
V. A. W. Kreye · W. D. Bussmann (Hrsg.)

ANP – Atriales natriuretisches Peptid und das kardiovaskuläre System



Steinkopff Verlag Darmstadt

Prof. Dr. Volker A. W. Kreye
II. Physiologisches Institut
der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 326
6900 Heidelberg

Prof. Dr. med. Wulf-Dirk Bussmann
Zentrum der Inneren Medizin
Abteilung für Kardiologie
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
6000 Frankfurt/Main 70



CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

ANP – Atriales natriuretisches Peptid und das kardiovaskuläre System / V. A. W. Kreye ; W. D. Bussmann (Hrsg.). –
Darmstadt : Steinkopff, 1987
ISBN 3-7985-0739-2
NE: Kreye, Volker A. W. [Hrsg.]

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zu widerhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Copyright © 1988 by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. KG, Darmstadt
Verlagsredaktion: Juliane K. Weller – Herstellung: Heinz J. Schäfer

Printed in Germany

Gesamtherstellung: Grafischer Betrieb Konrad Tritsch, Würzburg

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
-------------------	---

Theoretische Grundlagen des atrialen natriuretischen Peptids

Morphologie und Biochemie des endokrinen Herzens

Forssmann, W. G., D. Hock	1
-------------------------------------	---

Sekretionsmechanismus kardialer Hormone bei der Ratte

Rippegather, G., P. Schulz-Knappe, C. Madonado, W. G. Forssmann	11
---	----

Über die Innervation der myoendokrinen Zellen im Herz

Haberzettel, U., J. Göbel, F. Gerstheimer, J. Metz	17
--	----

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids in der Blutdruckregulation

Lang, R. E.	25
---------------------	----

Effekt von ANP, Nitrovasodilatatoren und 8-Brom-cGMP auf den ^{86}Rb -Efflux an isolierten Kaninchenaorten

Kreye, V. A. W.	33
-------------------------	----

ANF und Reninsekretion. Untersuchungen an der isoliert perfundierten Rattenniere

Hackenthal, E.	41
------------------------	----

Wirkung von ANP auf die druckabhängige Reninfreisetzung am wachen Hund

Kirchheim, H. R., H. Ehmke, P. Persson	51
--	----

Adenosin imitiert die Wirkungen des atrialen natriuretischen Peptids auf juxtaglomeruläre Epitheloidzellen der Rattenniere

Kurtz, A., R. Della Bruna	59
-------------------------------------	----

Physiologische und pathophysiologische Aspekte des ANP

Direkte Beobachtungen zur Wirkung vasoaktiver Substanzen an Nierengefäßen der Ratte

Steinhausen, M.	69
-------------------------	----

Wirkungen des Vorhofhormons auf Venentonus und Sympathikusaktivität

Holtz, J., T. Münzel	75
--------------------------------	----

Zyklisches GMP, ein biologischer Marker der ANF-Wirkung

Heim, J.-M., J. Weil, H. Maimer, M. Idzikowski, R. Gerzer	87
---	----

Atriales natriuretisches Peptid bei Links- und Rechtsherzinsuffizienz der Ratte und während der Entwicklung einer kongestiven Herzinsuffizienz am Hund

Riegger, A. J. G.	97
---------------------------	----

Untersuchungen zum atrialen natriuretischen Peptid (ANP) bei experimenteller Herzinsuffizienz

Drexler, H., M. Finckh, R. E. Lang, H. Just	109
---	-----

Zum Einfluß des atrialen natriuretischen Peptids auf die Regulation der Aldosteronsekretion: Untersuchungen beim gesunden Menschen und bei thymusaplastischen Nacktmäusen mit heterotransplantiertem menschlichem CONN-Adenomgewebe	
Jungmann, E., P.-M. Schumm-Draeger, T. Haak, M.-C. Walter-Schräder, C. Rosak, W. Fassbinder, P.-H. Althoff, S. Abdelhamid, C. Timm, K. Schöffling	119
Einfluß von oraler Volumenbelastung, Herzfrequenz und Reserpin auf die Sekretion von atrialem natriuretischem Peptid beim Menschen	
Neyses, L., J. Nitsch, S. Heinrichs, T. Biegel, B. Lüderitz	131
Konzentration von atrialem natriuretischem Peptid und cGMP im Plasma und Urin bei herzkranken Kindern	
Weil, J., J. M. Heim, C. Döhlemann, K. Bühlmeyer, R. Gerzer	139
 Klinik des atrialen natriuretischen Peptids	
Akute rechtsatriale Drucksteigerung durch intrakardiale Stimulation erhöht den atrialen natriuretischen Faktor (ANF)	
Haufe, M. C., J. Weil, R. Gerzer, K. Theisen	149
Verhalten von hANP bei Ergometerbelastung von Gesunden und Herzpatienten: Möglichkeiten einer diagnostischen Wertigkeit	
Hartter, E., D. H. Petzl, W. Osterode, H. Böhm, W. Woloszczuk, A. Podolski, T. Rimpfl, P. Haber, E. Schuster	159
Pathomorphologie des endokrinen Herzens	
Rippegather, G., W. Saggau, W. G. Forssmann	169
Tonische und phasische Aktivität des endokrinen Herzens bei kardiovaskulären Patienten und Patienten mit Leberzirrhose	
Arendt, R. M., A. L. Gerbes, E. Stangl, D. Ritter, J. Zähringer, H. P. Schultheiß, B. Kemkes, E. Erdmann	179
Ist die Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) bei Patienten mit chronischen Herzkrankungen gestört?	
Purgaj, J., A. Merkel, R. E. Lang, R. Dietz	191
Effekt von hANP bei gesunden Probanden und bei Patienten mit essentieller Hypertonie	
Vierhapper, H.	203
Humanes atriales natriuretisches Peptid bei Lebererkrankungen und Aszites	
Pidlich, J., E. Hartter, F. Renner, W. Woloszczuk	209
Der Einfluß von Hämofiltration und Beatmung auf die Plasmaspiegel von alpha-atrialem natriuretischem Peptid	
Frass, M., R. Pacher, E. Hartter, W. Woloszczuk, Ch. Leithner	219
 Standort und klinischer Ausblick	
Zur Rolle des atrialen natriuretischen Peptids: Versuch einer Standortbestimmung	
Kreye, V. A. W., E. Jungmann, A. Kurtz, H. R. Kirchheim, W. G. Forssmann, H. Vierhapper, R. M. Arendt, R. Gerzer, E. Hartter	227
Die Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids bei der Herzinsuffizienz	
Bussmann, W.-D.	231

