

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİD

Dr. Ümit ÖZBEK (x)
Dr. Orhan ÇILDAG (xx)

ÖZET:

Peptid yapısında bir hormon olan ANP'nin natriüretik ve vasodilatatör etkileri anlaşıldıktan sonra vücuttaki fizyolojik etkileri hakkında çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ayrıca, gelecekte terapötik amaçla kullanılması yönünde de araştırmalar sürdürülmektedir. Bu yönüyle, yapılacak çalışmalara yararlı olacağını düşünerek, ANP ile ilgili bilgileri literatür ışığında inceledik.

GİRİŞ:

Son yıllarda peptid yapısında bir hormonal sistem tanımlandı. Atrial Natriüretik Peptid (ANP) olarak adlandırılan bu peptidlerin atrium kas hücreleri içindeki membrana bağlı depo granüllerinden salgılandığı, diürezis, natriürezis ve vasodilatatör etkileri olduğu tesbit edilmiştir. Başlangıçta böbrek fizyolojisi üzerine olan etkileri araştırılan bu hormonun daha sonra kalb atriumu dışında ventriküllerde, beyinde ve diğer organlarda da sentez edildiği ve diğer bir çok sistemler üzerine etkileri olduğu görülmüştür. Bu konuda çalışmalar sürdürülmektedir (10,20).

Bu yazımızda ANP'nin, gerek güncelliği gerekse fizyolojik etkilerinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, biokimyası, salınımı, sistemler üzerine etkisi ve tedavideki yerini literatür ışığında gözden geçirdik.

TARİHÇE:

ANP'nin keşfine doğru ilk adım Bruno KISCH'in (1956) kobay atrium kaslarında lokalize dens cisimciklerinin varlığının bildirilmesi ile anılmıştır. Gantin ve Genest (1974), bu dens cisimciklerinin endokrin bezlerin granüllerine benzediğini açıkladılar. 1981 yılında da Bold sıçan atrium ekstreminin natriüretik bir aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Daha sonra atriumdaki sekretuar granüllerin natriürezis ve diürezis oluşturan bir faktör taşıdığı kanısına varılarak bu faktöre Atrial Natriüretik Faktör adı verildi.

Nihayet 1983 yılında Gantin ve Genest tarafından isole edilen ve saflaştırılan ANF'ün peptid yapısında bir hormon olduğu tesbit edildi. Bundan

(x) : Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD. Uzmanı
(xx) : Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD. Öğr. Üyesi

iki ay sonrada Nutt ve arkadaşları tarafından laboratuvarda sentez edildi. (6,10,16).

BİOKİMYASI:

Değişik laboratuvarlarda birbirinden az çok farklılık gösteren çeşitli atrial peptidler isole edilmiştir. Bütün bu peptidlerin natriüretik ve vasoaktif özellikleri yanında in vitro çalışmalarda düz kaslarda relaksan etkisi olduğuda tesbit edilmiştir (12,16,22,34).

Atrium hücrelerinde önce 151 aminoasidden oluşan prothormon atriopiptin sentezlenir, bu maddenin proteolitik parçalanması ile bir kaç tür peptid meydana gelir. Fare ve insan atriumundan isole edilen peptidler şunlardır,

- | | |
|-------------------|--------------------|
| 1. Kardiynatrin I | 5. Auriculin A |
| 2. Human ANP | 6. Auruculin B |
| 3. Atriopiptin I | 7. Atriopiptin III |
| 4. Atriopiptin II | |

Atriopiptin I, natriüretik ve diüretik etkiye sahiptir ve bağırsak düz kaslarını gevşetir, ancak kan damarları düz kaslarını etkilemez. Atriopiptin II ise kuvvetli natriüretik ve diüretik etkisi olup, hem bağırsak hemde kan damarları düz kaslarını gevşetir. Atriopiptin II, atriopiptin I den üç kat daha etkilidir. Atriopiptin III'ün iki türü tesbit edilmiştir. Birisi AP-III diğeri ser-leu-arg-AP III tür. Sonuncusu sıçan kanında en çok bulunan etkili atriopiptin türüdür. Sıçanların kanındaki etkili peptid kardiynatrin I denilen 28 aminoasitli formdur. İnsanda bulunan sirkulatuar peptid şekli 28 aminoasitli olup, cysteine-cysteine aminoasitleri disülfür bağı ile çapraz bağlanmıştır ve kemiricilerdekinden az farklılık gösterip 12 nci pozisyonda isoleucin yerne methionin mevcuttur (10,16,21).

