsphase wurde durchgeführt, um das Phänomen der „Regression zum Mittelwert“ (für Blutdruck und Proteinurie) auszuschließen und um eine „Nachwirkung“ der abgesetzten Antihypertensiva zu eliminieren. Während dieser Vorbereitungszeit ernährten sich die Patienten nach ihren individuellen Gewohnheiten, d.h. mit einem Kochsalzkonsum entsprechend der durchschnittlichen täglichen Kochsalzzufuhr der bundesdeutschen Bevölkerung. Am Ende der Vorbereitungsphase wurden die Patienten ausgewählt, die die aufgeführten Teilnahmekriterien erfüllten.

Schulungsphase

In der sich nun anschließenden Schulungsphase erhielten die Patienten eine intensive Diätberatung und lernten, ihre Kochsalzaufnahme auf circa 90 mmol/Tag zu reduzieren. Zur Erfassung des Kochsalzkonsums wurden regelmäßig Ernährungsprotokolle erhoben. Die Einhaltung der geforderten Kochsalzrestriktion wurde zweimalig mittels der Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin kontrolliert. Zu der eigentlichen Studienphase wurden nur diejenigen Patienten zugelassen, die ihre Kochsalzzufuhr wie gefordert reduziert hatten.

Studienphase

Zu Beginn der Studienphase wurden die 16 Patienten in zwei gleichgroße Gruppen randomisiert: Die eine Gruppe (Gruppe 2) erhielt pro Tag 100 mmol Kochsalz

(Natriumchlorid) in Form von Dragees, die andere Gruppe (Gruppe 1) stattdessen die gleiche Anzahl Plazebo-Dragees.

Die Natriumchlorid-Dragees und die Plazebo-Dragees wurden von der Firma Cassella Riedel (Frankfurt) produziert und speziell für die Studie in geeigneter „blinder“ Form zur Verfügung gestellt. Ein Natriumchlorid-Dragee enthielt 1 g Natriumchlorid, so dass pro Tag 3 x 2 Dragees eingenommen werden mussten. Die Dragees waren in Behältern zu je 50-60 Stück abgefüllt und wurden in wöchentlichen Rationen an die Patienten ausgeteilt. Bei einem wöchentlichen Verbrauch von 42 Dragees enthielten die Behälter bei Rückgabe noch einen Rest an Dragees. Durch Abzählen dieser Restmenge erfolgte eine Abschätzung der Compliance bezüglich der Dragee-Einnahme.

Alle Patienten führten die während der Schulungsphase erlernte kochsalzarme Diät mit einer täglichen Kochsalzaufnahme von ca. 90 mmol weiter. Somit hatte die Gruppe 1 eine reduzierte Kochsalzzufuhr von circa 90 mmol/Tag und die Gruppe 2 eine tägliche Kochsalzaufnahme von ca. 190 mmol.

Während der Studienphase stellten sich die Patienten einmal pro Woche mit einem 24-Stunden-Sammelurin in der Diabetesambulanz vor. Bei diesen Vorstellungen erfolgte eine standardisierte Blutdruckmessung, das Körpergewicht wurde registriert und die diabetische Stoffwechseleinstellung und das Diätprotokoll überprüft. Die Dragee-Packungen wurden wie oben beschrieben ausgeteilt bzw. eingesammelt. Eine Probe des Urins wurde zur späteren Bestimmung der Natriumausscheidung eingefroren. Die „Blindung“ wurde erst nach Abschluss aller Untersuchungen aufgehoben.

Zu Beginn und am Ende der Studienphase wurden das austauschbare Körpernatrium sowie das Blutvolumen durch radionukleare Verfahren bestimmt. Diese Untersuchungen wurden in dem Institut für Medizin des Forschungszentrum Jülich durchgeführt. Bei den ersten drei Patienten wurden die Messungen des austauschbaren Körpernatriums mit Hilfe eines Ganzkörperzählers durchgeführt. Da der Ganzkörperzähler im weiteren Verlauf nicht mehr zur Verfügung stand, erfolgten die Messungen des austauschbaren Körpernatriums bei den weiteren 13 Patienten mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung.

Zusätzlich wurden am Anfang und am Ende der Studienphase die Serumspiegel mehrerer blutdruckregulierender Hormone (Renin, Angiotensin II, ACE, Aldosteron, ANF, Adrenalin und Noradrenalin) sowie die Inulin/PAH-Clearance bestimmt. Diese Parameter wurden alle von meiner Kodoktorandin Frau K. Prange untersucht und ausgewertet.

3.4 Messprinzip der nuklearmedizinischen Untersuchungen

3.4.1 Theoretische Grundlagen

Radioisotope

Grundlage der nuklearmedizinischen Diagnostik ist die Tatsache, dass Isotope unabhängig von ihrer Neutronenzahl die gleichen chemischen Eigenschaften besitzen. Das bedeutet, dass ein radioaktives (instabiles) Isotop nach Aufnahme in den menschlichen Organismus den gleichen Stoffwechselfvorgängen und Verteilungsmustern unterliegt wie das nicht radioaktive (stabile) Isotop. Aufgrund der Strahlung, die beim Zerfall des Radioisotopes emittiert wird, lässt sich durch entsprechende Messungen seine Verteilung im Körper nachweisen und ermöglicht so Rückschlüsse auf die Verteilung des stabilen Isotopes.

Für diagnostische Untersuchungen werden bevorzugt Radionuklide mit reiner Gammastrahlung verwendet. Die Strahlenbelastung der Untersuchung ist abhängig von der applizierten Aktivitätsmenge, von den physikalischen Eigenschaften des Radionuklides (emittierte Strahlung und physikalische Halbwertszeit), den chemischen Eigenschaften und der biologischen Halbwertszeit des Isotopes im Organismus.

Isotopenverdünnungsprinzip

Inkorporiert man ein radioaktives Isotop, so verteilt es sich entsprechend dem Verteilungsmuster des inaktiven Isotopes. Nach einer bestimmten Verweildauer, der sogenannten Equilibrierungszeit, stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dem radioaktiven Isotop und dem stabilen Isotop ein. Die spezifische Aktivität (Aktivität pro Masseinheit) ist dann überall im Körper bzw. dem entsprechenden Kompartiment konstant.

Aus der Gesamtaktivität des radioaktiven Isotopes sowie der Serumkonzentration von aktivem und inaktivem Isotop kann die Gesamtmenge des Isotopes berechnet werden.

Messung von Gammastrahlung

Die in dieser Arbeit angewandten nuklearmedizinischen Messtechniken beruhen auf dem Nachweis der von den eingesetzten Radionukliden emittierten Gammastrahlung. Der Messung von Gammastrahlung wird dadurch ermöglicht, dass die hochenergetischen Photonen (Gammaquanten) in Wechselwirkung mit den Elektronen des Detektormaterials treten. Die so angeregten Elektronen des Detektormaterials geben die übertragene Energie in Form von Photoquanten (Lichtquanten) wieder ab, d.h. sie kehren unter Lichtemission in ihren Grundzustand zurück. Im Idealfall ist die Gesamtzahl der emittierten Photonen der im Detektormaterial absorbierten Energie der einfallenden Gammaquanten direkt proportional.

Die bei diesem Vorgang entstehenden Lichtblitze (Szintillationen) werden von der Photokathode eines Sekundärelektronenvervielfacher (Photomultipliers) absorbiert und lösen dabei Elektronen aus. In dem Sekundärelektronenvervielfacher, einem evakuiertem Glasgefäß, werden die Elektronen durch die an mehrere hintereinander geschaltete Dynoden angelegte Spannung beschleunigt und vervielfacht. Die von dem Photomultiplier gelieferten Impulse gelangen dann über einen Verstärker auf einen Impulshöhenanalysator (Diskriminator), in dem die Impulse ihrer Höhe nach sortiert werden und in verschiedenen Kanälen gezählt werden. Der Diskriminator hat die Aufgabe, nur Impulse einer vorher festgelegten Höhe zur weiteren Bearbeitung und Registrierung zuzulassen. Durch die Einstellung eines unteren und oberen Schwellenwertes, dem so genannten Messfenster, können Streuphotonen (Streustrahlung) unterdrückt werden. Die Energieverteilung der registrierten Gammaquanten, das so genannte Gammaskpektrum, wird dann in einem Rechner gespeichert und kann digital oder analog ausgegeben werden.

Als Szintillationsdetektor kommt häufig ein aus Natriumjodid bestehender Szintillationskristall zur Anwendung. Der Natriumjodid-Kristall verfügt über eine sehr große Dichte und absorbiert Gammastrahlung besonders gut.

Die Messeinheit von Szintillationskristall, Sekundärelektronenvervielfacher und nachgeschalteter Elektronik zur Erzeugung und Stabilisierung der benötigten Spannungen und zur Registrierung der Impulse wird Szintillationszähler genannt.

In der Abbildung 1 ist ein Szintillationszähler schematisch dargestellt.

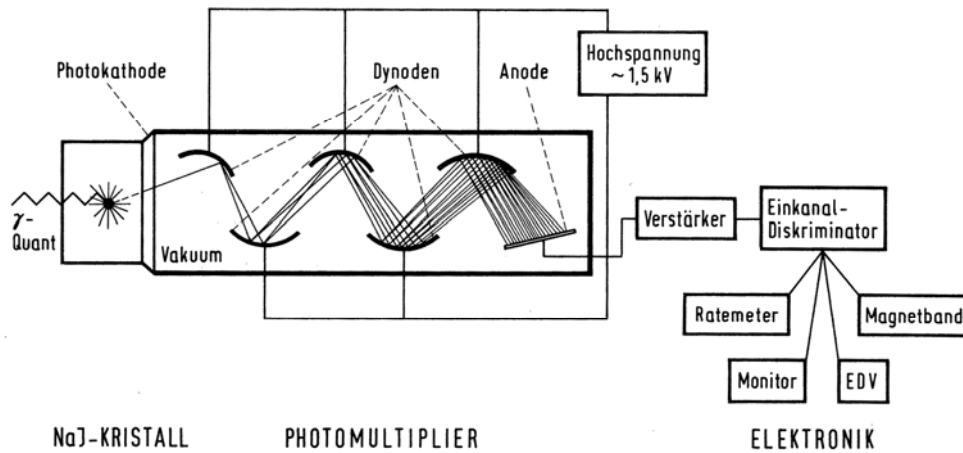


Abbildung 1:

Prinzip eines Szintillationszählers

aus: Hermann H-J, Nuklearmedizin, 2004.

Szintillationszähler kommen in der Nuklearmedizin vielfach zum Einsatz. Sie sind ein wesentlicher Bestandteil der Messanordnung des Gamma-Spektrometers und des Ganzkörperzählers.

3.4.2 Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums

Für die Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums stehen die beiden radioaktiven Nuklide $^{22}\text{Natrium}$ ($t_{1/2} = 2,62$ Jahre) und $^{24}\text{Natrium}$ ($t_{1/2} = 14,96$ Stunden) zur Verfügung. Das hauptsächlich gammastrahlende $^{22}\text{Natrium}$ hat aufgrund seiner langen physikalischen Halbwertszeit den Vorteil einer längeren Verfügbarkeit. Dieser Vorteil kommt insbesondere bei solchen Studien zum Tragen, in denen nur eine geringe Patientenzahl in längeren Zeitintervallen untersucht werden soll [55]. Beide Radionuklide können sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden.

Das austauschbare Körpernatrium lässt sich mit Hilfe der Isotopenverdünnungsmethode ermitteln. Der Patient erhält eine definierte Aktivität eines radioaktiven Natrium-Isotopes. Während der Equilibrierungszeit wird der Urin quantitativ gesammelt. Nach Erreichen des Verteilungsgleichgewichtes wird eine Blutprobe zur

Bestimmung der Aktivität und des Natriumgehaltes im Plasma entnommen. Zusätzlich erfolgt eine Aktivitätsbestimmung des Sammelurins.

Mit Hilfe dieser Messwerte lässt sich das austauschbare Körpernatrium (Na_e) nach folgender Formel berechnen:

$$Na_e = \frac{{}^{22}Na_i - {}^{22}Na_a}{{}^{22}Na_p} \cdot {}^{23}Na_p$$

${}^{22}Na_i$ = injiziertes bzw. oral appliziertes 22 Natrium (kBq)

${}^{22}Na_a$ = im Urin ausgeschiedenes 22 Natrium (kBq)

${}^{22}Na_p$ = 22 Natrium-Konzentration im Plasma (kBq/l)

${}^{23}Na_p$ = 23 Natrium-Konzentration im Plasma (mmol/l)

Seit der Entwicklung von Ganzkörperzählern lässt sich das austauschbare Ganzkörpernatrium auch ohne Bilanzierung der Natriumausscheidung bestimmen. Die nach der Equilibrierungszeit noch im Körper vorhandene Aktivität des Radionuklides kann dann direkt mit dem Ganzkörperzähler gemessen werden.

Das austauschbare Körpernatrium (Na_e) wird dann wie folgt berechnet:

$$Na_e = \frac{\text{Natrium - Ganzkörperaktivität}}{\text{Natrium - Plasmaaktivität}} \cdot \text{Natrium - Plasmakonzentration}$$

Um ein optimales Verteilungsgleichgewicht der Natrium-Isotope zu gewährleisten, sollte die Equilibrierungszeit mindestens 24 Stunden betragen. Bei gesunden Probanden ist zwar schon nach 12-18 Stunden das gewünschte Verteilungsgewicht erreicht [37], aber bei Personen mit pathologischer Flüssigkeitsretention hat sich das erforderliche Gleichgewicht erst frühestens nach 24 Stunden eingestellt [48].

Untersuchungen, die sich mit dem extrarenalen Natriumverlust befassten, zeigen, dass die extrarenale Ausscheidung über die Haut und mit den Faeces bei gesunden Menschen und unter normalen Bedingungen während einer 24-stündigen Equilibrierungszeit weniger als 1% der applizierten Dosis beträgt und somit vernachlässigbar ist [37].

3.4.3 Bestimmung des Blutvolumens

Als Blutvolumen bezeichnet man die gesamte im Gefäßsystem befindliche Blutmenge. Dieses Volumen lässt sich durch radioaktive Markierung von Erythrozyten nach dem Isotopenverdünnungsprinzip bestimmen. Nach homogener Durchmischung der radioaktivmarkierten Erythrozyten im zirkulierenden Blut entnimmt man eine Blutprobe und bestimmt deren Aktivität. Aus dem Verhältnis der gemessenen Aktivität zur injizierten Aktivität kann man das zirkulierende Blutvolumen nach dem Verdünnungsprinzip berechnen. Das Blutvolumen (BV) errechnet sich demnach wie folgt:

$$BV \text{ (ml)} = \frac{\text{Dosis der markierten Erythrozyten (Imp/min)}}{\text{Radioaktivität der Blutprobe nach Durchmischung (Imp/min/ml)}}$$

Zur radioaktiven Markierung von Erythrozyten eignet sich insbesondere ^{99m}Tc-Technetium, ein Gamma-Strahler mit einer Halbwertszeit von 361,2 Minuten.

Um eine ausreichende Bindung des Technetiums an die Erythrozyten zu gewährleisten, werden die Erythrozyten mit Zinnpyrophosphat, einem Reduktionsmittel, vorbehandelt. Das Zinnpyrophosphat penetriert während einer Inkubationsphase in die Erythrozyten, wo das Zinn mit dem Pyrophosphat als Liganden an die β-Ketten des Hämoglobins gebunden wird. Anschließend wird ^{99m}Tc-Technetium zugegeben, welches ebenfalls die Zellmembran passiert und dann mit Hilfe der Zinn(II)-Ionen eine schnelle und stabile Bindung an das Hämoglobinmolekül eingeht.

Für dieses Verfahren gibt es inzwischen kommerzielle Markierungsbestecke (Kits), welche den Arbeitsgang erleichtern und eine Markierungsausbeute von ca. 97% erreichen.

3.5 Material

3.5.1 Radiopharmaka

Das Radionuklid ^{22}Na wurde von der Firma Amersham-Buchler (Buckinghamshire, England) bezogen.

Die kommerziell bezogene Stammlösung wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, dass pro Milliliter eine Aktivität von ca. 2,3 kBq vorlag. Von der so verdünnten Stammlösung wurden jeweils Proben als Zählstandard benutzt. Sowohl die Stammlösung als auch sämtliche Proben wurden in Polyethylen-Behältern (Flaschen und Reagenzgläser) aufbewahrt, um einen Austausch des radioaktiven ^{22}Na mit dem im Glas enthaltenen stabilen ^{23}Na zu vermeiden.

Das Radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wurde in Form von Natrium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat von der Firma Amersham-Buchler Deutschland (Braunschweig) bezogen.

Als Markierungskit zur Vorbehandlung der Erythrozyten wurde das Präparat TechnoScan^R PYP von der Firma Mallinckrodt Medical (Petten, Holland) verwendet.

3.5.2 Messgeräte und elektronische Einrichtungen

Bohrloch-Szintillationszähler

Die Messung der ^{22}Na -Aktivität in den Serumproben erfolgte bei den ersten drei Patienten mit Hilfe des Natriumjodid-Bohrloch-Szintillationszähler vom Ganzkörperzähler. An das Bohrloch war ein Vielkanal-Impulshöhenanalysator von Canberra (Typ S 90) angeschlossen, dessen Daten direkt auf einem PC (IBM PS/2 Modell 80) gespeichert wurden. Alle weiteren Messungen wurden mit dem Natriumjodid-Bohrloch-Szintillationszähler des Gammaszintes BF 5300 im Medizinischen Institut des Forschungszentrum Jülich durchgeführt.

