

Änderung der Katecholamin-Plasmaspiegel 3 Monate nach aortokoronarer Bypass-Operation

A. Schwaiger¹, V. Mühlberger¹, C.J. Wiedermann¹, H. Baumgartner², F. Skrabal¹ und E. Knapp¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. H. Braunsteiner)

² Institut für Biochemische Pharmakologie, Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. H. Glossmann)

Changes in plasma catecholamine concentrations 3 months after aorto-coronary bypass surgery

Summary. Plasma catecholamine levels were obtained during diagnostic heart catheterization from the pulmonary artery and aorta and, similarly, renin levels were determined in the pulmonary artery in 31 patients with coronary heart disease and 18 normal controls. 3 months after aorto-coronary bypass surgery the patients with coronary heart disease underwent repeat heart catheterization and the epinephrine, norepinephrine and renin levels were compared with those obtained before operation. Norepinephrine decreased in the aorta from ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 475 ± 57 pg/ml to 360 ± 38 pg/ml ($p < 0.001$) postoperatively (controls 225 ± 21 pg/ml). Epinephrine

decreased from 121 ± 11 pg/ml to 108 ± 16 pg/ml ($p < 0.001$) postoperatively (controls 84 ± 9 pg/ml). This shows that postoperative relief from myocardial ischemia is associated with normalization of the preoperatively elevated plasma catecholamine levels).

Key words: Plasma catecholamines, coronary heart disease, heart catheterization, aorto-coronary bypass surgery, renin level.

Zusammenfassung. Bei 31 Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankheit (KHK) und 18 Normalpersonen wurden während diagnostischer Herzkatheteruntersuchung Plasmakatecholaminspiegel in Aorta und Arteria pulmonalis und

Reninspiegel in der Pulmonalis bestimmt. Die Patienten der KHK-Gruppe wurden 3 Monate nach aortokoronarer Bypass-Operation einer neuerlichen Herzkatheteruntersuchung unterzogen und die dabei gewonnenen Adrenalin-, Noradrenalin- und Reninwerte mit den präoperativen Daten verglichen. Noradrenalin in der Aorta sank von ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 475 ± 57 pg/ml auf 360 ± 38 pg/ml ($p < 0,001$) postoperativ (Normalpersonen 225 ± 21 pg/ml). Adrenalin sank von 121 ± 11 pg/ml auf 108 ± 16 pg/ml ($p < 0,001$) postoperativ (Normalpersonen 84 ± 9 pg/ml). Somit zeigt sich mit Besserung der Ischämie postoperativ auch ein Absinken der zuvor überhöhten, prognostisch ungünstigen Katecholaminwerte.

Schlüsselwörter: Plasmakatecholamine, koronare Herzkrankheit, Herzkatheter, aortokoronare Bypass-Operation, Reninspiegel.

Einleitung

Die Bedeutung der Plasmakatecholamine Adrenalin und Noradrenalin bei koronarer Herzkrankheit (KHK) war bereits Gegenstand einiger Untersuchungen [1, 3, 5, 7, 17, 19, 21]. Der höhere Katecholaminspiegel bei Patienten mit KHK im Vergleich zu Normalpersonen [1, 5, 14, 15] dient als Kompensationsversuch, um die Herzarbeit und die Koronardurchblutung den geänderten Bedingungen anzupassen [2, 9, 10].

Diese Studie untersucht den Verlauf der Adrenalin-, Noradrenalin- und Reninkonzentration bei Patienten vor und 3 Monate nach einer aortokoronaren Bypass-Operation. Es sollte vor allem die Frage beantwortet werden, ob sich die Hormonspiegel der veränderten Hämodynamik postoperativ anpassen.

Patienten und Methodik

Es wurden 49 Patienten untersucht, die wegen retrosternaler Schmerzen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Auf Grund der Ergebnisse der Koronarangiographie konnte eine Einteilung in 2 Gruppen vorgenommen werden.