Tonische und phasische Aktivität des endokrinen Herzens bei kardiovaskulären Patienten und Patienten mit Leberzirrhose

R. M. Arendt¹, A. L. Gerbes², E. Stangl¹, D. Ritter¹, J. Zähringer^{1*},
H. P. Schultheiß¹, B. Kemkes³ und E. Erdmann¹

¹ Medizinische Klinik I, ² Medizinische Klinik II und ³ Herzchirurgische Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Einleitung

Das volumensorische und volumenregulatorische Vorhoforgan besteht aus einem afferenten Schenkel mit volumen- bzw. dehnungsempfindlichen Rezeptoren (19, 26) („to sense the fullness of the blood stream“ (34)) und einem efferenten Schenkel. Spezialisierte myoendokrine Zellen (17) konstituieren den atrialen sekretorischen Apparat; sie synthetisieren und sezernieren ein endogenes Saluretikum mit vasodilatierenden Eigenschaften, den atrialen natriuretischen Faktor (ANF) (1, 12, 24, 30, 32, 37). Neben neuronalen und anderen humoralen Effektoren (27) ist der ANF möglicherweise ein Hauptpfeiler der efferenten kardio-(zerebro-)renalen Achse (5).

Neben dem großen wissenschaftlichen Interesse, das sich in einer kaum noch überschaubaren Fülle von Veröffentlichungen dokumentiert (zur Übersicht: 5, 7, 16, 22, 23, 29), gewinnen in der ANF-Forschung zunehmend klinische Fragestellungen an Gewicht:

1. Unterscheiden sich basale Plasmaspiegel des ANF bei verschiedenen Erkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Salz- und Volumenhomöostase einhergehen (z.B. Herzinsuffizienz, Hypertonie, Nierenversagen, Salzverlustsyndrome, Nephrotisches Syndrom, Idiopathisches Ödem, Gestosen, Leberzirrhose)?
2. Erlaubt die Bestimmung basaler Plasmaspiegel Rückschlüsse auf die kompensatorische Reaktivität des atrialen sekretorischen Apparates? Welche Stimuli führen zu einer Ausschüttung, werden diese qualitativ und quantitativ adäquat beantwortet?
3. Führen tonisch erhöhte Plasmaspiegel zu adaptiven Veränderungen der Zielorgane Niere, Nebenniere, Gefäßbett, z.B. zur Abnahme der Rezeptorzahl oder Rezeptoran sprechbarkeit?
4. Interferieren bei einem schnell adaptierenden System mit überwiegend kurzfristigen Rückstelleffekten tonisch erhöhte Freisetzungsraten mit der phasischen Reaktivität des Systems, d.h. mit der Möglichkeit auf kurzfristige Belastungen mit einer weiteren Ausschüttung zu reagieren?

Die Beantwortung dieser Fragen ist zur Zeit nur unvollständig möglich, ihre Klärung wird den diagnostischen Stellenwert der ANF-Analytik bestimmen. Hier berichten wir über die Bestimmung und chromatographische Charakterisierung des ANF im Plasma von Gesunden und von Patienten mit Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Hypertonie und nach Herztransplantation; des weiteren über den Einfluß einer Therapie mit Angioten-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Za58/7-4)

sinkkonversionsenzymhemmern (ACE-Hemmern) auf basale ANF-Plasmaspiegel herzinsuffizienter Patienten. Um die phasische Ansprechbarkeit des atrialen sekretorischen Apparates zu untersuchen, haben wir kardiovaskuläre Patienten mit erhöhten Plasmasiegeln kurzfristig schrittmacherstimuliert; Patienten mit Leberzirrhose wurden im thermoneutralen Eintauchbad untersucht.

