

---

Zeitschrift für  
**Kardiologie**  
Supplement 2 (1988)

---

Editors P. R. Lichtlen, Hannover  
F. Loogen, Düsseldorf

Z. Kardiol. 77, Supplement 2 (1988)

---

G. Wambach, W. Kaufmann (Hrsg.)

# Plasmabestimmung des atrialen natriuretischen Peptids

Methodische Probleme – Klinische Bedeutung



Steinkopff Verlag Darmstadt



ISBN 3-7985-0766-X  
ISSN 0300-5860

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. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

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

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Satz: typoservice gmbh, 6146 Alsbach-Hähnlein  
Druck: betz-druck gmbh, 6100 Darmstadt

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> . . . . .	V
<b>Physiologische Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids bei Volumenexpansion und Hypertonie: Experimentelle Studien</b> Hirth, C., J.-P. Stasch, S. Kazda, S. Wohlfeil . . . . .	1
<b>Pharmakologische Effekte des atrialen natriuretischen Peptids beim Menschen</b> Saxenhofer, H., P. Weidmann . . . . .	6
<b>Methodische Probleme der radioimmunologischen ANP-Messung</b> Hartter, E., R. Kargl, W. Woloszczuk . . . . .	11
<b>A sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide in human plasma: some guidelines for clinical applications</b> Rosmalen, F. M. A., J. A. Hofmann, A. C. I. T. L. Tan, T. J. Benraad . . . . .	20
<b>Potential pitfalls in the radioimmunoassay of physiological plasma levels of atrial natriuretic peptide</b> Shaw, S. G., P. Weidmann . . . . .	26
<b>Standardisierung der Plasmabestimmung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP)</b> Wambach, G., W. Kaufmann . . . . .	31
<b>Influence of diurnal rhythm, posture and right atrial size on plasma atrial natriuretic peptide levels</b> Weil, J., T. M. Strom, J. M. Heim, R. E. Lang, M. Schindler, M. Haufe, M. Vogel, R. Gerzer . . . . .	36
<b>Is cyclic GMP a clinically useful marker for ANF action?</b> Heim, J.-M., K. Gottmann, J. Weil, M. C. Haufe, R. Gerzer . . . . .	41
<b>Zur Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids bei Herzinsuffizienz: Experimentelle Befunde</b> Drexler, H., C. Hirth, J.-P. Stasch, R. E. Lang, M. Finckh, G. Maio, H. Just . . . . .	47
<b>Diagnostische und prognostische Bedeutung der Plasma-ANP-Messung nach Myokardinfarkt</b> Neyses, L., H. Biegel, S. Heinrichs, J. Nitsch, B. Lüderitz . . . . .	51
<b>Hat die Plasma-ANP-Bestimmung eine diagnostische oder prognostische Bedeutung bei Patienten mit Herzvitien?</b> Haass, M., R. Dietz, W. Kübler . . . . .	55
<b>Klinische Wertigkeit der Messung des atrialen natriuretischen Peptids im Plasma von Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz</b> Rascher, W., M. Bald, F. Kröner, T. Tulassay, D. E. Müller-Wiefel . . . . .	61
<b>Erhöhte Plasmaspiegel und Heterogenität von humanem atrialen natriuretischen Peptid bei Patienten mit progressivem chronischen Nierenversagen</b> Predel, H.-G., J. Kipnowski, A. Bäcker, H. Stelkens, U. Jürgens, R. Düsing, H. J. Kramer . . . . .	65

