

Aus der Medizinischen Universitätsklinik  
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Braunssteiner)  
und dem Institut für Sport- und Kreislaufmedizin  
Innsbruck  
(Prim. Doz. Dr. E. Raas)

## Plasmareninaktivität und peripherer Gefäßwiderstand bei terminaler Niereninsuffizienz\*

Von F. Skrabal, A. Aigner und P. Dittrich

Mit 3 Abbildungen

*Plasma Renin Activity and Total Peripheral Resistance in  
Chronic End-Stage Renal Disease*

**Summary.** Haemodynamics were repeatedly investigated using the dye dilution technique in 12 patients on chronic intermittent haemodialysis; plasma renin activity (PRA) was measured simultaneously by radioimmunoassay of angiotensin I.

Hypertension, if present, was caused in all instances by a raised total peripheral resistance. The blood pressure before and after dialysis, as well as the total peripheral resistance correlated significantly with PRA ( $r = 0.58$ ,  $n = 52$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = 0.40$ ,  $n = 30$ ,  $p < 0.05$ ; and  $r = 0.58$ ,  $n = 25$ ,  $p < 0.01$ , respectively). The raised levels of PRA after dialysis were not associated with an increase in systolic or diastolic blood pressure, presumably as a consequence of sodium removal during haemodialysis. The correlation observed between PRA and total peripheral resistance is a further argument for the causal role of the renin-angiotensin system in the hypertension of chronic renal failure.

**Key words:** Plasma renin activity, haemodynamics, total peripheral resistance chronic intermittent haemodialysis.

**Zusammenfassung.** Bei 12 Patienten im chronisch-intermittierenden Hämodialyseprogramm wurde wiederholt die Hämodynamik mittels der Farbstoffverdünnungsmethode untersucht und gleichzeitig die Plasmareninaktivität (PRA) mittels Radioimmunoassay von Angiotensin I gemessen.

Bei allen Patienten mit Hypertonie war diese bedingt durch eine Erhöhung des peripheren Widerstandes bei einem im Mittel niedrig-normalen Herzminutenvolumen. Sowohl vor als auch nach der Hämodialyse fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen systolischen Blutdruckwerten und PRA ( $r = 0,58$ ,  $n = 52$ ,  $p < 0,001$  bzw.  $r = 0,40$ ,  $n = 30$ ,  $p < 0,05$ ), wobei die im Mittel höheren PRA-Werte nach der Hämodialyse nicht mit einem Anstieg des Blutdrucks vergesellschaftet waren, anscheinend als Folge des Natriumzuges während der Hämodialyse und der Abhängigkeit der Angiotensinwirkung vom Natriumbestand im Organismus.

Auch zwischen gesamtem peripherem Gefäßwiderstand, gemessen mittels Farbstoffverdünnungsmethode, und PRA fand sich eine signifikante positive Korrelation ( $r = 0,58$ ,  $n = 25$ ,  $p < 0,01$ ) als weiteres Argument für die Wirksamkeit des Renin-Angiotensin-Systems als pressorisches Prinzip bei terminaler Niereninsuffizienz.

**Schlüsselwörter:** Plasmareninaktivität, peripherer Gefäßwiderstand, chronische Hämodialyse.

### Einleitung

Zwei Faktoren, entweder Kochsalz- und Flüssigkeitsretention oder eine Überaktivität des Renin-Angiotensin-Systems werden im wesentlichen für die Hypertonie des chronisch Nierenkranken verantwortlich gemacht [13]. Bei Patienten mit kochsalzabhängigem Hypertonus gelingt es durch konsequenten Kochsalz- und Wasserentzug den Blutdruck zu normalisieren. Bei

der Patientengruppe mit reninabhängigem Hypertonus bewirkt dieselbe Maßnahme einen starken reaktiven Anstieg des Plasmarenins und unter Umständen damit sogar eine Verschlechterung der Hypertonie. Die beiden Gruppen lassen sich dadurch unterscheiden, daß bei der Patientengruppe mit reninabhängigem Hypertonus die Relation zwischen Plasmareninaktivität und austauschbarem Natrium gestört ist [13].

