

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Ist hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft verantwortlich für eine veränderte Nierenmorphologie beim Fetus?

Koleganova N, Piecha G, Ritz E

Gross ML

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2009; 13

(3), 12-16

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Ist hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft verantwortlich für eine veränderte Nierenmorphologie beim Fetus?

N. Koleganova¹, G. Piecha^{2,3}, E. Ritz², M. L. Gross¹

Kurzfassung: Während einer normalen Schwangerschaft steigen Plasmavolumen, Plasma-Renin-Aktivität (PRA), Plasma-Angiotensin-II- und Aldosteron-Spiegel an. Paradoxe Weise sinkt der arterielle Blutdruck deutlich ab.

Die Präeklampsie ist gekennzeichnet durch mütterliche Hypertonie, Proteinurie, Verminderung des Blutvolumens sowie veränderte Aktivität des RAAS. Das Auftreten einer Präeklampsie wird in experimentellen Studien durch hohe Salzzufuhr gesteigert.

Hohe Salzzufuhr stimuliert die Freisetzung kardiotonischer Steroide, welche im Tierexperiment zur Entwicklung der Präeklampsie beitragen. Antikörper, welche die kardiotonischen Steroide neutralisieren, führen zur Senkung des arteriellen Blutdrucks bei Schwangeren mit Präeklampsie ebenso wie bei experimenteller Präeklampsie.

Niedriges Geburtsgewicht ist assoziiert mit niedriger Nephronenzahl und Hypertonie im Erwachsenenalter. Experimentelle Studien zeigten,

dass hohe Salzzufuhr in der Schwangerschaft unabhängig vom Geburtsgewicht zu erniedrigter Nephronenzahl und späterem Auftreten einer Hypertonie führt.

Ob fetale Programmierung durch verminderte plazentare Durchblutung infolge von Vasokonstriktion durch hohe Spiegel kardiotonischer Steroide oder nach transplazentarem Übertritt durch direkte Effekte kardiotonischer Steroide auf fetale Organogenese vermittelt wird, ist gegenwärtig noch unklar.

Abstract: Is High Salt Intake in Pregnancy Responsible for Altered Kidney Morphology in the Offspring? During normal pregnancy there is an increase in plasma volume, plasma renin activity as well as plasma levels of angiotensin II and aldosterone. Paradoxically, arterial blood pressure is significantly lower. Preeclampsia is characterized by maternal hypertension, proteinuria as well as reduction of plasma volume

and variable RAAS activity. Recent experimental findings suggest that the risk of preeclampsia may be increased by high salt intake.

Cardiotonic steroids are stimulated by high salt intake and are thought to contribute to the development of preeclampsia. Antibodies neutralizing cardiotonic steroids lower blood pressure in human and experimental preeclampsia.

Low birth-weight is associated with hypertension in adults and is mediated by a lower nephron number. Experimental studies show that high salt intake in pregnancy also causes low nephron numbers and hypertension in the offspring at an adult age independent of birth-weight.

Whether faulty fetal programming is mediated through changes in placental circulation (vasoconstriction due to high levels of cardiotonic steroids) or results from transplacental passage and a direct effect of cardiotonic steroids on fetal organ development remains unclear. **J Hyperton 2009; 13 (3): 12–6.**

■ Kochsalz und Präeklampsie

Während einer normalen Schwangerschaft steigt das Plasmavolumen ab der 6. Schwangerschaftswoche bis zur 30. Schwangerschaftswoche progressiv um etwa 40 % an. Es stabilisiert sich anschließend auf einem Niveau, welches bis zum Zeitpunkt der Geburt aufrechterhalten wird [1]. Sowohl Plasma-Renin-Aktivität (PRA), Plasma-Angiotensin-II- und Aldosteron-Spiegel steigen während der Schwangerschaft an [2]. Beim Menschen sind PRA und Aldosteron bereits in der 8. Schwangerschaftswoche gegenüber den Ausgangswerten erhöht und steigen kontinuierlich bis zum Ende der Schwangerschaft an [3]. Trotz erhöhtem Plasmavolumen und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) geht eine normale Schwangerschaft paradoxe Weise sowohl beim Menschen [4] als auch bei Versuchstieren [5] mit einer deutlichen Absenkung des arteriellen Blutdrucks einher.

