

32. James, Th. N., Nadeau, R. A.: Sinusbradycardia during injections directly into the sinus node artery. *Amer. J. Physiol.* **204**, 9 (1963).
33. — — The chronotropic and vagal blocking actions of naphthylisoproterenol studied by direct perfusion of the sinus node. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **143**, 350 (1964).
34. Jasper, H., Monnier, A. M.: Transmission of excitation between excised non-myelinated nerves. An artificial synapse. *J. cell. comp. Physiol.* **11**, 259 (1938).
35. Katz, B., Schmitt, O. H.: Electric interaction between two adjacent nerve fibres. *J. Physiol. (Lond.)* **97**, 471 (1940).
36. Katz, L. N., Pick, A.: *Clinical electrocardiography, part I, The arrhythmias.* Philadelphia 1956.
37. Kaufman, R., Rothberger, C. J.: Beiträge zur Entstehungsweise extrasystolischer Allorhythmien, 4. Mitteilung. Über Parasytolie, eine besondere Art extrasystolischer Rhythmusstörungen. *Z. ges. exp. Med.* **11**, 40 (1920).
38. Kisch, B.: Beobachtungen bei einem Kranken mit totalem Block. *Cardiologia (Basel)* **2**, 47 (1938).
39. Kuffler, S. W., Williams, E. M. W.: Small nerve junctional potentials. *J. Physiol. (Lond.)* **121**, 289 (1953).
40. Langendorff, R.: Diskussionsbeitrag. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **35**, 313 (1969).
41. Marriott, H. J. L.: Atrioventricular synchronization and acrochage. *Circulation* **14**, 38 (1956).
42. — Interactions between atria and ventricles during interference-dissociation and complete AV-block. *Amer. Heart J.* **53**, 884 (1957).
43. Mouloupos, S. D., Kardaras, N., Sideris, D.: Stimulus-response relationships in dog ventricle in vivo. *Amer. J. Physiol.* **208**, 154 (1965).
44. — Sideris, D. A.: Time relation between two pacemakers in atrial parasystole. *Brit. Heart J.* **29**, 758 (1967).
45. Nadeau, A., James, Th. N.: The behavior of atrio-ventricular nodal rhythm following direct perfusion of the sinus node. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **44**, 317 (1966).
46. Nadeau, R. A., Amir-Jahed, A. K., Roberge, F. A.: Change in atrial rate during and following ventricular arrest from acetylcholine injections into the atrio-ventricular node artery of the dog. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **45**, 375 (1967).
47. Paes de Carvalho, A., Mello, W. C. de, Hoffman, B. F.: Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium. *Amer. J. Physiol.* **196**, 483 (1959).
48. Risotto, A. A., Natin, J., Da Rin, C.: Las disociaciones auriculoventriculares por interferencia en la difteria. Contribucion al estudio de su patogenia. *Pren. med. argent.* **25**, 274 (1938).
49. Roberge, F. A., Nadeau, R. A.: Simulation of sinus node activity by an electronic relaxation oscillator. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **44**, 301 (1966).
50. — — Bhéreur, P.: Cardiac arrhythmias: Analog simulation of Wenckebach phenomena. *Dig. 7. Internat. Conf. Med. Biol. Engineer., Stockholm 1968*, S. 81.
51. — — James, Th. N.: The nature of the PR intervall. *Cardiovasc. Res.* **2**, 19 (1968).
52. Rosenbaum, M. B., Lepeschkin, E.: The effect of ventricular systole on auricular rhythm in AV-block. *Circulation* **11**, 240 (1955).
53. Roth, J. R., Kisch, B.: The mechanism of irregular sinus rhythm in auriculoventricular heart block. *Amer. Heart J.* **36**, 257 (1948).
54. Scherff, D., Boyd, L. J.: *Clinical electrocardiography.* London 1953.
55. Scheppokat, K. D.: *Fortbild. Tag. Rhythmusstörungen des Herzens, Hamburg 22. 2. 1969.*
56. Schubart, A. F., Marriott, H. J. L., Gorten, R. J.: Isorhythmic dissociation, atrioventricular dissociation with synchronization. *Amer. J. Med.* **24**, 209 (1958).
57. Segers, M.: L'accomodation du rythm cardiaque. *Arch. int. Physiol.* **50**, 277 (1940).
58. — Les phénomènes de synchronisation au niveau du coeur. *Arch. int. Physiol.* **54**, 87 (1946).
59. — Lequime, J., Denolin, H.: Synchronization of auricular and ventricular beats during complete heart block. *Amer. Heart J.* **33**, 685 (1947).
60. — Enderle, J., Pirrat, J.: Un cas de dissociation isorhythmique. *Acta cardiol. (Brux.)* **8**, 417 (1953).
61. Spang, K.: *Die Rhythmusstörungen des Herzens.* Stuttgart 1957.
62. Tasaki, J.: Persönl. Mitteilung an Grant, R. P. (27).
63. Trautwein, W., Kassebaum, D. G.: On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart. *J. gen. Physiol.* **45**, 317 (1961).
64. Urbanszek, W., Trenkmann, H.: Rhythmusstörungen bei Patienten mit implantierten Schrittmachern. *Med. Welt* **1967**, 624.
65. Buchem, F. S. P. van: Dissoziation zwischen Atrium und Ventrikel, Erklärung des partiellen Herzblocks. *Z. klin. Med.* **110**, 401 (1929).
66. Pol, B. van der, Mark, J. van der: The heart beat considered as a relaxation oscillation and an electrical model of the heart. *Arch. néerl. Physiol.* **14**, 418 (1929).
67. Veil, P., Codina-Altes, L.: *Traité d'electrocardiographie clinique.* Paris 1928.
68. Waldo, A. L., Vitikainen, K. J., Harris, P. D., Malm, J. R., Hoffman, B. F.: The mechanism of synchronization in isorhythmic AV-dissociation. *Circulation* **38**, 880 (1968).
69. Weidmann, S.: *Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.* Bern u. Stuttgart 1956.
70. Weitz, W.: Über rhythmische Tonusschwankungen der glatten Muskulatur in verschiedenen Organen. *38. Kongr. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 1926.* *Ref. Klin. Wschr.* **1**, 1153 (1926).
71. West, T. C.: Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **115**, 283 (1955).

