

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig – Maximilians – Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

Vergleich von Dopexamin, Dopamin und Placebo bei Patienten im septischen Schock

eine randomisierte prospektive doppelblinde Studie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von

Martin Magnus Schmölz

aus Memmingen

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gustav Schelling

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K.H. Duswald

Prof. Dr. H.D. Rupprecht

Prof. Dr. B.F. Becker

Mitbetreuung durch
den promovierten
Mitarbeiter: Dr. med. Michael Irlbeck

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen
Prüfung: 14. April 2005

Inhaltsverzeichnis :

<u>1.EINLEITUNG</u>	1
<u>1.1. Indikation des Einsatzes von Dopamin/Dopexamin</u>	1
<u>1.2. Eigenschaften von Dopexamin</u>	4
<u>1.3. Eigenschaften von Dopamin</u>	5
<u>2.FRAGESTELLUNG UND NULLHYPOTHESE</u>	8
<u>2.1. Hauptvariablen</u>	8
<u>2.2. Nebenvariablen</u>	8
<u>3.METHODIK</u>	9
<u>3.1. Aufnahmekriterien</u>	9
<u>3.1.1. Einschlusskriterien</u>	9
<u>3.1.2. Ausschlusskriterien</u>	10
<u>3.1.3. Ausschluss nach Aufnahme in die Studie</u>	10
<u>3.2. Randomisierung</u>	11
<u>3.3. Dokumentation</u>	11
<u>3.4. Verabreichung der Präparate</u>	12
<u>3.5. Beschreibung der Untersuchungen</u>	12
<u>3.5.1. Eingangsuntersuchung</u>	12
<u>3.5.2. Hämodynamische Untersuchungen</u>	12
<u>3.5.3. Untersuchung der Nierenfunktion und des Elektrolythaushalts</u>	13
<u>3.5.4. Untersuchung der Leberfunktion und MEGX - Test</u>	13

3.5.5. Blutgasuntersuchungen	14
3.5.6. Allgemeine klinisch – chemische, immunologische und hämatologische Untersuchungen	15
3.5.7. Endokrinologische Untersuchungen	15
3.5.8. Untersuchungen der Mikrozirkulation und der Gefäßpermeabilität	16
3.5.9. SOFA und APACHE II Score	18
3.6. Auswertung und Statistik	19
3.7. Patienten	20
3.7.1. Allgemein	20
3.7.2. Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und 28-Tage-Letalität	21
4. ERGEBNISSE	22
4.1. Ergebnisse der Hauptvariablen	22
4.1.1. Nierenfunktion	22
4.1.1.1. Kreatininclearance	22
4.1.1.2. Harnzeitvolumen und Notwendigkeit von Diuretika	26
4.1.1.3. Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens	27
4.1.1.4. Weitere nephrologische Parameter	28
4.1.2. Leberfunktion	28
4.1.2.1. Syntheseleistung	28
4.1.2.2. Integritätsenzyme	30
4.1.2.3. Exkretionsleistung	31
4.1.2.4. MEGX Test	31
4.2. Ergebnisse der Nebenvariablen	33
4.2.1. Filtrationskoeffizient K_f und isovolumetrischer Druck P_{vi}	33
4.2.2. APACHE II und SOFA Score	34

4.2.3. Schilddrüsenwerte: TSH, Trijodthyronin und Thyroxin	35
4.2.4. Hämodynamik	37
4.2.5. Entzündungsparameter	40
4.2.6. Gasaustausch und Laktat	42
5.DISKUSSION	44
5.1. Kardiovaskuläres System	45
5.2. Niere	47
5.3. Leber	52
5.4. Wirkung auf die Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung	53
5.5. Endokrinologie	54
5.6. Entzündungsparameter, SOFA- und APACHE – Score	55
6.ZUSAMMENFASSUNG	58
7.DANKSAGUNG	61
8.LITERATUR	62
9.TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
9.1. Abbildungen:	66
9.2. Tabellen:	67
10.LEBENS LAUF	68

1. Einleitung

„Lack of urine output in the acutely hypovolemic patient is renal success, not renal failure“ (Ronald V. Maier, MD)

1.1. Indikation des Einsatzes von Dopamin/Dopexamin

Zu den vielfältigen Aufgaben der anästhesiologischen und chirurgischen Intensivmedizin gehört neben postoperativer Verlaufskontrolle, Sicherung des Operationserfolges, Kreislaufstabilisierung und Erkennen von Komplikationen vor allem auch die Prävention des Organversagens.

Dabei steht insbesondere das akute Nierenversagen im Vordergrund, welches eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität auf der Intensivstation darstellt [21]. Von einem akuten Nierenversagen, welches eine Hämodialyse bzw. Hämofiltration erforderlich macht, wird in der Literatur bei einem Anstieg des Serumkreatinins über 3 mg/dl (264 µmol/l), sowie einem Abfall der endogenen Kreatininclearance unter 5 ml/min x 1.73 m² - trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt - ausgegangen [12].

Die Inzidenz des akuten Nierenversagens beträgt ca. 2 - 5% bei den allgemeinen internistischen und chirurgischen Patienten, während bereits 25% der Intensivpatienten operativer Disziplinen betroffen sind. Die Letalität hierbei wird in der Literatur mit bis zu 80% angegeben [53], auf den anästhesiologischen Intensivstationen des Klinikums Großhadern beträgt sie derzeit ca. 35%. Die Zunahme des akuten Nierenversagens auf diesen Stationen innerhalb der letzten Jahre lässt sich auch beispielhaft anhand der gestiegenen Anwendung von Nierenersatzverfahren in den Jahren 2001 bis 2002 ansehen (s. Abbildung 1).

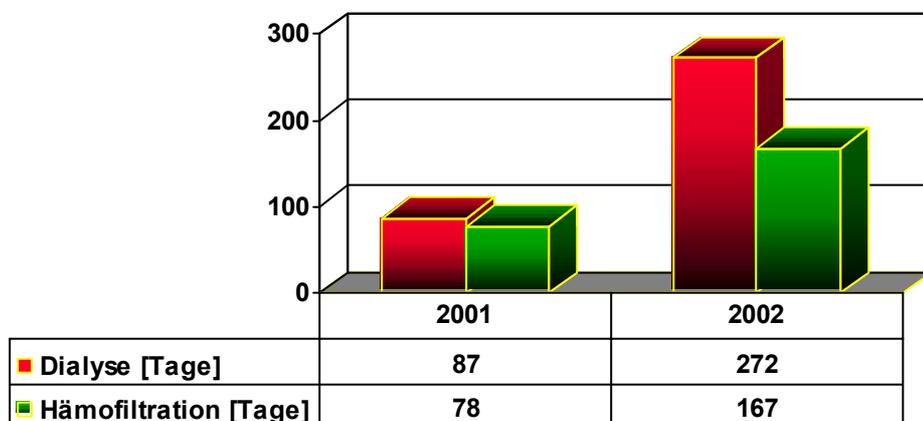


Abbildung 1: Vergleich der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren zwischen den Jahren 2001 und 2002 auf den anaesthesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern.

Eine der wichtigsten Ursachen für das prärenale akute Nierenversagen ist die periphere Vasomotionsstörung im Sinne eines vasoplegen Schocks, wie er im Rahmen der generalisierten inflammatorischen Reaktion, z.B. bei Sepsis nach großen Operationen oder Traumen, häufig vorkommt [7].

Durch eine reduzierte myokardiale Kontraktilität mit erniedrigtem arteriellen Blutdruck kann es zusätzlich - bei Unterschreiten eines für die renale Autoregulation mindestens erforderlichen Mitteldrucks von etwa 70 mmHg - zu einer verminderten renalen Perfusion kommen. Dies wird unter anderem auch durch die Freisetzung von vasoaktiven Mediatorsubstanzen, sowie lokaler Endotoxinwirkung im Rahmen von Entzündungsreaktionen bzw. durch eine Störung der zentralen Regulations-Mechanismen bei Schädigung des Zentralnervensystems verstärkt [7].

In der Folge kommt es zu einer verminderten Gewebeoxygenierung, zu Mikrozirkulationsstörungen und Zellschädigung bzw. Zelltod [20].

Trotz des bei dieser Pathophysiologie meist vorhandenen erhöhten Herzzeitvolumens ist aber nicht nur die Niere einer verminderten Blutversorgung ausgesetzt, sondern es können auch andere Organsysteme vor allem der Gastrointestinaltrakt und die Leber, minderperfundiert sein.

Gerade im Bereich des Darmes führt eine verminderte Durchblutung möglicherweise zu einer leichteren Penetration von Bakterien und Toxinen durch die Mucosa, was schließlich einem Sepsissyndrom und Multiorganversagen Vorschub leisten kann.

Therapeutisch erfolgt zunächst neben einer kontrollierten Volumengabe und der Verabreichung positiv inotroper Substanzen wie beispielsweise Dobutamin und Adrenalin, vor allem die kontinuierliche Infusion von Noradrenalin, um eine Erhöhung des systemischen Blutdrucks zu erreichen. Noradrenalin bewirkt dabei über Stimulation von α - Adrenorezeptoren eine arterielle Vasokonstriktion und über die Aktivierung von kardialen β - Rezeptoren eine myokardiale Kontraktilitätssteigerung. Durch den erhöhten Mitteldruck kommt es zunächst zu einem Anstieg des Perfusionsdruckes sowohl in der Niere, als auch in den anderen Organsystemen und in der Regel zu einer damit verbundenen Funktionsverbesserung [37].

Hierbei sind der Therapie jedoch Grenzen gesetzt, da eine übermäßige Vasokonstriktion wieder eine Perfusionsminderung hervorruft, die vor allem bei Intensivpatienten eine kritische Verschlechterung der Organfunktion zur Folge hat [3].

Oft wurde - und wird - daher Dopamin in sogenannter „Nierendosis“ eingesetzt, welches in einer Konzentration von 0,5 - 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durch Stimulation von β_2 - und DA_1 -Rezeptoren

eine selektive Vasodilatation von Arterien und Arteriolen im Splanchnikusgebiet bewirkt und damit eine Steigerung der renalen und splanchnischen Perfusion bedingt. In höheren Dosierungen erfolgt zunächst eine β_1 -Aktivierung, bei Dosierungen ab 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ überwiegt dann die α_1 -Rezeptor-Wirkung.

Mousdale et al. zeigten in einer Studie, dass Dopamin bei gesunden Probanden das effektivste Mittel war, um den renalen Blutfluss zu steigern [33]. Dennoch blieb der Nachweis einer tatsächlichen Nierenfunktionsverbesserung und eines dadurch verbesserten Outcomes bis heute aus.

Jüngere Studien vertreten die Ansicht, dass low-dose Dopamin aufgrund des bislang fehlenden Beweises dass damit ein vorteilhafter Effekt verbunden ist, nicht mehr in der Prophylaxe des akuten Nierenversagens indiziert ist [18]. So veröffentlichte die Australian and New Zealand Intensive Care Society im Jahr 2000 eine Multicenter-Studie, in der low-dose Dopamin mit Placebo an Patienten im frühen Nierenversagen verglichen wurde. In diese Untersuchung wurden 328 Patienten mit Zeichen des frühen Nierenversagens und beginnender Sepsis eingeschlossen. Die Studie zeigte hinsichtlich der maximal gemessenen Kreatininkonzentration keine Unterschiede zwischen Dopamin und Placebo. Daher wurde postuliert, dass die Verabreichung von „low-dose“-Dopamin bei Patienten mit drohendem Nierenversagen nicht geeignet sei, die Nierenfunktion zu verbessern bzw. dem Nierenversagen vorzubeugen [6].

Anfang der 90er Jahre wurde im Bereich der Kardiologie ein Medikament entwickelt, welches die erwünschten Charakteristika der Anwendung von Dopamin beim akuten Herzversagen wie Nachlastsenkung, Erhöhung des Herzzeitvolumens und eine selektive Vasodilatation im Bereich der Nieren- und Splanchnikusgefäße aufweisen sollte, bei einer gleichzeitig geringer ausgeprägten peripheren Vasokonstriktion, geringerer positiver Inotropie und möglichst minimaler Auswirkung auf Vorlast und myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Ausgehend von Dopamin waren dabei folgende Vorgaben bezüglich der Pharmakologie von Wichtigkeit:

1. Verbesserung bzw. Beibehaltung der DA_1 -dopaminergen Aktivität, um die selektiv vasodilatatorischen Effekte im Bereich der Nierengefäße zu erhalten.
2. Verminderung der DA_2 -dopaminergen Aktivität, da hier eine Assoziation mit Übelkeit und Erbrechen durch Stimulation von DA_2 -Rezeptoren im Hirnstamm besteht.

3. Verminderung der β_1 -adrenergen Aktivität und dadurch verminderte Arrhythmogenität, geringer ausgeprägte positive Inotropie und geringerer myokardialer Sauerstoffverbrauch.
4. keine α_1 -adrenerge Aktivität zur Vermeidung einer zusätzlichen α_1 -Rezeptorvermittelten Vasokonstriktion [17].

Diese Eigenschaften zeigte das synthetische Katecholamin Dopexamin, welches seither vor allem in der Behandlung von Patienten mit niedrigem Herzminutenvolumen, sowie zur Verbesserung der renalen und hepato-splanchnischen Durchblutung eingesetzt wird [47].

1.2. Eigenschaften von Dopexamin

Die klinische Wirkung von Dopexamin manifestiert sich vor allem an drei Organsystemen: Kardiovaskuläres System, renales System, sowie hepato-splanchnisches System. Am eindeutigsten belegt sind die kardialen Wirkungen, während das Ausmaß der Beeinflussung von Nieren-, Leber- und Darmfunktion bei verschiedenen Autoren noch umstritten ist.

Dopexamindihydrochlorid (Handelsname: Dopacard[®]) hat die chemische Bezeichnung 4-[2-[6-(N-2-phenylethylamino)hexylamino]-ethyl]-1,2-benzendiol-dihydrochlorid (s. Abbildung 2).

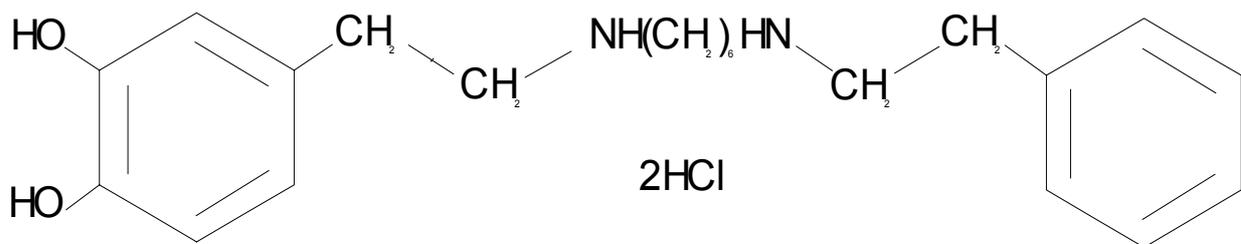


Abbildung 2: Strukturformel von Dopexamin

Dopexamin besitzt eine starke adrenerge β_2 - und DA_1 -Rezeptorwirkung und führt somit zu einer Vasodilatation und Nachlastsenkung mit daraus resultierender Steigerung des Herzminutenvolumens und der Sauerstoffversorgung. Eine α -sympathomimetische Wirkung ist nicht beschrieben, stattdessen kann es eine antagonistische Wirkung auf α_1 -Adrenozeptoren entfalten. Durch eine leichte positiv inotrope Wirkung infolge direkter und indirekter Stimulation von kardialen β_2 -Rezeptoren kommt es ebenfalls zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens [11;34]. Über eine Vasodilatation im Bereich der

hepato-splanchnischen Region nimmt die Organdurchblutung zu [31]. Ein weiterer Grund für die positiv inotropen Wirkungen von Dopexamin besteht in der Noradrenalin-Reuptake-Hemmung, wobei das aus neuronalen Nervenendigungen freigesetzte Noradrenalin an der Wiederaufnahme gehindert wird (sog. Uptake 1-Hemmung). Dieser Effekt wird auch bei anderen Substanzen beobachtet und ist nach einer Untersuchung von Mitchell et al. bei Dopexamin etwa zehnmal höher als bei Anwendung von Dopamin [32].

Dopexamin wird nach intravenöser Applikation relativ schnell im Gewebe umverteilt und in der Leber durch Methylierung und Sulfatierung metabolisiert. Die Ausscheidung seiner Metaboliten erfolgt zu jeweils 50% über Niere und Leber.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dabei etwa 5 - 6 min, was eine schnelle Anpassung der Dosierung ermöglicht [1].

Da es durch die Nachlastreduktion und Dilatation von renalen und mesenterialen Gefäßen bei Volumenmangel zu einem Blutdruckabfall kommen kann, muss vor Anwendung von Dopexamin eine Hypovolämie unbedingt behoben werden und außerdem eine kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck und anderen hämodynamischen Parametern gewährleistet sein.

Die Dosierung erfolgt initial mit 0,5 µg/kg Körpergewicht/min und kann dann je nach hämodynamischer und klinischer Reaktion des Patienten auf 1 - 4 µg/kg Körpergewicht/min gesteigert werden.

Kontraindikationen für den Einsatz von Dopexamin sind Volumenmangel, Thrombozytopenie, Phäochromozytom, Auswurfbehinderung des linken Ventrikels (Aortenstenose, HOCM), Behandlung mit MAO-Hemmern, Lungenembolie, instabile Angina pectoris und akuter septischer Schock mit nicht korrigierter, manifester Hypotonie [47].

1.3. Eigenschaften von Dopamin

Dopamin ist nicht nur die biochemische Vorstufe zu Noradrenalin, sondern gleichzeitig selbst ein Transmitter, der sowohl auf ZNS-Ebene eine wichtige Rolle spielt, als auch kreislaufregulatorische Effekte hat.

Dopamin wird aus Tyrosin über die Zwischenstufe Dopa synthetisiert. Durch Decarboxylierung entsteht Dopamin (s. Abbildung 3):

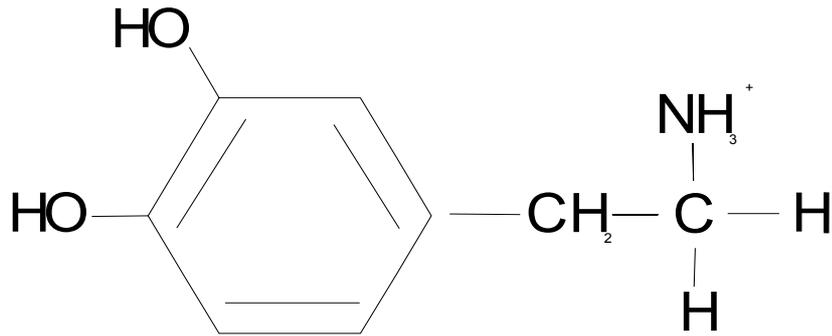


Abbildung 3: Strukturformel von Dopamin

Dopamin wird wiederum durch Hydroxylierung in Noradrenalin umgewandelt (s. Abbildung 4):

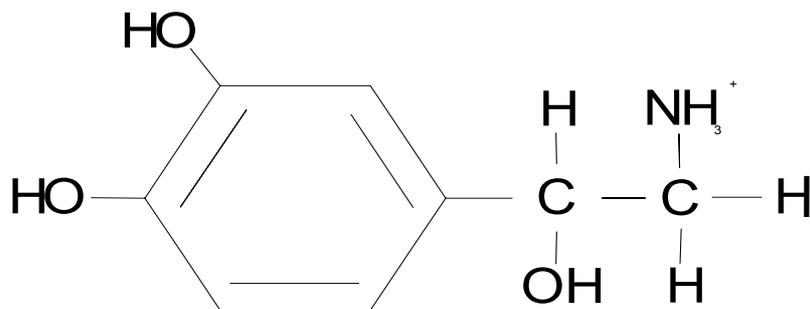


Abbildung 4: Strukturformel von Noradrenalin

Dopamin wirkt auf α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren sowie auf Dopamin-Rezeptoren, wobei die Wirkung auf letztere stärker ausgeprägt ist als die α - und β -sympathomimetischen Eigenschaften. In niedriger Dosierung (0,5 - 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) werden selektiv D_1 -Rezeptoren der renalen und mesenterialen Blutgefäße aktiviert. In mittleren Dosen (4 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) werden zusätzlich β_1 -Rezeptoren des Herzens erregt. In hoher Dosierung ab etwa 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ kommt es schließlich auch zur Stimulation vaskulärer α_1 -Rezeptoren.

In der üblicherweise verwendeten mittleren Dosis kommt es zu einer D_1 -Rezeptor vermittelten renalen und mesenterialen Vasodilatation mit einer Senkung des totalen peripheren Widerstandes, sowie einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung mit Erhöhung des Herzzeitvolumens [59].

Dopamin wird durch die catecholaminabbauenden Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Catechol-O-Methyltransferase nach Aufnahme im synaptischen Spalt vollständig zu

Dihydroxyphenyllessigsäure und Vanillinmandelsäure abgebaut, welche als Schwefel und Glucuronsäurekonjugat im Harn ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt dabei bei ca. 30 min [59].

Die Auswirkung von Dopamin und Dopexamin auf die Leber- und Nierenfunktion vor allem bei gleichzeitiger Infusion mit Noradrenalin sind nur unzureichend untersucht worden. Zwar wird für beide Substanzen eine β_2 - bzw. DA_1 -rezeptorvermittelte spezifische renale und hepato-splanchnische Durchblutungssteigerung beschrieben, über die klinische Relevanz dieses Effekts gerade unter gleichzeitiger Vasokonstriktoren-Therapie sind jedoch kaum Daten vorhanden.