Methodik

ANF-Plasmaspiegel wurden mittels Radioimmunoassay (RIA) (2) in extrahierten Proben bestimmt, wie zuvor ausführlich beschrieben (2, 4). Das polyklonale Antiserum Toni III erkennt ein C-terminales Epitop und ein in der Ringstruktur lokalisiertes Epitop. Kreuzreaktivität mit dem rekombinanten r-PRO-ANF₂₋₁₂₆ (freundlicherweise überlassen von Dres. Schöne, Preibisch und Seipke, Hoechst AG) beträgt 38%. Da das Antiserum zu 49% mit r-ANF₉₉₋₁₂₆ kreuzreagiert, muß man davon ausgehen, daß humane Vorläufer zu 78% erkannt werden können. Der Titer des Antiseraums ist 1 : 120 000, und die Empfindlichkeit des Assays liegt bei 0,5 fmol pro Reaktionsgefäß, der 50%-Bindungswert liegt bei 15 fmol. Die synthetischen Standards wurden bei Nova Biochem, Läufelfingen, Schweiz, gekauft, ANF wurde radioaktiv markiert wie beschrieben (2). 0,5-ml- oder 1-ml-Plasmaproben wurden über Adsorberharzsäulen (2 ml Amberlite-XAD-2-Adsorberharz, Serva, Heidelberg) gegeben, gewaschen und mit einem Acetonitril-Essigsäuregemisch eluiert. Die Wiederfindungsrate für synthetisches, nicht radioaktiv markiertes ANF lag bei 70%. Der relative Intraassayvariationskoeffizient lag bei 9,3% (n = 8). Plasmaextrakte wurden auf einem HPGPC-System (TSK-125 Bio Sil-Säule 7,5 × 600 mm, Bio Rad, München) weiter charakterisiert. Die Säule wurde unter isokratischen Bedingungen mit 30% Acetonitril in 0,005M Na₂SO₄/0,002M NaH₂PO₄ in 0,09% TFA-Lösung eluiert (4). Die Flußgeschwindigkeit betrug 0,4 ml/min, und Aliquots der gesammelten Fraktionen wurden mittels RIA auf die enthaltene ANF-Immunoreaktivität untersucht. Mittels HPGPC-Analyse konnten in den untersuchten Proben 3 Molekulargewichtsformen separiert werden: Die erste eluierte mit dem Ausschlußvolumen bei 69 kd, die zweite bei 15 kd zusammen mit dem Hauptmaximum eines sauren Herzmuskelextraktes der Ratte bzw. mit dem gentechnisch hergestellten r-Pro-ANF₂₋₁₂₆, die dritte Molekulargewichtsform schließlich wanderte mit synthetischem hANF₉₉₋₁₂₆ bei 3 kd. Die Ergebnisse mehrerer Läufe wurden zusammengefaßt und der ANF-Gehalt in den einzelnen Fraktionen wird in % der gesamten eluierten ANF-Immunoreaktivität angegeben. Peripherenes Blut wurde unmittelbar nach Abnahme in vorgekühlte Polystyrenröhren gegeben und mit 500 Kallikreininhibitoren Aprotinin (Trasylol) und mit 1 mg Na-EDTA pro ml Blut versetzt. Das gewonnene Plasma wurde bis zur Extraktion bei -70 °C eingefroren. 50 normotensive Kontrollpersonen, 36 Patienten mit Hypertonie, 17 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, 14 herztransplantierte Patienten und 41 Zirrhotiker nahmen an den Studien nach Aufklärung teil. Herztransplantierte erhielten immunsuppressive und antihypertensive Therapie, Herzinsuffiziente Diuretika und Digitalis. 14 Patienten wurden vor und während der Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril (Pres) untersucht. Bislang wurden 14 herztransplantierte Patienten, 5 Herzinsuffiziente und 2 Hypertoniker, die sich einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen, während der Untersuchung mit einem rechtsventrikulären Schrittmacher stimuliert (3 mA,

$f = 150/\text{min}$ über 5 min). Venöse Blutproben wurden vor und unmittelbar zum Ende der Stimulation gewonnen. 22 Gesunde und 18 Patienten mit Zirrhose wurden in der klassischen sitzenden Position im thermoneutralen ($35,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$) Eintauchbad untersucht. Die Zirrhotikergruppe wurde aufgeteilt in Patienten mit und ohne Aszites. Nach dem Wasserlassen nahmen die Patienten zunächst eine identische Position außerhalb des Tanks ein, nach einer Stunde wurden sie bis zum Halse in den Wassertank abgesenkt und verblieben dort für eine weitere Stunde, gefolgt von einer Erholungsphase außerhalb der Wanne. Während des Experiments wurde 250 ml Wasser pro Stunde aufgenommen. Alle untersuchten Personen nahmen normale Krankenhauskost zu sich. Die gewonnenen Ergebnisse liegen als Mittelwerte \pm Standardfehler vor. Signifikanzniveaus wurden mit Students ungepaartem oder gepaartem T-Test ermittelt.

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die basalen peripher-venösen Plasmaspiegel bei verschiedenen Patientengruppen aufgeführt. Es ist deutlich, daß sich gesunde Kontrollpersonen nicht von Patienten mit Leberzirrhose unterscheiden. Hingegen zeigen die Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen deutlich erhöhte ANF-Plasmakonzentrationen. Bei Hypertonikern finden wir im Mittel 6fach erhöhte Plasmaspiegel im Vergleich zu Normalpersonen. Die Hälfte dieser Patienten zeigten unter antihypertensiver Therapie bei unverändert hohen Blutdruckwerten in ihren Plasmaspiegeln keinen Unterschied zu unbehandelten Hypertonikern (3). Plasmaspiegel von Patienten mit funktionell definierter kongestiver Herzinsuffizienz lagen im Mittel sogar 8fach höher, zeigten allerdings eine erhebliche Streuung. Die Gruppe der Herztransplantierten hatte 3mal höhere Plasmaspiegel als Gesunde, lag aber im Mittel signifikant ($p < 0,01$) unter der hypertensiven Gruppe trotz vergleichbarer arterieller Blutdruckwerte.