<b>Ist der Plasma-ANP-Spiegel ein Index für die Volumenexpansion bei Dialysepatienten ?</b> Talartschik, J., T. Eisenhauer, E. Voth, G. Sold, F. Scheler . . . . .	72
<b>Atrial natriuretic peptide counteracts Angiotensin-II – induced impairment of renal function</b> Schafferhans, K., E. Heidbreder, S. Hummel, A. Heidland . . . . .	78
<b>Effekt des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) auf die Aktivität des renalen Kallikrein-Kinin-Systems bei normotonen und spontanhypertonen Ratten</b> Bönner, G., B. Hirzel, D. Ganten, W. Kaufmann . . . . .	85
<b>Atriales natriuretisches Peptid (ANP) bei essentieller Hypertonie: Humoraler Marker für Kochsalzensitivität und hypertensive Herzkrankheit im klinisch-asymptomatischen Stadium?</b> Stimpel, M., W. Kaufmann, G. Wambach . . . . .	92
<b>Pathophysiologische und klinische Bedeutung des atrialen natriuretischen Faktors bei Patienten mit Leberzirrhose</b> Gerbes, A. L., Y. Xie, R. Arendt, R. Liebermeister, G. Paumgartner . . . . .	99
<b>Interrelationship between atrial natriuretic peptide and plasma renin, aldosterone and catecholamines in hepatic cirrhosis: the effect of passive leg rising</b> Burghardt, W., R. Müller, K.-L. Diehl, H. Wernze . . . . .	104
<b>Atrialer natriuretischer Faktor bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus in verschiedenen Stadien der diabetischen Nephropathie</b> Sawicki, P., L. Heinemann, K. Rave, M. Berger . . . . .	111
<b>Welchen pathophysiologischen Stellenwert haben erhöhte Plasmaspiegel des humanen atrialen natriuretischen Peptids bei Patienten mit Diabetes mellitus ?</b> Jungmann, E., E. Höll, C. Konzok, W. Fassbinder, K. Schöffling . . . . .	114
<b>Untersuchung des Plasma-ANP-Spiegels und seiner Beziehung zum Elektrolyt- und Wasserhaushalt bei neurochirurgischen Intensivpatienten</b> Kiwit, J. C. W., C. Schröders, G. Wambach . . . . .	119
<b>Plasmakonzentrationen des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) bei Patienten mit paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie und begleitender Pulyurie („Urina Spastica“)</b> Stimpel, M., G. Wambach . . . . .	124

## **Pathophysiologische und klinische Bedeutung des atrialen natriuretischen Faktors bei Patienten mit Leberzirrhose**

A. L. Gerbes, \*\*R. Arendt, Y. Xie, \*H. J. Knorr, A. Riedel, G. Paumgartner

Medizinische Kliniken \*\*I und II und \*Institut für Med. Balneologie und Klimatologie, Klinikum Großhadern, Universität München

### **Atrial natriuretic factor – pathophysiological and clinical relevance in patients with cirrhosis of the liver**

**Summary:** Defects of the ANF system in cirrhosis have not been demonstrated in terms of absolute deficiency of plasma levels or by evidence of major abnormalities of processing in patients with cirrhosis. In the present study, the responsiveness of the ANF system to acute volume stimulation by water immersion and the diuretic and natriuretic effects of ANF infusion were examined. Stimulation of ANF release by 1-h immersion was significantly blunted in ten cirrhotic patients with ascites (increase of plasma ANF by  $46 \pm 18$  %), whereas 11 cirrhotics without ascites showed a  $104 \pm 16$  % increase, similar to the  $117 \pm 29$  % stimulation in 25 healthy controls. Immersion increased urinary volume by  $3.6 \pm 0.6/2.0 \pm 0.8/0.7 \pm 0.4$  ml/min and urinary sodium excretion by  $146 \pm 38/75 \pm 43/43 \pm 19$   $\mu$ mol/min in controls/cirrhotics without/cirrhotics with ascites. Infusion of ANF for 30 min prompted an increase in diuresis and natriuresis in seven cirrhotic patients, which was less marked in patients with ascites, as compared to patients without ascites. Thus, the stimulus response coupling for ANF may be impaired in patients with cirrhosis and ascites.

