

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>5</b>
2.1	Patientengut.....	5
2.2	Einschlusskriterien .....	5
2.3	Ausschlusskriterien .....	8
2.4	Anästhesie und Beatmung.....	9
2.5	Monitoring .....	10
2.6	Postoperative Betreuung .....	11
2.7	Hormonbestimmung.....	12
2.8	Statistik .....	12
<b>3</b>	<b>Resultate .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>20</b>
4.1	Perioperatives Management bei chirurgischen Hochrisikopatienten.....	20
4.2	Immunologische und endokrine Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen .....	24
4.3	Dopamin.....	28
4.3.1	<i>Allgemeines</i> .....	28
4.3.2	<i>Wirkungen</i> .....	28
4.3.3	<i>Nebenwirkungen</i> .....	29
4.4	Dopexamin .....	32
4.4.1	<i>Allgemeines</i> .....	32
4.4.2	<i>Wirkungen</i> .....	32
4.5	Vergleich zwischen Katecholaminen .....	36
4.6	Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) .....	37

4.6.1	<i>Allgemeines</i> .....	37
4.6.2	<i>Stoffwechsel</i> .....	38
4.6.3	<i>Wirkungen</i> .....	39
4.7	Dehydroepiandrosteron (DHEA) .....	41
4.7.1	<i>Wirkungen</i> .....	41
4.8	Hämodynamische und endokrinologische Wirkungen von Dopamin und Dopexamin bei chirurgischen Hochrisikopatienten.....	46
4.8.1	<i>DHEAS</i> .....	46
4.8.2	<i>Hämodynamik</i> .....	47
4.8.3	<i>Endokrine Wirkungen von Dopamin und Dopexamin</i> .....	48
4.9	Methodische Aspekte.....	51
4.10	Schlussfolgerungen .....	53
4.11	Aussicht.....	54
<b>5</b>	<b>Thesen</b> .....	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>56</b>

## ***1 Einleitung***

Für chirurgischen Hochrisikopatienten wird eine perioperative Mortalität von bis zu 20 % beschrieben (1). Die Definition dieser Patientengruppe geht auf Shoemaker et al. zurück, der erstmals eine genaue Analyse der Einflussgrößen vornahm, welche den perioperativen Verlauf bestimmten (2). Charakteristisch war bei Patienten mit ungünstigem Verlauf eine stabile Makrohämodynamik (Herzfrequenz, Blutdruck), während die Mikrozirkulation schwere Störungen aufwies. Daraus wurde das Konzept einer Imbalance von Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) entwickelt, welche zur Entwicklung eines Multiorganversagens führen kann. Als therapeutische Zielsetzung wurden verschiedene hämodynamische und respiratorische Standards definiert, die bei chirurgischen Hochrisikopatienten einzuhalten waren (2-5). Eckpfeiler dieses Konzepts stellte die Steigerung des globalen Sauerstoffangebots dar (6). Die Vorstellung war,  $DO_2$  so lange zu steigern, bis keine weitere Zunahme von  $VO_2$  mehr erreicht werden konnte und so eine okkulte Sauerstoffschuld verschiedener Organsysteme ausgeglichen war.

Eine Modifikation dieses Konzepts verzichtet auf die Bestimmung des  $VO_2$  als Leitgröße zur Steigerung von  $DO_2$ , sondern zielt primär auf die Aufrechterhaltung eines normalen oder übernormalen Sauerstoffangebots dar. Guest et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass mit einem perioperativen Zielwert von  $DO_2 \geq 600 \text{ ml/min/m}^2$  nicht nur die Mortalität chirurgischer Hochrisikopatienten von 22,2% auf 5,7% gesenkt werden konnte, sondern auch die perioperativen Kosten durch einen verkürz-

ten Aufenthalt auf einer Intensivstation von £ 7.784 auf £ 6.525 abnahmen (1). Neben einer adäquaten Infusionstherapie und Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bei Anämie wurde die Anwendung von Katecholaminen wie Noradrenalin, Dobutamin oder Dopamin empfohlen (7). Noradrenalin ist wegen der Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und des erhöhten Risikos einer myokardialen Ischämie jedoch wenig geeignet (8). Die überwiegende Wirkung von Noradrenalin auf  $\alpha$ -Adrenozeptoren kann zur ausgeprägten Vasokonstriktion im Splanchnikusbereich führen, was bei chirurgischen Hochrisikopatienten zum Multiorganversagen beitragen kann.

Dopamin, in einer Dosierung von  $1-5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , verbessert signifikant verschiedene Kreislaufparameter bei anästhesiologischen und intensivmedizinischen Patienten. Herzzeitvolumen (HZV) und Herzfrequenz (HR) nehmen zu, während sich der arterielle (AP) und pulmonalarterielle Blutdruck (PAP) und der periphere Gefäßwiderstand (SVR) wenig verändern (9, 10). Darüber hinaus weisen experimentelle Studien darauf hin, dass Dopamin in niedriger Dosierung die Durchblutung der Nieren und des Splanchnikusgebiets verbessert und damit diese Organe vor Dysfunktion schützt (11, 12). Erst in höherer Dosierung führt Dopamin über eine Stimulation von  $\alpha$ -Adrenozeptoren zur Vasokonstriktion (13).

Dopamin ( $1-5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) wird zur Verbesserung von Mikrozirkulation und Nierenfunktion und damit zur Senkung der Mortalitätsrate eingesetzt (14). Es gibt aber auch kritische Stimmen, die den Nutzen von Dopamin wegen erheblicher Nebenwirkungen in Frage stellen. Zudem ist ein nierenprotektiver und Morta-

lität senkender Effekt nicht zweifelsfrei in prospektiven, randomisierten klinischen Studien nachgewiesen worden (15-19).

In jüngerer Zeit wurde ein synthetisches Katecholamin, Dopexamin, erfolgreich bei kritisch Kranken eingesetzt (20). Dopexamin zeigt Wirkungen an  $\beta_1$ -Adrenozeptoren und Dopamin<sub>1</sub>-Rezeptoren (DA<sub>1</sub>-Rezeptoren), jedoch nicht an  $\alpha$ -Adrenozeptoren (Tabelle 6). Dopexamin weist vasodilatierende und perfusionsverbessernde Eigenschaften auf, die über die HZV-steigernde Wirkung hinausgehen.

Dopamin ist an zahlreichen endokrinen Regulationsvorgängen beteiligt. Es liegt nahe, dass die systemische Therapie mit Dopamin auch endokrine Nebenwirkungen verursacht. Über spezifische DA<sub>2</sub>-Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen und der Eminentia mediana wirkt Dopamin auf das Endokrinum ein. Beide Strukturen liegen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke, die weder von Dopamin noch von Dopexamin überwunden werden kann (21). Vom Hypophysenvorderlappen wird unter anderem auch Prolaktin sezerniert. Von diesem Hormon wird vermutet, dass es für die Sekretion von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) verantwortlich ist (14).

DHEAS ist das von der Nebennierenrinde quantitativ am meisten sezernierte Produkt (22). Es wird in der Peripherie zu Dehydroepiandrosteron (DHEA) umgewandelt. Beide Hormone sind schwache Androgene (14) und potente Immunmodulatoren (23-26). Diese könnten bei der Wiederherstellung der Gesundheit bei kritisch Kranken und bei Patienten nach ausgedehnten Operationen eine erhebliche Rolle spielen, da der Schweregrad

einer Erkrankung in enger Beziehung zum Ausmaßes der Immunsuppression steht (27, 28).

Bislang existieren keine klinischen Daten zu den Wirkungen von Dopexamin im Vergleich zu Dopamin auf die Serumkonzentrationen von DHEAS. Da Dopexamin deutlich weniger auf die DA<sub>2</sub>-Rezeptoren der Hypophyse wirkt als Dopamin (Tabelle 6), sind möglicherweise geringere endokrine Nebenwirkungen zu erwarten.

In dieser prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten, klinischen Studie wurden die Hämodynamik und die DHEAS-Spiegelveränderungen unter der postoperativen Therapie von Dopamin und Dopexamin verglichen. Dabei wurden folgende Hypothesen überprüft:

- 1.) Die Prüfsubstanzen Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) und Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) haben Auswirkungen auf die Hämodynamik
- 2.) Die Prüfsubstanzen greifen in das in das endokrine System ein
- 3.) Es gibt Unterschiede zwischen den Prüfsubstanzen Dopamin, Dopexamin und Placebo

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientengut**

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald genehmigt (AZ.: UV25/97). 24 männliche Patienten der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Ernst-Moritz-Arndt Universität wurden untersucht. Die Patienten wiesen im Median ein Alter von 49 Jahren und ein Körpergewicht von 76 kg auf. Die klinischen Daten des untersuchten Patientenguts sind in Tabelle 1 aufgelistet. Entsprechend dem Prüfprotokoll der Studie erfolgte eine randomisierte Zuteilung der einzelnen Testsubstanzen. Je 8 Patienten erhielten Placebo, Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) oder Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2).

### **2.2 Einschlusskriterien**

Die Patienten mussten zwischen 18 und 75 Jahren alt, männlich und von kaukasischer Rasse sein. Das Körpergewicht sollte dem Normalgewicht nach Broca  $\pm 20\%$  entsprechen. Bei der Einschlussuntersuchung am Tag vor der OP wurden neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Beurteilung von EKG und Röntgenthorax, auch die klinisch chemischen und hämatologischen Parameter beurteilt. Normalwerte wurden für folgenden Parameter gefordert:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ , Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker (BZ), GLDH, ASAT (GOT), ALAT (GPT),

alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT,  $\alpha$ -Amylase, Quick, PTT, Eiweiß und Albumin im Blut, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HK), Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und Differentialblutbild, sowie eine unauffällige Urinanalyse bei Bestimmung folgender Parameter: Leukozyten, Urobilinogen, Bilirubin, Ketonkörper, Nitrit, Eiweiß, Glucose und Erythrozyten. Vom Institut für Mikrobiologie der Ernst-Moritz-Arndt Universität wurde das Blut auf HbsAg (Hepatitis B), HI-Virus 1 und 2 Antikörper untersucht.

**Tabelle 1:** Demographische Daten des Patientenguts

<i>Patient Nummer</i>	<i>Alter in Jahren</i>	<i>Gewicht in kg</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Operation</i>	<i>Gruppe</i>
1.	38	57	Pankreas-Tumor	OP nach Whipple	Placebo
2.	43	100	Magen-Tumor	Magenresektion nach Billroth II	Dopexamin
3.	56	70	Ösophagus-Karzinom	Resektion, Splenektomie, Cholecystektomie	Dopamin
4.	78	67	Sigma-Tumor	Sigmaresektion	Placebo
5.	46	72	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit	Konv. Fundoplikatio	Dopexamin
6.	58	55	Rektum-Tumor	Resektion	Placebo
7.	63	62	Pankreas-Tumor	OP nach Whipple	Dopexamin
8.	69	73	Klutzkin-Tumor	Hemicolektomie, Resektion	Dopexamin
9.	43	60	A. lienalis Aneurysma	Pankreaslinksresektion	Dopamin
10.	72	90	Leberfiliae	Resektion	Placebo
11.	66	94	Darmpolyp	Segmentresektion	Placebo



12.	62	80	Dünndarm-Tumor	Ileocecalresektion	Dopamin
13.	48	56	Ösophagusstenose	Hiatusplastik	Dopamin
14.	56	91	Ösophagus-Tumor	Resektion	Dopamin
15.	61	82	Leberfiliae	Segmentresektion	Placebo
16.	45	76	Pankreaszyste	Exstirpation, Drainage	Dopexamin
17.	45	86	Morbus Crohn, Ileus	Ileocecalresektion	Dopexamin
18.	48	82	Retroperitonealtumor	Nephrektomie	Dopamin
19.	44	80	Nieren-Tumor	Nephrektomie	Placebo
20.	50	60	Magen-Tumor	Gastrektomie	Placebo
21.	43	100	Reflux-Ösophagitis	Umwandlung nach Y-Roux	Dopexamin
22.	61	84	Magen-Tumor	Gastrektomie	Dopexamin
23.	42	76	Seminom	Lymphadenektomie	Dopamin
24.	46	50	Chronische Pankreatitis	Pancreatikojejunostomie	Dopamin

**Tabelle 2:** Zusammenfassung der demographischen Daten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	Alter	Gewicht
Placebo-Gruppe	58 $\pm$ 14	73 $\pm$ 15
Dopexamin-Gruppe	52 $\pm$ 11	81 $\pm$ 13
Dopamin-Gruppe	51 $\pm$ 7	71 $\pm$ 14

### 2.3 *Ausschlusskriterien*

Ausschlusskriterien waren Patienten mit Allergie gegen die eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffe, Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) oder Lungenerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit einer Bradykardie ( $< 60/\text{min}$ ), Erregungsbildungs- und Leitungsstörungen (Sinusknotensyndrom, SA- oder AV Block jeden Grades), Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten (systolisch  $< 100 \text{ mmHg}$  oder diastolisch  $< 50 \text{ mmHg}$ ), akuten allergischen Erkrankungen, endokrinen Erkrankungen (insbesondere mit Erkrankungen der Schilddrüse, der Hypophyse und des endokrinen Pankreas) und Patienten mit dekompenzierten Leber- und/oder Nierenerkrankungen. Des Weiteren waren Patienten ausgeschlossen, die in den letzten 14 Tagen akut erkrankt waren, Patienten, die folgende Medikamente in den letzten 5 Tagen vor der Studie angewendet hatten:  $\beta$ -Adrenozeptorblocker, Dehydrobenzperidol, Haloperidol, Metoclopramid, Insulin, Desmopressin, GABA, Clonidin, L-Dopa,  $\alpha$ -Methyldopa, Reserpin, Phenothiazin, Sulpirid, Bromocriptin,

Katecholamine oder Steroidhormone. Weitere Ausschlusskriterien waren Patienten mit M. Parkinson, Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma oder die sich einer Gehirnoperation unterzogen, Patienten mit mangelnder Compliance und Patienten, bei denen Drogen-, HIV- und/oder HBsAg-Tests positiv waren oder Patienten, bei denen o.g. Tests nicht durchgeführt worden sind.

Des Weiteren wurde eine normale klinische Untersuchung und Normwerte der operationsrelevanten Laborparameter gefordert. Es musste die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach einem Gespräch mit einem Arzt vorliegen. Die Patienten konnten sich jederzeit selbst ausschließen, ohne Nachteile für die Therapie befürchten zu müssen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen hat der jeweilige Arzt den Patienten ausgeschlossen. Patienten, die von der Studie ausgeschlossen wurden, wurden ersetzt.