Um die phasische Ansprechbarkeit des Systems zu untersuchen, haben wir bei einigen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, für 5 min eine rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation vorgenommen. Über Vorhofpropfung führt dieser Stimulus u.a. zu einer atrialen Druckerhöhung und ANF-Ausschüttung (33). Zirrhotische Patienten wurden im Eintauchbad untersucht; in Gauers klassischer Versuchsanordnung bewirkt das Eintauchbad eine Volumenverteilung ins intrathorakale Gefäßbett mit entsprechender Vorhoferhöhung und Ausschüttung des ANF (8, 18). Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Die Elektrostimulation führt bei Herztransplantier-

Tabelle 1. Tonische Aktivität des ANF-Systems

		$\bar{x} \pm \text{SEM}$ [fmol/ml]
Gesunde Kontrollpersonen	(n = 50)	$9,6 \pm 1,0$
Hypertensive Patienten	(n = 36)	$61,7 \pm 13,2^*$
Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz	(n = 17)	$8,15 \pm 32,7^*$
Herztransplantierte Patienten	(n = 14)	$31,2 \pm 7,9^*$
Patienten mit Zirrhose	(n = 41)	$9,0 \pm 1,3^{\circ}$

[°]n.s.; ^{*}p < 0,01, T-Test

Tabelle 2. Phasische Aktivität des ANF-Systems

		vorher	nachher
		[fmol/ml]	
a.) Ventrikuläre Schrittmacherstimulation			
Herztransplantierte	(n = 14)	31,2 ± 7,9	54,8 ± 11,9**
Herzinsuffiziente	(n = 5)	41,2 ± 11,0	51,6 ± 8,0°
Hypertoniker mit normalen Ausgangswerten	(n = 2)	7,6	26,8
b.) Eintauchbad			
Gesunde	(n = 22)	6,4 ± 0,6	13,9 ± 2,8**
Zirrhotiker ohne Aszites	(n = 10)	8,6 ± 1,5	16,8 ± 2,9**
Zirrhotiker mit Aszites	(n = 8)	8,8 ± 1,4	12,8 ± 2,4*

° nicht signifikant; ** p < 0,01, * p < 0,05, gepaarter T-Test

ten zu einem signifikanten Anstieg der ANF-Spiegel auf $207 \pm 22\%$ der Ausgangswerte ($p < 0,01$). Zum Vergleich stiegen die Plasmaspiegel bei den herzinsuffizienten Patienten auf $134 \pm 13\%$ der Ausgangsspiegel (n.s.). Dieser Anstieg war deutlich ($p < 0,01$) niedriger als bei Herztransplantierten; demgegenüber stiegen die Spiegel bei 2 Hypertonikern mit normalen Basalwerten erheblich kräftiger an als in der herzinsuffizienten oder auch in der herztransplantierten Gruppe, nämlich auf 367% der Ausgangswerte. Einen ähnlich hohen Anstieg finden wir auch bei solchen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die nur geringgradige Befunde aufweisen.

Unter Immersionsbedingungen zeigen gesunde Kontrollen nach einer Stunde eine Verdopplung ihrer ANF-Ausgangswerte (auf $207 \pm 30\%$). Parallel zeigten diese Patienten eine Zunahme der Natriumexkretion von $0,16 \pm 0,02$ auf $0,31 \pm 0,03$ mmol/min; das Harnvolumen stieg von $1,57 \pm 0,25$ auf $5,28 \pm 0,63$ ml/min. Der Anstieg der ANF-Plasmakonzentrationen, der bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites zur Beobachtung kam, war dem bei Normalpersonen beobachteten vergleichbar, die Spiegel stiegen hier auf $204 \pm 16\%$ der Ausgangswerte. ANF-Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites hingegen stiegen im Eintauchbad signifikant geringer an (auf $146 \pm 18\%$, $p < 0,05$). Diesem niedrigen ANF-Anstieg entsprach eine geringere Zunahme der Natriumausscheidung. Bei Patienten ohne Aszites stieg die Natriumausscheidung um $0,11 \pm 0,04$ mmol/min, bei Patienten mit Aszites um $0,07 \pm 0,02$ mmol/min. Ähnlich war die Zunahme des Harnvolumens um $2,34 \pm 0,8$ ml/min bei Patienten ohne Aszites gegenüber einer Zunahme von $0,65 \pm 0,32$ ml/min bei Patienten mit Aszites.

Bei manchen herzinsuffizienten Patienten führte die Therapie mit einem Angiotensinkonversionsenzymhemmer (ACE-Hemmer) zu einer Abnahme der Füllungsdrucke und zum Teil zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens (35, 38). 14 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz konnten über 6 Monate beobachtet werden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Tonische Aktivität des ANF-Systems bei Herzinsuffizienten vor und während Therapie mit einem ACE-Hemmer

	Vorher	1 Monat	3 Monate	6 Monate
	[fmol/ml]			
Patienten mit Herzinsuffizienz (n = 14)	87 ± 38	63 ± 34*	54 ± 32*	18 ± 5*

* p < 0,01 gegenüber Ausgangswert, gepaarter T-Test

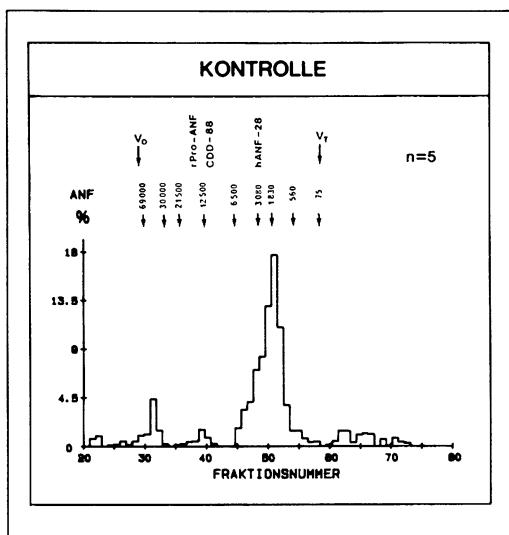


Abb. 1a. Kumulative Analyse der Molekulargewichtsverteilung der im Plasma zirkulierenden ANF-Immunoreaktivität bei Gesunden. ANF-Konzentrationen in jeder einzelnen Fraktion werden in % der insgesamt eluierten ANF-Menge angegeben. Die eingezeichneten Pfeile geben die Position der Molekulargewichtsstandards an. V_0 : Ausschlußvolumen, rProANF: rANF₂₋₁₂₆ (Geschenk der Hoechst AG), CDD-88: Cardiodilatin-88 (Geschenk von Prof. Forssmann, Heidelberg), hANF-28: hANF₉₉₋₁₂₆, VT: Gesamtvolumen

Unter der Medikation mit einem ACE-Hemmer nahmen ihre ANF-Plasmaspiegel signifikant ab. Diese Abnahme war deutlicher ausgeprägt als die erzielte hämodynamische Verbesserung (Publikation in Vorbereitung).