Gruppe 1

31 Patienten mit KHK, 29 Männer, 2 Frauen, Koronarscore 49 ± 3 , mittleres Alter 58,1 Jahre (44 bis 69 Jahre).

Gruppe 2

18 Patienten mit unauffälligem Ventrikulogramm und unauffälliger Koronarangiographie als Kontrollgruppe bestehend aus 11 Männern, 7 Frauen, mittleres Alter 52,7 Jahre (23 bis 68 Jahre). Bei diesen Patienten konnte eine kardiale Ursache ihrer Beschwerden ausgeschlossen werden.

Eine eventuelle Betablockermedikation wurde mindestens 2 Tage vor der Herzkatheteruntersuchung abgesetzt. Die weitere Medikation blieb unverändert.

Nach Einführen eines Pigtailkatheters über die Arteria femoralis in die Aorta ascendens und eines Thermodilutionskatheters über die Vena femoralis in die Arteria pulmonalis wurden die Druckwerte bestimmt und das Herzminutenvolumen nach der Thermodilutionstechnik gemessen (Datenerfassung und -verarbeitung mittels SICOR®, CDMS®, Siemens). Aus der Arteria pulmonalis wurden 5 ml Blut zur Reninbestimmung gewonnen, in ein EDTA-Röhrchen gefüllt und bei 4°C zentrifugiert. Die Reninbestimmung erfolgte radioimmunologisch.

Im Anschluß an Ventrikulogramm und Koronarangiographie wurden je 2 ml Blut zur Katecholaminbestimmung simultan aus Aorta ascendens und Pulmonalis entnommen, mit Eiswasser gekühlt und bei 4°C zentrifugiert. Die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin erfolgte radioenzymatisch [2].

Die Patienten der Gruppe 1 wurden 3 Monate nach aortokoronarer Bypass-Operation einer neuerlichen Herzkatheteruntersuchung und Koronarangiographie unterzogen. Der Revaskularisationsgrad (I bis IV nach Rosskamm) betrug bei 14 Patienten I (45%), bei 6 Patienten II (19%), bei 4 Patienten III (13%), bei 3 Patienten IV (10%) und bei 4 Patienten (13%) wurde zusätzlich zu einer Bypass-Operation eine linksventrikuläre Aneurysmektomie durchgeführt. Angelegt wurden insgesamt 62 Venenbrücken (2,03 pro Patient im Mittel). Die fahrradergometrisch geprüfte Leistungsfähigkeit der Patienten von durchschnittlich 53,3% vor der Operation betrug 3 Monate danach im Mittel 75,5% der altersgemäßen und körperoberflächenbezogenen Norm gleichgeschlechtlicher Kontrollpersonen.

Während der Herzkatheteruntersuchung 3 Monate nach Bypass-Operation erfolgte eine neuerliche Adrenalin-, Noradrenalin- und Reninbestimmung sowie die hämodynamische Untersuchung in gleicher Art und Weise wie präoperativ.

Statistik

Mittelwertvergleiche zweier unabhängiger Stichproben erfolgten nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney [20]. Signifikanzniveau ist $p < 0,01$. Paarweise angeordnete Meßwerte wurden mittels „Wilcoxon matched pair signed rank test“ geprüft [20]. Signifikanzniveau ist $p < 0,05$.

Ergebnisse

Bezüglich Herzfrequenz, Herzminutenvolumen, Aortenmitteldruck, Herzarbeit, Herzleistung und peripherem Widerstand besteht zwischen Kontrollgruppe und KHK-Gruppe vor der Operation kein signifikanter Unterschied. Im Gegensatz dazu ist in der KHK-Gruppe der Unterschied vor und nach der Operation mit Ausnahme des Herzminutenvolumens statistisch signifikant (Tabelle 1). Die Renin-, Adrenalin- und Noradrenalinspiegel in Aorta und Arteria pulmonalis, vor und nach aortokoronarer Bypass-Operation sowie bei der Kontrollgruppe sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die NoradrenalinKonzentration zeigt sowohl in der Aorta als auch in der Pulmonalis einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen KHK-Gruppe vor der Operation und Kontrollgruppe (Abb. 1). Adrenalin reagiert ähnlich, zeigt aber nur in der Aorta einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) zwischen diesen beiden Gruppen (Abb. 1). Im Gegensatz dazu ist der Mittelwert der Reninspiegel bei Patienten mit KHK nicht signifikant höher als bei Normalpersonen.

