

Übersichten

Atrialer natriuretischer Faktor

Die endokrine Funktion des Herzens

R. M. Arendt und A. L. Gerbes

Medizinische Kliniken I (Direktor: Prof. Dr. G. Riecker) und II (Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner) der Universität München

Zur Therapie der schweren chronischen Herzinsuffizienz gehören ein diuretisches und ein vasodilatatorisches Prinzip (8). Zur pharmakologischen Verwirklichung dieser Prinzipien stehen heute eine Reihe wirkungsvoller Medikamente zur Verfügung (25, 44). Was uns jedoch als modernes Therapiekonzept vorgestellt wird, ist lediglich die Imitation eines endogenen Mechanismus: Die Natur hat ihren eigenen saluretischen, vasodilatatorischen Kompensationsmechanismus. Er wird vermittelt durch den atrialen natriuretischen Faktor (ANF), das lange gesuchte natriuretische Hormon.

Dabei sind nicht-medikamentöse Möglichkeiten zur Stimulierung eines endogenen diuretischen Mechanismus seit langem bekannt. Der englische Arzt A. Sutherland schilderte 1764 die folgende Krankheitsgeschichte: »James Crook of Long Acre, had dropsy, jaundice, palsy, rheumatism, and an inveterate pain in his back. In three immersions, the swelling of his legs sunk, so did the pain of his back, as did the jaundice, blowing from his nose a great quantity of bilious yellow matter.« Bemerkenswert ist die von ihm gegebene Erklärung seines hydromedizinischen Therapieerfolges: »From the rigidity and the pressure of the fluid (des Eintauchbades) we may account for his pissing more than he drank« (43).

Im amerikanischen Schrifttum gibt es bereits 1847 Vermutungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen der volumenbedingten Überdehnung des Herzens und der großen Gefäße und der dem Eintauchbad folgenden Zunahme der Diurese: »... if the blood be thus driven (durch das Eintauchbad) from the external and internal parts, what becomes of the blood? The heart and great vessels, it would seem, must be burdened. Such is to a degree the case; and it is perhaps the stimulus of this fullness and distension or its action on the elasticity of those great vessels and the heart that constitutes the reaction (which leads forth the urine in abundant effusion). Such overlading of the heart and great organs would be dangerous in every case if the volume of blood remained the same« (22).

Mit der Arbeit von Gauer schließlich hält die kardiozerebro-renale Achse Einzug in unsere Physiologielehrbücher: »Das vergrößerte intrathorakale Blutvolumen führt über endokrine Mechanismen zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser und Natrium, einer Tendenz zu verstärkter Auswärtsfiltration im Kapillarbett und wahrscheinlich zu einer Verringerung des Durstgefühls« (15).

Unbeeindruckt von der physiologischen Forschung ihrer Zeit und von dieser wiederum nicht beachtet, begannen Morphologen in den fünfziger Jahren, mit der damals neuen Elektronenmikroskopie Herzmuskelgewebe zu untersuchen, und fanden auffällige dichte Kör-

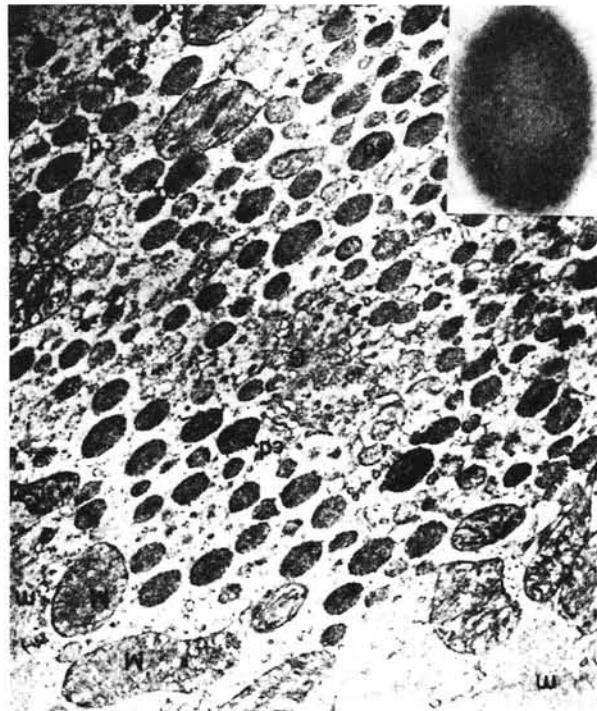


Abb. 1. In dieser historischen elektronenmikroskopischen Abbildung aus dem Jahr 1959 (7) erkennt man bei 24 000facher Vergrößerung zahlreiche »dichte Körperchen« (cd) zirkulär um einen Golgi-Apparat angeordnet (G). Die Ähnlichkeit dieser dichten Körperchen mit Sekretgranula war auffällig. In diesen Sekretgranula wird ANF gespeichert.

perchen in Vorhofsmuskelzellen, die überwiegend im perinukleären Plasma um Golgi-Komplexe herum angeordnet waren (Abbildung 1) (7, 23). Obwohl den Untersuchern die überraschende Ähnlichkeit dieser dichten Körperchen mit Sekretgranula auffiel (Forssman, W. G.: persönliche Mitteilung), dauerte es noch über 20 Jahre, bis der argentinische Pathologe de Bold in einem einfachen und eleganten Versuch die natriuretische Wirkung eines Vorhofsmuskelextraktes an der Ratte entdeckte (10). In drei weiteren Jahren nur wurde die Peptidnatur dieses offensichtlich in den Sekretgranula enthaltenen natriuretischen Faktors bestätigt, dessen Aminosäuresequenz abgeleitet und schließlich mit Hilfe rekombinanter DNS-Techniken die gesamte Struktur dieses neuen Hormons und seines Vorläufers, des sogenannten Prä-Pro-ANF, entschlüsselt (detaillierte Übersicht: 12).

