

Molekularbiologische Grundlagenforschung – therapeutische Innovationen

Herausgegeben von

Paul Schölmerich und Ernst Mutschler

Unter Mitarbeit von

E. G. Afting, U. Albus, Ch. Bode, G. Breipohl,
Ch. Diefenbach, R. Erbel, H. Ferres, R. Geiger,
A. L. Gerbes, M. Giese, M. Göthert, E. Haber,
F. Herrmann, H. Just, W. Kasper, H. Kirchner,
H. J. Kramer, G. Lambrecht, A. Lindemann, W. Linz,
G. Matsueda, T. Meinertz, R. Mertelsmann, J. Meyer,
E. Mutschler, T. Pop, G. Preibisch, A. J. G. Riegger,
M. Runge, B. A. Schölkens, F. R. Seiler, G. Seipke,
B. Siebold, P. Tanswell, N. Treese, J. Wess



Gustav Fischer Verlag · Stuttgart · New York · 1989

Anschriften der Herausgeber:

Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Paul Schölmerich
em. Prof. für Innere Medizin, ehem. Direktor II. Med. Univ.-Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz
Geschwister-Schollstr. 2
6500 Mainz

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ernst Mutschler
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler
der Joh. Wolfgang Goethe Universität Frankfurt a. M.
Theodor-Stern-Kai 7
6000 Frankfurt am Main

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

Wichtiger Hinweis

Die pharmakotherapeutischen Erkenntnisse in der Medizin unterliegen laufendem Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Herausgeber und Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwandt, daß die in diesem Werk gemachten therapeutischen Angaben (insbesondere hinsichtlich Indikation, Dosierung und unerwünschten Wirkungen) dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer dieses Werkes aber nicht von der Verpflichtung, anhand der Beipackzettel zu verschreibender Präparate zu überprüfen, ob die dort gemachten Angaben von denen in diesem Buch abweichen und seine Verordnung in eigener Verantwortung zu bestimmen.

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Molekularbiologische Grundlagenforschung – therapeutische Innovationen / hrsg. von Paul Schölmerich u. Ernst Mutschler.

Unter Mitarb. von E. G. Afting ... – Stuttgart ; New York :

Fischer, 1989

ISBN 3-437-11237-6

NE: Schölmerich, Paul [Hrsg.]; Afting, Ernst-Günter [Mitverf.]

© Gustav Fischer Verlag · Stuttgart · New York · 1989

Wollgrasweg 49 · D-7000 Stuttgart 70 (Hohenheim)

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Gesetzt in der 10D/11 p Sabon auf Monophoto 1000

Satz: Filmsatz Jovanović, Ruhstorf/Rott · Druck und Einband: Pustet, Regensburg

Printed in Germany



Inhalt

E. Mutschler Einführung	1
----------------------------------	---

I Cytokine

B. Siebold, F. R. Seiler und E. G. Afting Cytokine: Zur Struktur und biologischen Funktion.....	7
Diskussion	17

F. Herrmann, A. Lindemann und R. Mertelsmann Tumor Nekrose Faktor: Von der Präklinik zur klinischen Anwendung	21
Diskussion	30

M. Giese und H. Kirchner Interferone und ihre biologischen Wirkungen	35
Diskussion	42

A. Lindemann, F. Herrmann und R. Mertelsmann Interleukin-2: Therapieergebnisse beim malignen Melanom und Hypernephrom.....	46
Diskussion	56

II Fibrinolytika

P. Tanswell Molekulare Mechanismen der Fibrinolyse.....	61
--	----

T. Meinertz, W. Kasper und H. Just Gewebe-Plasminogenaktivator in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes	71
--	----

R. Erbel, T. Pop, N. Treese, Ch. Diefenbach und J. Meyer Thrombolytische Therapie mit Prourokinase	78
---	----

Ch. Bode, M. Runge, G. Matsueda und E. Haber Antikörper-vermittelte Thrombolyse	89
H. Ferres Pharmacological Properties of APSAC	103
Diskussion zu Abschnitt II	109

III Rezeptordifferenzierung

M. Göthert Identifizierung verschiedener Serotoninrezeptoren als Grundlage für die Entwicklung neuer Arzneimittel	123
Diskussion	136
E. Mutschler, G. Lambrecht und J. Wess Muskarinrezeptor-Subtypen	139
Diskussion	159

IV Atriale natriuretische Peptide

B. A. Schölkens, U. Albus, B. Breipohl, W. Linz, G. Preibisch, G. Seipke und R. Geiger Atriale natriuretische Peptide: Molekularbiologische Grundlagen	167
Diskussion	187
H. J. Kramer Atriales natriuretisches Peptid: Rolle bei der Volumen- und Blutdruckregulation	190
Diskussion	216
A. J. G. Riegger Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids bei der Herzinsuffizienz	219
Diskussion	228
A. L. Gerbes Atrialer natriuretischer Faktor: Leberzirrhose und Aszites	232
Diskussion	243

