

## Originalien

# Untersuchungen zur Beeinflussung von Hämodynamik, Mikrozirkulation und Nierenfunktion durch Dopamin bei Schlafmittelvergiftungen\* \*\*

H. Schönborn, W. Prellwitz, H.-P. Schuster, K.-J. Johannes\*\*\*

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. P. Schölmerich)

### The Influence of Dopamine on Hemodynamics, Microcirculation and Renal Function in Patients with Hypnotic Drug Intoxication

**Summary.** The effect of dopamine on hemodynamics (CO, AoPm, TPR, SV, SW, CVP, PAPm, PAEDP), microcirculation (MBF, PS-product) and renal function ( $V_U$ ,  $C_{Kr}$ ,  $C_{Na}$ ,  $C_K$ ,  $C_{osm}$ ,  $T^{\circ}H_2O$ ) was studied in 8 patients with hypnotic drug poisoning.

With increasing doses of dopamine, cardiac output and heart rate increased and the peripheral resistance decreased. An augmentation of stroke volume and left ventricular stroke work was observed in the low dose range only (200–400 µg/min). With increasing doses, central venous pressure as well as mean pulmonary artery pressure and enddiastolic pulmonary artery pressure decreased.

No vasoconstriction was found in muscle tissue vessels even with large doses of dopamine. This is explained by the vasoplegic properties of hypnotic drugs.

In circulatory shock associated with hypnotic drug poisoning, dopamine develops only minor pressure effects in contrast to its action in circulatory shock of cardiogenic or septic shock origin. High doses of dopamine result in a significant increase in heart rate, without concomitant increase in stroke volume and blood pressure. Therefore the dosage of dopamine should not exceed 400 µg/min in these cases. A combination with small doses of norepinephrine (10–20 µg/min) seems to be more effective. Renal function tests showed variable expansion of urine volume, glomerular filtration rate, and clearances of sodium, potassium and osmotic substances. Therapy with dopamine

might increase the renal elimination rate of hypnotic drugs.

**Key Words:** Dopamine — Hypnotic drug intoxication — Capillary flow in skeletal muscle — Permeability surface area product.

**Zusammenfassung.** Bei 8 Patienten mit Schlafmittelvergiftungen wurden Hämodynamik (HZV, AoPm, SV, SA, ZVD, PAPm, PAEDP), Mikrozirkulation im Bereich der Muskulatur (MBF, PS-Produkt) und Nierenfunktion ( $V_U$ ,  $C_{Kr}$ ,  $C_{Na}$ ,  $C_K$ ,  $C_{osm}$ ,  $T^{\circ}H_2O$ ) gemessen und ihre dosisabhängige Beeinflussung durch Dopamin geprüft.

Unter steigenden Dosen von Dopamin nahmen Herzzeitvolumen und Herzfrequenz zu, und der periphere Widerstand nahm ab. Schlagvolumen und linksventrikuläre Schlagarbeit stiegen nur im niedrigen Dosierungsbereich (200–400 µg/min) an. Zentraler Venendruck sowie mittlerer und enddiastolischer Pulmonalarteriendruck fielen mit Steigerung der Dosis ab.

Im Unterschied zu bisher bekannten Befunden war bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen selbst unter hohen Dosen von Dopamin keine nennenswerte vasokonstriktorische Wirkung im Bereich der Muskulatur zu verzeichnen. Dies kann durch die vasoplegischen Eigenschaften der Hypnotika erklärt werden. Daher muß beim Kreislaufschock durch Schlafmittelvergiftungen, im Unterschied zu anderen Schockformen, mit einer herabgesetzten pressorischen Wirksamkeit von Dopamin gerechnet werden. Da im hohen Dosierungsbereich die Herzfrequenz erheblich zunahm, ohne daß eine Steigerung des Herzschlagvolumens und des peripheren Vasotonus zu verzeichnen war, wird bei hypotensiven Schlafmittelvergiftungen von einer Steigerung der Dopamindosis auf über 400 µg/min abgeraten und gegebenenfalls die zusätzliche Verabreichung kleiner Dosen von Noradrenalin (10 bis 20 µg/min) empfohlen.