Juste et al. beschreiben in einer Untersuchung über die Anwendung von Dopamin im noradrenalinpflichtigen septischen Schock starke Änderungen der hämodynamischen Parameter und einen Anstieg des Urinvolumens, jedoch änderte sich die Kreatininclearance hierbei nicht [22].

Denkbar wäre bei Anwendung von Dopexamin und Dopamin ein protektiver Effekt gegenüber der vasokonstriktorischen Wirkung von Noradrenalin bzw. eine Verbesserung der Nierenfunktion und der Funktion anderer Organe des Splanchnikusgebietes durch den in Kombination mit Noradrenalin erhöhten Perfusionsdruck [40].

Wir haben uns daher folgender Fragestellung zugewandt:

2. Fragestellung und Nullhypothese

Führen Dopexamin und Dopamin im Vergleich zu Placebo bei Patienten im septischen Schock - definiert nach ACCP/SCCM-Kriterien [27] - und kontinuierlicher Infusion von Noradrenalin, zu einer klinisch erfassbaren Verbesserung der Nieren- und der Leberfunktion? Die zu widerlegende Nullhypothese lautete: Dopexamin ist im septischen Schock nicht wirksamer als Dopamin und beide Substanzen sind nicht wirksamer als Placebo.

2.1. Hauptvariablen

Als Hauptvariablen der Nierenfunktion wurden definiert:

- die Kreatininclearance
- das Harnzeitvolumen
- die Erforderlichkeit eines Nierenersatzverfahrens

und als Hauptvariablen der Leberfunktion:

- die Lebersyntheseleistung
- Integritätsenzyme
- Exkretionsleistung
- Lidocain - Metabolisierungsrate (MEGX-Test)

2.2. Nebenvariablen

Als Nebenvariablen wurden

- der Filtrationskoeffizient K_f und isovolumetrische Druck P_{vi}
- die Notwendigkeit (Dauer/Dosierung) von Diuretika
- Dosisreduktion wegen vermuteter Nebenwirkungen
- Organdysfunktion (SOFA- und APACHE II-Score)
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation nach Randomisierung
- 28-Tage - Letalität
- allgemeine hämodynamische, inflammatorische und oxymetrische Parameter festgelegt.

3. Methodik

Um die genannte Fragestellung zu überprüfen, wurde eine randomisierte, prospektive placebokontrollierte, doppelblinde, dreiarmlige Studie durchgeführt¹. Alle Untersuchungen wurden auf den anästhesiologischen bzw. neurochirurgischen Intensivstationen H 2, F 0 und H 3b des Klinikums Großhadern unter intensivmedizinischen Bedingungen und Monitoring vollzogen.

Die hämatologischen, nephrologischen und sonstigen Laborbestimmungen erfolgten durch das Institut für klinische Chemie am Klinikum Großhadern, während die Blutgas- und Säure-Basen-Analysen mit dem stationseigenen Blutgasanalysegerät (Radiometer ABL 300 Copenhagen) durchgeführt wurden.

Die Bestimmung dieser Laborparameter erfolgte im Rahmen routinemäßiger Blutabnahmen.

3.1. Aufnahmekriterien

Die Untersuchung wurde unter der Projekt-Nr. 184/98 von der Ethikkommission der Universität München genehmigt. Bei zustimmungsfähigen Studienteilnehmern wurde deren persönliches schriftliches Einverständnis eingeholt. Falls dies nicht möglich war, z.B. bei intubiert-beatmeten Patienten, erfolgte die Einwilligung zunächst durch nahestehende Angehörige. Zeitgleich wurde eine Betreuung durch das Vormundschaftsgericht München beantragt, wobei der zustimmende Angehörige jeweils zum Betreuer bestellt wurde.

3.1.1. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle intensivpflichtigen Patienten nach Vollendung des 18. Lebensjahres mit septischem Schock - definiert nach ACCP/SCCM - Kriterien [27] - welche Noradrenalin in einer Dosierung von über 0,05 µg/kg/min benötigten. Ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme musste vorliegen.

¹ Die Studie wurde zu Beginn (für 1 Jahr) in Teilen von der Firma Ipsen-Pharma, jetzt Elan-Pharma finanziell unterstützt.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Nicht in die Untersuchungen aufgenommen wurden Patienten, bei denen folgende Sachverhalte einer Teilnahme entgegenstanden:

- vorbestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- kardial bedingtes Lungenödem
- instabile Angina pectoris
- Ausflusstraktbehinderung (z.B. Aortenstenose, HOCM)
- Phäochromozytom
- Zustand nach Lungenembolie
- Schwangerschaft
- gleichzeitige Dobutamininfusion
- nicht ausgeglichene Hypovolämie (hypovolämer Schock)
- gleichzeitige Therapie mit β - Rezeptorenblockern, Dopaminantagonisten oder MAO - Hemmern
- Patienten, die in den letzten vier Wochen oder gleichzeitig mit dieser Studie an einer anderen klinischen Prüfung mit einem zugelassenen oder nicht zugelassenen Medikament teilgenommen haben
- Zustand nach Lebertransplantation
- sonstige Kontraindikationen für die Infusion von Dopexamin oder Dopamin

3.1.3. Ausschluss nach Aufnahme in die Studie

Ein Ausschluss nach Aufnahme in die klinische Prüfung erfolgte aus folgenden Gründen:

- Widerruf der Einverständniserklärung durch Patienten bzw. deren gesetzliche Vertreter.
- Infusionsdauer der Studienmedikation weniger als 10 Stunden.
- Nichteinhalten des Prüfplans, wobei kleinere Verstöße wie z.B. Stopp der Infusion für wenige Minuten toleriert wurden.
- Umstände, die zu Abweichungen vom Prüfungsprotokoll führten, wie unerwünschte Ereignisse oder Begleiterkrankungen welche die Gesundheit des Patienten gefährdeten und die weitere Teilnahme an der Studie ausschlossen.

3.2. Randomisierung

Um die Wirkung der einzelnen Medikamente objektiv überprüfen zu können, wurden drei Randomisierungsgruppen gebildet.

Eine Gruppe bekam als Prüfpräparat Dopexamin (Dopexamindihydrochlorid = Dopacard®) verabreicht, eine weitere als Vergleichspräparat Dopamin und die dritte als Placebo NaCl-Lösung 0,9%.

Für jeden Patienten, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, wurde ein nummerierter Briefumschlag vergeben, in dem zuvor von einer unabhängigen Person im Losverfahren die zu infundierende Substanz festgelegt worden war. Die Öffnung des Briefumschlages und die Zubereitung der Testsubstanzen erfolgte durch eine Pflegekraft, die auf den beteiligten Intensivstationen tätig war. Die Pflegekraft war jedoch nicht direkt mit der Betreuung des jeweiligen Studienpatienten betraut.

Die Nummer des Briefumschlages entsprach der Patientenummer in der Reihenfolge der Aufnahme in die Studie.

Um zu vermeiden, dass ein Medikament anhand der Infusionsgeschwindigkeit erkennbar war und um eine Dosierung von 2 µg/kg/min für Dopexamin bzw. 3 µg/kg/min für Dopamin zu erreichen, wurde die Infusions-Konzentration für Dopexamin mit 1,5 mg/ml und für Dopamin mit 1 mg/ml gewählt, sodass für alle drei Substanzen die kontinuierliche Infusion mit einer Geschwindigkeit von 0,12 ml/kg/min möglich war.

3.3. Dokumentation

Um einen direkten Vergleich zwischen den Patienten zu ermöglichen und um eine möglichst lückenlose, durchgängige Dokumentation der klinischen Parameter zu gewähren, unterteilten wir den Untersuchungszeitraum in die einzelnen Zeitpunkte T_0 bis T_{21} , zu denen die klinischen Parameter bestimmt wurden, wobei T_0 der Zeitpunkt der Voruntersuchung war, d.h. die Messwerte vor Infusion des Studienmedikaments. Zwischen den Zeitpunkten T_0 und T_1 bzw. T_1 bis T_{21} lag ein Abstand von 8 Stunden. Damit bildeten jeweils drei Zeitpunkte einen Zeitraum von 24 Stunden.

Die primäre Dokumentation der Daten erfolgte über speziell erstellte Formulare auf denen Name und Patientenummer notiert waren und wurde dann in eine Microsoft-Access®-Datenbank übernommen, welche die weitere Auswertung ermöglichte.

3.4. Verabreichung der Präparate

Nach der Erhebung der Voruntersuchung, bei der alle weiter unten beschriebenen Untersuchungen und Messungen zur Ausgangswertbestimmung durchgeführt wurden, durfte der verschlossene Umschlag in dem die zu infundierende Substanz festgelegt war, vom Intensivpflegepersonal geöffnet werden (s.o.). Die Bereitstellung der Studienmedikation erfolgte in einer neutralen 50 ml - Perfusorspritze. Die Kennzeichnung der Spritze erfolgte mit „*Dopexaminstudie*“. Die Infusion der Lösungen begann zunächst mit halber Dosierung und wurde nach 30 min auf die endgültige Dosierung erhöht. Bei Beendigung wurde die Dosis zweimal in einstündigem Abstand halbiert und nach einer weiteren Stunde die Infusion völlig eingestellt.

Eine Beendigung wurde erforderlich, falls die maximale Untersuchungsdauer von 7 Tagen erreicht, die Verabreichung von Noradrenalin für länger als 6 Stunden gestoppt oder unter 0,05 µg/kg/min reduziert wurde.

Die letzten Messungen und Untersuchungen wurden dabei am Morgen nach Infusionsende durchgeführt, wenn das Infusionsende nach 18 Uhr war, bzw. am Tag des Infusionsendes bei Stopp vor 18 Uhr.

3.5. Beschreibung der Untersuchungen

3.5.1. Eingangsuntersuchung

Nach Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden von jedem Patienten Name, Adresse, Geburtsdatum, Geschlecht, Anamnese, Medikation, Aufnahme auf Station bzw. in die Studie, sowie Größe und Gewicht dokumentiert.

Außerdem bekam jeder Teilnehmer eine Randomisierungsnummer zugewiesen, die eine spätere Zuordnung zu den Vergleichsgruppen ermöglichte.

3.5.2. Hämodynamische Untersuchungen

Über einen arteriellen bzw. zentralvenösen Katheter wurden in acht-stündlichem Abstand die Herzfrequenz, systolischer (SAP), mittlerer (MAP) und diastolischer Blutdruck (DAP) und der zentrale Venendruck (ZVD) gemessen. Bei Patienten, bei denen ein pulmonalarterieller

Katheter eingeschwenkt war, wurden zusätzlich der systolische (SPAP), mittlere (MPAP) und diastolische pulmonalarterielle Druck (DPAP), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge-Druck: PCWP), das Herzzeitvolumen (CO) und der gesamtperiphere (SVR) und pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) bestimmt.

3.5.3. Untersuchung der Nierenfunktion und des Elektrolythaushalts

Einmal täglich wurde ein Nierenmonitoring mit Bestimmung von Harnvolumen, Urin-Osmolarität, Urin-Kreatinin, Urin-Harnstoff, Urin-Natrium, Urin-Kalium und Urin-Glucose angefertigt. Daraus berechneten sich die Werte für

- das Harnzeitvolumen = $\text{Sammelvolumen} / \text{Sammelzeit}$
- den Quotient aus Urin und Plasmaosmolarität (U/P Osmol)
- die Osmolytclearance = $\text{Harnzeitvolumen} * \text{U/P Osmol}$
- die Freiwasserclearance = $\text{U/P Osmol} * \text{Osmolytclearance}$
- die Kreatininclearance = $\text{Harnzeitvolumen} * (\text{Urinkreatinin} / \text{Plasmakreatinin})$
- Natriumexkretion
- fraktionale Natriumexkretion

3.5.4. Untersuchung der Leberfunktion und MEGX - Test

Ebenfalls täglich wurden bestimmt: GOT, GPT, Gesamt-Bilirubin, Albumin, Gesamt-Eiweiß, Quick, PTT und Antithrombin, um eine Aussage über die Synthese- und Exkretionsleistung der Leber zu erhalten.

Des Weiteren führten wir vor Beginn der Studienmedikation (Zeitpunkt T_0) und nach 72 Stunden (Zeitpunkt T_9) bzw. bei Studienende einen MEGX-Leberfunktionstest durch.

Bei diesem Test handelt es sich um die quantitative Messung der Metabolisierung von Lidocain zu Monoethylglycinoxylidin durch das Cytochrom p450-IIa Enzymsystem in den hepatischen Mikrosomen.

Der Funktionstest wurde ausgewählt, da es sich bei ihm um einen dynamischen Leberfunktionstest handelt, d.h. die Elimination der Testsubstanz erfolgt nach einer Kinetik erster Ordnung: $c(t) = c_0 * e^{-k \cdot t}$ mit c_0 als Konzentration zum Zeitpunkt Null und k als Eliminationsrate. Die hepatische Clearance setzt sich dabei aus den voneinander unabhängigen beiden Parametern *intrinsische Clearance*, die vor allem enzymabhängig ist, und *hepatischer Fluss* zusammen, der von der Durchblutung abhängt [43;60].

Lidocain besitzt eine relativ hohe Extraktionseffizienz, was bedeutet, dass sein Abbau in den Hepatozyten vor allem flussabhängig ist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 108 ± 7 min bei einer Clearance von $9,2 \text{ ml/min/kg}$.

Obwohl der MEGX-Test nicht unumstritten ist, wird er vor allem auf dem Gebiet der Lebertransplantation, bei der Bewertung der Qualität von Spenderorganen, der Einschätzung der Prognose von Transplantationskandidaten und der Beurteilung der Transplantatfunktion im frühen postoperativen Verlauf verwendet [46]. Aufgrund der Flussabhängigkeit des Lidocainabbaus eignet sich der Test für die Überprüfung der Fragestellung dieser Studie, da katecholamininduzierte Durchblutungsstörungen die Bildungsrate von MEGX senken [38;39;49]. Bei der praktischen Durchführung wurde nach Leerwert- Blutentnahme eine Bolusinjektion Lidocain 2% entsprechend 1 mg/kg Körpergewicht über mindestens zwei Minuten durchgeführt. Danach erfolgte eine erneute Blutentnahme 15 und 30 Minuten nach Injektion. Die Auswertung erfolgte im Labor der klinischen Chemie mittels FPIA (fluorescence-polarization-immunoassay).

Klinisch kommt vor allem dem 15 min-Testwert Bedeutung zu.

In der genannten Literatur werden die Testergebnisse wie folgt interpretiert:

15 min – Test:

- gute Leberfunktion: Plasmakonzentration $> 90\mu\text{g/l}$
- mäßige Leberfunktion: Plasmakonzentration $> 50\mu\text{g/l}$
- schlechte Leberfunktion: Plasmakonzentration $< 50\mu\text{g/l}$

3.5.5. Blutgasuntersuchungen

Im Abstand von 8 Stunden wurden mit dem Blutgasanalysegerät die folgenden Werte gemessen:

- arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)
- arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2)
- arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2)
- pH-Wert
- Standard-Bikarbonat
- Base-Excess
- Laktatwert

Bei der Blutgasanalyse waren für uns vor allem das Verhältnis $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Horowitz-Index) und der Laktatgehalt des Blutes interessant. Der Horowitz-Index setzt den arteriellen Sauerstoffpartialdruck in Bezug zum inspiratorischen Sauerstoffgehalt und ermöglicht so eine Aussage über den pulmonalen Gasaustausch, während das Serumlaktat Rückschlüsse auf die Gewebepfusion ermöglicht. Bei schlechter Blutversorgung führt der anaerobe Stoffwechsel zu einem rasch messbaren Anstieg der Laktatwerte im Blut. Jüngere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Laktatclearance und Gewebeoxygenierung sowie Mortalität zeigen [36].

3.5.6. Allgemeine klinisch–chemische, immunologische und hämatologische Untersuchungen

Jeweils täglich wurden bestimmt:

- LDH
- Thrombozytenzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Leukozytenzahl
- C–reaktives Protein
- Procalcitonin
- Interleukin-6

3.5.7. Endokrinologische Untersuchungen

Vor Beginn der Studienmedikation, nach 72 und 144 Stunden bzw. bei Studienende wurden die Schilddrüsenparameter

- freies Trijodthyronin
- freies Thyroxin
- TSH

gemessen.

3.5.8. Untersuchungen der Mikrozirkulation und der Gefäßpermeabilität

Um eine Aussage über die Gefäßpermeabilität treffen zu können, wurde bei Patienten, bei denen keine besonderen Gründe wie beispielsweise Bauchlagerung, extreme hämodynamische Instabilität oder Mobilisation dagegen sprachen, täglich eine nicht-invasive Venenverschlussplethysmographie (Domed Filtrass 2001[®]) durchgeführt und folgende mikrozirkulatorische Parameter bestimmt:

- Filtrationskoeffizient (K_f)
- Isovolumetrischer venöser Druck (P_{vi})
- Venöser Druck (P_v)

Bei dieser Untersuchung wurden den Patienten an beiden Oberschenkeln Blutdruckmanschetten angelegt, die rechnergesteuert in 10 mmHg-Schritten bis zum diastolischen Blutdruck, max. aber bis 60 mmHg aufgepumpt wurden und somit zu einer Stauung der unteren Extremität führten (P_{cuff}). An beiden Unterschenkeln wurden Sensoren befestigt, die jede Umfangsänderung der unteren Extremität hochgenau aufzeichneten und im Computer speicherten. Die theoretischen Grundlagen, die zur Bestimmung der oben genannten Messwerte führen, veröffentlichten Gamble, Gartside und Christ [19]. Danach kann man die Veränderung des Gewebevolumentums bedingt durch einen Anstieg des venösen Drucks in zwei Vorgänge aufteilen:

- a) Änderung des Blutvolumens in den Gefäßen entsprechend deren Compliance und die Verdrängung des umgebenden Gewebes, der sogenannten *rapid volume response*. Dies verursacht eine relativ schnelle Zunahme des Extremitätenumfangs und führt zu einem steilen Anstieg der Kurve in der graphischen Zeit-/Volumendifferenz-Darstellung.
- b) Nachfolgende Änderung des interstitiellen Volumens durch Flüssigkeitsfiltration. Diese folgt dem Gleichgewicht der Starling-Gleichung [57]:

$J_v = K_f ([P_k - P_i] - \sigma [\pi_k - \pi_i])$ wobei J_v die Filtration von Flüssigkeit ins Gewebe mit der Einheit [$ml * min^{-1} * 100ml^{-1}$], K_f den Filtrationskoeffizienten mit der Einheit [$ml * min^{-1} * 100ml^{-1} * mmHg^{-1}$], P_k und P_i den hydrostatischen, π_k und π_i den onkotischen Druck in den Kapillaren bzw. im interstitiellen Gewebe und σ den osmotischen Reflexionskoeffizienten darstellen. Graphisch ergibt sich im Zeit / Volumendifferenz-Diagramm eine dem steilen Anstieg sich anschließende asymptotisch verlaufende flache Kurve (s. Abbildung 5).

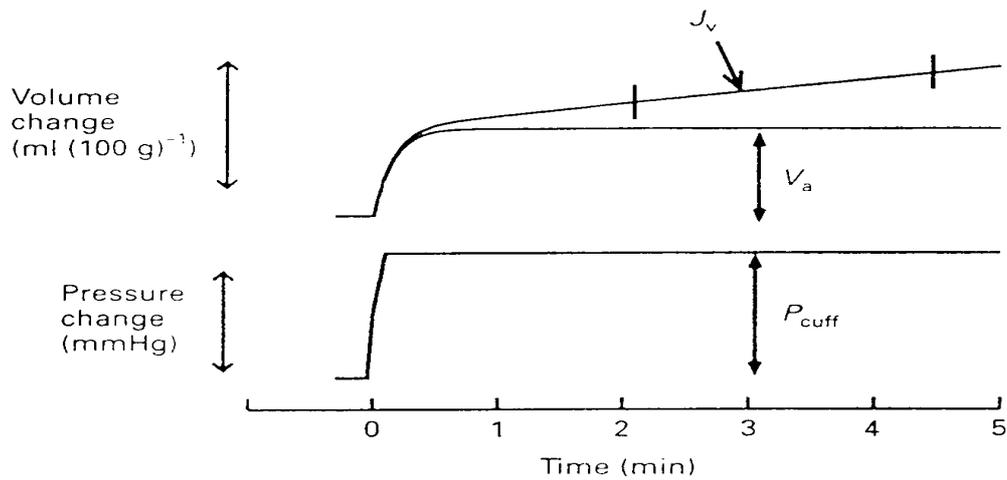


Abbildung 5: Verlauf der Zeit- Volumendifferenz-Kurve an der Extremität in Abhängigkeit vom Manschettendruck ²

Bei dieser von Christ et al. entwickelten Methode werden in einer offline-Analyse aus den gemessenen Volumendifferenzen für jeden Druckschritt p_{cuff} sowohl der Anteil der Gefäßcompliance als auch der Filtrationsanteil J_v berechnet. Die Steigung der J_v/p_{cuff} -Gerade bezeichnet die Filtrationskapazität K_f , deren Schnittpunkt mit der Nulllinie den isovolumetrischen venösen Druck P_{vi} angibt, der exakt den Manschettendruck anzeigt, ab dem eine Filtration von Flüssigkeit ins Gewebe beobachtet werden kann, d.h. an dem die Starling-Kräfte im Gleichgewicht sind (s. Abbildung 6).