Eine erste strukturelle Analyse der zirkulierenden ANF-Plasmaspiegel wurde bei 5 normotensiven Kontrollpersonen, 11 Hypertonikern und 14 herzinsuffizienten Patienten durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse einer kumulativen Analyse dieser Patientengruppen. Für jede einzelne Fraktion wird der ANF-Gehalt in % der gesamten eluierten ANF-Immunoreaktivität angegeben. Es ist deutlich, daß bei Gesunden ANF ganz überwiegend als 3kd-ANF zirkuliert, allerdings eluieren 8 ± 5% als hochmolekulare, vermutlich proteingebundene Form im Ausschlußvolumen. Bei Hypertonikern

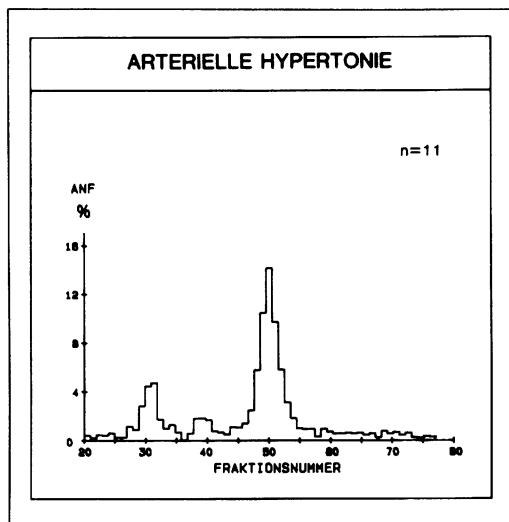


Abb. 1b. Kumulative Analyse der Molekulargewichtsverteilung bei Patienten mit arterieller Hypertonie

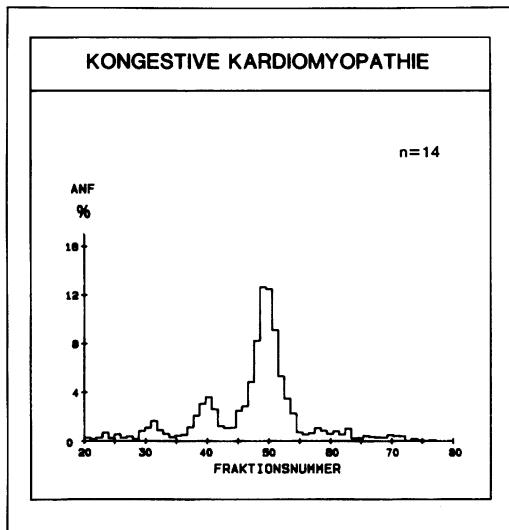


Abb. 1c. Kumulative Analyse der Molekulargewichtsverteilung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

findet sich eine etwas andere Verteilung: Hier eluieren $16 \pm 6\%$ als 69 kd-ANF, in der herzinsuffizienten Gruppe wiederum nur $6 \pm 2\%$. In der Position des synthetischen Pro-ANF (15kd-ANF) eluieren in der normotensiven Gruppe $4 \pm 2\%$, bei den Hypertonikern $7 \pm 2\%$ und bei den untersuchten Herzinsuffizienten $15 \pm 2\%$ ($p < 0,01$ gegenüber Normalpersonen). Die chromatographische Analyse von Plasmaextrakten einzelner Patienten ergibt ein z.T. unterschiedliches Bild; so besteht bei manchen herzinsuffizienten Patienten das zirkulierende ANF überwiegend aus solchen Vorstufen, während andere annähernd normale Verteilungen zeigen. Bei den bisher analysierten herztransplantierten Patienten ($n = 4$) ergibt sich eine ähnliche Verteilung wie in der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten, bei den Transplantierten eluieren $16 \pm 7\%$ in der Position des Pro-ANF, nach Schrittmacherstimulation nahm dieser Anteil geringfügig auf $13 \pm 4\%$ ab. Der erste bislang analysierte herzinsuffiziente Patient zeigte hingegen nach Stimulation sogar eine Zunahme der Pro-ANF-Fraktion von 3 auf 12%. Parallel zu der Abnahme der Gesamt-ANF-Spiegel unter ACE-Hemmern zeigt die Abb. 2 bei bislang 7 Patienten mit Herzinsuffizienz (siehe auch Tabelle 3) eine Abnahme der höhernuklearen Fraktionen und eine deutliche Zunahme der 3kd-ANF-Fraktion ($hANF_{99-126}$).