**Keywords:** Cirrhosis of the liver; atrial natriuretic factor ANF; ascites, volume regulation

**Zusammenfassung:** Bei Leberzirrhose konnten Störungen des ANF-Systems im Sinne verminderter Plasmaspiegel oder deutlicher Veränderungen des Processing nicht nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurde die Reaktivität des ANF-Systems auf akute Volumenstimulation durch Wasserimmersion und die Wirkung einer ANF-Infusion auf Natriurese und Diurese untersucht. Das Ausmaß der ANF-Freisetzung nach einstündiger Immersion war bei 10 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites signifikant schwächer (Anstieg des Plasma-ANF um  $46 \pm 18$  %) als bei 11 Patienten mit Zirrhose ohne Aszites ( $104 \pm 16$  % Stimulation) und bei 25 gesunden Kontrollpersonen ( $117 \pm 28$  % Anstieg). Das Urinvolumen stieg nach Immersion um  $3,6 \pm 0,6/2,0 \pm 0,8/0,7 \pm 0,4$  ml/min, die Natriumausscheidung um  $146 \pm 38/75 \pm 43/43 \pm 19$   $\mu$ mol/min bei Kontrollen/Patienten mit Zirrhose ohne/mit Aszites. Eine 30minütige Infusion von ANF steigerte die Diurese und Natriurese bei Patienten mit Zirrhose ( $n = 7$ ), wobei Patienten ohne Aszites eine stärkere Reaktion zeigten als Patienten mit Aszites. Die Befunde deuten auf eine Störung der ANF-Freisetzung und ein vermindertes renales Ansprechen auf ANF bei Patienten mit Zirrhose und Aszites hin.

**Schlüsselwörter:** Atrialer natriuretischer Faktor ANF; Aszites; Leberzirrhose; Volumenregulation

### **Einleitung**

Die Erkenntnisse über die Pathophysiologie der renalen Natriumretention und Aszitesbildung bei Leberzirrhose sind in zunehmendem Maße komplex geworden. Während die Stimulation des Renin-Aldosteron-Systems noch als bedeutsam für

die gestörte Volumenregulation von Patienten mit Leberzirrhose erachtet wird, mehren sich die Hinweise auf die Beteiligung anderer humoraler Faktoren. So wird seit Jahren der Mangel eines natriuretischen Hormons bei Leberzirrhose postuliert (17), eine hinreichende Charakterisierung und

Quantifizierung lag jedoch bisher nicht vor. Nach der Entdeckung des definierten atrialen natriuretischen Faktors (Übersicht bei 2, 5, 6, 10, 16, 18, 24) wurde daher seine mögliche Bedeutung bei Leberzirrhose Gegenstand intensiver Forschung (Übersicht bei 15).

In der ersten Untersuchung über ANF-Plasmaspiegel bei Leberzirrhose (12) wurden ähnliche Werte bei Patienten mit Zirrhose und Normalpersonen beobachtet. Die Plasmakonzentrationen bei neun Zirrhotikern ohne Aszites unterschieden sich nicht von denen bei 10 Zirrhotikern mit Aszites. Seitdem haben zahlreiche Arbeitsgruppen die Plasmaspiegel von ANF bei Leberzirrhose gemessen. Zwischen Zirrhotikern mit und ohne Aszites werden keine wesentlich unterschiedlichen Plasmaspiegel berichtet. Die ANF-Spiegel bei Patienten mit Aszites wurden als gleich hoch oder höher als bei Normalpersonen beschrieben. Für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte eine Vielzahl von Faktoren verantwortlich sein: Vornahme von Plasmaextraktion, Charakteristika der verschiedenen Radioimmunoassays, Körperhaltung sowie Salz und Wassergehalt der Diät der untersuchten Personen, diuretische Behandlung oder mögliche Unterschiede der hepatischen und renalen Clearance von ANF.