Der Bohrloch-Szintillationszähler ist eine häufig benutzte Detektoranordnung zur Messung von Gamma-Aktivitäten in kleinen Flüssigkeitsmengen. Hierbei umschließt der Szintillationskristall die zu messende Probe beinahe allseitig, so dass die Zählausbeute (Wirkungsgrad) relativ hoch ist. Da der Wirkungsgrad des Detek-

tors von der Füllhöhe des Probengläschens abhängig ist, wurde immer mit gleichen Probenvolumina (gleicher Füllhöhe) gemessen.

Die Kalibrierung des Bohrloches erfolgte durch Messung des Standards (verdünnte Stammlösung des Radionuklides). Mit Hilfe dieses „Eichstandards“ kann man aus der gemessenen Aktivitätsrate auf die Aktivität schließen und bei Einhaltung gleicher Flüssigkeitsmengen auch auf die Aktivitätskonzentration (kBq/ml). Es erfolgten regelmäßige Messungen des Nulleffektes zum Ausschluss einer Kontamination.

Ganzkörperzähler

Die Ganzkörperaktivitätsmessungen des $^{22}\text{Natrium}$ wurden mit Hilfe des Ganzkörperzählers des Medizinischen Institutes des Forschungszentrum Jülich durchgeführt.

Ganzkörperzähler werden in der Medizin und im Strahlenschutz zur Messung von im menschlichen Körper vorhandener Radioaktivität eingesetzt. Aufgrund ihrer großen Empfindlichkeit sind sie in der Lage, selbst geringe Mengen inkorporierter Aktivität nachzuweisen.

Zur Verringerung des Nulleffektes, der durch die Umgebungsstrahlung (terrestrische Strahlung und Höhenstrahlung) entsteht, befindet sich der Ganzkörperzähler in einer Stahlkammer, die nur über einen Labyrintheingang zu erreichen ist und aus 15 cm starken Stahlblechen zusammengesetzt ist. Da die Stahlplatten selbst nicht ganz aktivitätsfrei sind, ist die Kammer zur weiteren Reduzierung der Umgebungsstrahlung innen zusätzlich mit speziellen, 5 mm starken Bleiblechen ausgekleidet. Die Bleibleche wurden aus Blei angefertigt, das aus der Zeit vor den oberirdischen Atombombenversuchen stammt und somit frei von künstlichen Radionukliden ist. Zusätzlich wird die in die Kammer eintretende Luft gefiltert, um die Luftkontamination möglichst gering zu halten. Durch diese Maßnahmen ist der Untergrund (Nulleffekt) für Messungen innerhalb der Kammer in etwa um den Faktor 100 geringer als bei Messungen außerhalb der Kammer [53].

In der Stahlkammer befindet sich das eigentliche Detektorsystem: Es setzt sich aus vier Szintillationsdetektoren, die aus mit Thallium angereicherten Natriumjodid-Kristallen bestehen, zusammen. Der Patient liegt auf einer Liege, über und

unter der jeweils zwei Messköpfe so angebracht, dass sie in allen drei Raumrichtungen verstellbar und außerdem dreh- und kippbar sind. Um eine möglichst hohe Messempfindlichkeit zu erzielen, wurden die Messköpfe der Detektoren in der wie im Anhang dargestellten festen Anordnung (siehe Abbildung 16, S. 63) mit definiertem Abstand zu dem Patienten justiert. Die Messgeometrie wurde für sämtliche Messungen unverändert beibehalten.

Die vier Detektoren waren jeweils an einen Photomultiplier mit Einkanaldiskriminatoren (Canberra) angeschlossen. Die von den Photomultipliern gelieferten Impulse gelangten über eine spezielle Mischereinheit (100 MHz Wilkinson ADC / Canberra) und über einen Verstärker auf einen 400-Kanal-Impulshöhenanalysator (Canberra). Dort wurden die Impulse ihrer Höhe nach sortiert und in verschiedenen Kanälen gezählt. Eine eindeutige Zuordnung der Impulshöhen zu den entsprechenden Kanälen wurde durch eine Abgleichlogik gewährleistet. Das so gewonnene Gamma-Spektrum wurde in einem angeschlossenen Prozessrechner (PC Typ IBM PS/2 Modell 80) gespeichert und analysiert.

Kalibrierung des Ganzkörperzählers (Phantommessungen)

Die Messgeometrie ist abhängig von der Anzahl und der Anordnung der Detektoren und den Abmessungen des Patienten. Zur Elimination des geometrischen Messfehlers, der sich aus den unterschiedlichen Körpermaßen der Patienten ergibt, wurde der Ganzkörperzähler anhand von Phantommessungen kalibriert.

Hierzu wurden sechs 1-Liter-Kunststoffflaschen und siebenundvierzig 2-Liter-Kunststoffflaschen mit einem bzw. zwei Milliliter der verdünnten Stammlösung versehen und mit doppelt destilliertem Wasser auf einen bzw. zwei Liter aufgefüllt.

Diese Flaschen wurden dann wie im Anhang dargestellt (siehe Abbildungen 17-26, S. 64-68) so auf der Untersuchungsfläche zusammengesetzt, dass sie den Abmessungen von Normalpersonen mit einem Gewicht von je 10 – 100 kg entsprachen.

Die Messzeit betrug pro Phantommessung je nach Aktivität 10 – 20 Minuten. Die so erhaltenen Impulse der Detektoren 1 - 4 wurden addiert und nach Subtraktion des Nulleffektwertes als Impulse gegen Gewicht aufgetragen (siehe Abbildung 2).

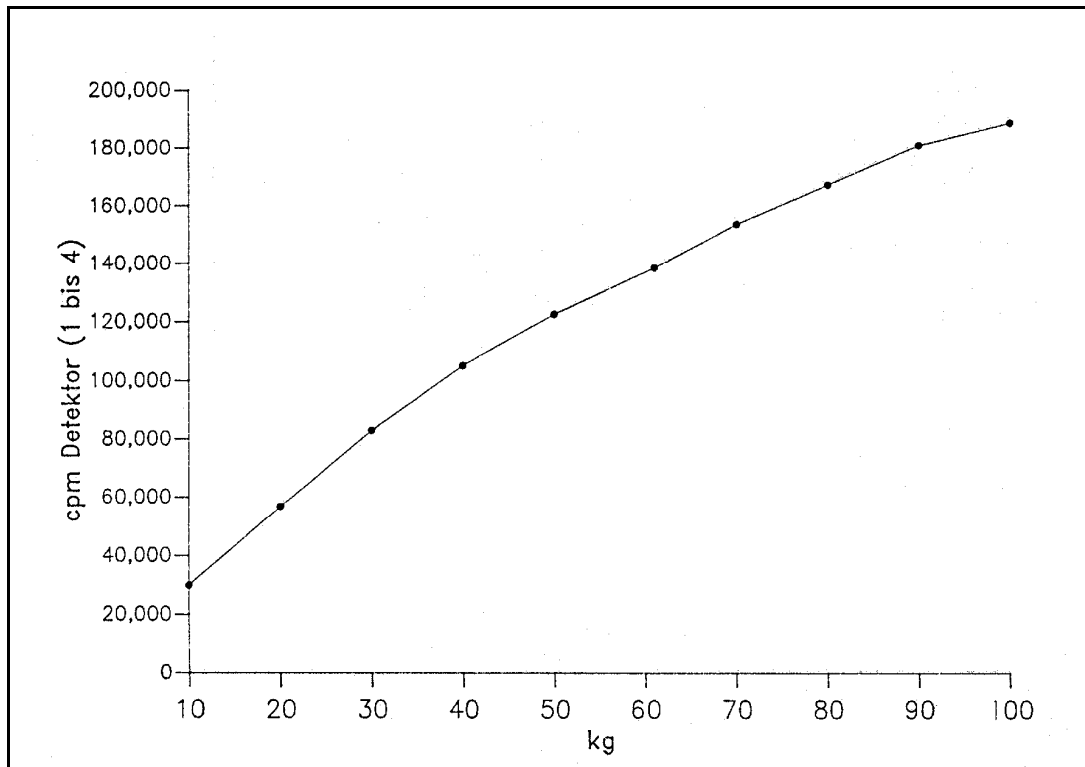


Abbildung 2:
Flaschen-Phantommessungen $^{22}\text{Natrium}$

Da kein linearer Zusammenhang zwischen der Nettoimpulsrate und dem Gewicht bestand, wurde eine Regressionsgerade erstellt, wobei die Impulsrate des 70-kg-Phantomes gleich 1 gesetzt wurde (siehe Abbildung 3).

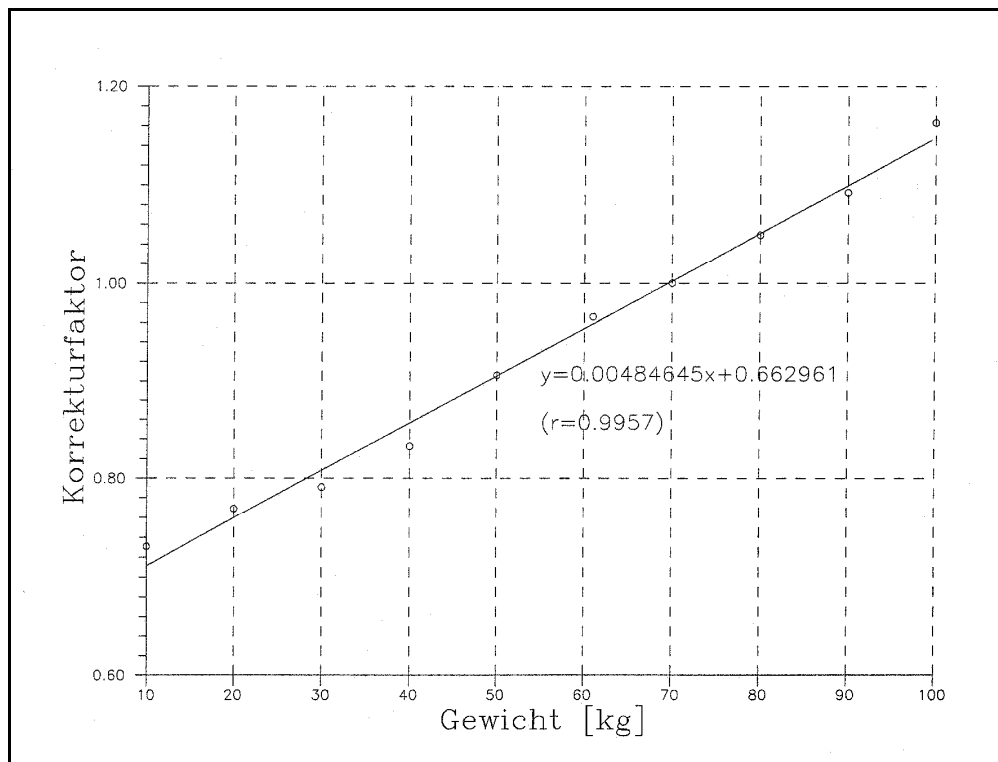


Abbildung 3:
Regressionsgerade für den Korrekturfaktor

Für Körpergewichte größer oder kleiner 70 kg lässt sich der Korrekturfaktor (K) dann nach folgender Formel berechnen:

$$K = \frac{X}{70} \cdot \frac{I_{70}}{I_X}$$

- X = Phantomgewicht
- I_{70} = Impulsrate des 70-kg-Phantoms
- I_X = Impulsrate des X-kg-Phantoms

Mit dem Regressionskoeffizienten der Kalibrierungsgeraden wurden alle Nettozählraten entsprechend des Körpergewichtes der einzelnen Patienten korrigiert.

3.6 Versuchsdurchführung

Die Bestimmung des austauschbaren Körpennatriums sowie des Blutvolumens erfolgte jeweils zu Beginn der Studienphase und vier Wochen später, d.h. am Ende der Studienphase. Zunächst erfolgte die Bestimmung des Blutvolumens. Anschließend erhielten die Patienten das Radionuklid $^{22}\text{Natrium}$ in Form der verdünnten Stammlösung zu trinken. Die Patienten, bei denen die Messungen des austauschbaren Ganzkörpennatriums mit Hilfe Ganzkörperzählers erfolgten, erhielten das Radionuklid nur bei der ersten Untersuchung, da aufgrund der langen Halbwertszeit des $^{22}\text{Natrium}$ bei der zweiten Untersuchung noch eine ausreichende Aktivität im Körper vorhanden war. Die Patienten, bei denen die Untersuchung mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung erfolgte, erhielten das Radionuklid bei beiden Untersuchungen, da ein quantitatives Urinsammeln über 4 Wochen unpraktikabel ist.

Zusätzlich wurden das aktuelle Körpergewicht und die Körpergröße notiert.

3.6.1 Bestimmung des Blutvolumens

Als Vorbereitung zur semi-in-vitro Markierung der Erythrozyten wurden dem sitzenden Patienten beidseits jeweils eine Venenverweilkanüle in eine Kubitalvene gelegt. Die beiden Zugänge wurden während der gesamten Untersuchungszeit mit Liquemin geblockt.

Über eine der liegenden Verweilkanülen wurden zunächst 2 ml TechneScan PYP (2 ml der in 6 ml steriler 0,9 % Natriumchlorid-Lösung aufgelösten PYP-Substanz) injiziert.

Nach einer 20-minütigen Inkubationszeit, die zum Erreichen des Reaktions- und Verteilungsgleichgewichtes notwendig ist, wurden dem Patienten aus derselben Venenverweilkanüle (ipsilateral) ohne Stauung drei Blutproben a 10 ml in heparinisierten Spritzen entnommen. Die erste Blutprobe wurde verworfen. Von der zweiten Blutprobe wurden jeweils zweimal 1 ml Vollblut in Polyethylen-Reagenzröhrchen abgefüllt und im Bohrloch ausgemessen, um eine eventuell im Blut des Probanden vorhandene Aktivität zu erfassen (Leerwertbestimmung).

Die anderen 10 ml Vollblut wurden in ein steriles Falconröhrchen gefüllt und ihnen ca. 7,4 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat zugegeben. Während einer 20-minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurde das mit Technetium versehene Blut einige Male vorsichtig durchmischt. Anschließend wurde das Röhrchen bei 2000 U/min 5 Minuten ($1300 \times g$) zentrifugiert und der Überstand (das Plasma) mit einer Kanüle vorsichtig abgenommen und verworfen. Danach wurden die Erythrozyten mit 5 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert und nochmals bei 2000 U/min 5 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurden wieder 5 ml Überstand abgenommen (1. Waschvorgang). Dieser Vorgang wurde nochmals wiederholt.

Nach dem zweiten Waschvorgang wurde von den mit Natrium- ^{99m}Tc -Pertechnetat markierten Erythrozyten die einer Aktivität von ca. 6 MBq entsprechende Menge in einer 5 ml Spritze aufgezogen, und das Volumen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung auf 2 ml aufgefüllt. Die so markierten und resuspendierten Erythrozyten wurden dem Patienten über die noch liegende Venenverweilkanüle injiziert.

Um die in der Spritze verbliebene Restaktivität zu berücksichtigen, wurde die Aktivität der „leeren“ Spritze im Bohrloch gemessen. Die injizierte Aktivität wurde aus der Differenz der Aktivität der „vollen“ Spritze und der Aktivität der „leeren Spritze“ berechnet.

10, 20 und 30 Minuten nach der Injektion der markierten Erythrozyten wurden dem Patienten über die kontralaterale Venenverweilkanüle jeweils 5 ml Blut in einer heparinisierten Spritze entnommen. Von diesen Blutproben wurde jeweils zweimal 1 ml zur Aktivitätsbestimmung abgefüllt.

Anschließend wurde die Aktivität der einzelnen Proben mit Hilfe des Bohrloch-Szintillationszählers gemessen. Da die zu injizierende Aktivität wegen zu hoher Zählrate nicht direkt im Bohrloch gemessen werden konnte, wurde die Aktivität in der Spritze mit einem Abstandhalter über dem Bohrloch gemessen und mit Hilfe des sogenannten Abschwächungsfaktors korrigiert (s.u.).

Bei zu hohen Zählraten treten aufgrund der kurzen Zeitabstände von aufeinanderfolgenden Szintillationen Totzeiten auf, die von der Elektronik nicht mehr als getrennte Ereignisse registriert werden können und somit zu Messungenauigkeiten führen können.

Bestimmung des Abschwächungsfaktors

Um die im geometrischen Abstand gemessene Radioaktivität mit der direkt im Bohrloch gemessenen Aktivität vergleichen zu können, muss die im geometrischen Abstand gemessene Aktivität mit dem so genannten Abschwächungsfaktor (AF) multipliziert werden. Dieser Abschwächungsfaktor gibt an, um wie viel kleiner die im geometrischen Abstand gemessene Aktivität im Vergleich zur direkten Bohrlochmessung ist.

Der Abschwächungsfaktor wurde jeweils für das Bohrloch des Ganzkörperzählers und das Bohrloch des Gammaszintes BF 5300 nach dem folgenden Prinzip bestimmt:

In einer 5 ml-Spritze wurden ca. 7,4 MBq von der ^{99m}Tc -Stammlösung aufgezogen und das Volumen mit physiologischer Kochsalzlösung auf 2 ml aufgefüllt. Die Aktivität dieser Spritze wurde mit dem Abstandhalter über dem Bohrloch gemessen. Anschließend wurde der Spritzeninhalt in einen Erlenmeyerkolben gegeben und mit physiologischer Kochsalzlösung auf ein Volumen von 1000 ml aufgefüllt. Die Restaktivität der „leeren“ Spritze wurde ebenfalls mit dem Abstandhalter über dem Bohrloch gemessen. Die Differenz von Spritze „voll“ zu Spritze „leer“ entspricht der in den Erlenmeyerkolben gebrachten Aktivität.