10 % alle Schwangerschaften sind durch ein breites Spektrum hypertensiver Krankheiten kompliziert: Präeklampsie, Eklampsie und chronische schwangerschaftsassozierte Hypertonie [6]. Präeklampsie tritt in 3–5 % der Schwangerschaften nach 20 Wochen auf. Im Vergleich zur normalen Schwanger-

schaft ist die Präeklampsie mit Proteinurie durch mütterliche Hypertonie, Verminderung des Blutvolumens sowie reduzierte Aktivität des RAAS gekennzeichnet [7]. Präeklampsie und Eklampsie sind für 20 % der mütterlichen Todesfälle verantwortlich [8]. Darüber hinaus ist schwangerschaftsassozierte Hypertonie im weiteren Leben mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

Es ist gegenwärtig unklar, ob das Auftreten der Präeklampsie durch höhere Salzzufuhr vermindert oder gesteigert wird [9]. Zumindest im Tierexperiment verhindert hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft bei Ratten [10, 11] und Kaninchen [12] den physiologischen Abfall des Blutdrucks während der Schwangerschaft.

Fütterungsexperimente an nicht-schwangeren Primaten [13, 14] und klinische Studien [15, 16] belegten, dass Salzzufuhr Blutdruck und Zielorganschäden beeinflusst [17]. Hohe Salzzufuhr führt beim Versuchstier zu kardialer Fibrose und Gefäßschäden [18, 19], wobei die Zielorganschädigung teilweise blutdruckunabhängig erfolgt. Als ein Pathomechanismus wurde in neuerer Zeit die durch Salzzufuhr bewirkte Freisetzung endogener kardiotonischer Steroide belegt [20]. Kardiotonische Steroide hemmen bei Konzentrationen oberhalb des nanomolaren Bereichs die Natrium-Kalium-ATPase. Sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren wurden im Plasma und im Urin während der Schwangerschaft Ouabain und Marinobufagenin nachgewiesen [21]. Inkubationsexperimente in vitro mit markierten Vorläufersubstanzen belegten, dass es sich bei den in Plasma und Urin nachgewiese-

Aus dem ¹Institut für Pathologie und der ²Abteilung für Innere Medizin, Universität Heidelberg, Deutschland, und der ³Abteilung für Nephrologie, Endokrinologie und Metabolische Erkrankungen, Medizinische Universität Silesia, Katowice, Polen

Korrespondenzadresse: Dr. med. Nadezda Koleganova, Institut für Pathologie Universität, Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 220/221; E-Mail: nad_ko@gmx.de

nen Substanzen um Produkte der *De-novo*-Synthese und nicht um die Folge einer Kontamination durch kardiotonische Steroide in Nahrungsmitteln handelt. Die Freisetzung kardiotoner Steroide wird durch Salzzufuhr stimuliert; sie führt zur kurzfristigen Erhöhung von endogenem Ouabain, die von einer langfristigen Erhöhung von Marinobufagenin gefolgt ist [22, 23]. Bei normotensiven Ratten steigt der Marinobufagenin-Spiegel im Plasma bei Salzbelastung an [24–26]. Erhöhte Marinobufagenin-Spiegel wurden beim Menschen auch bei Blutvolumenexpansion [27], Präeklampsie [28] sowie bei Niereninsuffizienz und primärem Hyperaldosteronismus nachgewiesen [29, 30]. Konzentrationen von Marinobufagenin, die dem Plasmaspiegel *in vivo* entsprechen, führen an isolierten Lungen-Nabelschnur-Arterien zu Gefäßkonstriktion [28, 31]. Marinobufagenin hemmt vorzugsweise die α -1 Na^+ , K^+ -ATPase in der Aorta und im Nierenmark [23, 32]. Wird Marinobufagenin durch neutralisierende Antikörper gehemmt, werden bei Dahl-Ratten („salt sensitive“) Blutdruckanstieg und Natriumretention abgeschwächt [23, 32].