SALINIMI DÜZENLEYEN FAKTÖRLER:

Normal kişilerde plazmada atriopiptin konsantrasyonu birçok fizyolojik koşullarda azda olsa değişir. Atriopiptin yaklaşık olarak 3000 mol ağırlığında olup, plazma seviyesi 9-75 pikogram/mililitre (pg/ml) dir. Venöz kan örneklerinde atriopiptin konsantrasyonu, arteryal kandan % 50 kadar düşüktür (10).

Dolaşımdaki atriopiptin seviyesi üzerine kan akımı ve deri ısısı gibi lokal faktörler ve yaş etkilidir. Yeni doğanlarda plazma seviyesi oldukça yüksektir (10).

ANP'in plazma seviyesine etki eden en önemli faktör atrium gerilmesi ve atrium basınç artışıdır. Atrium basıncında (sol veya sağ) her 1 mmHg lık artış plazma atriopiptin seviyesini yaklaşık olarak 10-15 pmol/lt artırır. Deney hayvanlarında intravasküler volüm artışının plazma ANP seviyesini artırdığı tesbit edilmiştir. (1,4,,10,15,17,20).

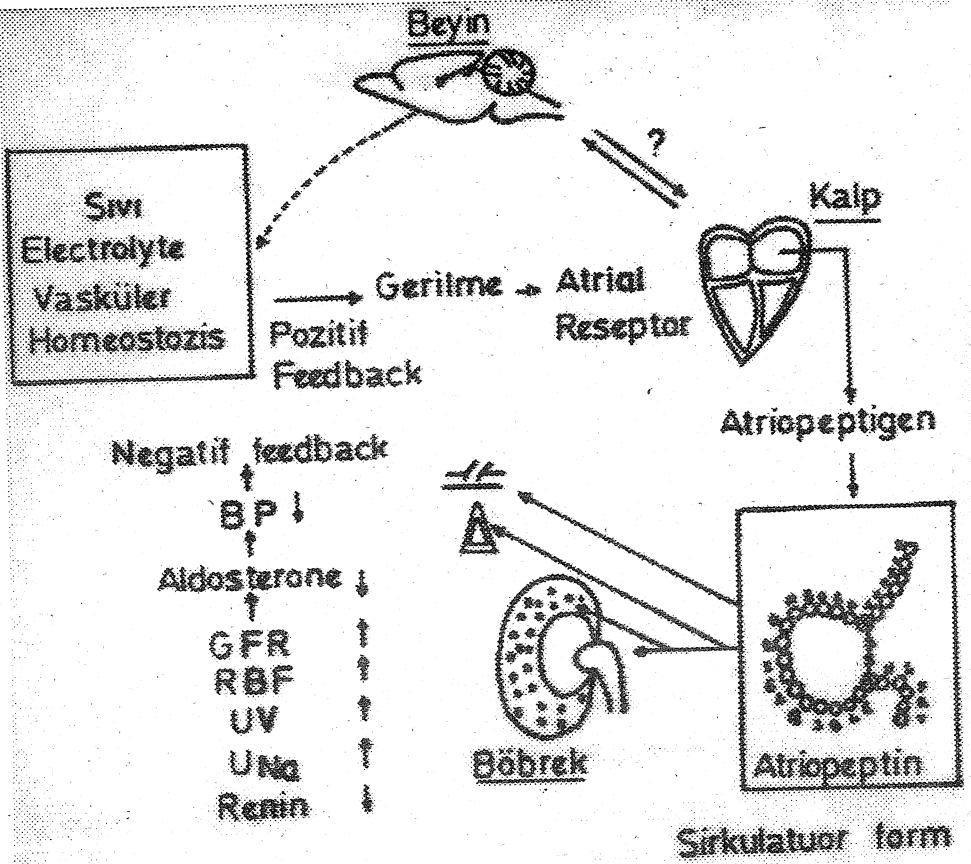
Bartter sendromlu hastalarda kan volümündeki değişiklikler ile ilgili olarak plazma seviyesi değişen dolaşımsal atriopeptin gözlenmiştir. Bu sendromlu hastalara indometasin (prostoglandin inhibitörü) verildiğinde atriopeptin seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Bu gözlem prostoglandinlerinde plazma atriopeptin seviyesi üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir (35).