Von der ^{99m}Tc -Verdünnung im Erlenmeyerkolben wurden drei Proben a 1 ml in Reagenzröhrchen pipettiert. Die Aktivität der verdünnten Lösung wurde dann direkt im Bohrloch gemessen.

Der Abschwächungsfaktor (AF) errechnet sich aus den ermittelten Werten wie folgt:

$$AF = \frac{\text{Aktivität der verdünnten Lösung} \cdot 1000}{\text{Aktivität der Nettospritze (Spritze voll - Spritze leer)}}$$

3.6.2 Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums mit Hilfe des Ganzkörperzählers

Bei allen Messungen mit dem Ganzkörperzähler lag der Patient in genau definierter Position in Papierkleidung auf der Untersuchungsfläche in der Stahlkammer.

Am ersten Tag der Untersuchung, d.h. zu Beginn der eigentlichen Studienphase, wurde bei jedem Patienten zunächst eine 30-minütige Messung zur Ermittlung des Leerwertes (Nulleffektes) vorgenommen.

Nach der Messung des Leerwertes wurde dem Patienten eine aus etwa 185 kBq ^{22}Na bestehende Lösung (verdünnte Stammlösung) oral in einem Nebenraum verabreicht. Das Volumen der applizierten Menge wurde notiert. Anschließend trank der Patient aus demselben Becher insgesamt 600 ml Wasser, um eine vollständige Einnahme der applizierten Aktivität zu gewährleisten. Der Becher enthielt danach keine messbare Aktivität mehr, wie Mehrfachmessungen zeigten.

Vier Tage nach der oralen Applikation des ^{22}Na erfolgte eine zehnminütige Ganzkörpermessung. Außerdem wurde eine zehnminütige Messung des 70-kg-Phantoms als Standard durchgeführt.

Nach der Ganzkörpermessung wurden dem Patienten 10 ml Blut entnommen. Das Vollblut wurde in Kunststoffröhrchen abgefüllt und anschließend bei 2000 U/min (1300 x g) über 5 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und das so gewonnene Serum wurde bis zur Bestimmung tiefgefroren. In diesem Serum wurde jeweils in zwei Proben a 2 ml die Aktivität des ^{22}Na im Szintillationsbohrloch gemessen und außerdem der Natriumgehalt flammenphotometrisch durch das Labor des Institutes für Medizin des Forschungszentrum Jülich bestimmt.

Vier Wochen nach der ersten Messung, d.h. am Ende der eigentlichen Studienphase, erfolgte wiederum eine Ganzkörpermessung des Patienten, diesmal wegen der verringerten Aktivität mit einer Aquisitionszeit von dreißig Minuten. Zur Erfassung der spezifischen Natriumaktivität des Serums wurde dem Patienten erneut heparinisertes Blut entnommen und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Zusätzlich erfolgte eine erneute Standard-Messung des 70-kg-Phantoms.

3.6.3 Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung

Zu Beginn der Untersuchung wurden dem Patienten 10 ml Blut entnommen. Das entnommene Vollblut wurde in Kunststoffröhrchen abgefüllt und anschließend bei 2000 U/min (1300 x g) über 5 Minuten zentrifugiert. Von dem gewonnenen Serum

wurden jeweils zwei Proben a 2 ml für die Leerwertbestimmung verwendet. Unmittelbar vor Einnahme des $^{22}\text{Natrium}$ entleerte der Patient seine Harnblase. In diesem Urin wurden ebenfalls die Aktivität in zwei Proben a 2 ml gemessen.

Anschließend erhielt der Patient das Radionuklid $^{22}\text{Natrium}$ in Form der verdünnten Stammlösung zu trinken, und zwar in Aktivitätsmenge von ca. 185 kBq. Das Volumen der applizierten Menge wurde notiert. Der Patient trank aus demselben Becher noch insgesamt 600 ml Wasser, um eine vollständige Einnahme der applizierten Aktivität zu gewährleisten. Der Becher enthielt danach keine messbare Aktivität mehr.

In den nun folgenden 24 Stunden wurde der gesamte Urin des Patienten in entsprechenden Behältern gesammelt und am Ende das Volumen des Sammelurins gemessen.

Nach Beendigung der Equilibrierungszeit, d.h. am Ende der 24-Stunden-Sammelperiode, wurden dem Patienten erneut 10 ml Blut entnommen, dieses zentrifugiert und Serumproben abgefüllt. Nach sorgfältigem Mischen des Sammelurins wurden von diesem ebenfalls jeweils zwei Proben a 2 ml abgefüllt. In den Urin- und Serumproben wurde dann die $^{22}\text{Natrium}$ -Aktivität mit dem Bohrloch des Gammaszintes bestimmt. Der chemische Natriumgehalt der Serumproben wurde mittels Flammenphotometrie durch das Labor des Universitätsklinikum Düsseldorf bestimmt.

Vier Wochen später, d.h. am Ende der Studienphase, wurde die Untersuchung (wie oben beschrieben) wiederholt.

3.7 Auswertung der Messdaten

Von allen gemessenen Aktivitäten wurde der Nulleffekt (Leerwert der Umgebung und Proben-Leerwert) subtrahiert. Bei der Auswertung sämtlicher Messdaten wurde immer der physikalische Zerfall des Radioisotopes berücksichtigt und alle Messergebnisse dementsprechend korrigiert. Der radioaktive Zerfall wurde nach dem Zerfallsgesetz berechnet:

$$N_t = N_o \cdot e^{-\ln 2 / T_{1/2}}$$

N_t = Zahl der zur Zeit t vorhandenen radioaktiven Atome

N_o = Anfangszahl der radioaktiven Atome

$T_{1/2}$ = Halbwertszeit

3.7.1 Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums

Das Natriumisotop $^{22}\text{Natrium}$ sendet bei seinem Zerfall Gammastrahlung mit Energien von 0,511 MeV und 1,275 MeV aus. Die mit dem Szintillationszähler gemessene Gammastrahlung erzeugt in den beiden Energiebereichen jeweils einen Photopeak, dessen Fläche proportional zur Aktivität ist. Sowohl bei den Aktivitätsmessungen des Ganzkörperzählers als auch bei den Aktivitätsmessungen im Bohrloch-Szintillationskristall wurde jeweils das gesamte Gammaspektrum des $^{22}\text{Natrium}$ aufgenommen. Ausgewertet wurden nur die Impulsraten der den Energiebereichen 0,511 MeV und 1,275 MeV entsprechenden Photopeaks. Abbildung 4 zeigt das mit Hilfe des Vielkanalanalysators des Ganzkörperzählers gemessene Gammaspektrum des $^{22}\text{Natriums}$. Der erste Peak ist Teil des Nulleffekt-Energiespektrums, welches von der Messanordnung des Ganzkörperzählers stammt.

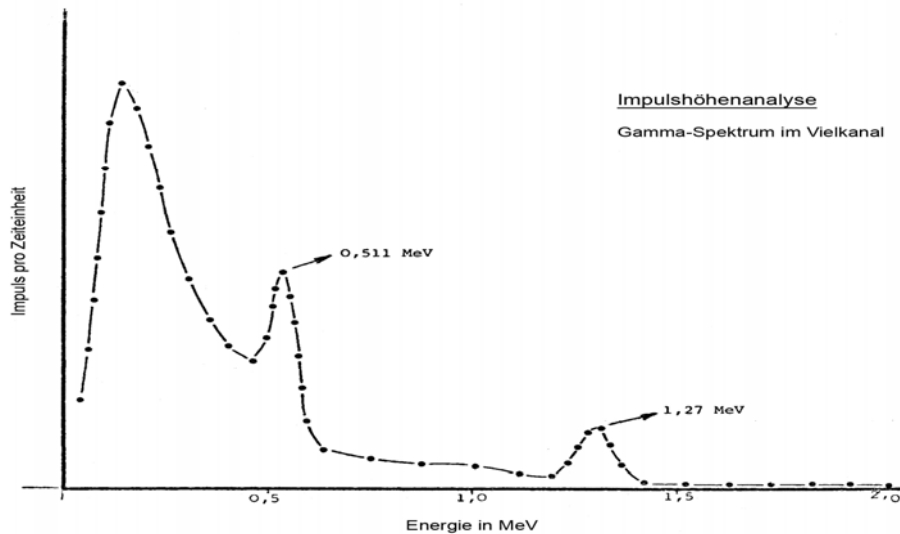


Abbildung 4:

Gammaspektrum des ^{22}Na (Vielkanalanalysator des Ganzkörperzählers)

Als maßgebender Parameter für die Intensität wurde die Impulszahl unter dem Photopeak gewählt. Die Bestimmung dieser Größe erfolgte rechnerisch durch Integration der Fläche unter dem Photopeak. Die benutzten Integrationsgrenzen wurden aus dem ausgeplotteten Spektrum des Standards graphisch ermittelt.

Bei den Ganzkörperzählermessungen wurden jeweils die Impulse aller vier Detektoren addiert. Von der Impulssumme des einzelnen Patienten wurde dann die Impulssumme des patientenspezifischen Leerwertes subtrahiert. Anschließend wurde die Impulszahl mit dem Korrekturfaktor für das Körpergewicht multipliziert. Durch Multiplikation der korrigierten Impulszahl mit dem Quotienten aus Aktivität des 70-kg-Phantomes zu Impulszahl des 70-kg-Phantomes erhält man die im Körper des Patienten vorhandene Aktivität, d.h. die Aktivität des inkorporierten ^{22}Na .

Um die Aktivität der Serumproben mit der Körperaktivität in Beziehung setzen zu können, wurde die im Bohrloch-Szintillationskristall gemessene Impulszahl nach Korrektur des Nulleffektes und der physikalischen Halbwertszeit mit dem für das Bohrloch ermittelten Kalibrierungsfaktor multipliziert.

Das austauschbare Ganzkörperrnatrium wurde nach folgender Formel berechnet:

$$Na_e \text{ (mmol)} = \frac{\text{inkorporierte Aktivität (cpm)}}{\text{Aktivität im Serum (cpm)}} \cdot \text{Natriumgehalt im Serum (mmol/l)}$$

Bei der Bestimmung des austauschbaren Körperrnatriums mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung im Urin wurde die nach der Equilibrierungszeit noch im Körper vorhandene Gesamtaktivität aus der Differenz von verabreichter und ausgeschiedener Aktivität berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Gesamtaktivität} = & \text{Aktivität des Standards} \cdot \text{verabreichtem Volumen} \\ & - \text{spezifischer Aktivität des Sammelurins} \cdot \text{ausgeschiedenem Volumen} \end{aligned}$$

Danach wurde das austauschbare Körperrnatrium wie folgt berechnet:

$$Na_e \text{ (mmol)} = \frac{\text{applizierte} - \text{ausgeschiedene Aktivität (cpm)}}{\text{Aktivität im Serum (cpm/l)}} \cdot \text{Serumnatriumgehalt (mmol/l)}$$

Da die Patienten bei der zweiten Untersuchung (am Ende der Studienphase) noch eine Restaktivität von der ersten ²²Natrium-Gabe aufwiesen, wurden unmittelbar vor der zweiten ²²Natrium-Applikation entsprechende „Leerproben“ akquiriert und untersucht. Der Aktivitätsgehalt dieser Proben wurde dann von dem Aktivitätsgehalt der Proben, die nach der Equilibrierungszeit gewonnen wurden, subtrahiert.

3.7.2 Bestimmung des Blutvolumens

Da die Impulse/Minute zum Zeitpunkt der Injektion (t_0) nicht direkt gemessen werden können, müssen sie durch Extrapolation ermittelt werden. Hierzu werden die zu den Zeitpunkten 10, 20 und 30 Minuten nach Injektion gemessenen Netto-Impulsraten im semilogarithmischem Maßstab gegen die Zeit aufgetragen und mittels einer Ausgleichsgeraden auf den Zeitpunkt der Injektion (t_0 = Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate zum Zeitpunkt 0) extrapoliert.

Das Blutvolumen (BV) wurde wie folgt berechnet:

$$BV = \frac{\text{injizierte Aktivität}}{\text{extrapolierte Aktivität}} \cdot AF$$

AF = Abschwächungsfaktor

3.8 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines IBM-kompatiblen Personalcomputers sowie den Programmen Excel (Version 2003, Microsoft GmbH, München) und GraphPad Prism (Version 3.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA).

Berechnet wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes wurden die Daten auf eine Normalverteilung (Gauß'sche Kurve) überprüft.

Als statistische Testverfahren wurde zum einen der t-Test für zwei verbundene Stichproben (paired Student's t-test) und zum anderen der t-Test für zwei unverbundene Stichproben (unpaired Student's t-test) verwendet. Eine statistische Signifikanz liegt vor, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ beträgt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakteristika der Gruppen

Zur Veranschaulichung der Charakteristika beider Gruppen sind die betreffenden Patientendaten als Mittelwert und Standardabweichung in der Tabelle 2 zusammengestellt.

	Gruppe 1	Gruppe 2
Alter (Jahre)	35 ± 11	37 ± 9
Body-Mass-Index (kg/m ²)	24,9 ± 3	25,2 ± 3,1
Diabetesdauer (Jahre)	23 ± 5	22 ± 10
HbA _{1c} (%)	8 ± 1	7,5 ± 0,7
Insulintherapie (IE/kg/d)	0,64 ± 0,14	0,65 ± 0,09

Tabelle 2:

Charakteristika der beiden Gruppen (Mittelwert ± Standardabweichung)

aus: Mühlhauser et al., 1996.

Die Patienten der Gruppe 1 bzw. der Plazebogruppe (3 Frauen und 5 Männer) und der Gruppe 2 bzw. der Kochsalzgruppe (1 Frau und 7 Männer) sind vergleichbar bezüglich Alter, Body-Mass-Index, Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung bzw. HbA_{1c}-Wert und Insulintherapie.

4.2 Compliance

Die Compliance der Patienten bezüglich der Diätvorschriften und der Einnahme der Dragees wurde zum einen mittels der erhobenen Diätprotokolle und zum anderen durch Abzählen der Dragee-Restmenge abgeschätzt. Die Kochsalzzufuhr wurde zusätzlich mit Hilfe der wöchentlich gemessenen Natriumausscheidung im Urin überprüft.

Die Compliance der Patienten bezüglich der Dragee-Einnahme war anhand des angenommenen Anteils konsumierter Dragees hoch: Die Compliance der Gruppe 1 betrug 98 % (range 94-103) und die der Gruppe 2 99 % (range 96-102).

Tabelle 3 zeigt die durchschnittliche Kochsalzzufuhr mit der Nahrung sowie die durchschnittliche Natriumausscheidung (Mittelwert und Standardabweichung) bei den Gruppen während der drei Studienphasen.

	Vorbereitungsphase		Schulungsphase		Studienphase	
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 1	Gruppe 2
	Kochsalzzufuhr (mmol/Tag)	138 ± 39	180 ± 58	63 ± 15	68 ± 23	74 ± 22
Natriumausscheidung (mmol/Tag)	167 ± 35	177 ± 57	94 ± 34	106 ± 16	92 ± 33	199 ± 52

Tabelle 3:

Kochsalzzufuhr und Natriumausscheidung (Mittelwert ± Standardabweichung)

aus: Mühlhauser et al., 1996.

Die durchschnittliche Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin sank in der Gruppe 1 von 167 ± 35 mmol während der Vorbereitungsphase auf 94 ± 34 mmol während der Diätschulungsphase und lag bei 92 ± 33 mmol während der eigentlichen Studienphase. Die durchschnittliche Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin der Gruppe 2 betrug während der Vorlaufphase 177 ± 57 mmol, in der Schulungsphase 106 ± 15 mmol und stieg während der eigentlichen Studienphase auf 199 ± 52 mmol an.

Wie in der Tabelle 3 gezeigt, ist die Natriumausscheidung der Gruppe 2, welche die Natriumchlorid-Dragees erhielt, während der Studienphase signifikant höher als die Natriumausscheidung der Gruppe 1, welche die Plazebo-Dragees erhielt (t-test, p = 0,0002) [42].

In der Abbildung 5 ist die wöchentlich gemessene Natriumausscheidung gegen die Zeit für die gesamte Studiendauer graphisch dargestellt.

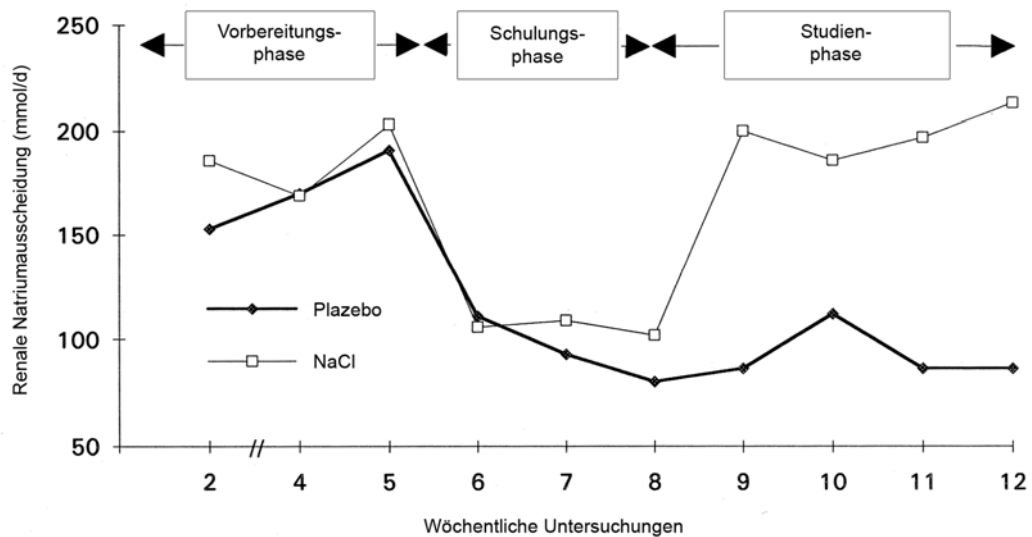


Abbildung 5:
Natriumausscheidung während der drei Studienphasen
aus: Mühlhauser et al., 1996.