\* Herrn Professor Dr. Paul Schölmerich zum 60. Geburtstag

\*\* Mit Unterstützung der Fazitstiftung, Gemeinnützige Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main

\*\*\* Biologische Forschungslaboratorien der A. Nattermann & Cie. GmbH, Köln (Leiter: Priv. Doz. Dr. med. H.H. Wagener)

Unter den Nierenfunktionswerten stiegen Harnzeitvolumen, glomeruläre Filtrationsrate und die Clearance-Werte von Natrium, Kalium und osmotisch aktiven Substanzen in unterschiedlichem Ausmaß an. Dies läßt vermuten, daß durch Verabreichung von Dopamin auch eine Steigerung der renalen Eliminationsrate hypnotisch wirksamer Substanzen erzielt werden kann.

**Schlüsselwörter:** Dopamin – Schlafmittelvergiftung – Kapillare Muskeldurchblutung – PS-Produkt.

Unter den natürlich vorkommenden Katecholaminen nimmt Dopamin<sup>1</sup> wegen seiner spezifischen kardiovaskulären und renalen Wirkungen eine besondere Stellung ein [19, 20]. Als Indikation für die Behandlung mit Dopamin gelten die schwere Herzinsuffizienz [1, 21, 33, 45, 46] und der Kreislaufschock [14, 19, 26, 32, 55]. Da die Wirkungsweise von Dopamin von der Dosierung [11, 37, 43, 45] und der zugrunde liegenden Erkrankung [1, 7, 11, 13, 21, 26, 32, 33, 37, 44–46, 50] abhängig ist, können die Ergebnisse bei kardiogenem und septischem Schock nicht ohne weiteres auf den Schock bei Schlafmittelvergiftungen übertragen werden. In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen wurden kardiodepressive Effekte [10, 23, 25, 30, 38, 42] und Störungen der peripheren Kreislaufregulation durch Hypnotika [12, 15,

16, 25, 27, 42, 52] festgestellt. Da mit derartigen Nebenwirkungen, die die Reaktionsweise auf Dopamin beeinflussen können, bereits bei mittelschweren Schlafmittelvergiftungen ohne Schocksyndrom gerechnet werden muß, wurde in einer ersten Untersuchungsserie die dosisabhängige Wirkung von Dopamin auf Hämodynamik und Mikrozirkulation bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen im normotonen und im normovolämischen Zustand untersucht [48].

Als ein weiterer Gesichtspunkt bei der Verabreichung von Dopamin an Patienten mit Intoxikationen ist die Eliminationssteigerung nierengängiger Gifte zu betrachten [17], da Dopamin auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Zunahme von Harnzeitvolumen und glomerulärer Filtrationsrate bewirken kann [11, 19, 50]. Daher wurde gleichzeitig mit den hämodynamischen Meßgrößen auch das Verhalten der Nierenfunktion unter dem Einfluß von Dopamin bei Schlafmittelvergiftungen untersucht.

## Methoden

### Patientengut

8 Patienten mit mittelschweren Arzneimittelintoxikationen (Schweregrad III–IV nach Reed) wurden im normotonen (Aortenmitteldruck über 70 mm Hg) und normovolämischen (zentraler Venendruck über 5 cm H<sub>2</sub>O) Zustand vor, während und nach Dopamin-Infusion untersucht.