Diskussion

Trotz intensiver Forschungsarbeit ist die Natriumretention des Patienten mit Leberzirrhose nicht hinlänglich erklärt (22). Die Existenz eines natriuretischen Hormons wurde postuliert und die Natriumretention mit einer verminderten Ausschüttung dieses Faktors in Zusammenhang gebracht (13, 14, 28). Aufgrund der hier vorliegenden Daten ist es aber klar, daß dieser hypothetische Mechanismus nicht das natriuretische Hormon atrialen Ursprungs (ANF) betreffen kann. Wir und andere fanden bei Zirrhotikern keine niedrigeren Spiegel als bei Gesunden (siehe Tabelle 1) (9, 20). Trotz des insgesamt vermehrten extrazellulären Volumens des Zirrhotikers können aufgrund der

Volumenverschiebung ins Splanchnikuskompartiment das zentrale Volumen und damit auch die atrialen Drucke niedrig sein, so daß das vermehrte extrazelluläre Volumen als Stimulus der ANF-Ausschüttung nicht wirksam werden kann. In der Literatur finden sich Berichte, daß bei Patienten mit massivem Aszites erhöhte atriale Drucke beobachtet wurden (25), aber auch die von uns untersuchten Zirrhotiker mit Aszites wiesen keine erhöhten ANF-Basalwerte auf (siehe Tabelle 2).

Hierbei ist zu beachten, daß die Beantwortung der folgenden Fragen nicht allein aus Kenntnis der basalen ANF-Plasmaspiegel erfolgen kann:

1. Sind Stimuli, die beim Gesunden zu einer ANF- Ausschüttung führen, in gleicher Weise beim Patienten mit Zirrhose wirksam?
2. Ist die beim Zirrhotiker zu erzielende ANF-Ausschüttung qualitativ (identische Struktur) und quantitativ (genügend hohe Spiegel) hinreichend zur Auslösung der physiologischen Effekte an den Zielorganen?

Wie bereits untersucht, ist die Volumenverteilung ins intrathorakale Gefäßbett unter Wasserimmersionsbedingungen ein effektiver Ausschüttungsreiz für die Freisetzung von ANF (15, 21). Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß kein Unterschied in den nach einer Stunde Wasserimmersion resultierenden ANF-Plasmaspiegeln zwischen Gesunden und Zirrhotikern ohne Aszites besteht. Genauso deutlich wird, daß bei Zirrhotikern mit Aszites ein abgeschwächter Anstieg der ANF-Spiegel registriert wird. Dieser verminderte Anstieg spiegelt sich wieder in der weit geringeren Zunahme der renalen Natriumexkretion und der geringeren Harnproduktion nach Wasserimmersion. Eine vorläufige chromatographische Analyse zeigte keine signifikanten strukturellen Unterschiede des zirkulierenden ANF zwischen Gesunden und Zirrhotikern, es wird auch keine Zunahme unreifer, biologisch möglicherweise weniger aktiver Formen unter Immersionsbedingungen berichtet (4); die Analyse des vorhandenen Probenmaterials ist jedoch zur Zeit noch nicht abgeschlossen. Diese Ergebnisse sind jedenfalls ein Beispiel für den möglichen Informationsgewinn, den adäquate Funktionstests gegenüber der Analyse einfacher Basalwerte vermitteln.

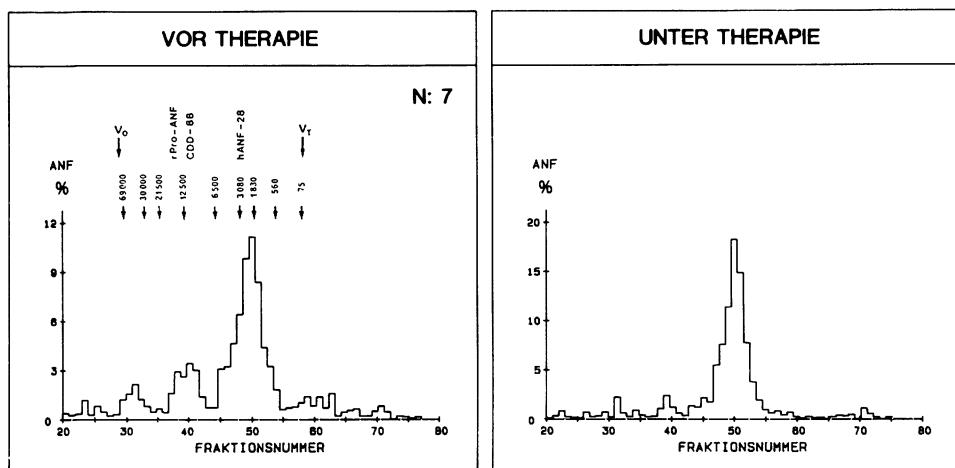


Abb. 2a,b. Kumulative Analyse der Molekulargewichtsverteilung des zirkulierenden ANF bei 7 Patienten mit Herzinsuffizienz vor (links) und 6 Monate nach Beginn (rechts) einer Therapie mit ACE-Hemmern