Patienten mit Herzinsuffizienz und einer zentralen Volumenbelastung zeigen deutliche erhöhte ANF-Spiegel, in Einzelfällen bis zu 100 mal höher als normal (3, 7). Bei einigen dieser Patienten konnte eine weitere Charakterisierung des immunoreaktiven ANF durch Hochdruck-flüssigkeitschromatographische (HPLC) Techniken höhermolekulare Immunoreaktivität zeigen (4). Möglicherweise übersteigt hier das Maß der kompensatorischen Sekretion von pro-ANF die Kapazität der prozessierenden Enzyme; dies könnte die Freisetzung von möglicherweise biologisch weniger aktiven ANF-Vorläufern bewirken. Die Arbeitsgruppen, die bei Patienten mit Leberzirrhose deutlich erhöhte ANF-Spiegel fanden, haben jedoch keine weitere chromatographische Charakterisierung der Immunoreaktivität berichtet. In ersten Untersuchungen des ANF bei Leberzirrhose mit HPLC konnten wir jedoch nur kleine Mengen von höhermolekularen Formen nachweisen (14). Bisher konnte somit kein Nachweis für ein wesentlich verändertes Processing von ANF bei Zirrhose erbracht werden.

Weder die Messung basaler Plasmaspiegel noch die nähere Charakterisierung der Immunoreaktivität spiegeln notwendigerweise den funktionellen Status des ANF-Systems wieder. Es konnte gezeigt werden, daß die Ganzkörperwasserimmersion ein nützliches Modell zur Untersuchung der Stimulierbarkeit des ANF-Systems auf akute Volumenbelastung bei Normalpersonen darstellt (13). Durch einstündige Immersion in ein thermoneutrales Wasserbad wird eine Erhöhung des ANF-Plasma-

spiegels auf das Doppelte erzielt. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß das Wasserimmersionsmodell auch bei zirrhotischen Patienten zum Studium der Volumenregulation verwendet werden kann (8).

Die Infusion von synthetischem ANF 99-126 bewirkt bei Normalpersonen eine deutliche Diurese und Natriurese (23, 25). Die erste Beobachtung einer Diurese nach Infusion von ANF bei einem Patienten mit refraktärem Aszites (11) regte uns zu weiteren Therapieversuchen bei Zirrhose an.

Ziel der hier dargelegten Studien war es, die Rolle von ANF bei der akuten Volumenregulation sowie das therapeutische Potential von infundiertem ANF bei Patienten mit kompensierter und dekompensierter Leberzirrhose zu untersuchen.

### Patienten und Methodik

25 gesunde Kontrollpersonen und 21 Patienten mit Leberzirrhose, davon 10 mit und 11 ohne Aszites, wurden im Wasserimmersionsversuch (WI), 4 Patienten mit und 3 Patienten ohne Aszites bei Infusion von ANF untersucht. Die Patienten hatten eine Woche vor WI keine Diuretika erhalten und ernährten sich von Krankenhausdiät mit etwa 150 meq Natrium pro Tag. Genuß von Alkohol, Kaffee, Tee und Nikotin waren am Vortag der Untersuchung sowie am Untersuchungstag selbst untersagt.

WI: nachdem die Patienten und Kontrollpersonen am Morgen des Untersuchungstages die Blase vollständig entleerten, wurde ein venöser Zugang in den Unterarm gelegt; die Personen tranken 400 ml Wasser und nahmen neben dem Becken mit thermoneutralem Wasser ( $34,5 \pm 0,2^\circ$ ) auf einem Stuhl Platz. Nach einer Stunde wurden sie eine weitere Stunde lang bis zum Hals in derselben sitzenden Position in das Wasserbad getaucht. Abschließend brachten die untersuchten Personen noch eine Stunde sitzend neben dem Wasserbecken zu. Der gesamte Spontanurin sowie Blutproben wurden vor und am Ende der Immersion sowie eine Stunde nach Ende der Immersion gesammelt. ANF wurde mit RIA aus extrahiertem Plasma bestimmt (4).

