

## Unterschiedliches Verhalten der Plasmareninaktivität nach Propranolol bei essentieller und renaler Hypertonie\*

F. Skrabal

Medizinische Universitätsklinik Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. H. Braunsteiner)

### *Different Reaction of Plasma Renin Activity after Propranolol in Essential and Renal Hypertension.*

**Summary.** In 16 normal subjects, in 29 patients with essential hypertension and in 25 patients with renal hypertension plasma renin activity was measured together with pulse rate and blood pressure under resting conditions and 15 minutes after the intravenous administration of 5 mg d-l-propranolol subsequently.

Basal plasma renin activity (PRA) was correlated significantly to resting pulse rate in normal subjects and in patients with benign essential hypertension but not in patients with renal hypertension from chronic parenchymatous renal disease. In the normal subjects and in the patients with essential hypertension the decrease of not stimulated "basal" PRA 15 minutes after the administration of 5 mg d-l-propranolol was closely related to the initial plasma renin activity. In contrast, in the patients with well established renal hypertension the decrease of PRA was generally less pronounced or absent.

Whereas in normal subjects as well as in patients with essential hypertension the sympathetic nervous system appears to be the major determinant for basal renin release, other factors, possibly the renal baroreceptors, may determine basal renin release in renal hypertension.

This difference could possibly provide the basis for a simple biochemical test to differentiate between essential and renal hypertension.

**Key words:** Plasma renin activity, sympathetic nervous system, essential hypertension, renal hypertension, propranolol.

**Zusammenfassung.** Bei 16 Gesunden, 29 Patienten mit benigner essentieller und 25 Patienten mit renaler Hypertonie im Rahmen chronisch parenchymatöser Nierenerkrankungen wurde die Plasmareninaktivität (PRA) nach längerer Bettruhe und anschließend 15 min nach der intravenösen Verabreichung von 5 mg d-l-Propranolol gleichzeitig mit Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen.

Die basale PRA war bei Normalpersonen und bei Patienten mit essentieller Hypertonie, nicht aber bei Patienten mit renaler Hypertonie signifikant mit dem Ruhepuls korreliert. Während bei Gesunden und bei Patienten mit essentieller Hypertonie nach Propranolol ein deutlicher Abfall der PRA bis zu 47% gemessen wurde, dessen Ausmaß signifikant mit der basalen PRA korreliert war, zeigten Patienten mit renaler Hypertonie generell ein geringeres oder fehlendes Absinken der PRA auf Propranolol.

Die erhobenen Befunde sprechen dafür, daß bei Patienten mit essentieller Hypertonie wie bei Gesunden die nicht stimulierte „basale“ Plasmareninaktivität in erster Linie durch den Tonus des sympathischen Nervensystems bestimmt ist. Im Gegensatz dazu scheinen bei Patienten mit renaler Hypertonie andere Faktoren, eventuell die renalen Barorezeptoren, für die Aufrechterhaltung der Reninsekretion verantwortlich.

\*Unterstützt vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich.

Dieser Unterschied könnte in Zukunft die Differenzierung zwischen essentieller und renaler Hypertonie auf Grund eines einfachen biochemischen Testes erlauben.

**Schlüsselwörter:** Plasmareninaktivität, Sympathisches Nervensystem, Essentielle Hypertonie, Renale Hypertonie, Propranolol.

Die Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA) im peripheren Venenblut hat bisher keine Differenzierung zwischen essentieller und renaler Hypertonie erlaubt, da bei beiden Patientengruppen sowohl normale, als auch erhöhte und erniedrigte Reninwerte gefunden werden. Im eigenen Krankengut beträgt bei essentieller Hypertonie der Prozentsatz von Patienten mit erniedrigter PRA 17%, mit normaler 67% und mit erhöhter PRA 16%, bzw. bei renaler Hypertonie 7, 58 und 35%. Bei den hier vorgelegten Untersuchungen zur Beziehung zwischen sympathischem Nervensystem und Renin-Angiotensin-System fanden wir jedoch einen signifikanten Unterschied im Verhalten der PRA nach Propranolol bei Patienten mit benigner essentieller und renaler Hypertonie. Damit könnte die Differenzierung zwischen beiden Krankheitsbildern auf Grund eines einfachen biochemischen Testes möglich werden.