Die Erhöhung der Spiegel kardiotonischer Steroide während einer Schwangerschaft wurde erstmals von Graves [33, 34] belegt. Er stellte die Hypothese auf, dass kardiotope Steroide eine pathogenetische Rolle bei der Präeklampsie spielen. Bei Präeklampsie höheren Schweregrades wurde eine 4–8-fache Erhöhung der endogenen Ouabain- und Marinobufagenin-Spiegel nachgewiesen [28]. Bei weniger schwer ausgeprägter Präeklampsie waren erhöhte Marinobufagenin-Spiegel begleitet von einer Hemmung der erythrozytären Na^+ - K^+ -ATPase; interessanterweise war in diesem Stadium der Ouabain-Spiegel nicht signifikant erhöht.

Die Frage, ob die erhöhten Spiegel kardiotoner Steroide eine Rolle bei der Blutdruckerhöhung spielen, wurde in einer kleinen klinischen Studie an 15 Patientinnen mit Präeklampsie untersucht. Die Gabe des Anti-Digoxin-Antikörpers Digibind [35, 36] führte zur Senkung des Blutdrucks, was wahrscheinlich durch die Kreuzreaktion des Antikörpers mit endogenen kardiotonischen Steroiden zu erklären ist.

An schwangeren Ratten wurde gezeigt, dass erhöhte Salzzufuhr im Trinkwasser (1,8 % NaCl) vom 14.–20. Tag der Schwangerschaft zur Erhöhung des Marinobufagenin-, nicht jedoch des Ouabain-Spiegels im Plasma führt. Dies war begleitet von Blutdruckerhöhung, Proteinurie des Muttertiers und von vermindertem Gewicht und Körperlänge der Feten sowie verminderter Fetenzahl [37]. Ein neutralisierender Anti-Marinobufagenin-Antikörper senkte den Blutdruck um 28 mmHg ab [37]. Bei schwangeren Ratten mit Doca-Salz-Hypertonie wurde an Uterusarterien eine gesteigerte Vaso-konstriktion durch Marinobufagenin belegt. Der neutralisierende Anti-Marinobufagenin-Antikörper senkte bei diesen Tieren den Blutdruck [38].

Neben der Hemmwirkung endogener kardiotoner Steroide spielt möglicherweise auch die hohe Kochsalzzufuhr direkt durch erhöhte Produktion von Sauerstoffradikalen („reactive oxygen species“ [ROS]) eine Rolle bei der salzinduzierten Hypertonie [39]. Bei schwangeren Ratten kommt es unter hoher Kochsalzzufuhr zur gesteigerten Produktion von ROS [40], was die Aktivität renaler Na^+ - K^+ -ATPase hemmt [41].

■ Pränatale Programmierung: Spielt Kochsalz eine Rolle?

Barker [42] stellte vor einigen Jahren die Hypothese auf, dass intrauterine Mangelentwicklung und erniedrigtes Geburtsgewicht postnatal zur Blutdruckerhöhung sowie zur Erhöhung des kardiovaskulären und renalen Risikos führt [42]. Zumindest bei Menschen europäischer Abstammung [43, 44] findet sich bei essenzieller Hypertonie eine verminderte Anzahl von Nephronen („nephron underdosing“). Eine verminderte Nephronenzahl wird auch bei Neugeborenen mit niedrigerem Geburtsgewicht gefunden [45], die kausale Kette „niederes Geburtsgewicht – verminderte Nephronenzahl – postnatale Hypertonie“ wurde in mehreren Tiermodellen belegt, wie verminderte mütterliche Proteinzufuhr [46, 47], Hyperglykämie [48], Hyperinsulinämie [49], vermehrte Kortikosteroid-Wirkung [50]. Der Blutdruckanstieg erfolgt früh bereits im ersten Lebensjahr. Lurbe fand, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht zum Zeitpunkt der Geburt einen niedrigeren Blutdruck haben; bereits am Ende des ersten Lebensjahres jedoch überholt ihr Blutdruck den der Kinder in der höchsten Geburtsgewichts-Quartile.