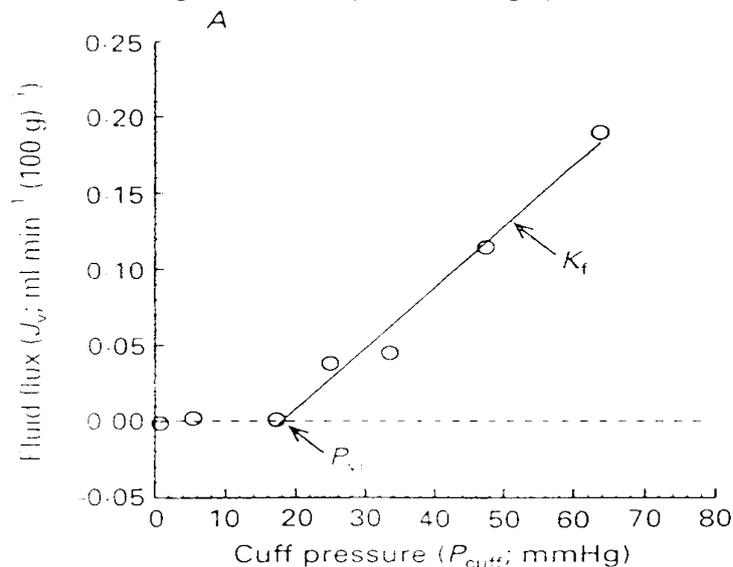


Abbildung 6: Berechnung des Filtrationskoeffizienten aus J_v und P_{cuff} ²

² aus: Gamble J, Gartside IB, Christ F.: A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. J.Physiol 1993;464:407-422.

Zum Ausgleich von möglichen Seitendifferenzen wurden die Werte an zwei Extremitäten gemessen und die Ergebnisse gemittelt und dann ausgewertet.

3.5.9. SOFA und APACHE II Score

Ebenfalls täglich erfolgte eine Einschätzung des Krankheitsverlaufs der Studienteilnehmer anhand der Intensivscores „Sepsis related Organ Failure Assessment“ *SOFA* und „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score“ *APACHE II*.

Nach Vincent et al. wurde der SOFA-Score vor allem zum besseren Verständnis der intensivmedizinischen Komplikation Organversagen, sowie zur Abschätzung des Erfolgs neuer Ansätze in der Therapie desselben entwickelt. Dabei ist er aber nicht dazu geeignet, das „Outcome“ vorherzusagen, sondern lediglich eine Folge von Organkomplikationen beim kritisch Kranken zu beschreiben [58].

Der SOFA-Score bedient sich der 6 Parameter Respiration (*Horowitzindex: PaO₂/FiO₂*), Gerinnung (*Thrombozytenzahl*), Leberfunktion (*Bilirubin*), Kardiovaskuläres System (*MAP bzw. Katecholaminpflichtigkeit*), ZNS (*Glasgow Coma Scale*) und Nierenfunktion (*Kreatinin bzw. Ausscheidungsmenge*) die jeweils mit den Ziffern 0 bis 4 beurteilt und dann addiert werden, woraus sich ein Index von 0 bis 24 ergibt. Ein höherer Score entspricht einer entsprechend schlechteren Organfunktion.

Der APACHE II - Score beschreibt die Schwere der Erkrankung anhand objektiv messbarer physiologischer Parameter und kann damit eine Prognose bezüglich des Verlaufs der Krankheit bzw. des Therapieerfolgs geben.

Wie Knaus et al. beschreiben, korreliert der Score unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung mit der Letalität. Die in Studien untersuchten Verlaufsprognosen mithilfe des APACHE II - Scores zeigten auch bei kleinen Patientenkollektiven innerhalb spezifischer Krankheitskategorien eindeutige Ergebnisse [23].

In den APACHE II - Score gehen ein: Die Temperatur, MAP, Herzfrequenz, Atemfrequenz, FiO₂, arterieller pH, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Kreatinin, Hämatokrit und Leukozyten. Diese werden mit Werten von 0 bis 4 bewertet und addiert. Zusätzlich werden noch Punkte von 0 bis 6 für das Alter, für vorbestehende Erkrankungen (sog. Chronic Health Points) von 2 bzw. 5 Punkten, sowie der von 15 subtrahierten Glasgow Coma Scale-Wert vergeben.

Der Score bewegt sich damit im Rahmen von 0 bis 71 Punkten, wobei, wie bei der Evaluierung des Scores gezeigt wurde, mit einer höheren Punktezahl eine jeweils erhöhte Letalität assoziiert ist [23].

Zur Vereinfachung der täglichen Berechnung wurde von uns eine Microsoft-Excel[®]-Tabelle angelegt, welche sowohl die für den SOFA- als auch für den APACHE II-Score benötigten Werte mit den abgespeicherten Daten in der Access-Datenbank verglich und automatisiert eine korrekte Bewertung entsprechend der in der Literatur genannten Vorgaben durchführte.

3.6. Auswertung und Statistik

Die Auswertung und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Software-Pakete Sigma-Stat[®] 2.03 und Sigma-Plot[®] 2001 der Firma Jandel Scientific sowie SPSS 12.0 für Windows. Die Messwerte sind in den Tabellen als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. In den graphischen Abbildungen sind dagegen aus Gründen der Übersichtlichkeit die Fehlerbalken als plus /minus- Standardfehler dargestellt. Die Datenanalyse erfolgte nach dem "intention to treat" Prinzip um die Anzahl der "drop-out" Patienten möglichst gering zu halten. Bei diesem Verfahren werden die letzten Messwerte eines Studienteilnehmers nach Ausscheiden aus der Untersuchung in der Auswertung bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt übernommen. Dies kam jedoch nur bei den Teilnehmern in Frage, bei denen die Infusionsdauer mehr als 10 Stunden betrug. Der Vergleich zwischen den einzelnen Studiengruppen wurde zu den jeweiligen Messpunkten mittels einer 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung durchgeführt, wobei die einzelnen Messwerte über die Zeit als innerindividuelle Variable und die 3 Behandlungsarme als interindividuelle Variable definiert wurden. Fischer's LSD Test wurde im post-hoc Test zur Identifikation der Gruppen verwendet, die sich im allgemeinen linearen Modell jeweils signifikant voneinander unterschieden. Demographische Variablen zwischen den drei Gruppen wurden mittels ANOVA verglichen. Der Vergleich diskreter Variabler erfolgte mittels Chi² bzw. Fisher's Exact Test. Das Signifikanzniveau wurde jeweils für einen α -Fehler von $p < 0,05$ festgelegt.

3.7. Patienten

3.7.1. Allgemein

Im Zeitraum vom 28.08.1999 bis 03.10.2002 wurden insgesamt 64 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 20 Patienten der Dopexamingruppe und 21 der Dopamingruppe zugehörig. Ebenfalls 20 Teilnehmer gehörten der Placebogruppe an. 3 Patienten galten als drop-out und wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Drei Patienten erfüllten während ihres Intensivaufenthaltes die Einschlusskriterien mehrmals und wurden zweimal in die Studie eingeschlossen.

Die Charakteristik der Randomisierungsgruppen ist aus Tabelle 1 ersichtlich:

	Geschlecht m/w	n _{ges}	Alter [Jahre]	Infusionsdauer der Studienmedikation [Stunden]	Intensivdauer gesamt [Tage]
Dopexamingruppe (n = 20)	10 :10	20	56,7	68,8	31,1
Dopamingruppe (n = 21)	14: 7	21	49,2	53,8	31,2
Placebogruppe (n = 20)	11:9	20	59,1	54,6	27,0

Tabelle 1: Charakteristik der einzelnen Studiengruppen (Mittelwerte). Die Unterschiede bezüglich der einzelnen Variablen zwischen den einzelnen Studienarmen war statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,19$).

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug $54,9 \pm 18,0$ Jahre. Bei den Patienten der Dopexamingruppe lag das mittlere Alter höher als in der Dopamingruppe. Am höchsten war der Altersdurchschnitt in der Vergleichsgruppe. Dabei bestand jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,19$).

Auch bei der mittleren Infusionsdauer von Dopexamin, Dopamin und von Placebo war keine statistisch signifikante Differenz nachweisbar ($p = 0,63$).

Bei den APACHE II - Ausgangswerten als Maß für die Schwere der Erkrankung bestand zum Zeitpunkt T_0 ebenfalls kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Der APACHE II - Score lag in der Dopexamingruppe zu Beginn der Studie bei $19,5 \pm 6,9$ Punkten, bei den Teilnehmern der Dopamingruppe bei $20,4 \pm 7,8$ Punkten. Die Placebogruppe hatte im Mittel einen Score von $23,4 \pm 7,2$ Punkten ($p = 0,30$).

Es zeigte sich im Verlauf der Studie, dass die Infusionsdauer nur bei wenigen Patienten länger als 72 Stunden betrug, bevor die Medikation beendet werden musste. Deshalb haben wir es unter Berücksichtigung der Anwendung des „intention to treat“-Prinzips als sinnvoll erachtet, lediglich den Zeitraum T_0 bis T_9 , d.h. bis zum 3. Tag nach Einschluss, in die Auswertung mit einzubeziehen um die Aussagekraft der Daten zu erhalten.

3.7.2. Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und 28-Tage-Letalität

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation nach Einschluss in die Studie betrug 24,8 Tage. Bei der Bemessung des Intensiv-Behandlungszeitraums wurden nur überlebende Patienten berücksichtigt ($n = 44$). 16 Patienten starben innerhalb von 28 Tagen nach Studienbeginn und wurden nicht in die Berechnung der Aufenthaltsdauer mit aufgenommen. Ein Patient, der zweimal randomisiert wurde, verstarb innerhalb des zweiten Beobachtungszeitraumes. Von den verstorbenen Patienten gehörten 5 der Dopexamingruppe, 4 der Dopamingruppe und 7 der Placebogruppe an ($p = 1,0$; Fisher's exact test).

Die Intensivdauer bei den überlebenden Patienten war mit 19,4 Tagen in der Dopexamingruppe ($n = 14$) am kürzesten, gefolgt von der Placebogruppe mit 24,1 Tagen ($n = 13$). Die Patienten in der Dopamingruppe hatten mit durchschnittlich 29,7 Tagen ($n = 17$) die längste Intensiv-Verweildauer ($p = 0,48$).

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Hauptvariablen

4.1.1. Nierenfunktion

4.1.1.1. Kreatininclearance

Bei der Bestimmung der Kreatininclearance und des Harnzeitvolumens wurden Patienten mit einer Anurie und Hämofiltration (n = 11) nicht in die Auswertung mit einbezogen, da hier kein Nierenmonitoring durchgeführt werden konnte.

Wir konnten in allen Gruppen eine Zunahme der Kreatininclearance beobachten, wobei es aber zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede gab. Keine Gruppe hatte nach Infusion der Vergleichssubstanzen eine relativ höhere Clearance (p = 0,87, 2-Faktoren-Varianzanalyse mit Messwertwiederholung) (s. Tabelle 2 und Abbildung 7).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 16	78,9 ±38,3	91,1 ±45,0	91,9 ±44,3	93,8 ±48,6
Dopamin	n = 18	86,9 ±55,0	102,2 ±58,5	103,8 ±58,5	97,5 ±60,4
Placebo	n = 16	85,9 ±48,9	96,9 ±69,9	104,8 ±73,1	100,3 ±75,9

Tabelle 2: Verhalten der Kreatininclearance im Untersuchungszeitraum [ml/min]. Der Anstieg der Kreatininclearance war im Gesamtkollektiv signifikant (Typ III Quadratsumme = 12358,35; F = 5,69; p < 0,01, 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung), aber zwischen den einzelnen Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (Typ III Quadratsumme = 1616905,94; F = 192,10; p = 0,87) (s. Abbildung 7).

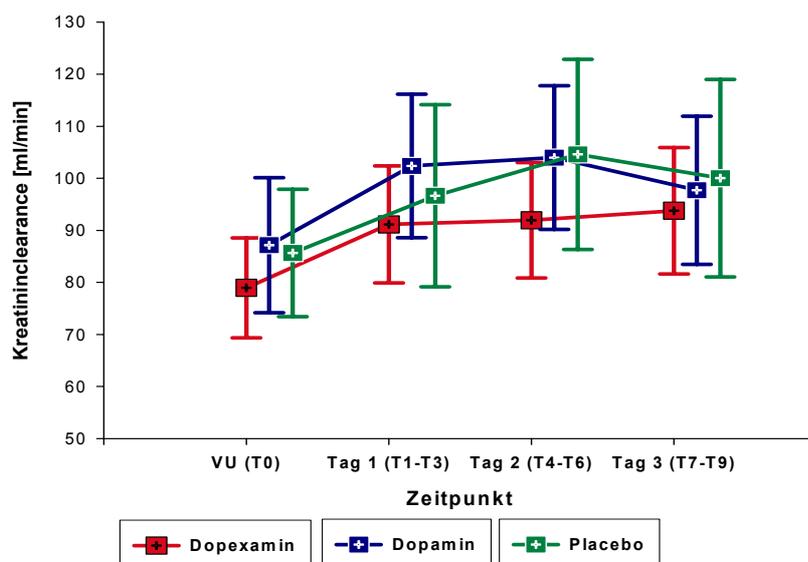


Abbildung 7: Darstellung des Verhaltens der Kreatinin-clearance [ml/min] über alle Messzeitpunkte. Insgesamt war der Anstieg der Kreatinin-clearance statistisch signifikant, zwischen den Gruppen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 2).

Da einige Patienten ($n = 22$) zu Beginn der Untersuchung eine normale altersentsprechende Kreatinin-clearance aufwiesen, war es fraglich, ob diese durch die zusätzliche Verabreichung von Dopamin oder Dopexamin noch zusätzlich zu steigern gewesen wäre. Deshalb entschlossen wir uns zu untersuchen, welchen Effekt die Studienmedikamente bei Patienten mit einer grenzwertig niedrigen oder bereits eingeschränkten Kreatinin-clearance haben. Es wurde daher eine Subgruppen-Analyse bei den Patienten durchgeführt, die bei Studieneinschluss eine Kreatinin-clearance unter 95 ml/min aufwiesen. Dieser Wert wurde gewählt, weil er in vielen Labors als unterster, noch als normal definierter (nicht alterskorrigierter) Wert der Kreatinin-clearance für den Erwachsenen gilt³. Der mittlere Ausgangswert (T_0) bei den so definierten Patienten betrug etwa 50 ml/min. Innerhalb dieser ausgewählten Gruppen konnten wir, analog zur ursprünglichen Stichprobe, über den Untersuchungszeitraum einen signifikanten Anstieg der Kreatinin-clearance beobachten ($p < 0,01$). Beim Test bezüglich einer Interaktion zwischen den Innersubjektvariablen (Messzeitpunkte) und der Randomisierungsgruppe (Zwischensubjektvariable) zeigte sich, dass die Kreatinin-clearance in der Dopamingruppe verglichen mit der Placebogruppe signifikant höher war ($p = 0,04$). Zwischen der Dopexamin- und der Placebogruppe fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,44$) (s. Tabelle 3 und Abbildung 8).

³ s.: L. Thomas: Creatinin-Clearance, Referenzbereiche Erwachsene ohne Altersaufschlüsselung. In: Labor und Diagnose, 4. Auflage, Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1992, S. 456.

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 9	52,1 ±24,2	62,7 ±34,4	69,0±41,5	70,4 ±44,7
Dopamin	n = 10	56,1 ±16,7	79,4 ±40,3	86,4 ±43,3	80,7 ±45,0
Placebo	n = 9	51,3 ±27,7	58,1 ±33,7	61,1 ±38,7	53,0 ±38,0

Tabelle 3: Kreatinin-clearance während der Messzeitpunkte einer post-hoc definierten Risikogruppe der Studienpopulation. Bei diesen Patienten bestand bei Studieneinschluss (T₀) eine grenzwertig niedrige oder eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion (definiert als eine Kreatinin-clearance zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses < 95ml/min)³. Der Anstieg der Kreatinin-clearance im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 31106,02; F = 19,57; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich eine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 12974,91; F = 4,08; p < 0,01). Der Unterschied zwischen der Placebo- und der Dopamingruppe war im Fischer LSD post-hoc Test signifikant (p = 0,04), zwischen der Placebo- und der Dopexamingruppe fand sich aber kein signifikanter Unterschied (p = 0,44) (s. Abbildung 8).

Um die These, nach der Dopamin im Vergleich zu Dopexamin oder Placebo die Kreatinin-clearance steigern kann, noch genauer zu untersuchen, wurde für die jeweiligen Patienten individuell, ausgehend von Alter, Geschlecht und Körpergewicht, der jeweilige Schwellenwert, nach dem nach der gängigen Literatur eine Niereninsuffizienz vorliegt, berechnet [54]. Wertet man nur dieses Patientenkollektiv mit einer Kreatinin-clearance unter diesem Schwellenwert aus, so zeigt sich aufgrund der kleinen Fallzahl zwar keine statistische Signifikanz mehr, aber ein deutlicher Trend zu einer höheren Clearance unter Dopamin und Dopexamin über die Beobachtungsdauer (s. Tabelle 4 und Abbildung 9).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 10	46,4 ±26,4	95,5 ±49,3	92,0 ±48,1	93,0 ±53,7
Dopamin	n = 12	50,7 ±23,0	89,7 ±56,4	91,6 ±56,5	88,8 ±57,3
Placebo	n = 6	57,2 ±13,7	53,3 ±32,2	59,5 ±41,2	54,8 ±36,3

Tabelle 4: Kreatinin-clearance während der Messzeitpunkte einer post-hoc definierten Risikogruppe der Studienpopulation. Bei diesen Patienten bestand bei Studieneinschluss (T₀) eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion. Der Anstieg der Kreatinin-clearance im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 15602,61; F = 8,91; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich allerdings keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 11526,51; F = 0,88; p = 0,43). (s. Abbildung 9).

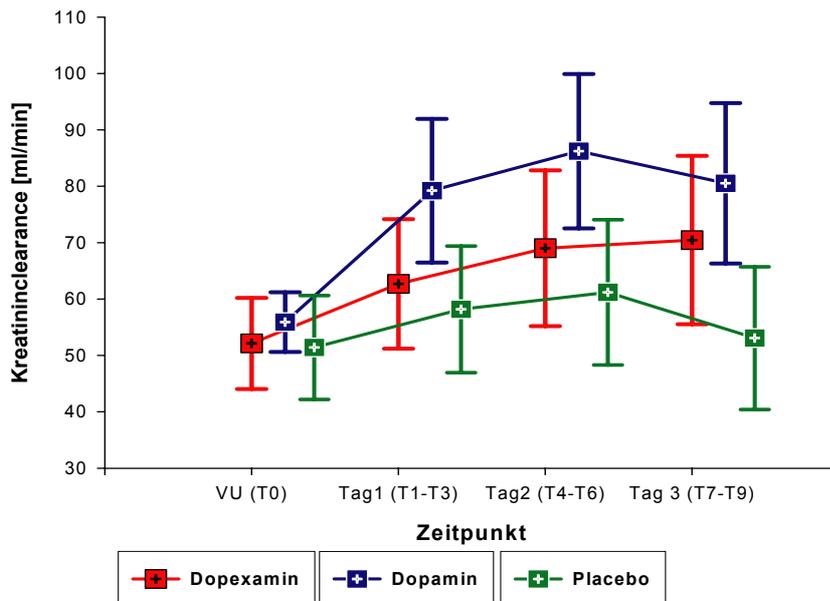


Abbildung 8: Kreatinin-clearance einer post-hoc definierten Risikogruppe mit grenzwertig niedriger oder einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion (definiert als eine Ausgangs-clearance $< 95 \text{ ml/min}^3$) bei Studieneinschluss. Der Anstieg der Kreatinin-clearance im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 31106,02; $F = 19,57$; $p < 0,01$; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich eine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 12974,91; $F = 4,08$; $p < 0,01$). Der Unterschied zwischen der Placebo- und der Dopamingruppe war im Fischer LSD post-hoc Test signifikant ($p = 0,04$), zwischen der Placebo- und der Dopexamingruppe fand sich aber kein signifikanter Unterschied ($p = 0,44$).

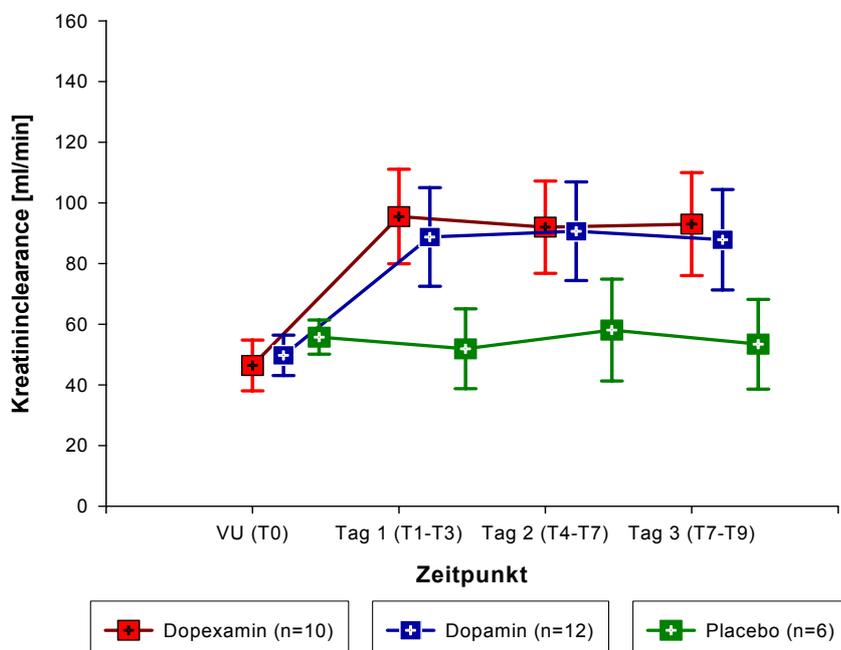


Abbildung 9: Kreatinin-clearance bei Patienten mit akuter renaler Insuffizienz zum Zeitpunkt der Randomisierung. Im Zwischengruppenvergleich war der Unterschied zwischen den Gruppen wegen der geringeren Fallzahl nicht mehr signifikant (s. Tabelle 4).