Priv.-Doz. Dr. med. K.-W. Diederich
II. Medizinische Klinik
der Medizinischen Akademie Lübeck
D-2400 Lübeck, Ratzeburger Allee 160

Originalien

Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität unter Hämodialyse und Orthostase bei chronischer Nephropathie

H. C. SIEMENSEN, H. J. AUGUSTIN und W. BAUDITZ

I. Medizinische Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. H. Bartelheimer)

Endstadien renoparenchymaler Erkrankungen werden nahezu regelmäßig von der Entwicklung eines Hochdruckleidens begleitet. Die Hypertonie ist im allgemeinen über Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion sowie über Entzug retinierter Natrium- und Wassermengen durch Hämodialyse beherrschbar [11, 19, 22]. Gelegentlich wird die zusätzliche Medikation von Antihypertensiva notwendig, oder es läßt sich ein

maligner Hypertonus nur durch bilaterale Nephrektomie unter Kontrolle bringen [20, 21, 26, 32, 36, 49]. Die Rolle, die das Renin-Angiotensin-System (RAS) für die Entstehung und Unterhaltung menschlicher Hochdruckformen spielt, ist trotz zahlreicher experimenteller und klinischer Untersuchungen nicht endgültig geklärt [16, 19, 25, 31, 38, 39, 41, 42, 46, 48, 52, 53, 54, 55]. Die Plasma-Renin-Aktivität (PRA)

zeigt im Rahmen chronischer Nephropathien ein differentes Verhalten [6, 8, 14, 17, 40, 53, 54]. Die folgenden Untersuchungen galten der Frage, ob sich Zusammenhänge zwischen der Beeinflussungsmöglichkeit einer Hypertonie beim Dauerdialyse-Patienten und der Aktivität und Reagibilität des RAS aufweisen lassen.

Material

Die Untersuchungen wurden an 27 Patienten aus einem chronischen Hämodialyse-Programm vorgenommen. 11 von ihnen waren im Rahmen der Transplantationsvorbereitung, wegen schwerwiegender pyelorealer Infekte oder der Entwicklung eines malignen Hypertonus bilateral nephrektomiert worden. In 19 Fällen lag als Ursache des Nierenversagens eine chronische Glomerulonephritis, in 4 Fällen eine chronische Pyelonephritis und in je 1 Fall eine interstitielle Nephritis, eine Cystenniere, eine Lupus-Glomerulonephritis und eine Nephronophthie vor. Bei 17 Patienten konnte die Diagnose histologisch gesichert werden, bei 10 entstammte sie klinischen Aspekten. Augenhintergrundsveränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus I—III (Einteilung nach Thiel) zeugen davon, daß alle Patienten im Laufe des Krankheitsgeschehens einen Hochdruck hatten, wenn einige von ihnen zum Untersuchungszeitpunkt auch normoton waren.

Die Patienten mit einem Alter zwischen 9 und 59 Jahren befanden sich seit 1—52 Monaten im chronischen Hämodialyse-Programm. Die endogene Kreatinin-Clearance betrug bei allen unter 10 ml/min, 1,73 m². Die Urinausscheidung überstieg 30 ml/24 Std in keinem Fall. Alle Patienten unterlagen diätetischen Restriktionen. Bei einer Gesamtekalorienzufuhr zwischen 2000—2500 cal/die erhielten sie 1 g Protein/kg Körpergewicht, 50 mval Kalium und 22 mval Natrium in 24 Std. Die Trinkmenge war auf 500 bis 800 ml über die Ausscheidung am Vortage limitiert.

Nach klinischen Gesichtspunkten, wobei als wesentliche Kriterien die Tatsache der bilateralen Nephrektomie und die Beeinflussbarkeit des Hochdruckes herangezogen wurden, ließen sich die Patienten in mehrere Gruppen unterteilen:

Gruppe I: Bilateral nephrektomierte Patienten.

A. 5 Patienten (2 ♀, 3 ♂), leicht beeinflussbarer Hypertonus, Blutdruckwerte seit 3 Monaten vor der Untersuchung nicht über 150/95 Torr, Durchschnittsalter 29,6 Jahre (16—44), Anzahl der Hämodialysen 159 (91—314), Monate nach bilateraler Nephrektomie 9,8 (6—21).

B. 6 Patienten (2 ♀, 4 ♂), schwierig beherrschbarer Hypertonus, Blutdruckwerte gelegentlich oder ständig über 150/100 Torr, zeitweise Einsatz von Antihypertensiva, Durchschnittsalter 23,6 Jahre (9—43), Anzahl der Hämodialysen 81 (2—188), Monate nach bilateraler Nephrektomie 6,1 (1—17).

Gruppe II: Nicht oder unilateral nephrektomierte Patienten.

A. 10 Patienten (2 ♀, 8 ♂), leicht beeinflussbarer Hypertonus, Blutdruckwerte seit 3 Monaten vor der Untersuchung nicht über 150/95 Torr, Durchschnittsalter 40,5 Jahre (22—59), Anzahl der Hämodialysen 109 (1—416).

B. 6 Patienten (1 ♀, 5 ♂), schwierig beherrschbarer Hypertonus, Blutdruckwerte gelegentlich oder ständig über 150/100 Torr, zeitweise Einsatz von Antihypertensiva, Durchschnittsalter 32 Jahre (25—36), Anzahl der Hämodialysen 52 (1—222).

Gruppe III: Kontrollgruppe aus 5 gesunden Probanden (2 ♀, 3 ♂) ohne erbliche Hochdruckbelastung, mehrfache Blutdruckmessungen ergaben niemals Werte über 140/90 Torr.