P. Schölmerich
Schlußwort 246

Autorenverzeichnis 247

Atrialer natriuretischer Faktor: Leberzirrhose und Aszites

A. L. Gerbes

Zusammenfassung

Bei Leberzirrhose konnten Störungen des ANF-Systems im Sinne verminderter Plasmaspiegel oder Veränderungen der ANF-Immunreaktivität nicht nachgewiesen werden. Die Reaktivität des ANF-Systems auf akute Volumenstimulation wurde durch Wasserimmersion untersucht. Das Ausmaß der ANF Freisetzung nach 1 Stunde 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 $146 \pm 38/75 \pm 43/43 \pm 19$ μ mol/min bei Kontrollen/Patienten mit Zirrhose ohne/mit Aszites. Die Natriurese bei Leberzirrhose war signifikant korreliert zum Quotienten ANF/Aldosteron. Eine 30minütige Infusion von ANF steigerte Diurese und Natriurese bei Patienten mit Zirrhose (n = 7), wobei Patienten ohne Aszites eine stärkere Reaktion aufwiesen 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 und lassen eine Rolle von ANF im Zusammenspiel mit natriumretinierenden Hormonen in der Volumenregulation bei Leberzirrhose möglich erscheinen.

Einführung

Die Vorstellungen über die Pathophysiologie der renalen Natriumretention und Aszitesbildung bei Leberzirrhose sind in zunehmendem Maße komplexer 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 gelang

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

ANF Plasmakonzentration

In der ersten Untersuchung über ANF-Plasmaspiegel bei Leberzirrhose (12) fanden sich ähnliche Werte bei Patienten mit Zirrhose und Normalpersonen (vgl. Abb. 1). Seitdem haben zahlreiche Arbeitsgruppen die Plasmaspiegel von ANF bei Leberzirrhose gemessen (Übersicht bei 15). 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 Plasmaex-

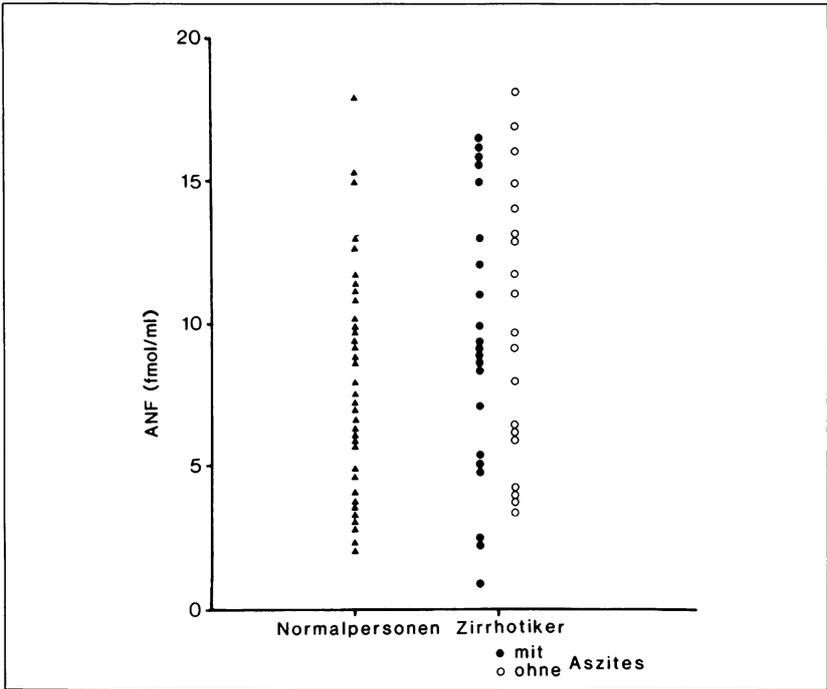


Abb. 1: ANF Plasmakonzentrationen bei Normalpersonen und Patienten mit Leberzirrhose ohne und mit Aszites.

traktion, 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 zeigten deutliche erhöhte ANF-Spiegel, in Einzelfällen bis zu 100-fach höher als normal (3, 7). Bei einigen dieser Patienten konnte eine weitere Charakterisierung des immunreaktiven ANF durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographische (HPLC) Techniken höhermolekulare Immunreaktivität 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 deutlich erhöhte ANF-Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose fanden, haben jedoch keine weitere chromatographische Charakterisierung der Immunreaktivität berichtet. In ersten Untersuchungen der ANF-Immunreaktivität bei Leberzirrhose mit HPLC konnten wir jedoch keine wesentlichen Veränderungen des Molekulargewichtsmusters nachweisen (Abb. 2) (4, 14). Bisher konnte somit kein Hinweis für absolut verminderte ANF-Plasmakonzentrationen oder Veränderungen der ANF-Immunreaktivität bei Zirrhose gefunden werden.