Die Compliance war sowohl aufgrund der abgeschätzten Kochsalzzufuhr mit der Nahrung als auch aufgrund der Natriumausscheidung im Urin hoch.

4.3 Austauschbares Körpernatrium

Die mit Hilfe des Radionuklides ^{22}Na ermittelten Werte für das austauschbare Körpernatrium (Na_e) sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Das austauschbare Körpernatrium ist zum einen als Absolutwert angegeben und zum anderen auf das Körpergewicht bezogen.

Die Tabelle 4 zeigt das austauschbare Körpernatrium der Gruppe 1 mit einem täglichen Natriumchloridkonsum von ca. 90 mmol zu Beginn und am Ende der Studienphase.

	Beginn der Studienphase		Ende der Studienphase	
Patient	Na_e (mmol)	Na_e (mmol/kg)	Na_e (mmol)	Na_e (mmol/kg)
1	2959	50,2	2594	43,2
2	3199	47,0	3197	46,3
6	3385	43,4	3820	51,6
8	2333	36,5	2739	42,1
11	3124	35,9	3311	39,0
12	2430	41,2	2132	36,8
13	3233	39,0	3127	37,2
15	3123	38,6	3056	37,3
MW	2973	41,5	2997	41,7
SD	385	5,1	509	5,2
SEM	136	1,8	180	1,9

Tabelle 4:

Austauschbares Körpernatrium der Gruppe 1 (Natriumchloridzufuhr von 90 mmol/Tag)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler

Die Werte für das austauschbare Körpernatrium der Gruppe 1 liegen bei den weiblichen Patienten zwischen 35,9 und 42,1 mmol/kg Körpergewicht und bei den männlichen Patienten zwischen 37,2 und 51,6 mmol/kg Körpergewicht.

In der Tabelle 5 ist das austauschbare Körpernatrium der Gruppe 2 mit einer Natriumchloridzufuhr von ca. 190 mmol pro Tag zu Beginn und am Ende der Studienphase aufgeführt.

Patient	Beginn der Studienphase		Ende der Studienphase	
	Na _e (mmol)	Na _e (mmol/kg)	Na _e (mmol)	Na _e (mmol/kg)
3	3956	44,5	3138	35,3
4	4004	43,1	4887	53,1
5	3669	43,2	4248	49,4
7	4103	42,7	4214	43,9
9	3101	40,3	4333	55,6
10	3889	51,9	3168	43,4
14	3263	37,9	3285	38,2
16	2521	38,2	2623	39,7
MW	3563	42,7	3737	44,8
SD	554	4,4	783	7,3
SEM	196	1,6	277	2,6

Tabelle 5:

Austauschbares Körpernatrium der Gruppe 2 (Natriumchloridzufuhr von 190 mmol/Tag)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler

Die Werte für das austauschbare Körpernatrium der Gruppe 2 liegen bei der weiblichen Patientin zwischen 38,2 und 39,7 mmol/kg Körpergewicht und bei den männlichen Patienten zwischen 35,3 und 55,6 mmol/kg Körpergewicht.

Die veröffentlichten Normalwerte für das austauschbare Körpernatrium zeigen eine relativ große Schwankungsbreite, der Mittelwert beträgt etwa 43 mmol/kg Körpergewicht für erwachsene Männer und etwa 40 mmol/kg Körpergewicht für erwachsene Frauen.

In der Tabelle 6 sind die Normalwerte für das austauschbare Körpernatrium nach Edelmann zusammengestellt [16].

Austauschbares Körpernatrium (mmol/kg)

Männer

18 – 50 Jahre 41,4 ± 21%

51 – 70 Jahre 40,1 ± 21%

Frauen

16 - 33 Jahre 39,2 ± 16%

34 – 72 Jahre 41,4 ± 16%

Tabelle 6:

Normalwerte für das austauschbare Körpernatrium
aus: Edelmann, 1961.

Bei dem Vergleich der in dieser Arbeit ermittelten Werte mit den Normalwerten nach Edelmann sieht man, dass zu Beginn der Studienphase in jeder Gruppe jeweils ein Patient ein erhöhtes austauschbares Körpernatrium hat und am Ende der Studienphase ein Patient der Gruppe 1 und zwei Patienten der Gruppe 2 ein erhöhtes austauschbares Körpernatrium haben. Die Werte der übrigen Patienten liegen alle innerhalb des angegebenen Referenzbereiches, wobei bei der Mehrheit der Patienten (12/16) mindestens ein Messwert im oberen Normbereich (oberhalb der 50. Perzentile) liegt.

Bei dem intraindividuellen Vergleich des austauschbaren Körpernatriums zu Beginn und am Ende der Studienphase ist in der Gruppe 1 (tägliche Zufuhr von 90 mmol Natriumchlorid) bei der Mehrheit der Patienten (5/8) keine wesentliche Änderung (< 1 Standardabweichung), bei einem Patienten ein Abfall und bei zwei Patienten ein Anstieg des austauschbaren Körpernatriums zu verzeichnen (siehe Abbildung 6).

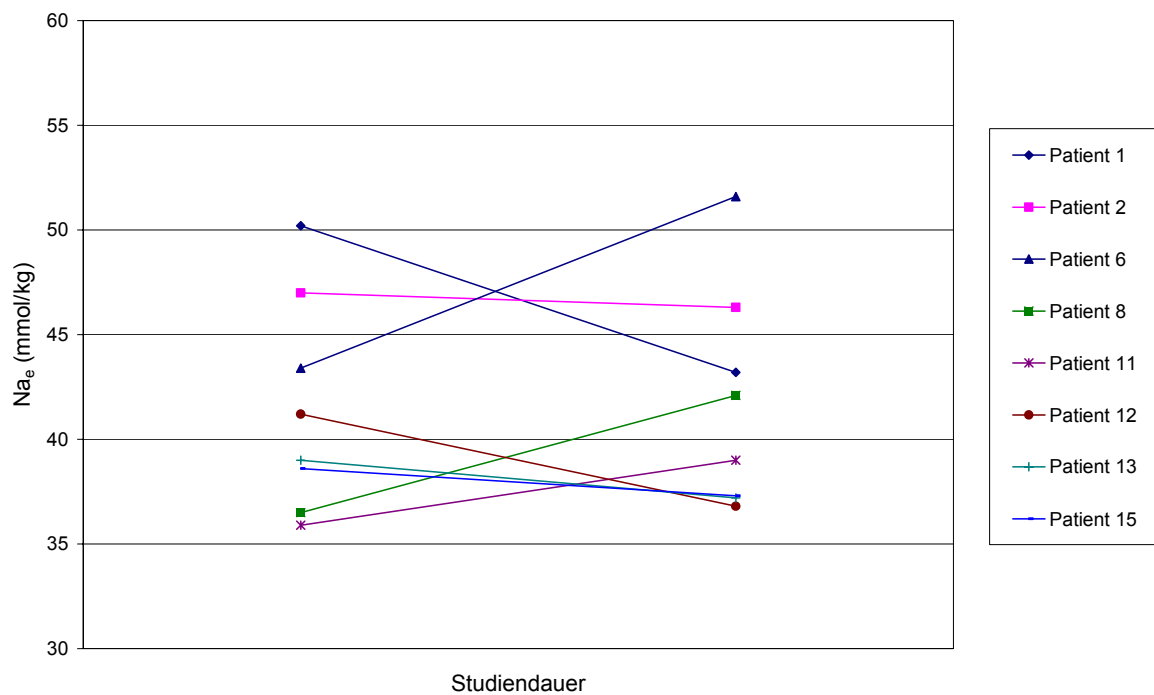


Abbildung 6:

Austauschbares Körpernatrium der Gruppe 1 zu Beginn und am Ende der Studie

In der Gruppe 2 (tägliche Zufuhr von 190 mmol Natriumchlorid) kommt es bei drei Patienten zu keiner wesentlichen Änderung, bei drei Patienten zu einem Anstieg und bei zwei Patienten zu einem Abfall des austauschbaren Körpernatriums (siehe Abbildung 7).

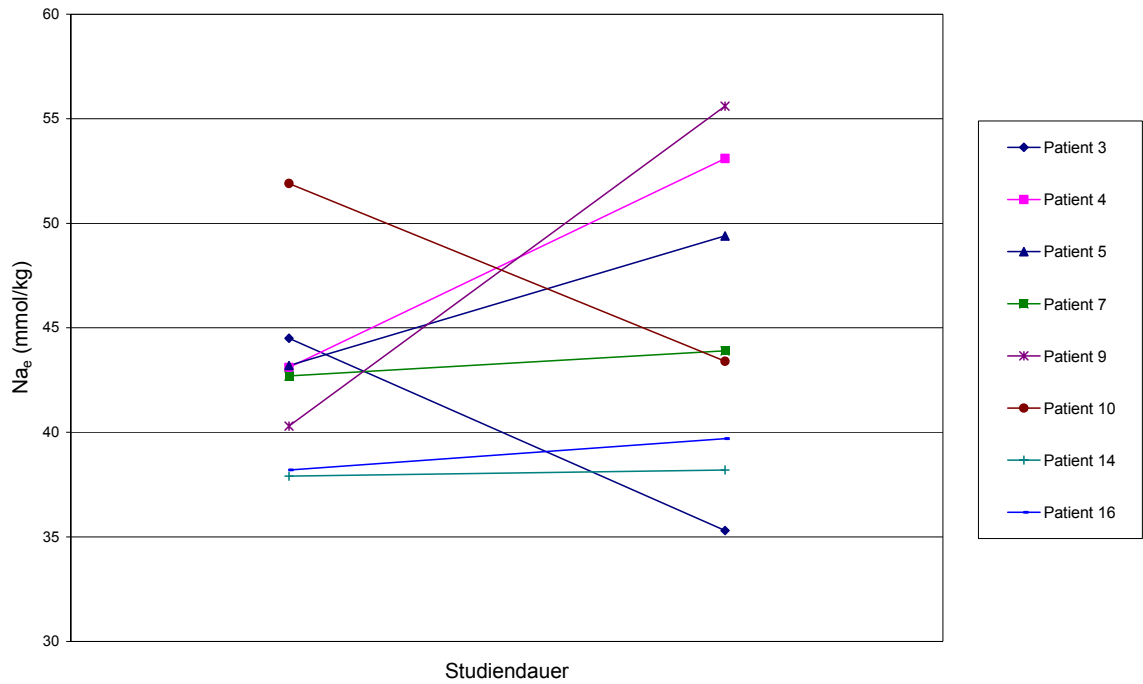


Abbildung 7:

Austauschbares Körpernatrium der Gruppe 2 zu Beginn und am Ende der Studie

Die intraindividuelle Veränderung liegt bei der Mehrheit der Patienten im Bereich einer Standardabweichung. Lediglich bei einem Patienten aus der Gruppe 2 ist die Änderung des austauschbaren Körpernatriums statistisch signifikant (> 2 Standardabweichungen).

4.4 Blutvolumen

Die mit Hilfe ^{99m}Tc -Perchnetat markierter Erythrozyten ermittelten Werte für das Blutvolumen (BV) sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt.

Die ermittelten Volumina sind analog dem austauschbaren Körpernatrium sowohl als Absolutwert als auch auf das Körpergewicht bezogen aufgeführt.

Die Tabelle 7 zeigt die Blutvolumina der Gruppe 1 zu Beginn und am Ende der Studienphase.

	Beginn der Studienphase		Ende der Studienphase	
Patient	BV (ml)	BV (ml/kg)	BV (ml)	BV (ml/kg)
1	4554	77,2	3855	64,3
2	3914	57,6	4061	58,9
6	5092	65,3	4743	64,1
8	3679	57,5	3317	51,0
11	6241	71,7	5914	69,6
12	4460	75,6	4471	77,0
13	4445	53,6	4943	58,9
15	5337	65,9	4568	55,7
MW	4715	65,6	4484	62,4
SD	823	8,8	781	8,2
SEM	291	3,1	276	2,9

Tabelle 7:

Blutvolumen der Gruppe 1 (tägliche Natriumchloridzufuhr von 90 mmol)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler

In der Gruppe 1 liegen die Werte für das Blutvolumen der weiblichen Patientin zwischen 51,0 und 77,0 mmol/kg Körpergewicht und bei den männlichen Patienten zwischen 53,6 und 77,2 mmol/kg Körpergewicht.

In der Tabelle 8 sind die Blutvolumina der Gruppe 2 jeweils zu Beginn und am Ende der Studienphase. Da die Markierungsausbeute bei einem Patienten aus der Gruppe 2 (Nummer 14) zu gering war und die Messergebnisse nicht verwertbar waren, enthält die Tabelle 8 nur die Werte von sieben Patienten.

	Beginn der Studienphase		Ende der Studienphase	
Patient	BV (ml)	BV (ml/kg)	BV (ml)	BV (ml/kg)
3	4666	52,4	4788	53,8
4	7100	76,3	6319	68,7
5	5421	63,8	5466	63,6
7	6503	67,7	6601	68,8
9	4762	61,8	5727	73,4
10	5527	73,7	4923	67,4
16	4681	70,9	4813	72,9
MW	5523	66,7	5520	66,9
SD	956	8,1	735	6,7
SEM	361	3,1	278	2,5

Tabelle 8:

Blutvolumen der Gruppe 2 (tägliche Natriumchloraufnahme von 190 mmol)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler

In der Gruppe 2 liegen die Werte für das Blutvolumen der weiblichen Patientin zwischen 70,9 und 72,9 mmol/kg Körpergewicht und bei den männlichen Patienten zwischen 52,4 und 76,3 mmol/kg Körpergewicht.

Bei dem Vergleich dieser Werte mit den Normalwerten für das Blutvolumen, welche für Männer bei $77 \pm 10\%$ ml/kg Körpergewicht und für Frauen bei $65 \pm 10\%$ ml/kg Körpergewicht liegen [54], haben zu Beginn der Studienphase in der Gruppe 1 jeweils drei Patienten ein erhöhtes bzw. ein erniedrigtes Blutvolumen und in der Gruppe 2 ein Patient ein erhöhtes und zwei Patienten ein erniedrigtes Blutvolumen. Am Ende der Studienphase liegt das Blutvolumen in der Gruppe 1 bei einem Patienten oberhalb und bei vier Patienten unterhalb des Normalwertes und in der Gruppe 2 bei jeweils einem Patienten oberhalb bzw. unterhalb des Normalwertes.

In der Abbildungen 8 sind die intraindividuellen Veränderungen des Blutvolumens der Gruppe 1 zwischen Beginn und Ende der Studienphase graphisch dargestellt.

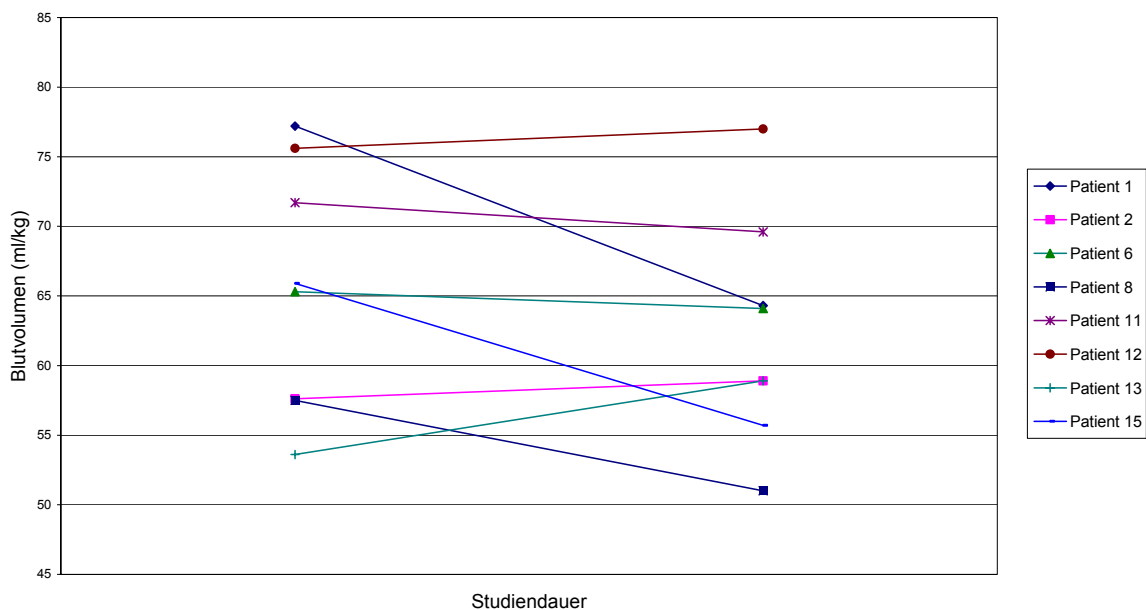


Abbildung 8:

Blutvolumen zu Beginn und am Ende der Studie in Gruppe 1

Abbildung 9 zeigt die intraindividuellen Veränderungen des Blutvolumens der Gruppe 2 zwischen Beginn und Ende der Studienphase.