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen finden wir nun unterschiedliche Gruppen mit erhöhten Plasmaspiegeln (siehe Tabelle 1). Die erhöhten Spiegel der herztransplantierten Gruppe waren jedoch signifikant niedriger als die Plasmaspiegel der Patienten mit Hypertonie trotz vergleichbarer arterieller Blutdruckwerte. Möglicherweise sind die relativ niedrigeren Spiegel der Transplantierten Folge der immunsuppressiven Therapie oder Konsequenz der fehlenden Innervation des Transplantates (lediglich ein Teil der rechts- und linksatrialen Hinterwand bleibt nach der Exzision des eigenen Herzens stehen). Auffällig sind insbesondere auch die von anderen und uns (10, 11, 31, 36) beobachteten großen Streuungen der ANF-Plasmaspiegel bei herzinsuffizienten und hypertensiven Patienten. In einem anderen, hämodynamisch schlechteren Kollektiv herzinsuffizienter Patienten hatten wir früher eine gute Korrelation der ANF-Spiegel mit den rechtsatrialen und pulmonalkapillären Drucken gefunden (3). Trotzdem ist es natürlich auch vorstellbar, daß es bei Patienten mit lange bestehender, schwerer Herzinsuffizienz präfinal zu einem Versagen des sekretorischen Apparates mit resultierenden niedrigen Plasmaspiegeln kommen könnte. Auch in diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die Reaktivität des sekretorischen Apparates überhaupt aufgrund basaler Plasmaspiegel allein beurteilt werden kann. Insbesondere könnten tonisch erhöhte Plasmaspiegel eine verminderte phasische Ansprechbarkeit des atrialen sekretorischen Apparates bedingen und andererseits durch adaptive Veränderungen der Zielorgane zu einem Funktionsverlust des Systems führen. Tachykardie, Rhythmusstörungen können über eine Vorhofpfropfung zum atrialen Druckanstieg führen und so eine ANF-Ausschüttung und Harndrang bedingen (19, 33). Unsere Patienten wurden für 5 min durch einen rechtsventrikulären Schrittmacher mit 150 Impulsen/min stimuliert. Bei den Herztransplantierten kam es zu einer signifikanten Zunahme der Spiegel (auf 207%), im Gegensatz dazu zeigten herzinsuffiziente Patienten (geringer Schweregrad) nur einen geringfügigen Anstieg ihrer Plasmaspiegel (auf 134%). Sowohl herztransplantierte als auch herzinsuffiziente Patienten zeigten einen signifikant niedrigeren Anstieg nach Schrittmacherstimulation als zum Beispiel zwei hypertensive Patienten (367%). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß der atriale sekretorische Apparat bei herzinsuffizienten stärker noch als bei herztransplantierten Patienten seine Fähigkeit verloren haben könnte, auf phasische Stimuli adäquat zu reagieren.

In Tabelle 3 sind die Plasmaspiegel herzinsuffizienter Patienten unter Therapie mit einem ACE-Hemmer dargestellt. Auffällig ist die Abnahme der Spiegel über einen Zeitraum von 6 Monaten, obwohl die hämodynamischen Parameter sich nicht kontinuierlich verbesserten und sich auch nicht im gleichen Umfang normalisierten. Im Belastungstest sollte sich beweisen, ob die niedrigen Spiegel nach 6 Monaten wirklich eine Erholung und erhöhte Aktivierbarkeit des atrialen sekretorischen Apparates reflektieren.

Wir hatten bereits früher auf Unterschiede im molekularen Verteilungsmuster des zirkulierenden ANF bei Patienten mit Hypertonie und Herzinsuffizienz als mögliche Folge einer Dysregulation des posttranslationalen Processing hingewiesen (3, 4). In dieser Arbeit wurde eine größere Anzahl von Patienten analysiert. Auch hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede im Molekulargewichtsmuster (siehe Abb. 1). Bei den untersuchten Herzinsuffizienten eluierten im Durchschnitt $15 \pm 2\%$ der gesamten ANF-Plasmaaktivität in der Position des Pro-ANF, bei Hypertonikern war der Anteil höhermolekularer Formen nur halb so groß. Zwischen prozentualem Anteil des 15-kd-

ANF und Höhe der Gesamtplasmaspiegel besteht keine eindeutige Beziehung, nur die Tendenz, daß herzinsuffiziente Patienten mit besonders hohen Spiegeln auch hohe Anteile an Vorläuferaktivität aufweisen (Publikation in Vorbereitung). Die bis jetzt analysierten herztransplantierten Patienten zeigten ein ähnliches Verteilungsmuster wie die herzinsuffizienten Patienten, unmittelbar nach Elektrostimulation kam es bei transplantierten Patienten jedoch zu einer geringfügigen Abnahme des 15-kd-ANF-Anteils (6), wohingegen ein herzinsuffizienter Patient, als weiteren Hinweis auf einen erschöpften sekretorischen Apparat, sogar eine Zunahme der 15-kd-ANF-Aktivität nach Elektrostimulation aufwies.

Wir folgern, daß die Bestimmung basaler ANF-Plasmaspiegel Rückschlüsse auf ein bei verschiedenen Erkrankungen unterschiedliches Sekretionsniveau des atrialen sekretorischen Apparates erlaubt. Unter pathologischen Bedingungen tonisch erhöhte Spiegel aber interferieren möglicherweise mit der phasischen, wohl physiologisch bedeutsameren Ansprechbarkeit des ANF-Systems. Zusätzlich zeigen Patienten mit Herzinsuffizienz auch ein qualitativ anderes Sekretionsmuster. Die Bestimmung der phasischen Aktivität des atrialen sekretorischen Apparates wird vielleicht bei einer Reihe von Erkrankungen frühe diagnostische Rückschlüsse auf den Funktionszustand des Herzens erlauben.

Danksagung

Wir sind dankbar für die Mitarbeit von cand. med. Chr. Glatthor und cand. med. A. Riedel. Die exzellente technische Assistenz von Frau M. Schimak und Frau A. Sommer sollen besonders herausgehoben werden. Die computergestützte Auswertung der Daten übernahmen Herr H. Schwenk und Herr O. Herforth.