3 Monate nach aortokoronarer Bypass-Operation kommt es zu einem hochsignifikanten Abfall von Adrenalin und Noradrenalin in der Aorta ($p < 0,001$), nicht jedoch in der Pulmonalis (Abb. 1). Renin in der Pulmonalis zeigt ein gegensätzliches Verhalten, hier steigt der Spiegel nach Operation bei paarweiser Testung weiter an ($p < 0,01$).

Diskussion

Einige Studien haben sich bisher mit Plasmakatecholaminspiegel als Index für sympathische Aktivität bei verschiedenen kardiologischen Erkrankungen beschäftigt [3, 5, 7, 19, 21]. Höhere Noradrenalinspiegel bei Patienten mit KHK, vor allem nach physischer oder psychischer Belastung wurden bereits beschrieben [1, 9, 14, 15, 17]. Zwar konnten Zusammenhänge zwischen Katecholaminspiegel und Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz [5] sowie tageszeitlichem Rhythmus

Tabelle 1. Mittelwerte (\pm SEM) hämodynamischer Parameter bei 49 Patienten (31 KHK-Patienten vor und nach Bypass-Operation, 18 Normale)

	Normale	KHK vor OP		KHK nach OP
Herzfrequenz (min ⁻¹)	77 \pm 3	72 \pm 2,4	***	77 \pm 2,3
Herzminutenvolumen (l/min)	6,0 \pm 0,3	5,6 \pm 0,27		5,5 \pm 0,2
Aortenmitteldruck (mmHg)	100 \pm 3,4	104 \pm 2,6	***	97 \pm 2,1
Linksventrikuläre Schlagarbeit (Joule)	1,1 \pm 0,05	1,1 \pm 0,06	***	1,0 \pm 0,04
Linksventrikuläre Schlagleistung (Joule/sec)	4,3 \pm 0,23	4,0 \pm 0,23	***	3,6 \pm 0,15
peripherer Widerstand (dyn. sec. cm ⁻⁵)	1345 \pm 91	1487 \pm 74	*	1380 \pm 54

* p < 0,05.
*** p < 0,001.

Tabelle 2. Mittelwerte (\pm SEM) der Renin-, Adrenalin- und Noradrenalinplasmaspiegel bei 49 Patienten (31 KHK-Patienten vor und nach Bypass-Operation, 18 Normale) in Aorta und Arteria pulmonalis

pg/ml	Normale		KHK vor OP		KHK nach OP
Noradrenalin in Pulmonalis	260 \pm 19	**	493 \pm 58		451 \pm 52
Noradrenalin in Aorta	225 \pm 21	**	475 \pm 57	***	360 \pm 38
Adrenalin in Pulmonalis	102 \pm 16		121 \pm 10		128 \pm 21
Adrenalin in Aorta	84 \pm 9	**	121 \pm 11	***	108 \pm 16
Renin in Pulmonalis	246 \pm 58		364 \pm 80	*	432 \pm 80

* p < 0,05.
** p < 0,01.
*** p < 0,001.

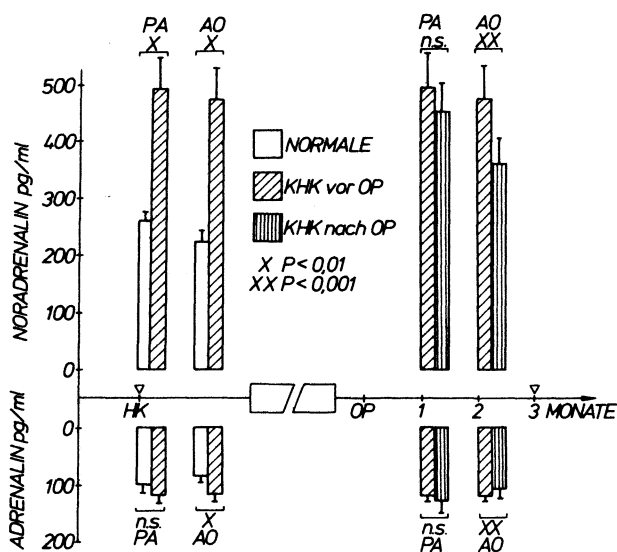


Abb. 1. Schematische Darstellung von Mittelwerten (\pm SEM) der Plasma-Katecholaminkonzentrationen bei 31 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK vor OP), 3 Monate nach Bypass-Operation (KHK nach OP) und einer Kontrollgruppe (18 Normale) in Arteria pulmonalis (PA) und Aorta (AO)

beim Auftreten eines Myokardinfarktes dargestellt werden [18], über die genaue Bedeutung der Katecholamine im Rahmen der koronaren Herzkrankheit herrscht aber weiterhin Unklarheit.