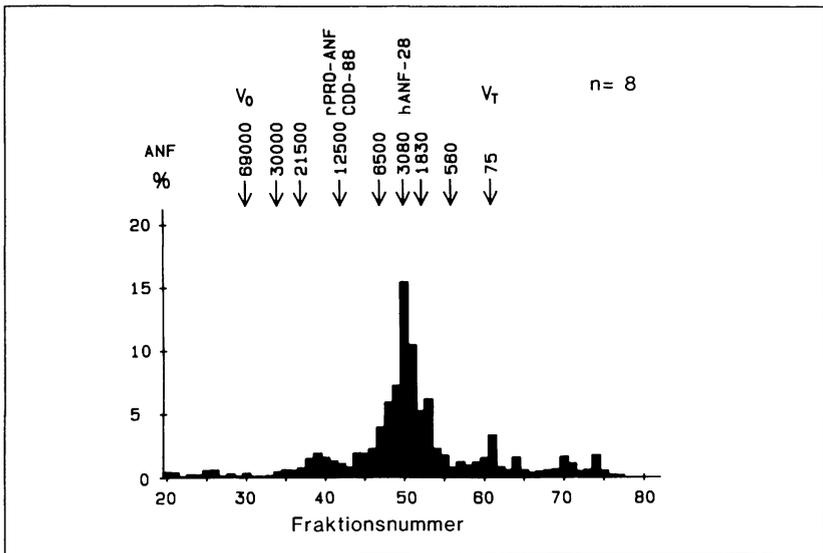


Abb. 2: Molekulargewichtsmuster der ANF Immunreaktivität im Plasma von 8 Patienten mit Leberzirrhose. Im oberen Teil der Abbildung die Standardisierung der TFK 125 Bio-Sil Säule. Wie bei Normalpersonen koeluiert der überwiegende Teil der Immunreaktivität mit dem ANF₉₉₋₁₂₆ (ANF-28) (4, 14).

ANF-Freisetzung nach Stimulation

Weder die Messung basaler Plasmaspiegel noch die nähere Charakterisierung der Immunreaktivität können Aufschlüsse über den funktionellen Status des ANF-Systems liefern. Es konnte gezeigt werden, daß die Ganzkörperwasserimmersion (Abb. 3) ein nützliches Modell zur Untersuchung der Stimulierbarkeit des ANF-Systems auf akute Volumenbelastung bei Normalpersonen darstellt (13, 13a). Durch einstündige Immersion in ein thermoneutrales Wasserbad wurde eine durchschnittliche Erhöhung der ANF-Plasmaspiegel auf das Doppelte der Ausgangswerte erzielt. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß das Wasserimmersionsmodell auch bei zirrhotischen Patienten zum Studium der Volumenregulation verwendet werden kann (8).

Wir untersuchten daher 25 gesunde Kontrollpersonen und 21 Patienten mit Leberzirrhose, davon 10 mit und 11 ohne Aszites. Die Patienten hatten 1 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. Nachdem die Patienten und Kontrollpersonen am Morgen des Untersuchungstages die Blase vollständig entleerten, wurde ein venöser Zugang in den Unterarm

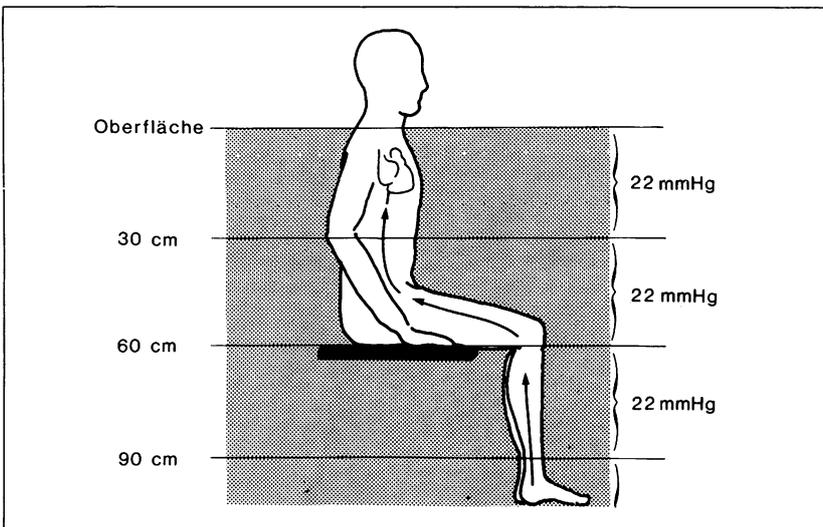


Abb. 3: Schematische Darstellung der Blutumverteilung durch Wasserimmersion. Der mit zunehmender Eintauchtiefe zunehmende hydrostatische Druck führt zu einer Verschiebung des Blutes aus den peripheren Gefäßen in den zentralen intrathorakalen Kreislauf mit Erhöhung der zentralvenösen und atrialen Drücke.

gelegt, die Personen tranken 400 ml Wasser und nahmen neben dem Becken mit thermoneutralem Wasser ($34,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$) auf einem Stuhl Platz. Nach einer Stunde wurden sie eine Stunde lang bis zum Hals in derselben sitzenden Position in das Wasserbad getaucht. Abschließend brachten die untersuchten Personen eine weitere Stunde sitzend neben dem Wasserbecken zu. Der gesamte Spontanurin sowie Blutproben wurden vor, am Ende der Immersion sowie eine Stunde nach Ende der