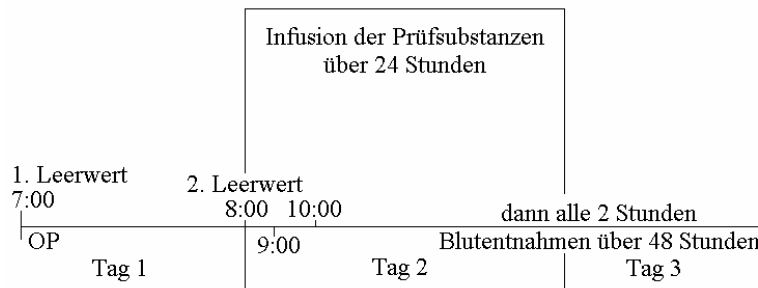
#### ***2.4 Anästhesie und Beatmung***

Am Tag vor der Operation erhielten die Patienten einen thorakalen Epiduralkatheter. Dieser wurde über eine Tuohy-Nadel in Höhe der Segmente Th6/7 oder Th7/8 über den medianen Zugang platziert. Der Katheter wurde ca. 3-4 cm nach kranial vorgeschoben. Eine Testdosis (2ml Bupivacain 0,5% mit Adrenalin) wurde zum Ausschluss von intrathekaler oder intravasaler Lage gegeben. Anschließend wurde der Katheter mit einer Naht fixiert. Danach wurden die Patienten nicht immobilisiert.

Vor der OP erhielt jeder Patient um 7:00h 7,5mg Midazolam per os als Prämedikation. Es wurden jedem Patienten zwei Serum-

Vacutainer (Fa. Becton-Dickinson) zur Bestimmung des 1. Leerwertes (7:00h, präoperativ) entnommen (Abbildung 1). Die Narkose wurde bei allen Patienten mit initial Propofol ( $1-2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), Cis-Atracurium ( $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) und Remifentanil ( $0,05-0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) eingeleitet und als totale intravenöse Anästhesie mit Propofol ( $1-5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ), Remifentanil ( $0,05-0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) und Cis-Atracurium ( $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) aufrechterhalten. Nach endotrachealer Intubation wurde die Patienten mit 35% Sauerstoff in Raumluft kontrolliert beatmet. Atemzugvolumen ( $8-10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) und Atemfrequenz ( $10-15 /\text{min}$ ) wurden so gewählt, dass ein normaler arterieller Kohlendioxid-Partialdruck ( $p_a\text{CO}_2$ ) resultierte. Nach der Narkoseeinleitung wurde jeweils ein zentralvenöser und ein arterieller Zugang gelegt.

**Abbildung 1:** Schema der Blutentnahmen



## 2.5 Monitoring

Intraoperativ wurde bei den Patienten kontinuierlich Herzfrequenz (HR), arterieller Blutdruck (AP) und periphere Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ), sowie diskontinuierlich der zentralvenöse Druck (CVP) kontrolliert. Die Flüssigkeitstherapie erfolgte mit kristalloiden und kolloidalen Volumenersatzlösungen sowie bei Bedarf durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und

Blutprodukten. Ca. 30 min vor Ende der Operation erhielten die Patienten 0,25% Bupivacain (6-10 ml) und 5mg Morphin in den Epiduralkatheter. Die weitere Schmerztherapie erfolgte kontinuierlich mit Bupivacain 0,25% (2-4 ml/h) und Morphin (10 mg/24h).

## ***2.6 Postoperative Betreuung***

Nach der OP wurden die Patienten auf die Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Intensivmedizin und Anästhesiologie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald verlegt. Um 8:00 des folgenden Tages wurde der 2. Leerwert entnommen und mit der Infusion des Medikaments begonnen. Die Zuordnung der Prüfsubstanz erfolgte randomisiert und einfach verblindet. Das jeweilige Medikament wurde mit Hilfe von Perfusoren appliziert, das Gesamtinfusionsvolumen betrug 50 ml. Um 9:00 und 10:00 erfolgte die Abnahme der nächsten 2 Blutproben, die jeweils mit einer Erfassung der Vitalparameter (AP, CVP, Temperatur, HR, EKG, SpO<sub>2</sub>), Urinausscheidung und Blutgasanalyse. Danach erfolgten alle 2 Stunden eine Abnahme bis um 8:00 des 3. postoperativen Tags jeweils mit Erfassung der o.g. Vitalparameter. Eine adäquate Volumenersatztherapie wurde entsprechend den Standards der Intensivtherapiestation gewährleistet. Nach 24h wurde der Perfusor abgestellt. Zusätzlich erfolgte eine klinische Untersuchung um 12:00 des 2. postoperativen Tages und am Ende der Studie. Die Abschlussuntersuchung umfasste die selben Punkte wie die Untersuchung zu Studienbeginn(siehe Seite 5).

## **2.7 *Hormonbestimmung***

Zur Hormonbestimmung wurde jeweils zweimal 5 ml Blut aus dem zentralen Venenkatheter entnommen (Vacutainer für Serumproben der Fa. Becton-Dickinson). Nach Gerinnung und Zentrifugation wurde das Serum in Plastikröhrchen (Fa. Eppendorf 1,5 ml) pipettiert und bis zur Analyse bei  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

Die Hormonkonzentrationsbestimmung von DHEAS im Serum erfolgte mit einem Standard-RIA Kit der Fa. IBL GmbH Hamburg.

Die Serumproben und Reagenzien des Kits wurden auf Raumtemperatur gebracht. Es wurden  $20\mu\text{l}$  der jeweiligen Serumprobe mit  $100\mu\text{l}$  Tracer pipettiert und sorgfältig gemischt. Dazu wurde  $100\mu\text{l}$  Solid Phase gegeben, gemischt und bei  $37^{\circ}\text{C}$  für 60 Minuten inkubiert. Das Gemisch wurde mit Waschpuffer versetzt, und 10 Minuten in einer Zentrifuge bei  $3.000\text{g}$  sedimentiert. Nachdem der Überstand dekantiert worden war und das Röhrchen auf Fließpapier abgetropft worden war, wurde das Sediment 1 Minute im Gamma-Counter gemessen.

## **2.8 *Statistik***

Die hämodynamischen und endokrinologischen Daten sind als Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Der Stichprobenumfang der jeweiligen Prüfgruppen resultierte aus den erwarteten Wirkungen von Dopamin auf DHEAS-Serumkonzentrationen (14). Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von

5% für den Fehler 1. Ordnung und 20% für den Fehler 2. Ordnung wurde akzeptiert.

Zur statistischen Auswertung der Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen (Placebo, Dopexamin, Dopamin) wurde ein Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) benutzt.

Es wurde ein Mittelwert aus den Messungen während der Therapie mit Dopexamin, Dopamin und Placebo berechnet, und ein Mittelwert aus den Messdaten nach Absetzen der Therapie. Aus der Differenz der so ermittelten Mittelwerte wurden die signifikanten Unterschiede durch die Medikamentenwirkung mittels eines Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt.

Alle Tests wurden mit dem Programm SAS Version 4.2 unter Windows 95 auf einem HP Vectra VL Series3 (5/120) PC berechnet.

### 3 Resultate

Zwischen den Gruppen ergaben sich in der präoperativen Kontrollphase keine signifikanten hämodynamischen oder respiratorischen Unterschiede (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Hämodynamische Parameter im Vergleich zwischen Placebo, Dopamin und Dopexamin (MW  $\pm$  SD): keine der Daten zeigen signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ )

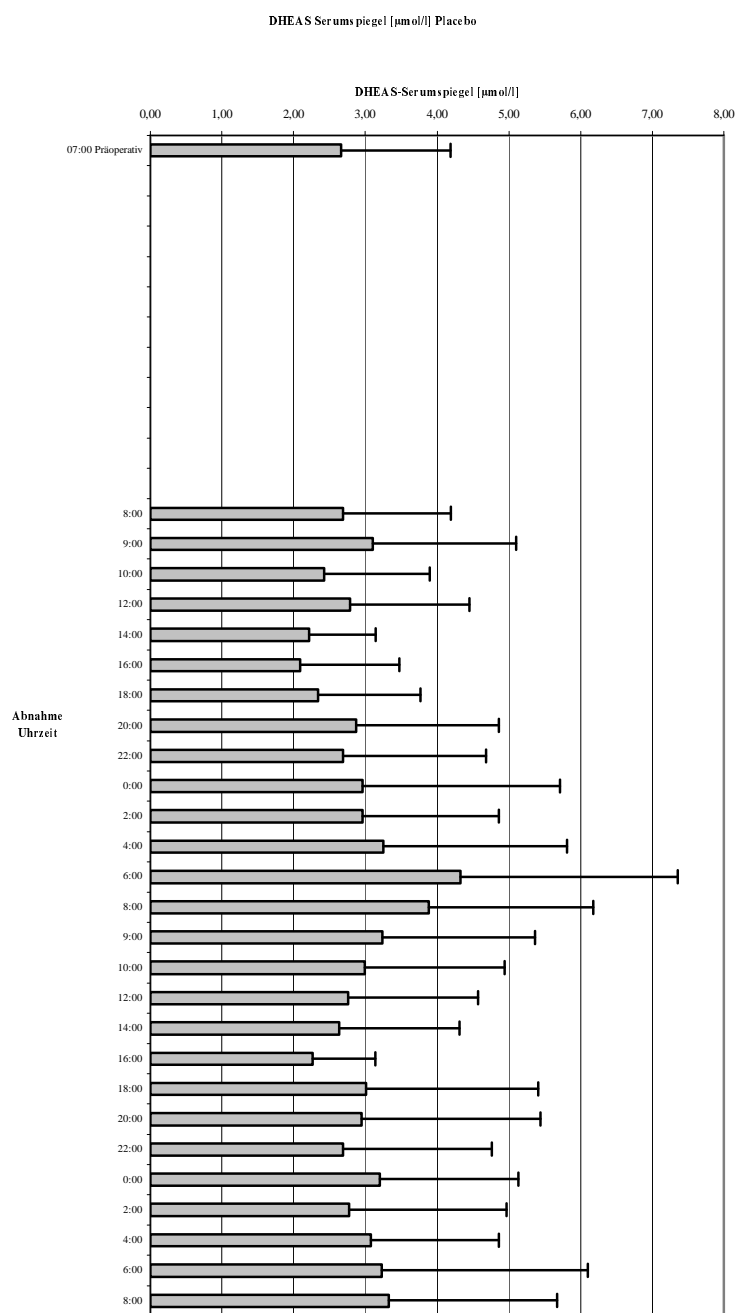
	Placebo	Dopexamin	Dopamin
MAP [mmHg]	89 $\pm$ 9	90 $\pm$ 13	86 $\pm$ 12
HR [1/min]	88 $\pm$ 14	99 $\pm$ 13	93 $\pm$ 13
CVP [mmHg]	5 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3
SpO <sub>2</sub> [%]	95,9 $\pm$ 1,8	96,4 $\pm$ 1,4	94,5 $\pm$ 3,7

**Tabelle 4:** DHEAS-Serumspiegel [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ] im Vergleich zwischen Placebo, Dopamin und Dopexamin (MW  $\pm$  SD): keine der Daten zeigen signifikante Unterschiede im Verlauf (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ )

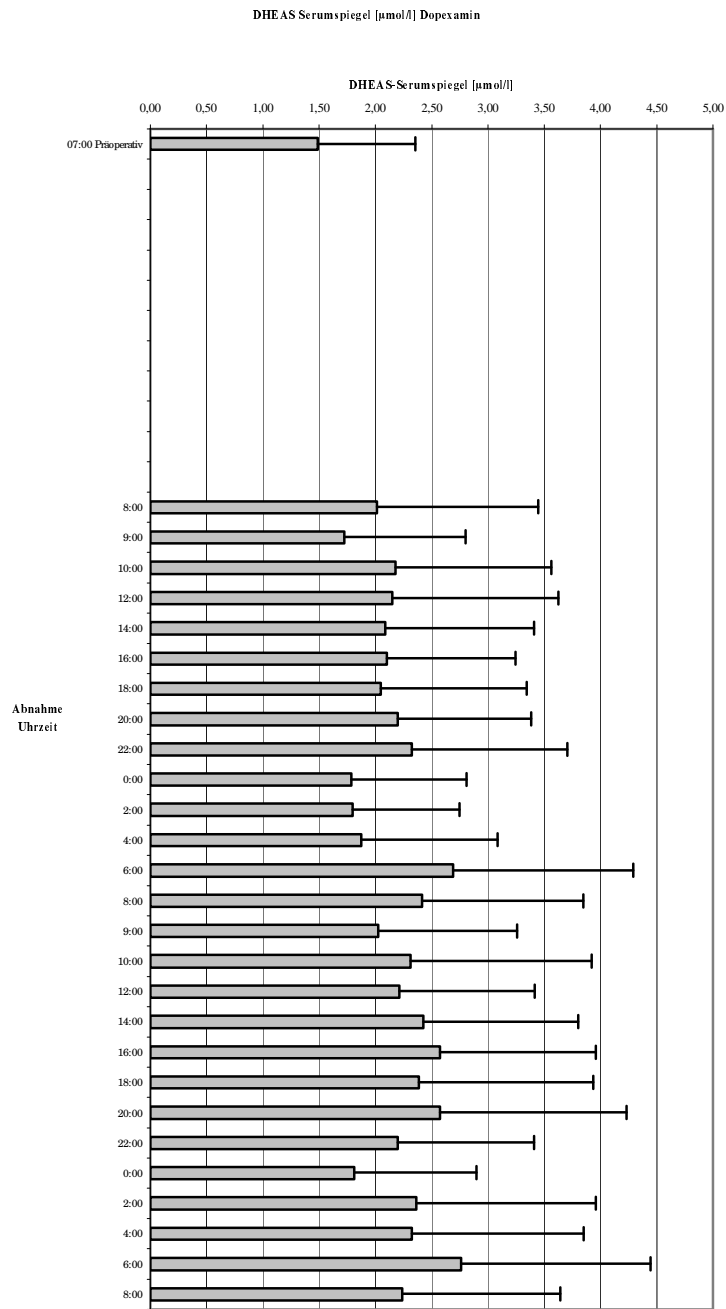
	Placebo	Dopexamin	Dopamin
Vor der Infusion	2,68 $\pm$ 0,01	1,75 $\pm$ 0,26	1,04 $\pm$ 0,12
Während der Infusion	2,88 $\pm$ 1,06	2,06 $\pm$ 0,53	1,26 $\pm$ 0,54
Nach der Infusion	2,93 $\pm$ 0,83	2,32 $\pm$ 0,54	1,33 $\pm$ 0,54
Gesamt	2,91 $\pm$ 1,02	2,18 $\pm$ 0,58	1,29 $\pm$ 0,57



