

Natriüretik Hormon ve Hipertansiyon

Şule OKTAY

Tuzun hipertansiyonla ilişkisi hemen hemen herkes tarafından kabul edilmektedir. Ancak bu ilişkinin mekanizması açık değildir. Son yıllarda elde edilen deliller bu bilinmezi çözmeye yardım etmektedir. Bu çalışmalar, idrarla sodyum itrahını artırdığı için "natriüretik hormon" adı verilen endojen maddenin, diyetteki aşırı tuz ve hipertansiyon (en azından bazı tipleri) arasındaki bağlantıyı açıklayabileceğini vurgulamaktadır.

İlk bakışta sodyum itrahını artıran bir maddenin kan basıncının artması yönünde etki göstermesi paradoks gibi görünmektedir; sodyum ile birlikte su kaybı da artacağından sonuçta kan basıncını düşürücü yönde etki beklenir. Ancak natriüretik hormon, natriüretik etkisini $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ inhibisyonu aracılığıyla sodyumun tubuluslardan aktif reabsorbsiyonunu azaltarak göstermektedir. Öte yandan bu hormon diğer hücrelerde (örn. kalp kası hücreleri, damar düz kası hücreleri) de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ inhibisyonuna neden olmaktadır; diğer bir deyişle endojen dijital benzeri bir maddedir. Bu yazıda ayrıntılarından söz edileceği gibi, bu madde natriüretik etkisinin yanısıra, kan basıncı artışına da yol açmaktadır.

Kanda hipertansiyonun gelişmesinde rol oynayan ve noradrenalin, anjiyotensin II gibi bilinen endojen maddelerden farklı bir maddenin varlığı ile ilgili deliller yıllar önce elde edilmiştir. Örneğin Lewis, K. Dahi ve arkadaşları (1) 1969 yılında sıçanlarda tuza hassas hipertansiyondan natriüretik bir maddenin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşler, ancak bu durum paradoks gibi görüldüğü için çalışmalarını o yönde sürdürmemişlerdir. Bu tanımlanmamış maddenin natriüretik hormon olması olasılığı 9-10 yıl kadar önce ortaya atılmıştır.

Bu yazıda natriüretik hormon ile ilgili genel bilgiler özetlendikten sonra hipertansiyon fizyopatolojisindeki olası yeri incelenecektir.

*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara

NATRIÜRETİK HORMON

Bu hormon ile ilgili ilk çalışmalar kan volümü fazlalığı olan insan ve deney hayvanlarında yapılmıştır (2,5). Bu çalışmaların sonuçlarına göre volüm fazlalığı oluşturulan deney hayvanının plazması natriüretik özellikler göstermektedir. Nefrektomi ve akut adrenalektomi bu etkiyi değiştirmemektedir. Bu natriüretik etki glomerül filtrasyon hızından etkilenmemektedir ve büyük ölçüde tübüler reabsorbsiyonda azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir.

Vücut sıvılarının hacmi arttığı zaman plazma, natriüretik özelliğin yanısıra sodyum transportunu ve $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ inhibe etme kapasitesi de kazanmaktadır (6,9). Plazma ve idrardan ekstrakte edilen bu natriüretik maddenin yüksek sodyum diyetiyle beslenen insanlarda 25 kez daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (10,11). Nefrona etkili olduğu bilinen pek çok madde, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ inhibe etme ve bunun diğer bir göstergesi olarak glukoz-6-fosfat dehidrogenazı (G6PD) stimüle etme yönünden natriüretik hormon ile karşılaştırılmış ve yalnızca ouabain ve sıçan hipotalamus ekstraktlarıyla benzer etki örneği elde edilmiştir (12). Ayrıca volüm fazlalığı oluşturulan köpeklerin plazmasından izole edilen $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ inhibitörü maddenin spesifik digoksin antikorlarına karşı digoksinle yarışmaya girdiği gösterilmiştir (9). Bunlar ve daha başka çalışmalar üriner sodyum itrahının dolaşımında bulunan endojen dijital benzeri bir madde tarafından kontrol edildiğini düşündürmüştür. Söz konusu madde bugün literatürde natriüretik hormon veya endojen dijital benzeri madde olarak anılmaktadır.