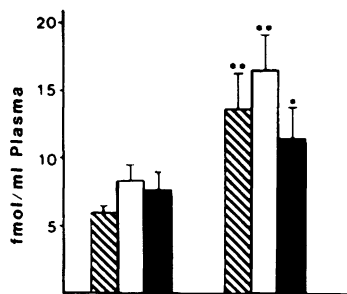
ANF-Infusion: 50 ng/kg/min ANF (Bissendorf Peptide, Wedemark, BRD) wurden 30 Minuten lang über eine periphere Vene den liegenden Patienten infundiert. Eine Stunde vor Infusionsbeginn entleerten die Patienten die Blase vollständig. Urin wurde unmittelbar vor, eine und zwei Stunden nach Infusionsbeginn gesammelt, Plasma vor, eine halbe und zwei Stunden nach Infusionsbeginn. Die Plasma-Reninaktivität wurde mit RIA gemessen (26). Die Daten sind als Mittelwert und SEM angegeben. Signifikanzprüfung erfolgte mit paired oder unpaired T-test, ein p-Wert von 0,05 oder kleiner wurde als signifikant erachtet.

## Ergebnisse

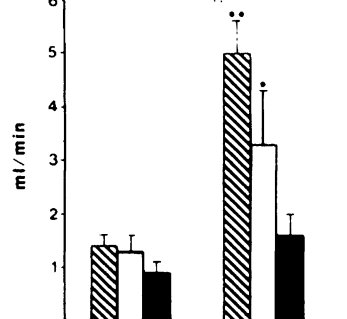
### Wasserimmersion

Die basalen ANF-Plasmaspiegel von Patienten mit Zirrhose und Aszites ( $7,7 \pm 1,3$  fmol/ml) unterschieden sich nicht von den Werten bei Patienten ohne Aszites ( $8,5 \pm 1,3$  fmol/ml) oder Normalpersonen ( $6,0 \pm 0,6$  fmol/ml) (Abb. 1). Die Volumensstimulation durch Wasserimmersion bewirkte eine hochsignifikante ANF-Erhöhung um durchschnittlich  $104 \pm 16$  % auf  $16,5 \pm 2,6$  fmol/ml bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, vergleichbar mit der Erhöhung um  $117 \pm 29$  % auf  $13,6 \pm 2,6$  fmol/ml bei den gesunden Kontrollen. Hingegen betrug der Anstieg bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose auf  $11,4 \pm 2,3$  fmol/ml nur  $46 \pm 18$  %.

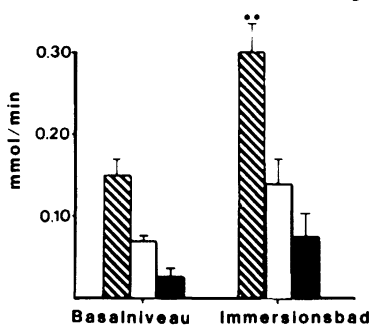
#### Atrialer Natriuretischer Faktor



#### Urinvolumen



#### Urin Natriumausscheidung



□ Kontrollen □ Zirrhose ohne Aszites ■ Zirrhose mit Aszites

**Abb. 1.** ANF-Plasmaspiegel, Diurese und Natriurese vor (Basalniveau) und nach 60minütiger Immersion (Immersionsbad). Mittelwerte und Standardfehler von 25 Normalpersonen, 11 Patienten mit Zirrhose ohne Aszites und 10 Patienten mit Zirrhose mit Aszites.

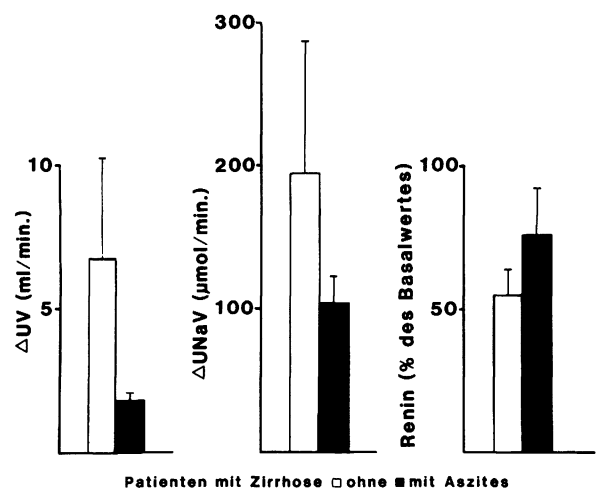
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  im Vergleich zu den entsprechenden Ausgangswerten.

mit war die ANF-Stimulation durch Wasserimmersion bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites signifikant geringer als bei Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites oder bei Kontrollpersonen.