Methodik

Eine Stimulation des RAS wurde durch die unter Hämodialyse eintretende isotope Dehydratation und durch Orthostasebelastung herbeigeführt. Die ambulant dialysierten Patienten wurden am Vorabend der Untersuchung stationär aufgenommen und hielten ab 24.00 Uhr Bettruhe ein. Die Hämodialyse erfolgte durch eine Spulenniere mit Cuprophane-Membran (Travenol) über 8 Std gegen eine in ihrer Konzentration bei allen Fällen gleiche Spülflüssigkeit (Na 132 mval/l, K 2,0 mval/l, Ca 2,6 mval/l, Cl 99 mval/l, Glucose 200-mg-%, 283 mosm/l). Am liegenden Patienten wurde vor und nach einer Hämodialyse sowie vor der folgenden Hämodialyse nach einem freien Intervall von 3 Tagen um 7 bzw. 16.00 Uhr Blut zur PRA-Bestimmung unter Zusatz von 3,8% igem Na₂EDTA in einem eisgekühlten Behälter entnommen. Unblutig wurde

am linken Oberarm der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. Der mittlere arterielle Druck wurde nach Wezler und Böger [56] rechnerisch durch die Formel $MAD = pD + (0,43 \cdot \Delta p)$ ermittelt. Weiter sind Plasma-Elektrolyte (Na, K, Ca, Cl), Harnstoff, Kreatinin, Osmolarität, Hämatokrit und Körpergewicht prä- und postdialytisch ermittelt worden. Während der Dialyse hielten die Patienten Bettruhe ein. Infusionen und Transfusionen wurden nicht verabreicht.

Die Orthostase-Versuche wurden bei 8 Patienten (3 ♀, 5 ♂) der Gruppe IIA, 5 Patienten (1 ♀, 4 ♂) der Gruppe IIB und den 5 gesunden Probanden durchgeführt. Bei den Patienten mit chronischer Nephropathie wurde um 7.00 bzw. 16.00 Uhr vor und nach Dialyse eine Orthostase-Belastung von je 15 min Dauer durchgeführt. Vor Einnahme der aufrechten Körperhaltung, 5 und 15 min nach Beginn des Stehversuches und 30 min nach dessen Ende wurden Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen sowie die PRA bestimmt. Die gesunden Versuchspersonen erhielten während 1 Woche vorher bis auf die Natriumrestriktion die den Hämodialyse-Patienten entsprechende Kost. Am Versuchstage wurde bei ihnen ebenso wie während Hämodialyse eine intermittierende Heparinisierung eingeleitet (Initialdosis 8000 IE, nach 4 Std 2000 IE Heparin i.v.), um den aldosteronantagonistischen Effekt des Heparins und damit eine Einwirkung auf die Renin-Sekretion vergleichend zu erfassen. Um 16.00 Uhr wurde der Orthostase-Versuch in der bereits beschriebenen Form vorgenommen.

Na, K und Ca wurden flammenphotometrisch bestimmt. Cl wurde nach der Methode von Kuschinsky et al. [27] ermittelt. Der Hämatokrit wurde ohne Korrektur für eingeschlossenes Plasma mit einer Mikromethode bestimmt (Christ-Zentrifuge). Die Osmolarität ist mit Hilfe der Gefrierpunktsdepression ermittelt worden (Advanced-Osmometer). Die PRA wurde mit dem von Boucher et al. [4] angegebenen Verfahren nach Inkubation über 12 Std bei 39° C mit heterologem Rattensubstrat im bioassay an der 24 Std vorher bilateral nephrektomierten und mit Pentolinium vorbehandelten Ratte durch Gabe aequipressorischer Dosen von Angiotensin II (Hypertensin-Ciba) bestimmt. Recovery-Versuche mit Angiotensin II ergaben eine Wiederauffindungsrate von 81% ± 6 (75—87) und mit hog-Renin (Nutritional Biochem. Corp.) eine solche von 58% ± 11 (47—63). Der Normalwert der PRA am Menschen betrug 16,8 ± 4,6 ng AII/1,0/ml Plasma (11,4 bis 26,7, n = 34). Plasmaproben einer Versuchsreihe wurden als Doppelbestimmung in einer Extraktionsserie aufgearbeitet.

Resultate

Eine PRA war bei den meisten bilateral nephrektomierten Patienten der Gruppe IA und B entweder nicht nachweisbar oder die Konzentration lag deutlich unterhalb der Normgrenze. Eine Änderung dieser gelegentlich nachweisbaren PRA erfolgte unter Hämodialyse nicht (Abb. 1, Tabelle 1).

Die Patienten der Gruppe IIA mit den im Organismus belassenen Nieren wiesen jeweils vor Hämodialyse eine normale PRA auf (Tabelle 1). Das weitere Verhalten unter Hämodialyse war unterschiedlich. Es wurden sowohl leichte Anstiege als auch Abnahmen beobachtet (Abb. 1). Die Mittelwerte waren statistisch nicht signifikant von denen der Normalpersonen verschieden ($p > 0,05$). In der Gruppe IIB waren die Basalwerte vor Hämodialyse gleichfalls nicht erhöht (Tabelle 1). Im weiteren Verlauf kam es bei 5 der 6 Fälle zu einem signifikanten Anstieg der Renin-Konzentration ($p < 0,01$). Die vor der darauffolgenden Hämodialyse nach Ablauf von 3 Tagen bestimmte Renin-Aktivität lag wieder im Bereich der Ausgangswerte (Abb. 1).