### Patienten und Methodik

16 freiwillige Gesunde, 29 Patienten mit benigner essentieller Hypertonie und 25 Patienten mit renaler Hypertonie bei chronisch parenchymatösen Nierenerkrankungen wurden untersucht. Das mittlere Alter der Gesunden (8 weibliche und 8 männliche Spitalsangestellte) betrug 26,8 Jahre (Streubereich 20–35 Jahre), das der Patienten mit essentieller Hypertonie (19 Frauen, 10 Männer) 35,7 Jahre (Streubereich 18–56 Jahre), das der Patienten mit renaler Hypertonie (17 Frauen, 8 Männer) 42,9 Jahre (Streubereich 17–62 Jahre). Bei den Patienten mit essentieller Hypertonie wurden sekundäre Hypertonieformen auf Grund einer kompletten Durchuntersuchung inklusive Früh-Urogramm und Nierenarteriographie ausgeschlossen.

Als renale Hypertonie wurden in Anbetracht der Schwierigkeit bei der Differenzierung zwischen essentieller und renaler Hypertonie nur Patienten mit einwandfrei bestätigten, chronisch parenchymatösen Nierenerkrankungen klassifiziert. Es handelte sich um 12 Patienten mit doppelseitiger chronischer Pyelonephritis (bestätigt durch jahrelange Anamnese, Parenchymschwund bzw. pyelonephritische Narben im Urogramm und durch Nachweis von Leukocytenzylin-

dern im Sediment), 4 Patienten mit einseitiger pyelonephritischer Schrumpfnieren, 4 Patienten mit biopsisch gesicherter chronischer Glomerulonephritis und je 1 Patient mit interstitieller Nephritis, diabetischer Nephrosklerose, beidseitigen Cystennieren, beidseitiger Nephrocalcinose und Nephrolithiasis, sowie 1 Patient mit Zustand nach Nierenrindennekrose nach akutem Nierenversagen bei Kontrastmittelzwischenfall. Alle Patienten hatten naturgemäß eine eingeschränkte Nierenfunktion, neben dem letzten Patienten wiesen noch 7 andere eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention auf. Bei diesen betrug die Serumkreatininwerte zwischen 2,5 und 6 mg-%. Keiner der Patienten hatte Komplikationen wie Salzverlustnieren oder nephrotisches Syndrom.

Jede antihypertensive Medikation wurde zumindest 10 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt; alle Patienten standen unter normaler Kochsalz- und Kalorienzufuhr. Zwischen 8 und 9 h morgens wurden nach mindestens einstündiger Bettruhe jeweils 5 ccm Blut für die Bestimmung der PRA vor und 15 min nach intravenöser Verabreichung von 5 mg Propranolol abgenommen. Das Intervall von 15 min wurde gewählt, nachdem wir kürzlich bei Gesunden eine Halbwertszeit der PRA zwischen 10 und 15 min demonstriert haben [5], und demnach zu diesem Zeitpunkt eine unmittelbare Wirkung des Propranolol auf die Reninfreisetzung nachweisbar sein sollte. Gleichzeitig mit den Blutabnahmen wurden Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen.

Die Bestimmung der PRA erfolgte nach der Methode von Boyd u. Mitarb [1]. Bei 59 Gesunden betrug die PRA unter den angegebenen Bedingungen zwischen 50 und 700 pg A I/ml/h, der Variationskoeffizient der Methode betrug bei 20 Paaruntersuchungen 4%. Beide Werte stimmen mit den von Boyd *et al.* angegebenen Werten überein. Propranolol, in *in vitro* Versuchen den Plasmaprotein I Inkubation zugesetzt, hatte keinen Einfluß auf die Angiotensin I Bildungsrate.

### Ergebnisse

Die Mittelwerte und Standardabweichungen von PRA, systolischem und diastolischem Blutdruck und

Pulsfrequenz vor und nach Propranolol sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Bei Normalpersonen und bei Patienten mit benigner essentieller Hypertonie fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Ruhepuls und initialer PRA, nicht jedoch bei Patienten mit renaler Hypertonie (Tabelle 2). Bei den gesunden Kontrollen fand sich 15 min nach Propranolol ein Abfall der PRA um 8–42%, wobei die initiale PRA signifikant mit der Höhe des Abfalls nach Propranolol korrelierte ( $r=0,84$ ,  $n=16$ ,  $p<0,001$ ). Bei 6 Kontrollpersonen trat nach intravenöser Verabreichung von 5 ccm 0,9% NaCl keine signifikante Änderung der PRA ein.