Sehr wenige Daten sind über den Verlauf von Adrenalin-, Noradrenalin- und Reninspiegel bei Patien-

ten mit KHK vor und nach aortokoronarer Bypass-Operation bekannt. Bisher beschränkten sich die Untersuchungen auf einen Zeitraum bis zu 1 Stunde nach Operation [13, 23]. Wir können nachweisen, daß sich die Katecholaminwerte 3 Monate nach Operation wieder dem Bereich nähern, der durch unsere Kontrollgruppe definiert ist.

Obwohl die Erwartung einer Herzkatheteruntersuchung den Katecholaminspiegel eines Patienten sicher steigen läßt [9], stimmen unsere Adrenalin- und Noradrenalinwerte bei Normalpersonen weitgehend mit jenen anderer Untersucher überein, sofern unter ähnlichen Bedingungen geprüft wurde [21]. Die Unterschiede in den Ergebnissen einzelner Studien über das Verhalten der Katecholamine hängen zweifellos vor allem von folgenden Faktoren ab: 1. Meßmethode, 2. Medikation der Patienten, 3. Entnahmeort der Blutproben.

Der Ablauf unserer Studie ist weitgehend standardisiert, d. h. Streß bedingt durch die Herzkatheteruntersuchung und durch die Kontrastmittelgabe bei Ventrikulogramm und Koronarangiographie war bei allen untersuchten Patienten gleich. Als Unsicherheitsfaktor ist sicherlich die unterschiedliche Medikation der Patienten zu werten, inklusive des relativ kurzfristigen Absetzens der Betablocker.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen einen signifikanten Abfall von Adrenalin und Noradrenalin 3 Monate nach erfolgreicher Bypass-Operation. Diese Daten sind im Zusammenhang mit der Abnahme des mittleren Aortendruckes, der Herzarbeit, Herzleistung und des peripheren Widerstandes nach der Opera-

tion zu sehen. Eine Verbesserung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion nach erfolgreicher Bypass-Operation wurde bereits nachgewiesen [4, 11, 12].

Der Verlauf des Reninspiegels, der unter anderen Bedingungen wie die Katecholamine in der Arteria pulmonalis geprüft wurde, zeigt ein anderes Verhalten. Der höhere Spiegel bei Patienten mit KHK (allerdings statistisch nicht signifikant) im Vergleich zur Kontrollgruppe läßt sich im Hinblick auf die unterschiedliche Medikation nur schwer interpretieren. Allerdings wurden höhere Reninwerte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt als Risikofaktor gewertet [22]. Die Existenz eines kardialen Reninsystems ist bekannt [8] und spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der Steuerung der kardialen Funktion [6, 8, 16]. Der Anstieg des Reninspiegels und die Zunahme der Herzfrequenz 3 Monate nach aortokoronarer Bypass-Operation kann als Gegenregulation zum Abfall der sympathischen Aktivität gesehen werden.

Letztlich kann festgestellt werden, daß mit Verbesserung der Ischämie nach einer Bypass-Operation die prognostisch ungünstigen, höheren Katecholaminwerte gesenkt werden können.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. A. Lochs, Rechenzentrum der Universität Innsbruck, für die Beratung und Durchführung der statistischen Arbeiten.