4.1.1.2. Harnzeitvolumen und Notwendigkeit von Diuretika

Um eine Aussage über die quantitative Diurese der Studienpatienten treffen zu können, wurde im Rahmen des Nierenmonitorings die Urinausscheidung bezogen auf 24 Stunden gemessen. Wir kamen zu folgenden Ergebnissen: Bei Betrachtung des Gesamtkollektives zeigten sich signifikante Effekte innerhalb der Studiengruppen ($p = 0,02$; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Dieser Effekt stützte sich auf eine Steigerung der Urinausscheidung im Dopexamin-Arm der Studie, in der Placebogruppe kam es zu keiner Zunahme der Diurese (s. Tabelle 5 und Abbildung 10). Der Unterschied zwischen den beiden Verum- und der Placebogruppe war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,42$).

In der ebenfalls hier durchgeführten post-hoc-Analyse bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 95 ml/min, zeigte sich keine signifikante Änderung der Diurese, weder bei der Anwendung von Dopexamin noch bei Dopamin.

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 17	4631 ± 2223	4731 ± 2985	4872 ± 2411	5019 ± 2151
Dopamin	n = 18	4832 ± 2294	6475 ± 2718	5755 ± 2926	5336 ± 2703
Placebo	n = 15	4038 ± 1679	5058 ± 2324	5330 ± 2518	4717 ± 2118

Tabelle 5: Vergleich der Urinausscheidung [ml/24h] zwischen den einzelnen Studienarmen. Der Anstieg des Harnzeitvolumens im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 25757414,48; $F = 3,35$; $p = 0,02$; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren dagegen nicht signifikant ($p = 0,42$).

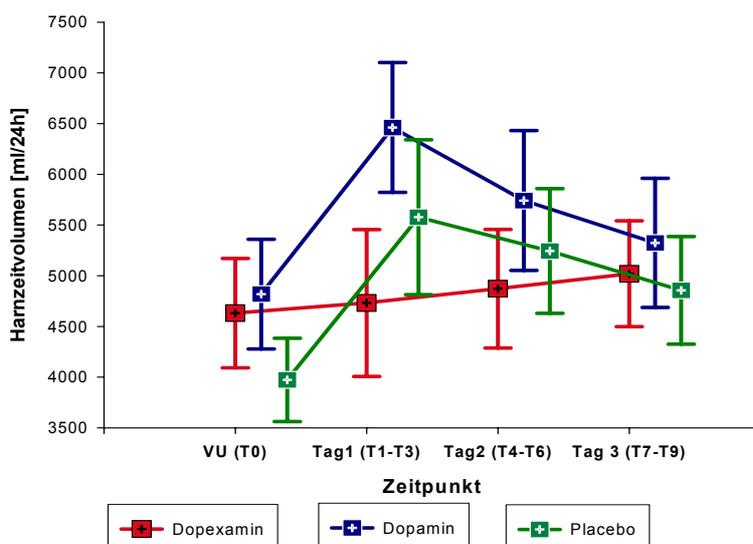


Abbildung 10: Darstellung des Harnzeitvolumens über die Messzeitpunkte (s. Tabelle 5).

Um eine ausreichende Urinausscheidung zu erreichen, erhielten die Patienten -sofern notwendig- das Schleifendiuretikum Furosemid. Dies erfolgte bei allen Patienten kontinuierlich, so dass die Dosierung in mg/24 Stunden angegeben ist. Die erste Messung erfolgte bei allen Patienten 8 Stunden nach dem Start der Studienmedikation. Patienten, welche ein Nierenersatzverfahren erhielten, wurden auch hier nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Im Schnitt erhielten alle Patienten nach Beginn der Studienmedikation zum Zeitpunkt T₃ 148 ±181 mg/24 Furosemid, bei T₆ 130 ±170 mg/24h und 24 Stunden später bei T₉ 133 ±192 mg/24h (p > 0,05). Dabei spielte es keine Rolle welcher Randomisierungsgruppe sie zugehörten, keine Gruppe im Beobachtungszeitraum erhielt signifikant andere Furosemiddosierungen (s. Tabelle 6).

		T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 16	127±182	118 ±181	132 ±221
Dopamin	n = 18	142 ±158	104 ±110	104 ±140
Placebo	n = 16	176 ±212	172 ±215	169 ±216

Tabelle 6: Vergleich der Furosemiddosis [mg/24h] zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p > 0,05).

Auf eine genaue Kontrolle der Verabreichung von Schleifendiuretika verzichteten wir, da die Untersuchung der klinischen Wirkung von Dopamin und Dopexamin im Rahmen eines üblichen intensivtherapeutischen Schemas ablaufen sollte.

4.1.1.3. Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens

Insgesamt erhielten 13 Patienten ein Nierenersatzverfahren in Form einer Hämofiltration. Davon gehörten jeweils 4 der Dopexamin- und Dopamingruppe an, 5 Patienten zählten zur Placebogruppe. Bis auf einen Patienten mit Dopamin als Prüfmedikation, der ab dem zweiten Tag nach Einschluss in die Studie hämofiltriert wurde, erhielten alle anderen Patienten ein Nierenersatzverfahren bereits vor Studienbeginn, welches auch nach Beendigung unserer Untersuchung weitergeführt wurde. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand dabei nicht.

4.1.1.4. Weitere nephrologische Parameter

Neben den oben beschriebenen Parametern wurden noch die folgenden Determinanten der Nierenfunktion bestimmt: der Quotient aus Urin und Plasmaosmolarität (U/P Osmol), die Osmolytclearance, sowie die Freiwasserclearance und Natriumexkretion bzw. fraktionelle Natriumexkretion. Diese Werte wurden u.a. deshalb bestimmt, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine beobachtete Verbesserung der Nierenfunktion auf eine direkte renale Beeinflussung oder nur auf eine Erhöhung des Herzzeitvolumens zurückzuführen wäre. Bei keinem dieser Parameter konnte jedoch eine signifikante Änderung gezeigt werden, weder innerhalb noch zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen.

4.1.2. Leberfunktion

4.1.2.1. Syntheseleistung

Als Maß für die Syntheseleistung der Leber wurden von uns das Gesamteiweiß, sowie der Plasmaspiegel von Albumin und der Quick-Wert gemessen.

Der durchschnittliche Plasmaeiweißspiegel bei allen Patienten betrug bei T₀ 4,8 ±0,9 mg/dl und zum Zeitpunkt T₉ 4,9 ±1,0 mg/dl (n = 52). In allen Vergleichsgruppen ergab sich keine signifikante Änderung der Werte unter der Studienmedikation (s. Tabelle 7).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 18	4,7 ±1,0	4,7 ±1,0	4,8 ±1,1	4,7 ±1,1
Dopamin	n = 16	4,9 ±0,6	4,9 ±0,8	5,0 ±0,8	5,1 ±0,8
Placebo	n = 18	4,8 ±0,9	4,9 ±1,0	4,8 ±1,0	4,8 ±1,0

Tabelle 7: Gesamteiweiß in [mg/dl]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,55 bzw. 0,77).

Auch bei der Bestimmung von Albumin ergaben sich keine Änderungen zwischen den einzelnen Vergleichsgruppen im Verlauf der Studie. Der durchschnittliche Ausgangswert im gesamten Patientenkollektiv betrug 2,7 ±0,6 mg/dl und blieb mit 2,6 ±0,6 mg/dl zum Zeitpunkt T₉ nahezu konstant (n = 60) (s. Tabelle 8).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	2,6 ±0,7	2,6 ±0,7	2,5 ±0,7	2,5 ±0,6
Dopamin	n = 20	2,7 ±0,6	2,7 ±0,5	2,7 ±0,5	2,7 ±0,5
Placebo	n = 20	2,7 ±0,4	2,7 ±0,5	2,7 ±0,5	2,7 ±0,5

Tabelle 8: Albumin in [mg/dl]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,66 bzw. 0,50).

Ein Anstieg in allen Studiengruppen ergab sich bei der Bestimmung der plasmatischen Gerinnung. Der Quick-Werte stieg insgesamt von 67,4 ±14,1 % (T₀) auf 74,4 ±12,3 % (T₉) an (n = 60). Dieser Anstieg war statistisch signifikant, es fand sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen (s. Tabelle 9 und Abbildung 11).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	70,7 ±14,6	69,8 ±14,6	76,8 ±13,2	75,4 ±11,8
Dopamin	n = 21	66,1 ±10,2	74,0 ±9,2	76,2 ±9,5	75,4 ±10,2
Placebo	n = 19	65,4 ±17,0	71,1 ±14,7	72,7 ±11,3	72,2 ±14,9

Tabelle 9: Veränderungen der plasmatischen Gerinnung (Quick-Wert [%]) im Studienzeitraum. Der Anstieg über die Zeit war statistisch signifikant (Quadratsumme vom Typ III = 2224,19; F = 19,92; p < 0,01), es fanden sich jedoch keine signifikanten Änderungen zwischen den einzelnen Gruppen (p = 0,71).

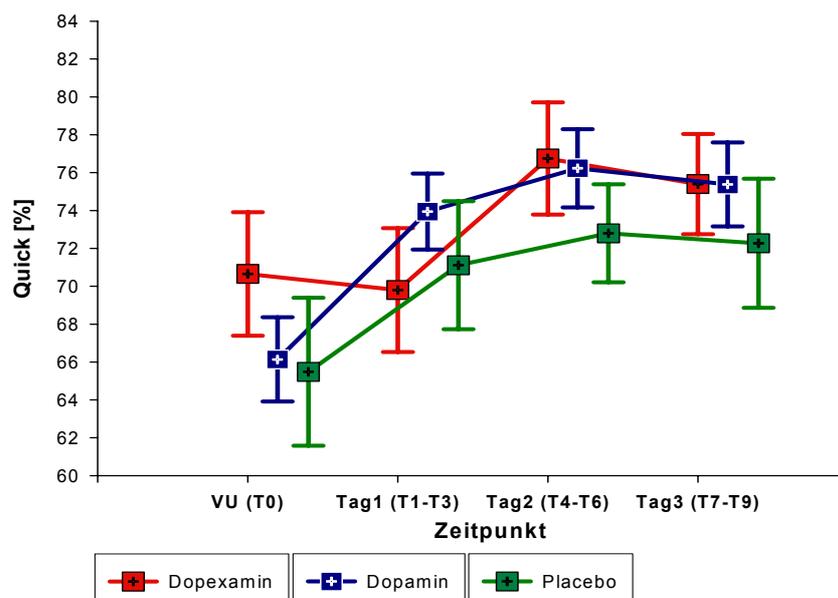


Abbildung 11: Veränderungen der plasmatischen Gerinnung (Quick-Wert [%]) im Studienzeitraum (s. Tabelle 9).

4.1.2.2. Integritätsenzyme

Um eine Aussage über die zelluläre Integrität der Leber zu ermöglichen, bestimmten wir im Serum die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT) und die Lactat-Dehydrogenase (LDH).

Die GPT betrug im Durchschnitt bei allen Patienten zum Zeitpunkt T_0 $25,9 \pm 29,9$ U/l und änderte sich im Verlauf der Untersuchung mit $27,1 \pm 35,8$ U/l (T_9) praktisch nicht ($n = 59$).

Die Änderungen in den einzelnen Studiengruppen waren alle nicht signifikant (s. Tabelle 10).

		T_0	T_3	T_6	T_9
Dopexamin	$n = 19$	$27,4 \pm 36,9$	$28,7 \pm 46,3$	$35,1 \pm 62,2$	$33,7 \pm 53,6$
Dopamin	$n = 21$	$27,1 \pm 28,0$	$26,8 \pm 23,0$	$24,3 \pm 16,5$	$24,9 \pm 17,0$
Placebo	$n = 19$	$23,1 \pm 25,1$	$27,5 \pm 35,7$	$26,6 \pm 34,6$	$23,0 \pm 29,3$

Tabelle 10: GPT in [U/l]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung ($p = 0,63$ bzw. $0,84$).

Auch bei der Untersuchung der GOT ergab sich ein ähnliches Bild. Sie änderte sich im Mittel aller Patienten ebenfalls kaum: $37,0 \pm 62,3$ U/l (T_0) vs. $35,0 \pm 66,2$ U/l (T_9) ($n = 59$). In den einzelnen Vergleichsgruppen zeigte sich ein leichter Anstieg bei der Dopexamingruppe und ein Abfall bei der Dopamin- und Placebogruppe. Auch hier waren die Unterschiede allerdings nicht signifikant (s. Tabelle 11).

		T_0	T_3	T_6	T_9
Dopexamin	$n = 19$	$22,6 \pm 12,5$	$23,2 \pm 18,3$	$26,7 \pm 25,9$	$26,3 \pm 24,8$
Dopamin	$n = 21$	$43,3 \pm 66,7$	$45,7 \pm 87,1$	$38,9 \pm 68,3$	$38,0 \pm 67,6$
Placebo	$n = 19$	$44,5 \pm 84,1$	$56,1 \pm 117,5$	$47,7 \pm 99,6$	$40,5 \pm 91,1$

Tabelle 11: GOT in [U/l]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung ($p = 0,58$ bzw. $0,57$).

Die Bestimmung der LDH brachte keine Unterschiede zwischen den einzelnen Randomisierungsgruppen zutage. Sie lag im Mittel aller Studienteilnehmer bei $304,3 \pm 187,4$ U/l (T_0) und änderte sich mit $285,2 \pm 159,7$ U/l zum Zeitpunkt T_9 nur unwesentlich ($n = 54$).

Die leichte Abnahme der LDH in der Dopexamin- und Dopamingruppe war nicht signifikant. In der Placebogruppe blieb die LDH in etwa konstant (s. Tabelle 12).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 19	302,2 ±211,2	267,2 ±150,8	287,1 ±181,1	256,8 ±137,4
Dopamin	n = 18	311,1 ±184,9	295,8 ±191,2	293,1 ±171,6	302,5 ±171,3
Placebo	n = 17	299,5 ±172,7	312,4 ±217,6	302,4 ±185,5	298,4 ±174,9

Tabelle 12: LDH [U/l]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,53 bzw. 0,89).

4.1.2.3. Exkretionsleistung

Als Maß für die Exkretionsleistung der Leber untersuchten wir das Gesamt-Bilirubin im Serum. Es betrug bei allen Patienten im Durchschnitt 2,0 ±2,4 mg/dl (T₀) zu Beginn und 2,1 ±2,9 mg/dl (T₉) am Ende der Untersuchung (n = 58). In den einzelnen Vergleichsgruppen konnten wir auch hier keine signifikanten Veränderungen feststellen. In der Dopexamin- und Dopamingruppe blieb das Bilirubin in etwa gleich, in der Placebogruppe beobachteten wir einen leichten, nicht signifikanten Anstieg.

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 19	2,8 ±3,5	2,7 ±3,3	3,0 ±3,9	2,9 ±3,8
Dopamin	n = 21	1,5 ±1,3	1,7 ±1,7	1,5 ±1,6	1,4 ±1,6
Placebo	n = 18	1,7 ±2,0	1,7 ±2,5	2,0 ±2,9	2,1 ±3,0

Tabelle 13: Bilirubin in [mg/dl]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,34 bzw. 0,27).

4.1.2.4. MEGX Test

Der MEGX Leberfunktionstest konnte bei insgesamt 32 Studienpatienten jeweils zu Beginn und vor Beendigung der Studie durchgeführt werden, spätestens jedoch zum Zeitpunkt T₇.

Die 15 min und 30 min Werte für MEGX variierten innerhalb der einzelnen Vergleichsgruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten sehr stark. Der Ausgangswert T₀ betrug für die 15 min Werte in der Dopexamingruppe 39,0 ±36,0 ng/ml und 57,3 ±61,0 ng/ml

zum Zeitpunkt T₀ bzw. bei Beendigung der Studie. In der Dopamingruppe beobachteten wir einen Anstieg von 57,0 ±53,3 ng/ml auf 71,6 ±59,5 ng/ml und in der Vergleichsgruppe eine Zunahme von 21,4 ±12,2 ng/ml auf 55,2 ±42,6 ng/ml. Der Anstieg der MEGX-Konzentration nach 15 min im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 7812,78; F = 10,97; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich hier allerdings keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 3494,74; F = 0,88; p = 0,42) (s. Abbildung 12).

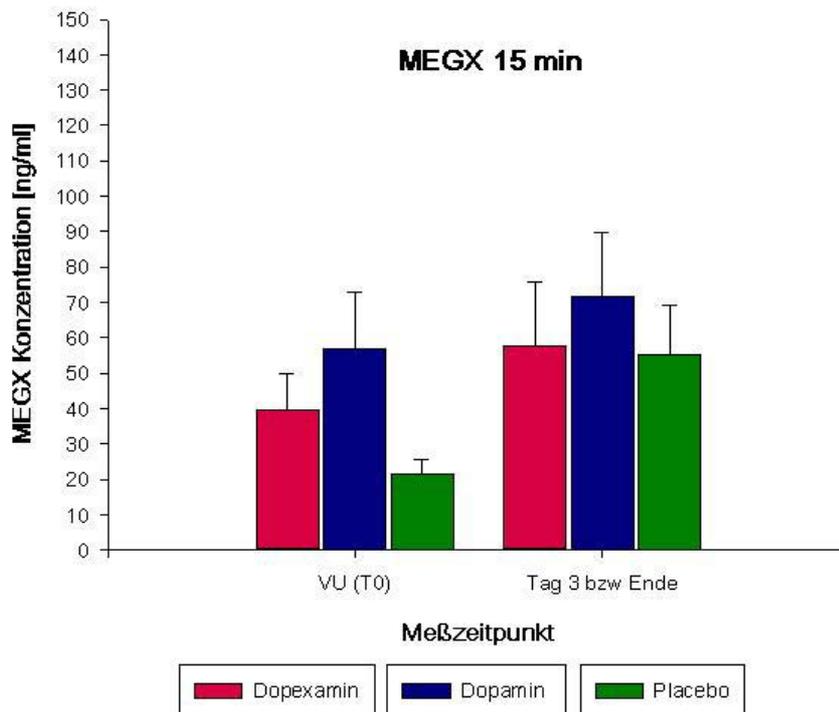


Abbildung 12: MEGX 15 min [ng/ml]. Der Anstieg der MEGX-Konzentration nach 15 min im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 7812,78; F = 10,97; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich allerdings keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 3494,74; F = 0,88; p = 0,42).

Die Werte der 30 min Abnahme unterschieden sich nur gering von denen der ersten Messung: In der Dopexamingruppe stiegen die MEGX-Konzentrationen im Mittel von 45,7 ±32 ng/ml auf 63,0 ±53 ng/ml an, in der Dopamingruppe von 57,6 ±48 ng/ml auf 75,6 ±46 ng/ml, und die Placebogruppe von 26,3 ±16 ng/ml auf 64,8 ±44 ng/ml (p=0,03). Auch hier war der Anstieg der MEGX-Konzentration im Messzeitraum in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 9551,07; F = 14,79; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den

Studiengruppen fand sich jedoch ebenfalls keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 4486,18; F = 0,76; p = 0,48) (s. Abbildung 13).

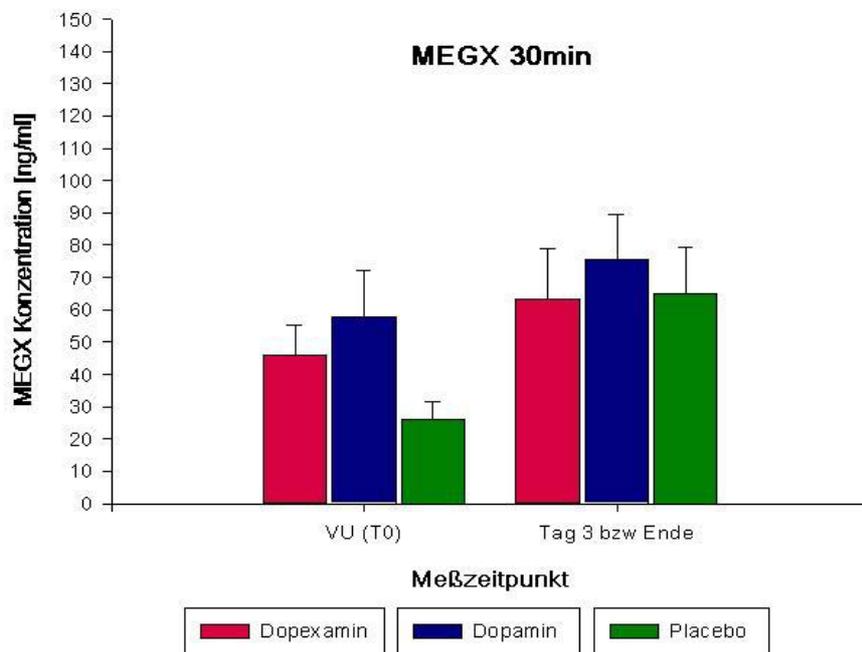


Abbildung 13: MEGX 30 min T0 und T9 in [ng/ml]. Der Anstieg der MEGX-Konzentration im Messzeitraum war in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 9551,07; F = 14,79; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen war keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 4486,18; F = 0,76; p = 0,48) nachzuweisen.