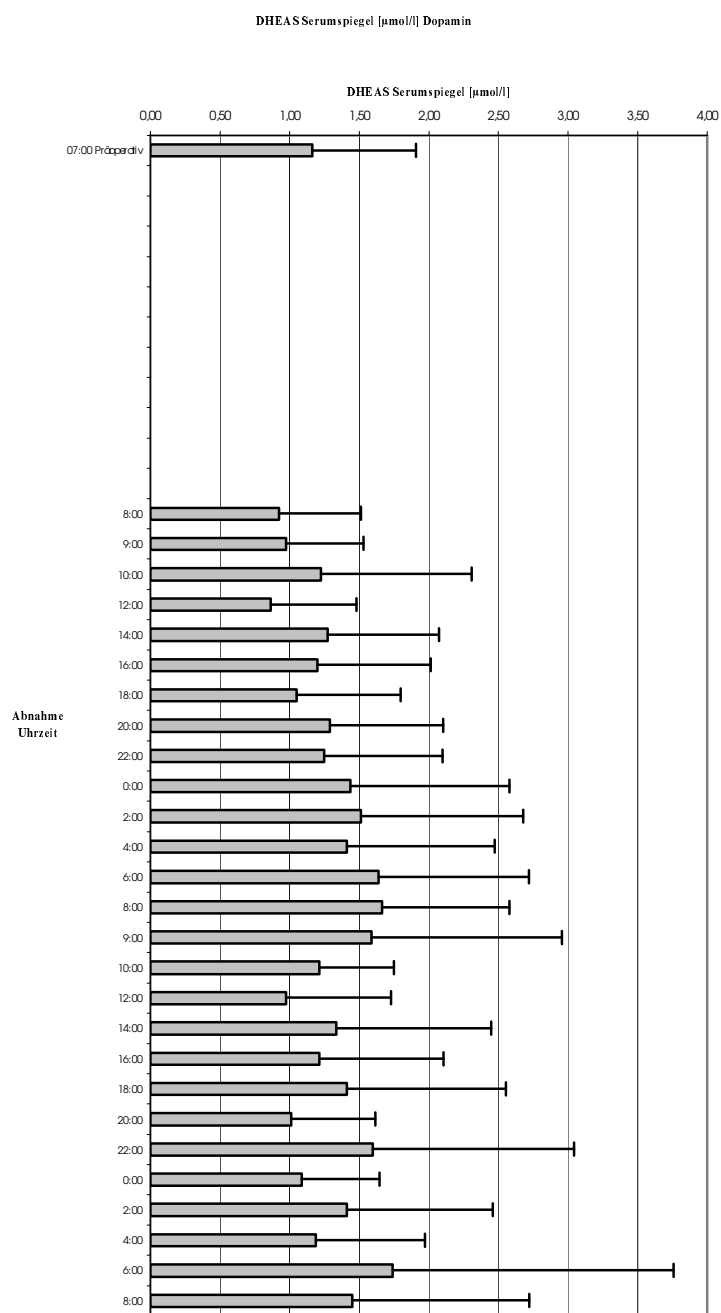
**Diagramm 1: DHEAS im Serum [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ]: Placebo-Gruppe  
(Mittelwerte + Standardabweichung)**



**Diagramm 2: DHEAS im Serum [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ]: Dopexamin-Gruppe (Mittelwerte + Standardabweichung)**



**Diagramm 3:** DHEAS im Serum [ $\mu\text{mol l}^{-1}$ ]: Dopamin-Gruppe  
(Mittelwerte + Standardabweichung)



Im Verlauf der DHEAS-Spiegel zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Gruppen (Diagramm 1, Diagramm 2, Diagramm 3).

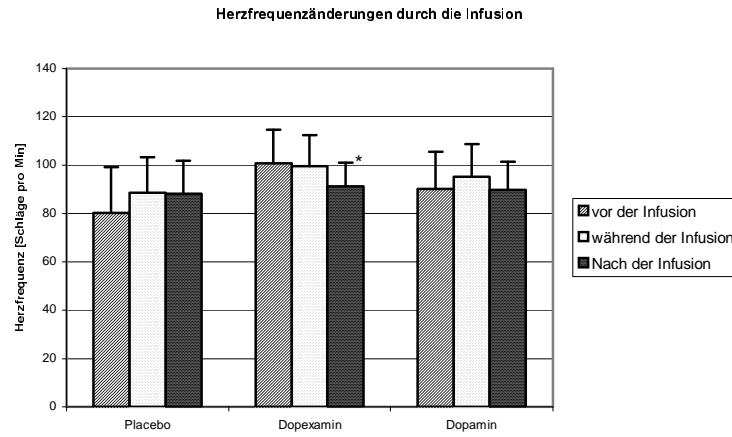
Im Mittel waren alle DHEAS-Serumspiegel der Dopamin-Gruppe niedriger als in den anderen Gruppen. Sie bleiben bei den meisten Patienten dieser Gruppe unter der von Orentreich festgelegten Altersnorm (Tabelle 5) (29).

**Tabelle 5:** altersadaptierte DHEAS – Serumspiegel für Männer, nach Orentreich (29)

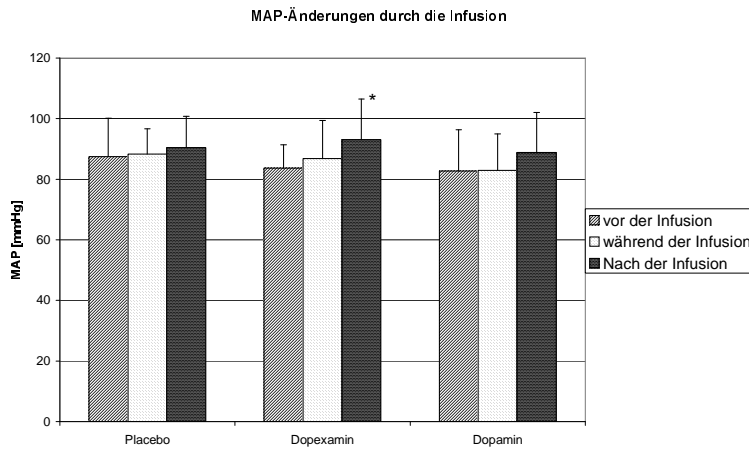
Alter in Jahren	Physiologischer DHEAS-Bereich bei Männern [ $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ]	Physiologischer DHEAS-Bereich bei Männern [ $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ]
15 – 39	1500 - 5500	4,09 - 14,99
40 – 49	1000 - 4000	2,72 - 10,90
50 – 59	600 - 3000	1,63 - 8,17
$\geq 60$	300 - 2000	0,82 - 5,45

Zur Abschätzung der Medikamentenwirkung wurden von der jeweiligen Gruppe die Mittelwerte der verschiedenen Variablen während und nach der Therapie verglichen. Es zeigten sich signifikante Änderungen in der Dopexamin-Gruppe: Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) stieg signifikant an ( $p < 0,05$ ) (Diagramm 5), die Herzfrequenz fiel signifikant ab ( $p < 0,05$ ) (Diagramm 4). Alle anderen hämodynamischen Parameter wiesen keine signifikanten Änderungen auf.

**Diagramm 4:** Herzfrequenz-Änderungen unter der Therapie (Mittelwert + Standardabweichung), \* =  $p < 0,05$  versus während der Infusion



**Diagramm 5:** Mittlerer Blutdruck-Änderungen unter der Therapie (Mittelwert + Standardabweichung), \* =  $p < 0,05$  versus während der Infusion



## **4 Diskussion**

### **4.1 *Perioperatives Management bei chirurgischen Hochrisikopatienten***

Abdominalchirurgische Eingriffe bei Hochrisikopatienten sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität belastet. Die Identifizierung und konsequente Behandlung dieser Patienten stellt eine besondere anästhesiologische und chirurgische Herausforderung dar. Um die Inzidenz perioperativer Komplikationen zu vermindern, sucht man seit ca. 1975 nach Parametern mit hoher prädiktiver Aussagekraft für den klinischen Verlauf. Shoemaker et al. und später Edwards et al. konnten nachweisen, dass die Hälfte der nichtüberlebenden operativen Patienten im Schock starben (2, 30). Als prädiktive Parameter eigneten sich vor allem kardiozirkulatorische Funktionsgrößen wie Sauerstoffangebot und -verbrauch, die hämodynamischen Parametern wie Blutdruck oder Herzfrequenz deutlich überlegen waren (3). Eine perioperative Therapie die sich an diesen Richtwerten orientierte, konnte die Mortalität um mehr als 2/3 senken (4). Es zeigte sich aber, dass physiologische Parameter, die bei Überlebenden von Hochrisiko-Operationen aus Erfahrungswerten gewonnen wurden, bessere Ergebnisse erzielten, als Zielparameter, die bei Gesunden zu erwarten sind (5). Gegenwärtig werden bei chirurgischen Hochrisikopatienten folgende Zielwerte empfohlen:

- 1.) Flüssigkeitssubstitution (kristalloide und kolloidale Infusionslösungen) bis zu einem pulmonalarteriellen Verschluss-

druck von 12-15 mmHg. Bei Patienten mit kardialer Dysfunktion können auch höhere Werte angemessen sein

- 2.) Hb von 10,0 – 11,0 g/dl (6,2 – 6,8 mmol/l)
- 3.) Dopexamin oder Dobutamin bei einem Herzindex  $< 2,5 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$
- 4.) Bei einem systolischen arteriellen Blutdruck  $< 80 \text{ mmHg}$  die Gabe von Katecholaminen mit Wirkung auf  $\alpha$ -Adrenozeptoren wie z.B. Noradrenalin oder Adrenalin
- 5.) Häufige Kontrollen von klinischen Zeichen der Minderperfusion, Messung von Herzzeitvolumen, gemischt-venöser Sättigung und Laktat (7)

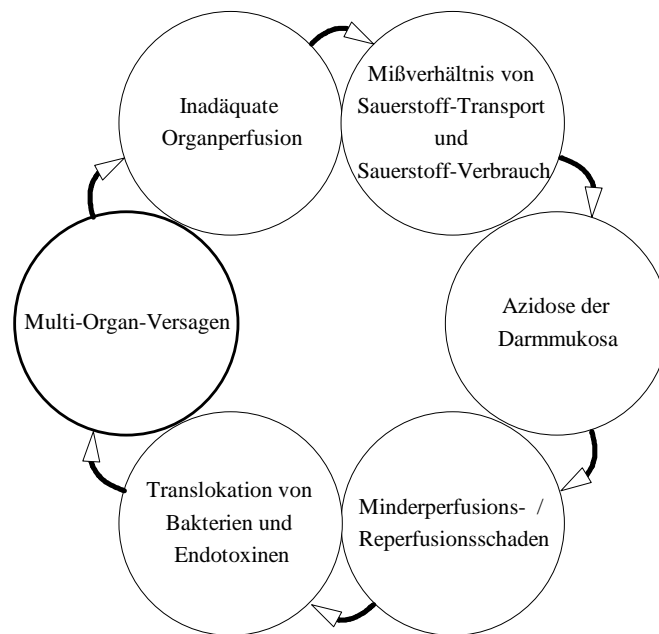
Des Weiteren wurde bei oligurischen oder anurischen Patienten niedrig dosiertes Dopamin zur Verbesserung der Nierenfunktion empfohlen (12).

Erst in den letzten Jahren stellte sich heraus, dass auch das Splanchnikusgebiet eine mögliche Komplikationsquelle bei chirurgischen Hochrisikopatienten darstellt. Bei einer mangelnden Versorgung mit Sauerstoff kann der Darm seine Barrierefunktion, als Schutz vor Bakterien und Endotoxinen nicht aufrecht erhalten (Abbildung 2) (31).

Eine weitere Entwicklung dieses Konzepts resultierte aus der Definition von präoperativen Parametern, die sich bei überlebenden chirurgischen Hochrisikopatienten signifikant von denen nicht-überlebender Patienten unterschieden. Dabei stellte sich heraus, dass Überlebende von vornherein höhere Werte für Her-

Herzindex,  $DO_2$  und  $VO_2$  aufwiesen (32). Die Hauptursache einer inadäquaten Sauerstoffaufnahme stellt die kapilläre Minderperfusion in verschiedenen Organsystemen dar, welche im protrahierten Verlauf zum Multi-Organ-Versagen und Tod führen kann (6).

**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Pathophysiologie des postoperativen Organversagens (nach Hachenberg (31))

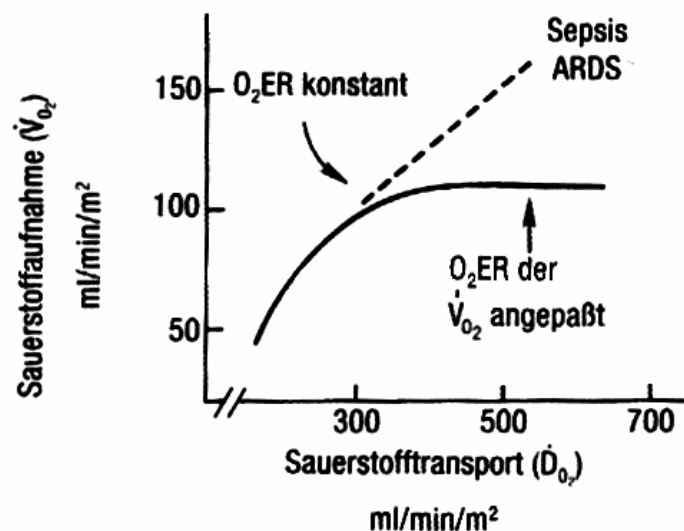


Ziel einer Therapie muss es folglich sein, eine Mangel durchblutung von lebenswichtigen Organen zu vermeiden. Experimentelle Untersuchungen wiesen unter speziellen Bedingungen (Anämie, Hypoxie) nach, dass  $VO_2$  nur ab einer gewissen Mindest durchblutung unabhängig von  $DO_2$  ist. Oberhalb dieses Grenzwertes kann die Sauerstoffausschöpfung noch gesteigert werden, um den Sauerstoffbedarf zu decken. Diese Mindestschwelle ist auch vom intravasalen Volumen abhängig. Im Tierexperiment



wurde an isolierten Darmsegmenten gezeigt, dass bei langsamer Senkung der Herzfrequenz ab einer Sauerstoff-Extraktionsrate von 69% die  $\dot{V}O_2$  vom Sauerstoffangebot  $\dot{D}O_2$  abhängig wurde (Abbildung 3). Die Tiere wiesen eine reflektorische Vasokonstriktion im hämorrhagischen Schock auf. Wurden dagegen durch Infusionstherapie die kardialen Füllungsdrücke und das zirkulierende Volumen aufrecht erhalten, konnte die Sauerstoff-extraktionsrate auf 45% absinken, bevor  $\dot{V}O_2$  von der Sauerstoffversorgung abhängig wurde (33).