Abb. 1 zeigt die Regression (mit den 95% Vertrauensgrenzen) zwischen initialer PRA und prozentualem Abfall der PRA nach Propranolol bei Gesunden, sowie die Beziehung zwischen initialer PRA und prozentualem Abfall der PRA bei essentieller und renaler Hypertonie. Bei allen Patienten mit essentieller Hypertonie zeigte sich wie bei Gesunden ein ähnlicher oder noch stärker ausgeprägter Abfall der PRA nach Propranolol, der ebenfalls mit der basalen PRA korreliert war ( $r=0,76$ ,  $p=<0,001$ ). Bei Patienten mit renaler Hypertonie fiel die PRA bei jedem Ausgangswert generell wesentlich geringer oder überhaupt nicht ab. Der Korrelationskoeffizient zwischen initialer PRA und prozentuellem Abfall der PRA nach Propranolol betrug 0,42,  $p<0,05$ .

Sowohl bei Normalpersonen, als auch bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie wurde nach Propranolol ein signifikantes, ähnliches Absinken der Pulsfrequenz im Mittel um 16, 16 bzw. 13% gefunden,

Tabelle 1. PRA, Blutdruck und Pulsfrequenz vor und nach Propranolol bei Gesunden und Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie. Bei der angegebenen Streuung handelt es sich um die einfache Standardabweichung

	Normal- personen	Essentielle Hypertonie	Renale Hypertonie
Anzahl der Fälle	16	29	25
Mittleres Alter	26,8	35,7	42,9
Streubereich	20–35	18–56	17–62
PRA vor Propranolol	235,7 ± 164,8	263,7 ± 249,0	413,6 ± 285,8
PRA nach Propranolol	176,4 ± 97,1	193,3 ± 152,7	380,7 ± 259,0
Blutdruck vor Propranolol	120/83 ± 12/7	163/104 ± 28/15	173/107 ± 29/18
Blutdruck nach Propranolol	115/80 ± 9/10	n.s. 153/101 ± 30/17	n.s. 171/106 ± 32/16
Pulsfrequenz vor Propranolol	62,6 ± 12,2	72,1 ± 12,7	66,3 ± 8,0
Pulsfrequenz nach Propranolol	52,5 ± 8,7	$p<0,05$ 60,9 ± 7,5	$p<0,01$ 57,2 ± 7,6

Tabelle 2. Korrelationen zwischen Pulsfrequenz und PRA bei Gesunden und bei Patienten mit essentieller und renaler Hypertonie vor und nach Propranolol

Korrelationen	Normalpersonen		Essentielle Hypertonie		Renale Hypertonie	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Basale PRA v. Ruhepuls	0,49	= 0,05	0,52	< 0,01	0,24	n.s.
basale PRA v. % $\Delta$ PRA nach Propranolol	0,84	< 0,001	0,76	< 0,001	0,42	< 0,05
% $\Delta$ PRA v. % $\Delta$ Pulsfrequenz nach Propranolol	0,67	< 0,01	0,36	n.s.	0,29	n.s.

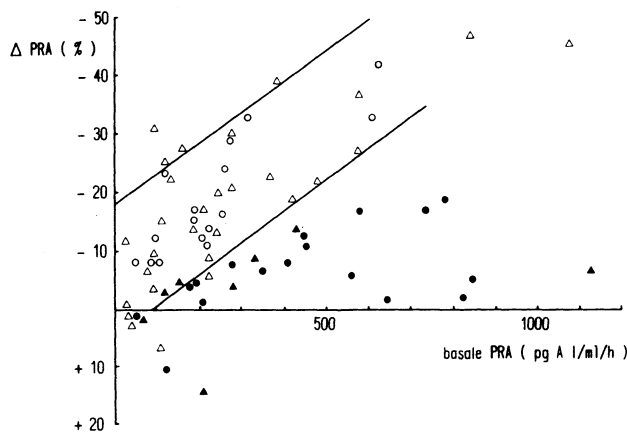


Abb. 1. Korrelation zwischen basaler PRA und prozentuellem Abfall der PRA 15 min nach 5 mg Propranolol i.v. bei 16 Gesunden, (○), 29 Patienten mit essentieller Hypertonie (Δ) und 25 Patienten mit renaler Hypertonie mit kompensierter Nierenleistung (●) bzw. Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention (▲). Die 95% Vertrauensgrenzen gelten für die gesunden Kontrollen

der Blutdruck zeigte keine signifikante Änderung bei den einzelnen Gruppen.