Der Pathomechanismus, der zu gestörter pränataler Programmierung führt, besteht nach Barker [51] darin, dass sich bei vorgegebenem Genotyp abhängig von Faktoren der intrauterinen Umgebung unterschiedliche Phänotypen entwickeln. Die hierbei beteiligten molekularen Mechanismen wurden zum Teil bereits aufgeklärt. Vorwiegend wird die Effektivität der Transkription durch Methylierung von DNA und Acetylierung/Desacetylierung von Histonen beeinflusst [52, 53]. Eine derartige epigenetische Modifikation wurde auch bei Primaten durch Veränderung der Diät schwangerer Primatenmütter von Aaghaad-Tillery gezeigt [54].

Rostand [55] hatte beim Vergleich von Kaukasoiden (Weißen) und Afro-Amerikanern gezeigt, dass bei Kaukasoiden niederes Geburtsgewicht mit erhöhtem Blutdruck im postnatalen Alter einhergeht. Hingegen lässt sich dieser Zusammenhang bei Afro-Amerikanern nicht nachweisen. Interessanterweise wird eine niedrige Nephronenzahl bei Kaukasoiden [43], nicht jedoch bei Afro-Amerikanern [56] mit primärer Hypertonie gefunden.

Das Hochdruckrisiko von Individuen mit niedrigem Geburtsgewicht wird noch gesteigert durch die Tatsache, dass niederes Geburtsgewicht auch prädisponiert zu rascher Gewichtszunahme („catch-up growth“), peripherer Insulinresistenz und Entwicklung eines Typ-2-Diabetes [57].

Der Befund, dass eine geringe Nephronenzahl mit der Entwicklung einer Hypertonie korreliert ist, wirft die Frage auf, ob auch im Erwachsenenalter eine einseitige Nephrektomie, wie zum Beispiel bei Nierenspendern, das Hypertonierisiko erhöht. Der Blutdruck ist bei Individuen mit traumatischem Nierenverlust oder Nierenspendern nicht [58] oder nur minimal [59] erhöht. Ganz im Gegensatz hierzu ist bei Individuen mit einseitiger Nierenagenesie das Risiko von Hypertonie und Nierenerkrankungen erheblich erhöht [60].

■ Pränatale Programmierung und Salz-sensitivität des Blutdrucks

Die Abkömmlinge schwangerer Ratten, welche auf einer Diät mit hohem Kochsalzgehalt gehalten wurden, zeigten eine erhöhte Blutdruckantwort auf Stress [61] oder sogar Erhöhung des Ruheblutdrucks [62]. Gesteigerte Kochsalzsensitivität ist ein Merkmal renaler Hypertonie [63]; es ist daher bemerkenswert, dass De Boer [64] auch beim Menschen eine signifikante Beziehung zwischen Salzsensitivität des Blutdrucks im Erwachsenenalter und Geburtsgewicht fand. Dies steht in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden, dass bei Tieren mit niedriger Nephronenzahl der Blutdruck postnatal progredient kochsalzsensitiv wird [65, 66].

■ Mütterliche Salzzufuhr und fetale Programmierung

Australische Untersucher hatten bei Schafen gezeigt, dass hohe Salzzufuhr ab dem 122. Tag der Schwangerschaft, d. h. dem Zeitpunkt der fetalen Nephronenbildung, zur Verminderung der fetalen Nephronenzahl führt [67]. Bei Ratten führt hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft bei den Abkömmlingen postnatal zu erniedrigtem Körpergewicht, höherem Blutdruck und erhöhten Angiotensin-II-Spiegeln in der Niere [68]. Außerdem zeigen derartige Abkömmlinge eine erhöhte Albuminurie und Erniedrigung der GFR („glomerular filtration rate“) [69]. Während der neonatalen Periode findet sich an den Nieren der Abkömmlinge schwangerer Ratten, die erhöhter Salzzufuhr ausgesetzt waren, eine Erniedrigung von α -smooth-muscle actin, Fibronectin, PCNA („proliferating cell nuclear antigen“) und Angiotensin II im Nierenkortex.

Paradoxerweise führt auch eine stark erniedrigte Salzzufuhr in der Schwangerschaft zu verzögerter intrauteriner Entwicklung, postnataler Hypertonie, erhöhter Aktivität des Renin-Systems sowie Adipositas [70, 71].