Abbildung 1 illustriert das renale Ansprechen auf die Immersion. Der durchschnittliche Anstieg des Urinvolumens war hochsignifikant bei der Kontrollgruppe ( $3,6 \pm 0,6$  ml/min), ausgeprägt bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ( $2,0 \pm 0,8$  ml/min) und nicht signifikant bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose ( $0,7 \pm 0,4$  ml/min). Ähnliche Unterschiede wurden bezüglich der Natriumausscheidung beobachtet: Durch die Immersion stieg die renale Natriumexkretion um  $0,14 \pm 0,04$  mmol/min bei den Kontrollen, um  $0,08 \pm 0,04$  mmol/min bei kompensierter und um  $0,04 \pm 0,02$  mmol/min bei dekomensierter Zirrhose. Die Steigerung in beiden zirrhotischen Gruppen erreichte nicht das 5%-Signifikanzniveau.

### ANF-Infusion

Die Infusion von ANF bewirkte eine deutliche Steigerung der Natriurese und Diurese in der auf die Infusion folgenden Stunde. Nach einer weiteren Stunde kehrten die renalen Parameter wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Bei Patienten ohne Aszites zeigten sich deutlichere Effekte als bei Patienten mit Aszites (Abb. 2): Das Urinvolumen stieg um  $6,8 \pm 3,6$  ml/min im Vergleich zu  $1,8 \pm 0,3$  ml/min, die Natriumausscheidung um  $195 \pm 93$   $\mu$ mol/min im Vergleich zu  $105 \pm 19$   $\mu$ mol/min. Die Plasma-Reninaktivität sank bei Patienten ohne Aszites von  $13 \pm 11$  ng AI/ml/h Ausgangswert auf  $7 \pm 6$  ng AI/ml/h bei Infusionsende; ein ähnlicher Abfall von  $27 \pm 21$  auf  $16 \pm 10$  ng AI/ml/h war bei den Patienten mit Aszites zu verzeichnen.



**Abb. 2.** Steigerung von Diurese (UV) und Natriurese (UNaV) 1 Stunde nach Beginn einer halbstündigen ANF-Infusion sowie Suppression der Plasma-Reninaktivität (PRA) bei Infusionsende bei 3 Patienten mit Zirrhose ohne Aszites und 4 Patienten mit Zirrhose mit Aszites



## Diskussion

Die Beobachtung einer signifikanten Steigerung von Plasma ANF durch Wasserimmersion bei einer größeren Anzahl gesunder Personen stimmt mit früheren Ergebnissen unseres Labors überein (13) und ist durch andere Arbeitsgruppen bestätigt worden (1, 9, 20, 21). Eine ähnlich ausgeprägte ANF-Stimulation wiesen Patienten mit Leberzirrhose ohne Aszites auf. Bei Patienten mit Aszites jedoch war der ANF-Anstieg nach einer Stunde Immersion signifikant geringer. Dies könnte durch eine geringere Volumenstimulation in dieser Gruppe bedingt sein. Dagegen spricht, daß die Plasma-Reninaktivität als Indikator des zentral wirksamen Blutvolumens bei dekompensierter Zirrhose im selben Maße durch Immersion supprimiert wurde wie bei kompensierter Zirrhose oder Normalpersonen (unveröffentlichte eigene Beobachtung). Weiterhin werden die zentrale Häodynamik und die intrakardialen Druckverhältnisse durch Wasserimmersion unabhängig vom Ausmaß des Aszites verändert (19). Somit bietet sich ein verminderter atrialer Druckanstieg und damit ein verminderter Stimulus der ANF-Freisetzung aus dem Herzen nicht als Erklärung für den beobachteten verminderten ANF-Anstieg im Plasma an. Vielmehr kann bei diesen Patienten ein Defekt bei der Synthese oder Freisetzung von ANF vermutet werden.