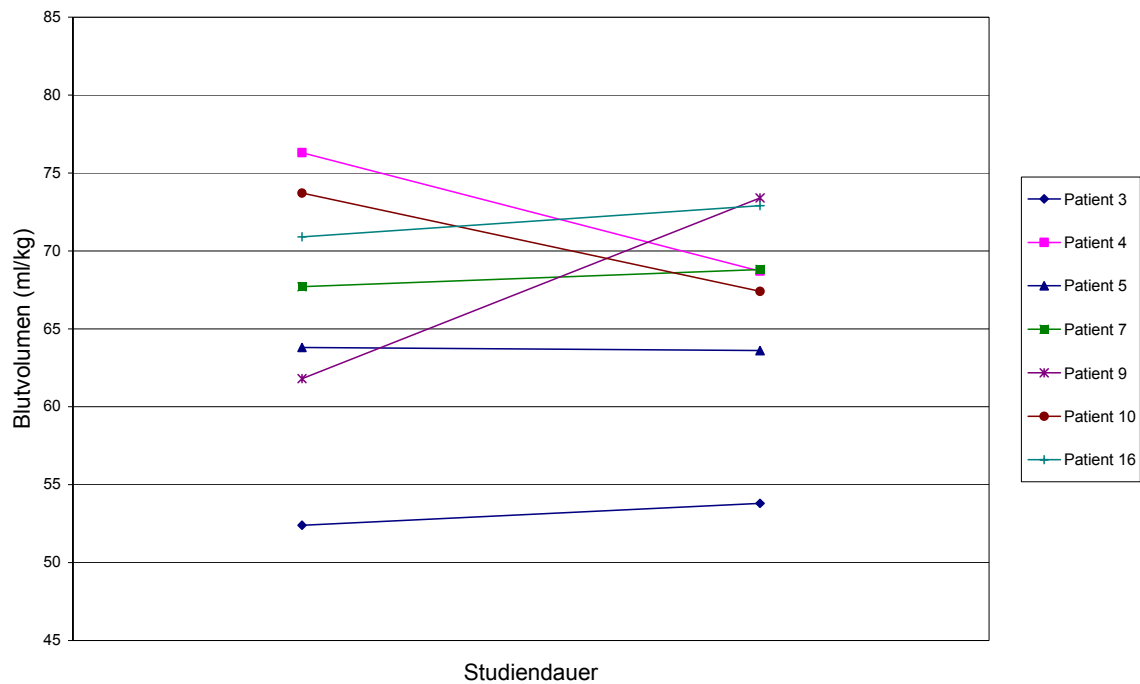


Abbildung 9:

Blutvolumen zu Beginn und am Ende der Studie in Gruppe 2

Bei dem intraindividuellen Vergleich des Blutvolumens zu Beginn und am Ende der Studienphase kommt es bei der Mehrheit der Patienten (12/15) zu keiner wesentlichen Änderung, in der Gruppe 1 ist bei zwei Patienten ein Abfall und in der Gruppe 2 bei einem Patienten ein Anstieg des Blutvolumens zu sehen.

Die intraindividuelle Veränderung liegt bei allen Patienten im Bereich der Standardabweichung und lässt somit keine Rückschlüsse zu.

4.5 Gruppenvergleich

Um Veränderungen innerhalb einer Gruppe zwischen Beginn und Ende der Studienphase für die beiden Variablen zu untersuchen, wurde bei berechneter Normalverteilung der t-Test für zwei verbundene Stichproben verwendet.

Veränderung des austauschbaren Körpernatriums innerhalb der Gruppen

In der Gruppe 1, welche während der Studienphase eine reduzierte Natriumchloridzufuhr von 90 mmol pro Tag erhielt, ließ sich keine Veränderung des austauschbaren Körpernatriums feststellen (austauschbares Körpernatrium Studienbeginn vs. austauschbares Körpernatrium Studienende $p = 0,9094$).

Abbildung 10 zeigt die graphische Darstellung für das austauschbare Körpernatrium der Gruppe 1 zu Beginn und am Ende der Studienphase.

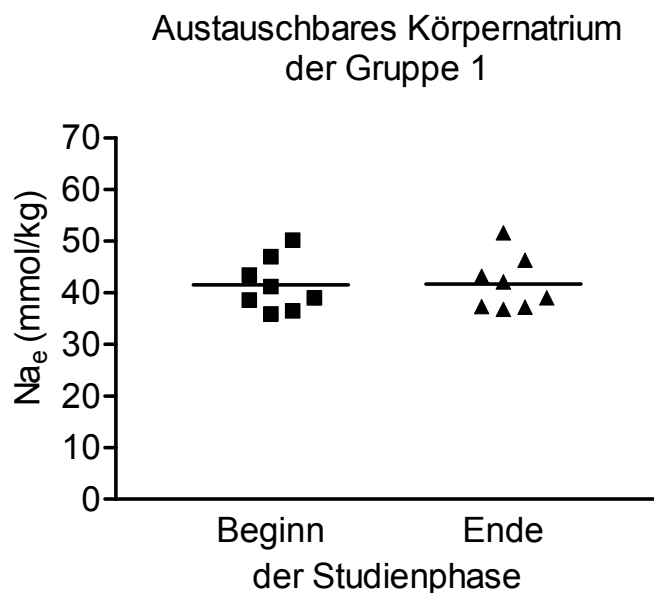


Abbildung 10:

Austauschbares Körpernatrium der Gruppe 1 (Natriumchlorid-Zufuhr von 90 mmol/Tag)

Auch in der Gruppe 2, die in der Studienphase eine tägliche Natriumchloridmenge von 190 mmol zu sich nahm, kam es zu keiner signifikanten Veränderung des aus-

tauschbaren Körnernatriums (austauschbares Körnernatrium Studienbeginn vs. austauschbares Körnernatrium Studienende $p = 0,504$).

In der Abbildung 11 ist das austauschbare Körnernatrium der Gruppe 2 zu Beginn und am Ende der Studienphase dargestellt.

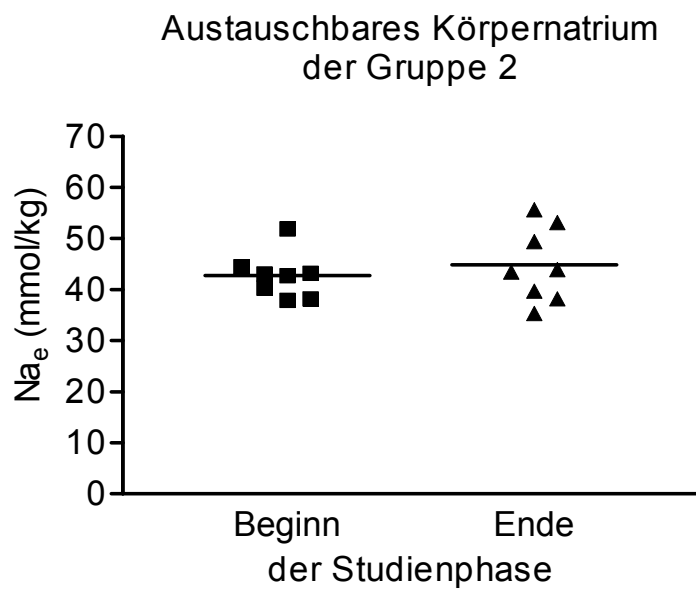


Abbildung 11:

Austauschbares Körnernatrium der Gruppe 2 (Natriumchlorid-Zufuhr von 190 mmol/Tag)

Veränderung des Blutvolumens innerhalb der Gruppen

Während der Studienphase blieb der Mittelwert des Blutvolumens in der Gruppe 1, welche eine reduzierte Kochsalzzufuhr erhielt, unverändert (Blutvolumen Studienbeginn vs. Blutvolumen Studienende $p = 0,2017$).

Auch in der Gruppe 2 mit einer Natriumchlorid-Zufuhr von 190 mmol pro Tag war keine statistisch signifikante Veränderung für den Mittelwert des Blutvolumens zu verzeichnen (Blutvolumen Studienbeginn vs. Blutvolumen Studienende $p = 0,9085$).

In der Abbildung 12 sind die Werte für das Blutvolumen der Gruppe 1 zu Beginn und am Ende der Studienphase graphisch dargestellt.

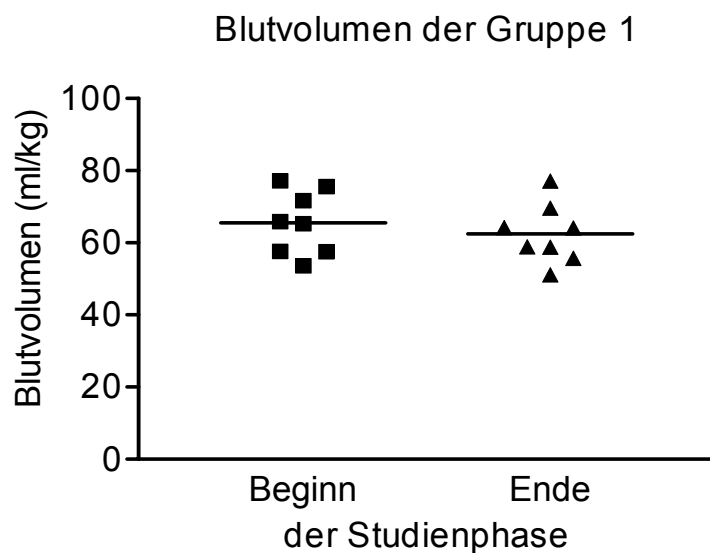


Abbildung 12:

Blutvolumen der Gruppe 1 (tägliche Natriumchlorid-Zufuhr von 90 mmol)

Abbildung 13 zeigt die Werte für das Blutvolumen der Gruppe 2 zu Beginn und am Ende der Studienphase.

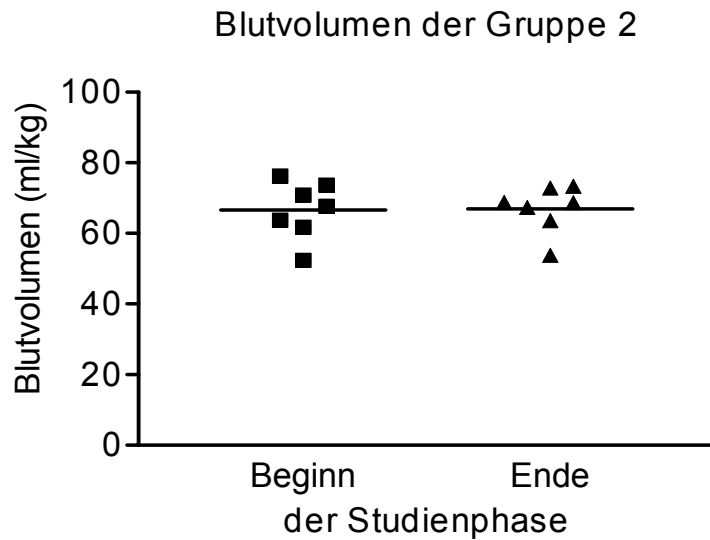


Abbildung 13:

Blutvolumen der Gruppe 2 (tägliche Natriumchlorid-Zufuhr von 190 mmol)

Für den Vergleich beider Gruppen zu Beginn und am Ende der Studienphase wurde bei berechneter Normalverteilung der t-Test für zwei unverbundene Stichproben verwendet.

Vergleich des austauschbaren Körpernatriums beider Gruppen

Das austauschbare Körpernatrium zeigt weder zu Beginn der Studienphase (Studienbeginn Gruppe 1 versus Studienbeginn Gruppe 2 $p = 0,6081$) noch am Ende der Studienphase einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Studienende Gruppe 1 versus Studienende Gruppe 2 $p = 0,3387$).

In der Abbildung 14 ist das austauschbare Körpernatrium der beiden Gruppen zu Beginn und am Ende der Studienphase graphisch dargestellt.

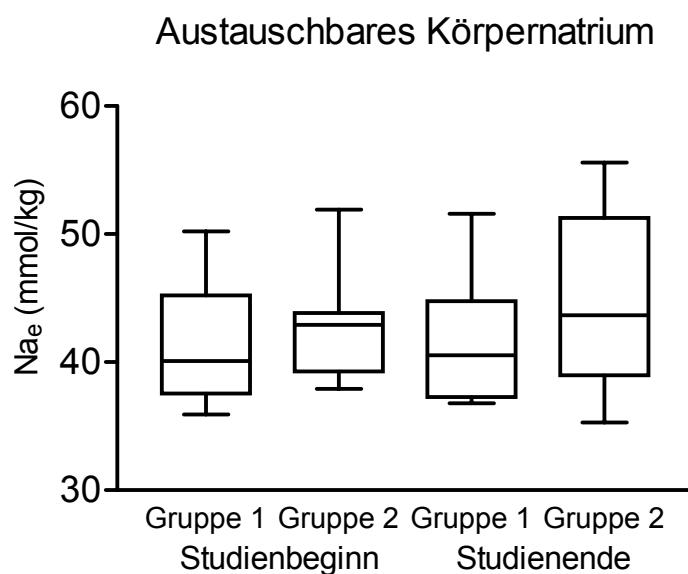


Abbildung 14:

Austauschbares Körpernatrium beider Gruppen zu Beginn und am Ende der Studie

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dem Gruppenvergleich für das austauschbare Körpernatrium in der Gruppe 1 keine Änderung zwischen Beginn und Ende der Studienphase zu sehen. In der Gruppe 2 liegt der Mittelwert für das austauschbare Körpernatrium am Ende der Studienphase höher als zu Beginn, dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Vergleich des Blutvolumens beider Gruppen

Das Blutvolumen zeigt weder zu Beginn der Studienphase (Studienbeginn Gruppe 1 versus Studienbeginn Gruppe 2 $p = 0,8055$) noch am Ende der Studienphase einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Studienende Gruppe 1 versus Studienende Gruppe 2 $p = 0,2693$).

Die Abbildung 15 zeigt die graphische Darstellung für das Blutvolumen beider Gruppen zu Beginn und am Ende der Studienphase.

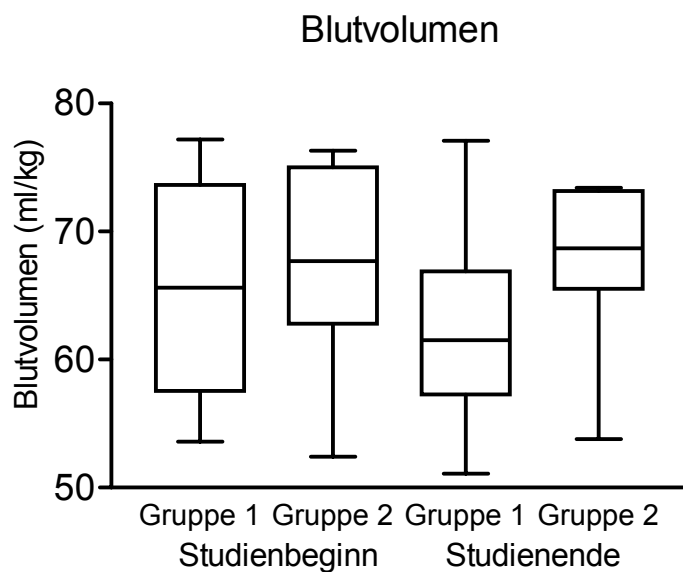


Abbildung 15:

Blutvolumen beider Gruppen zu Beginn und am Ende der Studie

Auch bei dem Vergleich des Blutvolumens der beiden Gruppen wird deutlich, dass keine statistisch signifikante Veränderung zwischen Beginn und Ende der eigentlichen Studienphase zu verzeichnen ist.

Abschließend kann man feststellen, dass die vierwöchige Kochsalzrestriktion somit weder zu einer signifikanten Änderung des austauschbaren Körpernatriums noch einer signifikanten Änderung des Blutvolumens führte.

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen mit Hilfe nuklearmedizinischer Messtechniken bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und grenzwertig erhöhtem Blutdruck bzw. milder arterieller Hypertonie untersucht.

Es handelt sich um eine diätetische, doppelt-blind und placebokontrollierte Interventionsstudie mit sechzehn Patienten, die in zwei Gruppen unterteilt wurden: Eine Gruppe (N=8) ernährte sich mit einer reduzierten Kochsalzzufuhr von 90 mmol/Tag, die andere Gruppe (N=8) ernährte sich mit derselben natriumarmen Diät und erhielt zusätzlich eine doppelt-blind, placebokontrollierte Natriumzufuhr von 100 mmol/Tag. Jeweils zu Beginn der Studie und vier Wochen später wurde bei beiden Gruppen das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen untersucht und die Resultate miteinander verglichen.

Die beiden Patientengruppen waren bezüglich Alter, Body-Mass-Index, Diabetesdauer, Stoffwechseleinstellung bzw. HbA_{1c}-Wert und Insulintherapie vergleichbar.

Die Compliance der Patienten bezüglich der Diätvorschriften und der Einnahme der Kochsalz- bzw. Placebodragees war hoch wie anhand der renalen Natriumausscheidung gezeigt werden konnte, so dass die geforderte Reduktion der Kochsalzzufuhr erreicht wurde.

Ein Vergleich der Ergebnisse mit den in der Literatur dargestellten Daten ist nur bedingt möglich, da bislang nur vergleichende Studien zwischen Diabetespatienten und gesunden Kontrollkollektiven bzw. Studien an unterschiedlichen Diabetes-subgruppen beschrieben worden sind. Weitere kontrollierte diätetische Interventionsstudien bei Patienten mit diabetischer Nephropathie liegen meines Wissens bislang nicht vor.

5.1 Diskussion der verwendeten Methoden

Das austauschbare Körpernatrium wurde mit der Isotopenverdünnungsmethode ermittelt, eine Messtechnik, die seit mehr als 60 Jahren zur Bestimmung der austauschbaren Körperelektrolyte verwendet wird. Für die Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums stehen die Radionuklide $^{22}\text{Natrium}$ und $^{24}\text{Natrium}$ zur Verfügung. Aufgrund seiner deutlich längeren Verfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von 2,6 Jahren wurde für diese Studie das Nuklid $^{22}\text{Natrium}$ verwandt.