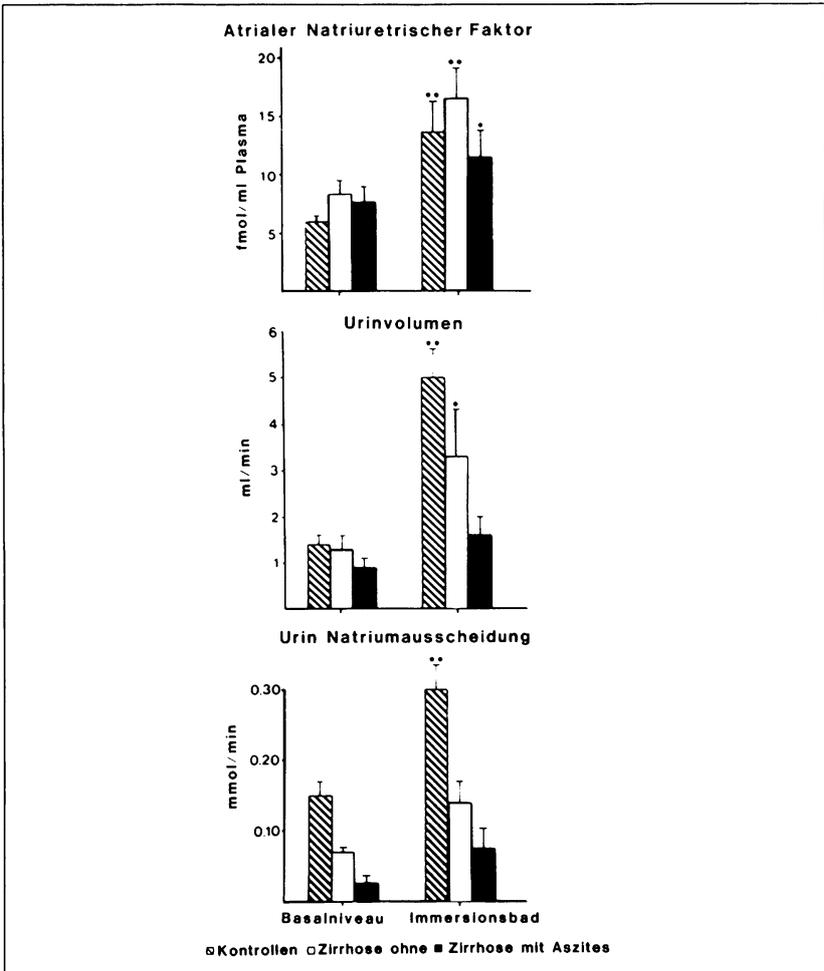


Abb. 4: ANF Plasmakonzentrationen, Diurese und Natriurese vor (Basalniveau) und nach 60 Minuten (Immersionsbad) Wasserimmersion. Mittelwerte und Standardfehler von 25 Normalpersonen, 11 Patienten mit Zirrhose ohne Aszites und 10 Patienten mit Zirrhose mit Aszites. * = p kleiner 0,05, ** = p kleiner 0,01 im Vergleich zu den entsprechenden Ausgangswerten (14).

Immersion gesammelt. ANF wurde mit RIA aus extrahiertem Plasma bestimmt, wie vorbeschrieben (4).

Die basalen ANF-Plasmaspiegel von Patienten mit Zirrhosen 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. 4) (14). Die Beobachtung einer signifikanten Steigerung von Plasma-ANF durch Wasserimmersion (um durchschnittlich $117 \pm 129\%$) 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 ($104 \pm 16\%$). Bei Patienten mit Aszites jedoch war der ANF-Anstieg nach einer Stunde Immersion signifikant geringer ($46 \pm 18\%$). 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 (15a). Weiterhin werden die zentrale Hämodynamik 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 für die 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 Freisetzung von ANF vermutet werden.

Beziehung von ANF zur Natriurese

Abbildung 4 (14) 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 dekompensierter Zirrhose ($0,7 \pm 0,4$ ml/min). Ähnliche Unterschiede wurden bezüglich der Natriumausscheidung beobachtet: durch die Immersion stieg die renale Natriumexkretion um $0,14 \pm 0,05$ 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 dekompensierter Zirrhose. Die Steigerung in beiden zirrhotischen Gruppen erreichte nicht das 5% Signifikanzniveau. 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 Natrium retinierender 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.

Trotz eines zum ANF Anstieg parallel erscheinenden Verlaufes der Natriurese und Diurese fanden sich keine signifikanten Korrelationen mit diesem Parameter. Eine Aktivierung des Renin-Aldosteron-Systems kann bei Zirrhose als wesentlich für die Natriumretention erachtet werden. Die, vor allem bei Patienten mit Aszites, basal deutlich erhöhten Plasmakonzentrationen von Aldosteron wurden durch Wasserimmersion in allen Gruppen deutlich reduziert. Auch Aldosteronkonzentrationen waren jedoch nicht zur Natriurese korreliert. Angesichts des Zusammenspiels von verschiedenen Hormonsystemen bei der Volumenregulation wäre die Korrelation der Natriurese mit einem einzigen hormonellen Parameter nicht zu erwarten. Als Ausdruck der entgegengesetzten Wirkungen von ANF und Aldosteron auf die Natriumauscheidung berechneten wir einen Quotienten mit ANF im Zähler und Aldosteron im Nenner. Es fand sich eine signifikante Korrelation des Quotienten ANF/Aldosteron zur Natriurese bei Patienten mit Zirrhose (Abb. 5) (15a). Dies könnte auf eine Rolle von ANF in Interaktion mit Aldosteron bei der Volumenregulation der Leberzirrhose hinweisen.