4.2. Ergebnisse der Nebenvariablen

4.2.1. Filtrationskoeffizient K_f und isovolumetrischer Druck P_{vi}

Die Filtrass[®] - Venenverschlussplethysmographie führten wir bei insgesamt 26 Patienten zu den Zeitpunkten T₀, T₃ und T₉ durch, wobei eine Messung aufgrund starker Artefakte nicht verwendet werden konnte.

Die Filtrationskapazität K_f blieb während dieser Zeit in etwa konstant. Die Werte betragen zu Beginn (T₀) im Mittel $5,0 \pm 2,0$ [$ml \cdot min^{-1} \cdot 100ml^{-1} \cdot mmHg^{-1}$], am ersten Beobachtungstag (T₁) $4,8 \pm 1,6$ [$ml \cdot min^{-1} \cdot 100ml^{-1} \cdot mmHg^{-1}$] und am dritten Tag (T₉) $5,1 \pm 1,6$ [$ml \cdot min^{-1} \cdot 100ml^{-1} \cdot mmHg^{-1}$]. Wir konnten während der Untersuchung keine statistisch signifikante Änderung des Filtrationskoeffizienten nachweisen, weder innerhalb der Studiengruppen, noch beim Vergleich der Gruppen untereinander (s. Tabelle 14).

		T ₀	T ₃	T ₉
Dopexamin	n = 9	5,7 ±2,5	5,4 ±1,5	5,6 ±1,3
Dopamin	n = 8	4,6 ±1,9	4,7 ±1,6	4,7 ±1,4
Placebo	n = 8	4,4 ±1,5	4,3 ±1,7	4,9 ±1,9

Tabelle 14: K_f T₀ bis T₉ in [$ml * min^{-1} * 100ml^{-1} * mmHg^{-1}$]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,81 bzw. 0,22).

Beim isovolumetrischen Druck P_{vi} zeigten sich ebenfalls nur minimale Veränderungen. Bei allen Patienten betrug er zum Ausgangszeitpunkt (T₀) 17,2 ±14,0 mmHg und am ersten Folgetag 15,2 ±14,1 mmHg (T₃). Bei der Schlussmessung (T₉) lag der P_{vi} bei 17,1 ±12,4 mmHg. Auch hier waren die Unterschiede sowohl innerhalb, als auch zwischen den Untersuchungsgruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten nicht signifikant (s. Tabelle 15).

		T ₀	T ₃	T ₉
Dopexamin	n = 9	16,6 ±11,9	21,7 ±7,3	22,3 ±7,3
Dopamin	n = 8	11,7 ±18,7	10,7 ±16,6	10,2 ±14,0
Placebo	n = 8	23,6 ±8,7	12,3 ±16,2	18,2 ±13,5

Tabelle 15: P_{vi} T₀ bis T₉ in [mmHg]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,57 bzw. 0,22).

4.2.2. APACHE II und SOFA Score

Aus den täglich erhobenen Parametern berechneten wir zu den Zeitpunkten T₀, T₃, T₆ und T₉ den APACHE - Score um einen Überblick über Schwere und Krankheitsverlauf der Studienteilnehmer zu erhalten. Es zeigte sich, dass die Dopexamin- und Dopamingruppe mit einem Ausgangsscore (T₀) von 19,5 ±7,0 bzw. 20,4 ±7,8 nur gering differierten, während die Placebogruppe einen um etwa 3 Punkte höheren Score von 23,4 ±7,2 hatte. Ein signifikanter Unterschied bestand hier jedoch nicht (p > 0,05). Während der Studiendauer änderte sich der Score innerhalb der Patientenkollektive nur minimal. Bei den Patienten mit Dopexamin als Studienmedikament fiel er bis zum Infusionsende bei T₉ auf 18,7 ±8,0 Punkte, bei Dopamin und Placebo blieb er mit 20,1 ±8,7 bzw. 23,6 ±5,8 Punkten in diesem Zeitraum etwa gleich.

Die Änderungen waren sowohl im Verlauf der Meßzeitpunkte innerhalb des Studienkollektivs, als auch zwischen den einzelnen Studienarmen nicht signifikant (s. Tabelle 16).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	19,5 ±7,0	20,5 ±7,0	19,0 ±7,0	18,7 ±8,0
Dopamin	n = 21	20,4 ±7,8	20,9 ±8,1	20,1 ±8,3	20,1 ±8,7
Placebo	n = 20	23,4 ±7,2	23,5 ±5,4	23,3 ±5,2	23,6 ±5,8

Tabelle 16: APACHE II Score T₀ bis T₉. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,23 bzw. 0,16).

Auch bei der Bestimmung des SOFA - Scores fiel ein etwas höherer Ausgangswert in der Placebogruppe auf, der sich während des Behandlungszeitraums kaum änderte (s. Tabelle 17).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	11,4 ±3,7	11,3 ±3,9	11,4 ±4,6	11,0 ±4,7
Dopamin	n = 21	11,0 ±3,8	11,6 ±3,8	10,8 ±4,3	10,8 ±4,5
Placebo	n = 20	12,3 ±3,8	12,4 ±4,3	12,6 ±4,2	12,7 ±4,5

Tabelle 17: SOFA-Score T₀ bis T₉. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,53 bzw. 0,50).

4.2.3. Schilddrüsenwerte: TSH, Trijodthyronin und Thyroxin

Die Bestimmung der Schilddrüsenparameter TSH, freies Trijodthyronin (fT₃) und freies Thyroxin (fT₄) erfolgte ebenfalls vor Infusionsbeginn der Studienmedikation und bei deren Beendigung, spätestens jedoch zum Zeitpunkt T₉ am 3. Tag.

		T ₀	T ₉ bzw. Ende	
TSH	n = 40	0,8 ±1,1	0,9 ±1,7	[mcU/ml]
freies T ₃	n = 39	1,4 ±0,7	1,2 ±0,4	[pg/ml]
freies T ₄	n = 39	1,1 ±0,4	1,0 ±0,7	[ng/dl]

Tabelle 18: Schilddrüsenwerte T₀ und T₉ gesamt bei allen Studiengruppen.

Auffällig war bei Betrachtung der Schilddrüsenhormone vor allem ein Abfall der Werte bei den Effektorhormonen Trijodthyronin und Thyroxin. Diese Änderung war innerhalb der Beobachtungsgruppe bei Trijodthyronin statistisch signifikant, bei Thyroxin zeigte sich dagegen lediglich ein starker Trend. Im Vergleich der einzelnen Gruppen gegeneinander war jedoch kein Nachweis zu führen, dass unter der Studienmedikation der Hormonabfall bei Trijodthyronin noch bei Thyroxin im Vergleich zu Placebo signifikant war. Bei der Betrachtung des TSH waren weder innerhalb, noch zwischen den Gruppen signifikante Änderungen zu verzeichnen (s. Tabellen 19, 20, 21).

		T ₀	T ₉ bzw. Ende
Dopexamin	n = 16	0,8 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Dopamin	n = 12	0,9 ± 0,9	0,5 ± 0,5
Placebo	n = 11	0,8 ± 1,6	1,3 ± 2,8

Tabelle 19: TSH, T₀ und T₉ bzw. Ende in [mcU/l]. Die Änderungen im Messzeitraum waren in der Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant (Typ III Quadratsumme = 0,003; F = 0,005; p = 0,946; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich ebenfalls keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 1,782; F = 0,27; p = 0,77).

		T ₀	T ₉ bzw. Ende
Dopexamin	n = 16	1,3 ± 0,7	1,2 ± 0,4
Dopamin	n = 12	1,5 ± 0,6	1,0 ± 0,4
Placebo	n = 11	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,5

Tabelle 20: Freies Trijodthyronin, T₀ und T₉ bzw. Ende in [pg/ml]. Die Änderungen im Messzeitraum waren in der Gesamtpopulation statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 0,773; F = 4,63; p = 0,04; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich allerdings keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 0,31; F = 0,32; p = 0,73).

		T ₀	T ₉ bzw. Ende
Dopexamin	n = 16	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,6
Dopamin	n = 12	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,3
Placebo	n = 11	1,3 ± 0,6	1,2 ± 1,0

Tabelle 21: Freies Thyroxin, T₀ und T₉ bzw. Ende in [ng/dl]. Die Änderungen im Messzeitraum waren in der Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant, zeigten jedoch einen starken abfallenden Trend, (Typ III Quadratsumme = 0,363; F = 2,96; p = 0,09; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Zwischen den Messzeitpunkten und den Studiengruppen fand sich ebenfalls keine signifikante Interaktion (Typ III Quadratsumme = 0,91; F = 0,87; p = 0,43).

4.2.4. Hämodynamik

Die Messung von Herzfrequenz, Blutdruck und ZVD erfolgte alle 8 Stunden.

In der Dopexamingruppe (n = 20) stieg die mittlere Herzfrequenz zwischen T₀ und T₁ (8 Stunden nach Beginn) von 88,0 ± 23,7 1/min auf 105,6 ± 18,0 1/min an, gefolgt von einem Abfall bei T₂ auf 96,8 ± 17,7 1/min. Dieses Frequenzniveau blieb dann in dieser Gruppe im Beobachtungsverlauf konstant und war signifikant höher als in den beiden anderen Randomisierungsgruppen. Sowohl innerhalb der Dopamin- als auch der Placebogruppe zeigten sich keine signifikanten Änderungen während der gesamten Studiendauer. Bei Dopamin betrug die Frequenz zum Zeitpunkt T₀ 89,5 ± 17,6 1/min und bei T₉ 82,7 ± 16,8 1/min, bei NaCl 89,2 ± 24,8 1/min (T₀) bzw. 84,5 ± 22,9 1/min (T₉) (s. Abbildung 14).

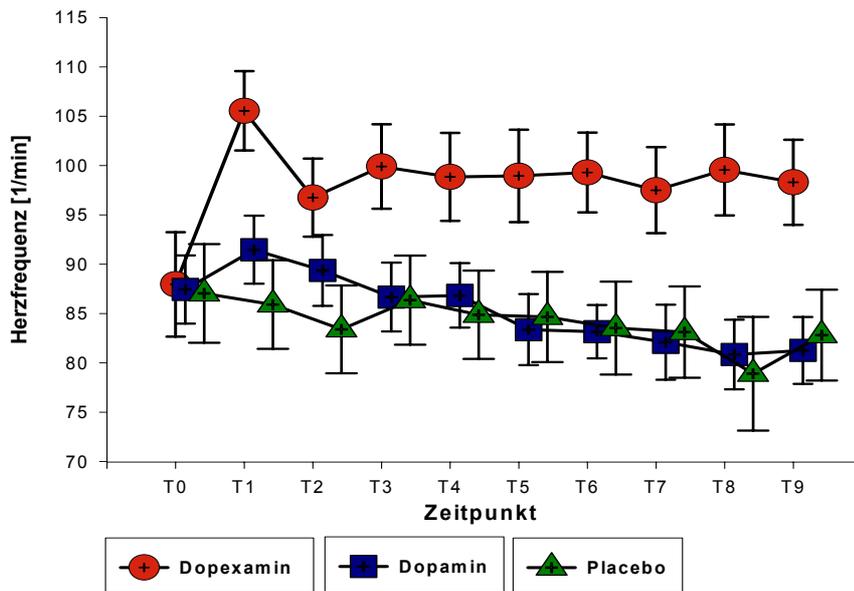


Abbildung 14: Herzfrequenz T_0 bis T_9 in [1/min]. Der Anstieg der Herzfrequenz im Messzeitraum war in der Dopexamingruppe statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 33342,3; $F = 3,05$; $p < 0,01$; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung. Der Unterschied zwischen der Placebo- und der Dopexamingruppe war im Fischer LSD post-hoc Test signifikant ($p = 0,03$), zwischen der Placebo- und der Dopamingruppe fand sich aber kein signifikanter Unterschied ($p = 0,81$).

Wenn man den mittleren arteriellen Druck (MAP) und den Verlauf der Noradrenalin-Dosis betrachtet, so fiel zunächst eine gute Konstanz der Werte zwischen 80 und 90 mmHg in allen drei Studiengruppen auf, die vor allem auf die kurzfristige Anpassung des Noradrenalins zurückzuführen ist.

Kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand in der durchschnittlichen Noradrenalin-Dosierung während des Untersuchungszeitraumes. Zum Ausgangszeitpunkt betrug sie in der Dopexamingruppe $0,20 \pm 0,12 \mu\text{g/kg/min}$, in der Dopamingruppe $0,22 \pm 0,17 \mu\text{g/kg/min}$ und $0,24 \pm 0,19 \mu\text{g/kg/min}$ in der Placebogruppe. Bei allen Studienteilnehmern konnte das Noradrenalin bis zum Zeitpunkt T_3 d.h. innerhalb von 24 Stunden nach Beobachtungsbeginn um über 50% gesenkt werden (s. Abbildungen 15, 16, 17).

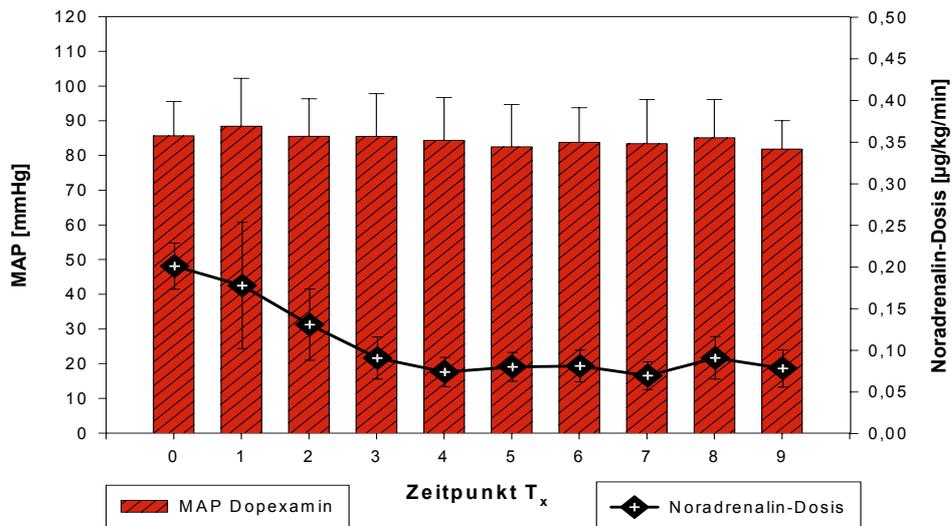


Abbildung 15: MAP und Noradrenalin - Dosis in der Dopexamingruppe in [mmHg] bzw. [µg/kg/min].

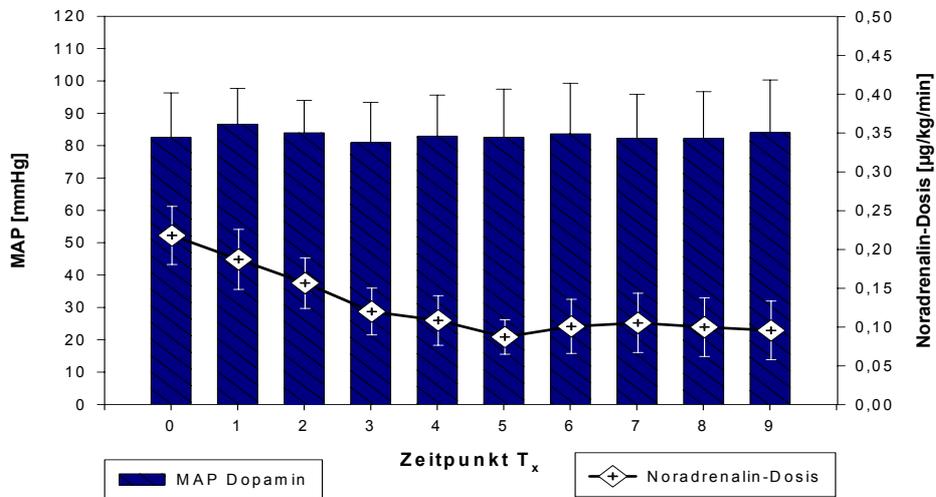


Abbildung 16: MAP und Noradrenalin - Dosis in der Dopamingruppe in [mmHg] bzw. [µg/kg/min].

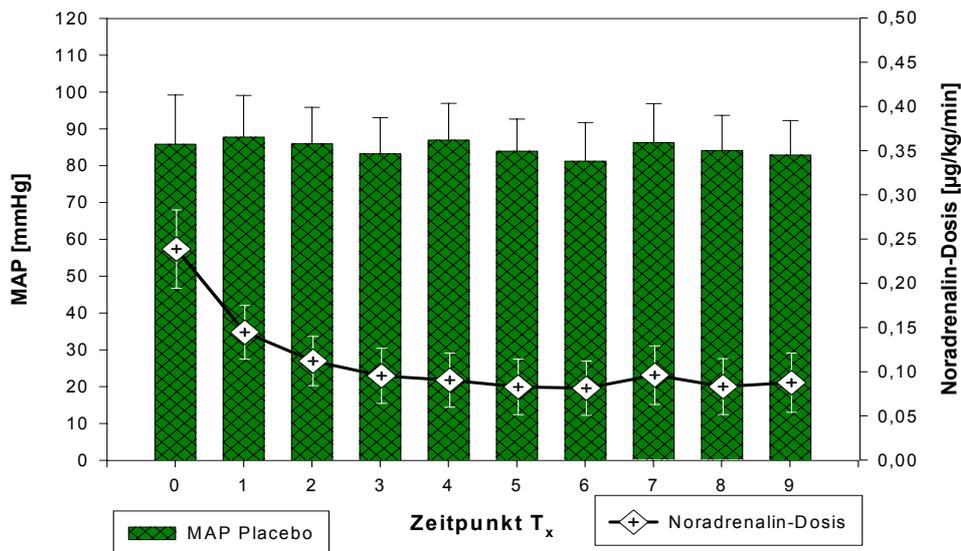


Abbildung 17: MAP und Noradrenalin - Dosis in der Placebogruppe in [mmHg] bzw. [µg/kg/min].

4.2.5. Entzündungsparameter

Als Entzündungsparameter wurden täglich die Leukozyten, das C-reaktive Protein (CRP), Procalcitonin und Interleukin-6 (IL 6) bestimmt. Die Leukozytenzahlen zeigten im Beobachtungsverlauf in keiner Gruppe eine signifikante Änderung und blieben auf hohem Niveau relativ konstant (s. Tabelle 22). Bei der Messung von IL 6 konnten 2 Patienten aufgrund exzessiv hoher Werte in der Auswertung nicht berücksichtigt werden und wurden als „missing values“ behandelt. Innerhalb der Verum-Studienkollektive fiel eine Verbesserung der Entzündungsaktivität auf, allerdings war nur bei der Dopamingruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine statistische Signifikanz nachweisbar. Bei der verhältnismäßig geringen Fallzahl von Patienten, bei denen eine Messung des IL 6 vorgenommen wurde, sind die Werte allerdings zurückhaltend zu beurteilen (s. Tabelle 25). Bei der Betrachtung des CRP fiel ein signifikanter Abfall innerhalb der einzelnen Gruppen auf, jedoch ließ sich in der post hoc-Analyse keine Gruppe als signifikant besser identifizieren (s. Tabelle 23). Dass bei der Entzündungsaktivität nur geringe bzw. keine Effekte zu beobachten waren, bestätigte auch die Betrachtung des Procalcitonin. Hier fiel in der Dopamin bzw. Placebogruppe ein leichter Abfall der Werte auf, während in der Dopexamingruppe das Procalcitonin eher anstieg. Die beobachteten Änderungen innerhalb der Studiengruppen zeigten jedoch in der Statistik lediglich einen starken Trend, während der Zwischengruppenvergleich gar keine Unterschiede erbrachte (s. Tabelle 24).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	14,9±7,8	13,7 ±7,0	14,7 ±8,5	14,3 ±8,6
Dopamin	n = 21	17,3 ±8,3	17,7 ±8,8	16,3 ±7,2	19,2 ±16,5
Placebo	n = 20	14,9 ±8,7	15,6 ±10,2	14,2 ±9,5	14,6 ±9,0

Tabelle 22: Leukozyten T₀ bis T₉ in [G/l]. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,85 bzw. 0,38).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	16,8 ±10,5	17,0 ±11,1	16,0 ±11,3	14,7 ±11,1
Dopamin	n = 21	14,6 ±6,4	15,2 ±7,7	11,5 ±6,6	10,2 ±7,1
Placebo	n = 20	17,7 ±11,0	16,8 ±11,9	14,4 ±11,4	13,3 ±12,0

Tabelle 23: CRP T₀ bis T₉ in [mg/l]. Die Änderung des CRP im Messzeitraum war im Gesamtverlauf der Gruppen statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 588,50; F = 7,02; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung. Zwischen den Gruppen ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied nachweisen (p=0,47).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 19	13,0 ±24,0	11,4 ±21,2	10,9 ±22,4	15,8 ±38,5
Dopamin	n = 19	12,0 ±24,8	9,3 ±18,3	6,1 ±10,0	4,9 ±8,0
Placebo	n = 18	16,6 ±30,3	13,2 ±25,4	9,7 ±18,4	7,9 ±16,3

Tabelle 24: Procalcitonin T₀ bis T₉ in [ng/ml]. Innerhalb der Messzeitpunkte zeigte sich lediglich ein starker Trend, während sich zwischen den Studiengruppen keine signifikante Änderung fand (p = 0,10 bzw. 0,76).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 12	1155 ±1093	521 ±655	399 ±499	190 ±175
Dopamin	n = 15	397 ±390	149 ±166	121 ±140	104 ±134
Placebo	n = 11	467 ±638	271 ±683	649 ±1960	1713 ±5451

Tabelle 25: Interleukin 6 in [pg/dl]. Die Änderungen der Interleukin 6 - Konzentration im Messzeitraum war im Gesamtverlauf der Gruppen statistisch signifikant (Typ III Quadratsumme = 506970894,35; F = 4,32; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung. Der Unterschied zwischen der Placebo- und der Dopamingruppe war im Fischer LSD post-hoc Test signifikant (p = 0,04), zwischen der Placebo- und der Dopexamingruppe fand sich aber kein signifikanter Unterschied (p = 0,20).