Es handelte sich um 6 Frauen und 2 Männer im mittleren Alter von 35 (17–49) Jahren. Das klinische Bild der Intoxikation

<sup>1</sup> Verwendet wurde Dopamin Nattermann®

**Tabelle 1.** Klinische Angaben über Patienten mit Schlafmittelvergiftungen

Patient	Eingenommene Substanzen	Schweregrad der Vergiftung (nach Reed)	Komadauer vor stationärer Aufnahme (h)	Komadauer nach stationärer Aufnahme (h)	Beatmung +/–
1 B., K. 49 J., m	Bromcarbamide	III–IV	24	48	+
2 E., B. 39 J., w	unbekannt	III–IV	12	20	+
3 M., K. 17 J., m	Bromcarbamide	III–IV	10	40	+
4 M., L. 43 J., w	Bromcarbamide, Barbiturate, Levopromazin, Noxiptilin	III–IV	14	24	+
5 M., M. 42 J., w	Amytriptylin Chlordiazepoxid	II–III	6	12	–
6 O., E. 23 J., w	Bromcarbamide	II–III	20	12	–
7 Sch., R. 48 J., w	Bromcarbamide, Methyqualon, Benactyzin, Oxazepam	III–IV	12	36	+
8 S., B. 21 J., w	Bromcarbamide	II–III	15	24	–

verlief einheitlich und war bei allen Patienten durch die kombinierte Einnahme verschiedenster Hypnotika, Sedativa und Psychopharmaka bedingt (s. Tabelle 1).

5 von 8 Patienten mußten während der Dopaminbehandlung assistiert beatmet werden (Bird-Respirator). Eine zusätzliche Verabreichung von Sedativa erfolgte bei diesen Patienten nicht.

#### Infusions- und Therapieplan

Die Flüssigkeitszufuhr durch Infusionen betrug während der gesamten Beobachtungsdauer vor, während und nach Dopaminzufuhr 85 ml/h und bestand in einer isotonen Kohlenhydratlösung (alternierend 500 ml 5%ige Glukose und 5%ige Laevulose) mit Zusatz von Elektrolyt-Konzentraten (80 mval/l NaCl und 20 mval/l KCl). Die zur Messung des Herzminutenvolumens (Thermodilution) verabreichte Flüssigkeitsmenge betrug jeweils 30 ml und bestand in einer 5%igen Laevuloselösung.

Auf die Durchführung einer forcierten Diuresetherapie mittels Infusion größerer Mengen an Flüssigkeit wurde bewußt verzichtet, um die Beeinflussung hämodynamischer und renaler Funktionsgrößen durch die Infusionstherapie zu vermeiden.

Lag der Ausgangswert des zentralen Venendrucks unter 5 cm H<sub>2</sub>O, wurde ein relativer Volumenmangel angenommen und vor Dopamintherapie so lange eine 5%ige Human-Albuminlösung (PPL) infundiert, bis der zentrale Venendruck einen Wert von 5 cm H<sub>2</sub>O überschritt.

Bei Vorliegen einer metabolischen Azidose wurde diese vor Beginn der Dopaminbehandlung mit 8,4%iger Natriumbikarbonatlösung ausgeglichen.

Nach Abschluß einer 2stündigen Kontrollperiode zur Bestimmung der Basiswerte wurde den Patienten mit Hilfe eines Perfusors (Perfusor E der Firma Braun) innerhalb von 2 h steigende Dosen von Dopamin (200, 400, 800, 1 200 µg/min) infundiert. Eine 14stündige Nachbeobachtung schloß sich an.

#### Hämodynamische Messungen

Die arterielle Druckmessung erfolgte über einen 7F-Teflonkatheter, der mittels Seldinger-Technik in die linke oder rechte Arteria femoralis eingeführt und bis in die obere Aorta vorgeschoben wurde.