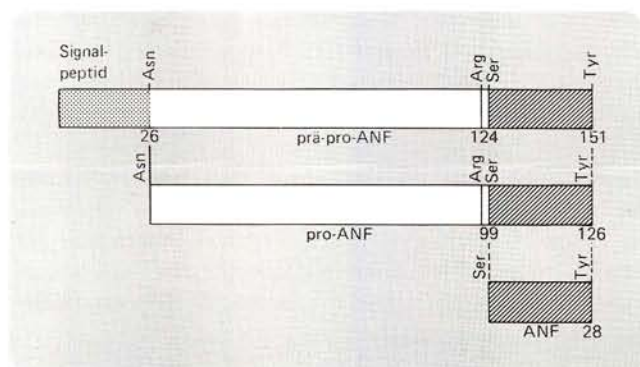


Abb. 2. Schematische Darstellung des menschlichen ANF. Die Aminosäuresequenz wird vom Aminoterminus links zum Carboxyterminus rechts gelesen. Das Syntheseprodukt in menschlichen Vorhofsmuskelzellen ist das Prä-Pro-ANF. Nach Abspaltung des Signalpeptids entsteht das Pro-ANF, das in den Sekretgranula gespeichert wird. Das sogenannte Processing des Pro-ANF umfaßt die weitere enzymatische Abtrennung einer 28 Aminosäuren langen Sequenz vom Carboxyterminus des Pro-ANF, dieses ANF-28 zirkuliert im Blut gesunder Menschen.

Strukturelle Organisation des ANF

In der Abbildung 2 ist die strukturelle Organisation des ANF-Vorläufers, des Prä-Pro-ANF, schematisch wiedergegeben; dieses Protein besteht aus 151 Aminosäuren. Mit Abspaltung der membrangängigen, lipophilen Signalsequenz entsteht aus dem Prä-Pro-ANF das Pro-ANF, die 126 Aminosäuren lange Speicherform des ANF im menschlichen Herzen. Erst nach einer weiteren enzymatischen Reaktion wird schließlich die biologisch aktive Sequenz am Carboxyterminus freigesetzt, das ANF-28. Pro-ANF war erstmals 1983 als Cardiodilatin aus Schweineherzen isoliert worden (12a). Zu Beginn des vergangenen Jahres hatten wir demonstrieren können, daß es die 28 Aminosäuren lange carboxyterminale Sequenz ist, die im Blut gesunder Personen zirkuliert; die gemessenen Konzentrationen waren dabei außerordentlich niedrig und lagen im picomolaren Bereich (1, 2).

ANF ist ein Hormon

Mit dem Nachweis, daß ANF auf entsprechende Stimuli aus Herzmuskelvorhofzellen freigesetzt wird, über die Zirkulation spezifische Bindungsstellen erreicht, die die physiologischen Wirkungen des ANF vermitteln, waren die klassischen Bedingungen einer Hormonaktivität des ANF gegeben. Somit ist das Herz auch ein endokrines Organ und in mehrfacher Weise direkt an der Regulation des Extrazellulärvolumens und des Blutdrucks beteiligt: In diesem Regelkreis stellt das Herz mit dehnungsempfindlichen Sensoren im Niederdrucksystem (14) und möglicherweise druckempfindlichen im Hochdrucksystem den Fühler, der den Ist-Wert der zu regelnden Größen, Blutdruck und Ausdehnung des Extrazellulärvolumens, registriert. Diese Informationen werden zum Teil zentralnervös verschaltet, zum Teil wohl auch direkt im endokrinen Vorhof verarbeitet: Die entsprechend spezialisierten Herzmuskelzellen sind dann in diesem technischen Modell nicht nur der Fühler, sondern es kommt ihnen, zumindest teilweise, eine Reglerfunktion zu, das hieße, die neu einzuregelnde Stellgröße würde direkt durch Ausschüttung des hormonalen Vermittlers ANF den Stellgliedern (Niere: Natriurese, Diurese; Gefäßsystem: Vasodilatation, Gefäßpermeabilität; Nebenniere: verminderte Aldosteronsynthese; Zentralnervensystem: vermindertes Durstempfinden) übermittelt. Unsere Ergebnisse an Herzmuskelzellkulturen und bei Herztransplantierten scheinen jedenfalls dafür zu sprechen, daß entsprechend spezialisierte Herzmuskelzellen direkt auf Druck- und (oder) Volumenbelastung den ANF abgeben; beispielsweise wäre eine regelmäßige pulsatile Freisetzung des Vorhoffaktors dann an die Herzaktion gekoppelt und in ihrem Ausmaß abhängig sowohl von der Vorspannung als auch von der Nachlast. Mittels dieses Regelkreises ist das gesunde Herz vermutlich in der Lage, sich selbst durch entsprechende Beeinflussung von Vorlast und (oder) Nachlast die günstigsten Bedingungen für eine ökonomische Arbeit zu setzen.