**Abbildung 3:** Abhängigkeit von Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ) und Sauerstofftransport ( $\dot{D}O_2$ ) beim Gesunden (durchgezogene Linie) und beim Patienten im septischen Schock (gestrichelte Linie);  $O_2ER$ : Sauerstoffextraktionsrate (Nach Marino (34))



Bei hypovolämischen Patienten liegt der Mukosafluss als prozentualer Anteil des gesamten Darmblutflusses deutlich höher (>60%) als bei normovolämischen Patienten (ca. 40%). Dies beruht auf einer Vasokonstriktion im Bereich vornehmlich im Muskularisbereich (33). Klinische wie experimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Ausschüttung von Noradrenalin und

Adrenalin sowie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems für die Gefäßreaktion im Splanchnikusareal verantwortlich ist. Auch eine Volumensubstitution kann die Vasokonstriktion nicht vollständig aufheben. Wird bei nicht adäquater Infusionstherapie dieser physiologische Reflex durch die Gabe von Vasodilatoren aufgehoben, nimmt die Perfusion der Muskularis- zu Ungunsten der Mukosaareale zu. Die Therapie kritisch kranker Patienten umfasst daher eine adäquate Volumensubstitution in Verbindung mit vasodilatierenden und falls notwendig mit positiv inotropen Substanzen.

Zu diesen Wirkstoffen gehören auch Dopamin und Dopexamin, die durch Interaktion mit DA-Rezeptoren und  $\beta$ -Adrenozeptoren zu einer Vasodilatation führen. Sie werden vor allem bei Herzinsuffizienz, Schock und in der postoperativen Phase bei chirurgischen Hochrisikopatienten eingesetzt. Verschiedene Studien belegen, dass mit der Infusion von Dopamin und Dopexamin die Mortalität und die Komplikationsrate und somit die Länge des Aufenthalts auf einer Intensivstation und die perioperativen Kosten signifikant gesenkt werden können (35, 36). Die endokrinen Nebenwirkungen von Dopexamin sind jedoch nur unzureichend definiert (17).

#### ***4.2 Immunologische und endokrine Veränderungen nach chirurgischen Eingriffen***

Durch chirurgische Eingriffe kommt es zu einer Stressreaktion, die wesentlich von Art und Umfang der Operation bestimmt ist. Größere Baueingriffe sind charakterisiert durch eine gesteigerte Nebennierenfunktion, erhöhte Plasmaspiegel von Katechola-

minen und Glukokortikoiden, GH, Glukagon, ACTH, Prolaktin, ADH, Aldosteron und funktionell inaktivem rT3 (37, 38). Es kommt zu einem erniedrigten Insulinspiegel und damit zu einer verringerten Glukoseutilisation und zu erhöhten Blutzuckerspiegeln (38). Die Plasmakonzentrationen von DHEA und DHEAS fallen bei ausgedehnten Verletzung ab. Es wird vermutet, dass beispielsweise Verbrennungstraumen zu einer akuten Hemmung der adrenalen und testikulären C<sub>19</sub>-Steroid-Sekretion führen. Diese Wirkung kann auch noch nach der oberflächlichen Abheilung der Wunden andauern, der eigentliche pathophysiologische Mechanismus ist aber noch unbekannt (39). Bei Intensivpatienten kann man darüber hinaus auch einen signifikanten Abfall der Schilddrüsenhormone (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, fT<sub>4</sub>) im peripheren Blut feststellen. TSH scheint keine direkten Veränderungen durch den chirurgischen Eingriff zu erfahren, allerdings wird in der Literatur über die Veränderungen der Schilddrüsenhormone im operativen Stress noch kontrovers diskutiert. LH und FSH sind während einer Operation nicht betroffen, fallen aber in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff signifikant ab (38, 40).

Zu diesen endokrinen Änderungen kommen in der postoperativen Phase noch diverse metabolische Veränderungen. Die Blutzuckerspiegel sind typischerweise erhöht, während die Aminosäurespiegel im Blut abfallen. Die Proteinbiosynthese wird herunter reguliert. Dafür steigen die Serumkonzentrationen von Ketonkörpern, Laktat und Pyruvat an. Insgesamt weisen diese Parameter und eine negative Stickstoffbilanz auf eine katabole Stoffwechsellage des Organismus hin. Es zeigte sich, dass schwere und prolongierte katabole Reaktionen die Morbidität und Mortalität nach Operationen erhöhen (38).

Auch das Immunsystem wird durch größere Eingriffe stark beeinflusst. Erhöhte Cortisolspiegel und erniedrigte DHEA(S)-Spiegel können die Immunantwort und das Abwehrverhalten, gerade nach septischen Operationen, entscheidend beeinflussen. Tatsächlich wurde gezeigt, dass die Aktivität von natürlichen Killer Zellen (NK-Zellen) im posttraumatischen Stress deutlich abnimmt. Gleichzeitig stieg die absolute Anzahl der Leukozyten und Neutrophilen als Zeichen der unspezifischen, zellulären Abwehr. Die Anzahl der Lymphozyten, als Marker der humoralen Abwehr, fällt ebenfalls ab (41). Darüber hinaus verändern sich die Serumspiegel diverser Zytokine: Interleukin 2 (IL-2, T-Zellproliferation) fällt in der postoperativen Phase deutlich ab. IL-1 $\beta$  (T-Zellaktivierung), TNF- $\alpha$  (lokale Entzündung und Endothelaktivierung) und IL-6 (Wachstum und Proliferation von B- und T-Zellen, Proteinproduktion der Akut-Phase-Proteine) steigen an (42, 43). Diese Veränderungen werden nicht nur durch den Eingriff sondern auch durch die Wirkung verschiedener in der Anästhesie gebräuchlicher Medikament verursacht. Crozier et al. zeigten, dass eine i.v.-Anästhesie mit Propofol und Alfentanil die IL-6 und Cortisolantwort stärker hemmen als eine Anästhesie mit Isofluran und Stickoxydul (44). Andere Anästhetika hemmen Schlüsselenzyme der Steroidhormonsynthese, wie die Cholesterindesmolase (Etomidat, Propofol), die 11 $\beta$ -Hydroxylase (Etomidat, Thiopental) oder IL-1 $\beta$ -Synthese (Etomidat). Ketamin beeinflusst die Entzündungsreaktion, während Thiopental die Granulozytenfunktion hemmt (45).

Die operationsbedingte Störung dieser Regelmechanismen kann durch den Einsatz perfusionssteigernder Pharmaka weiter ver-

schlechtert werden, wenn diese direkten oder indirekten Einfluss auf die Funktion der Adenohypophyse nehmen.

### **4.3 Dopamin**

#### **4.3.1 Allgemeines**

Dopamin ist ein endogenes Katecholamin und ein Precursor von Noradrenalin und Adrenalin. Neben seiner Bedeutung als Transmitter in zentralnervösen Neuronen wird Dopamin vom Nebennierenmark ins Blut sezerniert. Hauptsächlich in der Leber wird es durch die Monoaminoxidase (MAO) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut (46).

#### **4.3.2 Wirkungen**

In kleinen Dosen ( $0,5-2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) wirkt Dopamin selektiv an  $\text{DA}_1$ -Rezeptoren der glatten Muskelzellen an den renalen und mesenterialen Blutgefäßen. Verschiedene Autoren belegen, dass Dopamin den Blutfluss im Splanchnikusgebiet erhöht (12, 47-49). In mittleren Dosen ( $2,5-5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) werden zusätzlich die  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens aktiviert, die für einen positiv inotropen und chronotropen Effekt von Dopamin verantwortlich sind. In hohen Dosen ( $>5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) entwickelt Dopamin zusätzlich  $\alpha$ -Aktivität sowohl auf direktem als auch auf indirektem Weg (Hemmung des  $\text{NA}_1$ -Uptakes (50)). Dopamin steigert den systolischen Blutdruck, ohne den diastolischen nennenswert zu senken, und senkt den systemischen Widerstand (SVR) (51).

**Tabelle 6:** Wirkung von Dopamin und Dopexamin auf verschiedene Rezeptoren (nach Meier-Hellmann (52))

Rezeptor	Dopexamin	Dopamin
DA <sub>1</sub>	++	++
DA <sub>2</sub>	+	++
α	-	+
β <sub>1</sub>	+	++
β <sub>2</sub>	+++	+

### 4.3.3 Nebenwirkungen

Bei der kontinuierlichen Infusion von Dopamin in niedriger bis mittlerer Dosis ( $0,5-5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) werden Serumkonzentrationen erreicht, die 100 - 250fach über den physiologischen Konzentrationen liegen. Daher sind endokrinologische Nebenwirkungen zu erwarten. Dopamin hemmt einerseits die Aldosteronsynthese, was zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und möglicherweise zu einer Nierenprotektion bei intensivmedizinischen Patienten führt (53). Dopamin hemmt die Insulinfreisetzung und erhöht den Blutzuckerspiegel (54, 55). Zentrale Nebenwirkungen sind wegen der Bluthirnschranke, die von exogenem Dopamin nicht passiert werden kann, ausgeschlossen. Der Hypophysenvorderlappen liegt mit seiner arteriellen Versorgung aber außerhalb dieser Bluthirnschranke. Mehrere Autoren haben eine Dopamin-induzierte HVL-Unterfunktion und eine Suppression der entsprechenden Hormone beschrieben (21, 56-63).

Neben diesen zum Teil erwünschten Nebenwirkungen kommt es bei der Therapie mit Dopamin auch zu systemischen Nebenwirkungen. Daher ist vor dem Einsatz von Dopamin die Indikation sorgfältig zu stellen. Greene und Smith beschrieben in einem Fall eine Gangrän der Extremitäten (16), die auf eine schlechte Perfusion der peripheren Gefäße zurückzuführen war. Daneben wurden Tachykardien, Herzrhythmusstörungen, Infarzierungen, Myokardischämien, Verminderung des hypoxischen Atemantriebs und ein erhöhter pulmonaler Rechts-Links-Shunt beschrieben (18).

Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass während der kontinuierlichen Dopamintherapie die Darmperfusion bis in kritische Bereiche vermindert werden kann. Dabei wurde festgestellt, dass Dopamin zwei verschiedene Rezeptoren aktiviert. Die einen lassen sich durch einen Dopaminantagonisten (Haloperidol) blockieren und verursachen eine Vasokonstriktion. Die Aktivierung der anderen Rezeptoren führt zu einer Vasodilatation. Dieser Effekt lässt sich durch einen  $\beta$ -Blocker (Propranolol) antagonisieren (64). Der Körper versucht bei einem Volumemangel durch eine Vasokonstriktion der muskularisversorgenden Gefäße zugunsten der mukosaversorgenden Gefäße die Mukosa zu schützen (33). Dieser Reflex könnte durch Dopamin ausgeschaltet werden. Tatsächlich belegen Studien, dass Dopamin zwar den Fluss in der A. mesenterica superior erhöht (65, 66), jedoch die Sauerstoffaufnahme, die Sauerstoffextraktion und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz im Splanchnikusgebiet absenkt (65). Dieser Effekt tritt wahrscheinlich durch eine Umverteilung des Blutstroms von der Mukosa zur Muskularis auf. Das mangelnde Sauerstoffangebots der Mukosa kann zum Auf-



heben der Barrierefunktion, Darmischämien und Nekrosen führen (31). Ob die Dopamintherapie einen tatsächlichen Nutzen für die Darmdurchblutung bringt, ist umstritten (67-69). Einige Autoren stellen sogar den gesamten Nutzen einer Dopamintherapie in Frage (66, 70, 71). Baldwin et al. fanden in einer Studie, dass eine ausreichende Volumensubstitution bei großen, elektiven Operationen ausreichend war (72).

Darüber hinaus wirkt Dopamin wahrscheinlich auch direkt am Immunsystem. Einerseits gibt es verschiedene Dopamin-Rezeptoren auf peripheren Leukozyten (73), andererseits beschreiben verschiedene Autoren eine Dopamin-induzierte Senkung der B- und T-Lymphozyten-Proliferation (62, 74). Allerdings schließen van den Berghe et al. eine endokrine und damit eventuell auch eine immunologische Dysfunktion durch die kritische Erkrankung selbst nicht aus (75). Die Nebenwirkungen von Dopamin auf den Hormonstatus und auf die Immunlage sind nicht eindeutig differenzierbar (17).

## **4.4 Dopexamin**

### **4.4.1 Allgemeines**

Dopexamin ist ein synthetisches Dopamin-Analogon, das sowohl dopaminerge als auch  $\beta$ -adrenerge, vasodilatatorische Rezeptoren aktiviert und einen positiv-inotropen Effekt hat (siehe Tabelle 6) (76). Es wird hauptsächlich zur Therapie einer Linksherzinsuffizienz, zur Steigerung des Herzzeitvolumens und zur Verbesserung der Nieren und Splanchnikusdurchblutung eingesetzt. Durch die Noradrenalin-Reuptake-Hemmung hat Dopexamin wie Dopamin einen indirekt sympathomimetischen Effekt (50).

### **4.4.2 Wirkungen**

Die kontinuierliche Infusion von Dopexamin hat komplexe Wirkungen zur Folge.

#### *1. Hämodynamik*

Dopexamin steigert die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen (HZV) durch Aktivierung von  $\beta_1$ -Rezeptoren. Über die Aktivierung von  $DA_1$ -Rezeptoren kommt es zu einem Abfall des systolischen und mittleren Blutdrucks, während der diastolische Blutdruck nahezu unverändert bleibt. Zusätzlich wird die Aktivität von Renin vermindert, was indirekt über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu einer weiteren  $DA_1$ -Rezeptor-vermittelten Blutdrucksenkung führt (77). Dopexamin erhöht den Herzindex ohne die Sauerstoffausschöpfung des Myokards zu erhöhen (78, 79). Im septischen Schock werden unter Dopexamininfusion das

HZV und der Portalvenenfluss aufrecht gehalten, während die generalisierte Vasodilatation den systemischen Widerstand senkt (80). Das Aufrechterhalten dieser Parameter sind für die Prognose eines Patienten im Schock entscheidend (s.o.).