Prinzipiell kann die Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums sowohl mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung als auch mit Hilfe eines Ganzkörperzählers erfolgen. Die Verwendung eines Ganzkörperzählers hat den Vorteil, dass das quantitative Urinsammeln entfällt. Eine Studie von Hine et al. [28] zeigt, dass die Bestimmung des austauschbaren Ganzkörpernatriums mit Hilfe eines Ganzkörperzählers über Zeiträume von 30-70 Tagen mit einer Genauigkeit von 2% möglich ist. Die Bestimmung des austauschbaren Ganzkörpernatriums mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung ist jedoch eine akzeptable Alternative, wenn kein Ganzkörperzähler zur Verfügung steht. Evens et al. [17] verglichen beide Methoden und kamen zu dem Ergebnis, dass bei kürzeren Bilanzuntersuchungen vergleichbare Werte gemessen werden.

Die in dieser Studie angewandten Messtechniken sind Modifikationen der von Kunkel und Oberhausen [34] sowie der von Miller und Wilson [37] beschriebenen Methoden.

Zu Beginn der Studie stand der Ganzkörperzähler des Institutes für Medizin des Forschungszentrum Jülich zur Verfügung, so dass die Messungen an den ersten drei Patienten mit Hilfe des Ganzkörperzählers durchgeführt werden konnten. Im weiteren Verlauf war der Ganzkörperzähler jedoch für nicht absehbare Zeit außer Betrieb. Um die Studie nicht vorzeitig abubrechen, erfolgte die Bestimmung des austauschbaren Körpernatriums bei den weiteren dreizehn Patienten mittels Bilanzierung der Natriumausscheidung.

Der aufgrund organisatorischer und technischer Gründe vorgenommene Methodenwechsel ist bei der hier vorliegenden Versuchsanordnung wissenschaftlich vertretbar, da nicht die Absolutwerte der Patienten untereinander, sondern die di-

ätabhängige intraindividuelle Veränderung des austauschbaren Körperratriums untersucht werden sollte.

Die Bestimmung des Blutvolumens erfolgte mittels ^{99m}Tc -Pertechnetat radioaktiv markierter Erythrozyten. Dieses Verfahren ist eine etablierte Untersuchungsmethode der nuklearmedizinischen Hämatologiediagnostik [27, 52].

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Es gibt mehrere Studien, die bei Typ-1-Diabetikern ein erhöhtes austauschbares Natrium gezeigt haben [13, 19, 43, 45]. Als mögliche Ursache für dieses Phänomen wird eine Hyperinsulinämie als Folge einer unphysiologischen Insulintherapie diskutiert, da gezeigt werden konnte, dass Insulin die tubuläre Natriumreabsorption steigert [44]. Norgaard und Feldt-Rasmussen [43] wiesen bei insulinpflichtigen Diabetikern einen Zusammenhang zwischen der Insulindosis und dem austauschbaren Natrium nach. Ein erhöhtes austauschbares Natrium wird insbesondere bei Patienten mit klinisch manifester diabetischer Nephropathie beobachtet [19, 45].

Zusätzlich wurde sowohl bei Patienten mit beginnender Nephropathie [19] als auch bei Patienten mit klinisch manifester Nephropathie [13] eine signifikante Relation zwischen Blutdruckniveau und austauschbarem Natrium gesehen.

Es ist daher anzunehmen, dass bei der diabetischen Nephropathie eine chronische Natriumretention mit Expansion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie eine entscheidende Rolle spielt. Weiterhin ist denkbar, dass durch eine reduzierte Kochsalzzufuhr die Natriumretention bei diesen Patienten vermindert und so ein antihypertensiver Effekt erzielt werden kann.

Bei der Mehrzahl der in dieser Arbeit untersuchten Patienten lag das austauschbare Körperratrium unabhängig von der Kochsalzzufuhr im oberen Normbereich. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der Literatur, die eine Assoziation von Diabetes mellitus und erhöhtem austauschbarem Körperratrium beschreibt [13, 19, 43, 45].

Bei der individuellen Betrachtung der einzelnen Patienten fällt auf, dass die vierwöchige Kochsalzrestriktion zu unterschiedlichen Veränderungen geführt hat: Bei

einem Teil der Patienten (N=2) war ein Abfall des austauschbaren Natriums zu verzeichnen, bei einem anderen Teil (N=3) war ein Anstieg des austauschbaren Natriums zu beobachten und bei den restlichen Patienten (N=3) war keine statistisch signifikante Veränderung zu sehen. Die Patienten der untersuchten Kontrollgruppe zeigten ebenfalls ein inhomogenes Verhalten bezüglich einer Änderung des zu Beginn und am Ende der Studie untersuchten austauschbaren Körpernatriums. Bei dem Vergleich beider Gruppen zeigte sich hinsichtlich des austauschbaren Natriums kein Unterschied zwischen der Gruppe mit moderater Natriumrestriktion und der Gruppe mit normaler Natriumzufuhr.

Bei der Gruppenauswertung führte die vierwöchige Kochsalzrestriktion weder zu einer signifikanten Veränderung des austauschbaren Körpernatriums noch zu einer signifikanten Veränderung des Blutvolumens. Ebenso wenig war bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine signifikante Blutdruckveränderung (die primäre Zielgröße der Studie) zu beobachten [42]. Aufgrund der kleinen Patientenzahl können in dieser Studie jedoch nur eingeschränkte Aussagen bezüglich der sekundären Zielgrößen gemacht werden. Mögliche geringfügige, aber statistisch signifikante Unterschiede beider Gruppen können letztendlich nicht ausgeschlossen werden.

Ein Zusammenhang zwischen austauschbarem Körpernatrium und Blutvolumen bei Diabetikern wurde von Brochner-Mortensen [8] beschrieben, andere Autoren fanden jedoch keinen Zusammenhang [13, 19, 62, 63].

Neben der Hypothese, dass der Hypertonus des Diabetikers durch eine Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens bedingt wird, wird auch eine erhöhte kardiovaskuläre Reaktivität auf diverse vasoaktive Hormone postuliert. So wiesen Tuck et al. [59] bei Typ-2-Diabetikern mit arterieller Hypertonie eine erhöhte Sensitivität gegenüber Angiotensin II nach, und Beretta-Piccoli und Weidmann [6] fanden bei Diabetikern eine erhöhte noradrenerge Empfindlichkeit.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst haben könnten.

Zum einen könnte die Dauer der Studie zu kurz gewesen sein. Die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das Blutdruckverhalten zeigen sich normalerweise innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen, jedoch werden durch diese Studie

eventuelle langfristige Effekte nicht erfasst. Die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion sind im vollen Umfang normalerweise erst frühestens nach fünf Wochen zu erwarten [18]. Insbesondere Veränderungen des austauschbaren Körpernatriums nehmen möglicherweise einen längeren Zeitraum in Anspruch.

Sämtliche Patienten wiesen zu Beginn der Studie nur leicht erhöhte Blutdruckwerte auf, so dass bei diesem Kollektiv von einer Kochsalzrestriktion möglicherweise auch nur ein geringer antihypertensiver Effekt zu erwarten ist. Diverse Autoren fanden eine positive Korrelation zwischen der anfänglichen Blutdruckhöhe und der durch eine Kochsalzreduktion erzielten Blutdrucksenkung [25, 41]. Es ist durchaus denkbar, dass bei ausgeprägter arterieller Hypertonie und bei fortgeschrittener diabetischer Nephropathie ein deutlicherer antihypertensiver Effekt erzielt werden könnte.

Das Durchschnittsalter beider Gruppen betrug 36 Jahre, ein vergleichsweise geringes Alter für Hypertoniepatienten. Menschen mit höherem Lebensalter haben möglicherweise eine höhere Salzempfindlichkeit als junge Menschen. Grobbee und Hofmann [25] stellten einen Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Blutdruckminderung fest, bei älteren Personen war durch eine Kochsalzreduktion eher ein relevanter antihypertensiver Effekt zu erzielen.

Möglicherweise ist eine mäßiggradige Natriumrestriktion von 90 mmol/Tag auch zu gering, und es bedarf einer deutlich stärkeren Restriktion um einen signifikanten antihypertensiven Effekt zu erzielen.

In dieser Studie bestand keine Korrelation zwischen austauschbarem Natrium und Blutdruckniveau. Dies bestätigt Untersuchungen von Norgaard und Feldt-Rasmussen [43], die bei Typ-1-Diabetikern ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen austauschbarem Natrium und Blutdruckniveau feststellen konnten. Im Gegensatz zu den meist übergewichtigen und älteren Typ-2 Diabetikern mit Nephropathie, bei denen die Mehrheit eine erhöhte Salzempfindlichkeit aufweist [58], scheint der Zusammenhang zwischen Natriumzufuhr und Blutdruckverhalten beim Typ-1-Diabetiker somit nicht ganz so eindeutig zu sein wie vielfach angenommen.

Bei der Regulation des Blutdruckes spielen neben dem Natrium-Wasser-Haushalt auch andere Faktoren eine Rolle. Insbesondere kommt dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dem sympathischen Nervensystem eine wesentliche Be-

deutung zu. In welchem Ausmaß die komplexe Interaktion dieser unterschiedlichen Regulationssysteme durch den Kochsalzkonsum beeinflussbar ist, wird möglicherweise nicht nur durch die individuelle Salzsensitivität bestimmt, sondern auch durch weitere Faktoren und nicht zuletzt durch die unterschiedliche Pathogenese der Krankheitsbilder, die mit einer arteriellen Hypertonie einhergehen.

5.3 Stellenwert der Kochsalzrestriktion in der Hypertoniebehandlung des Typ-1-Diabetikers mit Nephropathie

Die diabetische Nephropathie gehört zu der häufigsten und prognostisch ungünstigsten Komplikation eines Diabetes mellitus. Etwa 40-50% der Typ-1-Diabetiker entwickeln während des Krankheitsverlaufes eine Nephropathie und eine arterielle Hypertonie [3].

Der Beginn der diabetischen Nephropathie ist durch eine Mikroalbuminurie gekennzeichnet. Diese geringgradig erhöhte Albuminurie ist Ausdruck einer beginnenden Schädigung des glomerulären Kapillarsystems [10]. In dem Anfangsstadium der diabetischen Nephropathie ist der Blutdruck üblicherweise noch im Normbereich, zeigt aber eine ansteigende Tendenz. Patienten mit einer Mikroalbuminurie und Proteinurie haben ein hohes Risiko eine klinisch manifeste Nephropathie und im weiteren Verlauf eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln [39, 40].

Bei der Entwicklung der manifesten Nephropathie kommt dem Blutdruckverhalten eine entscheidende Bedeutung zu. Die Mikroalbuminurie gilt als Zeichen einer Endorganschädigung und ist mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko assoziiert [26]. In den Leitlinien der American Diabetes Association wird zur kardiovaskulären Prävention bereits beim normoalbuminurischen Diabetiker ein Zielblutdruck von weniger als 130/80 mm Hg empfohlen [2]. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Behandlung auch nur leicht erhöhter Blutdruckwerte die Progression der Nierenfunktionsstörung verlangsamen kann [36, 51]. Parving et al. [50] zeigten, dass die Progredienz der diabetischen Nephropathie durch eine antihypertensive Behandlung selbst dann hinausgezögert werden kann, wenn der Blutdruck von Patienten mit Mikroalbuminurie noch nicht oder nur geringgradig erhöht ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass viele Typ-1-Diabetiker mit Nephropathie ein hochnormales bis erhöhtes austauschbares Körpernatrium zei-

gen. Jedoch konnte in dieser Arbeit durch die diätetische Kochsalzrestriktion keine signifikante Veränderung des austauschbaren Körpernatriums beobachtet werden. Ebenso wenig wurde bei demselben Patientenkollektiv durch die diätetische Kochsalzrestriktion eine klinisch signifikante Blutdrucksenkung induziert [42]. Aus diesen Studienergebnissen lässt sich somit kein eindeutiger Nutzen einer Kochsalzrestriktion bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie ableiten. Eine vergleichbare Schlussfolgerung wurde 1996 von Gerds et al. [22] gezogen, die die Salzsensitivität bei Typ-1-Diabetikern mit arterieller Hypertonie und Nephropathie untersuchten und bei diesem Patientenkollektiv in 30% eine Salzsensitivität feststellten, vergleichbar mit der Salzsensitivität der Normalbevölkerung.

Im Frühstadium des Typ-1-Diabetes scheint eine Kochsalzrestriktion möglicherweise sogar einen ungünstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zu haben, da hierdurch eine glomeruläre Hyperfiltration induziert werden kann, die ihrerseits als Risikofaktor für die Progression zur diabetischen Nephropathie zählt [60, 61].

Eine generelle Empfehlung für die diätetische Kochsalzrestriktion als nichtpharmakologische Intervention bei der Hypertoniebehandlung des Typ-1-Diabetikers mit Nephropathie lässt sich an Hand der bisherigen Datenlage nicht ableiten. Der Einsatz einer natriumreduzierten Diät zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie bei dieser Patientengruppe kann im Einzelfall jedoch durchaus sinnvoll sein, wenn man für diese Population eine ähnliche Prävalenz der Salzsensitivität wie bei anderen Hypertonikern postuliert. Wenn man davon ausgeht, dass auch in dieser Patientengruppe mindestens ein Drittel als „salzsensitiv“ einzustufen sind, könnte eine Kochsalzrestriktion zumindest als eine mögliche Therapieoption empfohlen werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei Typ-1-Diabetikern hat der Blutdruck einen wesentlichen Einfluss auf den Beginn und den Verlauf der diabetischen Nephropathie. Normotensive Blutdruckwerte wirken protektiv hinsichtlich der Progredienz einer diabetischen Nephropathie. Typ-1-Diabetiker haben oft ein erhöhtes austauschbares Körpernatrium, welches bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie eine positive Korrelation mit der Höhe des Blutdruckniveaus zu haben scheint. Denkbar ist daher, dass bei dieser Patientengruppe durch eine restriktive Kochsalzzufuhr über eine Reduktion der Natriumretention eine blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen bei 16 Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und arterieller Hypertonie untersucht. Die dargestellte Arbeit ist Teil einer prospektiven, kontrollierten Studie, die den Effekt einer kochsalzarmen Diät auf das Blutdruckverhalten als primäre Zielgröße und den Effekt einer kochsalzarmen Diät auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen als sekundäre Zielparameter untersucht hat. Die Patienten wurden in zwei vergleichbare Gruppen randomisiert: Die Interventionsgruppe erhielt über vier Wochen eine tägliche Kochsalzzufuhr von 90 mmol und die Kontrollgruppe über vier Wochen eine tägliche Kochsalzzufuhr von 190 mmol. Jeweils zu Beginn und am Ende der vierwöchigen Studienphase wurden das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen untersucht und die Werte beider Gruppen miteinander verglichen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keine statistisch relevante Korrelation zwischen Kochsalzzufuhr und austauschbarem Körpernatrium respektive Blutvolumen. Auch in der übergeordneten Studie wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kochsalzzufuhr und Blutdruckverhalten gefunden. Durch die Kochsalzrestriktion konnte keine klinisch relevante Blutdrucksenkung induziert werden.

Daher scheint eine Kochsalzreduktion bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und milder arterieller Hypertonie im Gegensatz zu den meist übergewichtigen und älteren Typ-2-Diabetikern keinen deutlichen antihypertensiven Effekt zu haben.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ambard L, Beaujard E: Causes de l'hypertension arterielle. Arch Gen Med 520-533, 1904.
2. American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes. Clinical practice recommendations 2003. Diabetes Care 26 Suppl 1: S 80-82, 2003.
3. Andersen AR, Sandahl-Christiansen J, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. Diabetologia 25: 496-501, 1983.
4. Annals of the ICRP, Publication 53 and 80: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Volume 28, No.3, 1998.
5. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee: Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. Lancet 25: 399-402, 1989.
6. Beretta-Piccoli C, Weidmann P: Exaggerated pressor responsiveness to norepinehrine in non-azetomic diabetes mellitus. Am J Med 71: 829-835, 1981.
7. Beretta-Piccoli C, Weidmann P: Body sodium-blood volume state in nonazetomic diabetes mellitus. Mineral Electrolyte Metab 7: 36-47, 1982.
8. Bröchner-Mortensen J: Glomerular filtration rate and extracellular fluid volume during normoglycemia and moderate hyperglycemia in diabetes. Scand J Clin Lab Invest 32: 311-316, 1973.
9. Chaplin H, Mollison PL, Vetter H: The body/venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. J Clin Invest 32: 1309-1316, 1953.
10. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MW, Maurer SM: Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetes without overt proteinuria. N Engl J Med 321: 966-70, 1989.
11. Dahl LK: Salt and hypertension. Am J of Clin Nutr 25: 231-244, 1972.
12. Dahl LK, Heine M: Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. Circ Res 36, 692-696, 1975.

13. de Chatel R, Weidmann P, Flammer J, Ziegler WH, Beretta-Piccoli C, Vetter W, Reubi FC: Sodium, renin, aldosterone, catecholamine, and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int* 12: 412-421, 1977.
14. Deutsche Hochdruckliga: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. 17. Auflage, Stand November 2002
15. Düsing R, Göbel BO, Weißer B, Dittrich D, Kraemer S, Vetter H: Mechanismus und Bedeutung der arteriellen Media-Hypertrophie/Hyperplasie bei der arteriellen Hypertonie. Rolle des Na⁺/H⁺-Antiports. *Klin. Wochenschr* 66: 1151-1159, 1988.
16. Edelman IS: Body water and electrolytes. In: Brozek J, Henschel A (eds), *Techniques for measuring body composition*. National Academy of Science, National Research Council, Washington, p 140, 1961.
17. Evens RG, Baer L, Gill JR, Bartter FC: Exchangeable sodium determinations by isotope balance and a whole-body counter method. Comparison of measured changes of sodium stores in man by these methods and by balance. *J Clin Endocrinol* 28: 1645-1650, 1968.
18. Feldstein CA: Salt intake, hypertension and diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 16 Suppl 1: S48-51, 2002.
19. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T, Giese J, Christensen NJ, Bent-Hansen L, Nielsen MD: Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in Typ 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 610-617, 1987.
20. Fodor JG, Abbott EC, Rusted IE: An epidemiologic study of hypertension in Newfoundland. *CMA Journal*, 108: 1365-1368, 1973.
21. Forbes GB, Lewis AM: Total sodium, potassium and chloride in adult man. *J Clin Invest* 35: 596-600, 1956.
22. Gerdtts E, Svarstad E, Myking OL, Lund-Johansen P, Omvik P: Salt sensitivity in hypertensive type-1 diabetes mellitus. *Blood pressure* 5: 78-85, 1996.
23. Gleibermann L: Blood pressure and dietary salt in human populations. *Ecology of Food and Nutrition* 2: 143-156, 1973.