Zur Druckmessung im rechten Vorhof und in der Pulmonalarterie wurde ein 7F-Swan-Ganz-Thermistor-Katheter in die Pulmonalarterie eingeschwenkt. Dieser Katheter diente gleichzeitig zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution (Devices Cardiac output computer Typ 3750). Für die Messung des Herzminutenvolumens wurden jeweils 10 ml einer 5%igen Laevuloselösung injiziert. Alle angegebenen Werte des Herzminutenvolumens stellen Mittelwerte aus 3 unmittelbar hintereinander durchgeführten Einzelmessungen dar. Als Druckaufnehmer wurden Statham-Elemente (P 23 Db) verwendet. Die fortlaufende Registrierung der Druckkurven erfolgte über einen mehrkanaligen Thermo-schreiber (Registrierteil 310 mm der Firma Hellige). Alle Mitteldruckwerte wurden elektronisch ermittelt. Der enddiastolische Pulmonalarteriendruck wurde durch Ausmessen der Druckkurven in Höhe der R-Zacke bestimmt.

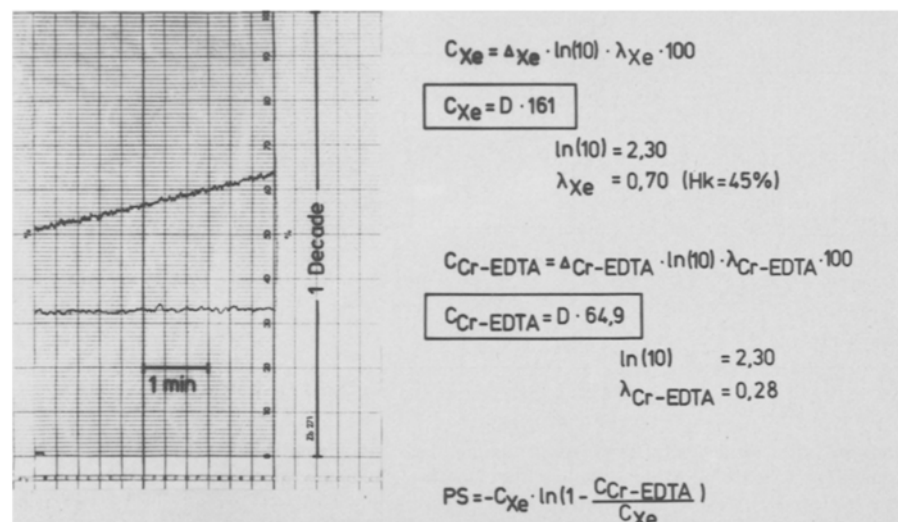
#### Messungen der Nierenfunktion

Die Clearance-Untersuchungen zur Beurteilung der Nierenfunktion umfaßten den gesamten 2stündigen Behandlungszeitraum mit Dopamin ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Dosierungsstufen. Die zur Kontrolle durchgeführten Clearance-Perioden erstreckten sich über jeweils 2 h vor und nach Dopaminzufuhr. Eine zweite 12stündige Nachkontrolle schloß sich unmittelbar an. Die Berechnung der einzelnen Clearance-Größen erfolgte nach Standardformeln. Die Flüssigkeitszufuhr wurde unabhängig von der Diureserate während der gesamten Beobachtungsdauer konstant gehalten. Diuretika wurden nicht verabreicht.

Toxikologische Analysen zur Bestimmung der Blutspiegel und der renalen Eliminationsraten der eingenommenen Pharmaka konnten aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden.

#### Messungen der Mikrozirkulation

Kapillare Durchblutung und kapillare Transportkapazität PS der Muskulatur wurden mit einer von Appelgren und Lewis [5] angegebenen Doppelisotopenmethode [3, 4, 6, 22, 29, 35, 51] nach 200 und nach 1200 µg/min Dopamin gemessen. Das Prinzip dieser Untersuchungsmethode besteht darin, daß die Auswaschrate zweier



**Abb. 1.** Auswaschkurven von Xenon-133 (oben) und Chrom-51-EDTA (unten) mit Formelangaben zur Berechnung von Xenon-Clearance, Chrom-EDTA-Clearance und PS-Produkt

in den M. tibialis anterior injizierter Isotopen (Xenon-133 u. Chrom-51-EDTA) mit Hilfe eines über die Injektionsstelle platzierten Detektors über ein Zwei-Kanal-Spektrometer mit Zweifachschreiber simultan gemessen und registriert wird (s. Abb. 1).