Abgesehen davon, daß dieses Schema zweifelsohne stark vereinfacht ist, haben hämodynamische Untersuchungen bei chronisch Nierenkranken widersprüchliche Ergebnisse gebracht, da sowohl ein erhöhtes Minutenvolumen [3, 7, 11] als auch ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand [5, 6, 12] für die Hypertonie verantwortlich gemacht wurden. Unseres Wissens wurde auch nicht demonstriert, daß höhere Plasmareninwerte bei Hämodialysepatienten auch mit höheren Werten des peripheren Gefäßwiderstandes vergesellschaftet sind, wie man das bei Wirksamkeit des Renin-Angiotensin-Systems als pressorisches Prinzip erwarten würde. So wurde z. B. von Gutkin und Mitarbeitern [8] bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz prä-dialytisch keine Korrelation zwischen peripherem Gefäßwiderstand und Plasmareninaktivität gefunden, und auch die von diesen Autoren behauptete Korrelation zwischen Reninanstieg und Anstieg des peripheren Widerstandes während der Dialyse läßt sich auf Grund der Daten dieser Autoren nicht bestätigen.

Wir haben zur Untersuchung dieser Fragen bei einer Gruppe von Hämodialysepatienten wiederholt hämodynamische Untersuchungen mittels der Farbstoffverdünnungsmethode durchgeführt und gleichzeitig die Plasmareninaktivität radioimmunologisch gemessen.

### Material und Methodik

12 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden frühestens 2 Monate nach Aufnahme in das Hämodialyseprogramm untersucht, darunter 2 Patienten mit Zustand nach bilateraler Nephrektomie wegen maligner Hypertonie bzw. Good Pasture Syndrom. Die Patienten wurden 2mal wöchentlich gegen ein Dialysatkalzium von 6 mg% und ein Dialysatnatrium von 130 mval dialysiert. Die Blutabnahmen für die Reninbestimmung erfolgten entweder unmittelbar vor und nach der Hämodialyse oder im Falle der hämodynamischen Untersuchung jeweils am Tag vor der Dialyse unter basalen Bedingungen, d. h. nach zumindest halbstündiger Bettruhe. Für die Untersuchung wurde eine etwaige antihypertensive Medikation 1 Woche vor Untersuchungsbeginn abgesetzt.

Die Bestimmung der Plasmareninaktivität erfolgte radioimmunologisch nach der Methode von Boyd und Mitarbeitern [1]. Die Messung des Herzminutenvolumens erfolgte mit der Farbstoffverdünnungsmethode nach der Modifikation von Juchems [9]. Der periphere Gefäßwiderstand wurde nach der von Neff und Mitarbeitern [12] angegebenen Gleichung, für die Körperoberfläche korrigiert, errechnet. Die Normwerte ( $\pm 2$  SD) für die PRA wurden an 20 Normalpersonen ermittelt und stimmen gut mit den Normwerten von Boyd und Mitarbeitern überein; die Normalwerte des Herzindex und peripheren Widerstandsindex entsprechen den Angaben von Neff und Mitarbeitern [12].

### Resultate und Diskussion

Abb. 1 zeigt die von uns gemessenen Werte des arteriellen Mitteldrucks, Cardiac Index, Index des peripheren Widerstandes sowie der Plasmareninaktivität. Wie ersichtlich, findet sich bei großer Variabilität des

\* Unterstützt vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

Cardiac Index und einem normalen Mittelwert von 3,2 l/Min./m<sup>2</sup> ein im Durchschnitt deutlich erhöhter arterieller Mitteldruck sowie ein erhöhter Index des peripheren Gefäßwiderstandes. Bei unserem Krankengut war eine etwa vorhandene Hypertonie damit ausnahms-

deutliche Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit.

Abb. 2 zeigt, daß wir sowohl vor als auch nach der Hämodialyse eine signifikante positive Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und peripherer

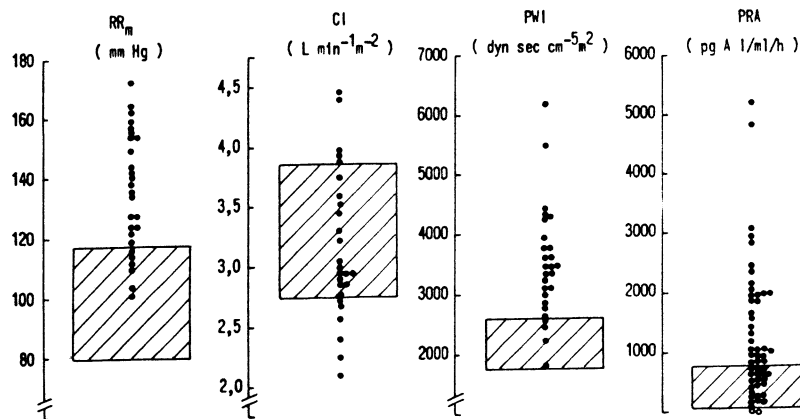


Abb. 1. Arterieller Mitteldruck (RR<sub>m</sub>), Cardiac Index (CI), Peripherer Widerstand (PWI) und Plasmenreninaktivität (PRA) bei Dauerdialysepatienten. Die Normgrenzen sind durch die Felder gekennzeichnet