■ Pränatale Programmierung und renales Risiko

Verzögerte und gestörte fetale Entwicklung erhöhen das Risiko von Nierenschädigung respektive Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter. Painter untersuchte Nachkommen von Müttern, die am Ende des 2. Weltkriegs in Holland extremer Unterernährung („Hungerwinter“) ausgesetzt waren. Bei den Nachkommen war im Erwachsenenalter das Albuminurierisiko mehr als doppelt so hoch, wenn die Mütter im 2. Trimenon dieser Hungerperiode ausgesetzt waren [72]. Dem entspricht auch der Befund von Keijzer-Veen, dass Individuen mit erniedrigtem Geburtsgewicht im Alter von 19 Jahren eine signifikant gesteigerte Albuminausscheidung aufweisen [73]. Ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem Geburtsgewicht und Albuminurie im Erwachsenenalter wurde auch von australischen Autoren gezeigt [74].

Das Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung im Erwachsenenalter ist bei Individuen mit anamnestisch erniedrigtem Geburtsgewicht signifikant erhöht [75, 76]. Besonders beeindruckend sind die Daten des norwegischen Registers: Männer in der niedrigsten Dezile des Geburtsgewichts hatten ein 50 %

höheres Risiko, bis zum 30. Lebensjahr bereits eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei (prämenopausalen) Frauen (mit bekannt niedrigerem renalen Risiko) war dies nicht signifikant [77]. Das renale Risiko wird wahrscheinlich noch dadurch aggraviert, dass das erniedrigte Nierenvolumen bei Neugeborenen mit niedrigerem Geburtsgewicht auch während der weiteren Entwicklung erniedrigt bleibt [78].

Faktoren, die während einer Schwangerschaft aktiv sind, beeinflussen fetale Entwicklung und Krankheiten in Erwachsenenalter. Die genauen Mechanismen, die darunter liegen, sind noch nicht gesichert. Erhöhte mütterliche Kochsalzzufuhr steigert den Spiegel der kardiotonischen Steroide; das könnte direkt oder indirekt die Nephronenzahl bei den Nachkommen einschränken, was das spätere Hypertonierisiko erhöht (Tab. 1).

Zu hohe Kochsalzzufuhr sollte in der Schwangerschaft vermieden werden. Bei Präeklampsie schlagen die Experten 2,4 g/Tag Natriumzufuhr vor. Es wäre vorteilhaft, diese Empfehlung auf alle Schwangeren auszudehnen.

■ Klinische Relevanz

Trotz einer Fülle tierexperimenteller Daten liegen nur spärliche Beobachtungen am Menschen vor. Allerdings wurde eine Beziehung z. B. zwischen Geburtsgewicht und Salzsensitivität gefunden [79], was nahelegt, dass im Prinzip die oben geschilderten Mechanismen des „fetal programming“ auch beim Menschen eine Rolle spielen könnten. Extreme Salzbeschränkung ist aufgrund tierexperimenteller Daten sicher wegen der Spätfolgen bei den Abkömmlingen unerwünscht [71]. Es erscheint daher sinnvoll, sich an die Empfehlung der Leitlinien für Hypertonie zu halten [80]: eine empfohlene Salzzufuhr von etwa 6 g/Tag ist auch bei Schwangerschaft bis zum Vorliegen definitiver Daten ein sinnvoller Kompromiss.

Tabelle 1: Potenzielle Rolle erhöhter Kochsalzzufuhr auf die fetale Programmierung

1. Eine erhöhte Kochsalzaufnahme führt zu einem Anstieg der kardiotonischen Steroide.
2. Durch die Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase kommt es zur Gefäßkonstriktion und Natriumretention und in der Folge zu einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie.
3. Bei hypertensiven Frauen ist die Perfusion der Plazenta vermindert, was zu einem niedrigeren Geburtsgewicht und einer niedrigen Anzahl von Nephronen führt.
4. Alternativ könnten die kardiotonischen Steroide durch die Signalkaskade der Na^+/K^+ -ATPase die Genexpression beeinflussen und direkt die Nephronenzahl senken.
5. Dies könnte eine erniedrigte Nephronenzahl und Hypertonieentstehung in der nächsten Generation erklären.