## 2. *Splanchnikusgebiet*

Das Splanchnikusgebiet ist neben dem Herzkreislaufsystem, den Lungen und Nieren ebenfalls ein kritisches Organ bei intensivmedizinischer Patienten. Mit klinischen Methoden lässt sich die Perfusion von Magen-Darm-Trakt, Leber, Pankreas, Milz oder Nieren nicht permanent überwachen. Als einen indirekten Parameter der Magendurchblutung und möglicherweise der Mukosafunktion hat sich die Bestimmung des interstitiellen pH-Wertes ( $\text{pH}_i$ ) durchgesetzt. Der  $\text{pH}_i$  ist empfindlicher als hämodynamische Parameter, um eine Azidose oder Ischämie der Magenschleimhaut aufzudecken (81). Darüber hinaus ist er ein positiver Indikator für die Prognose, die Komplikationen und die Kosten bei der postoperativen Betreuung (82, 83).

Die Auswirkungen von Dopexamin auf den  $\text{pH}_i$  sind in der Literatur umstritten. Unterschiedliche Studien zeigen, dass der  $\text{pH}_i$  unter Dopexamin Therapie entweder ansteigt (10) oder sich nicht ändert (84-86). Es gab bisher jedoch keinen Anhalt für einen Abfall des  $\text{pH}_i$  wie unter Dopamin. Es zeigte sich in vivo ein lokaler Anstieg der Hämoglobinsauerstoffsättigung und der Hämoglobinkonzentration im septischen Schock (85, 87), nicht aber unter physiologischen Bedingungen (87). Auch in der Leber wurde unter adäquater Flüssigkeitssubstitution im hämorrhagi-

schen Schock eine Verbesserung der Sauerstoffsättigung festgestellt (88).

Die kontrollierte Beatmung mit positiv-endexpiratorischem Druck führt in Abhängigkeit vom Volumenstatus und intrathorakalen Druck zur Reduktion des mesenterialen Blutflusses. Unter der Therapie mit Dopexamin lässt sich dieser Effekt antagonisieren (89).

### 3. Nieren

Dopexamin erhöht das HZV und verbessert die Durchblutung der Niere. Es stimuliert DA<sub>1</sub>-Rezeptoren der Nierengefäße und bewirkt so eine zusätzliche Perfusionsverbesserung (90, 91). Darüber hinaus werden auch präsynaptische DA<sub>2</sub>-Rezeptoren aktiviert, was eine neurogene Abnahme der Vasokonstriktion bewirkt (92). Die Nierenfunktion kann so wahrscheinlich erhalten werden (93), sodass bei Intensivpatienten eine Hämodialyse unter adäquater inotroper Therapie und Volumengabe aufgeschoben oder vielleicht sogar vermieden werden kann (94). Allerdings ist bislang nicht in prospektiven, randomisierten klinischen Studien nachgewiesen, ob Dopamin oder Dopexamin ein akutes Nierenversagen verhindern (69). Levy et al. zeigten in einer Studie an 24 Patienten im Schock, dass Dopexamin keine Verbesserung der Nierenparameter bewirkte (95).

#### 4. Sonstige Wirkungen

Im Gegensatz zu Dopamin (18) bewirkt Dopexamin keinen erhöhten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt (96). Dieser Effekt kann einerseits darauf zurückgeführt werden, dass Dopexamin eine erhöhte Lungenperfusion durch ein erhöhtes HZV bewirkt, wobei die gemischt-venöse Sauerstoffkonzentration nicht abnimmt. Andererseits wird die pulmonale Zirkulation durch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenozeptoren geregelt, wobei sowohl funktionell als auch quantitativ die  $\alpha$ -Adrenozeptoren überwiegen (97). Dopexamin hat aber keine  $\alpha$ -Aktivität und beeinflusst somit auch nur gering die Shuntfraktion in der Lunge.

Dopexamin hat wahrscheinlich immunmodulierende Eigenschaften. Jacinto et al. wiesen in tierexperimentellen Untersuchungen nach, dass Dopexamin die Wirkung freier Sauerstoffradikale und damit die Mortalität günstig beeinflusste (98). Eine prospektive, randomisierte klinische Studie zum Einfluss einer Steigerung des  $DO_2$  auf die perioperative Morbidität und Mortalität konnte zeigen, dass in der Dopexamin-behandelten Gruppe nicht nur eine signifikant niedrigere Mortalität (3 % vs. 17 % in der Kontrollgruppe) auftrat. Auch infektiöse Komplikationen waren deutlich seltener im Vergleich zu Placebo und zur Behandlung mit Adrenalin, obwohl in letzterer Gruppe die  $DO_2$  genauso hoch lag wie unter Dopexamintherapie. Allerdings führt Adrenalin mit seiner Vasokonstriktion zu Mikrozirkulationsstörungen, die ebenfalls eine mögliche Ursache von Wundinfektionen und -heilungsstörungen sein können. Diese Daten weisen darauf hin, dass Dopexamin außer einer gefäßerweiternden und

positiv inotropen Wirkung auch günstige Effekte auf das Immunsystem hat (36).

#### ***4.5 Vergleich zwischen Katecholaminen***

Im direkten Vergleich mit Dobutamin zeigte Dopexamin eine vermehrte Harnausscheidung, eine bessere Hämodynamik (99), ein größeres Sauerstoffangebot am Herzen (100) und eine verbesserte Skelettmuskel- und Darmdurchblutung (101). Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass Dopexamin im Schock mit ANV sowohl Dopamin als auch Dobutamin überlegen ist (102). Die meisten Studien zeigten eine verbesserte Mukosaperfusion unter der Therapie mit Dopexamin oder Dobutamin. Unter Infusion von Noradrenalin oder Dopamin trat eine verschlechterte Durchblutung des Darms auf, Noradrenalin senkte im Gegensatz zu Dopamin sogar den mesenterialen Blutfluss (66). Eine initiale Vasokonstriktion bleibt bei der Therapie mit Dopexamin im Gegensatz zur Dopamintherapie weitgehend aus (103). Verschiedene Autoren zeigen, dass Dopexamin mehr positive Effekte auf die Darmdurchblutung hat als Dopamin (69, 91, 104). Es wird vermutet, dass durch einen antiinflammatorischen Effekt die Darmmukosa speziell durch Dopexamin geschützt wird (35, 105). Dem gegenüber zeigen verschiedene Studien, dass die Leberperfusion und Leberfunktion sowohl unter Dopamin als auch unter Dopexamin ohne Unterschied verbessert wurden (106, 107).

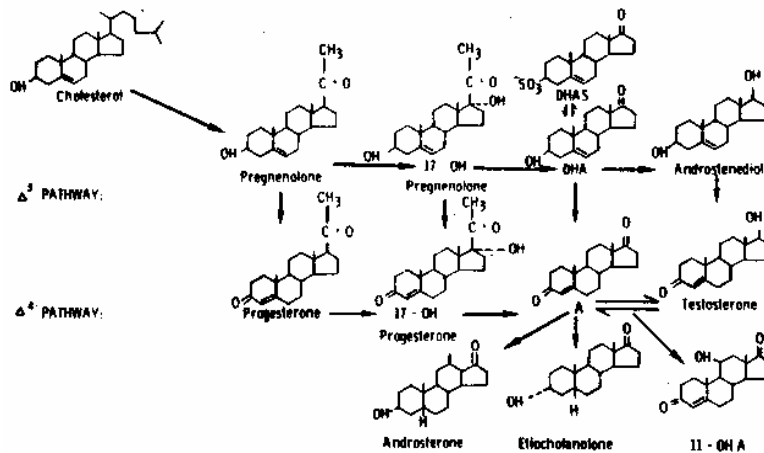
## 4.6 *Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)*

### 4.6.1 Allgemeines

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) ist ein  $\Delta_5$ -Steroid und ist das von der Nebenniere quantitativ am meisten sezernierte Hormon (14, 22). Es handelt sich um ein schwaches Androgen mit einer Halbwertszeit von 8-11 Stunden, das in der Peripherie durch eine Sulfatase und eine Sulfokinase mit Dehydroepiandrosteron (DHEA) im Gleichgewicht steht (14, 108). Der physiologische Serumspiegel ist bei Männern höher als bei Frauen (22). Nikotin und Alkohol erhöhen (109), Adipositas erniedrigt den DHEAS-Spiegel (109, 110). Während der intrauterinen Entwicklung liegt bei Feten der DHEAS-Spiegel im Serum höher als in der Kindheit. Während dieser Zeit sinkt der Spiegel für ca. 5 Jahre in Bereiche, in denen er nicht mehr messbar ist. Danach steigt er bis zu seinem Maximum in die zweite Lebensdekade an (111). Anschließend sinkt der Serumspiegel permanent bis zu einem Wert von ungefähr 5% des Maximums ab (29, 112).

Die Abnahme des DHEAS-Serumspiegels im Alter musste in dieser Studie bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden, da alle Daten in ihrem Verlauf, also während und nach der Arzneimittelgabe, miteinander in einem Test für verbundene Stichproben verglichen worden sind.

**Abbildung 4:** Stoffwechselschema DHEAS nach Parker et al. (113)



#### 4.6.2 Stoffwechsel

Die Sekretionsmechanismen sind noch nicht vollständig geklärt (108, 114). Nach einer Arbeit von Higuchi et al. bewirkt ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) den initialen Sekretionsstimulus, der durch Anwesenheit von Prolaktin (PRL) potenziert wird (115). Diskutiert werden auch die Bedeutung von Östrogen (116), Cortisoldiffusion (111), Prolaktin (14, 117, 118) und verschiedenen anderen Hormonen, eventuell auch einer noch nicht isolierte Substanz, die eine Wirkung auf die Sekretion der Nebennieren-Hormone haben (113). Eine Hyperinsulinämie führt ebenfalls zu einem Abfall der DHEAS- und DHEA-Konzentration (119).

Auch die Kombination von PRL und der Aktivierung der 17,20-Desmolase (120), oder der Inaktivierung der von  $3\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase/ $\Delta^{4,5}$ -Isomerase (HSD) (115) wurden in Betracht gezogen. Die 17,20-Desmolase synthetisiert



DHEA aus 17-Hydroxy-Pregnenolon, die HSD ist das Enzym, das DHEA zu Androstendion, aber auch 17-Hydroxy-Pregnenolon zu 17-Hydroxy-Progesteron abbaut (108). DHEAS und DHEA stehen im Gleichgewicht durch die Enzymaktivität der Sulfokinase bzw. Sulfatase. DHEA kann auch zu Androstendiol abgebaut werden.

Bei kritisch Kranken sind die DHEAS-Serumspiegel erniedrigt (121, 122).

#### **4.6.3 Wirkungen**

Die Wirkungen von DHEAS sind noch nicht genau bekannt. Es wurde vermutet, dass es sich bei DHEAS um ein reines, inaktives Vorläuferhormon des DHEA (siehe unten) handelt. Oertel et al. stellten aber schon 1972 fest, dass Steroidhormone, auch DHEAS, die Aktivität der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase hemmen (123). Wolkowitz et al. bewiesen, dass die orale Gabe von DHEA oder DHEAS den Score der meisten Depressionstest signifikant anhoben (124). Bei Frauen stellten Morales et al. einen Anstieg der Androgene auf das doppelte der Ausgangswerte und einen leichten Abfall der high density lipoproteins (HDL) fest. In der gleichen Studie wurden keine Veränderungen des prozentualen Körperfetts, der Insulinsensitivität, des Östrogens oder der Libido bewiesen. Allein ein Anstieg des insulinlike-growth-factor (IGF) und eine Verbesserung der psychischen und physischen Wohlbefindens gaben die Probanden an (125).

DHEAS ist ein potenter Immunmodulator. Änderungen des Serumspiegels bei kritisch Kranken könnten negative Konsequenzen auf den Krankheitsverlauf haben. 1985 zeigten Parker et al.,

dass bei kritisch Kranken der Serum-Cortisol-Spiegel ansteigt mit einem gleichzeitigen Abfall von DHEA und DHEAS (122). Acht Jahre später wurde der positive Effekt einer DHEAS-Substitutionstherapie im Alter bewiesen: Zusätzlich zugeführtes DHEAS bewirkt eine Senkung des im Alter physiologisch ansteigende Interleukin-6. Dadurch werden Alterserscheinungen wie ein chronisch erhöhter Serumspiegel an Akut-Phase-Proteinen, eine erhöhte B-Zell-Aktivität und eine vermehrte Auto-Antikörper-Bildung vermieden (126).

Araneo et al. bewiesen eine verbesserte Immunantwort gegenüber Influenza-Impfstoffe durch die gleichzeitige Gabe von DHEAS, dies ließ sich aber nicht bei Impfungen mit einem Tetanus-Toxoid wiederholen (127). Diese Beobachtung werden auch durch die Untersuchungen der Forschergruppe um Rook unterstützt, die zeigen konnten, dass DHEA die Aktivität von  $T_{H1}$ -Lymphozyten fördert (128). Dieses Phänomen lässt sich folgendermaßen erklären:  $T_{H1}$ -Lymphozyten sind für die Aktivierung von Makrophagen zuständig, die ihrerseits intrazelluläre Parasiten (wie z.B. Orthomyxoviren) abtöten (129). Die B-Lymphozyten-aktivierenden  $T_{H2}$ -Lymphozyten werden durch DHEA negativ beeinflusst (130), so dass keine vermehrte Antikörperproduktion (z.B. gegen Tetanus-Toxoid) stattfindet (129). Das setzt aber voraus, dass der Körper DHEAS in DHEA umgewandelt hat.

Ein potentieller pharmakologischer Eingriff in dieses System, vor allem bei immungeschwächten Patienten, wie zum Beispiel kritisch Kranken, könnte Auswirkungen auf die Genesung des Patienten haben.

## 4.7 *Dehydroepiandrosteron (DHEA)*

### 4.7.1 Wirkungen

Die beiden Steroidhormone DHEAS und DHEA können durch zwei Enzyme (Sulfokinase und Sulfatase) in einander umgewandelt werden.

DHEA ist ein potenter Immunmodulator (75), dessen Konzentration genauso wie bei DHEAS im Alter absinkt (131). DHEA oder seine Metaboliten regulieren den Immunschutz bei bakteriellen und viralen Infektionen. Loria et al. führen das bei den bakteriellen Infektionen auf eine Interaktion zwischen DHEA und dem alternativen Weg der Komplementaktivierung oder einer direkten Interaktion von DHEA mit den bakteriellen Enterotoxinen zurück (132). DHEA erhöht die Produktion von Interleukin-2 (IL-2) (25) durch Aktivierung von intrazellulären Rezeptoren in CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, nicht aber in CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten (23, 24). IL-2 bewirkt eine Proliferation der T-Zellen (129). DHEA, aber nicht DHEAS, erhöht ebenfalls die Serumspiegel von Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (25), welches einerseits Makrophagen aktiviert andererseits die Expression der Haupt-Histokompatibilitätskomplexe (MHC) fördert (129). Diese Kaskade an immunologischen Reaktionen aktiviert vor allem T<sub>H1</sub>-Lymphozyten, die ihrerseits auch die Makrophagen aktivieren. Makrophagen spielen die zentrale Rolle bei der Bekämpfung intrazellulärer Parasiten (z.B. Viren). Daher decken sich die Beobachtungen von Loria (132) und Araneo (127), welche eine

verbesserte Immunantwort durch DHEAS bei Influenzaimpfungen festgestellt hatte.