Plazma ve idrarda bulunan natriüretik madde veya maddelerin kimyasal özelliklerini aydınlatmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sonuçlar çelişkilidir. Biri büyük molekül (M.A. > 30.000), diğeri küçük molekül (M.A. < 1000) olmak üzere iki aktif madde gösterilmiştir. Büyük molekül madde ile ilgi-

li az sayıda çalışma vardır ve bunun değerinin prekürsörü olduğu ileri sürülmektedir (13, 14). Küçük moleküllü maddenin ise asidik bir peptid olduğunu bildirenlerin (9,15,17) yanısıra peptid yapısında olmayan bazik bir madde olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır (18,23).

Natriüretik hormonun kaynağı kesin olarak bilinmemektedir; böbrek, adrenal gland, tiroid, paratiroid ve hipoizden kaynaklanmadığı gösterilmiştir (4, 24). Çeşitli türlerin atriyumlarından izole edilen atriyal natriüretik faktörün ise natriüretik hormondan farklı olarak $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ ı inhibe etmediği, ayrıca vazodilatatör bir madde olduğu bulunmuştur (25, 26). Bu konuda yapılan çalışmaların pek çoğu natriüretik hormonun beyin, özellikle de hipotalamus kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (12, 21, 23, 27, 28).

Kan hacmini, dolayısıyla natriüretik hormon sekresyonunu kontrol eden aferent kollardan biri intratorasik kan hacmi, özellikle de sol atriyum basıncıdır. Oturur pozisyonda suya daldırılan kişilerde, total kan hacmi artmaksızın intratorasik kan hacmi artmaktadır (29). Bu kişilerde idrarla sodyum itrahında ve düşük molekül ağırlıklı natriüretik madde miktarında artış olduğu gösterilmiştir (30, 31). Kaczmarczyk ve arkadaşları (32) da uyanık köpeklerde reversibl mitral stenoz oluşturduklarında tübüler reabsorpsiyonda azalmaya bağlı olarak üriner sodyum itrahında bir artış bulmuşlardır. Sonuç olarak intratorasik kan hacmi (özellikle sol atriyum basıncı) artışının natriüretik hormon sekresyonunu uyardığı düşünülmektedir.