İsole edilmiş fare atriumundan ANP salınımının spesifik uyararı adrenalin ve vasopressindir. Muskarinik kolinerjik stimulsayon ile atriumdan ANP'in salgınabildiği gösterilmiştir. Muskarinik kolinerjik, alfa-1-adrenerjik ve vasküler tip vasopressin reseptörlerinin stimulasyonu polifosfoinozitol sistemini aktive eder. Bu sistemde hücre içinde ikinci haberci diasilgliserol ve inozitoltrifosfat oluşur. Bu ikinci haberci sistemi kalsiyum'un mobilizasyonu için gerekli mekanizmayı sağlayarak hücre içi kalsiyum miktarını artırır, aynı zamanda proteinkinaz-C aktive olur. ANP salınımında proteinkinaz-C'nin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Her ne şekilde olursa olsun ANP salınımında etkili mekanizma polifosfoinozitol sisteminin aktivasyonuna bağlıdır (8,26,28). ANP salınımının başlangıç fazında hücre içi kalsiyum iyonunun, sürekli fazında ise hücre dışı kalsiyum iyonunun önemli olduğu vurgulanmaktadır (29).

ANP salınımında rol oynayan faktörlerden bir diğeri ise hipoksidir. Gerçekten Kawashimo ve arkadaşları normal deneklerde akut hipoksi oluşturduklarında 10 dakika içinde ortalama pulmoner arter basıncında ve pulmoner arter plazma ANP seviyesinde anlamlı olarak artış gözlemişlerdir (14). Yine isole edilen fare ve tavşan kalpleri hipoksiye maruz bırakıldıktan 10 dakika sonra kontrol değerine göre ANP plazma seviyesinin 3-9 kat arttığı tesbit edilmiştir (5). Bu yazarlar hipoksinin henüz açıklanamayan bir mekanizma ile ANP salınımına neden olduğu belirtmişlerdir.

FIZYOLOJİK ETKİLERİ:

ANP'in değişik sistemler üzerindeki bilinen ve muhtemel olan etkileri şekil.1 de gösterilmiştir. Bu fizyolojik etkiler böbrek, kardiovasküler sistem ve diğer hormonal sistemler üzerinde yoğunlaşmaktadır.



Sekil.1: Atriopeptin hormonal sistem ve etkileri

GFR : Glomerul filtrasyon hızı

RBF : Böbrek kan akımı

UV : İdrar volümü

UNa : Sodyum atılımı

AVP : Arginine vasopressin

BP : Kan basıncı

1. Renal Etkileri: Atrial peptidler böbreklerde sodyumun glomerüllerden süzülmesini artırır, tubuluslardan emilmesini azaltır (natriürezis). Sodyum yanında suyun atılımında artırarak diürezise yol açar. Atriopeptin aynı zamanda böbrek tubuluslarında suyun reabsorbsiyonuna neden olan vasopressini inhibe ederek böbrekten suyun atılımına tesir eder. Böbrek üstü bezi korteks kısmı glomeruloze hücreleri ACTH ve angiotensin II etkisi ile aldosteron salgılar. Atrial peptid, glomeruloze hücrelerinin ACTH ve angiotensin II'ye karşı duyarlılığını azaltarak aldosteron yapımını ve salınımını önlemektedir. Atrial natriüretik peptid böbrek kan akımını artırmaksızın glomerul filtrasyon hızını artırır (16,18,20,21,32).