Die kleinste endokrine Einheit des Herzens ist die myo-endokrine Vorhofzelle. Verbände dieser spezialisierten Zellen befinden sich im rechten und linken Herzohr, im dünnwandigen, trabekulären Teil der Vorhöfe und unzusammenhängend über die restlichen Vorhofanteile verteilt. Myo-endokrine Zellen wurden aber auch im Herzkammerngewebe entdeckt, zum Teil in enger Verbindung mit dem Erregungsleitungssystem; sie kommen also nicht nur im Niederdruck-, sondern auch im Hochdrucksystem des Herzens vor (7, 20). In Abbildung 3 ist eine solche myo-endokrine Zelle schematisch dargestellt. Determinanten ihrer biologischen Aktivität sind Substrataufnahme, Biosynthese des Vorläuferhormons, des sogenannten Prä-Pro-ANF, Speicherung des Pro-Hormons (ANF-126) in sekretorischen Vesikeln nach Abspaltung des hydrophoben Signalpeptids, enzymatische Freisetzung der biologisch aktiven Sequenzen aus dem Pro-Hormon (das posttranslationale Processing)

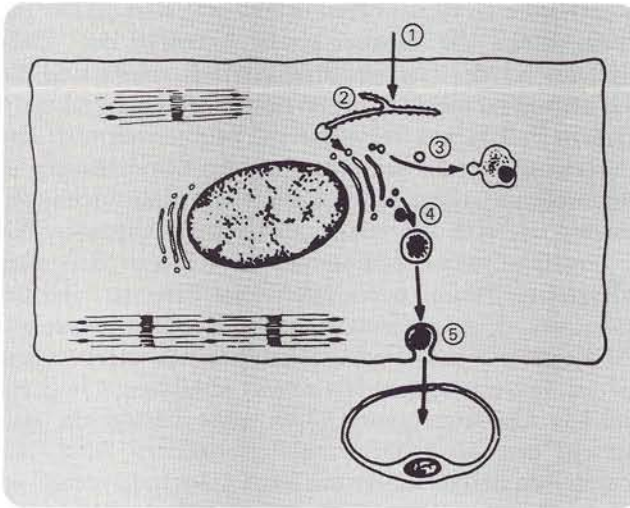


Abb. 3. Schematische Darstellung einer myo-endokrinen Zelle (nach Forssmann, W. G.). Determinanten ihrer biologischen Aktivität sind (1) Aufnahme der Aminosäuren in die myo-endokrinen Zellen, (2) Biosynthese des Prä-Pro-Hormons (151 Aminosäuren) im Ergastoplasma, (3) Abspaltung des Signalpeptids und Abbau in den Lysosomen, (4) Speicherung des Prohormons (ANF-126) in den spezifischen Sekretgranula, (5) enzymatisches Processing des ANF-126 und Sekretion des biologisch aktiven ANF-28 durch Exozytose.

und schließlich Sekretion des biologisch aktiven Spaltprodukts, des 28 Aminosäuren umfassenden carboxyterminalen Endstücks (ANF-28), durch Exozytose.

Von Interesse war die Beantwortung folgender Fragen: Welche Stimuli führen zur ANF-Freisetzung? Ist das enzymatische Processing des Pro-ANF gekoppelt an die Freisetzung? Wie verändern Erkrankungen des Herzens die Funktion der myo-endokrinen Zelle (Steigerungsfähigkeit der Syntheserate, der Sekretion, Kapazität der Processing-Enzyme)? Diese Fragen konnten in der Zwischenzeit nur teilweise beantwortet werden, sie sind zum überwiegenden Teil noch Gegenstand intensiver Forschungsarbeit.

Welche Stimuli führen zur Freisetzung des ANF?

Basale Plasmaspiegel des ANF liegen beim Gesunden im unteren picomolaren Bereich (1–25 pmol/l) (1). In Tierexperimenten und auch beim Menschen konnten mittlerweile eine Reihe verschiedener Auslöser für die ANF-Freisetzung identifiziert werden. Zu diesen Auslösern zählen die Volumenbelastung durch Infusion von isotonischer Kochsalzlösung und der dadurch bedingte Anstieg der Vorhofdrücke (26), die akute diätetische Kochsalzbelastung (37), die intravenöse Applikation pharmakologischer Dosen verschiedener Vasokonstriktoren wie Arginin-Vasopressin, Phenylephrin und Angiotensin II (27, 42). Des Weiteren werden erhöhte Plasmaspiegel nach atrialer oder, noch vermehrt, nach ventrikulärer Elektrostimulation gefunden (11, 32), ebenso während paroxysmaler supraventrikulärer Tachyarrhythmie. Ursache der durch Pacing erhöhten Plasmaspiegel sind

vermutlich ebenfalls die durch Desynchronisation (Vorhoffropfung) verursachten erhöhten atrialen Drücke. Bei herzinsuffizienten Patienten hatten wir eine gute Korrelation zwischen den rechtsatrialen und den pulmonalkapillären Verschlussdrücken mit den erhöhten ANF-Plasmaspiegeln gefunden (4).

Ein nützliches und nur wenig belastendes Modell der Volumenbelastung ist das thermoneutrale Eintauchbad. Die Immersion wird bis zum Hals in sitzender Position durchgeführt. Seit den klassischen Studien von Gauer ist bekannt, daß es durch das Eintauchbad zu einer Volumenverteilung in das intrathorakale Gefäßbett mit konsekutiver Vorhofdruckbelastung kommt (15). Der dadurch bedingten Zunahme der Diurese geht ein signifikanter Anstieg der ANF-Plasmaspiegel voraus (18). Zur Zeit werden in verschiedenen Laboratorien Experimente durchgeführt, die unter Zuhilfenahme des Eintauchbades zum Beispiel die Bedeutung des ANF-Systems für die Natriumretention des Zirrhotikers und bei der Aszitesbildung bestimmen sollen (17). Plasmaspiegelbestimmungen hatten ergeben, daß Zirrhotiker keineswegs niedrigere ANF-Konzentrationen aufwiesen als Normalpersonen (16). Die Stimulierbarkeit des ANF-Systems allerdings erschien bei einer Untergruppe von Patienten mit massivem Aszites vermindert. Die Bedeutung dieser Befunde wird in den nächsten Monaten klarer werden, besonders bezüglich der möglichen Anwendung des ANF in der Therapie des Aszites.