### Diskussion

Nach allgemeiner Ansicht ist die durch Propranolol bewirkte Suppression der PRA durch Hemmung der Reninfreisetzung verursacht [2, 6]. Unsere Untersuchungen lassen darauf schließen, daß nicht nur die durch Orthostase [8] oder Kochsalzzug [2, 3] ausgelöste Reninfreisetzung, sondern auch die nicht stimulierte „basale“ Reninsekretion durch das sympathische Nervensystem (zirkulierende Katecholamine im Serum und/oder Tonus der sympathischen Niereninnervation) bewirkt wird. In dieser Hinsicht besteht nach

den hier vorgelegten Untersuchungen kein Unterschied zwischen Gesunden und Patienten mit essentieller Hypertonie. Die enge Korrelation zwischen basaler PRA und Abfall der PRA nach Propranolol bei Gesunden und bei Patienten mit essentieller Hypertonie weist darauf hin, daß bei diesen in erster Linie das sympathische Nervensystem für die Reninfreisetzung verantwortlich ist. Ein weiterer Hinweis dafür ist die zwar schwache, aber signifikante Korrelation zwischen Ruhepuls und basaler PRA. Auch die von Noth und Mulrow vor kurzem demonstrierte Korrelation zwischen Serumdopaminbetahydroxylaseaktivität und PRA [4] unterstreicht die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Reninfreisetzung bei essentieller Hypertonie.

Eine Erklärung für den signifikant geringeren Abfall der PRA nach Propranolol bei Patienten mit renaler Hypertonie wäre gegeben, wenn bei diesen die basale Reninsekretion nicht durch das sympathische Nervensystem, sondern durch andere Faktoren aufrechterhalten würde. Diese Interpretation wird durch die von einer deutschen Arbeitsgruppe kürzlich demonstrierten Befunde indirekt bestätigt. Werner, Günnewig und Bock fanden bei Patienten mit renaler Hypertonie einen im Durchschnitt niedrigeren Quotienten Harnkatecholamine/ PRA als bei Patienten mit essentieller Hypertonie [7]. Die allen Patienten mit renaler Hypertonie gemeinsame verschlechterte Nierenperfusion könnte für eine hauptsächlich durch die renalen Barorezeptoren unterhaltene Reninfreisetzung bei Patienten mit renaler Hypertonie sprechen. Auch eine Verlängerung der Halbwertszeit der PRA, die von uns bei Gesunden mit ca. 13 min ermittelt wurde [5], wäre als Ursache für den geringeren Abfall der PRA nach Propranolol in Betracht zu ziehen. Nachdem bisher nur Patienten mit chronisch parenchymatösen Nierenerkrankungen untersucht wurden, wäre auch an eine

strukturelle Schädigung des juxtaglomerulären Apparates oder seiner sympathischen Innervation zu denken. So wurden bei Patienten mit renaler Hypertonie reaktive und degenerative axonale Veränderungen an den intrarenalen Nerven beobachtet [9].

Abgesehen davon, daß die hier gezeigten Befunde für die Genese der renalen Hypertonie von Bedeutung sein könnten, scheint die gewählte Versuchsanordnung auch vielversprechend hinsichtlich der Differenzierung zwischen essentieller und renaler Hypertonie auf Grund eines biochemischen Tests, mit Ausnahme der Hypertoniker mit niedrig-normaler oder niedriger Plasmareninaktivität.

### 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. Bravo, E.L., Tarazi, R.C., Dustan, H.P.: On the mechanism of suppressed plasma-renin activity during  $\beta$ -adrenergic blockade with propranolol. *J. Lab. Clin. Med.* **83**, 119 (1974)
3. Michelakis, A.M., Mc Allister, R.G.: The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man. *J. Clin. Endocr. Metab.* **34**, 386 (1972)
4. Noth, R.H., Mulrow, P.J.: Serum dopamine beta-hydroxylase activity (DBH): an index of sympathetic activity. 3rd Meeting of the International Society of Hypertension, Milan, 1974
5. Skrabal, F., Czaykowska, W.: Half-life of plasma renin activity in normal subjects and in malignant hypertension. *Klin. Wschr.* **52**, 1173 (1974)
6. Sullivan, J.M., Adams, D.F., Hollenberg, N.K.: Betablockade in essential hypertension: reduced renin release despite renal vasoconstriction and reduced cardiac output. *Clin. Res.* **21**, 453 (1973)
7. Werner, U., Günnewig, H., Bock, K.D.: Relationship between plasma renin activity and urinary and plasma catecholamines. 3rd International Meeting of the International Society of Hypertension. Milan, 1974
8. Winner, N., Chokshi, S., Yoon, M.S., Freedman, A.D.: Adrenergic receptor mediation of renin secretion. *J. Clin. Endocr.* **29**, 1168 (1969)
9. Zimmermann, H.-D.: Persönliche Mitteilung.

Dr. F. Skrabal  
Medizinische Universitätsklinik  
A-6020 Innsbruck  
Austria