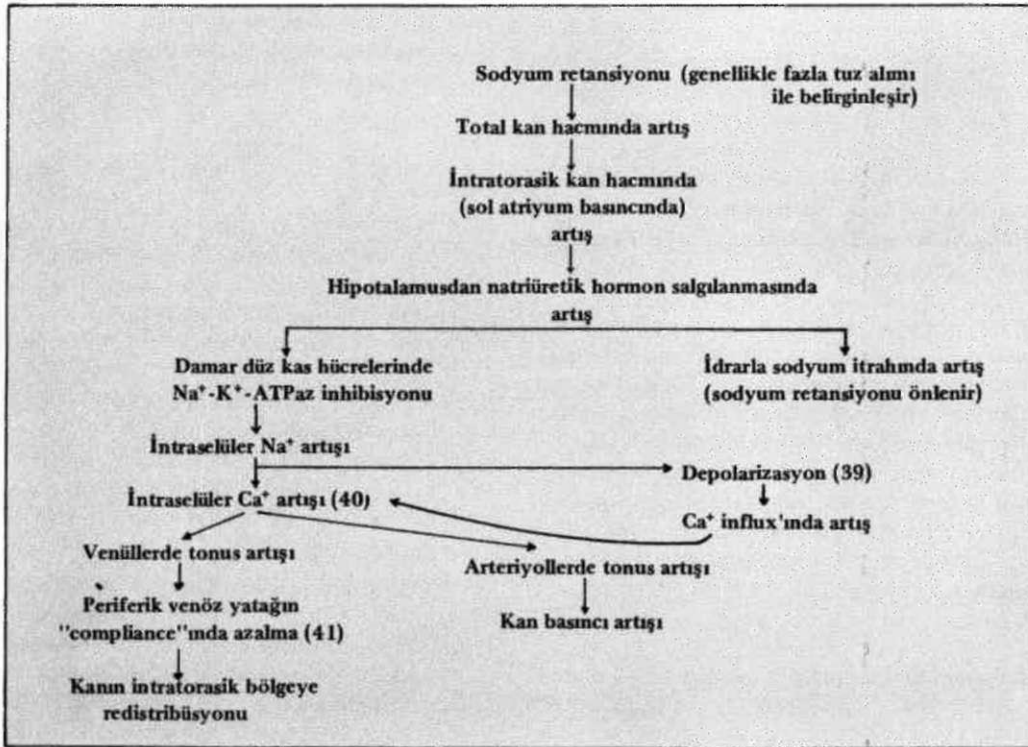
NATRIÜRETİK HORMON VE HİPERTANSİYON

1. Na retansiyonu ile birlikte giden sekonder hipertansiyon olguları: Bu konuda yapılan araştırmalar, gerek deney hayvanlarında, gerekse insanlarda sodyum retansiyonu ile birlikte giden hipertansiyon olgularında plazmada natriüretik, sodyum transport inhibitörü bir maddenin varlığını göstermiştir (33,38). Bütün bu çalışmaların sonuçları ve natriüretik hormon ile ilgili veriler bir arada ele alındığında bu tip hipertansiyon ile natriüretik hormon arasındaki bağlantı Şekil - 1'de özetlenebilir:

Kanın intratorasik bölgeye doğru redistribüsyonu, kan hacmi normale dönsünce de, venöz "compliance"deki azalmaya bağlı olarak devam eder ve natriüretik hormon salgılanmasını stimüle eder. Bu durum, kan hacmi normale döndükten sonra kan basıncı yükselişinin sürmesini kısmen açıklayabilir (42).

2. Esansiyel hipertansiyon: Esansiyel hipertansiyonda böbreğin sodyum itrahının kontrolünde bir bozukluk olabileceği düşüncesi ilk kez 1963'de Borst ve arkadaşları (43) tarafından ortaya atılmıştır. Bu konuda spontan hipertansif sıçanlar ve normotensif kontrolları arasında yapılan kros-transplantasyon deneyleri, hipertansiyonun böbrekle nakledildiğini göstermiştir (44-46).

Esansiyel hipertansiyonda böbreğin sodyum itrah etmesinde yetmezlik ile ilgili tek direkt delil Tobian



Şekil - 1

ve arkadaşları tarafından (47) 1978'de elde edilmiştir. Bu araştırmacılar sodyuma hassas Dahl sıçanlarının (bu sıçanlar genetik hipertansiyon modeli oluştururlar) böbreklerinin normotensif kontrollara göre daha az tuz itrah ettiğini göstermişlerdir. Grimm ve diğerleri (48) serum fizyolojik infüzyonu (2L/4 saat) yapılan, esansiyel hipertansiyonlu kişilerin normotensif 1. derece akrabalannın, kontrollardan daha az sodyum itrah ettiklerini bildirmişlerdir.

Esansiyel hipertansiyonlu kişilerin çok az bir kısmında kan hacminde artış olduğu, hatta bazılarında düşük olabildiği bilinmektedir. Spontan hipertansif sıçanlarda da benzer sonuçlar alınmıştır (49). Öte yandan hem spontan hipertansif sıçanlarda (50), hem de esansiyel hipertansiyonlu kişilerde (51) venöz "compliance"da azalma olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak kanın intratorasik bölgeye redistribüsyonu ve intratorasik kan hacminde, dolayısıyla sol atriyum basıncında artış olması beklenir. Gerçekten de Noresson ve arkadaşları (52) spontan hipertansif sıçanlarda sol atriyum basıncının artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, hem spontan hipertansif sıçanlarda (53), hem de 2L/saat serum fizyolojik infüzyonu yapılan esansiyel hipertansiyonlu insanlarda (54) hızlı bir natriürez gözlenmiştir. Bu durum artmış natriüretik hormon salgılanması ile açıklanabilir.