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse, die bei genetischer Kardiomyopathie eine erniedrigte natriuretische Aktivität von Vorhofextrakten kranker Hamster im Bioassay gefunden hatten, waren bei Herzinsuffizienten zuerst auch eher niedrigere Spiegel erwartet worden (9). Die gemessenen Spiegel aber lagen bei funktionell klassifizierter kongestiver Herzinsuffizienz erheblich über der Norm, zum Teil mehr als 20fach. Die Therapie mit einem Angiotensin-Konversionsenzyminhibitor (Enalapril) führte parallel zur hämodynamischen Verbesserung zu einer Abnahme der ANF-Plasmaspiegel, allerdings nicht zu einer völligen Normalisierung (4). Ob die Bestimmung von ANF-Plasmaspiegeln bei Herzinsuffizienz für die Diagnose nützlich ist, die Therapieeinstellung erleichtert oder sogar eine biochemisch begründbare Klassifizierung zuläßt, bleibt vorerst noch abzuwarten (5). Die größte Streuung von ANF-Plasmapkonzentrationen zeigten hypertensive Patienten; bei ihnen reichte das Spektrum von normal bis exzessiv erhöht. Die pathophysiologische Bedeutung des ANF bei Hypertonikern ist zur Zeit unklar. Möglicherweise können aber ANF-Spiegelbestimmungen die Diagnose einer hypertensiven Herzkrankheit beim noch symptomfreien Patienten erleichtern.

Struktur des zirkulierenden ANF

Offensichtlich führen auch die hohen ANF-Plasmaspiegel des Herzinsuffizienten nicht zu einer völligen Rekom-

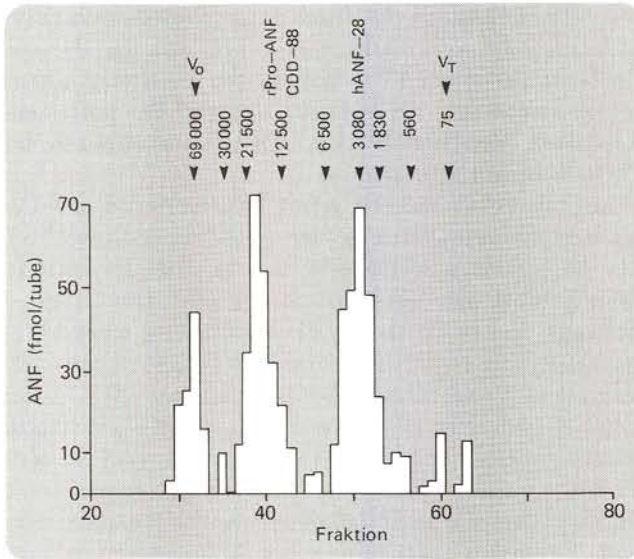


Abb. 4. Die gelchromatographische Analyse von Plasma-Extrakten herzinsuffizienter Patienten ergibt ein von anderen Patientengruppen differentes molekulares Verteilungsmuster. Bei Gesunden besteht das Plasma-ANF ausschließlich aus biologisch aktivem ANF-28. Bei dem abgebildeten Chromatogramm eines herzinsuffizienten Patienten erkennt man drei Maxima: Das erste Maximum entspricht vermutlich an Trägerproteine gebundenem ANF-28 (bei V_0 relative Molekülmasse $\geq 69\ 000$), das zweite eluiert bei einer relativen Molekülmasse von etwa 15 000, das dritte wandert mit dem synthetischen Standard ANF-28.

pendation; sie sind wohl als Gegensteuerungsversuch aufzufassen, da der Starlingsche Kompensationsmechanismus, über eine Zunahme der Vorlast eine verbesserte Schlagarbeit zu erzielen, bei maximal stimuliertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dadurch bedingter Natriumretention und Volumenüberlastung bereits überzogen ist.

Möglicherweise führt die erhöhte sekretorische Aktivität des ANF zu einer Abnahme von Rezeptorbindungs-

stellen oder zu Rezeptordesensitivierung und erklärt auf diese Weise die unzureichende Aktivität des ANF-Systems bei der Herzinsuffizienz. Andererseits sind die Plasmaspiegel möglicherweise noch nicht hoch genug; in diesem Fall kämen entweder die Syntheseleistung, das Processing oder die Sekretionsrate den Erfordernissen in nur ungenügendem Maße nach. Erste Untersuchungen deuten an, daß die relativ zu niedrige Kapazität der Processing-Enzyme den limitierenden Faktor darstellen könnte. Im Plasma herzinsuffizienter Patienten und bei manchen Hypertonikern haben wir höhermolekulare ANF-Aktivität gefunden, die offensichtlich unprozessiert in den Blutstrom abgegeben wurde. Abbildung 4 zeigt ein solches Chromatogramm. Das erste Maximum entspricht dem an Trägerprotein gebundenen ANF, das zweite Maximum eluiert mit einer geschätzten relativen Molekülmasse von 15 000 und das dritte Maximum entspräche dem biologisch aktiven ANF-28. Diese Befunde sprechen möglicherweise für eine Dysregulation des enzymatischen Processing des Pro-ANF bei kardiovaskulären Erkrankungen (3–5) und werden zur Zeit noch kontrovers diskutiert.