Die unter Hämodialyse einsetzenden Verschiebungen im Wasser- und Elektrolyt-Haushalt (Abnahme von Körpergewicht, Plasma-Kalium und Osmolarität sowie Zunahme von Plasma-Natrium und Hämatokrit) waren größenordnungsmäßig in allen Gruppen gleich. Eine Korrelation zwischen dem Verhalten der PRA bei Gruppe IIA und B und einer dieser Größen war nicht

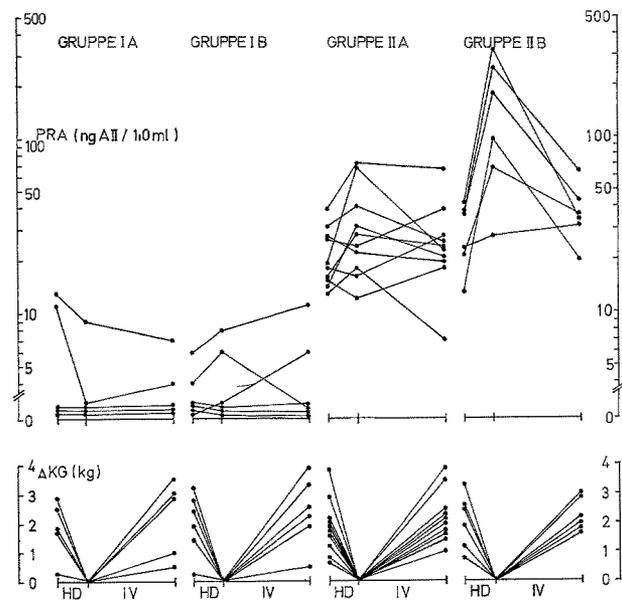


Abb. 1. Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und der Änderungen des Körpergewichtes (Δ KG) vor und nach Hämodialyse (HD) und am Ende des hämodialysefreien Intervalls (IV)

Tabelle 1. Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität ($\bar{x} \pm s$) unter Hämodialysebehandlung (HD)

	Vor HD	Nach HD (HD: Dauer 8Std)	Vor HD (HD: freies Intervall 3d)
Gruppe I A	4,8 \pm 5,9	2,4 \pm 3,9	4,3 \pm 1,5
Gruppe I B	1,7 \pm 2,7	2,9 \pm 3,5	3,2 \pm 4,6
Gruppe II A	21,9 \pm 8,5	32,8 \pm 20,4	26,8 \pm 15,9
Gruppe II B	29,0 \pm 11,6	154,1 \pm 109,6	38,1 \pm 14,9

nachweisbar (Korrelationskoeffizient r zwischen 0,073 und 0,188). Eine Beziehung zwischen Renin-Konzentration und arteriellem Mitteldruck bestand gleichfalls nicht ($r = 0,191$), war aber zwischen arteriellem Mitteldruck und Reagibilität des RAS nachweisbar ($r = 0,562$).

Unter Orthostase wurde bei allen Patienten ein Anstieg der Pulsfrequenz registriert, der nach Hämodialyse regelmäßig ausgeprägter war als vorher. Der mittlere arterielle Druck stieg während des Stehversuches bei allen Gruppen an, lediglich in Gruppe II A fiel er nach der Dialyse ab. Die 8 Patienten der Gruppe II A wiesen vor Hämodialyse zweimal orthostatische Dysregulationen auf, nach Hämodialyse fanden diese sich in 5 Fällen. Die entsprechende Häufigkeit bei den 5 Patienten der Gruppe II B betrug 1 bzw. 4 Fehlregu-

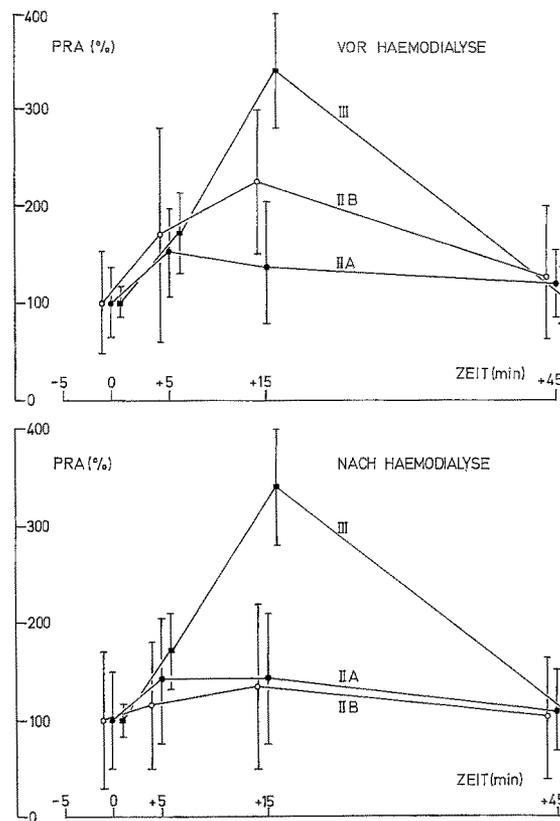


Abb. 2. Relative Änderungen der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) im Liegen (0 min), während Orthostase (5 min und 15 min) und 30 min nach Ende des Stehversuches (45 min) vor und nach Hämodialyse

lationen. Bei gesunden Probanden ereigneten sie sich nicht. Die Untersuchung der Reagibilität des RAS gegenüber orthostatischer Belastung ergab, daß sich lediglich bei den Patienten mit schwierig beherrschbarem Hochdruck (Gruppe II B) ein nahezu den normalen Verhältnissen entsprechender, jedoch nicht signifikanter Anstieg der PRA fand ($p > 0,05$). In der Gruppe II A wurde durch aufrechte Körperhaltung weder vor noch nach Hämodialyse eine Steigerung der Reninsekretion beobachtet (Abb. 2, Tabelle 2). Die Gruppe II B hingegen wies sowohl vor als auch nach Hämodialyse im Stehversuch einen deutlichen Anstieg der PRA auf. Bei den hohen Ausgangswerten postdialytisch war die relative Zunahme der Renin-Ausschüttung weniger deutlich, wenn die absolute Erhöhung der systemischen Renin-Konzentration auch bedeutsam erschien (Abb. 2, Tabelle 2). Bestimmungen der PRA bei den gesunden Probanden vor und nach intermittierender Heparinisierung ließen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Tabelle 2. Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität ($\bar{x} \pm s$) im Liegen (0 min), während Orthostase (5 min und 15 min) und 30 min nach Ende des Stehversuchs (45 min)