Des Weiteren stellten verschiedene Autoren fest, dass DHEA und andere Androgene den immunsuppressiven Effekt von Dexamethason und anderen Glukokortikoiden antagonisieren können (26, 128, 130). Dies bedeutet eine weitere Stärkung der Abwehrlage der Patienten.

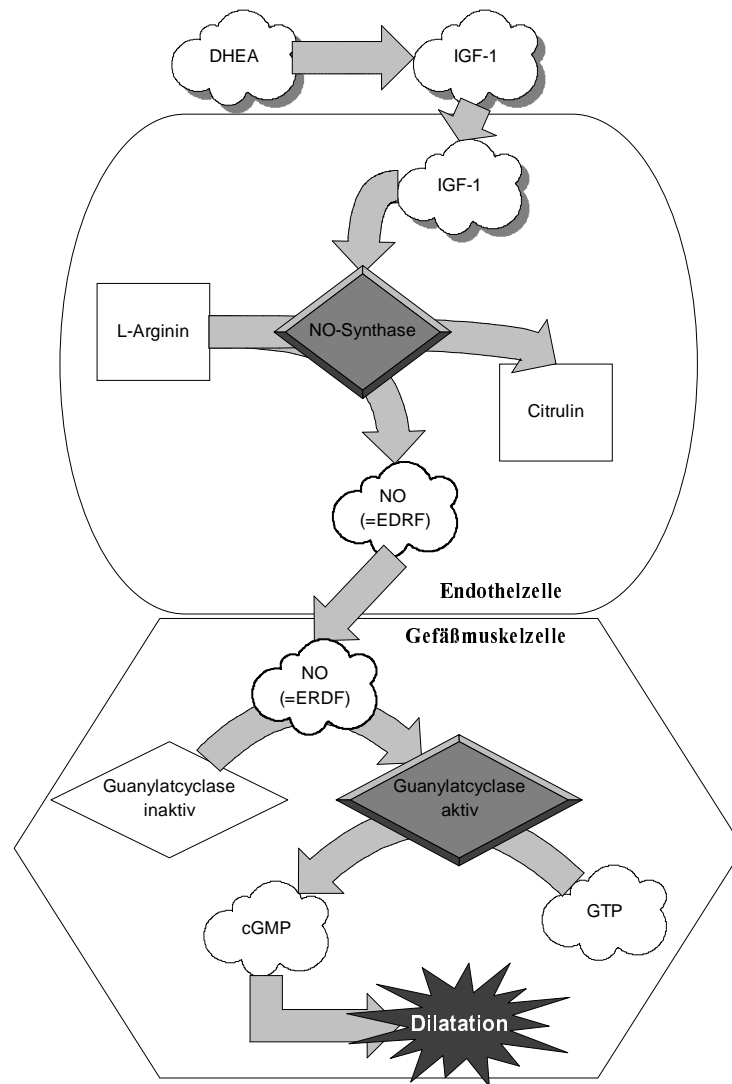
Abraham et al. wiesen nach, dass Stress und Trauma die Anzahl der  $T_{H1}$ -Lymphozyten senkt (133, 134). Sie führten dies auf eine Abnahme von IL-2 und IFN- $\gamma$  zurück. Auch die Serumspiegel von DHEA und DHEAS fallen bei Verbrennungstrauma signifikant ab (39). Gleichzeitig nimmt die Anzahl der  $T_{H2}$ -Zellen im Blut durch IL-4 und IL-10 zu (134). Dies führt zu einer vermehrten Infektanfälligkeit, die durch Gabe von DHEA korrigiert werden kann (126, 135-137). DHEAS wird, nach van den Berghe, durch Dopamin supprimiert (14). Dabei könnte auch posttraumatischer Stress für eine vermehrte Sekretion von endogenem Dopamin verantwortlich sein, welches seinerseits eine Abnahme von DHEAS im Serum bewirkt (14). Dies würde einen Substratmangel an der Sulfatase bedeuten, so dass es zu einem reaktiven DHEA-Mangel im Serum kommt (128). Die Gabe von exogenem Dopamin in der intensivmedizinischen Betreuung könnte einen zusätzlichen Effekt auf die T-Zell-Dysfunktion haben (14).

Neben diesen für die postoperative Betreuung zentralen Funktionen von DHEA zeigt es noch verschiedene Langzeitwirkungen:

Dehydroepiandrosteron schützt den Körper in vielerlei Hinsicht. Als schwaches Androgen (75) hat es einen protektiven Effekt gegenüber vielen Alterskrankheiten, wie Adipositas, Hyperlipidämie (138) und Diabetes mellitus Typ 2 (119, 138). Jakubowitz et al. zeigten, dass orales DHEA die Konzentrationen von DHEAS und IGF-1 im Serum erhöht und den Blutzucker- und Insulinspiegel senkt (139). IGF-1 seinerseits stimuliert die NO-Synthese in Endothelzellen (140). NO aktiviert die Guanylatcyc-lase, die über einen intrazellulären Anstieg von zyklischem Guanosin-Mono-Phosphat (cGMP), eine Gefäßdilatation bewirkt (siehe Abbildung 5) (139).

MacEwen et al. bewiesen, dass DHEA aortale Plaques kleiner werden ließ (138). DHEA schützt vor Arteriosklerose (119) durch Hemmung der Thrombozytenaggregation (141). Chasalow sah in DHEA ein endogen vorkommendes Digitalis (142).

**Abbildung 5:** Mechanismus der Gefäßdilataion



Robel et al. zeigten darüber hinaus, dass DHEA auch im Zentralnervensystem als exzitatorisches, antiaggressives Neurosteroid vorkommt (143).

Durch nichtkompetitive Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (144) kommt es in den Zellen zu einem vermin-

deren Gehalt von NADPH + H<sup>+</sup>. Dies hemmt die Zellproliferation (145). Es zeigte sich in verschiedenen Studien, dass DHEA vor Karzinomen schützt (145-147).

## ***4.8 Hämodynamische und endokrinologische Wirkungen von Dopamin und Dopexamin bei chirurgischen Hochrisikopatienten***

### **4.8.1 DHEAS**

Die von uns erhobenen Daten ergeben keine signifikante Senkung der Serum DHEAS-Spiegel während des Untersuchungszeitraums. Der Vergleich der Serumspiegel während und nach der Infusion zeigt die reine Arzneimittelwirkung. Fehlerquellen, wie das Absinken der Serumspiegel im Alter und die individuelle Streuung, wurden durch die intraindividuelle Differenzbildung der Parameter ausgeschlossen. Der Vergleich unter den Gruppen, sowohl über die ganze Zeit, als auch über die separat betrachteten Zeiten während und nach der Infusion, war mit einem systematischen Fehler behaftet. Bei 15 von 16 Baseline-Spiegeln von DHEAS in der Dopamin-Gruppe (also die zwei bei jedem Patienten vor der Infusionstherapie abgenommenen Serumproben) lag nur ein Wert bei einem Patienten in der Altersnorm. Alle anderen Werte in dieser Gruppe lagen von vornherein unter der Altersnorm. Dies könnte auch zu einer Beeinflussung der Ergebnisse beitragen, da ein Spiegel, der schon vor der Untersuchung unterhalb der Normgrenzen liegt, nicht viel weiter in pathologische Bereiche absinken wird. Weitere Fehlerursachen könnten einerseits die Halbwertszeit von DHEAS sein, da sich eine signifikante Änderung erst nach 4 Halbwertszeiten bemerkbar macht. Da DHEAS aber eine Halbwertszeit von ca. 8 Stunden hat, würden sich Änderungen erst nach ca. 32 Stunden einstellen. Der in vorliegender Studie ge-



wählte Untersuchungszeitraum orientierte sich an klinischen Studien von Van den Berghe et al., die bereits innerhalb von 24 Stunden bei vergleichbarer Dosierung des Dopamins ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) signifikante Veränderungen der DHEAS-Konzentrationen im Plasma nachwiesen (14).

#### **4.8.2 Hämodynamik**

Die erhobenen Daten zeigen einen signifikanten Abfall der Herzfrequenz und einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Dopexamin-Gruppe. Diese Parameter änderten sich in der Dopamin- und der Placebo-Gruppe nicht signifikant. Es zeigte sich allerdings auch in der Dopamin-Gruppe dieselbe Tendenz, während sich in der Placebo-Gruppe diese Parameter kaum änderten. Zentraler Venendruck und Sauerstoffsättigung blieben in allen Gruppen praktisch unverändert.

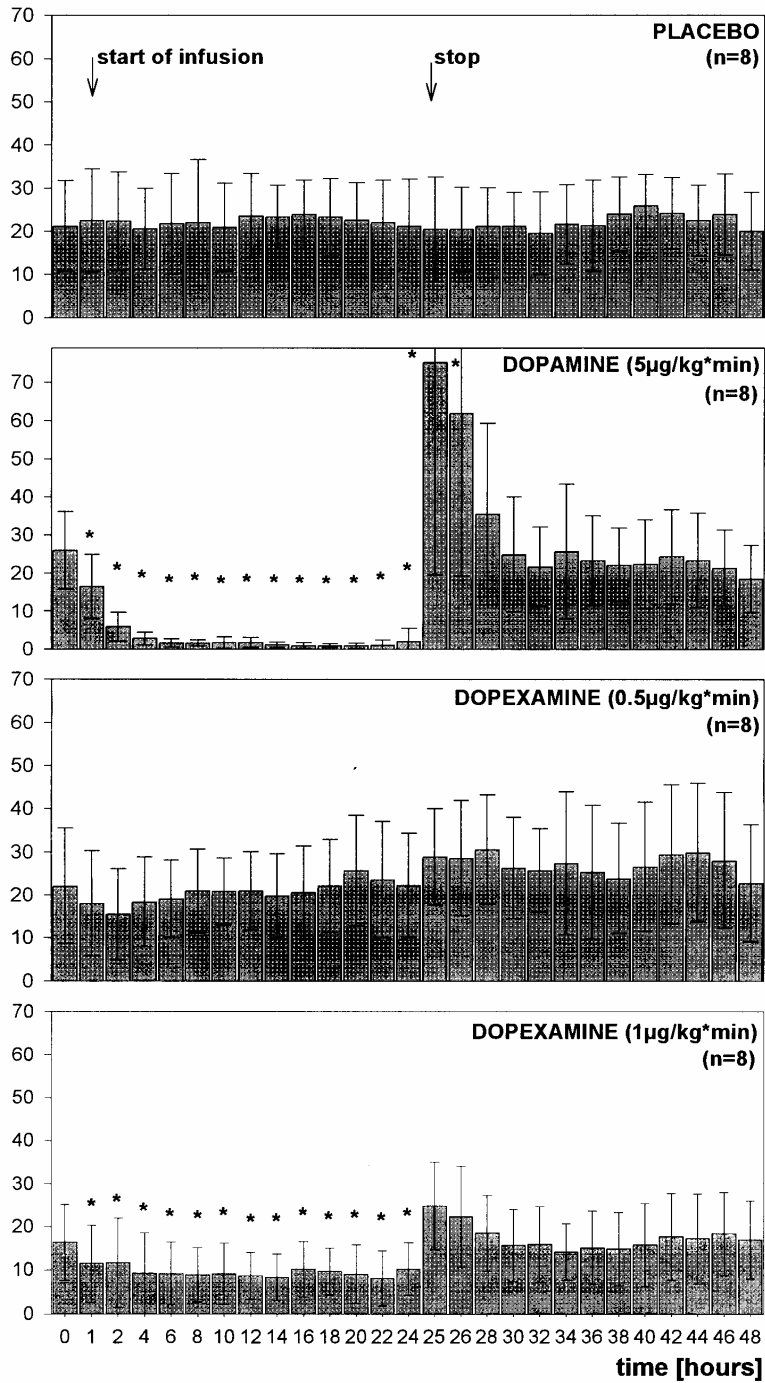
Bei intensivmedizinischen Patienten wird generell ein MAP von  $>90$  mmHg mit einem Blutdruck von 120/80 mmHg empfohlen (4). Hier erfordert die Therapie mit Dopexamin eine kontinuierliche, arterielle Kreislaufüberwachung, um einen zu niedrigen Blutdruck zu verhindern. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass bei der Therapie mit Katecholaminen auf eine adäquate Volumensubstitution besonders zu achten ist. In vorliegender Studie wurde die Infusionstherapie anhand des CVP kontrolliert und damit der Volumenstatus im Normbereich gehalten.

### **4.8.3 Endokrine Wirkungen von Dopamin und Dopexamin**

Dopamin als Medikament bei kritisch Kranken ist in den letzten Jahren zunehmend in die Kritik geraten: Einerseits die Verschlechterung der Splanchnikusdurchblutung (86, 148), andererseits die endokrinen Nebenwirkungen (14, 17, 21, 57, 72, 75, 149, 150) bewirkten die Suche nach Alternativen. Gerade die Hormone Prolaktin (Abbildung 6) und TSH (Abbildung 7) wurden von Dopamin supprimiert. Van den Berghe vermutete auch Auswirkungen auf die DHEAS-Sekretion und damit auf das Immunsystem. Diese Studie kann diese Vermutung nicht bestätigen. Es zeigten sich in keiner Gruppe signifikanten Änderungen im DHEAS-Spiegel, eher sogar einen tendenziellen Anstieg des Hormons im Serum, v.a. in der Dopexamin-Gruppe.