4.2.6. Gasaustausch und Laktat

Bei der Betrachtung des Verhältnisses $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oder Horowitzquotient zeigte sich, dass in keiner Gruppe signifikante Änderungen zu verzeichnen waren, so dass von einem nicht wesentlichen Einfluss der Studiensubstanzen auf den Gasaustausch auszugehen ist. Die Abweichungen während der gesamten Studiendauer waren nur minimal. Die Werte weisen insgesamt auf einen deutlich eingeschränkten pulmonalen Gasaustausch bei allen Patienten hin, der sich im Lauf der Studiendauer kaum veränderte (s. Tabelle 26).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 20	296,2 ±111,7	293,8 ±113,6	287,7 ±109,3	292,8 ±123,0
Dopamin	n = 21	261,0 ±131,4	274,8 ±146,2	263,9 ±108,7	273,3 ±140,6
Placebo	n = 20	255,4 ±97,0	237,8 ±90,7	247,0 ±97,8	244,1 ±87,8

Tabelle 26: Horowitzquotient $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ T₀ bis T₉. Weder innerhalb der Messzeitpunkte noch zwischen den Studiengruppen fand sich eine signifikante Änderung (p = 0,78 bzw. 0,51).

Auffällig waren jedoch signifikante Änderungen der Serumlaktat-Konzentrationen in den Studiengruppen. Im Gesamtverlauf über alle Messpunkte der Patienten zeigte sich ein signifikanter Abfall des Laktats (Typ III Quadratsumme = 8,60; F = 9,53; p < 0,01; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Bei dem auch hier angewandten Test bezüglich einer Interaktion zwischen den Innersubjektvariablen (Messzeitpunkte) und der Randomisierungsgruppe (Zwischensubjektvariable) zeigte sich dagegen lediglich ein deutlicher Trend zu einem im Studienverlauf niedrigeren Serumlaktatwert in der Dopamingruppe ab, verglichen mit der Placebogruppe (p = 0,07). Beim Vergleich der Dopexamin- mit der Placebogruppe fand sich kein signifikanter Unterschied, auch war kein Trend erkennbar.

Um eine möglicherweise verbesserte Laktatclearance unter Anwendung von Dopamin oder Dopexamin nachzuweisen, führten wir eine Berechnung der Laktatclearance für die einzelnen Patienten durch. Die berechneten Werte ergaben im Zeitraum T₀ bis T₇ im Mittel eine Zunahme der Clearance um 25,4 % in der Dopexamingruppe und um 7,2 % in der Dopamingruppe. Die Placebogruppe zeigte dagegen eine Abnahme der Laktatclearance um 6,2 %. Die Änderungen der Laktatclearance waren allerdings nicht signifikant (Typ III Quadratsumme = 977,70; F = 1,17; p = 0,31; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung), auch im Gruppenvergleich zeigte sich kein eindeutiger Vorteil einer Therapie

im Vergleich zu Placebo ($p = 0,15$). Hier war jedoch eher ein Trend zu einer erhöhten Clearance unter Dopexamin im Vergleich zu Placebo zu erkennen ($p = 0,07$) (s. Tabelle 27 und Abbildung 18).

		T ₀	T ₃	T ₆	T ₉
Dopexamin	n = 17	2,4 ± 1,3	2,3 ± 1,7	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,9
Dopamin	n = 18	1,9 ± 1,5	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,9	1,5 ± 0,8
Placebo	n = 20	2,6 ± 2,2	2,4 ± 2,0	2,4 ± 2,3	2,4 ± 2,3

Tabelle 27: Serumlaktat T₀ bis T₉ in [mg/dl]. Im Gesamtverlauf aller Messpunkte zeigte sich ein signifikanter Abfall des Laktats (Typ III Quadratsumme = 8,60; F = 9,53; $p < 0,01$; 2-Faktoren Varianzanalyse mit Messwertwiederholung). Beim Test bezüglich einer Interaktion zwischen den Innersubjektvariablen (Messzeitpunkte) und der Randomisierungsgruppe (Zwischensubjektvariable) zeigte sich lediglich ein deutlicher Trend zu einem im Studienverlauf niedrigeren Serumlaktatwert in der Dopamingruppe, verglichen mit der Placebogruppe, ab. ($p = 0,07$; Fischer LSD post-hoc Test).

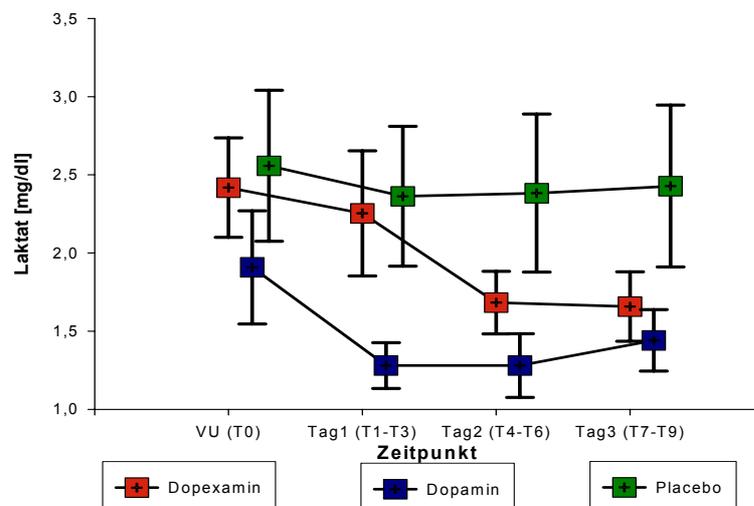


Abbildung 18: Serumlaktat in [mg/dl]. Im Gesamtverlauf zeigte sich ein signifikanter Abfall des Serumlaktats, jedoch ergab ein Zwischengruppenvergleich lediglich einen starken Trend zugunsten eines niedrigeren Laktatspiegels in der Dopamingruppe (s. Tabelle 27).

5. Diskussion

In unsere klinische Studie bei der Dopexamin gegen Dopamin und Placebo bei Patienten im septischen Schock verglichen wurde, konnten 61 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden, welche Noradrenalin in einer Dosierung von mindestens 0,05 µg/kg/min erhielten um einen adäquaten systemischen Blutdruck aufrechtzuerhalten. Dabei untersuchten wir innerhalb eines randomisierten placebo-kontrollierten doppelblinden Studiendesigns die Auswirkungen der Studienmedikamente vor allem auf das renale System, aber auch auf kardiovaskuläre und hepatische Parameter, sowie auf Mikrozirkulation, Entzündungsparameter und Schilddrüsenfunktion.

Wenn man die Kriterien der Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure betrachtet, so sind es verschiedene Ursachen wie z.B. Infektion, Endotoxine, Trauma, Verbrennung oder Ischämie, die letztendlich zum gemeinsamen Krankheitsbild einer systemisch-inflammatorischen Reaktion führen und schließlich bei volumenrefraktärer Hypotension im septischen Schock resultieren können [2]. Zeichen dieser systemischen Entzündungsreaktion waren bei den Studienteilnehmern unserer Untersuchung durchwegs vorhanden, wie auch der SOFA-Score Ausgangswert in allen Gruppen von durchschnittlich 11,54 Punkten aufzeigt. Mit der als Einschlusskriterium definierten noradrenalinpflichtigen Hypotension zeigten unsere Studienpatienten somit definitionsgemäß das klinische Bild des septischen Schocks, bei unterschiedlichen Grunderkrankungen.

Trotz zahlreicher Beiträge in der Literatur über die Wirkung von Dopexamin und Dopamin auf Durchblutung, Mikrozirkulation sowie Nieren- und Leberfunktion bei kritisch Kranken und obwohl der Einsatz von „low-dose“-Dopamin jahrelang gängige Praxis auf Intensivstationen war, können nach wie vor keine befriedigenden Aussagen über die klinische Relevanz der Therapie mit beiden Medikamenten gemacht werden, vor allem wenn die Organdurchblutung bei diesen Patienten aufgrund von Vasokonstriktorgabe wie Noradrenalin zusätzlich beeinflusst ist. Zahlreiche Studien wiesen in den vergangenen Jahren darauf hin, dass sich keine Belege für die klinische Wirksamkeit von Dopamin in Nierendosis finden ließen. Allerdings wurden viele dieser Untersuchungen an Patienten durchgeführt, welche keine zusätzlichen Katecholamine, wie z.B. Adrenalin und Noradrenalin, erhielten. Weiter kam in den 90er Jahren mit Dopexamin ein weiteres synthetisches Katecholamin mit dopaminergen Eigenschaften zum Einsatz, welches in der Intensivtherapie eingesetzt wurde,

ohne dass es fundierte Kenntnisse über eine tatsächlich positive Wirkung auf die Nierenfunktion gab.

In der vorliegenden Studie verglichen wir daher die Auswirkungen von Dopexamin und Dopamin gegen Placebo (physiologische Kochsalzlösung) bei Patienten, welche neben ihrer intensivpflichtigen Grunderkrankung als weiteren Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenversagens, mittel- bis hochdosiert Noradrenalin erhielten und dokumentierten dies an klinisch relevanten Parametern. Unsere zu widerlegende Nullhypothese lautete dabei, dass Dopexamin im septischen Schock nicht wirksamer als Dopamin ist und beide Substanzen nicht wirksamer als Placebo sind.

5.1. Kardiovaskuläres System

Die pharmakologischen Auswirkungen von Dopexamin auf das kardiovaskuläre System erklären sich hauptsächlich aufgrund der starken β_2 - Rezeptor-Wirkung und einer damit verbundenen peripheren Vasodilatation, sowie positiven Inotropie und Chronotropie, während Dopamin wie in Kapitel 1.3 beschrieben dosisabhängig α -, β - und Dopaminrezeptoren stimuliert.

In Studien mit herzinsuffizienten Patienten kam es unter Dopexamingabe zu einem Absinken des systemischen Widerstands und zum Anstieg des Schlag- und Herzminutenvolumens um bis zu 40% [5;13;17]. In unserer Untersuchung stieg die Herzfrequenz innerhalb von 8 Stunden nach Beginn der Dopexamin - Infusion von durchschnittlich 88/min auf 105/min signifikant an. Allerdings wurde nur bei 10 Patienten ein Pulmonalkatheter eingeschwenkt, so dass lediglich bei diesen eine Messung des Herzzeitvolumens möglich war. Es ergab sich hier in keiner Gruppe eine signifikante Steigerung, wobei eine verlässliche Aussage aufgrund der kleinen Fallzahl nicht möglich ist.

Der deutliche Herzfrequenzanstieg bei Dopexamingabe wurde bereits bei Dawson et al. beschrieben. Hier war er bei gesunden Probanden stärker ausgeprägt als bei den herzinsuffizienten Patienten der Kontrollgruppe [14]. In der gleichen Untersuchung fiel auch auf, dass sich der systemische Blutdruck nur minimal veränderte (Absinken des diastolischen Blutdruckes um 10 mmHg). Nachdem bei uns die Aufrechterhaltung des Blutdrucks mittels Noradrenalin die Basis der Untersuchung bildete und die Dosis kurzfristig angepasst wurde, ist ein direkter Vergleich nicht möglich, jedoch war der Verlauf der Noradrenalin-Dosis mit einem Rückgang um 50% innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der

Studienmedikation bei allen Gruppen gleich groß, so dass ebenfalls von einem nicht wesentlichen Einfluss von Dopexamin auf die Druckverhältnisse ausgegangen werden kann.

Ein wichtiges Merkmal von Dopexamin, das einen Vorteil gegenüber der Verwendung von Dopamin darstellt, beschreiben Dawson und De Marco mit der Tatsache, dass der Anstieg der Herzfrequenz ohne signifikante Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einherging, was besonders bei herzinsuffizienten und kritisch kranken Patienten von besonderer Bedeutung ist [14;15].

Wir hatten unter der Anwendung der Prüfmedikationen Dopamin und Dopexamin bei keinem der Studienteilnehmer Hinweise auf eine Verschlechterung der myokardialen Sauerstoffversorgung, erkennbar an einer ST-Streckenveränderung im EKG.

Das arrhythmogene Potential von Katecholaminen, im speziellen von Dopexamin, untersuchten Brown et al. und Neustein et al. im Tierversuch an Halothan-sensibilisierten Ratten und Hunden. Sie kamen in dieser Studie zu dem Ergebnis dass Dopexamin auch in sehr hohen Dosen von 50 µg/kg/min zu keinerlei Arrhythmien führte, während Dopamin über ein ausgeprägtes arrhythmogenes Potential verfügte und auch eine Kammertachykardie auslöste [11;35]. Dies steht im Widerspruch zu unseren Beobachtungen, wo bei 5 Patienten unmittelbar nach Infusionsbeginn mit Dopexamin eine Sinustachykardie mit Frequenzen >130/min zu beobachten war. Bei einem dieser Patienten trat zusätzlich eine absolute Arrhythmie auf, bei einem weiteren waren Salven von supraventrikulären Extrasystolen zu beobachten. Nach Dosisreduktion von 50% besserte sich bei allen die Symptomatik, so dass die Teilnahme an der Studie nicht beendet werden musste. Bei einem Patienten kam es während der Infusion von Dopamin zu einer kurzfristigen AV-Reentry Tachykardie, welche ebenfalls nach einer Dosisreduktion von 50% sistierte. In der Placebogruppe trat eine kurzzeitige Tachykardie bei zwei Patienten auf, eine davon im Zusammenhang mit einem neu aufgetretenen Schenkelblock. In einer Studie von Parratt et al. wird allerdings beim Vergleich von Dopamin, Dopexamin und Noradrenalin am experimentellen Herzinfarkt bei Ratten eine mit 90% sehr hohe Inzidenz von ventrikulären Extrasystolen bei Gabe von Noradrenalin beschrieben, während Dopexamin das Auftreten von Arrhythmien signifikant reduzierte [41]. Daher besteht die Möglichkeit, dass unsere Beobachtungen in der Kontrollgruppe auf die Verabreichung von Noradrenalin zurückzuführen sind.

5.2. Niere

Eines der wesentlichen Ziele unserer Studie war es herauszufinden, ob das synthetische Katecholamin Dopexamin bei noradrenalinpflichtigen Patienten im septischen Schock mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion hat. Zu diesem Zweck wurde es in einer 3-armigen Studie mit Placebo und dem früher häufiger verwendeten Dopamin verglichen. Die Untersuchung zeigte, dass Dopexamin bezüglich seines Effektes auf die Nierenfunktion nicht besser als die beiden Kontrollsubstanzen war. Es fanden sich aber auch Hinweise in einer post-hoc Analyse, dass Dopamin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im septischen Schock unter Umständen doch zu einer Verbesserung dieser kritischen Organfunktion führt.

Insgesamt wird die Wirkung von Dopexamin auf die Niere bei septischen Patienten kontrovers beurteilt. Meist wird es in Studien mit Dopamin oder Dobutamin verglichen und häufig ohne dass zusätzliche Katecholamine wie Noradrenalin oder Adrenalin verabreicht wurden. Einigkeit besteht darin, dass unter Dopexamin, wie in einer Studie von Magrini et al. nachgewiesen wurde, der renale Blutfluss bei einer Dosis von 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ stark ansteigt und zwar um etwa 9 % mehr, als es durch die alleinige Erhöhung des Herzzeitvolumens erklärt werden kann, so dass eine zusätzliche lokale Vasodilatation zu vermuten ist [29]. Auch Leier et al. sowie Tan et al. gehen in ihren Studien von einer günstigen Wirkung von Dopexamin auf die Nierenfunktion aus. Hier wurden kardial vorerkrankte Patienten mit niedrigem Herzminutenvolumen untersucht. Die beiden Autoren beschreiben einen signifikanten Anstieg der Kreatininclearance bei Dosen zwischen 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, zusätzlich kam es zu einer leichten Steigerung des Harnvolumens und der Natriumausscheidung [25;52]. Leier und Tan vermuteten, dass es bei Verabreichung von Dopexamin im unteren und mittleren Dosisbereich bei Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen - neben einer Zunahme des Minutenvolumens durch positive Inotropie - auch zu einer direkten renalen Vasodilatation und damit einer Verbesserung der Nierenfunktion kommt. Auch Baumann et al. beschreiben in einem Vergleich von Dopexamin mit Dobutamin bei herzinsuffizienten Patienten eine Verbesserung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Dopexamin, erkennbar an einer Erhöhung von Kreatininclearance und Diurese [4].

Unklar blieb bisher, wie ausgeprägt die renale Vasodilatation ist und ob die Effekte stärker sind als z.B. bei Anwendung von Dopamin. Weiter sind kaum Untersuchungen vorhanden, wie sich diese Therapie auf den gesamten klinischen Zustand und das Outcome, vor allem bei kritisch Kranken, auswirkt. Die Anwendung von Dopexamin bei septischen Patienten erklärte

sich bisher unter anderem auch aus der theoretischen Vorstellung, dass Dopexamin die intestinale Mucosabarriere aufrechterhält, was einer Bakterienpenetration aus dem Gastrointestinaltrakt vorbeugen könnte. Der genaue Mechanismus ist bisher nicht geklärt. Als Hauptfaktor wird jedoch von Sinclair et al. die Prävention einer Mucosa-Ischämie infolge einer verbesserten Splanchnikus-Durchblutung durch Dopexamin diskutiert [50].

Diese vermehrte Blutversorgung infolge einer lokalen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet soll, neben der bereits erwähnten positiven Inotropie, auch der entscheidende Mechanismus bei der Verbesserung der Nierenperfusion sein und damit einem Nierenversagen vorbeugen können.

Allerdings sind auch kritische Untersuchungen veröffentlicht, welche keine Effekte von Dopexamin auf die Nierenfunktion nachweisen konnten. So beschreiben Levy et al. bei Patienten im septischen Schock, welche mit Noradrenalin und zusätzlich Dopexamin therapiert wurden, keine signifikante Änderung der Nierenwerte [26]. Auch Ralph et al. widersprechen in einer jüngst veröffentlichten Studie, bei der sie den Effekt von Dopexamin auf die gastrointestinale Funktion und das Organversagen bei kritisch Kranken untersuchten der These, nach der Dopexamin eine Verbesserung der Mucosaperfusion bewirkt. Ebenso konnten sie keinen Nachweis einer Verbesserung der Nierenfunktion erbringen [44].

Die Anwendung von „low-dose“-Dopamin als renaler Vasodilatator, wie sie früher standardmäßig praktiziert wurde, ist inzwischen ebenfalls sehr umstritten. So stellten Lherm et al. fest, dass die Verabreichung von 2 µg/kg/min Dopamin bei Patienten mit Sepsis die Diurese und die Kreatininclearance steigern, bei Patienten, die sich jedoch bereits im septischen Schock befanden und zusätzliche Katecholamine erhielten, aber keinen Einfluss auf Urinausscheidung und Kreatininclearance hat. Die Autoren vermuteten daher bei Dopamin einen Desensibilisierungseffekt an den Rezeptoren [28]. Dagegen veröffentlichten Marik et al. eine Metaanalyse bezüglich „low-dose“-Dopamin, nach der Dopamin gar keinen reno-protectiven Effekt aufweist [30].

Auch in einer vielbeachteten großen placebo-kontrollierten Multicenter-Studie von Bellomo et al. konnte kein Vorteil dieser Therapie im Hinblick auf eine Prävention des akuten Nierenversagens bei intensivpflichtigen Patienten nachgewiesen werden [6]. In dieser Studie wurde 328 Patienten entweder Dopamin in einer Dosierung von 2 µg/kg/min oder Placebo verabreicht. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der gemessenen Serumkreatinin-Konzentrationen, der Anzahl der Patienten mit Nierenersatzverfahren, der Intensiv- und Klinikaufenthaltsdauer und der Letalität.

Allerdings ist in dieser Untersuchung die Verwendung der maximalen Serumkreatinin-Konzentration als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate, auf welcher die Argumentation der Autoren im Wesentlichen aufbaut, kritisch zu hinterfragen.

In einer retrospektiven Untersuchung anhand über 40000 Spot-Messungen aus dem Nierenmonitoring unserer Intensivpatienten, bestand zwar ein Zusammenhang zwischen der Serumkreatininkonzentration und der Kreatininclearance, der Korrelationskoeffizient betrug dabei jedoch nur $-0,474$ (s. Abbildung 19):

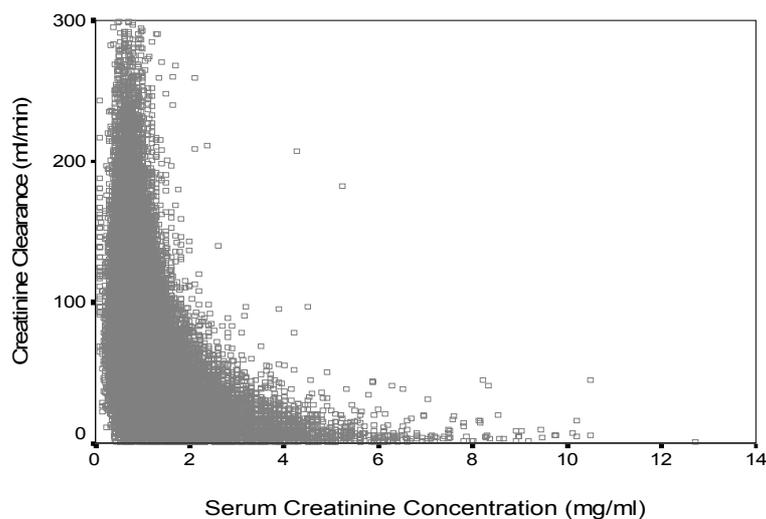


Abbildung 19: Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und Kreatininclearance bei 40000 Spotmessungen aus dem Nierenmonitoring der Anästhesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern (unveröffentlichte Daten).