	Vor HD				Nach HD (HD: Dauer 8 Std)			
	0 min	5 min	15 min	45 min	0 min	5 min	15 min	45 min
Gruppe II A	17,9 \pm 6,5	27,0 \pm 8,1	24,8 \pm 11,8	21,5 \pm 6,0	31,3 \pm 15,1	44,2 \pm 20,4	44,3 \pm 22,2	34,1 \pm 13,3
Gruppe II B	26,8 \pm 14,0	45,5 \pm 31,7	60,4 \pm 20,6	33,7 \pm 19,2	109,5 \pm 77,5	125,0 \pm 74,8	144,5 \pm 99,0	112,1 \pm 71,0
Gruppe III	22,0 \pm 3,53	37,8 \pm 8,73	74,8 \pm 15,1	24,0 \pm 6,3				

Diskussion

Im Plasma der nierenlosen Patienten (Gruppe IA und B) konnte in einigen Fällen in niedriger Konzentration eine reninähnliche Substanz nachgewiesen werden. Ähnliche Beobachtungen sind früher bereits publiziert worden [3, 8, 9, 42, 49]. Untersuchungen von Capelli u. Mitarb. [9] lassen vermuten, daß es sich hierbei tatsächlich um Renin handelt. Extrarenale Bildungsstätten für Renin stellen Speicheldrüsen, Nebennierenrinde, Uterus und fraglich auch die Placenta dar [5, 15, 43, 44, 47, 48]. Durch Ausschüttung des hier in geringer Menge entstehenden Enzymes in das Blut könnte die gelegentlich nachweisbare niedrige Reninkonzentration bei Nephrektomierten erklärt werden.

Erfahrungsgemäß stellt die Kontrolle eines renalen Hochdrucks unter Hämodialysebehandlung keine Schwierigkeit dar [11, 19]. Es ist aber auffällig, daß es in den ersten Monaten einer Dauerdialysetherapie häufig erst zur Entstehung oder Acceleration eines bereits vorliegenden Hochdrucks kommt. Aus diesem Grunde ist anfänglich ein intensiver Einsatz von Antihypertensiva erforderlich [19]. Bei Unterteilung des Krankengutes nach klinischen Gesichtspunkten ergab sich, daß die Patienten mit schwierig beherrschbarem Hypertonus durchschnittlich jünger waren und kürzere Zeit dialysiert wurden als die normotonen Patienten. Nach Stimulation durch isotonische Dehydratation während Dialyse zeigte sich eine Reaktion des RAS nur in Gruppe IIB, nicht hingegen in Gruppe IIA. Diese Befunde sind damit den von Brown et al. [8] und Gutkin u. Mitarb. [17] mitgeteilten Resultaten vergleichbar. Die Verschiebungen im Wasser- und Elektrolyt-Haushalt waren in beiden Gruppen im wesentlichen gleich, so daß zusätzliche Faktoren ursächlich an dem unterschiedlichen Verhalten beteiligt sein müssen.

Ähnliche Resultate ergaben sich bei orthostatischer Belastung. Nur bei Patienten der Gruppe IIB trat während des Stehversuches ein Anstieg der PRA ähnlich dem bei gesunden Probanden auf [10, 34]. Dieser war nach Hämodialysebehandlung weniger ausgeprägt als vorher. Ursache dürfte die nach Hämodialyse bereits maximal erfolgte Stimulation des RAS sein.

Ein fehlender Anstieg der PRA unter Hämodialyse oder Orthostase könnte mehrere Ursachen haben.

- Acceleration der Plasma-Renin-Clearance
- Suppression der Renin-Genese
- Suppression der Renin-Sekretion

Eine Erhöhung der Plasma-Renin-Clearance könnte durch Verlust von Renin über die Cuprophanmembran zustande kommen. Bei der Größe des Renin-Moleküls (MG ca. 43000) ist dies jedoch wenig wahrscheinlich [35]. Die Hypothese, daß während Hämodialyse eine den Renin-Abbau hemmende Substanz entfernt würde, hat wenig für sich [8]. Auch eine verminderte Renin-Bildung auf dem Boden einer Nephrocirrhose mit Reduktion der juxtaglomerulären Apparate dürfte kaum vorliegen, da chronisch schwer geschädigte Nieren unter anderen Umständen in der Lage sind, große Mengen an Renin zu produzieren und eine Erhöhung der systemischen Renin-Konzentration zu bewirken. Unter Annahme einer Steuerung der Renin-Sekretion über Baroreceptoren im Vas afferens oder Chemoreceptoren in der Macula densa wäre zu erwägen, ob es durch morphologische Schädigung dieser Receptororgane im Rahmen eines parenchymatösen renalen Prozes-

ses zum Fortfall der Regulationsfähigkeit des RAS kommt [13, 45, 48, 50, 51].

In Schrumpfnieren kann es gelegentlich noch weitgehend intakte, allerdings hyperperfundierte Nephronen geben, die unter den Bedingungen einer osmotischen Diurese stehen [40, 54]. Während Hämodialyse kommt es aufgrund der Ultrafiltration zur Abnahme des Plasmavolumens, wodurch auch die glomeruläre Restfiltration absinkt. Ebenso werden aus dem Plasma osmotisch wirksame Substanzen entfernt. Bei orthostatischer Belastung nimmt über die veränderte renale Hämodynamik die Nierendurchblutung und damit die Filtration ab. Einerseits werden durch Verringerung der renalen Perfusion die Baroreceptoren erregt und damit eine Renin-Ausschüttung eingeleitet, andererseits setzen sowohl die Senkung eines noch vorhandenen Restfiltrates in der Niere als auch die Abnahme einer osmotischen Diurese das Na-load im distalen Tubulus herab und stimulieren dadurch über die Macula densa die Renin-Sekretion [10, 12, 13, 23, 24, 30, 33, 34, 37, 47, 51]. Hiermit ließe sich die Zunahme der PRA während Hämodialyse und Orthostase bei einigen Patienten erklären. Umgekehrt wäre über eine zunehmende Osmolarität und eine Expansion des Extracellulär-raumes im hämodialysefreien Intervall die Normalisierung der PRA zu deuten. Die Funktion dieses Mechanismus dürfte aber in chronisch geschädigten Nieren nur selten erhalten sein.