24. Graudal NA, Galloe AM, Garred P: Effects of sodium restriction on blood pressure, rennin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. *JAMA* 279 (17): 1383-1391, 1998.
25. Grobbee DE, Hofman A: Does sodium restriction lower blood pressure? *Br Med J* 293: 27-29, 1986.
26. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijles G, Heine RJ, Bonter LM, Stehouwer CD: Mild renal insufficiency is associated with cardiovascular mortality. The Hoorn Study. *Kidney Int* 62: 1402-1407, 2002.
27. Hermann H-J: *Nuklearmedizin*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, pp 337-347, 2004.
28. Hine GJ, Jagger PI, Burrows BA: Use of clinical body counter for long-term exchangeable sodium studies. In: *Whole-body counting*, pp 413-426, 1962.
29. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, Konishi Y, Okada N, Morikawa T, Sato T, Tanaka S, Fujii S: Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 24(1): 111-116, 2001.
30. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 297: 319-328, 1988.
31. Iwamoto T, Kita S, Katsuragi T: Salt-sensitive hypertension, Na⁺/Ca²⁺ exchanger, and vascular smooth muscle. *Trends Cardiovasc Med* 15(8): 273-277, 2005.
32. Kempner W: Treatment of hypertensive cardiovascular disease with rice diet. *Am J Med* 4: 545-577, 1948.
33. Klisic J, Nief V, Reyes L, Ambuhl PM: Acute and chronic regulation of the renal Na/H(+) exchanger NHE3 in rats with STZ-induced diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 102(2): 27-35, 2006.
34. Kunkel R, Oberhausen E: Die gleichzeitige Bestimmung des Gesamtkaliums und des austauschbaren Natriums beim Menschen. In: Hoffmann G, Höfer R (eds), *Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnose*. Schattauer, Stuttgart, New York, pp 411-415, 1968.

35. Lev-Ran A, Porta M: Salt and hypertension: a phylogenetic perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 21(2): 118-131, 2005.
36. Makino H, Nakamura Y, Wada J: Remission and regression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 26(7): 515-519, 2003.
37. Miller H, Wilson GM: The measurement of exchangeable sodium in man using the isotope ^{24}Na . *Clinical Science* 12: 97-111, 1953.
38. Miller JZ, Weinberger MH, Daugherty SA, Fineberg NS, Christian JC, Grim CE: Heterogeneity of blood pressure response to dietary sodium restriction in normotensive adults. *J Chron Dis* 40: 245-250, 1987.
39. Mogensen CE: Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 254:45-66, 2003.
40. Mogensen CE, Cooper ME: Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med* 21: 4-17, 2004.
41. Morgan T, Nowson C: The role of sodium restriction in the management of hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 64(6): 786-792, 1986.
42. Mühlhauser I, Prange K, Sawicki PT, Bender R, Dworschak A, Schaden W, Berger M: Effects of dietary sodium on blood pressure in IDDM patients with nephropathy. *Diabetologia* 39: 212-219, 1996.
43. Norgaard K, Feldt-Rasmussen B: Sodium retention and insulin treatment in insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 31: 19-25, 1994.
44. Norgaard K, Jensen T, Skott P, Thorsteinsson B, Bruun NE, Giese J, Feldt-Rasmussen B: Effects of insulin on renal hemodynamics and sodium handling in normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 51: 367-376, 1991.
45. O'Hare JA, Ferriss JB, Brady D, Twomey B, O'Sullivan DJ: Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy. *Hypertension* 7 (Suppl II): II-43-II-48, 1985.
46. O'Hare JP, Roland JM, Walters G, Corral RJM: Impaired sodium excretion in response to volume expansion induced by water immersion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 71: 403-409, 1986.

47. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 52: 146-151, 1975.
48. O'Meara MP, Birkenfeld LW, Gotch FA, Edelman IS: The equilibration of radiosodium (Na^{24}), radiopotassium (K^{42}), and deuterium oxide (D_2O) in hypotonic human subjects. *J Clin Invest* 36: 784-792, 1957.
49. Page LB, Damon A, Moellering RC: Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 49: 1132-1146, 1974.
50. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294: 1443-1447, 1987.
51. Parving HH, Hovind P, Rossing K, Andersen S: Evolving strategies for renoprotection: diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10(4): 515-522, 2001.
52. Pixberg HU: Arbeitsanleitung für hämatologische Untersuchungen mit Radionukliden. Byk-Mallinckrodt Chemische Produkte GmbH, Frankfurt/Main, pp 13-20, 1973.
53. Schnippering HG: A whole body counter for multipurpose use in clinical diagnosis and research. *Kerntechnik*, 7/8: 297-306, 1971.
54. Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, p 444, 1983.
55. Smith T, Edmonds CJ: Measurement of exchangeable sodium: ^{22}Na or ^{24}Na ? *Nuclear Medicine Communications* 8: 655-659, 1987.
56. Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Amery A: Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hypertens Suppl* 7: S19-23, 1989.
57. Strojek K, Nicod J, Ferrari P, Greszczak W, Gorska J, Dick B, Frey F, Ritz E: Salt-sensitive blood pressure – an intermediate phenotype predisposing to diabetic nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 20(10): 2113-2119, 2005.

58. Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A, et al: Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 39: 289-298, 1990.
59. Tuck M, Corry D, Trujillo A: Salt-sensitive blood pressure and exaggerated vascular reactivity in the hypertension of diabetes mellitus. *Am J Med* 88: 210-216, 1990.
60. Vallon V, Huang DY, Deng A, Richter K, Blantz RC, Thomson S: Salt-sensitivity of proximal reabsorption alters macula densa salt and explains the paradoxical effect of dietary salt on glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 13(7): 1865-1871, 2002.
61. Vallon V, Blantz RC, Thomson S: The salt paradox and its possible implications in managing hypertensive diabetic patients. *Curr Hypertens Rep* 7(2):141-147, 2005.
62. Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Trost BN: Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 7 (Suppl II): II-33-II-42, 1985.
63. Weidmann P, Ferrari P: Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 14: 220-232, 1991.
64. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8 (Suppl II): II-127-II-134, 1986.

8 ANHANG

8.1 Geometrische Anordnung der Messköpfe des Bodycounters

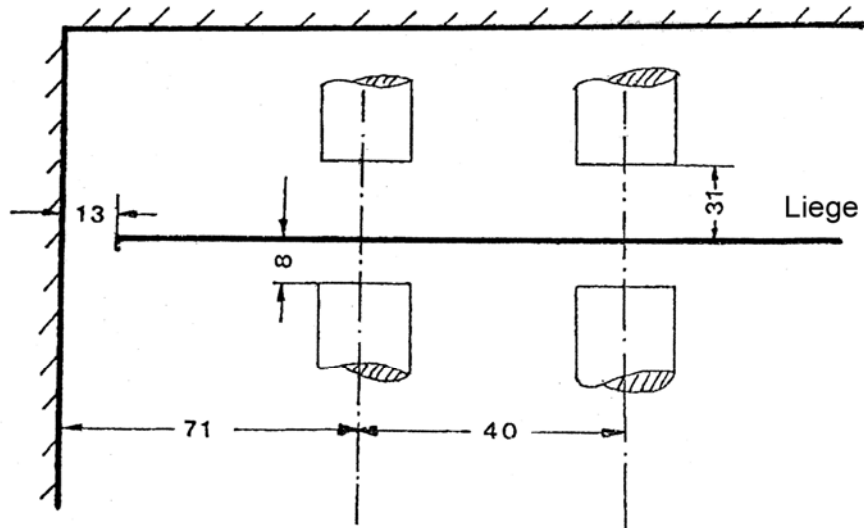


Abbildung 16:
Anordnung der Messköpfe im Bodycounter

	Quer (mm)	Längs (mm)	Höhe (mm)	Winkel (°)
Detektor 1	48,7	128,1	10,3	70
Detektor 2	48,6	83,0	8,3	100
Detektor 3	43,7	123,0	11,9	100
Detektor 4	43,5	88,0	11,8	100

Tabelle 9:
Position der Detektoren des Bodycounters

8.2 Phantommessungen

Zusammenstellung der beim Kalibrierungsvergleich mit Phantomen verwendeten Körpernachbildungen (Abbildungen 17 – 26).