2. Kardiovasküler Etkileri: Peptidlerin bolus şeklinde enjeksiyonu arteryal basınçta akut düşme oluşturur. Düşük dozda sürekli infuzyonu ile arteryal basınçta tedrici azalma görülür. Arteryal kan basıncını düşürücü etkisi, arteryal düz kaslarını gevşetici etkisine bağlıdır. Damar düz kaslarını gevşetmesi ise cGMP aracılığı ile olur (10,16,22,33). Dolaşım sal peptid hormonlarının yanılma süresi kısa olup (1-2 dakika), hipotansif etkisinin sebat etmesi muhtemelen plazma atrial peptid seviyelerinde düşmeden sonra vasküler düz kas hücrelerinde cGMP varlığının uzun sürmesi veya SSS üzerine tesbit edilemeyen etkilerinden veya kan basıncına tesir eden diğler endokrin sistemlerden olabilir (10).

Atrial peptidler, adenilat siklaz enzim aktivitesini inhibe eder ve kalb doku-sunda cAMP'yi azaltırlar, cAMP azalması miyokard kasılmasına etki ederek kardiyak output'u azaltır. Yine anestezi altındaki farelerde atrial peptidlerin ventrikül kontraksiyonu üzerine negatif inotropik etkisi olduğı, oysa isole atrium kontraksiyonu üzerine etkili olmadığı tesbit edilmiştir (5,30).

3. Diğler Hromonal Sistemler Üzerine Etkisi: Atrial peptidlerin deney hayvanlarına veya insanlara uygulanması sonucu plazma renin aktivitesi ve aldosteron sıklıkla birlikte azalır. Atrial peptidlerin renin-angiotensin-aldosteron sistemine olan etkileri renin salgısını azaltmak, angiotensin II'nin damar daraltıcı etkisini önlemek ve aldosteron salınımı ile aldosteronun sodyum tutucu etkisini önlemek şeklinde özetlenebilir. Plazma kortisül'ü atrial peptidlerin uygulanmasından sonra sağlıklı insanlarda anlamlı olarak düşmüş olmasına rağmen bu durum bütün çalışmalarda tesbit edilmemiştir (10,12,16,18,19,21).

Atrial peptidler sempatik sinir sisteminde etki ederler. Atriopeptin'in düşük oranda infuzyonu adrenal medullasından epinefrin salınımını önler ve kan basıncı düştüğünde normalde norepinefrin salınımını artıran baroreseptör refleksini de inhibe eder. Buna karşılık yüksek oranda verilirse baroreseptör ile sempatik sinir sistem stimülasyonu olur ve norepinefrinde artış şeklinde cevap oluşur. Atriopeptin, hipotalamo-hipofizden vasopressin salınımını azaltır (10,12,21).

KOAH ve ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİD:

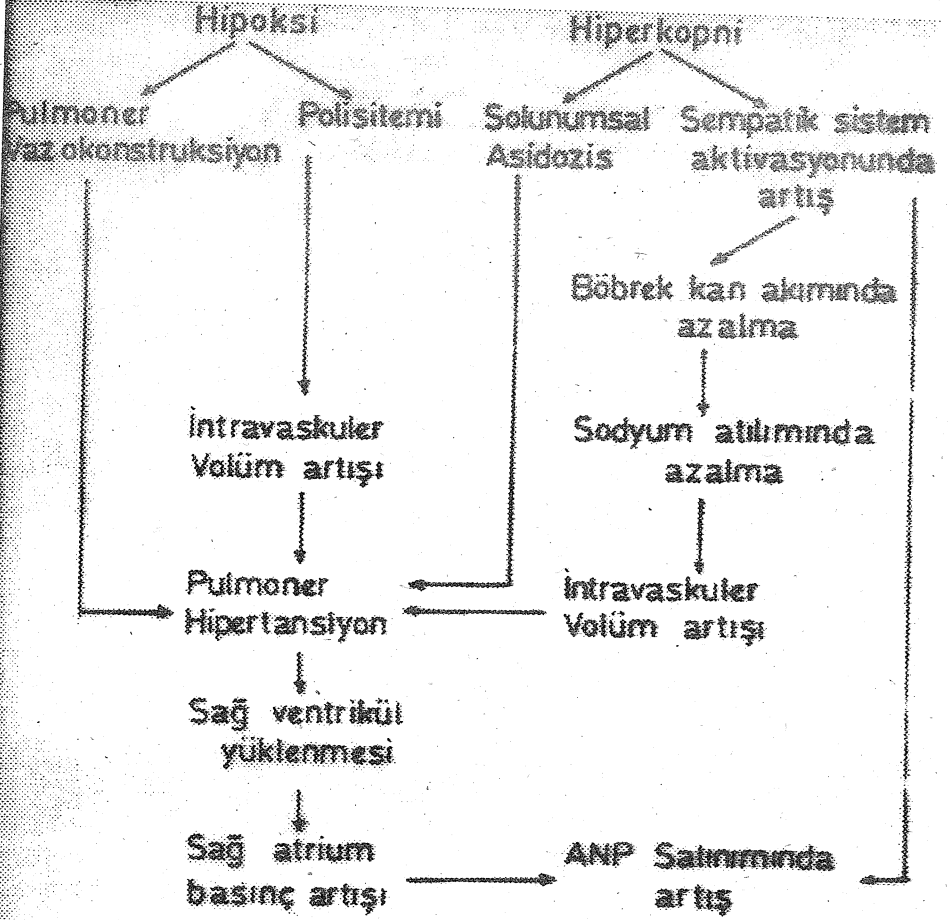
Kronik obstruktif akciğler hastalığı (KOAH)'na bağılı olarak gelişen sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastalarda atrial natriüretik peptid'in plazma seviye-