Während der Abtransport des hochdiffusiblen fettlöslichen Xenon-133 flußbegrenzt ist und die errechnete Xenon-Clearance somit als eine Anhaltsgröße für die kapillare Durchblutung angesehen werden kann, ist der Abtransport des wasserlöslichen Chrom-51-EDTA in höheren Flußbereichen diffusionsbegrenzt und daher ein Maß für das diffusionsbegrenzte Transportvermögen der Kapillaren für kleine wasserlösliche Moleküle vom Gewebe ins Blut. Aus beiden Clearance-Größen läßt sich die als PS-Produkt bezeichnete kapillare Diffusionskapazität für Chrom-EDTA berechnen [4]. Das PS-Produkt gilt als ein Maß für die maximale diffusionsbegrenzte Transportrate von Chrom-EDTA bei gegebener Permeabilität der Kapillarwand und bei gegebener Größe der kapillaren Austauschfläche.

### Statistische Analysen

Zur Darstellung der Befundergebnisse wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen des Mittelwertes von 8 Patienten errechnet. Signifikante Unterschiede beruhen auf in-

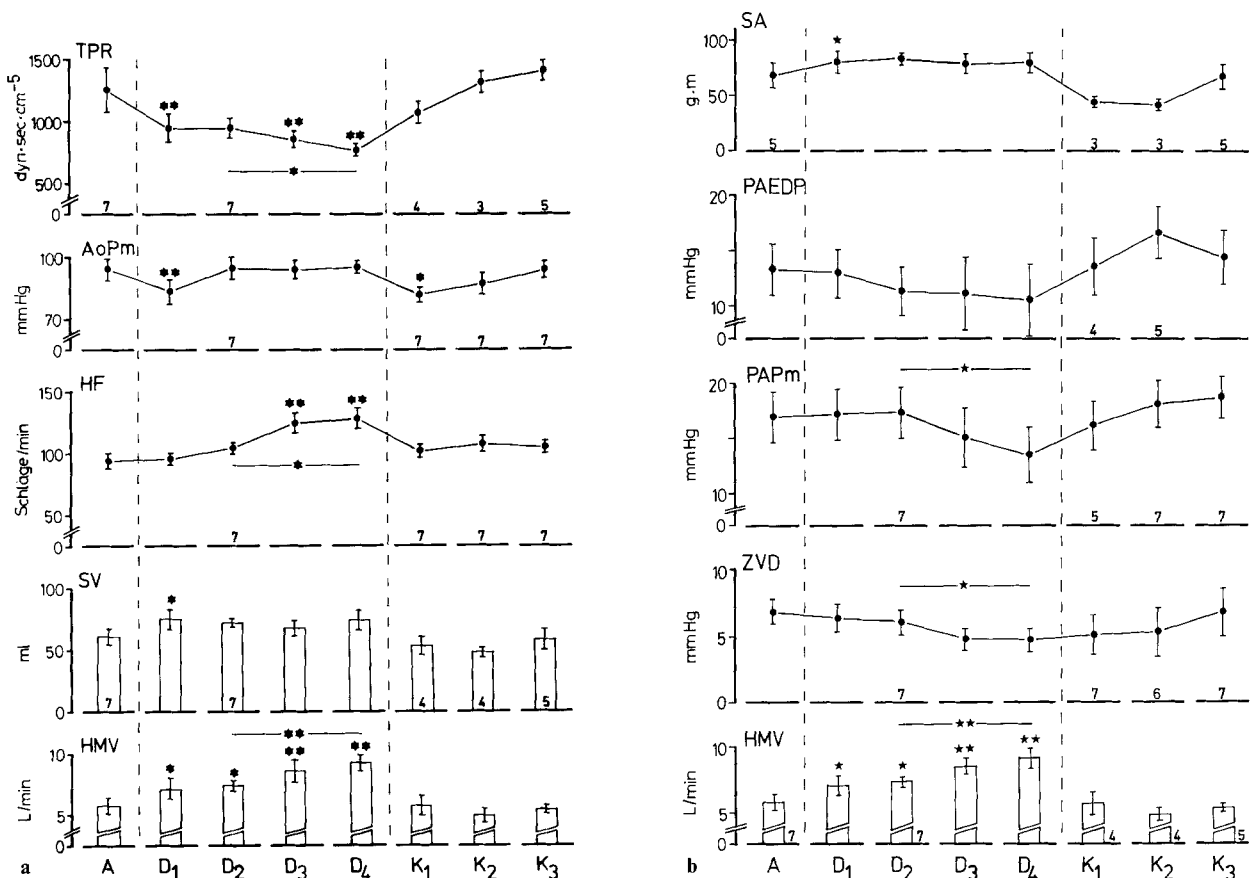
traindividuellem Vergleich zwischen dem Ausgangswert und dem jeweiligen Meßwert (Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon für abhängige Zweistichprobenfälle [54] während und nach Therapie.