■ Relevanz für die Praxis

Im Tierexperiment führt hohe Salzzufuhr während der Schwangerschaft zu gestörter fetaler Organogenese mit nachfolgender Hypertonie.

Wenngleich Daten am Menschen noch ausstehen, ist es vor diesem Hintergrund vernünftig, sich auch bei Schwangeren an eine Leitlinien-gerechte Empfehlung einer Salzzufuhr von 6 g/Tag zu halten.

Literatur:

1. Duvекот JJ, Peeters LL. Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 830–9.
2. Sullivan CA, Martin JN Jr. Sodium and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 558–73.
3. Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Letcher RL, Romney BM, Von Oeyon P, Papera S, Sealey JE, Laragh JH. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 97–104.
4. Moutquin JM, Bilodeau R, Raynault P, Amyot G, Blair JF, Labelle L, Rainville C, Gagnon L. [Prospective study of arterial pressure during pregnancy. Prediction of hypertensive complications]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1982; 11: 833–7.
5. St-Louis J, Massicotte G. Chronic decrease of blood pressure by rat relaxin in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1985; 37: 1351–7.
6. Wagner SJ, Barac S, Garovic VD. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 560–6.
7. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159–67.
8. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22.
9. Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001687.
10. Barron WM. Volume homeostasis during pregnancy in the rat. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 296–302.
11. Beauséjour A, Auger K, St-Louis J, Brochu M. High-sodium intake prevents pregnancy-induced decrease of blood pressure in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H375–H383.
12. Lee MI, Hobel CJ, Todd HM, Oakes GK. Dietary sodium manipulation and vascular responsiveness during pregnancy in the rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 930–4.
13. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A, Moisson P, Pingard AM, Shade R, Carey D, Ardaillou R, Paillard F, Chapman J, Thillet J, Michel JB. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med* 1995; 1: 1009–16.
14. Elliott P, Walker LL, Little MP, Blair-West JR, Shade RE, Lee DR, Rouquet P, Leroy E, Jeunemaitre X, Ardaillou R, Paillard F, Meneton P, Denton DA. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations. *Circulation* 2007; 116: 1563–8.
15. Melander O, von Wövern F, Frandsen E, Burri P, Willsteén G, Aurell M, Hulthén UL. Moderate salt restriction effectively lowers blood pressure and degree of salt sensitivity is related to baseline concentration of renin and N-terminal atrial natriuretic peptide in plasma. *J Hypertens* 2007; 25: 619–27.
16. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
17. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093–9.
18. Matavelli LC, Zhou X, Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H814–H819.
19. Varagic J, Frohlich ED, Díez J, Susic D, Ahn J, González A, López B. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamics, and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1503–H1509.
20. Schoner W, Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C509–C536.
21. Bagrov AY, Shapiro JL. Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 378–92.
22. Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Endogenous Na,K pump ligands are differentially regulated during acute NaCl loading of Dahl rats. *Circulation* 2000; 102: 3009–14.
23. Fedorova OV, Talan MI, Agalakova NI, Lakatta EG, Bagrov AY. Endogenous ligand of alpha(1) sodium pump, marinobufagenin, is a novel mediator of sodium chloride-dependent hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1122–7.
24. Fedorova OV, Anderson DE, Lakatta EG, Bagrov AY. Interaction of NaCl and behavioral stress on endogenous sodium pump ligands in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R352–R358.
25. Fedorova OV, Doris PA, Bagrov AY. Endogenous marinobufagenin-like factor in acute plasma volume expansion. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20: 581–91.
26. Periyasamy SM, Liu J, Tanta F, Kabak B, Wakefield B, Malhotra D, Kennedy DJ, Nadoor A, Fedorova OV, Gunning W, Xie Z, Bagrov AY, Shapiro JL. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K-ATPase in proximal tubule cells. *Kidney Int* 2005; 67: 1868–77.
27. Bagrov AY, Fedorova OV, Austin-Lane JL, Dmitrieva RI, Anderson DE. Endogenous marinobufagenin-like immunoreactive factor and Na⁺, K⁺ ATPase inhibition during voluntary hypoventilation. *Hypertension* 1995; 26: 781–8.
28. Lopatin DA, Ailamazan EK, Dmitrieva RI, Shpen VM, Fedorova OV, Doris PA, Bagrov AY. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens* 1999; 17: 1179–87.
29. Fridman AI, Matveev SA, Agalakova NI, Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Marinobufagenin, an endogenous ligand of alpha-1 sodium pump, is a marker of congestive heart failure severity. *J Hypertens* 2002; 20: 1189–94.
30. Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND, Bagrov AY, Fedorova OV. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain, and hypertension-associated protein in various disease