Dies zeigt, dass die alleinige Messung des Serumkreatinins bei schwerkranken Patienten keinen validen Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion darstellen kann und sich daher nur bedingt als Endwert kontrollierter Studien eignet.

In einer anderen Untersuchung zeigten Olson et al. an 16 septischen Patienten, dass „low-dose“-Dopamin zwar einen signifikanten Anstieg des Urinvolumens, aber keine Änderung der Kreatininclearance bewirkte. Daher sei Dopamin nicht geeignet, das Risiko eines akuten Nierenversagens bei septischen Patienten zu verringern [40].

In unserer Untersuchung versuchten wir aufgrund der oben genannten Einschränkungen bisheriger Studien einen Wirknachweis im Wesentlichen auf der Grundlage der Messung der Kreatininclearance zu führen. Wir konnten zwar sowohl bei der Infusion von Dopexamin als auch von Dopamin innerhalb des jeweiligen Studienarms einen signifikanten Anstieg der Kreatininclearance über einen Zeitraum von 24 Stunden nachweisen, jedoch zeigte sich, wenn man die Gruppen untereinander verglich, dass dieser Effekt offenbar nicht auf das

Studienmedikament zurückzuführen war. Die Überlegung war daher, dass wir zunächst diejenigen Patienten aus der Auswertung ausschlossen, welche zu Beginn der Studie eine normale oder eine erhöhte Kreatininclearance aufwiesen, da diese unter der Studienmedikation nicht oder nur unwesentlich gesteigert werden konnte. Als Schwellenwert wurde zunächst unabhängig vom Alter eine Clearance von weniger als 95 ml/min festgelegt. In einem zweiten Schritt berechneten wir dann für jeden einzelnen Patienten einen individuellen Schwellenwert, bei dessen Unterschreitung nach der gängigen Literatur eine Niereninsuffizienz vorlag. Diese Untergruppe wurde dann erneut untersucht, wobei die Fallzahlen hier allerdings deutlich geringer waren. In diesen post-hoc Tests zeigte sich, dass sich die Kreatininclearance bei Patienten mit einem Ausgangswert von unter 95 ml/min unter Dopamin und Dopexamin signifikant steigern ließ. Der Gruppenvergleich zeigte, dass die Dopamin- der Placebogruppe überlegen war. Für die individuellen, für jeden Patienten einzeln berechneten Clearance-Schwellenwerte setzte sich dieser Trend fort. Allerdings konnten wir hier keine Signifikanz erreichen, da die Fallzahlen letztlich zu niedrig waren. Demnach war jedoch auch in dieser Subgruppen-Analyse zumindest eine leichte Verbesserung der Kreatininclearance bei der Verwendung von Dopamin gegenüber Placebo erkennbar, während Dopexamin zwar ebenfalls Effekte zu zeigen schien, dem Dopamin aber keinesfalls überlegen war.

Mithin stellt sich nun zum einen die Frage, ob die beobachteten Änderungen in der Kreatininclearance klinisch relevant sind und ob diese Wirkung auf eine erhöhte Nierenperfusion zurückzuführen oder ob eine direkte Verbesserung der Tubulusfunktion verantwortlich ist. Weiter könnten auch andere Parameter, wie z.B. ein erhöhtes Herzzeitvolumen, eine Rolle spielen.

Betrachtet man die neben der Kreatininclearance erhobenen Nierenwerte, so zeigte sich lediglich ein Anstieg des Urinvolumens in den Studiengruppen, wobei sich allerdings kein Studienarm als signifikant besser identifizieren ließ. Eine Abnahme des Urinvolumens bei Absetzen von „low-dose“-Dopamin beschreiben Juste et al. bei Patienten im septischen Schock unter kontinuierlicher Infusion mit Noradrenalin, wonach die Effekte in dieser Untersuchung am wahrscheinlichsten auf die Veränderungen der Makrohämodynamik zurückzuführen sind, nachdem hier ein Anstieg des Schlagvolumens, des systolischen Blutdrucks und des Herzindex zu beobachten war [22]. Die in unserer Studie erhobenen Parameter wie u.a. Freiwasserclearance und Natriumexkretion, welche Rückschlüsse auf eine direkte tubuläre Beeinflussung zugelassen hätten, zeigten allesamt weder signifikante Veränderungen noch Trends, so dass die beobachteten Effekte möglicherweise auf ein

erhöhtes Herzzeitvolumen zurückgehen. Gegen eine ausschließlich hämodynamische Ursache sprechen allerdings der unveränderte mittlere arterielle Blutdruck und die Tatsache, dass wir im Gegensatz zu der erwähnten Studie von Juste - wo keine Änderung der Kreatininclearance auftrat - zumindest diesbezüglich eine leichte Steigerung beobachten konnten.

Ein Problem unserer Studie war zum einen eine bei drei Studienarmen verhältnismäßig geringe Fallzahl von 61 Patienten und eine relativ kurze Beobachtungsdauer von 3 Tagen. Ausschlaggebend dafür waren, trotz einer langen Rekrutierungszeit, die strengen Einschlusskriterien (Patienten im septischen Schock), sowie die Verwendung von Hydrocortison, welches inzwischen zur Standardtherapie des septischen Schocks gehört und den Katecholaminbedarf der Patienten deutlich reduziert [10]. Weiter war es aus medizinischen Gründen nicht notwendig, alle Patienten mit einem Pulmonalkatheter oder alternativ einem PICCO[®]-System zu überwachen, so dass keine fundierten Angaben über Änderungen der Makrohämodynamik möglich waren, welche letztendlich genauer zu einer Differenzierung zwischen prä- und intrarenalen Veränderungen beigetragen hätten. Aufgrund dieser Einschränkungen lassen sich daher auch keine genauen Aussagen darüber machen, ob die beobachteten Veränderungen eine direkte oder indirekte Folge der Studienmedikation darstellen. Auch war es von vorneherein nicht Ziel dieser Studie, eine unterschiedliche Letalität in den Studiengruppen nachzuweisen, da die hierzu notwendige Fallzahl an einem einzigen Studienzentrum nicht zu erbringen gewesen wäre.

Unabhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus, zeigte sich jedoch interessanterweise bei der Verabreichung von low-dose-Dopamin bei Patienten im noradrenalinpflichtigen septischen Schock eine Steigerung der Kreatininclearance, wenn im Rahmen einer post-hoc Analyse nur solche Patienten betrachtet wurden, die bei Studieneinschluss eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen.

Im Hinblick auf unsere Nullhypothese kann man sagen, dass die Anwendung von Dopexamin hinsichtlich Kreatininclearance und Urinausscheidung dem Dopamin keinesfalls überlegen war, so dass ein Einsatz von Dopexamin zur Verbesserung der Nierenfunktion auf Grundlage unserer Ergebnisse nicht indiziert erscheint. Allerdings zeigten Dopamin und Dopexamin einen stärkeren Effekt als Placebo. Hinsichtlich der Erfordernis eines Nierenersatzverfahrens war keine Studiengruppe der anderen überlegen, allerdings wären auch hier, um einen statistisch signifikanten Unterschied zu zeigen, höhere Patientenzahlen notwendig gewesen.

5.3. Leber

Die Durchblutung von Leber und Splanchnikusgebiet bei septischen Patienten ist ebenfalls Gegenstand vieler klinischer Untersuchungen. Problematisch ist auch hier die vor allem im Schock eingeschränkte Perfusion in den Organen und im Gewebe. Neben einer durch die Grundkrankheit bereits reduzierten Durchblutung, kommt es durch α_1 - Vasokonstriktor-Gabe wie Noradrenalin zu einer zusätzlichen Splanchnikus-Ischämie. Falls diese länger andauert, führt dies zu einem Verlust der Barrierefunktion des Darms und zur Penetration von Endotoxinen durch die Mucosa, was schließlich zu einer Sepsis und/oder einem Multiorganversagen führen kann [16]. Katecholamine wie Dopexamin sollen durch Verbesserung der Perfusion dieser Dekompensation vorbeugen. Leier et al. berichten bei der Anwendung von Dopexamin bei herzinsuffizienten Patienten von einer Verbesserung der Durchblutung von Leber und Splanchnikusorganen um bis zu 40% [24]. Bei einer Studie an kritisch kranken Patienten wurde neben einer Durchblutungssteigerung (messbar anhand einer gesteigerten ICG–Clearance) ein Anstieg des intramucosalen pH-Wertes beobachtet, der der Dopexaminwirkung zugeschrieben wird. Der intramucosale pH-Wert gilt als sensibles Maß für die intestinale Sauerstoffversorgung. Der Anstieg ist ein vermutlich von der alleinigen Perfusionsteigerung unabhängiger protektiver Effekt [51]. Die Autoren schließen daraus, dass Dopexamin wahrscheinlich in der Lage ist Darmischämien, wie sie z.B. nach Operationen oder im Schock auftreten können und zu einem Übertritt von Endotoxinen durch die Mucosa-Barriere führen, vorzubeugen. Das Auftreten eines Multiorganversagens könnte so vermieden werden [47]. Während bei diesen Studien der Schwerpunkt der Untersuchungen auf der direkten oder indirekten Bestimmung des mesenterialen Blutflusses lag, konzentrierten wir uns auf die klinischen Auswirkungen der Therapie anhand von einfach zu erfassenden klinisch-chemischen Parametern der Lebersynthesefähigkeit, der Leberintegrität und der Leberexkretionsfähigkeit. Mit Hilfe des MEGX-Leberfunktionstests wurde die flussabhängige Lidocain-Clearance der Leber bestimmt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung erbrachten keine Hinweise auf eine klinisch fassbare Verbesserung der hepatischen Funktion. Weder bei den Syntheseparametern Albumin und Gesamteiweiß, noch bei den Integritätsenzymen GOT und GPT zeigte sich eine Überlegenheit von Dopamin oder Dopexamin gegenüber Placebo.

Bei der Bestimmung der Lidocainclearance fand sich als einzigem Studienarm ein signifikant höherer MEGX-Wert in der Placebogruppe. Jedoch konnte eine Verbesserung der Leberfunktion in dieser Gruppe bei Betrachtung der anderen Leberparameter nicht bestätigt

werden, so dass wir dieses Ergebnis unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl vorsichtig interpretierten.

Ein Anstieg, welcher allerdings in allen Gruppen gleich ausgeprägt war, zeigte sich bei der Bestimmung des Quickwertes. Die Ursache für diese deutliche Verbesserung der plasmatischen Gerinnung ist daher wahrscheinlich nicht auf unsere Studienmedikation zurückzuführen.

Die Diskrepanz der Ergebnisse im Vergleich mit anderen Autoren zeigt, wie schwierig die Vergleichbarkeit der jeweiligen Beobachtungen in Bezug auf eine Definition der Leberfunktion sein kann. Während sich die meisten Studien isoliert mit der Veränderung des mesenterialen Blutflusses befassten, konzentrierten wir uns auf die resultierende hepatische Funktion, wo wir keinen eindeutigen Vorteil einer Therapie, weder mit Dopexamin noch mit Dopamin nachweisen konnten. Ein direkter Vergleich zu vorhergehenden Untersuchungen ist jedoch schwierig.

5.4. Wirkung auf die Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung

Viele Studien deuten daraufhin, dass besonders Dopexamin in der Lage sein soll, die Gewebedurchblutung und das Sauerstoffangebot zu verbessern. Vor allem am Tiermodell wurde die Wirkung von Dopexamin auf die Oxygenierung und Perfusion untersucht. So stellten Tighe et al. in einer Studie zur Untersuchung der respiratorischen Insuffizienz bei ARDS an Schweinen mit induzierter Peritonitis fest, dass der $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio nach Dopexamininfusion signifikant höher war als in einer Vergleichsgruppe [55].

Bredle und Cain untersuchten die Sauerstoffaufnahme und -versorgung an septischen Hunden nach Endotoxin-Injektion. Die Endotoxinwirkung führte bei den Hunden zu einem Abfall der systemischen Sauerstoff-Delivery DO_2 . Nach Infusion von Dopexamin kam es dann trotz erniedrigtem mittlerem arteriellem Druck zu einem Wiederanstieg der Sauerstoffwerte im Blut [9].

Es blieb bei diesen Untersuchungen jedoch unklar, ob die beobachteten Verbesserungen auf der Ebene des Mikrokreislaufs erreicht wurden, oder ob andere Mechanismen dafür verantwortlich sind.

Wir versuchten daher mit Hilfe der Venenverschlussplethysmographie eine Aussage über die Flüssigkeitspenetration aus den Kapillaren dem sog. „capillary-leak“ zu treffen, um somit eine Beurteilung der Vorgänge im interstitiellen Gewebe zu ermöglichen. Wir benutzten dabei ein von Christ et al. entwickeltes Gerät, das es uns - wie oben bereits beschrieben -

ermöglichte, software-gestützt die einzelnen Phasen der Flüssigkeitsverschiebung darzustellen. Es stellte sich dabei heraus, dass weder beim Filtrationskoeffizienten K_f als Maß für die Durchlässigkeit der Gefäße, noch beim isovolumentrischen Druck P_{vi} , der exakt den Druck angibt bei dem eine Flüssigkeitspenetration ins interstitielle Gewebe erfolgt, signifikante Änderungen beobachtet werden konnten.

Auf Grundlage dieser Messungen fanden wir daher keinen Hinweis auf eine verbesserte Mikrozirkulation bei Patienten die Dopexamin oder Dopamin erhielten.

Als Surrogatparameter für eine mögliche verbesserte Gewebepfusion und Oxygenierung untersuchten wir den Verlauf des Serumlaktats und der Laktatclearance in den einzelnen Studiengruppen. Wie Nguyen et al. in einer prospektiven Studie untersuchten, kann die Laktatclearance als Indikator für das Outcome bei schwerer Sepsis und septischem Schock dienen. Die Patienten mit einer höheren Laktatclearance im frühen Krankheitsverlauf zeigten in dieser Untersuchung eine verbesserte Gewebeexygenierung und eine verminderte Mortalitätsrate [36]. Obwohl wir keine Änderung des Horowitzquotienten und damit eine direkte Verbesserung der Lungenfunktion beobachten konnten, zeichnete sich in unserer Studie im Vergleich zu Placebo ein Trend zu einem insgesamt niedrigeren Serumlaktat in der Dopamingruppe ab, wobei allerdings bei Betrachtung der Laktatclearance die Patienten, welche Dopexamin erhielten, tendenziell besser waren. Obwohl es uns auch hier nicht gelungen ist, eine statistische Signifikanz nachzuweisen, deuten die Ergebnisse dennoch auf eine mögliche klinische Verbesserung der Mikrozirkulation und Oxygenierung hin.

In einer Untersuchung zur Gewebeexygenierung unter der prophylaktischen perioperativen Gabe von Dopexamin konnten Phelan et al. diesen Effekt bereits zeigen. Die Autoren wiesen hier nach, dass Dopexamin im Rahmen von großen Operationen (kardiopulmonaler Bypass) eine Sauerstoffschuld abschwächen, bzw. früher umkehren konnte [42].

5.5. Endokrinologie

Im Rahmen der endokrinologischen Verlaufsbeobachtung beschränkten wir uns auf die Kontrolle der Schilddrüsenwerte freies T_3 , freies T_4 und TSH. In der Literatur finden sich nur wenige Untersuchungen, die sich mit den Aspekten der Wirkung von Katecholaminen auf die Endokrinologie bei kritisch kranken Patienten befassen. Schilling et al. untersuchten an Risikopatienten, bei denen ein abdominaler Eingriff durchgeführt wurde unter anderem das Verhalten von Prolaktin, TSH, fT_3 und fT_4 nach postoperativer Gabe von Dopexamin in Dosen von 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sowie von Dopamin in einer Dosierung von

5,0 µg/kg/min. Sie stellten dabei fest, dass Dopamin zu einer kompletten Suppression von TSH führte, während die peripheren Hormone keine Änderung zeigten. Die Verabreichung von Dopexamin zeigte weder eine Wirkung auf TSH, noch auf fT_3 und fT_4 , jedoch fiel die Prolaktin-Sekretion bei der höheren Dosierung deutlich ab [48].

In unserer Untersuchung fiel das TSH ebenfalls unter der Gabe von Dopamin ab, allerdings war dieser Unterschied weder innerhalb der Gruppe, noch im Vergleich zu Dopexamin und Placebo signifikant. Wir konnten auch einen signifikanten Abfall des peripheren Effektorhormons Trijodthyronin in den Studiengruppen erkennen, der vor allem auf einem Rückgang in der Dopamingruppe beruht. Dies würde auch den Ergebnissen von Schilling et al. entsprechen, nach denen dieser Effekt von einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsen-Achse herrührt.

Die Infusion von Dopexamin blieb auch bei unseren Beobachtungen ohne einen wesentlichen Einfluss auf die Schilddrüsenhormon-Ausschüttung. Ebenso konnten wir in der Vergleichsgruppe unter Placebo-Infusion keine signifikante Änderung feststellen.

Schilling kam zu dem Schluss, dass die partielle Hypophysenunterfunktion relevante Folgen auf den klinischen Verlauf des Patienten haben könnte. Diese Einschätzung können wir zumindest in Bezug auf die Gabe von Dopamin teilen, da hier unsere gemessenen Werte mit 1,03 pg/ml bei Trijodthyronin und 0,83 ng/dl bei Thyroxin deutlich unter bzw. am unteren Ende des Normwert-Bereichs liegen. Insgesamt waren die Veränderungen jedoch nicht sehr stark ausgeprägt, da auch im Gruppenvergleich keine relevanten Unterschiede bestanden.

5.6. Entzündungsparameter, SOFA- und APACHE – Score

Katecholamine wie Dopamin und Dopexamin werden in der Intensivmedizin seit Jahren hauptsächlich wegen ihrer α - und β - Rezeptoreigenschaften, sowie der dopaminergen Wirkung wegen, verwendet. In den letzten Jahren kristallisierte sich jedoch heraus, dass darüber hinaus auch noch immunmodulatorische Effekte von Bedeutung sein könnten. Schmidt et al. veröffentlichten eine Studie, in welcher die Leukozytenadhäsion -erkennbar in der Intravitalmikroskopie- bei Dopexamingabe signifikant abnahm. Die peripheren Leukozytenzahlen blieben davon jedoch unbeeinflusst. Tighe et al. zeigten bei Tierversuchen an Schweinen mit induzierter Sepsis antiinflammatorische Wirkungen von Dopexamin [56]. Auch Berendes et al. stellten bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass, fest, dass der postoperative Anstieg von CRP und IL 6 bei den Patienten, welche präoperativ Dopexamin erhielten, weniger stark ausgeprägt war als in der Vergleichsgruppe mit Placebo [8]. Sowohl

Tighe, als auch Berendes beschreiben diese Effekte als unabhängig von einer intestinalen Durchblutungsverbesserung. Stattdessen vermuten sie, dass die immunmodulatorische Wirkung direkt auf die dopaminergen Eigenschaften von Dopexamin zurückzuführen ist. Der genaue Pathomechanismus, ebenso wie die klinische Relevanz bezüglich des Patienten-Outcomes, konnte bisher jedoch noch nicht genauer erklärt werden.

In unserer Studie konnten wir zwar im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme des Interleukin 6 in der Dopamingruppe erkennen, allerdings konnte die Bestimmung des IL 6 nicht bei allen Patienten über die gesamte Studiendauer durchgeführt werden. Das CRP zeigte in allen Gruppen eine tendenzielle Abnahme, dabei verbesserte sich hier im gegenseitigen Vergleich aber keine Gruppe signifikant. Das gleiche Ergebnis fand sich auch bei Procalcitonin, hier war ebenfalls in keinem Studienarm eine Überlegenheit einer Therapie zu erkennen. Die peripheren Leukozytenzahlen waren von den Änderungen im Wesentlichen nicht beeinflusst.

Eine eindeutige Verbesserung der Immunabwehr lässt sich demnach aus unseren Ergebnissen nicht erkennen, zudem auch hier die Fallzahl der Patienten bei den hohen individuellen Abweichungen, relativ klein ist.

Das ähnliche Ergebnis bei Dopamin und Dopexamin und die Tatsache, dass die Veränderungen in der Placebogruppe nicht so ausgeprägt waren wie in den Verumgruppen, lässt allerdings zumindest die Vermutung zu, dass die Auswirkung auf diese Parameter durch eine direkte β -adrenerge bzw. dopaminerge Wirkung der Katecholamine verursacht sein könnten, wie sie auch Schmidt und Berendes vermuten. Eine Aussage über eine Verbesserung des Immunstatus von Patienten die mit Katecholaminen therapiert werden wäre (wie erwähnt) jedoch verfrüht, da auch die im Studienverlauf im Wesentlichen unveränderten Intensivscores APACHE II und SOFA den Schluss zulassen, dass keine Patientengruppe dadurch einen signifikant verbesserten Krankheitsstatus hatte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die bereits oben erwähnte kontrollierte Studie von Ralph et al., welche bei der Untersuchung von kritisch Kranken mit Dopexamin-Infusion keine Änderung bei SOFA- und APACHE-Score nachweisen konnte [44]. Die Autoren stellten daraufhin in Frage, ob eine intestinale Durchblutungsstörung im Rahmen einer Sepsis und die damit verbundene Bakterientranslokation, die schließlich in ein Organversagen münden kann, wirklich die zentrale Rolle bei der Aktivierung der Immunantwort spielt, oder ob nicht auch andere Mechanismen dafür verantwortlich sind.