Literatur

- Baumgartner H, Mühlberger V, Schwaiger A, Wiedermann CJ, Knapp E (1986) Elevated plasma norepinephrine levels in patients with ischemic heart disease during cardiac catheterization. Xth world congress of cardiology, Washington D.C., abstract book, p 107 (1986, American Heart Association)
- Baumgartner H, Wiedermann CJ, Hörtnagl H, Mühlberger V (1985) Plasma catecholamines in arterial and capillary blood. Arch Pharmacol 328:461-453
- Bristow M (1984) The adrenergic nervous system in heart failure. N Engl J Med 311:850-851
- Carroll J, Hess O, Hirzel H, Turina M (1985) Left ventricular systolic and diastolic function in coronary artery disease: effects of revascularization on exercise-induced ischemia. Circulation 72:119-129
- Cohn J, Levine B, Olivari M, Garberg V, Lura D, Francis G, Simon A, Rector T (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 311:819-823
- Daly P, Mettauer B, Rouleau J-L, Cousineau D, Burgess J (1985) Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril: potential antianginal effect. Circulation 71:317-325
- Dominiak P, Delius W, Grobecker H (1985) Changes in plasma catecholamine concentrations in patients with coronary heart disease during pacing and physical exercise. Clin Cardiol 8:77-81
- Dzau V, Re R (1987) Evidence for the existence of renin in the heart. Circulation 75 [Suppl I]:134-136
- Goldstein D (1981) Plasma norepinephrine as an indicator of sympathetic neural activity in clinical cardiology. Am J Cardiol 48:1147-1154
- Heusch G, Thämer V (1984) Die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Koronardurchblutung. Z Kardiol 73:543-551
- Hossack K, Bruce R, Ivey T, Kusumi F (1984) Changes in cardiac functional capacity after coronary bypass surgery in relation to adequacy of revascularisation. JACC 3:47-54
- Jehle J, Benesch L, Neuhaus L, Rösberg D, Spiller P, Wolter C, Loogen F, Bircks W (1979) Klinische, angiographische und hämodynamische Befunde vor und nach koronarer Revaskularisation. Z Kardiol 68:839-847
- Kim Y, Jones M, Hanowell S, Koch J, Lees D, Weise V, Kopin I (1981) Changes in peripheral vascular and cardiac sympathetic activity before and after coronary artery bypass surgery: interrelationships with hemodynamic alterations. Am Heart J 102:972-979
- Lehmann M, Berg A, Keul J (1984) Änderung der sympathischen Aktivität bei 18 Postinfarktpatienten nach 1 Jahr Bewegungstherapie. Z Kardiol 73:756-759
- Lehmann M, Keul J (1986) Sympathische Aktivität und Belastbarkeit von Patienten mit Belastungskoronarinsuffizienz. Dtsch Z Sportmedizin 5:150-156
- Michel J, Dussaule J, Alhenc-Gelas F, Corvol P, Menard J (1985) Can inhibition of the Renin-Angiotensin system have a cardioprotective effect? J Cardiovasc Pharmacol 7:575-579
- Mühlberger V, Baumgartner H, Skrabal F, Schwaiger A, Wiedermann CJ, Scharfetter H, Knapp E (1986) Changes in sympathetic activity before and 3 months after coronary bypass surgery: interrelationships with hemodynamic alterations and symptoms. Xth world congress of cardiology, Washington D.C., abstract book, p 448 (1986, American Heart Association)
- Muller J, Stone P, Turi Z, Rutherford J, Czeisler C, Parker C, Poole K, Passamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel B, Willerson J, Braunwald E (1985) Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 313:1315-1322
- Penttilä O, Merikallio E, Siltanen P, Klinge E (1977) Auricular catecholamine content in ischemic heart disease. Acta Med Scand 201:317-321
- Sachs L (1984) Angewandte Statistik. 6. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 230, 244
- Schwartz L, Sole M, Vaughan-Neil E, Hussain N (1979) Catecholamines in coronary sinus and peripheral plasma during pacing induced angina in man. Circulation 59:37-43
- Vaney C, Waeber B, Turini G, Margalith D, Brunner H, Perret C (1984) Renin and the complications of acute myocardial infarction. Chest 86:40-43
- Wallach R, Karp R, Reves J, Oparil S, Smith L, James T (1980) Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. Am J Cardiol 46:559-565

Korrespondenz: Doz. Dr. V. Mühlberger, Universitätsklinik für Innere Medizin, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.

(Eingegangen am 25. April 1988, angenommen am 6. Mai 1988.)