Esansiyel hipertansiyonlu kişilerin kanında sodyum transport inhibitörü bir maddenin artmış olduğu ilk kez 1981'de Poston ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (55). Ayrıca hipertansif hastaların lokositlerinde intraselüler sodyum konsantrasyonunun arttığı, esas olarak ouabaine hassas komponentteki azalmaya bağlı olarak total sodyum efflux hız sabitesinin de azaldığı bulunmuş (56) ve normotensif kişilerin lokositleri hipertansif kişilerden elde edilen serumlarla inkübe edildiğinde sodyum transportunda benzer şekilde bozukluk ortaya çıktığı görülmüştür. Benzer sonuçlar lenfositlerle de elde edilmiştir (57). Bu sonuçlara dayanılarak esansiyel hipertansiyonlu kişilerin dolaşımında Na^+/K^+ -ATPaz inhibitörü bir maddenin artmış olacağı düşüncesi, Mac Gregor ve arkadaşlarının bir çalışmalarıyla da desteklenmiştir (58). Bu çalışmada araştırmacılar esansiyel hipertansiyonlu kişilerin serumlarının G6PD'ı stimüle etme kapasitelerinin normotensif kontrollardan fazla olduğunu ve bu kapasite ile kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir (G6PD stimülasyonu Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonunun bir göstergesidir). Ayrıca hipertansif kişilerin lokositlerinde sodyum efflux'ındaki azalma ve serumlarındaki G6PD'ı stimüle etme kapasiteleri ile plazma renin aktivitesi

arasında negatif korelasyon vardır (58, 59).

Bütün bu araştırmalar değerlendirildiğinde varılan sonuç şu şekilde özetlenebilir: Esansiyel hipertansiyonda altta yatan genetik lezyonun renal sodyum itrahında bozuklukla ilgili olduğu sanılmaktadır. Bu durum başlangıçta (muhtemelen prehipertansif fazda) total kan hacminde artışa neden olabilir. Buna bağlı olarak intratorasik kan hacmindeki artış natriüretik hormon sekresyonu için bir uyarıcı oluşturur. Artmış natriüretik hormon Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonu aracılığıyla damar düz kası, kalp kası, v.b. hücrelerde sodyum transportunu inhibe eder. Bir yandan böbrekte tubuluslarda Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonuyla sodyumun aktif reabsorpsiyonunu azaltarak natriüretik etki gösterir; böylece vücutta sodyum dengesini sürdürmeye çalışır. Öte yandan arteriyollerde Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonu intraselüler sodyum konsantrasyonunun, buna bağlı olarak intraselüler kalsiyum konsantrasyonunun ve vasküler reaktivitenin artmasına neden olur. Bu durum arteriyel kan basıncının artmasıyla sonuçlanır. Gerçekten de deneysel veriler esansiyel hipertansiyonlu insan plazmasında vazoaaktif bir madde bulunduğunu ve bu maddenin in vitro damar preparatlarında noradrenalin, anjiyotensin II gibi kasıcı maddelere vasküler cevaplarda artışa neden olduğunu göstermektedir (60, 61). Benzer sonuçlar spontan hipertansif sıçanların plazmasıyla da elde edilmiştir (62, 63). Venüllerdeki Na^+/K^+ -ATPaz inhibisyonu ise venöz kompliansda azalma ile sonuçlanır, ve kanın intratorasik bölgeye redistribüsyonu natriüretik hormon sekresyonunu uyarmaya devam eder. Böylece total kan hacmi normala dönse de bu kısır döngü nedeniyle natriüretik hormon fazlalığı sürer.

Yaklaşık 50 yıldır diyetle fazla potasyum alınmasının esansiyel hipertansiyonlu kişilerde kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyonlu kişilerin plazma K^+ düzeyleri ile kan basıncı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (64). Na^+/K^+ -ATPaz'ın potasyum tarafından stimüle edildiği bilinmektedir (65). Bu nedenle potasyum esansiyel hipertansiyonlu kişilerde kan basıncı düşürücü etkisinin dolaşımında artmış olarak bulunan natriüretik hormonun etkilerini antagonez etmek suretiyle olması olası gibi görünmektedir.

Natriüretik hormonun hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolü daha ayrıntılı araştırıldıktan sonra muhtemelen yeni tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır. Ayrıca bu hormonun eksikliğinin de kalp yetmezliği fizyopatolojisinde katkısı geniş araştırmalara konu olmaktadır.

KAYNAKLAR

Dahl, L. K., Knudsen, K J X, Iwai, J.: Humoral transmission of hypertension: Evidence from parabiosis. *Circ. Res.*, 24-25 (Suppl. 1):1-21, 1969.

2. Kaloyanides, G J., Azer, M.: Evidence of a humoral mechanism in volume expansion natriuresis. *J. Clin. Invest.*, 50:1603, 1971.