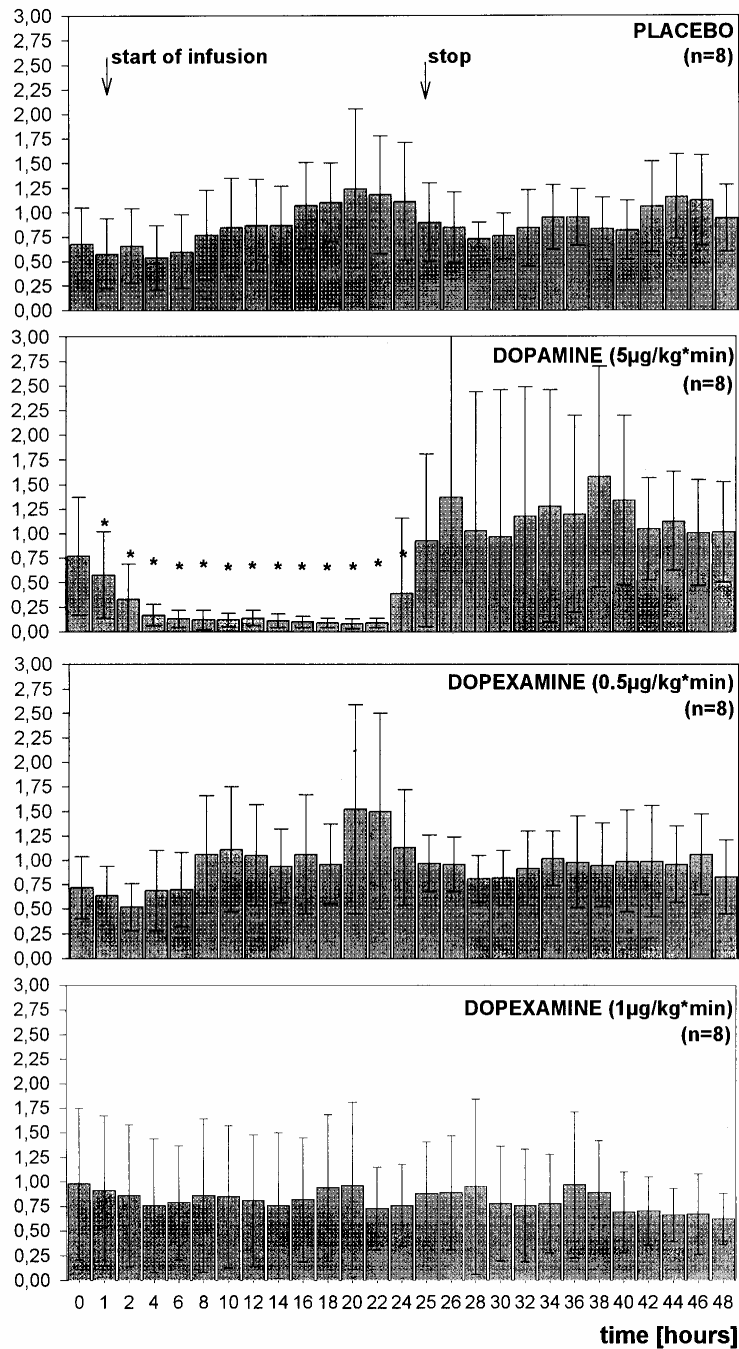
**Abbildung 6:** Änderungen des Serumprolaktins während der Medikation mit den Prüfsubstanzen und Dopexamin in der Dosierung  $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

**Mean values of serum prolactin [ng/ml], +/-SEM  
(\*=p<0.05 vs. placebo)**



**Abbildung 7:** Änderungen des Serum TSH während der Medikation mit den Prüfsubstanzen und Dopexamin in der Dosierung  $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Mean values of serum TSH +/-SEM  
 (\*= $p<0.05$  vs. placebo)



Es kann also davon ausgegangen werden, dass die postoperative Therapie mit Dopamin oder Dopexamin (in der Dosierung  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) keine negativen Effekte auf die Sekretion von DHEAS hat. Dies könnte bedeuten, dass die Immunlage der Patienten sich verbessert und unter Umständen zu einer schnelleren Heilung, einem kürzeren intensivmedizinischen Aufenthalt und zu einer Senkung der Kosten führt (1).

#### **4.9 Methodische Aspekte**

Zur Zeit liegen keine Daten über die endokrinen Wirkungen von Dopexamin vor. Um einen Vergleich zwischen den endokrinen Wirkungen von Dopamin und Dopexamin zu ermöglichen, wurden in vorliegender Studie äquipotente Dosierungen von Dopamin und Dopexamin gewählt. In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei operativen Hochrisikopatienten in der postoperativen Phase eine Steigerung des HZV um 30% sowohl mit Dopamin ( $4,9 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) als auch mit Dopexamin ( $0,7 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) erreicht wurde (Schilling T et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Diese Dosierungen entsprechen gut den eingesetzten Wirkstoffmengen in vorliegender Untersuchung. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in verschiedenen klinischen Studien die Anwendung von Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) zur Verbesserung des operativen Ergebnisses empfohlen wurde.

Allerdings zeigten MacGregor et al., dass es interindividuelle Unterschiede trotz fester, körperrgewichtbezogener Dosierungen bei der Verteilung und/oder dem Metabolismus von Dopamin gibt (151).

In künftigen Untersuchungen müsste daher die individuelle Reaktion der Probanden in die Höhe der Dosierung mit einfließen. Als Zielgrößen könnten zum Beispiel das HZV, das  $DO_2$  oder der  $pH_i$  fungieren. Dabei stellt sich aber die Schwierigkeit, dass diese Zielgrößen sich durch unterschiedliche Parameteränderungen beeinflussen lassen. Zum Beispiel könnte das HZV durch Katecholamine oder durch Volumengabe beeinflusst werden. Unter Umständen wäre auch ein Enzym polymorphismus oder eine unterschiedlich starke Expression von Rezeptoren ein Problem, adäquate Zielgrößen definieren zu können. Auch die altersabhängige physiologische Serumkonzentration sollte in einer solchen Studie berücksichtigt werden. Unter dieser isoeffektiven Therapie könnten dann differenziertere Aussagen über die Interaktion von Dopexamin und DHEAS gemacht werden.

Des Weiteren muss man in Betracht ziehen, dass die in der Literaturübersicht dargestellten Probleme in der Immunabwehr überwiegend bei Patienten in kritischer Erkrankung gewonnen worden sind, das untersuchte Patientengut aber ausschließlich aus Patienten im postoperativen Stress bestand.

#### **4.10 Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Therapie mit Dopamin in der Dosierung von  $5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  oder Dopexamin in der Dosierung von  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  sich nicht negativ auf den DHEAS – Haushalt auswirkt. Wenn man von einer Beziehung zwischen den DHEAS-Konzentrationen im Plasma und immunologischen Funktionen ausgeht, gibt es zur Zeit keinen Hinweis darauf, dass Dopamin oder Dopexamin in den untersuchten Dosierungen im Hinblick auf die immunologische Funktion nicht im postoperativen Management einsetzen werden können.

Unter der Therapie mit Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) zeigte sich eine signifikante Herzfrequenzsteigerung, die aber klinisch nicht bedeutsam war. Gleichzeitig senkte Dopexamin den MAP signifikant. Beides sind Nebenwirkungen, die ein sorgfältiges Monitoring erfordern, nicht aber gegen den Einsatz von Dopexamin bei entsprechender Indikation sprechen.

Während der Studie zeigte sich, dass beim Einsatz der Prüfsubstanzen eine adäquate Volumensubstitution unbedingt erforderlich ist.

#### ***4.11 Aussicht***

Die Studie zeigt, dass eine Therapie mit Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) oder mit Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) keine Nebenwirkungen auf den DHEAS – Haushalt hat. Um eine möglichst effektive, am Patienten orientierte Therapie mit Katecholaminen zu ermöglichen und gleichzeitig das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu minimieren, muss man in einer weiteren Studie versuchen, die Dosierung an die jeweilige Wirkung anzupassen. In der vorliegenden Studie wurde mit festen Dosierungen gearbeitet, weil man bisher zu wenig Erfahrung mit der perioperativen Gabe von Dopexamin hatte. Ein möglicher Parameter zur Steuerung der Katecholamindosierung wäre zum Beispiel die Auswurfleistung des Herzens oder der  $\text{pH}_i$ .



## 5 Thesen

- 1.) Weder Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) noch Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) haben Einfluss auf den zentralvenösen Druck (CVP) oder die Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ).
- 2.) Dopexamin erhöht im Gegensatz zu Dopamin signifikant die Herzfrequenz. Diese bleibt jedoch unter einem Wert von 150 Schlägen pro Minute.
- 3.) Dopexamin senkt im Gegensatz zu Dopamin den mittleren arteriellen Blutdruck signifikant. Regelmäßige Blutdruckkontrollen sind bei chirurgischen Hochrisikopatienten notwendig, um eine Hypotension zu vermeiden.
- 4.) Die Therapie mit Katecholaminen erfordert zu jeder Zeit eine adäquate Volumensubstitution.
- 5.) Weder Dopexamin ( $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) noch Dopamin ( $5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) haben Auswirkungen auf den DHEAS Spiegel.
- 6.) Dopamin oder Dopexamin können bei chirurgischen Hochrisikopatienten zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion eingesetzt werden. Dopexamin wäre, wegen seiner besseren Eigenschaften auf die Mukosaperfusion, der Vorzug zu geben.

## 6 Literatur

1. Guest JF, Boyd O, Hart WM, Grounds RM, Bennett ED. A cost analysis of a treatment policy of a deliberate perioperative increase in oxygen delivery in high risk surgical patients. *Intensive Care Med* 1997;23(1):85-90.
2. Shoemaker WC. Cardiorespiratory patterns of surviving and nonsurviving postoperative patients. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134(5):810-4.
3. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg* 1973;106(5):630-6.
4. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982;10(6):398-403.
5. Shoemaker WC, Appel P, Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg* 1983;146(1):43-50.
6. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988;16(11):1117-20.

7. Martin CM, Sibbald W. Oxygen delivery in critically ill patients. *Current opinion in critical care* 1996;2:386-90.
8. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72(1):153-84.
9. D'Orio V, el Allaf D, Juchmes J, Marcelle R. The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim* 1984;92(4):S11-20.
10. Smithies M, Yee TH, Jackson L, Beale R, Bihari D. Protecting the gut and the liver in the critically ill: effects of dopexamine. *Crit Care Med* 1994;22(5):789-95.
11. Dasta JF, Kirby MG. Pharmacology and therapeutic use of low-dose dopamine. *Pharmacotherapy* 1986;6(6):304-10.
12. Goldberg LI. Dopamine--clinical uses of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974;291(14):707-10.
13. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972;24(1):1-29.
14. Van den Berghe G, de Zegher F, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(4):457-63.
15. Golbranson FL, Lurie L, Vance RM, Vandell RF. Multiple extremity amputations in hypotensive patients treated with dopamine. *JAMA* 1980;243(11):1145-6.

16. Greene SI, Smith JW. Letter: Dopamine gangrene. *N Engl J Med* 1976;294(2):114.
17. Nielsen BH. Low-dose dopamine--no good? (letter). *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(3):434.
18. Thompson BT, Cockrill BA. Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet* 1994;344:7-8.
19. Gabel JC. Dopamine: do the risks outweigh the benefits. *INA* 1995;85:78-90.
20. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effects of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993;270(22):2699-707.
21. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996;24(9):1580-90.
22. Barrett-Connor E, Khaw K-T. The epidemiology of DHEAS with particular reference to cardiovascular disease: The Rancho Bernardo Study. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 281-98.
23. Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, Stringham JD, Evans TG, Spruance SL, et al. The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;42(3-4):293-304.

24. Suzuki T, Suzuki N, Daynes RA, Engleman EG. Dehydroepiandrosterone enhances IL2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61(2 Pt 1):202-11.
25. Daynes RA, Meikle AW, Araneo BA. Locally active steroid hormones may facilitate compartmentalization of immunity by regulating the types of lymphokines produced by helper T cells. *Res Immunol* 1991;142(1):40-5.
26. Blauer KL, Poth M, Rogers WM, Bernton EW. Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. *Endocrinology* 1991;129(6):3174-9.
27. Levy EM, Alharbi SA, Grindlinger G, Black PH. Changes in mitogen responsiveness lymphocyte subsets after traumatic injury: relation to development of sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;32(2):224-33.
28. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977;186(3):241-50.
29. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(3):551-5.
30. Edwards JD, Brown GC, Nightingale P, Slater RM, Faragher EB. Use of survivors' cardiorespiratory values as

therapeutic goals in septic shock. Crit Care Med 1989;17(11):1098-103.

31. Hachenberg T, Gründling M. Die akute Insuffizienz der intestinalen Barriere - Pathophysiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie. Anaesthesiol Reanim 1999;24(1):4-12.

32. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 1988;94(6):1176-86.

33. Connolly HV, Maginniss LA, Schumacker PT. Transit time heterogeneity in canine small intestine: significance for oxygen transport. J Clin Invest 1997;99(2):228-38.

34. Marino PL. Das ICU Buch: praktische Intensivmedizin. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1994.

35. Byers RJ, Eddleston JM, Pearson RC, Bigley G, McMahon RF. Dopexamine reduces the incidence of acute inflammation in the gut mucosa after abdominal surgery in high-risk patients. Crit Care Med 1999;27(9):1787-93.

36. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. Bmj 1999;318(7191):1099-103.

37. Crock PA, Ley CJ, Martin IK, Alford FP, Best JD. Hormonal and metabolic changes during hypothermic coronary

artery bypass surgery in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med* 1988;5(1):47-52.

38. Anand KJ. The stress response to surgical trauma: from physiological basis to therapeutic implications. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10(1-2):67-132.

39. Lephart ED, Baxter CR, Parker CR, Jr. Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(4):842-8.

40. Koh LK, Eng PH, Lim SC, Tan CE, Khoo DH, Fok AC. Abnormal thyroid and adrenocortical function test results in intensive care patients. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25(6):808-15.

41. Tønnesen E, Höhndorf K, Lerbjerg G, Christensen NJ, Hüttel MS, Andersen K. Immunological and hormonal responses to lung surgery during one-lung ventilation. *Eur J Anaesthesiol* 1993;10(3):189-95.

42. Baxevanis CN, Papilas K, Dedoussis GV, Pavlis T, Papamichail M. Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;71(1):82-8.

43. Di Padova F, Pozzi C, Tondre MJ, Tritapepe R. Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. *Clin Exp Immunol* 1991;85(1):137-42.

44. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72(3):280-5.
45. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T. Anesthesia and peri-operative immune function. *Anaesthesist* 1998;47(7):538-56.
46. Häusler G. *Pharmakologie und Toxikologie: Lehrbuch für Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler*. Stuttgart: Schattauer; 1995.
47. Bonde J, Lauritsen HK, Stenberg M, Kamp-Jensen M, Olsen NV. Low-dose dopamine in surgical and intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(3):326-30.
48. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 1982;10(6):409-16.
49. Johnson DJ, Johannigman JA, Branson RD, Davis K, Jr., Hurst JM. The effect of low dose dopamine on gut hemodynamics during PEEP ventilation for acute lung injury. *J Surg Res* 1991;50(4):344-9.
50. Mitchell PD, Smith GW, Wells E, West PA. Inhibition of uptake1 by dopexamine hydrochloride in vitro. *Br J Pharmacol* 1987;92(2):265-70.
51. Starke K, Palm D. *Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme*. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin*,



Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 7. ed. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag; 1998. p. 161-200.