Wegen der bei Patienten mit Hypertonie erhaltenen und zum Teil überschießenden Aktivität des RAS nach Stimulation und wegen des in dieser Beziehung unauffälligen Verhaltens bei Patienten mit Normotonie drängt sich die Annahme von Zusammenhängen zwischen der Beeinflussbarkeit eines Hochdruckleidens und der Aktivität des RAS auf [28, 29, 49, 52]. Die vermutete Relation könnte verschiedener Natur sein. Eine primär erhöhte Renin-Sekretion würde über Freisetzung pressorischer Substanzen einen Hochdruck bedingen. Es könnte aber auch durch intensive therapeutische Maßnahmen bei Beginn einer Hämodialysebehandlung und die damit verbundene sekundäre Stimulation der PRA zur Entstehung oder Acceleration eines Hochdruckleidens kommen [8]. Aufgrund der bislang vorliegenden Resultate aus Langzeitstudien an neu in das Hämodialyseprogramm aufgenommenen Patienten scheint eher der zuletzt genannte Mechanismus vorzuliegen. Die meisten der Patienten verlieren nach einigen Monaten aus unbekanntem Gründen die Stimulationsfähigkeit des RAS und gliedern sich in die Gruppe derer mit leicht beherrschbarem Hochdruck ein. Bei einigen Patienten kommt es über die ständige Anregung der Renin-Sekretion zur Drucksteigerung. Alle zusätzlichen deshalb eingeleiteten Therapieschritte führen zu weiterer Stimulation der PRA bis zur Entwicklung einer malignen Hypertonie. Der Pressor-Effekt des Renin ist vom Natrium-Haushalt abhängig. Eine Abnahme des Natrium-Gehaltes im Organismus führt dazu, daß zur Erzielung einer pressorischen Antwort eine höhere PRA notwendig ist [2, 7]. Ein Hochdruck kann nur dann entstehen, wenn der PRA-Anstieg unter Hämodialyse einen gleichzeitigen Na-Verlust überwiegt [1].

Das RAS kann nicht der allein maßgebliche Faktor für die Hochdruckentwicklung sein. Dies muß aus dem Umstand gefolgert werden, daß bei bilateral nephrektomierten Patienten mit kaum oder nicht mehr nachweis-

barem Renin-Gehalt noch mäßige Hypertonien vorhanden waren. Diese standen allerdings in Beziehung zur aufgenommenen Quantität an Wasser und Natrium im hämodialysefreien Intervall. Eine Relation zwischen der Beeinflussbarkeit einer Hypertonie bei Hämodialyse-Patienten und der Stimulationsfähigkeit der PRA wird damit nicht ausgeschlossen, zumal sich die Beherrschung einer Hypertension im nierenlosen Organismus wesentlich leichter gestaltet [20, 21, 26]. Bei den gegenwärtig noch unvollständigen Kenntnissen des RAS kann die Frage eines Zusammenhangs nicht mit hinreichender Sicherheit beantwortet werden. Als Indikator vasopressorisch wirksamer Stoffwechselabläufe kann die Bestimmung der PRA bei Patienten mit chronischer Nephropathie wertvoll sein und offenbar gewisse Anhaltspunkte zum klinischen Verlauf vermitteln.

Zusammenfassung. An 27 Patienten aus einem chronischen Hämodialyse-Programm wurden Zusammenhänge zwischen der Beeinflussbarkeit einer renoparenchymalen Hypertonie und der Aktivität und Reagibilität des Renin-Angiotensin-Systems untersucht. Eine starke Stimulation der Renin-Sekretion stellen unter normalen Umständen eine durch Hämodialyse bedingte isotone Dehydratation mit Plasmavolumenverminderung und eine orthostatische Belastung dar. Unter den Patienten mit chronischer Nephropathie fand sich eine erhaltene Reagibilität des Renin-Angiotensin-Systems nur dann, wenn eine schwer beherrschbare Hypertension vorlag. Die Resultate stützen die Beobachtung, daß es unter Hämodialyse zur Entstehung einer Hypertonie oder Acceleration eines bereits vorliegenden Hochdruckleidens kommen kann und weisen auf eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an diesem Geschehen hin.

Summary. The relationships between a possible control of hypertension of renoparenchymal origin and the activity and reactivity of the renin-angiotensin system were studied in 27 patients subjected to chronic haemodialysis. Under normal conditions, considerable stimulation of the renin secretion occurs in response to isotonic dehydration accompanied by diminished plasma volume due to haemodialysis and representing an orthostatic load. Intact reactivity of the renin-angiotensin system in patients with chronic nephropathy was only observed when the hypertension was difficult to be controlled. These results support the observation of haemodialysis possibly favouring hypertension or contributing to the acceleration of an already existing high blood pressure. The results further point to the causal role incumbent on the renin-angiotensin system in this process.

Für die hilfreiche Unterstützung bei Durchführung dieser Untersuchungen danken wir den Schwestern Edith Fleming, Ursula Schmidt, Brigitte Jung, Irinina Skorpilova und Anna Pazourova sowie den Herren H. Kowitz und M. Wimmer.