sinin arttığı belirtilmektedir (1). Sol kalb yetmezliği hakimiyeti olan hastalarda yapılan içalışmalarda a sağ atrium basıncı ile ANP seviyesi arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (15,23). Yine çalışmalarda sağ atriumdaki peptid konsantrasyonunun soldan yaklaşık iki kat fazla olduğu tesbit edilmiştir (11,24). Bu çalışmalar sağ atrium basınç artışının ANP salınımında rol oynadığını gösterir. Pulmoner hipertansiyona bağlı olarak sağ ventrikül afterload artışına eşlik eden diastol sonu basıncının artışı sağ atrium duvar gerilmesi ve basınç artışı ile sonuçlanır. Bu durum plazma ANP seviyesinin artmasına neden olur. Gerçekten yapılan çalışmalarda plazma ANP seviyesi ile ortalama sağ atrium basıncı arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (4,24). Bununla birlikte bir akciğer hastalığında gelişen pulmoner hipertansiyona her zaman sağ atrium basınç artışı eşlik etmez. Bu hastalarda görülen plazma ANP seviyesindeki artışın başka faktörlere bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Pulmoner hipertansiyon burada bir aday olup, çalışmalarda plazma ANP seviyesi ve pulmoner arteriyel basınç arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (1,7).

KOAH'da ANP salınımında rol oynayan mekanizmaları şöyle özetleyebiliriz (Şekil 2.)

1. Hipoksi nedeniyle polisitemi gelişir. Polisitemi intravasküler kan volümünü ve sağ atrium basıncını artırarak ANP salınımına yol açar. Yine hipoksi pulmoner damarlara direkt etki ederek pulmoner vasokonstriksiyon ve pulmoner hipertansiyona yol açar. Sonuçta ANP salınımı atrar.

2. Hiperkapni nedeniyle; a) Solunumsal asidoz gelişir. Asidozis hipoksiye karşı oluşan pulmoner basıncın artmasını sağlar, b) Hiperkapni böbrek tubuluslarına direkt etki veya alfa-adrenerjik stimulus ile böbrek kan akımını azaltmak suretiyle idrardan sodyum atılımını azaltır. Sodyum atılımının azalması intravasküler volüm artışına, pulmoner hipertansiyona ve sağ atrium basınç artışına yol açar ki sonuçta ANP salınımı artmış olur (2), c) Yeni bilgilerde hem alfa- hemde Beta-adrenerjik agonistlerin ANP salınımını stimüle ettiği ileri sürülmektedir (8,28). Hiperkapnide sempatik tonus artışı olur ve buda hiperkapnili olgularda ANP sekresyonunda artışa katkıda bulunur. Bütün bu açıklamalar pulmoner hipertansiyonlu hastalarda yükselmiş plazma ANP seviyesini açıklar.