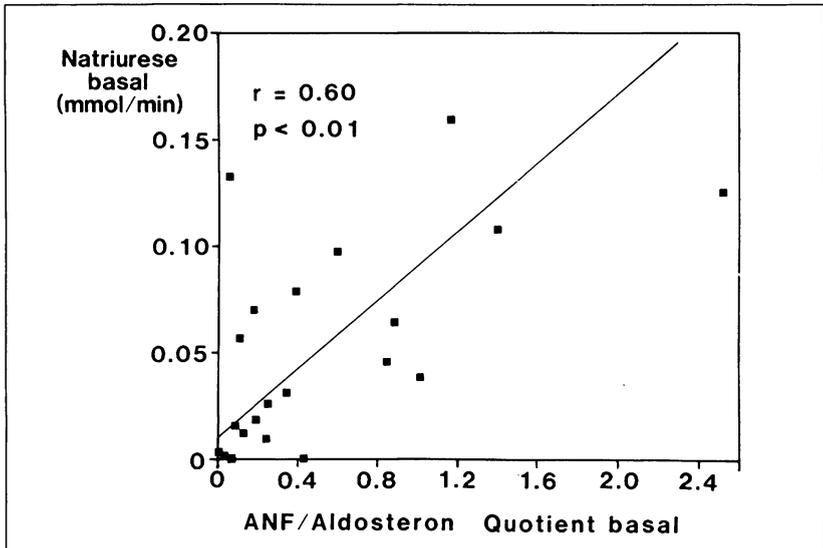


Abb. 5: Korrelation der basalen Natriumauscheidung mit dem Quotienten ANF/Aldosteron bei Patienten mit Leberzirrhose (15a).

Renales Ansprechen auf ANF

Die Infusion von synthetischem ANF₉₉₋₁₂₆ bewirkt bei Normalpersonen eine deutliche Diurese und Natriurese (23, 25). Die erste Beobachtung einer Diurese nach Infusion von ANF an einem Patienten mit refraktärem Aszites (11) regte uns zu weiteren Infusionsversuchen bei Zirrhose.an.

50 ng/kg/min ANF (Bissendorf, Wedemark, BRD) wurden 30 min lang über eine periphere Vene den liegenden Patienten infundiert. 1 Stunde vor Infusionsbeginn entleerten die Patienten die Blase vollständig. Urin wurde unmittelbar vor, eine Stunde, sowie 2 Stunden nach Infusionsbeginn gesammelt, Plasma vor, eine halbe Stunde, und 2 Stunden nach Infusionsbeginn. Die Plasmareninaktivität wurde mit RIA gemessen (26).

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. 6): das Urinvolumen stieg um $6,8 \pm 3,6$ ml/min im Vergleich zu $1,8 \pm 0,3$ ml/min, die Natriumaus-

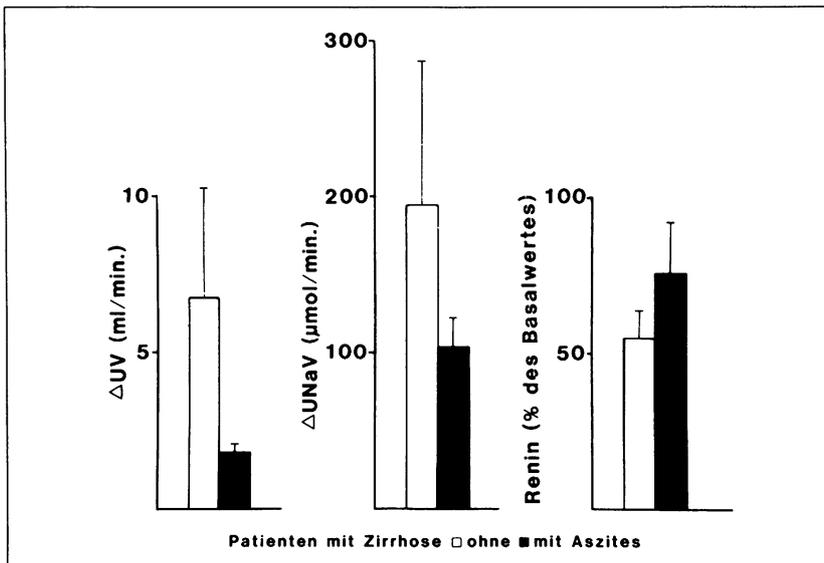


Abb. 6: Steigerung von Diurese (UV) und Natriurese (UNaV) eine Stunde nach Beginn einer halbstündigen ANF Infusion (50 ng/kg/min) sowie Reduktion der Plasma Reninaktivität (PRA) bei Infusionsende bei 3 Patienten ohne und 4 Patienten mit Aszites.

scheidung um $195 \pm 93 \mu\text{mol}/\text{min}$ im Vergleich zu $105 \pm 19 \mu\text{mol}/\text{min}$. Die Plasma-Reninaktivität sank bei Patienten ohne Aszites von $13 \pm 11 \text{ ng AI}/\text{ml}/\text{h}$ Ausgangswert auf $7 \pm 6 \text{ ng AI}/\text{ml}/\text{h}$ bei Infusionsende; ein ähnlicher Abfall von 27 ± 21 auf $16 \pm 10 \text{ ng AI}/\text{ml}/\text{h}$ war bei den Patienten mit Aszites zu verzeichnen.