Literatur

- Augustin, H. J., Siemensen, H. C., Bauditz, W.: Der Einfluß von Nor-Epinephrin und Angiotensin auf das Blutdruckverhalten vor und nach Hämodialysebehandlung. Ref. 75. Tagg. Nordwestdeutsche Ges. Inn. Med., 18.—20.6.1970.
- Bianchi, G., Brown, J. J., Lever, A. F., Robertson, J. I. S., Roth, N.: Changes of plasma renin concentration during pressor infusions of renin in the conscious dog: The influence of dietary sodium intake. Clin. Sci. **34**, 303 (1968).
- Blaufox, M. D., Birbari, A. E., Hickler, R. B., Merrill, J. P.: Peripheral plasma renin activity in renal-homotransplant recipients. New Engl. J. Med. **275**, 1165 (1966).
- Boucher, R., Ménard, J., Genest, J.: A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidney of rats. Canad. J. Physiol. Pharm. **45**, 5 (1967).
- Brown, J. J., Davies, D. L., Doak, P. B., Lever, A. F., Robertson, J. I. S.: Serial estimation of plasma renin concentration during pregnancy and after parturition. J. Endocr. **35**, 373 (1966).
- Lever, A. F., Davies, D. L., Robertson, J. I. S.: Renin and angiotensin. Postgrad. med. J. **42**, 153 (1966).
- Davies, D. L., Lever, A. F., Robertson, J. I. S.: The relationship between plasma-renin-concentration, sodium balance, and aldosterone in physiological and pathological situations in man. Expansion Sci. franc. (Paris) **1**, 141 (1966).
- Curtis, J. R., Lever, A. F., Robertson, J. I. S., Wardeener H. E., Wing, A. J.: Plasma renin concentration and the control of blood pressure in patients on maintenance haemodialysis. Nephron **6**, 329 (1969).
- Capelli, J. P., Wesson, L. G., Aponte, G. E., Faraldo, C., Jaffe, E.: Characterisation and source of a renin-like enzyme in anephric humans. J. clin. Endocr. **28**, 221 (1968).
- Cohen, E. L., Rovner, D. R., Conn, J. W.: Postural augmentation of plasma renin activity: importance in diagnosis of renovascular hypertension. J. Amer. med. Ass. **197**, 973 (1966).
- Comty, C. M., Rottka, H., Shaldon, S.: Blood pressure control in patients with end-stage renal failure, treated by intermittent haemodialysis. Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass. **1**, 209 (1964).
- Ebihara, A., Grollman, A.: Pressor activity of renal venous effluent following constriction of the renal artery in dog. Amer. J. Physiol. **214**, 1 (1968).
- Eigler, F. W.: Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteriellem Blutdruck durch den Natrium-Gradienten an den Macula-densa-Zellen. Eine Hypothese über die Stimulierung des RAS. Klin. Wschr. **45**, 23 (1967).
- Andres, P., Siegenthaler, W., Baumann, K., Gysling, E., Rubli, H., Schönbeck, M., Weidmann, P., Werning, C.: Die Plasma-Renin-Aktivität im peripheren venösen Blut unter verschiedenen Stimulationsbedingungen. Dtsch. med. Wschr. **94**, 1049 (1969).
- Gelhoed, G. W., Vander, A. J.: Plasma renin activities during pregnancy and parturition. J. clin. Endocr. **28**, 412 (1968).
- Gross, F.: Physiologie und Pathologie des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwiegk, H., (Ed.), Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 8/II, 5. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Gutkin, M., Levinson, G. E., Ning, A. S., Lasker, N.: Plasma renin activity in end-stage kidney disease. Circulation **40**, 563 (1969).
- Haber, E.: Recent developments in pathophysiologic studies of the renin-angiotensin system. New Engl. J. Med. **280**, 148 (1969).
- Hampers, C. L., Schupak, E.: Long-term hemodialysis. New York and London: Grune & Stratton 1967.
- Skillman, J. J., Lyons, J. H., Olsen, J. E., Merrill, J. P.: A hemodynamic evaluation of bilateral nephrectomy and hemodialysis in hypertensive man. Circulation **35**, 272 (1967).
- Zollinger, R. M., Skillman, J. J., Gumpert, R. W., Bailey, G. L., Merrill, J. P.: Hemodynamic and body composition changes following bilateral nephrectomy in chronic renal failure. Circulation **40**, 367 (1969).
- Hegstrom, R. M., Murray, J. S., Pendras, J. P., Burnell, J. M., Scribner, B. H.: Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. Trans. Amer. Soc. artif. intern. Org. **7**, 47 (1961).
- Klaus, D.: Regulation der Renin-Sekretion. Dtsch. med. Wschr. **92**, 2128 (1967).
- Heizmann, A.: Zur Regulation der Renin-Sekretion durch Angiotensin. Klin. Wschr. **45**, 657 (1967).
- Sadowski, P.: Ergebnisse von Bestimmungen des Plasma-Renins. Dtsch. med. Wschr. **92**, 2114 (1967).
- Kollf, W. J., Nakamoto, S., Poutasse, E. F., Straffon, R. A., Figueroa, J. E.: Effect of bilateral nephrectomy and kidney transplantation on hypertension in man. Circulation **2**, 23 (1964).