los als Widerstandshochdruck anzusehen. Damit bestätigen unsere Ergebnisse die Arbeiten von Del Greco und Mitarbeitern [5] sowie von Frohlich und Mitarbeitern [6]. Ein erstaunlicher und auch besorgniserregender Befund ist der im Durchschnitt normale Cardiac Index in einem nicht selektierten

Plasmenreninaktivität gefunden haben. Wie ersichtlich, waren dabei die im Durchschnitt signifikant höheren Reninwerte nach der Hämodialyse nicht mit einem höheren Blutdruck vergesellschaftet. Wahrscheinlich setzt der durch die Dialyse bewirkte Natriumverlust die pressorische Wirksamkeit des Angiotensins herab, wie das dem allgemeinen Konzept der Angiotensinwirkung in Abhängigkeit vom Körpernatrium entspricht [4].

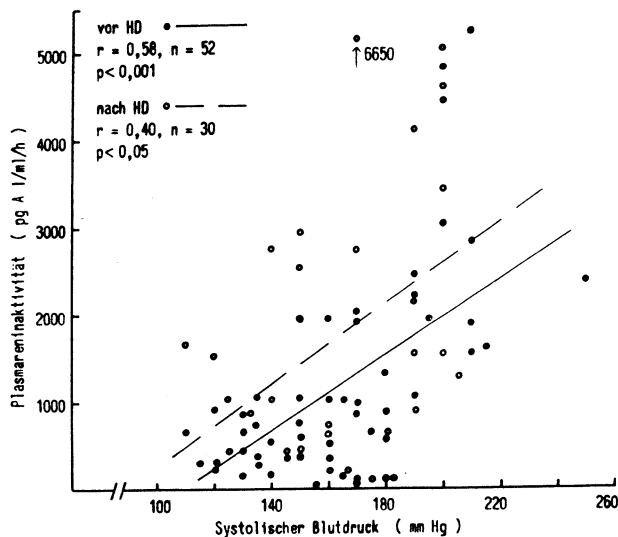


Abb. 2. Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und Plasmenreninaktivität bei Dauerdialysepatienten vor und nach der Hämodialyse

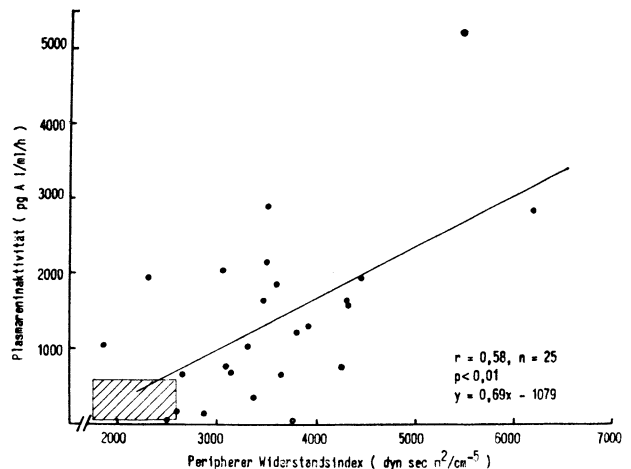


Abb. 3. Korrelation zwischen peripherem Widerstand und Plasmenreninaktivität bei Dauerdialysepatienten. Das eingezeichnete Feld zeigt die Normgrenzen für PWI und PRA, die Ringe kennzeichnen die Meßwerte bei Patienten mit bilateraler Nephrektomie

Krankengut von chronisch dialysierten Patienten. In Anbetracht der hochgradigen Anämie der Patienten mit einem Hämoglobin zwischen 7 und 8 g% würde man ein erhöhtes Minutenvolumen erwarten, wie das auch von Neff und Mitarbeitern [12] bei einer Gruppe von Dialysepatienten ohne Zeichen einer latenten oder manifesten Herzinsuffizienz gefunden wurde. Obwohl 80% unserer Patienten voll rehabilitiert sind, spricht der von uns erhobene Befund doch für eine