Şekil.2: KOAH de ANP Salınımı

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİD ve TERAPOTİK ETKLİSİ :

Atriopeptin'in glomerüller üzerine direkt etkisi vardır, tubuler diüretiklerin maksimal etki göstermediği iskemik böbrek zararlanması olan olgularda anlamlı diürezis oluşturarak faydalı olabilir. Bu konuda farelerde yapılan çalışmalarda 0.6 mikromol furasemid'in oluşturduğu natriürezis ve diürezis 0.4 nanomol atriopeptin ile oluştugu tesbit edilmiştir (13).

Volüm yüklenmesinin fazla olduğu olgularda major problem yoğun standart diüretik kullanıldığında idrarda potasyum kaybının fazla olmasıdır. Normal kişilere IV atriopeptin verilmesinden sonra idrar volümünde ve idrarda sodyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfat'ın atılımı artarken, potasyum atılımına önemli etkisi olmadığı tesbit edilmiştir (9,25,31). Atriopeptin'in paranteral uygulanması sonucu kaliürezis oluşmaksızın idrar volümü ve idrarda sodyum atılımı artmaktadır. Bu etkisi ile atriopeptin standart diüretiklere üstünlük sağlar (20).

Atriopeptin, ağır böbrek yetmezliği olan olgularda glomerul filtrasyon hızını artırdığından dialize gereksinimi azaltabilir. Miyokard hastalığına bağlı olarak kardiyak output'un azalması ile uyumlu olarak böbrek fonksiyonları bozulan olgularda atriopeptin glomerul filtrasyon hızını artırdığından, kalb yetersizliğinin akut tedavisinde fayda sağlayabilir (20).

Son çalışmalarda akciğerde ANP için spesifik reseptörler olduğu ve eksperimental çalışmalarda sentetik ANP nin pulmoner damarlarda vasodilatör özelliği bulunmuştur. Yine ANP, cGMP aracılığı ile pulmoner damarlarda vasodilatasyon oluşturarak pulmoner basıncı düşürür. Böylece sağ kalb üzerine olan yüklenmeyi azaltabilir (3,27).

SUMMARY :

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE

After understanding the natriuretic and vasodilatory effects of ANP, a peptid structural hormone, studies about the physiological effects of ANP on human body are intensified. Some research have been carried out in order to use ANP in therapeutical usage in near future. It is expected that gathering related information about ANP will contribute further research on that subject. Therefore in this study, we have outlined some information with respect to ANP's usage.

KAYNAKLAR :

1. Adnot, S., Chabrier, P.E., Andrivet, P., et al.: Atrial natriuretic peptide concentrations and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension. Am. Rev. Respir. Dis., 136: 951-956, 1987.
2. Adnot, S., Andrivet, P., Chabrier, P.E., et al.: Atrial natriuretic factor in

- chronic obstructive lung disease with hypertension. Physiological correlates and response to peptide infusion. *J. Clin. Invest.*, 83: 986-993, 1989.
3. Andont, S., Andivet, P., Chabrier, P.E., et al.: Atrial natriuretic factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Responses to peptide infusion. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 108, 1988.
 4. Akabene, S., Kojima, S., Igarashi, Y., et al.: Release of atrial natriuretic polypeptide by graded right atrial distension in anesthetized dogs. *Life Sci.*, 40: 119-125, 1988.
 5. Baertschi, A.J., Hausmaninger, C., Walsh, R.S., et al.: Hypoxia-induced release of atrial natriuretic factor (ANF) from the isolated rat and rabbit heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 140: 427-433, 1986.
 6. de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T., Sonnenberg, H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 28: 89-94, 1981.
 7. Burghuber, O.C., Hartter, E., Punzengruber, C., et al.: Human atrial natriuretic peptide secretion in precapillary pulmonary hypertension. *Chest*, 92: 31-37, 1988.
 8. Currie, M.G., Newman, W.H.: Evidence for alpha-1-adrenergic receptor regulation of atriopeptin release from the isolated rat heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 137: 94-100, 1986.
 9. Espiner, E.A., Crozier, I.G., Nicholls, M.G., et al.: Cardiac secretion of atrial natriuretic peptide. *Lancet*, 2: 398-399, 1985.
 10. Goetz, K.L.: Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am. J. Physiol.*, 254: E1-E15, 1988.
 11. Gutkowsko, J., Thibault, G., Januszewicz, P., et al.: Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 122: 593-601, 1984.
 12. Ishihara, T., Aisaka, K., Hoittoni, K., et al.: Vasodilatory and diuretic actions of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Life Sci.*, 36: 1205-1215, 1985.
 13. Kangawa, K., Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 124: 711-717, 1984.
 14. Kawashimo, A., Kuba, K., Hiron, K., et al.: Plasma levels of atrial natriuretic peptide under acute hypoxia in normal subjects. *Respiration Physiology*, 76: 79-92, 1989.