ANF-Rezeptoren

In autoradiographischen Studien und mittels Radioliganden-Bindungstechnik sind mittlerweile eine Vielzahl spezifischer ANF-Bindungsstellen ermittelt worden. Sie befinden sich in der Niere, in Glomerula, in medullären und papillären Vasa recta, aber auch im Zentralnervensystem. Ferner fanden sich Bindungsstellen an Nebennierenrinenzellen der Zona glomerulosa, an Gefäßmuskel- und Endothelzellen (6). In Zellkulturen konnte eine rapide Abnahme der Rezeptordichte nach Exposition mit hohen ANF-Konzentrationen im Kulturmedium nachgewiesen werden (6), was möglicherweise von Bedeutung

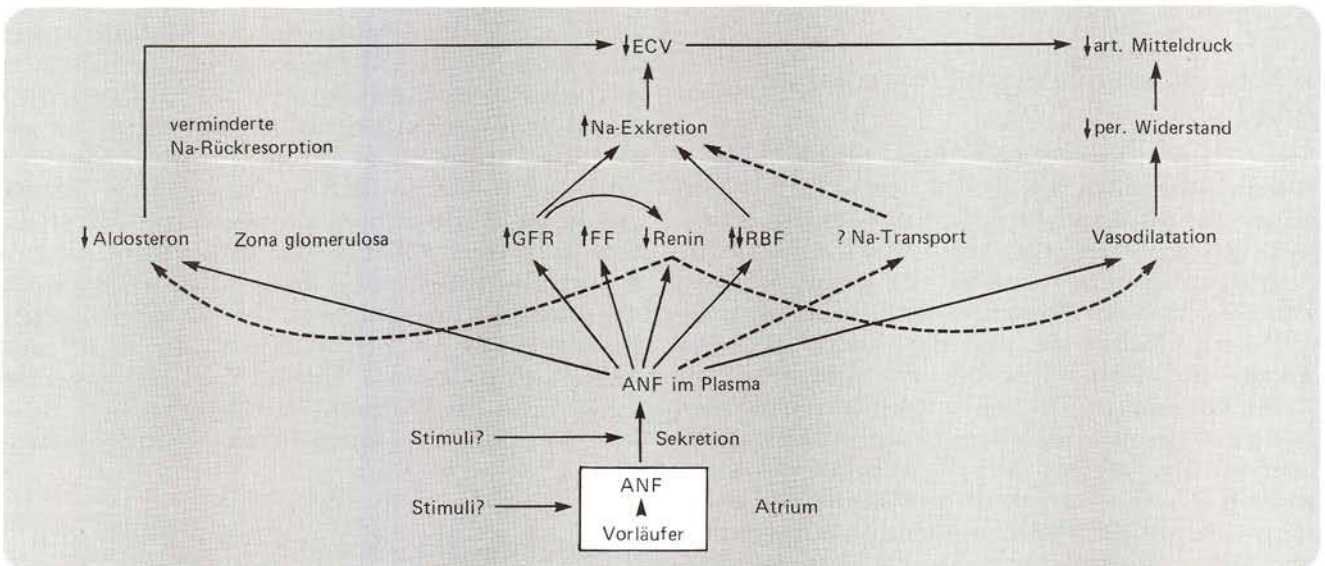


Abb. 5. Übersicht über die Wirkungen des ANF im Organismus. ECV = extrazelluläres Volumen, GRF = glomeruläre Filtrationsrate, FF = gefilterte Fraktion, RBF = renaler Blutfluß.

ist bei Krankheitszuständen, die mit chronisch hohen ANF-Spiegeln einhergehen, oder bei der Therapie mit synthetischem ANF. ANF führt zu einer rezeptorvermittelten Anhäufung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in Geweben, und erhöhte cGMP-Spiegel sind nach ANF-Applikation auch im Plasma nachweisbar (19). Ob es sich dabei um ein Epiphänomen handelt oder ob im cGMP der intrazelluläre »second messenger« des ANF zu sehen ist, ist noch nicht zu entscheiden.

ANF-Wirkungen im Organismus

Abbildung 5 faßt die physiologischen Wirkungen des ANF im Organismus zusammen. Die starke spasmolytische Aktivität des ANF führt zur Relaxation kontrahierter Gefäßmuskeln. Die resultierende Vasodilatation ist jedoch in verschiedenen Gefäßbetten unterschiedlich stark ausgeprägt (30). Das unterscheidet den ANF zum Beispiel vom Natrium-Nitroprussid. Unter dem Gesichtspunkt, daß eine Nachlastsenkung zwar eine Erhöhung des Herzminutenvolumens bewirkt, diese aber möglicherweise zur Luxusperfusion wenig entscheidender Gefäßgebiete (zum Beispiel Haut, Muskel) führt, ist die »intelligente« Verteilung (im Falle des ANF: renale Gefäße > pulmonale Gefäße > periphere Gefäße) einer solchen Zunahme des Herzminutenvolumens ein entscheidender Unterschied zu allen exogenen Vasodilatoren. Trotz zum Teil uneinheitlicher tierexperimenteller Ergebnisse konnte die vasodilatatorische Wirkung des ANF *in vivo* am Menschen demonstriert werden (28). Der beim Gesunden beobachtete Blutdruckabfall (34) erklärt sich zum Teil aus dieser peripheren Vasodilatation, zum Teil aber auch aus der Abnahme des Herzminutenvolumens, die sich aus der ANF-assoziierten Senkung der ventrikulären Füllungsdrücke ergibt (Burnett, J. C.: persönliche Mitteilung). Beim Herzinsuffizienten, dessen Herz jenseits der optimalen Starlingschen Dehnungs-Schlagvolumen-Beziehung arbeitet (35), sollte derselbe Mechanismus zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens führen.