3. Bengelc, H.H., Solomon, S.: Development of renal response to blood volume expansion in rat. *Amer. J. Physiol.*, 223:364, 1972.
4. Sonnenberg, II., Veress, A.T., Pearce, J.W.: A humoral component of the natriuretic mechanism in sustained blood volume expansion. *J. Clin. Invest.*, 51:2631, 1972.
5. Pearce, J.W., Veress, A.T., Sonnenberg, II.: Time course of onset and decay of humoral natriuretic activity in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 53:734, 1975.
6. Gonick, H.C., Kramer, H.J., Paul, W., Lu, E.: Circulating inhibitor of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase after expansion of extracellular fluid volume in rats. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 53:329, 1977.
7. Poston, L., Wilkinson, S.P., Sewell, R., Williams, R.: Inhibition of leucocyte sodium transport during mineralocorticoid "escape". *Clin. Sci.*, 58:9p, 1979.
8. Poston, L., Wilkinson, S., Sewell, R.B., Williams, R.: Sodium transport during natriuresis of volume expansion: A study using peripheral blood leucocytes. *Clin. Sci.*, 63:243, 1982.
9. Gruber, K.A., Whitaker, J.M., Buckalew, V.M., Jr.: Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature*, 287:743, 1980.
10. De Wardener, H.E., Mac Gregor, G.A., Clarkson, E.M., Alagband-Zadeh, J., Bitensky, L., Chayen, J.: Effect of sodium intake on ability of human plasma to inhibit renal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Adenosine Triphosphate}$ in vitro. *Lancet*, 1:411, 1981.
11. Fenton, S., Clarkson, E., Mac Gregor, G.A., Alagband-Zadeh, J., De Wardener, H.E.: An assay of the capacity of biological fluids to stimulate renal glucoses-phosphate dehydrogenase activity in vitro as a marker of their ability to inhibit sodium-potassium-dependent adenosine triphosphatase activity. *J. Endocrinol.*, 94:99, 1982.
12. Alagband-Zadeh, J., Fenton, S., Lillett, J., Hancock, K., De Wardener, H.E.: The effect of sodium intake on the content of a substance in the rat hypothalamus which stimulates glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in vitro. *Clin. Sci.*, 61:43p, 1981.
13. Clarkson, E.M., Raw, S.M., De Wardener, H.E.: Two natriuretic substances in extracts of urine from normal man when salt depleted and salt loaded. *Kidney Int.*, 10:381, 1976.
14. Veress, A.T., Miloyevic, S., Sonnenberg, H.: Characterization of the natriuretic activity in the plasma of hypervolemic rats. *Clin. Sci.*, 59:183, 1980.
15. Gruber, K.A., Buckalew, V.M., Jr.: Further characterization and evidence for a precursor in the formation of antinatriuretic factor. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 159:463, 1978.
16. Gruber, K.A., Buckalew, V.M., Jr.: Evidence that natriuretic factor is a cascading peptide system. *Hormonal Regulation of Sodium Excretion*. Ed. B. Lichardus, R.W. Schrier, J. Ponec, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 349-355, 1980.
17. Kramer, H.J., Rietzel, C., Klingmuller, D., Dusing, R.: Further studies on isolation and purification of a small molecular weight natriuretic hormone. *Hormonal Regulation of Sodium Excretion*, Ed. B. Lichardus, R.W. Schrier, J. Ponec, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 313-322, 1980.
18. Clarkson, E.M., Raw, S.M., De Wardener, H.E.: Further observations on a low molecular weight natriuretic substance in the urine of normal man. *Kidney Int.*, 16:710, 1979.
19. Clarkson, E.M., Young, D.R., Raw, S.M., De Wardener, H.E.: Chemical properties, physiological action and further separation of a low molecular weight natriuretic substance in the urine of normal man. *Hormonal Regulation of Sodium Excretion*, Ed. B. Lichardus, R.W. Schrier, J. Ponec, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 333-340, 1980.
20. Licht, A., Weiss N.D., Brickner, N.S.: Inhibition of 376 fibroblasts sodium transport by the natriuretic factor of uremic human urine using reverse phase chromatography. *Kidney Int.*, 21:262, 1982.
21. Fishman, M.C.: Endogenous digitalis-like activity in mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 76:4661, 1979.
22. Hauptert, G.T., Jr., Sancho, J.M.: Sodium transport inhibitor from bovine hypothalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 76:4658, 1979.
23. Lichtsein, D., Samuelov, S.: Endogenous ouabain-like activity in the rat brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 96:1518, 1980.
24. Kaloyanides, G.J., Cohen, L., DiBona, G.F.: Failure of selected endocrine organ ablation to modify the natriuresis of blood volume expansion in the dog. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 52:351, 1977.
25. De Bold, A.J., Bornstein, H.B., Veress, A.T., Sonnenberg, H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 28:89, 1981.
26. Winkquist, R.J., Faison, E.P., Nutt, R.F.: Vasodilator profile of synthetic atrial natriuretic factor. *Eur. J. Pharmacol.*, 102:169, 1984.
27. Silva-Netto, C.R., de Mello Aires, M., Malnic, G.: Hypohalamic stimulation and electrolyte excretion: A micropuncture study. *Amer. J. Physiol.*, 239:F206, 1980.
28. Pamnani, M., Huot, S., Buggy, J., Clough, D., Haddy, F.: Demonstration of a humoral inhibitor of the $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-pump}$ in some models of experimental hypertension. *Hypertension*, 3(Pn)J1-96, 1981.
29. Arborelius, M., Balldin, V.I., Lilia, B., Lundgren, G.E.G.: Hemodynamic changes in man during immersion with the head above the water. *Aerospace Med.*, 43:592, 1972.
30. Behn, C., Gauer, O.H., Kirsch, K., Eckert, P.: Effect of sustained intrathoracic vascular distention. *Pflügers Archiv.*, 313:123, 1969.
31. Epstein, M., Bricker, N.S., Bourgoignie, J.J.: Presence of a natriuretic factor in urine of normal men undergoing water immersion. *Kidney Int.*, 13:152, 1978.