Die Infusion von ANF in einer relativ niedrigen Dosis konnte somit bei den hier untersuchten Patienten mit Zirrhose eine deutliche Steigerung von Diurese und Natriurese bewirken. Allerdings unterstreicht die kurze Wirkdauer das beschränkte therapeutische Potential des gegenwärtig zur Verfügung stehenden synthetischen ANF₉₉₋₁₂₆ 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 Renin-Sekretion. Für das verminderte Ansprechen von Patienten mit dekompensierter Zirrhose muß daher eine verminderte Reaktivität der renalen ANF-Rezeptor-Effektor-Kopplung in Erwägung gezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Anderson, J., Struthers, A., Christofides, N. and Bloom, S.: Atrial natriuretic peptide: an endogenous factor enhancing sodium excretion in man. *Clin. Sci.* 70: 327-331 (1986).
2. Arendt, R. M. und Gerbes, A. L.: Atrialer natriuretischer Faktor. Die endokrine Funktion des Herzens. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 111: 1849-1857 (1986).
3. Arendt, R. M., Gerbes, A. L., Ritter, D., Stangl, E., Bach, P. and Zähringer, J.: Atrial natriuretic factor in plasma of patients with arterial hypertension, heart failure or cirrhosis of the liver. *J. Hypertension* 4 (suppl. 2): S131-S135 (1986).
4. Arendt, R. M., Gerbes, A. L., Ritter, D. and Stangl, E.: Molecular weight heterogeneity of plasma-ANF in cardiovascular disease. *Klin. Wochenschr.* 64 (suppl. VI): 97-102 (1986).
5. Atlas, S. A. and Laragh, J. H.: Atrial natriuretic peptide: a new factor in hormonal control of blood pressure and electrolyte homeostasis. *Annu. Rev. Med.* 37: 397-414 (1986).
6. Ballermann, B. J. and Brenner, B. M.: Biologically active atrial peptides. *J. Clin. Invest.* 76: 2041-2048 (1985).

7. Burnett, J.C. and Kao, P.C.: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231: 1145–1147 (1986).
8. Epstein, M.: Pathogenesis of renal sodium handling in cirrhosis. *Am. J. Nephrol.* 3: 297–309 (1983).
9. Epstein, M., Loutzenhiser, R., Friedland, E., Aceto, R. M., Camargo, M.I.F. and Atlas, S. A.: 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 (1987).
10. Forssmann, W.G.: Cardiac hormones. Review on the morphology, biochemistry and molecular biology of the endocrine heart. *Eur. J. Clin. Invest.* 16: 439–451 (1986).
11. Fyhrquist, F., Tötterman, K.J. and Tikkanen, I.: Infusion of atrial natriuretic peptide in liver cirrhosis with ascites. *Lancet* II: 1439 (1985).
12. Gerbes, A.L., Arendt, R. M., Ritter, D., Jüngst, D., Zähringer, J. and Paumgartner, G.: Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 313: 1609–1610 (1985).
13. Gerbes, A.L., Arendt, R. M., Schnizer, W., Silz, S., Jüngst, D., Zähringer, J. and Paumgartner, G.: Regulation of atrial natriuretic factor release in man: effect of water immersion. *Klin. Wochenschr.* 64: 666–667 (1986).
- 13a. Gerbes, A.L., Arendt, R. M., Gerzer, R., Schnizer, W., Jüngst, D., Paumgartner, G. and Wernze, H.: Role of atrial natriuretic factor, cyclic GMP and the renin-aldosterone system in acute volume regulation of healthy human subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, 18: 425–429 (1988).
14. Gerbes, A.L., Arendt, R. M., Jüngst, D., Sauerbruch, T. and Paumgartner, G.: Impaired stimulation of ANF in patients with cirrhosis and ascites. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides, New York, abstract 54 (1987).
15. Gerbes, A.L., Arendt, R.M. and Paumgartner, G.: Editorial review. Atrial natriuretic factor – possible implications in liver disease. *J. Hepatol.* 5: 123–132 (1987).
- 15a. Gerbes, A.L., Wernze, H., Arendt, R. M., Riedel, A., Sauerbruch, T., and Paumgartner, G.: Atrial natriuretic factor (ANF) and renin-aldosterone in volume regulation of patients with cirrhosis. *Hepatology*, in press (1989).
16. Gerzer, R.: Das Herz, ein endokrines Organ. *Klin. Wochenschr.* 63: 529–536 (1985).
17. Kramer, H.J.: Natriuretic hormone – its possible role in fluid and electrolyte disturbances in chronic liver disease. *Postgrad. Med. J.* 51: 532–540 (1975).
18. Needleman, P. J. and Greenwald, J.E.: Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and bloodpressure homeostasis. *N. Engl. J. Med.* 314: 828–834 (1996).
19. Nicholls, U.M., Shapiro, M.D., Groves, B.S. and Schrier, R. W.: 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.: Significant increase in plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide concentration during head-out water immersion. *Life Sci.* 38: 2413–2418 (1986).
21. Pendergast, D.R., DeBold, A.J., Pazik, M. and Hong, S.K.: Effect of head-out immersion on plasma atrial natriuretic factor in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 184: 429–435 (1987).