ANF vermindert sowohl die basale als auch die durch Angiotensin II, Kaliumchlorid, ACTH, Prostaglandin E₁, cAMP oder Forskolin stimulierte Aldosteronfreisetzung (21). Dieser Effekt ist spezifisch für das Aldosteron und betrifft nicht die Glucocorticoidsynthese. ANF hemmt die Aldosteronsynthese einerseits direkt und führt andererseits über eine Verminderung der Reninfreisetzung sekundär zu einer Supprimierung des zirkulierenden Aldosterons. Wie es durch den ANF zur Inhibierung der Reninfreisetzung kommt, ist zur Zeit nicht bekannt, besonders ausgeprägt scheint dieser Effekt bei hoher sekretorischer Aktivität des Reninsystems zu sein, beispielsweise während der Narkose, bei der reninabhängigen Hypertonie, beim Verlust von Extrazellulärflüssigkeit oder bei Konstriktion der unteren Hohlvene (6).

ANF bewirkt eine deutliche Zunahme der renalen Salz- und Wasserausscheidung. Wie diese Wirkung

zustande kommt, ist noch nicht eindeutig geklärt, jedenfalls nicht durch Hemmung der renalen Na-K-ATPase, wie ursprünglich für das seit langem postulierte, aber bislang nicht isolierte »natriuretische Hormon« (nicht ANF) gefordert (24). ANF ist ein potenter renaler Vasodilatator. Dieser hämodynamische Effekt verursacht eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (6), sogar dann noch, wenn der systolische Blutdruck und das Herzminutenvolumen gleichzeitig sinken. Veränderungen des renalen Blutflusses (RBF) werden nicht einheitlich beschrieben. Bei gleichbleibendem glomerulärem Plasmafluß wird die Zunahme der GFR und der gefilterten Fraktion (FF) mit einer ANF-vermittelten afferenten Vasodilatation glomerulärer Arteriolen bei gleichzeitiger efferenter Vasokonstriktion erklärt. Diese Veränderungen allein erklären allerdings noch nicht die 10- bis 50fache Zunahme der renalen Exkretion nach ANF-Applikation. Deshalb wird zur Zeit noch ein direkter Ansatzpunkt für das ANF am distalen Sammelrohr angenommen. Im papillären Interstitium kann es dann sogar zu einer Zunahme der Natriumkonzentration kommen mit dadurch bedingter Verringerung der Flüssigkeitsaufnahme in die Vasa recta (6). Komplementär zu den geschilderten Effekten an der Niere berichten neue Arbeiten über eine Verminderung des Durstes nach ANF-Applikation (29).

ANF als Therapeutikum

Neben der spekulativen Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten durch die ANF-Analytik, wie Klassifizierung der Herzinsuffizienz, Kontrolle der Therapieeinstellung, Erkennung der hypertensiven Herzkrankheit, Differenzierung verschiedener Hypertonieformen, Überwachung des Dialyseerfolgs, besitzt der ANF ein für ein Therapeutikum interessantes Wirkungsspektrum. Ob uns die Erwartungen an den ANF durch eine schnelle Toleranzentwicklung und Rezeptordesensitivierung vergällt werden, ist noch ungewiß. Vorläufige Studien ergaben nach akuter ANF-Applikation bei herzinsuffizienten Patienten eine Abnahme der Füllungsdrücke und eine Zunahme des Herzminutenvolumens (36). Während die Hämodynamik günstig beeinflusst zu werden scheint, kommt die renale Wirkung des ANF bei Herzinsuffizienten nicht zur vollen Entfaltung (Burnett, J. C.: persönliche Mitteilung). Die Klärung dieses Phänomens verspricht aber interessante Aufschlüsse und vielleicht neue therapeutische Möglichkeiten.

Der im Vergleich zu Schleifendiuretika anders gelagerte Ansatzpunkt und das Fehlen einer nennenswerten Kaliurese machen den ANF zu einem idealen Diuretikum. Tierversuche belegen die enorme Wirksamkeit im akuten Nierenversagen (38) und bei chronischer Niereninsuffizienz (41). Hoffnungen auf eine Verminderung der Dialysefrequenz durch die therapeutische Anwendung des ANF scheinen zur Zeit aber zu hoch gesteckt. Untersuchungen über die Wirksamkeit des ANF bei Aszites

und Leberzirrhose werden an verschiedenen Zentren durchgeführt.

Die Bedeutung des ANF in der Therapie der Hypertonie bleibt noch abzuschätzen. Der deutliche Rückstellereffekt – je größer die Abweichung vom »Normalzustand«, desto größer die Wirkung des ANF – kann auch bei der Beeinflussung des Blutdrucks beobachtet werden. Bei hypertensiven Ratten ist der blutdrucksenkende Effekt stärker ausgeprägt als bei normotensiven Ratten (13).

Teleologische Schlußbetrachtung

ANF wurde auch in primitiven Organismen nachgewiesen (31) und zeichnet sich durch einen hohen Konservierungsgrad seiner Aminosäuresequenz im Laufe der Evolution aus (12). Interessanterweise endet die genetische Information für das menschliche ANF nach der Translation des carboxyterminalen Tyrosins mit einem Stoppcodon, wohingegen bei der Ratte noch das basische Aminosäurepaar Arginin-Arginin, eine typische Spaltungssequenz, translatiert wird. Dies ist ein Hinweis darauf, daß carboxyterminal vom biologisch aktiven ANF-28 im Laufe der Evolution unwichtig gewordene Aminosäuresequenzen vorhanden gewesen sein mußten, deren genetische Information verlorengegangen ist (40).