52. Meier-Hellmann A, Reinhart K. Effects of catecholamines on regional perfusion and oxygenation in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;107:239-48.

53. Noth RH, McCallum RW, Contino C, Havelick J. Tonic dopaminergic suppression of plasma aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(1):64-9.

54. Regan CJ, Duckworth R, Fairhurst JA, Maycock PF, Frayn KN, Campbell IT. Metabolic effects of low-dose dopamine infusion in normal volunteers. *Clin Sci (Colch)* 1990;79(6):605-11.

55. Zern RT, Foster LB, Blalock JA, Feldman JM. Characteristics of the dopaminergic and noradrenergic systems of the pancreatic islets. *Diabetes* 1979;28(3):185-9.

56. Leblanc H, Lachelin GC, Abu-Fadil S, Yen SS. Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43(3):668-74.

57. Leebaw WF, Lee LA, Woolf PD. Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47(3):480-7.

58. Kaptein EM, Kletzky OA, Spencer CA, Nicoloff JT. Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary

function in normal males. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(3):488-91.

59. Judd SJ, Rakoff JS, Yen SS. Inhibition of gonadotropin and prolactin release by dopamine: effect of endogenous estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47(3):494-8.

60. Besses GS, Burrow GN, Spaulding SW, Donabedian RK. Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41(5):985-8.

61. De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD. Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res* 1993;34(5):642-5.

62. Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20(12):1644-9.

63. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994;22(11):1747-53.

64. Pawlik W, Mailman D, Shanbour LL, Jacobson ED. Dopamine effects on the intestinal circulation. *Am Heart J* 1976;91(3):325-31.

65. Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine- and epinephrine-induced intestinal vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230(1):214-20.

66. Hernandez G, Tomicic V. Effect of catecholamines on splanchnic perfusion in sepsis. *Rev Med Chil* 1999;127(6):719-27.
67. Azar G, Love R, Choe E, Flint L, Steinberg S. Neither dopamine nor dobutamine reverses the depression in mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure. *J Trauma* 1996;40(5):679-85; discussion 685-7.
68. Meier-Hellmann A, Reinhart K. Recommendations for the treatment of patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:177-80.
69. Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K. Supportive therapy of the sepsis syndrome. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(3):333-9.
70. Mühlbauer B. Die therapeutische Wirksamkeit von Dopamin bei akutem Nierenversagen. *Anaesthesist* 1996;45:657-96.
71. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340(3):207-14.
72. Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1994;120(9):744-7.
73. Amenta F, Bronzetti E, Felici L, Ricci A, Tayebati SK. Dopamine D2-like receptors on human peripheral blood lymphocytes: a radioligand binding assay and

immunocytochemical study. *J Auton Pharmacol* 1999;19(3):151-9.

74. Tsao CW, Lin YS, Cheng JT. Effect of dopamine on immune cell proliferation in mice. *Life Sci* 1997;61(24):361-71.

75. Van den Berghe GH, De Zegher FE. A senescent pattern of pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1996;58(4):383-411.

76. Rommelsheim K. Dopacard (Dopexamidihydrochlorid): Übersicht über Pharmakologie und hämodynamische Eigenschaften. *Jahrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin* 1994:181-88.

77. Magrini F, Foulds R, Roberts N, Macchi G, Mondadori C, Zanchetti A. Human renovascular effects of dopexamine hydrochloride: a novel agonist of peripheral dopamine and beta 2-adreno-receptors. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32(1):1-4.

78. Dawson JR, Thompson DS, Signy M, Juul SM, Turnbull P, Jenkins BS, et al. Acute haemodynamic and metabolic effects of dopexamine, a new dopaminergic receptor agonist, in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1985;54(3):313-20.

79. DeMarco T, Kwasman M, Lau D, Chatterjee K. Dopexamine hydrochlorid in chronic congestive heart failure with improved cardiac performance without increasing metabolic cost. *Am J Cardiol* 1988;62(Suppl):57C-62C.

80. Tighe D, Moss R, Haywood G, Webb A, al-Saady N, Heath F, et al. Dopexamine hydrochloride maintains portal

blood flow and attenuates hepatic ultrastructural changes in a porcine peritonitis model of multiple system organ failure. *Circ Shock* 1993;39(3):199-206.

81. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270(10):1203-10.

82. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994;20(2):99-104.

83. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med* 1994;20(3):203-9.

84. Barneschi MG, Rossi R, Pieraccioli E, Girardi G, Novelli GP. Effect of dopexamine in splanchnic perfusion during surgery of the abdominal aorta. *Minerva Anestesiol* 1994;60(5):245-52.

85. Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock. Partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;157(5):1586-92.

86. Trinder TJ, Lavery GG, Fee JP, Lowry KG. Correction of splanchnic oxygen deficit in the intensive care unit: dopexamine and colloid versus placebo. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(2):178-82.

87. Lund N, de Asla RJ, Cladis F, Papadakos PJ, Thorborg PA. Dopexamine hydrochloride in septic shock: effects on oxygen delivery and oxygenation of gut, liver, and muscle. *J Trauma* 1995;38(5):767-75.
88. Nordin A, Makisalo H, Mildh L, Hockerstedt K. Dopexamine improves liver oxygenation during crystalloid resuscitation from experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1997;25(4):663-8.
89. Steinberg S, Azar G, Love R, Lee R, Choe E, Flint L. Dopexamine prevents depression of mesenteric blood flow caused by positive end-expiratory pressure in rats. *Surgery* 1996;120(4):597-601.
90. Magrini F, Foulds R, Roberts N, Macchi G, Mandadori C, Zanchetti A. Renal hemodynamic effects of dopexamine hydrochloride. *Am J Cardiol* 1988;62(Suppl):53C-56C.
91. Leier CV. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62(8):86E-93E.
92. Brown RA, Dixon J, Farmer JB, Hall JC, Humphries RG, Ince F, et al. Dopexamine: a novel agonist at peripheral dopamine receptors and beta 2- adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1985;85(3):599-608.
93. Welch M, Newstead CG, Smyth JV, Dodd PD, Walker MG. Evaluation of dopexamine hydrochloride as a renoprotective agent during aortic surgery. *Ann Vasc Surg* 1995;9(5):488-92.

94. Ware R, Ervine M. Renal Rescue. Experience with Dopexamine. 8th European Congress of Intensive Care Medicine 1995.
95. Levy B, Nace L, Bollaert P, Dousset B, Mallie JP, Larcan A. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 1999;25(9):942-948.
96. Hachenberg T, Karmann S, Pfeiffer B, Thomas H, Gründling M, Wendt M. The effect of dopexamine on ventilation perfusion distribution and pulmonary gas exchange in anesthetized, paralyzed patients. *Anesth Analg* 1998;86(2):314-9.
97. Bergofsky EH. Humoral control of the pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol* 1980;42:221-33.
98. Jacinto SM, Chintala MS, Lokhandwala MF, Jandhyala BS. Efficacy and mechanisms of dopexamine in the prevention of ischemia-reperfusion induced organ damage: role of oxygen free radicals. *Clin Exp Hypertens* 1997;19(1-2):181-90.
99. Baumann G, Felix SB, Filcek SAL. Usefulness of dopexamine hydrochloride versus dobutamine in chronic congestive heart failure and effects on hemodynamics and urine output. *Am J Cardiol* 1990;65(11):748-54.
100. Boyd O, Lamb G, Mackay CJ, Grounds RM, Bennet ED. A comparison of the efficacy of dopexamine and dobutamine for increasing oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(4):478-84.

101. Biro GP, Douglas JR, Keon WJ, Taichman GC. Changes in regional blood flow distribution induced by infusions of dopexamine hydrochloride or dobutamine in anesthetized dogs. *Am J Cardiol* 1988;62(5):30C-36C.
102. Pålsson J, Ricksten SE, Houltz E, Lundin S. Effects of dopamine, dopexamine and dobutamine on renal excretory function during experimental sepsis in conscious rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(3):392-8.
103. van Kesteren RG, Heethaar RM, Charbon GA, Heethaar J, Brouwer FAS. Comparison of effects of dopamine hydrochloride and dopexamine hydrochloride on abdominal and femoral hemodynamics in anesthetized dogs. *Circ Shock* 1993;40(3):227-33.
104. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108(6):1648-54.
105. Baguneid MS, Welch M, Bukkari M, Fulford PE, Howe M, Bigley G, et al. Vascular surgical society of great britain and ireland: randomized double-blind study of dopexamine versus placebo in aortic surgery. *Br J Surg* 1999;86(5):698.
106. Höltje M, Mahr KH, Bornscheuer A, Marx G, Stamme C, Rueckoldt H, et al. Circulatory function and oxygenation during hemihepatectomy. Dopamine versus dopexamine. *Anaesthesist* 1999;48(4):224-30.
107. Sharpe DA, Mitchel IM, Kay EA, McGoldrick JP, Munsch CM, Kay PH. Enhancing liver blood flow after



cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine. *Perfusion* 1999;14(1):29-36.

108. Schiebinger RJ, Chrousos GP, Cutler GB, Jr., Loriaux DL. The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(1):202-9.

109. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:259-70.

110. Vermeulen A. Decreased androgen levels and obesity in men. *Ann Med* 1996;28(1):13-5.

111. Anderson DC. The adrenal androgen-stimulating hormone does not exist. *Lancet* 1980;2(8192):454-6.

112. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1986;315(24):1519-24.

113. Parker LN, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980;1(4):392-410.

114. Vermeulen A. Androgen secretion after age 50 in both sexes. *Horm Res* 1983;18(1-3):37-42.

115. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(4):714-8.

116. Lobo RA, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR, Jr. The modulating role of obesity and 17 beta-estradiol (E2) on bound and unbound E2 and adrenal androgens in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(2):320-4.
117. Lobo RA, Kletzky OA, Kaptein EM, Goebelsmann U. Prolactin modulation of dehydroepiandrosterone sulfate secretion. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(6):632-6.
118. Vermeulen A, Suy E, Rubens R. Effect of prolactin on plasma DHEA (s) levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44(6):1222-5.
119. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. Regulation of dehydroepiandrosterone metabolism by insulin, and metabolic effects of dehydroepiandrosterone in man. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 189-205.
120. Schiebinger RJ, Albertson BD, Cassorla FG, Bowyer DW, Geelhoed GW, Cutler GB, Jr., et al. The developmental changes in plasma adrenal androgens during infancy and adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20-desmolase. *J Clin Invest* 1981;67(4):1177-82.
121. Drucker D, McLaughlin J. Adrenocortical dysfunction in acute medical illness. *Crit Care Med* 1986;14(9):789-91.

122. Parker LN, Levin ER, Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(5):947-52.
123. Oertel GW, Benes P. The effects of steroids on glucose-6-phosphate dehydrogenase. *J Steroid Biochem* 1972;3(3):493-6.
124. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Ormiston S, et al. Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:337-9.
125. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1360-7.
126. Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, Maloney C, Li GZ, Ryu SY. Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol* 1993;150(12):5219-30.
127. Araneo B, Dowell T, Woods ML, Daynes R, Judd M, Evans T. DHEAS as an effective vaccine adjuvant in elderly humans. Proof-of-principle studies. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:232-48.
128. Rook GA, Hernandez-Pando R, Lightman SL. Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. *Immunol Today* 1994;15(7):301-3.

129. Janeway CA, Travers P. Immunologie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 1997.
130. Padgett DA, Sheridan JF, Loria RM. Steroid hormone regulation of a polyclonal TH2 immune response. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:323-5.
131. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986;7(3):284-301.
132. Loria RM, Regelson W, Padgett. Immune response facilitation and resistance to virus and bacterial infections with dehydroepiandrosterone (DHEA). In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 107-30.
133. Abraham E, Freitas AA. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol* 1989;142(3):899-906.
134. Abraham E, Chang YH. Haemorrhage-induced alterations in function and cytokine production of T cells and T cell subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1992;90(3):497-502.
135. Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, Stentz FB, Straughn AB, Abraham GE, et al. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(6):1536-9.

136. Araneo BA, Woods MLd, Daynes RA. Reversal of the immunosenescent phenotype by dehydroepiandrosterone: hormone treatment provides an adjuvant effect on the immunization of aged mice with recombinant hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1993;167(4):830-40.
137. Araneo BA, Shelby J, Li GZ, Ku W, Daynes RA. Administration of dehydroepiandrosterone to burned mice preserves normal immunologic competence. *Arch Surg* 1993;128(3):318-25.
138. MacEwen EG, Maki-Haffa AL, Kurzman ID. DHEA effects on cholesterol and lipoproteins. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 299-315.
139. Jakubowicz D, Beer N, Rengifo R. Effect of dehydroepiandrosterone on cyclic-guanosine monophosphate in men of advancing age. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:312-5.
140. Tsukahara H, Gordienko DV, Tonshoff B, Gelato MC, Goligorsky MS. Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int* 1994;45(2):598-604.
141. Jesse RL, Loesser K, Eich DM, Qian YZ, Hess ML, Nestler JE. Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:281-90.
142. Chasalow FI, Blethen SL. Digitalis-like materials and DHEA-sulfate. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The*

biological role of dehydroepiandrosterone. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 317-30.

143. Robel P, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is a neuroactive neurosteroid. *Ann N Y Acad Sci* 1995;774:82-110.

144. Raineri R, Levy HR. On the specificity of steroid interaction with mammary glucose 6- phosphate dehydrogenase. *Biochemistry* 1970;9(11):2233-43.

145. Schwartz AG, Fairman DK, Pashko LL. The biological significance of dehydroepiandrosterone. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 7-12.

146. Feo F, Pascale R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and the relation of dehydroepiandrosterone to carcinogenesis. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 331-60.

147. Mayer D, Weber E, Bannasch P. Modulation of liver carcinogenesis by dehydroepiandrosterone. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The biological role of dehydroepiandrosterone*. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.; 1990. p. 361-85.

148. Olson D, Pohlman A, Hall JB. Administration of low-dose dopamine to nonoliguric patients with sepsis syndrome does not raise intramucosal gastric pH nor improve creatinine

clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(6 Pt 1):1664-70.

149. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P, Veldhuis JD. Luteinizing hormone secretion and hypoandrogenaemia in critically ill men: effect of dopamine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(5):563-9.

150. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 1997;78(1):97-9.

151. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuderi PE. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2000;92(2):338-46.