22. Petrillo, A., Scherrer, U., Gonvers, J.J., Nussberger, J., Marcher, H., de Vane, P. H., Waechter, B., Hofstetter, J. R. and Brunner, H. R.: Atrial natriuretic peptide in cirrhotic patients: bolus injections vs infusions. Abstract volume, Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides, New York, abstract B147 (1987).
23. Richards, A. M., Nicholls, M. G., Ikram, H., Webster, M. W.I., Yandle, T.G. and Espiner, E. A.: Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* I: 545–548 (1985).
24. Wambach, G.: Das Herz ist ein endokrin aktives Organ. *Deutsches Ärzteblatt* 84: 81–83 (1987).
25. Weidmann, P., Hasler, L., Gnädiger, M. P. et al.: Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Invest.* 77: 734–742 (1986).
26. Wernze, H., Spech, H.I. and Müller, G.: Studies on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with cirrhosis of the liver. *Klin. Wochenschr.* 36: 389–397 (1987).

Diskussion

Auditorium: Haben Sie zu irgendeiner Zeit ANP im Aszites gemessen?

Gerbes: Nicht im Rahmen der Immersionstudie.

Auditorium: Ich frage deshalb, weil wir ausgedehnte Studien zum Ansprechen auf Bolusinjektionen von ANP gemacht haben. Wir fanden im Vergleich zu Normalpersonen signifikant niedrigere ANP-Spiegel bei den Patienten mit Leberzirrhose und Aszites, die wir auch bei sehr kurzfristigen Intervallen der Blutentnahme gefunden haben. Das hat uns zu der Überlegung veranlaßt, ob Verteilungsprobleme eine Rolle spielen. Wir haben deshalb im Aszites gemessen und fanden dort Spiegel, die in etwa den Plasma-Spiegeln entsprechen und die auf einen Bolus auch ansteigen. Bezüglich der Interpretation Ihrer Daten stellt sich für mich jetzt die Frage, ob es nicht auch sein kann, daß die Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ähnlich reagieren wie normale Personen, die Substanz aber sofort in den Aszites verteilen und deshalb auch eine Minderansprechung zeigen. Wenn ich die Daten richtig interpretiert habe, findet sich ja auch eine höhere Spiegellänge, d. h. nach Austauchen aus dem Bad sind die ANP-Spiegel höher als bei Normalpersonen und fallen nicht so rasch ab, was dies ja stützen könnte.

Gerbes: Die Möglichkeit, daß hier ein zusätzliches Kompartiment in Betracht gezogen werden muß, haben wir auch ins Auge gefaßt. Um dieses Problem näher zu beleuchten, haben wir die ANF-Konzentrationen sowohl bei zirrhotischem wie bei malignem Aszites gemessen. Wir finden Asziteskonzentrationen von ANF, die um ein Vielfaches niedriger sind als die Plasmakonzentrationen, und zwar in ähnlicher Weise bei zirrhotischem wie malignem Aszites. Derzeit sind weitere Studien im Gange, um die Bedeutung des Kompartiments zu klären.

Meyer zum Büschenfelde: Sie wissen, daß die Clearance des freien Wassers ein wichtiger prognostischer Faktor ist bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. Haben Sie Ihre Patienten mit Aszites differenziert nach diesem Kriterium?

Gerbes: Wir haben sie nicht differenziert. Wir haben die freie Wasser-Clearance gemessen, die im Vergleich zu den Kontrollen und Patienten mit kompensierter Zirrhose bei den Patienten mit Aszites vermindert war. Wenn die Frage dahin zielt, ob man daraus ein Ansprechen des ANF auf Wasserimmersion prognostizieren kann, so wurde keine diesbezügliche Korrelation gefunden.

Meyer zum Büschenfelde: Ich habe jetzt die Literatur nicht mehr so genau in Erinnerung, doch hat man diese Differenzierung grundsätzlich vorgenommen. Es ist ja eigentlich ein Problem der Therapie nur für die Gruppe, die eine schlechte freie Wasser-Clearance hat. Das ist ja auch die Problemgruppe, die uns bei der Leberzirrhose beschäftigt.