Frühere Versuche [8], bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Korrelation zwischen Plasmenrenin und peripherem Gefäßwiderstand zu zeigen, sind nicht gelungen, vielleicht eine Folge des von diesen Autoren verwendeten problematischen Bioassays zur Bestimmung der Plasmenreninaktivität. Die von uns gezeigte signifikante Korrelation zwischen gesamtem peripherem Gefäßwiderstand und Plasma-

reninaktivität (Abb. 3,  $r = 0,58$ ,  $n = 25$ ,  $p < 0,01$ ) ist ein weiteres starkes Argument für die Bedeutung des Renin-Angiotensinsystems in der Pathogenese dieser Form der renalen Hypertonie. Der relativ niedrige Korrelationskoeffizient von 0,58 wird wahrscheinlich dadurch erklärt, daß wir nicht das pressorisch wirksame Angiotensin II, sondern nur die Plasmareninaktivität gemessen haben (die gut mit dem zirkulierenden Angiotensin II korreliert [2]). Ebenfalls bedeutsam dürften die zahlreichen Faktoren sein, die die Ansprechbarkeit der Gefäße auf Angiotensin II modifizieren. Trotzdem fällt bei unseren Ergebnissen auf, daß auch bei niedrigem oder fehlendem Renin bei Zustand nach bilateraler Nephrektomie deutlich erhöhte Widerstandswerte gemessen wurden. Es wird interessant sein zu klären, ob der andere bisher für die Hypertonie verantwortlich gemachte Faktor „Natriumretention“ als Erklärung für die Erhöhung des peripheren Widerstandes bei Patienten mit fehlender Plasmareninaktivität ausreicht.

#### Literatur

1. Boyd, G. W., Adamson, A. R., Fitz, A. E., Peart, W. S.: Radioimmunoassay determination of plasma renin activity. *Lancet* I, 213 (1969).
2. Boyd, G. W., Jones, M. B. S., Peart, W. S.: The radioimmunoassay of angiotensin II and plasma renin activity in human hypertension. In: *Hypertension*, S. 583. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1972.
3. Brod, J., Hejl, Z., Ulrych, M., Fencel, V., Jirka, J.: Hemodynamic basis of renal hypertension. *Cesk. Fysiol.* 10, 228 (1961).
4. Brunner, H. R., Chang, P., Wallach, R., Sealey, J. E., Laragh, J. R.: Angiotensin II vascular receptors: Their avidity in relationship to sodium balance, the autonomic nervous system, and hypertension. *J. Clin. Invest.* 51, 58 (1972).
5. Del Greco, F., Simon, N. M., Roguska, J., Walker, C.: Hemodynamic studies in chronic uremia. *Circulation* 40, 87 (1969).
6. Frohlich, E. D., Tarazi, R. C., Dustan, H. P.: Reexamination of the hemodynamics of hypertension. *Amer. J. Med. Sci.* 257, 9 (1969).
7. Goss, J. E., Alfrey, A. C., Vogel, J. H. K., Holmes, J. H.: Hemodynamic changes during hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Art. Int. Org.* 13, 68 (1967).
8. Gutkin, M., Levinson, G. E., King, A. S., Lasker, N.: Plasma renin activity in end-stage kidney disease. *Circulation* 40, 563 (1969).
9. Juchems, R.: Ein hämodynamischer Parameter: Das Kreislaufzeit-Herzfrequenzprodukt. *Fortschritte der Medizin* 84, 853 (1966).
10. Kim, K. E., Onesti, G., Schwartz, A. B., Chinitz, J. L., Swartz, C.: Hemodynamics of hypertension in chronic end-stage renal disease. *Circulation* 46, 456 (1972).
11. Mostert, J. W., Evers, J. L., Hobika, G. H., Moore, R. H., Kenny, G. M., Murphy, G. P.: The haemodynamic response to chronic renal failure as studied in the azotaemic state. *Brit. J. Anaesth.* 42, 397 (1970).
12. Neff, M. S., Kim, K. E., Persoff, M., Onesti, G., Swartz, C.: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 43, 876 (1971).
13. Schalekamp, M. A., Beevers, D. G., Brigg, J. D., Brown, J. J., Davies, D. L., Fraser, R., Lebel, M., Levr, A. F., Medina, A., Morton, J. J., Robertson, J. I. S., Tree, M.: Hypertension in chronic renal failure: An abnormal relation between sodium and the Renin-Angiotensin system. *Amer. J. Med.* 55, 379 (1973).