27. Kuschinsky, G., Langecker, H.: Methode zur Bestimmung der Chlorid-Konzentration. *Biochem. Z.* **318**, 164 (1947).
28. Lever, A. F., Robertson, J. I. S.: Renin in the plasma of normal and hypertensive rabbits. *J. Physiol. (Lond.)* **170**, 212 (1964).
29. Lundgren, G., Bozovic, L., Castenfors, J.: Plasma renin activity before and after allogenic kidney transplantation in man. *Europ. Dial. Trans. Ass. Proc.* **3**, 347 (1966).
30. Meyer, P., Menard, J., Alexandre, J. M., Weil, B.: Correlations between plasma renin, hematocrit, and natriuresis. *Rev. canad. Biol.* **25**, 111 (1966).
31. Müller, A. F., Veyrat, R., Grandchamp, A.: Die Hypokaliämien. *Klin. Wschr.* **46**, 1241 (1968).
32. Nakamoto, S., Poutasse, E. F., Kolf, W. J.: The course of renal hypertension after bilateral nephrectomy and transplantation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **120**, 607 (1964).
33. Oelkers, W., Magnus, R., Samwer, K. F.: Das Verhalten der Plasma-Renin-Konzentration nach akuter Natriurese und nach Orthostase bei Gesunden und Hypertonikern. *Klin. Wschr.* **48**, 598 (1970).
34. Oparil, S., Vassaux, C., Sanders, C. A., Haber, E.: Role of renin in acute postural homeostasis. *Circulation* **41**, 89 (1970).
35. Rubin, J., Olesen, H., Kemp, E.: Molecular weight of renin determined by sephadex G 200 gel filtration. *Acta chem. scand.* **20**, 2749 (1966).
36. Ryan, J. F.: Renin-like enzyme in the adrenal gland. *Science* **158**, 1589 (1967).
37. Schnermann, J., Nagel, W., Thurau, K.: Die frühdistale Natriumkonzentration nach renaler Ischaemie und hämorrhagischer Hypotension. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **287**, 296 (1966).
38. Schröder, E.: Beziehungen zwischen Plasma-Renin, Hochdruck und Natrium im Plasma und in den Erythrocyten. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 13 (1968).
39. — Wetzels, E., Wedershoven, H. J.: Beziehungen zwischen der Reninkonzentration im Plasma und dem Natrium-Kaliumhaushalt. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 1849 (1968).
40. — Herms, W., Wetzels, E., Dume, Th., Grabensee, B.: Plasma-Renin bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialyse. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 2262 (1969).
41. Siegenthaler, W., Endres, P., Weidmann, P., Schönbeck, M., Möhring, J., Gysling, E., Baumann, K.: Zur Diagnostik der renovaskulären Hypertonie. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 820 (1968).
42. Siegenthaler, W., Werning, C.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in klinischer Sicht. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 411 (1970).
43. Skinner, S. L., Lumbers, E. R., Symonds, E. M.: Renin concentration in human fetal and maternal tissues. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **101**, 529 (1968).
44. Symonds, E. M., Stanley, M. A., Skinner, S. L.: Production of renin by in vitro cultures of human chorion and uterine muscle. *Nature (Lond.)* **217**, 1152 (1968).
45. Thurau, K., Schnermann, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula-dense-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. *Klin. Wschr.* **43**, 410 (1965).
46. Tobian, L.: Interrelationship of electrolytes, juxta-glomerular cells, and hypertension. *Physiol. Rev.* **40**, 280 (1960).
47. — Sodium, renal arterial distension and juxtaglomerular apparatus. *Canad. med. Ass. J.* **90**, 160 (1964).
48. — Renin release and its role in renal function and the control of salt balance and arterial pressure. *Fed. Proc.* **26**, 48 (1967).
49. Toussaint, C., Cremer, M., Heuse, A., Verher-Straelen, P., Gertruyden, J. van, Cuykens, J. J., Verniory, A.: L'hypertension artérielle maligne incontrôlable, indication à la néphrectomie bilatérale dans le mal de Bright au stade ultime. *Europ. Dial. Trans. Assoc. Proc.* **3**, 65 (1966).
50. Vander, A. J., Miller, R.: Control of renin secretion in the anaesthetized dog. *Amer. J. Physiol.* **207**, 537 (1964).
51. — Control of renin release. *Physiol. Rev.* **47**, 359 (1967).
52. Verniory, A., Cuykens, J. J., Cremer, M., Lotteau, B., Toussaint, C.: La rénine dans l'hypertension rénale humaine 'et expérimentale. *Path. et Biol.* **16**, 583 (1968).
53. Vertes, V., Cangiano, J. L., Berman, L. B., Gould, A.: Hypertension in end-stage renal disease. *New Engl. J. Med.* **280**, 978 (1969).
54. Warren, D. J., Ferris, T. F.: Renin secretion in renal hypertension. *Lancet* **1970** I, 159.
55. Weidmann, P., Siegenthaler, W.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei hypertensiven Zuständen. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1953 (1967).
56. Wezler, K., Böger, A.: Die Dynamik des arteriellen Systems. *Ergebn. Physiol.* **11**, 292 (1938).

Dr. H. C. Siemensen
I. Med. Klinik
D-2000 Hamburg 20
Martinistr. 52

Zur Ursache der Angiotensin-Resistenz bei chronischer Pyelonephritis*

H.-G. KOCH, V. THIENEMANN und R. COMMICHAU

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Medizinischen Akademie Lübeck
(Direktor: Prof. Dr. A. Kleinschmidt)

Bei zahlreichen Patienten mit anhyperton verlaufender chronischer Pyelonephritis (Pn) konnten wir im Vergleich zu normotensiven Nierengesunden eine signifikant reduzierte pressorische Reaktion gegenüber exogenem Angiotensin aufdecken (Commichau u. Mitarb., 1968); der für einen definierten Blutdruckanstieg erforderliche L-Noradrenalinverbrauch lag hingegen in dem Pn-Kollektiv im Normbereich. Die Angiotensin-Resistenz wurde in Analogie zu den Befunden von Bock u. Gross (1961) sowie Day u. Mitarb. (1965), die bei gesteigerter endogener Renin-Aktivität eine herabgesetzte Ansprechbarkeit des arteriellen Gefäßsystems auf exogenes Angiotensin registrierten, mit der gekreuzten Tachyphylaxie erklärt.

Dieses pharmakologische Prinzip gilt für eine Reihe von Krankheitsbildern, die mit einem sekundären Aldosteronismus einhergehen. So wurde ein angiotensinresistentes Verhalten bei Nierenarterienstenosen (Hocken u. Mitarb. 1966; Eigler u. Mitarb. 1969), hydropischer Herzinsuffizienz (Davis, 1963),

Lebereirrhose (Laragh u. Mitarb. 1963) sowie nephrotischem Syndrom (Johnston u. Jose, 1963) ermittelt. Unter diesen pathologischen Bedingungen induziert die renale Minderdurchblutung oder Hypovolämie den Anstieg des zirkulierenden Renins. Die Angiotensinresistenz von Pyelonephritikern führten wir auf eine Stimulation der Reninbildung durch Reduktion ihrer extracellulären Flüssigkeit infolge renaler Wasser- und Natriumverluste zurück. Es ist nämlich bekannt, daß diätetische Kochsalzrestriktion (Veyrat u. Mitarb., 1966) und saluretische Therapie (Binnion u. Mitarb., 1965; Boeskor u. Mitarb., 1968) aufgrund des konsekutiven Salzdefizits eine Zunahme der Reninaktivität bewirken. Demgegenüber soll Natriumretention die Reninproduktion dämpfen (Gross, 1968).

Sofern die Angiotensinresistenz von Pyelonephritikern auf einer hyponatriämisch-induzierten Steigerung des Reninspiegels beruht, muß die pressorische Reaktion auf exogenes Angiotensin nach Salzsubstitution — zumindest temporär — wieder annähernd normal ausfallen. Daher wurde in einer zweiten Testreihe das

* Herrn Prof. Dr. A. Kleinschmidt zum 60. Geburtstag.