Gerbes: Es gibt neue Daten dazu von Herrn Schölmerich aus Freiburg, woraus sich der Eindruck ergibt, daß Patienten mit sehr stark verminderter fraktioneller Natriumausscheidung und einem sehr niedrigen urinären Natrium/Kaliumquotienten auf Diuretika vermindert ansprechen. Bezüglich der basalen freien Wasserclearance als prognostischem Parameter ist mir nichts bekannt. Studien der Gruppen um Rodes, Barcelona und Schrier, Denver haben Zirrhosepatienten nach der Menge des Urinvolumens differenziert, die nach etwa 1,5l oraler Wasserzufuhr ausgeschieden wurde.

Kramer: Es besteht kein Zweifel, daß wir immer eine Gruppe von Zirrhotikern haben, die fast therapieresistent sind. Ich wollte aber noch einmal auf den Kommentar von Herrn Mutschler zu sprechen kommen, daß die therapeutischen Erwartungen doch etwas enttäuscht wurden. Wenn man sieht, daß ANP gegenüber konventionellen Vasodilatoren und Diuretika Eigenschaften besitzt, die diese Substanz möglicherweise sehr überlegen machen, sollte man das therapeutische Potential nicht voreilig unterschätzen. Ich glaube, man kann einen Vergleich mit den ACE-Hemmern anstellen, deren Entwicklung auch von Peptiden ausging, die vorher nur intravenös verabreichbar waren. Der cardiac output geht hoch, der periphere Widerstand geht herunter. Eine Reflextachykardie stellt sich nicht ein. Die Substanzen haben den Vorteil, daß kein sekundärer Aldosteronismus entsteht. All diese Dinge treffen genau für das ANP zu. Hinzu kommt, daß ANP nicht mit einem anderen System kreuzreagiert, wie zum Beispiel die ACE-Hemmer, die ihre Nebenwirkungen durch die Aktivierung des Bradykininsystems entfalten. Wenn man diese Entwicklung sieht, sollte man die therapeutischen Implikationen des ANP vielleicht doch etwas optimistischer sehen.

Kaufmann: Das ist ein Tagungsthema für sich, das Sie damit umrissen haben, und ich darf Ihnen sagen, daß diese Fragen im Oktober 1988 in Köln behandelt werden. Dort werden diese Themen eingehend besprochen.

Mutschler: Ich will jetzt nicht über den therapeutischen Stellenwert reden, der gegenwärtig noch nicht etabliert ist. Eines ist aber ganz sicher: Sie dürfen niemals den Übergang von einem Peptid zu einem Nichtpeptid, beispielsweise bei den ACE-Hemmern, mit anderen Gruppen ver-

gleichen. Bei den ACE-Hemmern handelt es sich um Antagonisten, bei ANP jedoch um einen Agonisten. Ich glaube, das muß ganz streng unterschieden werden. Bei den Antagonisten haben Sie nicht das Problem der Tachyphylaxie, die nur bei Agonisten auftritt. Ich glaube, daß dies der diametrale Unterschied auch möglicherweise im Hinblick auf die therapeutischen Erwartungen ist.

Auditorium: Herr Gerbes, ich habe noch eine Frage zu der Methode des Wasserbades. Ihre Daten legen nahe, daß die Patienten mit Aszites weniger ansprechbar sind auf eine Stimulation von ANP. Könnte das aber nicht auch methodisch bedingt sein, daß die Zunahme des hydrostatischen Drucks nicht äquieffektiv eine Zunahme des effektiven Blutvolumens beinhaltet?

Gerbes: Diese Frage haben wir uns natürlich auch gestellt, jedoch mit der Zusatzfrage, ob der Stimulus nicht noch stärker ist als bei den normalen Patienten. Es gibt zwei Hauptbefunde, die dagegen sprechen. Die ersten Daten haben Sie gesehen. Sie betreffen die Plasma-Renin-Aktivität, die doch weitgehend als Indikator des zentralen Volumens anerkannt ist. Hier haben wir bei allen drei Gruppen, und zwar auch bei den Patienten mit Aszites, in gleicher Weise eine Suppression gefunden.

Auditorium: Die aber weniger stark ausgeprägt war?

Gerbes: Um präzise zu sein: Es waren 50% Suppression bei den dekompenzierten im Vergleich zu 45% bei den kompensierten Zirrhosen und 46% bei den Kontrollen. Ich würde hier von keinen größeren Unterschieden sprechen. Der zweite Anhaltspunkt sind Daten der Arbeitsgruppe in Denver, die ebenfalls reiche Erfahrungen mit Immersionen hat. Patienten mit Aszites unterschiedlicher Ausprägung wurden im Wasserbad untersucht. Hämodynamische Messungen ergaben keinen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der atrialen Drücke und dem Ausmaß des Aszites.

Kaufmann: Ich glaube, wir sind uns alle im klaren darüber, daß neue Dimensionen für weitere Diskussionen aufgezeigt worden sind. Ich glaube, daß das Konzept der Volumenregulation, das damals Gauer und Henry entwickelten, uns konzeptionell ein wesentliches Stück weitergeführt hat. Später kam dann das ANP hinzu. Ich bedauere ein wenig, daß Otto H. Gauer nicht unter uns ist. Er hätte sicher die Diskussion noch sehr belebt. Geträumt hat er immer davon, daß es irgendeinen zusätzlichen Faktor geben müßte, der in der Volumenregulation vermittelnd eingreift.