Eine dieser möglichen weiteren Ursachen postulieren Ranieri et al. in einer Untersuchung an Patienten mit ARDS, wonach beispielsweise auch die mechanische Beatmung bei schwer kranken Patienten eine starke Immunantwort induzieren kann [45].

Daraus ergeben sich neue Ansatzpunkte für die Anwendung von Katecholaminen in der Intensivmedizin, wobei diese herauszufinden Aufgabe zukünftiger Studien sein wird.

6. Zusammenfassung

Patienten im septischen Schock benötigen häufig auf der Intensivstation Noradrenalin als stark wirksamen Vasokonstriktor zur Aufrechterhaltung eines adäquaten peripheren Perfusionsdruckes. Dabei wurde früher häufig Dopamin in sog. „Nierendosis“ und in jüngerer Zeit das synthetische Katecholamin Dopexamin zusätzlich verabreicht, um eine übermäßige Vasokonstriktion im reno-splanchnischen Gebiet zu vermeiden und um einem Organversagen vorzubeugen.

Obwohl sich viele Studien mit der Problematik auseinandersetzten, ist bislang immer noch ungeklärt ob diese zusätzliche Therapie zu einer Verbesserung der Organfunktion führt.

Wir überprüften daher in einer 3-armigen prospektiven, randomisierten doppelblinden Studie die Hypothese, wonach die Verabreichung von Dopexamin im Vergleich mit Dopamin oder Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Organfunktion bei Patienten im septischen Schock führt.

Zwischen 9/99 und 10/02 wurden 64 Intensivpatienten in die Untersuchung aufgenommen, welche aufgrund ihrer Kreislaufsituation Noradrenalin in einer Dosierung von über 0,05 µg/kg/min benötigten. Die Patienten erhielten entweder Dopexamin, Dopamin oder Placebo zusätzlich als kontinuierliche Infusion.

Es zeigte sich, dass keine der beiden Patientengruppen nach der Infusion von Dopamin oder Dopexamin eine signifikant höhere Kreatininclearance als die Placebogruppe hatte, lediglich in einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einer pathologischen Ausgangs-Kreatininclearance unter 95 ml/min war eine höhere Clearance bei der Dopamingruppe nachweisbar. Bei Patienten, die unter einem individuell berechneten Ausgangs-Schwellenwert für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz lagen, war noch ein Trend zu einer höheren Kreatininclearance bei Verabreichung von Dopamin und Dopexamin zu erkennen, sodass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion von der Verabreichung der beiden Studienmedikamente tendenziell eher profitierten, als solche mit noch normaler Nierentätigkeit. Die Urinausscheidung stieg zwar innerhalb der Dopamingruppe deutlich an, jedoch war dieser Effekt im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen nicht mehr signifikant.

Weder bei der Verabreichung von Diuretika, noch bei der Notwendigkeit einer Hämofiltration oder Dialyse konnten wir einen Unterschied zwischen den einzelnen Vergleichsgruppen nachweisen.

Die Untersuchungen zur Leberfunktion erbrachten ebenfalls keinen Hinweis auf eine Verbesserung unter der Therapie mit Dopexamin oder Dopamin. Ein Anstieg des Quick-Wertes als Parameter der plasmatischen Gerinnung war in allen drei Gruppen zu beobachten. Auch die Parameter K_f und P_{vi} , welche indirekt Aufschluss über die Durchblutungssituation auf mikrozirkulatorischer Ebene geben können, zeigten keine Veränderung während der Beobachtungsdauer bei allen Patienten. Lediglich ein Trend zu einem niedrigeren Serumlaktat in der Dopamingruppe und einer höheren Laktatclearance in der Dopexamingruppe ergab Hinweise auf eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gewebe bei der Verabreichung der Studienmedikation.

Die pulmonale Situation der Patienten blieb dagegen in allen Studiengruppen unverändert, das Verhältnis PaO_2/FiO_2 war während der Beobachtungsdauer nahezu konstant.

Der inflammatorische Status der Studienteilnehmer mit Dopamin-Infusion verbesserte sich zwar im Hinblick auf die Entzündungsparameter Interleukin-6 (IL 6), jedoch konnten die Veränderungen bei den Leukozytenzahlen, CRP und IL 6 keine Gesamtverbesserung belegen. Die verschiedenen Prüfmedikationen wirkten sich auch nicht auf die Intensivscores SOFA und APACHE II aus.

Auffällig war ein Abfall des Schilddrüsenhormons Trijodthyronin bei allen Patienten, vor allem unter Dopamingabe, was bei einem leichten Abfall des TSH auf eine in der Literatur bereits beschriebene zentrale Supprimierung hindeuten könnte.

Die hämodynamische Situation blieb auch aufgrund der kurzfristigen Anpassung der Noradrenalininfusion durchwegs stabil. Unter Anwendung von Dopexamin kam es allerdings zu einem deutlichen Herzfrequenzanstieg. Die Herzfrequenz blieb danach auch auf einem, im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, signifikant höheren Niveau konstant.

Die beobachteten Nebenwirkungen waren nicht gruppenspezifisch und bis auf eine AV-Reentry-Tachykardie und das Neuaufreten einer absoluten Arrhythmie klinisch nicht relevant. Alle unerwünschten Wirkungen konnten durch Dosisreduktion um 50% beendet werden.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich unserer Hauptzielkriterien für die Anwendung von Dopexamin und Dopamin bei Patienten im noradrenalinpflichtigen septischen Schock sagen, dass ein möglicher Nutzen dieser Therapie allenfalls bei einer bereits bestehenden eingeschränkten Nierenfunktion zu erwarten ist, da nur in diesem Patientenkollektiv in einer post-hoc Analyse ein Anstieg der Kreatininclearance beobachtet werden konnte. Hier erwies sich Dopexamin dem Dopamin allerdings nicht überlegen.

Eine spezifische Verbesserung der Leberfunktion konnten wir bei beiden Medikamenten nicht nachweisen.

7. Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle vor allem Herrn Prof. Dr. Gustav Schelling für die Überlassung des Themas und die Unterstützung dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Michael Irlbeck für die andauernde Hilfe und die Ratschläge bei der Erstellung dieser Dissertation, aber auch für die Einführung in die Intensivmedizin während meiner PJ-Zeit auf der Intensivstation H 2 und die Unterstützung während des Berufstarts.

Dank gilt auch Dr. Martin Dunker, der zu Beginn der Studie viel Zeit in die Mitentwicklung der Datenbank sowie in das Erlernen und Anwenden der Filtrass[®] - Methode investiert hat. Beim Ärzte- und Pflorgeteam der Station H 2 möchte ich mich für ihre Geduld und Unterstützung bei der Durchführung der MEGX-Tests und der Filtrass[®] - Messungen bedanken.

Herrn PD Dr. Frank Christ sowie seinen Mitarbeitern Dr. Andreas Bauer und Dr. Dirk Brügger möchte ich für die Überlassung des Filtrass[®] - Geräts und die Einweisung in die Venenverschlussplethysmographie ebenso danken, wie für die Ermöglichung der Teilnahme an der Südtiroler Alpinen Mikrozirkulationsstudie.

Ganz besonderer Dank an meine Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich fortwährend unterstützen.

8. Literatur

1. Fachinformation Dopacard®. 1999. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. 1999.
2. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; **101**: 440-4.
3. Bass AS, Murphy MB, Kohli JD, Goldberg LI. Potentiation by dopexamine of the cardiac responses to circulating and neuronally released norepinephrine: a possible mechanism for the therapeutic effects of the drug. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 1989; **13**: 667-71.
4. Baumann G, Felix SB, Filcek SA. Usefulness of dopexamine hydrochloride versus dobutamine in chronic congestive heart failure and effects on hemodynamics and urine output. *Am.J.Cardiol.* 1990; **65**: 748-54.
5. Baumann G, Gutting M, Pfafferoth C, Ningel K, Klein G. Comparison of acute haemodynamic effects of dopexamine hydrochloride, dobutamine and sodium nitroprusside in chronic heart failure. *Eur.Heart J.* 1988; **9**: 503-12.
6. Bellomo R., Chapman M., Finfer S., Hickling K., Myburgh J. Low-dose Dopamine in patients with early renal dysfunction:a placebo controlled trial. *Lancet* 2000; **356**: 2139-43.
7. Bellomo R, May C, Wan L *et al.* Acute Renal Failure and Sepsis. *N.Engl.J.Med.* 2004; **351**: 2347-9.
8. Berendes E, Mollhoff T, Van Aken H *et al.* Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth.Analg.* 1997; **84**: 950-7.
9. Bredle DL, Cain SM. Systemic and muscle oxygen uptake/delivery after dopexamine infusion in endotoxic dogs. *Crit Care Med.* 1991; **19**: 198-204.
10. Briegel J, Forst F, Haller M *et al.* Stress Doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit.Care Med.* 1999; **27**: 723-32.
11. Brown RA, Dixon J, Farmer JB *et al.* Dopexamine: a novel agonist at peripheral dopamine receptors and beta 2- adrenoceptors. *Br.J.Pharmacol.* 1985; **85**: 599-608.
12. Classen, Diehl, Kochsiek. Intensivmedizin. In: Urban&Schwarzenberg, ed. *Innere Medizin.* 1998; 1492-3.
13. Colardyn FA, Vandenbogaerde JF. Use of dopexamine hydrochloride in intensive care patients with low-output left ventricular heart failure. *Am.J.Cardiol.* 1988; **62**: 68C-72C.
14. Dawson JR, Thompson DS, Signy M *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**: 313-20.
15. De Marco T, Kwasman M, Lau D, Chatterjee K. Dopexamine hydrochloride in chronic congestive heart failure with improved cardiac performance without increased metabolic cost. *Am.J.Cardiol.* 1988; **62**: 57C-62C.
16. Fiddian-Green R.G., Haglund U. Studies in splanchnic ischaemia and multiple organ failure. In: *Splanchnic ischaemia and multiple organ failure.* London: Edward Arnold, 1989; 349-63.
17. Foulds RA. Clinical development of dopexamine hydrochloride (Dopacard) and an overview of its hemodynamic effects. *Am.J.Cardiol.* 1988; **62**: 41C-5C.
18. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000; **356**: 2112-3.

19. Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J.Physiol* 1993; **464**: 407-22.
20. Hannemann L, Reinhart K, Meier-Hellmann A, Wallenfang G, Bredle DL. Dopexamine hydrochloride in septic shock. *Chest* 1996; **109**: 756-60.
21. Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib.Nephrol.* 2004; **144**: 1-11.
22. Juste RN., Panikkar K., Soni N. The effects of low - dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring the treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med.* 1998; **24**: 564-8.
23. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.e. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; **13**: 818-29.
24. Leier C.V. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am.Journal of Cardiology* 1988; **62**: 86E-93E.
25. Leier CV, Binkley PF, Carpenter J, Randolph PH, Unverferth DV. Cardiovascular pharmacology of dopexamine in low output congestive heart failure. *Am.J.Cardiol.* 1988; **62**: 94-9.
26. Levy B, Nace L, Bollaert PE, 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**: 942-8.
27. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; **31**: 1250-6.
28. Lherm T., Troche G., Rossignol M., Bordes P., Zazzo JF. Renal effects of low - dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med.* 1996; **22**: 213-9.
29. 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**: 1-4.
30. Marik PE. Low-dose dopamine: a systemic review. *Intensive Care Med.* 2002; **28**: 877-83.
31. McGinley J, Lynch L, Hubbard K, McCoy D, Cunningham AJ. Dopexamine hydrochloride does not modify hemodynamic response or tissue oxygenation or gut permeability during abdominal aortic surgery. *Can.J.Anaesth.* 2001; **48**: 238-44.
32. Mitchell PD, Smith GW, Wells E, West PA. Inhibition of uptake1 by dopexamine hydrochloride in vitro. *Br.J.Pharmacol.* 1987; **92**: 265-70.
33. Mousdale S, Clyburn PA, Mackie AM, Groves ND, Rosen M. Comparison of the effects of dopamine, dobutamine, and dopexamine upon renal blood flow: a study in normal healthy volunteers. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1988; **25**: 555-60.
34. Nedergaard OA. Effect of dopexamine hydrochloride on contractions of rabbit isolated aorta evoked by various agonists. *Pharmacol.Toxicol.* 1994; **74**: 43-9.
35. Neustein SM, Dimich I, Sampson I, Sadeghi A, Mezrow C, Shiang H. Arrhythmogenic potential of dopexamine hydrochloride during halothane anaesthesia in dogs. *Can.J.Anaesth.* 1994; **41**: 542-6.
36. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP *et al.* Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; **32**: 1637-42.
37. Nouira S, Dhainaut JF, Brunet F *et al.* [Septic shock: hemodynamic effects of noradrenaline and a noradrenaline- dopexamine combination]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 1989; **8 Suppl**: R234.

38. Oellerich M. et al. Lidocaine Metabolite Formation as a Measure of pretransplant Liver Function. *The Lancet* 1989; 640-9.
39. Oellerich M. et al. Lidocaine Metabolite Formation as a Measure of Liver Function in Patients with Cirrhosis. *Therapeutic Drug Monitoring* 1990; **12**: 219-26.
40. Olson D., Pohlman A., Hall J.B. 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**: 1664-70.
41. Parratt JR, Wainwright CL, Fagbemi O. Effect of dopexamine hydrochloride in the early stages of experimental myocardial infarction and comparison with dopamine and dobutamine. *Am.J.Cardiol.* 1988; **62**: 18C-23C.
42. Phelan D, White M, McDonagh P, McGovern E, Luke D. Prophylactic perioperative dopexamine hydrochloride: a controlled study of tissue oxygenation. *Clin Intensive Care* 1991; **2 (suppl 3)**: 37-40.
43. Potter JM, Hickman PE, Lynch SV *et al.* Use of monoethylglycinexylidide as a liver function test in the liver transplant recipient. *Transplantation* 1993; **56**: 1385-8.
44. Ralph C.J., Tanser S.J., Macnaughton P.D., Sinclair D.G. A randomised controlled trial investigating the effects of dopexamine on gastrointestinal function and organ dysfunction in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2002; **28**: 884-90.
45. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; **284**: 43-4.
46. Reding R, Wallemacq P, de Ville dG *et al.* The unreliability of the lidocaine/monoethylglycinexylidide test for assessment of liver donors. *Transplantation* 1993; **56**: 323-6.
47. Rommelsheim K. *Dopacard - Übersicht über Pharmakologie und hämodynamische Eigenschaften.* Biermann Verlag, 1994.
48. Schilling T, Strang CM, Wilhelm L *et al.* Endocrine effects of dopexamine vs. dopamine in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med.* 2001; **27(12)**: 1908-15.
49. Schroeder Tjea. Lidocaine Metabolism as an Index of Liver Function in Hepatic Transplant Donors and Recipients. *Transplant.Proc.* 1989; **21**: 2299-301.
50. Sinclair DG, Houldsworth PE, Keogh B, Pepper J, Evans TW. Gastrointestinal permeability following cardiopulmonary bypass: a randomised study comparing the effects of dopamine and dopexamine. *Intensive Care Med.* 1997; **23**: 510-6.
51. 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**: 789-95.
52. Tan LB, Smith S.A., Littler WA, Murray RG. Haemodynamic and renal effects of dopexamine hydrochloride in low output heart failure. *Br.Heart J.* 1987; **57**: 81.
53. Thadani R., Pascual M., Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1148-460.
54. Thomas L. *Labor und Diagnose.* 1992.
55. Tighe, D., Moss, R., Hayward, G., and Bennett, D. Protection of pulmonary function and ultrastructure in septic porcine ARDS. Presented at Meeting of Society of critical care medicine. 1994. Orlando Florida. 1994.

56. Tighe D, Moss R, Heywood G, al Saady N, Webb A, Bennett D. Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med.* 1995; **23**: 1997-2007.
57. Vicaut E. [Mechanisms of water exchanges: the Starling equation]. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 1996; **15**: 428-35.
58. Vincent JL, Moreno R, Takala J *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; **22**: 707-10.
59. W.Forth, D.Henschler, W.Rummel, K.Starke. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 1998.
60. Wilkinson, Shand. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin.Pharmacol.Ther* 1975; **18**: 377-90.

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.1. Abbildungen:

Abbildung 1: Vergleich der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren zwischen den Jahren 2001 und 2002 auf den anaesthesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern	1
Abbildung 2: Strukturformel von Dopexamin	4
Abbildung 3: Strukturformel von Dopamin	6
Abbildung 4: Strukturformel von Noradrenalin	6
Abbildung 5: Verlauf der Zeit- Volumendifferenz-Kurve an der Extremität in Abhängigkeit vom Manschettendruck	17
Abbildung 6: Berechnung des Filtrationskoeffizienten aus J_v und P_{cuff}	17
Abbildung 7: Darstellung des Verhaltens der Kreatininclearance über alle Messzeitpunkte	23
Abbildung 8: Kreatininclearance einer post-hoc definierten Risikogruppe mit grenzwertig niedriger oder einer bereits eingeschränkten	25
Abbildung 9: Kreatininclearance bei Patienten mit akuter renaler Insuffizienz zum Zeitpunkt der Randomisierung	25
Abbildung 10: Graphische Darstellung d Harnzeitvolumens über die Messzeitpunkte	26
Abbildung 11: Veränderungen der plasmatischen Gerinnung (Quick-Wert [%]) im Studienzeitraum	29
Abbildung 12: MEGX 15 min	32
Abbildung 13: MEGX 30 min	33
Abbildung 14: Herzfrequenz T_0 bis T_{21}	38
Abbildung 15: MAP und Noradrenalin - Dosis in der Dopexamingruppe	39
Abbildung 16: MAP und Noradrenalin -Dosis in der Dopamingruppe	39
Abbildung 17: MAP und Noradrenalin -Dosis in der Placebogruppe	40
Abbildung 18: Serumlaktat	43
Abbildung 19: Korrelation zwischen Serum-Kreatinin und Kreatininclearance bei 40000 Spotmessungen aus dem Nierenmonitoring der Anästhesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern	49

9.2. Tabellen:

Tabelle 1:	Charakteristik der einzelnen Studiengruppen _____	20
Tabelle 2:	Verhalten der Kreatininclearance im Untersuchungszeitraum _____	22
Tabelle 3:	Kreatininclearance während der Messzeitpunkte einer post-hoc definierten Risikogruppe der Studienpopulation _____	24
Tabelle 4:	Kreatininclearance während der Messzeitpunkte einer post-hoc definierten Risikogruppe der Studienpopulation _____	24
Tabelle 5:	Vergleich der Urinausscheidung zwischen den einzelnen Studienarmen _____	26
Tabelle 6:	Vergleich der Furosemiddosis zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten. _____	27
Tabelle 7:	Gesamteiweiß _____	28
Tabelle 8:	Albumin _____	29
Tabelle 9:	Veränderungen der plasmatischen Gerinnung (Quick – Wert) im Studienzeitraum ____	29
Tabelle 10:	GPT _____	30
Tabelle 11:	GOT _____	30
Tabelle 12:	LDH _____	31
Tabelle 13:	Bilirubin _____	31
Tabelle 14:	K_f T_0 bis T_9 _____	34
Tabelle 15:	Pvi T_0 bis T_9 _____	34
Tabelle 16:	APACHE II Score T_0 bis T_9 . _____	35
Tabelle 17:	SOFA - Score T_0 bis T_9 _____	35
Tabelle 18:	Schilddrüsenwerte T_0 und T_9 _____	35
Tabelle 19:	TSH, T_0 und T_9 bzw. Ende _____	36
Tabelle 20:	freies Trijodthyronin, T_0 und T_9 bzw. Ende _____	36
Tabelle 21:	freies Thyroxin, T_0 und T_9 bzw. Ende _____	37
Tabelle 22:	Leukozyten T_0 bis T_9 _____	41
Tabelle 23:	CRP T_0 bis T_9 _____	41
Tabelle 24:	Procalcitonin T_0 bis T_9 _____	41
Tabelle 25:	Interleukin T_0 bis T_9 _____	41
Tabelle 26:	Horowitzquotient PaO_2/FiO_2 T_0 bis T_9 _____	43

10. Lebenslauf

geboren am: 30.10.1973 in Memmingen

Eltern: Adelbert und Maria Schmölz geb. Bader

- 1980 – 1984 Grundschule Altstädten
- 1984 – 1993 Gymnasium Sonthofen und Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
- 08/1993 – 10/1994 Zivildienst beim Bayerischen Roten Kreuz KV Kempten und Ausbildung zum Rettungssanitäter
- 10/1994 – 10/1995 Elektrotechnikstudium FH Kempten
- 05/1996 Beginn des Medizinstudiums an der LMU München
- 03/1998 Ärztliche Vorprüfung
- 03/1999 Erstes Staatsexamen
- 03/2001 Zweites Staatsexamen
- 08/2001- 07/2002 Ableistung des Praktischen Jahres in der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum Großhadern, sowie in den Chirurgischen Kliniken I /II am Klinikum Ingolstadt und in der Medizinischen Klinik II am Krankenhaus Schwabing
- 10/2002 Drittes Staatsexamen
- 12/2002 – 06/2004 Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie der LMU München
- seit 06/2004 Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie der LMU München