- states. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20: 617–27.
31. Bagrov AY, Dmitrieva RI, Fedorova OV, Kazakov GP, Roukoyatkina NI, Shpen VM. Endogenous marinobufagenin-like immunoreactive substance. A possible endogenous Na, K-ATPase inhibitor with vasoconstrictor activity. *Am J Hypertens* 1996; 9: 982–90.
32. Fedorova OV, Bagrov AY. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin: evidence of interaction with different alpha-subunit isoforms. *Am J Hypertens* 1997; 10: 929–35.
33. Graves SW. The possible role of digitallike factors in pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 184–186.
34. Graves SW, Valdes R Jr, Brown BA, Knight AB, Craig HR. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 748–51.
35. Adair CD, Buckalew V, Taylor K, Ernest JM, Frye AH, Evans C, Verille JC. Elevated endoxin-like factor complicating a multifetal second trimester pregnancy: treatment with digoxin-binding immunoglobulin. *Am J Nephrol* 1996; 16: 529–31.
36. Goodlin RC. Antidigoxin antibodies in eclampsia. *N Engl J Med* 1988; 318: 518–9.
37. Fedorova OV, Kolodni NI, Agalakova NI, Namikas AR, Bzhelyansky A, St-Louis J, Lakatta EG, Bagrov AY. Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake. *J Hypertens* 2005; 23: 835–42.
38. Vu HV, Ianosi-Irimie MR, Pridjian CA, Whitbred JM, Durst JM, Bagrov AY, Fedorova OV, Pridjian G, Puschett JB. Involvement of marinobufagenin in a rat model of human preeclampsia. *Am J Nephrol* 2005; 25: 520–8.
39. Aviv A. Salt consumption, reactive oxygen species and cardiovascular ageing: a hypothetical link. *J Hypertens* 2002; 20: 555–9.
40. Beauséjour A, Houde V, Bibeau K, Gaudet R, St-Louis J, Brochu M. Renal and cardiac oxidative/nitrosative stress in salt-loaded pregnant rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R1657–R1665.
41. Seven I, Turkozkan N, Cimen B. The effects of nitric oxide synthesis on the Na⁺, K⁺-ATPase activity in guinea pig kidney exposed to lipopolysaccharides. *Mol Cell Biochem* 2005; 271: 107–12.
42. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171–4.
43. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–8.
44. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2557–64.
45. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58: 770–3.
46. Langley-Evans SC, Welham SJ, Jackson AA. Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 1999; 64: 965–74.
47. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001; 49: 460–7.
48. Amri K, Freund N, Van Huyen JP, Merlet-Bénichou C, Lelièvre-Pégorier M. Altered nephrogenesis due to maternal diabetes is associated with increased expression of IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in the fetal kidney. *Diabetes* 2001; 50: 1069–75.
49. Burszty M, Gross ML, Goltser-Dubner T, Koleganova N, Birman T, Smith Y, Ariel I. Adult hypertension in intrauterine growth-restricted offspring of hyperinsulinemic rats: evidence of subtle renal damage. *Hypertension* 2006; 48: 717–23.
50. Woods LL, Weeks DA. Prenatal programming of adult blood pressure: role of maternal corticosteroids. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R955–R962.
51. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 700–7.
52. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61–73.
53. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest* 2008; 118: 2316–24.
54. Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, Lane RH. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol* 2008; 41: 91–102.
55. Rostand SG, Cliver SP, Goldenberg RL. Racial disparities in the association of foetal growth retardation to childhood blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1592–7.
56. Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, Hoy WE. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int* 2006; 69: 671–8.
57. Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6: 241–7.
58. Fehrman-Ekholm I, Dunér F, Brink B, Tydén G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001; 72: 444–9.
59. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, Rosas-Arellano MP, Housawi A, Garg AX. Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145: 185–96.
60. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET Jr, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA. Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 412–6.