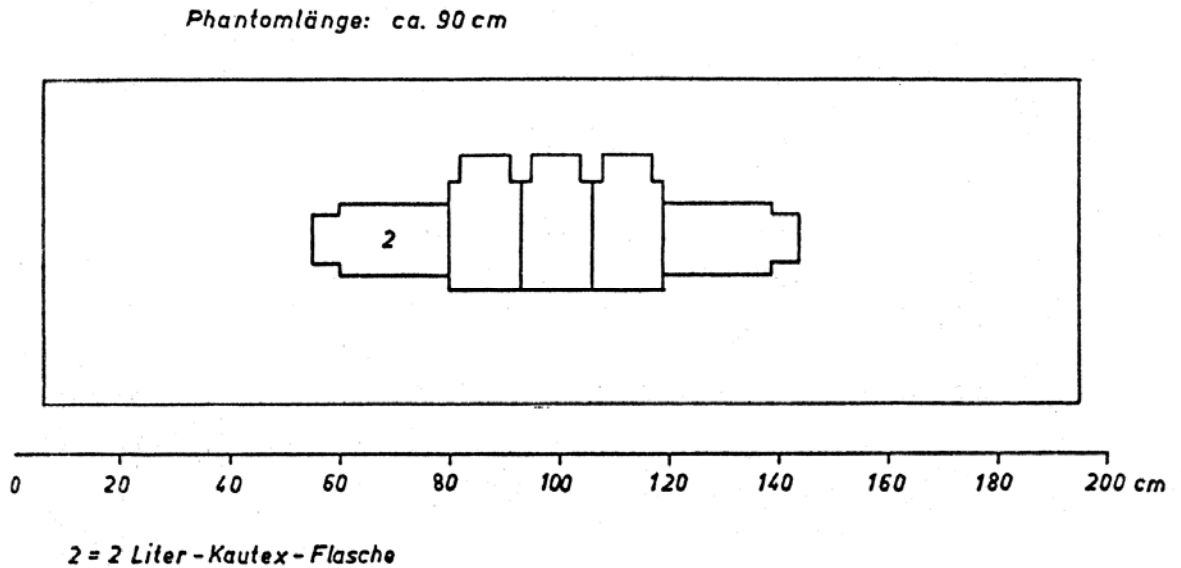


Abbildung 17: 10 kg Phantom

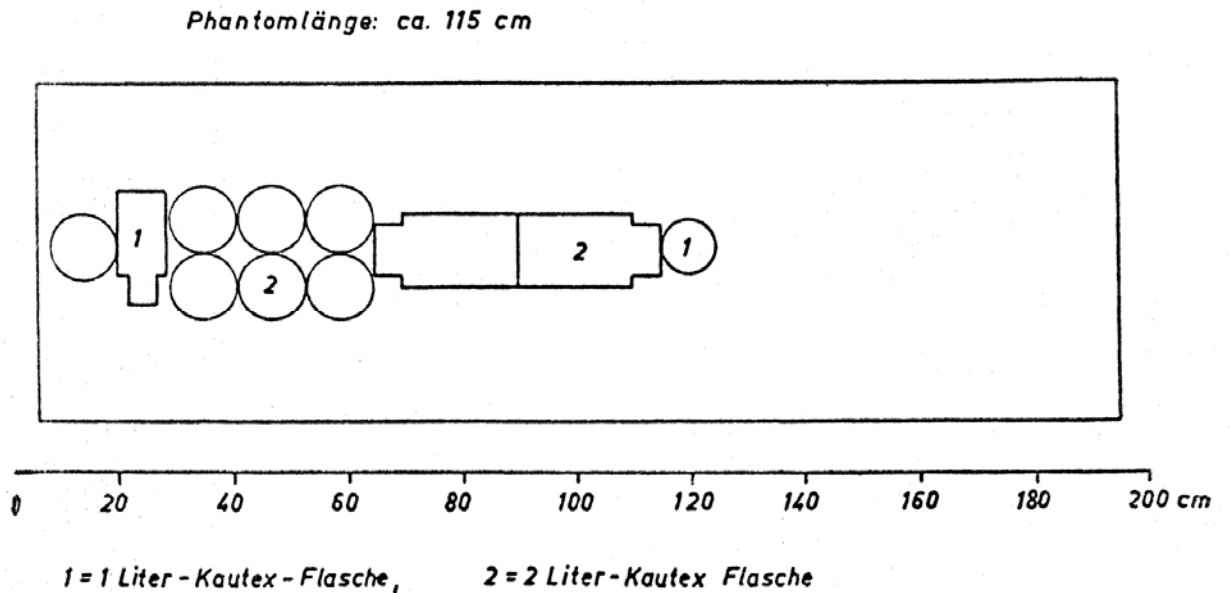


Abbildung 18: 20 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 130 cm

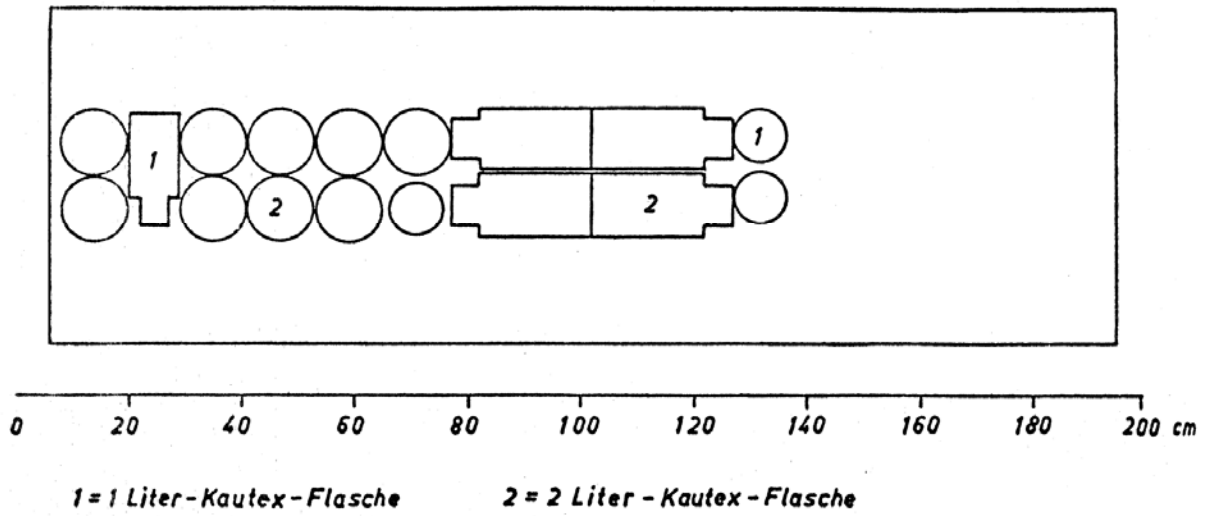


Abbildung 19: 30 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 140 cm

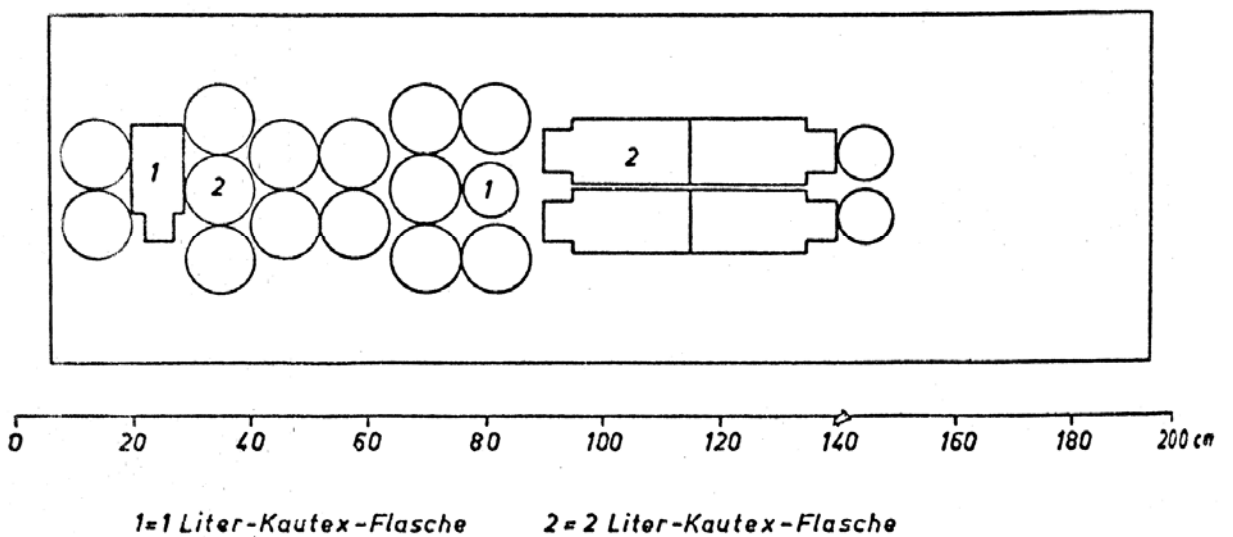


Abbildung 20: 40 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 155 cm

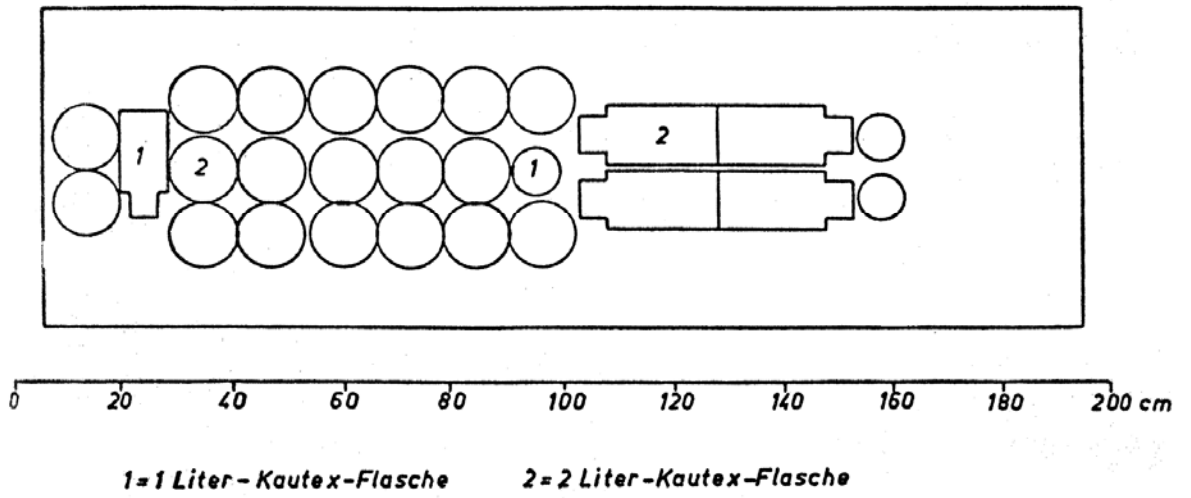


Abbildung 21: 50 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 165 cm

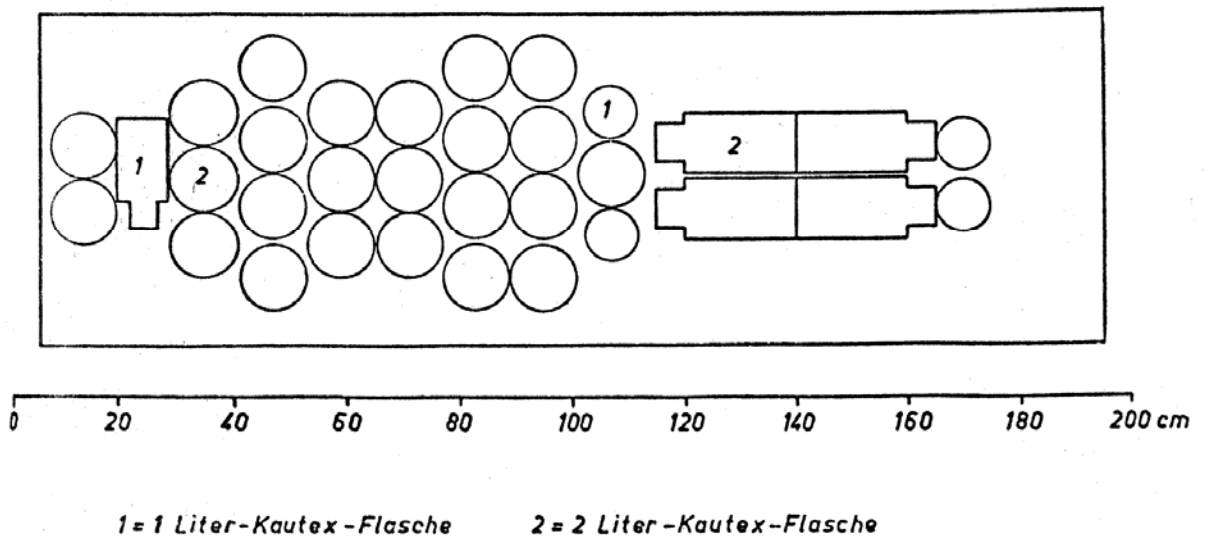


Abbildung 22: 60 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 170 cm

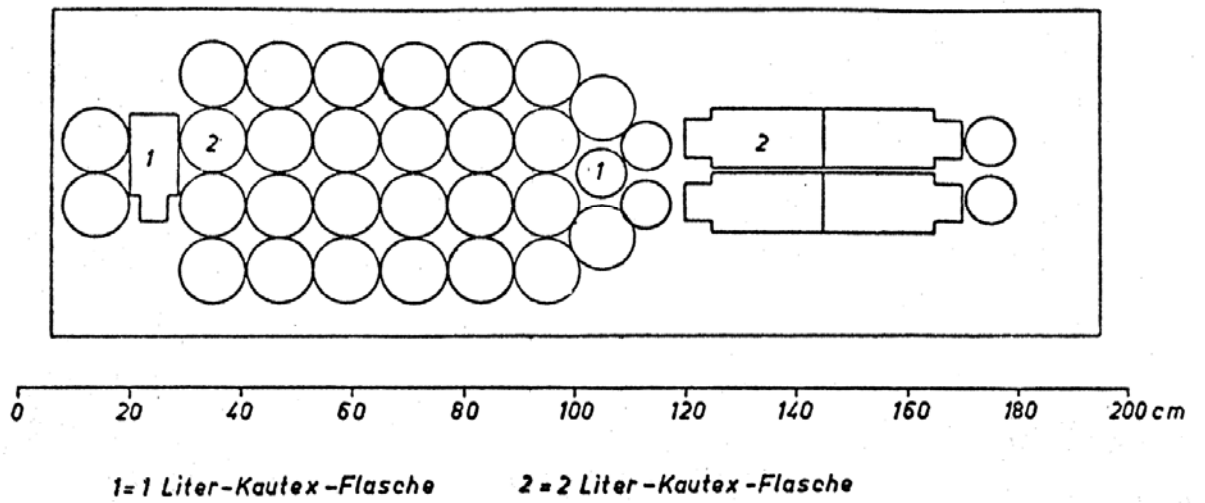


Abbildung 23: 70 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 165 cm

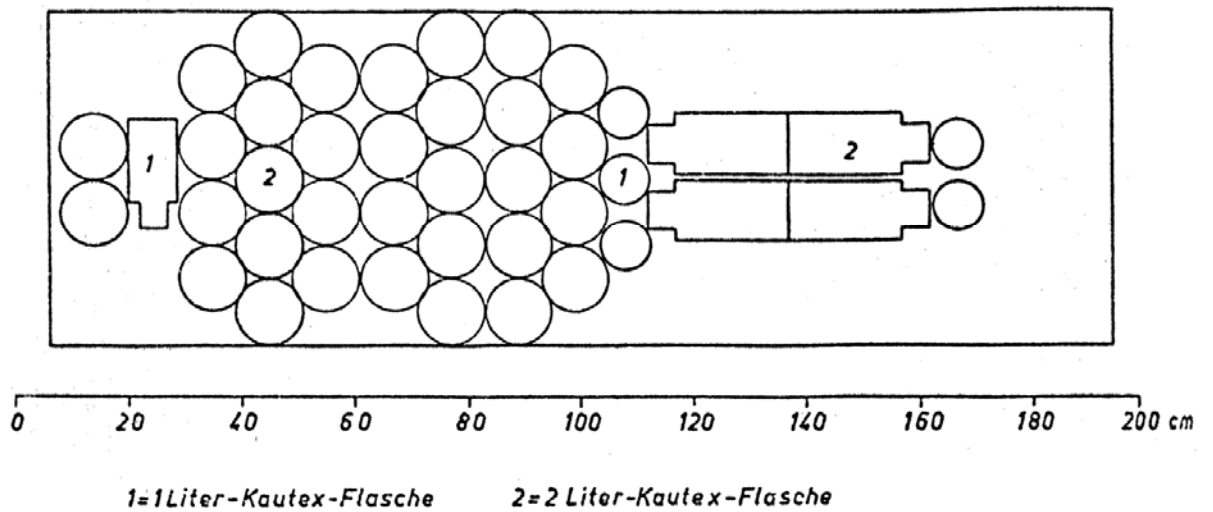
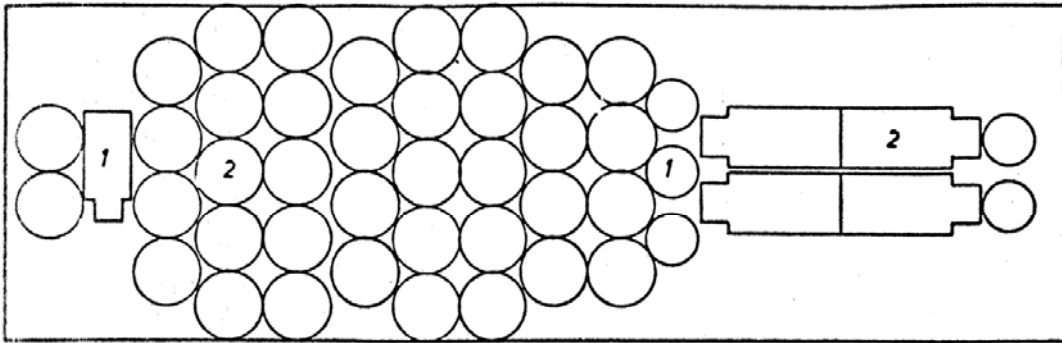


Abbildung 24: 80 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 180 cm

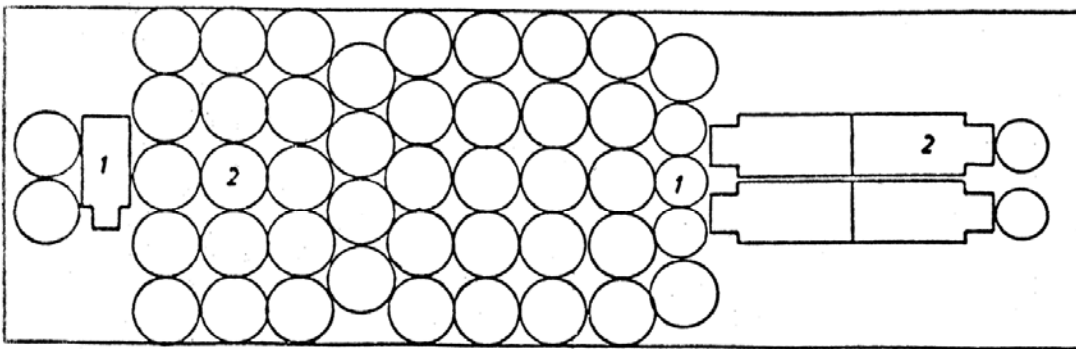


0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 cm

1 = 1 Liter-Kautex-Flasche, 2 = 2 Liter-Kautex-Flasche

Abbildung 25: 90 kg Phantom

Phantomlänge: ca. 180 cm



0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 cm

1 = 1 Liter - Kautex - Flasche 2 = 2 Liter - Kautex - Flasche

Abbildung 26: 100 kg Phantom

DANKSAGUNG

Dem ehemaligen Leiter des Instituts für Medizin des Forschungszentrums Jülich Herrn em. Prof. Dr. med. L. E. Feinendegen danke ich herzlich dafür, dass er diese Arbeit in seinem Institut ermöglichte und außerdem für seine freundliche Unterstützung und sein Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Gleichfalls bin ich Herrn Prof. Dr. med. K.-J. Langen, welcher sich bereit erklärt hat die Arbeit entgegenzunehmen, sehr zu Dank verpflichtet.

Darüber hinaus danke ich dem inzwischen leider verstorbenen Herrn Prof. Dr. med. M. Berger für die Themenstellung und eine große Zahl von Anregungen.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. I. Mühlhauser danke ich sehr für ihren unermüdlichen Einsatz als Projektleiterin der Studie, für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und für viele wertvolle Hinweise.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. W. Schaden für seine engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche dieser Arbeit sowie für viele klärende Diskussionen. Ohne seine wissenschaftliche Anleitung und Betreuung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dieser Dank schließt Frau Suzanne Schaden ein, durch deren große Hilfsbereitschaft das Überwinden vieler organisatorischer Hürden gelang.

Weiterhin danke ich Frau H. Friedrich und Frau S. Kremer für ihre Hilfe bei den Messungen sowie allen Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik Jülich für das angenehme Arbeitsklima.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Klinik für Ernährung und Stoffwechsel der Universitätsklinik Düsseldorf sowie Frau Dipl. Oec. troph. A. Venhaus für ihre Arbeit an den Patienten.

Meiner Kodoktorandin aus Düsseldorf, Frau Kuni Prange, danke ich sehr für die gute Zusammenarbeit, ihre Hilfsbereitschaft und zahlreiche Diskussionen.

Schließlich danke ich meinem Mann und meinem Vater sowie all denen, die mich während der ganzen Zeit immer wieder ermuntert und unterstützt haben.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Andrea Maria Dworschak
Geburtsdatum: 27.05.1962
Geburtsort: Champaign, Illinois (U.S.A)
Familienstand: verheiratet
Konfession: römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1968 - 1972 Städt. Montessorischule Aachen
1972 - 1982 Städt. Mädchengymnasium St. Leonhard, Aachen
Abschluss: Abitur
1979/1980 Community High School Downers Grove, Illinois (U.S.A.)
Abschluss: Graduation

Studium

1982 - 1989 Humanmedizinisches Studium an der RWTH Aachen
Abschluss: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1988/1989 Praktisches Jahr
Wahlfach Pädiatrie: Universitäts-Kinderklinik Zürich
Direktor Prof. Dr. med. Fanconi
Innere Medizin: Städt. Krankenanstalten Düren
Chefarzt Prof. Dr. med. Leonhard
Chirurgie: Städt. Krankenanstalten Düren
Chefarzt Prof. Dr. med. Stücker

Qualifikationen

2000 Facharztanerkennung Kinder- und Jugendmedizin
2006 Schwerpunktanerkennung Neonatologie

Beruf

Apr. 90 - Sep. 91	Ärztin im Praktikum - Pädiatrie Kreis Krankenhaus Mechernich Kinderabteilung Chefarzt Dr. med. Schriever
Okt. 91 - März 93	Weiterbildungsassistentin - Pädiatrie Praxis für Kinderheilkunde, Eschweiler Dr. med. Oppelt
Apr. 93 - Sep. 96	Assistenzärztin - Anästhesie St. Josef Krankenhaus Linnich Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin Chefarzt Dr. med. Mayer
Mai 97 - Feb. 98	Assistenzärztin - Pädiatrie Leeds General Infirmary Abteilung Neonatologie und Allgemeine Pädiatrie Consultant Dr. Holland
Apr. 98 - Juni 01	Assistenzärztin - Pädiatrie Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen Chefarzt Dr. med. Morhart
Juli 01 - Aug. 04	Assistenzärztin - Neonatologie / Päd. Intensivmedizin Asklepios Kinderklinik St. Augustin Abteilung Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin Chefarzt Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bartmann
Sep. 04 - März 06	Assistenzärztin - Neonatologie Universitätskinderklinik Bonn Neonatologische Intensivstation Chefarzt Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bartmann
seit Apr. 06	Assistenzärztin - Kinderkardiologie Universitätsklinikum Aachen Klinik für Kinderkardiologie Chefärztin Univ.-Prof. Dr. med. M.-C. Seghaye

Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen: Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und arterieller Hypertonie

Andrea Maria Dworschak

Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich GmbH

Bei Typ-1-Diabetikern wirken normotensive Blutdruckwerte protektiv hinsichtlich der Progredienz einer diabetischen Nephropathie. Typ-1-Diabetiker haben oft ein erhöhtes austauschbares Körpernatrium, welches bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie eine positive Korrelation mit der Höhe des Blutdruckniveaus zu haben scheint. Denkbar ist daher, dass bei dieser Patientengruppe durch eine restriktive Kochsalzzufuhr über eine Reduktion der Natriumretention eine blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden kann.

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen einer Kochsalzrestriktion auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen bei 16 Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und arterieller Hypertonie untersucht. Die Arbeit ist Teil einer prospektiven, kontrollierten und doppelblind angelegten Studie, die den Effekt einer kochsalzarmen Diät auf das Blutdruckverhalten als primäre Zielgröße und den Effekt einer kochsalzarmen Diät auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen als sekundäre Zielparameter untersucht hat. Die Interventionsgruppe erhielt über vier Wochen eine tägliche Kochsalzzufuhr von 90 mmol und die Kontrollgruppe über vier Wochen eine tägliche Kochsalzzufuhr von 190 mmol. Jeweils zu Beginn und am Ende der vierwöchigen Studienphase wurden das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen untersucht, und die Werte beider Gruppen miteinander verglichen. Es zeigte sich keine statistisch relevante Korrelation zwischen Kochsalzzufuhr und austauschbarem Körpernatrium respektive Blutvolumen. Auch in der übergeordneten Studie wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kochsalzzufuhr und Blutdruckverhalten gefunden. Durch die Kochsalzrestriktion konnte keine klinisch relevante Blutdrucksenkung induziert werden.

Somit scheint eine Kochsalzrestriktion bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie und milder arterieller Hypertonie weder einen Einfluss auf das austauschbare Körpernatrium und das Blutvolumen noch einen klinisch relevanten antihypertensiven Effekt zu haben.