Die verminderte ANF-Stimulation bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde von einem verminderten Anstieg der Natriurese und Diurese begleitet. Dieser Befund könnte auf eine pathophysiologische Bedeutung von ANF bei der Volumenregulation hinweisen; es konnten jedoch keine signifikanten Korrelationen von basalen oder stimulierten ANF-Spiegeln mit den renalen Parametern gefunden werden. Angesichts des Zusammenspiels von verschiedenen Hormonsystemen bei der Volumenregulation ist dies allerdings nicht überraschend.

Bei vergleichbaren Basalspiegeln von ANF zeigte sich eine geringere basale Natriumausscheidung bei Patienten mit Zirrhose im Vergleich zu Kontrollpersonen und bei Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne Aszites. Auch war das renale Ansprechen auf die Volumenstimulation durch Immersion bei den zirrhotischen Gruppen weniger ausgeprägt als der Anstieg von ANF. Diese Befunde stehen in Einklang mit einer Aktivierung natriumretinierender Hormonsysteme wie des Renin-Aldosteron-Systems, das der renalen Wirkung von ANF entgegenwirkt, und könnten desweiteren auf eine verminderte renale Wirkung von ANF bei Zirrhose hinweisen.

Die Infusion von ANF in einer relativ niedrigen Dosis konnte bei den hier untersuchten Patienten mit Zirrhose eine deutliche Steigerung von Diurese und Natriurese bewirken. Allerdings unterstreicht die kurze Wirkdauer das beschränkte the-

rapeutische Potential des gegenwärtig zur Verfügung stehenden synthetischen ANF 99-126 mit kurzer Halbwertszeit. Möglicherweise kann die Entwicklung länger wirkender Analoga einen wesentlichen Fortschritt erbringen.

Bei Patienten mit Zirrhose und Aszites waren die renalen Wirkungen von ANF weniger ausgeprägt als bei solchen ohne Aszites. Bei der kleinen Fallzahl waren die Differenzen jedoch nicht signifikant. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, daß bei Zirrhose die renale Wirkung von ANF abnimmt, sobald bei Steigerung der infundierten Dosis ein Abfall des Blutdruckes mit Aktivierung des Renin-Aldosteron-Systems eintritt (22). Bei der hier gewählten Dosis war kein wesentlicher Blutdruckabfall zu beobachten; die Plasma-Reninaktivität war in beiden zirrhotischen Gruppen reduziert; dies wohl als Ausdruck der durch ANF gehemmten Reninsekretion. Für das verminderte Ansprechen von Patienten mit dekompensierter Zirrhose muß daher eine verminderte Reaktivität der renalen ANF-Rezeptor-Effektor-Koppelung in Erwägung gezogen werden.

## Schlußbemerkung

Die berichteten Ergebnisse zeigen eine verminderte ANF-Freisetzung nach Volumenstimulation durch Wasserimmersion bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites und lassen ein vermindertes renales Ansprechen auf ANF möglich erscheinen. ANF könnte daher von Bedeutung für die gestörte Volumenregulation bei Leberzirrhose sein.

## Danksagung

Die Untersuchungen wurden durch Mittel der Friedrich-Baur-Stiftung (Vorsitzender Prof. Dr. E. Buchborn) der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München unterstützt. Die Messungen der Plasma-Reninaktivität wurden von Prof. Dr. H. Wernze, Universität Würzburg durchgeführt. Dank gebührt den Profs. und Drs. Behbehani, Berr, Geigenberger, Haen, Krus, Mannes, Pape, Pauletzky, Scheurlen, Wustrow und Zwiebel für ihre Kooperation bei der Patientenbetreuung. Frau Bauch und Herr Gülberg waren eine wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen.