32. Kaczmarczyk, G., Unger, V., Mohnhaupt, R., Reinhardt, H.W.: Left atrial distension and intrarenal blood flow distribution in conscious dogs. *Pflügers Archiv.*, 390:44, 1981.
33. Overback, H.W.: Vascular responses to cation, osmolality and angiotensin in renal hypertensive dogs. *Amer. J. Physiol.*, 223:258, 1972.
34. Haddy, F., Overback, H.W.: The role of humoral agents in volume expanded hypertension. *Life Sci.*, 19:935, 1976.
35. Bricker, N.S., Klahr, S., Purkenson, M., Schultze, R.G., Avioli, L.V., Birge, S.J.: In vitro assay for a humoral substance present during volume expansion and uremia. *Nature*, 219:1058, 1968.
36. Bougrgoigne, J.J., Hwang, K.H., Espinel, C., Klahr, S., Bricker, N.S.: A natriuretic factor in the serum of patients with chronic uremia. *J. Clin. Invest.*, 51:1514, 1972.
37. Simon, G.: Angiopathic serum factor in perinephritic hypertensive dogs. *Hypertension*, 1:197, 1979.
38. Pammanin, M.B., Buggy, J., Huot, S.J., Haddy, F.J.: Studies on the role of a humoral sodium transport inhibitor and the anteroventral third ventricle (AV3V) in experimented low renin hypertension. *Clin. Sci.*, 61:57s, 1981.
39. Haddy, F.J.: What is the link between vascular smooth muscle, sodium pump and hypertension. *Clin. Exp. Hypertension*, 3:179, 1981.
40. Blaustein, M.P. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and hypothesis. *Am. J. Physiol.*, 1C165, 1977.
41. Yamamoto, J., Trippodo, N.C., McPhee, A.A., Frolich, E.D.: Decreased total venous capacity in Goldblatt hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 240:11487, 1981.
42. Simon, G.: Altered venous function in hypertensive rats. *Circ. Res.*, 38:412, 1976.
43. Borst, J.G.G., Borst-de Geus, A.: Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet*, 1:677, 1963.
44. Bianchi, G., Fox, U., Di Francesco, G.F., Giovanetti, A.M., Pagetti, D.: Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 47:435, 1974.
45. Dahl, L.K., Heine, M.: Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ. Res.* 36:692, 1975.
46. Kawabe, K., Watanabe, T.X., Shiono, K., Sokabe, H.: Influence of blood pressure on renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats utilizing the Fj Hybrids. *Jap. Heart. J.*, 20:886, 1979.
47. Tobian, L., Lange, J., Azer, S., Iwai, J., Koop, D., Coffee, K., Johnson, M.A.: Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated blood perfused kidneys of Dahl hypertensionprone rats. *Circ. Res.*, 43:1-92, 1978.
48. Grimm, C.E., Luft, F.C., Fineberg, N.S., Weinberger, M.: Responses to volume expansion and contraction in categorized hypertensive and normotensive man. *Hypertension*, 1:476, 1979.
49. Bianchi, M., Belling, G., Hesan, H., Kim, K.E., Swartz, C., Fernandes, M.: Body fluid volumes in the SHR. *Clin. Sci.*, 61:685, 1981.
50. Trippodo, N.C., Yamamoto, J., Frolich, E.D.: Whole body venous capacity and effective total tissue compliance in SHR. *Hypertension*, 3:104, 1981.