Literatur

1. Anderson J, Struthers A, Christofides N, Bloom S (1986) Atrial natriuretic peptide: an endogenous factor enhancing sodium excretion in man. *Clinical Science* 70: 327–331
2. Arendt RM, Stangl E, Zähringer J, Liebisch DC, Herz A (1985) Demonstration and characterization of α -human atrial natriuretic factor in human plasma. *FEBS Letters* 189: 57–62
3. Arendt RM, Gerbes AL, Ritter D, Stangl E, Bach P, Zähringer J (1986) Atrial natriuretic factor in plasma of patients with arterial hypertension, heart failure or cirrhosis of the liver. *J Hypertension* 4, Suppl 2: 131–135
4. Arendt RM, Gerbes AL, Ritter D, Stangl E (1986) Molecular weight heterogeneity of plasma ANF in cardiovascular disease. *Klin Wochenschr* 64, Suppl VI: 97–102
5. Arendt RM, Gerbes AL (1986) Atrialer natriuretischer Faktor. Die endokrine Funktion des Herzens. *Dtsch med Wschr* 111: 1849–1855
6. Arendt RM, Gerbes AL, Stangl E, Glatthor C, Schimak M, Ritter D, Riedel A, Zähringer J, Kemkes B, Erdmann E (1987) Baseline and stimulated ANF plasma levels: is an impaired stimulus-response coupling diagnostically meaningful? *Klin Wochenschr* 65, Suppl VIII: 122–126
7. Ballermann BJ, Brenner BM (1986) Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Cir Res* 58: 619–630
8. Behn C, Gauer OH, Kirsch K, Eckert P (1969) Effects of sustained intrathoracic vascular distension on body fluid distribution and renal excretion in man. *Pflügers Arch ges Physiol* 313: 123–135

9. Burghardt W, Wernze H, Diehl KI (1986) Atrial natriuretic peptide in hepatic cirrhosis: relation to stage of disease, sympathoadrenal system and renin-aldosterone axis. *Klin Wochenschr* 64, Suppl VI: 103–107
10. Burnett JC, Kao PC et al. (1986) Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231: 1145–1147
11. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH et al. (1986) Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 78: 1362–1374
12. DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 28: 89–94
13. DeWardener HE, Clarkson EM (1985) Concept of natriuretic hormone. *Phys Rev* 65: 658–759
14. Epstein M (1981) Natriuretic hormone and the sodium retention of cirrhosis. *Gastroenterology* 81: 395–399
15. Epstein M, Loutzenhiser RD, Friedland E, Camargo MJF, Atlas SA (1986) Stimulation of plasma ANF in normal humans by immersion-induced central hypervolemia. *Kidney Int* 29: 395 (abstract)
16. Forssmann WG (1986) Cardiac hormones. Review on the morphology, biochemistry and molecular biology of the endocrine heart. *Eur J Clin Invest* 16: 439–451
17. Forssmann WG, Hock D, Lottspeich F et al. (1983) The right auricle of the heart is an endocrine organ. *Anat Embryol* 168: 307–313
18. Gauer OH, Henry JP (1963) Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol Rev* 43: 423–481
19. Gauer OH (1972) Volumenregulation. In: Trautwein W, Gauer OH, Koepchen H-P (Hrsg) *Herz und Kreislauf. Physiologie des Menschen*, Bd 3. Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, S 306–326
20. Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, Jüngst D, Zähringer J, Paumgartner G (1985) Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 313: 1609–1610
21. Gerbes AL, Arendt RM, Schnizer W et al. (1986) Regulation of atrial natriuretic factor in man. Effect of water immersion. *Klin Wochenschr* 64: 666–667
22. Gerbes AL, Arendt RM, Paumgartner G (1987) Atrial natriuretic factor-possible implications in liver disease. *Hepatology* (im Druck)
23. Gerzer R (1985) Das Herz, ein endokrines Organ. *Klin Wochenschr* 63: 529–536
24. Gerzer R, Weil J, Strom T, Müller T (1986) Mechanisms of action of atrial natriuretic factor. Clinical consequences. *Klin Wochenschr* 64, Suppl VI: 21–26
25. Guazzi M, Polese A, Magrini F, Fiorentini C, Olivari MT (1975) Negative influence of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Amer J Med* 59: 165–170
26. Henry JP, Gauer O, Reeves IL (1956) Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 4: 85–90
27. Koepchen HP (1972) Kreislaufregulation. In: Trautwein W, Gauer OH, Koepchen H-P (Hrsg) *Herz und Kreislauf. Physiologie des Menschen*, Band 3. Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, S 327–406
28. Kramer HJ (1981) Natriuretic hormone – a circulating inhibitor of sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase. *Klin Wochenschr* 59: 1225–1230
29. Kramer HJ, Lichardus B (1986) Atrial natriuretic hormone-thirty years after the discovery of atrial volume receptors. *Klin Wochenschr* 64: 719–731
30. Lang RE, Thölken H, Ganter D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T (1985) Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 314: 264–265
31. Lang RE, Dietz R, Merkel A, Unger T, Ruskoaho H, Ganter D (1986) Plasma atrial natriuretic peptide values in cardiac disease. *J Hypertension* 4, Suppl 2: 119–123
32. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M (1986) Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 324: 473–476
33. Osborne MJ, Hammill SC, Burnett JC (1986) Enhanced levels of circulating atrial natriuretic peptide during ventricular pacing in humans. *J Amer Coll Cardiol* 7: 192A
34. Peters JP (1935) Body Water. Charles C. Thomas, Springfield/III
35. Chobanian AV, Warren JV (Hrsg) (1986) Update on the clinical utility of converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Am J Med* 81 (4c)
36. Wambach G, Hannekum A, Schmidt S, Kaufmann W, Dalichau H (1987) Erhöhte Konzentrationen des atrialen natriuretischen Peptids im Plasma und im Herzvorhof bei Patienten mit

- Aorten- und Mitravitien im Vergleich zu Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Z Kardiol 76: 76–80
37. Weidmann P, Hasler L, Gnädiger MP, Lang RE, Uehlinger DE, Shaw S, Rascher W, Reubi FC (1986) Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. J Clin Invest 77:734–742
38. Zähringer J, Schultheiß HP (1986) Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Vasodilatantien. Internist 27: 315–321

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. R. M. Arendt
Medizinische Klinik I
der Universität München
Klinikum Großhadern
8000 München 70