## Literatur

1. Anderson J, Struthers A, Christofides N, Bloom S (1986) Atrial natriuretic peptide: an endogenous factor enhancing sodium excretion in man. *Clin Sci* 70: 327-331
2. Arendt RM, Gerbes AL (1986) Atrialer natriuretischer Faktor. Die endokrine Funktion des Herzens. *Dtsch Med Wochenschr* 111: 1849-1857
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): S131-S135

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. Atlas SA, Laragh JH (1986) Atrial natriuretic peptide: a new factor in hormonal control of blood pressure and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Med* 37: 397-414
6. Ballermann BJ, Brenner BM (1985) Biologically active atrial peptides. *J Clin Invest* 76: 2041-2048
7. Burnett JC, Kao PC (1986) Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231: 1145-1147
8. Epstein M (1983) Pathogenesis of renal sodium handling in cirrhosis. *Am J Nephrol* 3: 297-309
9. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MIF, Atlas SA (1987) Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest* 79: 738-745
10. Forssmann WG (1986) Cardiac hormones. Review on the morphology, biochemistry and molecular biology of the endocrine heart. *Eur J Clin Invest* 16: 439-451
11. Fyhrquist F, Tötterman KJ, Tikkanen I (1985) Infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites. *Lancet* II: 1439
12. Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, Jüngst D, Zähringer J, Paumgartner G (1985) Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 313: 1609-1610
13. Gerbes AL, Arendt RM, Schnizer W, Silz S, Jüngst D, Zähringer J, Paumgartner G (1986) Regulation of atrial natriuretic factor release in man: effect of water immersion. *Klin Wochenschr* 64: 666-667
14. Gerbes AL, Arendt RM, Jüngst D, Sauerbruch T, Paumgartner G (1987) Impaired stimulation of ANF in patients with cirrhosis and ascites. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides, New York, abstract 54
15. Gerbes AL, Arendt RM, Paumgartner G (1987) Editorial review. Atrial natriuretic factor – possible implications in liver disease. *J Hepatology* 5: 123-132
16. Gerzer R (1985) Das Herz, ein endokrines Organ. *Klin Wochenschr* 63: 529-536
17. Kramer HJ (1975) Natriuretic hormone – its possible role in fluid and electrolyte disturbances in chronic liver disease. *Postgrad Med J* 51: 532-540
18. Needleman PJ, Greenwald JE (1986) Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and bloodpressure homeostasis. *N Engl J Med* 314: 828-834
19. Nicholls UM, Shapiro MD, Groves BS, Sariev RW. Factors determining renal response to water immersion in non excretor cirrhotic patients. *Kidney Int* 30: 417-421
20. Ogihara T, Shima J, Hara H, et al (1986) Significant increase in plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide concentration during head-out water immersion. *Life Sci* 38: 2413-2418
21. Pendergast DR, De Bold AJ, Pazik M, Hong SK (1987) Effect of head-out immersion on plasma atrial natriuretic factor in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 184: 429-435
22. Petrillo A, Scherrer U, Gonvers JJ, Nussberger J, Marcher H, de Vane PH, Waeber B, Hofstetter JR, Brunner HR (1987) Atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients: bolus injections vs infusions. Abstract volume, Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides, New York, abstract B147
23. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandle TG, Espiner EA (1985) Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* I: 545-548
24. Wambach G (1987) Das Herz ist ein endokrin aktives Organ. *Deutsches Ärzteblatt* 84: 81-83
25. Weidmann P, Hasler L, Gnädiger MP, et al (1986) Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 77: 734-742
26. Wernze H, Spech HI, Müller G (1978) Studies on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with cirrhosis of the liver. *Klin Wochenschr* 36: 389-397

Anschrift des Verfassers:

A. L. Gerbes  
 Med. Klinik II, Klinikum Großhadern  
 Marchioninistraße 15  
 D-8000 München 70