61. Porter JP, King SH, Honeycutt AD. Prenatal high-salt diet in the Sprague-Dawley rat programs blood pressure and heart rate hyperresponsiveness to stress in adult female offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R334–R342.
62. Vidonho AF Jr, da Silva AA, Catanozi S, Rocha JC, Beutel A, Carillo BA, Furukawa LN, Campos RR, de Toledo Bergamaschi CM, Carpinelli AR, Quintão EC, Dolnikoff MS, Heimann JC. Perinatal salt restriction: a new pathway to programming insulin resistance and dyslipidemia in adult wistar rats. *Pediatr Res* 2004; 56: 842–8.
63. Guyton AC. Blood pressure control – special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813–6.
64. de Boer MP, Ijzerman RG, de Jongh RT, Eringa CE, Stehouwer CD, Smulders YM, Serné EH. Birth weight relates to salt sensitivity of blood pressure in healthy adults. *Hypertension* 2008; 51: 928–32.
65. Moritz KM, Wintour EM, Dodic M. Fetal uninephrectomy leads to postnatal hypertension and compromised renal function. *Hypertension* 2002; 39: 1071–6.
66. Sanders MW, Fazzi GE, Janssen GM, Blanco CE, De Mey JG. High sodium intake increases blood pressure and alters renal function in intrauterine growth-retarded rats. *Hypertension* 2005; 46: 71–5.
67. Boyce AC, Gibson KJ, Thomson CL, Lumbers ER. Interactions between maternal subtotal nephrectomy and salt: effects on renal function and the composition of plasma in the late gestation sheep fetus. *Exp Physiol* 2008; 93: 262–70.
68. da Silva AA, de Noronha IL, de Oliveira IB, Malheiros DM, Heimann JC. Renin-angiotensin system function and blood pressure in adult rats after perinatal salt overload. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003; 13: 133–9.
69. Marin EC, Balbi AP, Francescato HD, Alves da Silva CG, Costa RS, Coimbra TM. Renal structure and function evaluation of rats from dams that received increased sodium intake during pregnancy and lactation submitted or not to 5/6 nephrectomy. *Ren Fail* 2008; 30: 547–55.
70. Battista MC, Oligny LL, St-Louis J, Brochu M. Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E124–E131.
71. Lopes KL, Furukawa LN, de Oliveira IB, Dolnikoff MS, Heimann JC. Perinatal salt restriction: a new pathway to programming adiposity indices in adult female Wistar rats. *Life Sci* 2008; 82: 728–32.
72. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, Bossuyt PM, Krediet RT, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 189–94.
73. Keizer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, Frölich M, van der Heijden BJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2762–8.
74. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int* 1999; 56: 1072–7.
75. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE. Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001; 3: 29–31.
76. Li S, Chen SC, Shlipak M, Bakris G, McCullough PA, Sowers J, Stevens L, Jurkovic Z, McFarlane S, Norris K, Vassalotti J, Klag MJ, Brown WW, Narva A, Calhoun D, Johnson B, Obialo C, Whaley-Connell A, Becker B, Collins AJ; Kidney Early Evaluation Program Investigators. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int* 2008; 73: 637–42.
77. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 151–7.
78. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, Main KM. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005; 68: 731–40.
79. Simonetti GD, Raio L, Surbek D, Nelle M, Frey FJ, Mohaupt MG. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 2008; 52: 625–30.
80. Mancía G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751–62.

Dr. med. Nadezda Koleganova

Geboren 1977. 1994–2001 Medizinstudium in Aschabat, Turkmenistan. 2003–2004 Gastärztin an der TU München, Institut für Pathologie. 2004–2008 Stipendiatin, Gastärztin an der Universität Heidelberg, Institut für Pathologie, Promotion in Heidelberg 2008. Seit 2008 wissenschaftliche Assistenzärztin in der Gewebekbank NCT DKFZ am Institut für Pathologie der Universität Heidelberg.

Schwerpunkte: Fetale Programmierung, Angiogenese und Progression von Nierenerkrankungen, extraossäre Kalzifizierungen bei Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Risikofaktoren.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)