Es ist verlockend zu spekulieren, was so interessante Eigenschaften wie Relaxation von Muskelfibrillen und Veränderung der Natrium-Permeabilität für das vielleicht auf aversive Stimuli freigesetzte parakrine Sekret archaischer Zellen (Immobilisierung und Schwellung fremder Zellen?) gegenüber dem endokrinen Sekret spezialisierter myo-endokriner Zellen in einem hochorganisierten Organismus (Vasodilatation und Natriurese) bedeuten könnten.

Bei niederen Tierarten finden sich sekretorische Granula gleichermaßen in ventrikulären wie in atrialen Muskelzellen, nach ihrem phylogenetischen Rückzug aus den Ventrikeln (mit einigen verbleibenden ventrikulären Strängen) konzentrierten sich die spezialisierten myo-endokrinen Zellen in den Vorhöfen und bildeten das volumensensorische und volumenregulatorische endokrine »Vorhoforgan«. Peters 1935 (33) und Gauer 1963 (14) sprachen vom Vorhof als der geeignetsten Lokalisation »to sense the fullness of the blood stream«. Die alten Befunde der Kreislaufforscher nahmen bereits erstaunlich viele der heutigen Ergebnisse vorweg (39), und »alt und neu« fügt sich im Licht der neuen Erkenntnisse überraschend gut zusammen. Mit der Entdeckung des ANF ist ein viertes System bekannt, dessen feinabgestimmte Interaktion mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, dem Vasopressin und dem sympathischen Nervensystem der übergeordneten Bedeutung der Volumen- und Salzhomeostase im Säugetierorganismus Rechnung trägt.

Literatur

- (1) Arendt, R. M., E. Stangl, J. Zähringer, D. C. Liebisch, A. Herz: Demonstration and characterization of α -human atrial natriuretic factor in human plasma. *FEBS Letters* 189 (1985), 57.
- (2) Arendt, R. M., E. Stangl, J. Zähringer: Nachweis von α -atrialem natriuretischem Faktor im Plasma normotensiver und hypertensiver Patienten. *Z. Kardiol.* 74 (1985), 30.
- (3) Arendt, R. M., D. Ritter, A. L. Gerbes, J. Zähringer: Differential processing of atrial natriuretic factor in cardiovascular disease. *Clin. Res.* 34 (1986), 626A.
- (4) Arendt, R. M., A. L. Gerbes, D. Ritter, E. Stangl, P. Bach, J. Zähringer: Atrial natriuretic factor in plasma of patients with arterial hypertension, heart failure or cirrhosis of the liver. *J. Hypertension* 4, Suppl. 2 (1986), S131.
- (5) Arendt, R. M., A. L. Gerbes, D. Ritter, E. Stangl: Molecular weight heterogeneity of plasma-ANF in cardiovascular disease. *Klin. Wschr.* 64, Suppl. VI (1986), 97.
- (6) Ballermann, B. J., B. M. Brenner: Biologically active atrial peptides. *J. clin. Invest.* 76 (1985), 2041.
- (7) Bompiani, G. D., Ch. Rouiller, P. Y. Hatt: Le tissu de conduction du coeur chez le rat. Étude au microscope électronique. *Arch. Mal. Coeur* 52 (1959), 1257.
- (8) Bussmann, W. D.: Der Einsatz von Vasodilatoren bei chronischer Herzinsuffizienz. In Riecker, G. (Hrsg.): *Herzinsuffizienz. Handbuch der Inneren Medizin*, Bd. IX/4 (Springer: Berlin 1984), 657.
- (9) Chimoskey, J. E., W. S. Spielman, M. A. Brandt, S. R. Heidemann: Cardiac atria of BIO 14.6 hamsters are deficient in natriuretic factor. *Science* 223 (1984), 820.
- (10) DeBold, A. J., H. B. Borenstein, A. T. Veress, H. Sonnenberg: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci.* 28 (1981), 89.
- (11) Espiner, E. A., I. G. Crozier, M. G. Nicholls et al.: Cardiac secretion of atrial natriuretic peptide. *Lancet* 1985/II, 398.
- (12) Forssmann, W. G.: Cardiac hormones. I. Review on the morphology, biochemistry and molecular biology of the endocrine heart. *Europ. J. clin. Invest.* (im Druck).
- (12a) Forssmann, W. G., D. Hock, F. Lottspeich et al.: The right auricle of the heart is an endocrine organ. *Anat. Embryol.* 168 (1983), 307.
- (13) Garcia, R., J. Gurtowska, J. Genest, M. Cantin, G. Thibault: Reduction of blood pressure and increased diuresis and natriuresis during chronic infusion of atrial natriuretic factor (ANF_{Arg¹⁰-Tyr¹²⁶}) in conscious one-kidney, one clip hypertensive rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 179 (1985), 539.
- (14) Gauer, O. H., J. P. Henry: Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol. Rev.* 43 (1963), 423.
- (15) Gauer, O. H.: Volumenregulation. In Gauer, O. H., K. Kramer, R. Jung (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Bd. III. Herz und Kreislauf (Urban & Schwarzenberg: München 1972), 306.
- (16) Gerbes, A. L., R. M. Arendt, D. Ritter, D. Jüngst, J. Zähringer, G. Paumgartner: Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *New Engl. J. Med.* 313 (1985), 1609.
- (17) Gerbes, A. L., R. M. Arendt, A. Riedel et al.: Role of the atrial natriuretic factor (ANF) in volume regulation of healthy and cirrhotic subjects. Effects of water immersion. *Gastroenterology* 90 (1986), 1727.
- (18) Gerbes, A. L., R. M. Arendt, W. Schnitzer et al.: Regulation of atrial natriuretic factor in man. Effect of water immersion. *Klin. Wschr.* 64 (1986), 666.
- (19) Gerzer, R., J. Weil, T. Strom, T. Müller: Mechanisms of action of atrial natriuretic factor. Clinical consequences. *Klin. Wschr.* 64, Suppl. VI (1986), 21.
- (20) Goebel, J., J. Metz, W. G. Forssmann: Korrelation zwischen myoendokrinen Zellen und peptiderger Innervation des Herzens. *Verh. Anat. Ges.* 80 (1986), 551.
- (21) Goodfriend, T. L., M. E. Elliott, S. A. Atlas: Actions of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal zona glomerulosa. *Life Sci.* 35 (1984), 1675.
- (22) Hartshorne, H.: Water versus Hydrotherapy or an Essay on Water and its True Relations to Medicine (Lloyd P. Smith: Philadelphia 1847), 28.
- (23) Kisch, B.: Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp. Med. Surg.* 14 (1956), 99.
- (24) Kramer, H. J.: Natriuretische hormone – a circulating inhibitor of sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase. *Klin. Wschr.* 59 (1981), 1225.
- (25) Krück, F.: Die Anwendung von Diuretika bei der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. In Riecker, G. (Hrsg.): *Herzinsuffizienz. Handbuch der Inneren Medizin*, Bd. IX/4 (Springer: Berlin 1984), 719.
- (26) Lang, R. E., H. Thölen, D. Ganten, F. C. Luft, H. Ruskoaho, T. Unger: Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature (Lond.)* 314 (1985), 264.
- (27) Manning, P. T., D. Schwartz, N. C. Katsube, S. W. Holmberg, P. Needleman: Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonists in fluid homeostasis. *Science* 229 (1985), 395.
- (28) Müller, F. B., P. Bolli, T. J. Resink et al.: The anti-renin-angiotensin action of atrial natriuretic peptide in man. In: 1st World Congress on Biologically Active Atrial Peptides. Vol. of Abstracts (New York 1986), 78A.
- (29) Nakamura, M., G. Katsura, K. Nakao, H. Imura: Antidipsogenic action of α -human atrial natriuretic polypeptide administered intracerebroventricularly in rats. *Neurosci. Letters* 58 (1985), 1.
- (30) Needleman, P., J. E. Greenwald: Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood-pressure homeostasis. *New Engl. J. Med.* 314 (1986), 828.
- (31) Nehls, M., M. Reinecke, R. E. Lang, W. G. Forssmann: Biochemical and immunological evidence for a cardiolatin-like substance in the snail neurocardiac axis. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 82 (1985), 7762.
- (32) Osborne, M. J., S. C. Hammill, J. C. Burnett: Enhanced levels of circulating atrial natriuretic peptide during ventricular pacing in humans. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 7 (1986), 192A.
- (33) Peters, J. P.: *Body Water* (Charles C. Thomas: Springfield/Ill. 1935).
- (34) Richards, A. M., M. G. Nicholls, E. A. Espiner et al.: Effects of α -human atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 7 (1985), 812.
- (35) Riecker, G., B. Lüderitz, B. E. Strauer: Chronische Herzinsuffizienz. In Riecker, G. (Hrsg.): *Klinische Kardiologie* (Springer: Berlin 1982), 557.
- (36) Riegger, A. J. G., E. P. Kromer, K. Kochsiek: Der natriuretische Vorhoffaktor bei schwerer kongestiver Herzinsuffizienz. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985), 1607.