51. Ulrych, M.: The role of vascular capacitance in the genesis of essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51:203s, 1976.
52. Noresson, E., Rickstein, S.E., Thoren, P.: Left atrial pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.*, 107:9, 1979.
53. Ben-Ishay, D., Knudsen, K.D., Dahl, L.K.: Exaggerated response to isotonic saline in genetically hypertension-prone rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 82:597, 1973.
54. Schalekamp, M.A.D.H., Kraus, X.H., Schalekamp-Kuyken, M.P.A., Kolsters, G., Birkager, W.H.: Studies on the mechanism of hypernatremia in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin. Sci.*, 41:219, 1971.
55. Poston, L., Sewell, R.B., Wilkinson, S.P., Richardson, P.J., Williams, R., Clarkson, E.M., Mac Gregor, G.A., De Wardener, H.E.: Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br. Med. J.*, 282:847, 1981.
56. Edmondson, R.P.S., Hilton, P.J., Jones, N.F., Patrick, J.: Abnormal sodium transport in leucocytes of patients with essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 46:21p, 1974.
57. Ambrosioni, E., Costa, F.V., Montebugnoli, L., Tartagni, F., Magnani, B.: Increased intralymphocytic sodium content in essential hypertension; an index of impaired Na⁺ cellular metabolism. *Clin. Sci.*, 61:181, 1981.
58. Mac Gregor, G.A., Fenton, S., Alaghand-Zadeh, J., Markandu, N.D., Roulston, J.E., De Wardener, H.E.: Evidence for a raised concentration of a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br. Med. J.*, 283:1355, 1981.
59. Edmondson, R.P.S., Mac Gregor, G.A.: Leucocyte cation transport in essential hypertension: Its relation to the renin-angiotension system. *Br. Med. J.*, 282:1267, 1981.
60. Michelakis, A.M., Mizukoshi, I.L., Huang, C., Murakami, K., Inagami, T.: Further studies on the existence of a sensitizing factor to pressor agents in hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:90, 1975.
61. Bloom, D.S., Stein, M.G., Rosendorff, C.: Effects of hypertensive plasma on the responses of isolated artery preparation to noradrenaline. *Cardiovasc. Res.*, 10:268, 1976.
62. Tobian, L., Pumper, M., Johnson, S., Iwai, J.: A circulating humoral pressor agent in Dahl S rats with NaCl hypertension. *Clin. Sci.*, 57:345s, 1979.

63. Greenberg, S., Gaines, K., Sweatt, D.: Evidence for circulating factors as a cause of venous hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 241: H421, 1981.
64. Beretta-Piccoli, C., Davies, D.L., Boddy, K., Brown, J.J., Cumming, A.M.M., East, W.B., Eraser, R., Lever, E.F., Padfield, R., Robertson, J.I.S., Weidmann, P., Williams, E.D.: Relation of arterial pressure with exchangeable and total body sodium and with plasma exchangeable ad total body potassium in essential hypertension. *Clin. Sci.*, 61(Suppl. 7):81s, 1981.
65. Dunham, E.T., Glynn, I.M.: Adenosine triphosphatase activity and the active movements of alkali metal ions. *J. Physiol.*, 156:274, 1961.