15. Lang, R.E., Tholken, H., Ganten, D., et al.: Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, 314: 264-266, 1985.
16. Laragh, J.H. : Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N.Engl. J. Med.*, 21: 1330-1340, 1985.
17. Ledsome, J.F., Wilson, N., Courneya, C.A., Rankin, A.J.: Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 63: 739-742, 1985.
18. Moack, T., Marion, D.M., Camarga, M.J.F., et al.: Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.*, 77: 1069-1075, 1984.
19. Naruse, M., Obano, K., Naruse, K., et al.: Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64: 10-16, 1987.
20. Needleman, P., Greenwald, J.E.: Atriopeptin a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *N. Engl. J. Med.*, 314: 828-834, 1986.
21. Noyan, A.: *Fizyoloji Ders Kitabı, Meteksan A.Ş. BAŞMEVİ, Ankara*, 976-1157, 1989.
22. Ohlstein, E.H., Berkowitz, B.A.: Cyclic Guanosine Monophosphate mediates vascular relaxation induced by atrial natriuretic factor. *Hypertension*, 7: 306-310, 1985.
23. Raine A.E.G., Erne, P., Burgisser, E., et al.: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 315: 533-537, 1986.
24. Richards, A.M., Cleland, J.G.F., Tonolo, G., et al.: Plasma alpha natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br. Med. J.*, 293: 409-412, 1986.
25. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Ikram, H., et al.: Renal, haemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet*, 1: 545-548, 1985.
26. Ruskoaho, H., Toth, M., Lang, R.E.: Atrial natriuretic peptide secretion: Synergistic effect of phorbol ester and A23187. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 133: 581-588, 1985.
27. Sakamoto, M., Nakao, K., Morii, N., et al.: The lung as a possible target organ for atrial natriuretic polypeptide secreted from the heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 64: 81-91, 1986.

28. Schiebinger, R.J., Baker, M.Z., Linden, J.: The effect of adrenergic and muscarinic cholinergic agonists on atrial natriuretic peptide secretion by isolated rat atria: a potential role of the autonomic nervous system in modulating atrial natriuretic peptide secretion. *J. Clin. Invest.*, 80: 1687-1691, 1987.
29. Sei, C.A., Glembotski, C.C.: Calcium dependence of phenylephrine, endothelin and potassium chloride stimulated atrial natriuretic factor secretion from long term primary neonatal rat atrial cardiocytes. *J. Biol. Chem.*, 265: 7166-7172, 1990.
30. Seymour, A.A., Sweet, C.S., Stabilito, I.I., Emmert, S.E.: Cardiac and hemodynamic responses to synthetic atrial natriuretic factor in rats. *Life Sci.*, 40: 511-519, 1987.
31. Tikkanen, I., Fyhrquist, F., Metsarinne, K., Leidenius, R.: Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet*, 2: 66-69, 1985.
32. Walldhaust, W., Vierhapper, H., Nowotny, P.: Prolonged administration of human atrial natriuretic peptide in healthy men: Evanescent effects on diuresis and natriuresis. *J. Clin. endocrinol. metab.*, 62: 956-959, 1986.
33. Weidmann, P., Hasler, L., Gnadinge, M.P., et al.: Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Invest.*, 77: 734-742, 1986.
34. Winquist, R.J.: The relaxant effects of atrial natriuretic factor on vascular smooth muscle. *Life Sci.*, 37: 1081-1087, 1985.
35. Yamada, K., Tajima, K., Moriwaki, K., et al.: Atrial natriuretic peptide in 'Barter' syndrome. *Lancet*, 1: 273, 1986.