- (37) Sagnella, G. A., N. D. Markandu, A. C. Shore, G. A. MacGregor: Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Lancet* 1985/II, 1208.
- (38) Schafferhans, K., D. Grimm, E. Heidbreder, A. Heidland: Norepinephrine induced renal failure – beneficial effects of atrial natriuretic factor. In: 1st World Congress on Biologically Active Atrial Peptides. Vol. of Abstracts (New York 1986), 118A.
- (39) Schwiegk, H., G. Riecker: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. 7. Beziehungen zwischen Volumenänderungen im Kreislauf und Wasser- und Mineralstoffwechsel. In v. Bergmann, G., W. Frey, H. Schwiegk (Hrsg.): *Handbuch der Inneren Medizin*, Bd. IX/1 (Springer: Berlin 1960), 323.
- (40) Seidman, C. E., K. D. Bloch, K. A. Klein, J. A. Smith, J. G. Seidman: Nucleotide sequences of the human and mouse atrial natriuretic factor genes. *Science* 226 (1985), 1206.
- (41) Smith, S., S. Anderson, B. J. Ballermann, B. M. Brenner: Role of atrial natriuretic peptide in adaptation of sodium excretion with reduced renal mass. *J. clin. Invest.* 77 (1986), 1395.
- (42) Sonnenberg, H., A. T. Veress: Cellular mechanisms of release of atrial natriuretic factor. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 124 (1984), 443.
- (43) Sutherland, A.: *An Attempt to Ascertain and Extend the Virtues of Bath and Bristol Waters*. 2nd ed. (Frederick & Leake: London 1764), 213.
- (44) Zähringer, J.: Vasodilanzien-Therapie bei Herzinsuffizienz. *Münch. med. Wschr.* 127 (1985), 961.

Dr. R. M. Arendt
Medizinische Klinik I

Dr. A. L. Gerbes
Medizinische Klinik II

Klinikum Großhadern der Universität
8000 München 70, Marchioninstr. 15