## Ergebnisse

### Hämodynamik

Wie Abb. 2a zeigt, stieg das Herzminutenvolumen bis zu einer Dosierung von 1200 µg/min Dopamin in signifikanter Weise an. Das Schlagvolumen nahm nur in der ersten Dosierungsstufe zu und blieb bei höherer Dosierung gleich. Bei 800 und bei 1200 µg/min Dopamin wurde weiterhin ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, der für die Steigerung des Herzminutenvolumens verantwortlich war.

Bei normalen Ausgangswerten fielen arterieller Mitteldruck und peripherer Gefäßwiderstand im niedrigen Dosierungsbereich signifikant ab. Bei Dosisstei-



**Abb. 2a u. b.** Hämodynamische Veränderungen unter steigenden Dosen von Dopamin bei 8 Patienten mit Schlafmittelvergiftungen im normotonen und normovolämischen Zustand. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwertes von Herzminutenvolumen (HMV), Schlagvolumen (SV), Herzfrequenz (HF), Aortenmitteldruck (AoPm), peripherem Gefäßwiderstand (TPR), zentralem Venendruck (ZVD), Pulmonalarterienmitteldruck (PAPm), enddiastolischen Pulmonalarteriendruck (PAEDP) und der linksventrikulären Schlagarbeit (SA). Signifikanzberechnungen nach dem Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon (\* =  $P_2 \leq 0,05$ , \*\* =  $P_2 \leq 0,01$ ). A = Ausgangswert, D<sub>1</sub> = 200, D<sub>2</sub> = 400, D<sub>3</sub> = 800, D<sub>4</sub> = 1200 µg/min Dopamin. K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> = Kontrollen 30, 60 und 120 min nach Absetzen von Dopamin

gerung wurde lediglich der Ausgangswert des arteriellen Drucks erreicht. Der periphere Widerstand nahm weiter ab.

Zentraler Venendruck, Pulmonalarterienmitteldruck und enddiastolischer Pulmonalarteriendruck blieben bei niedriger Dosierung gleich und fielen unter Zufuhr von 800 und 1200 µg/min Dopamin in statistisch auffälliger Weise ab (Abb. 2b).

Die Schlagarbeit des linken Ventrikels nahm bei 200 µg/min deutlich zu und blieb im weiteren Verlauf der Untersuchungen gleich.

### Mikrozirkulation

Die Meßwerte der mit der Doppelisotopenmethode bestimmten kapillaren Muskeldurchblutung und der kapillaren Transportkapazität PS ließen folgendes Verhalten erkennen (Abb. 3): Im niedrigen Dosie-

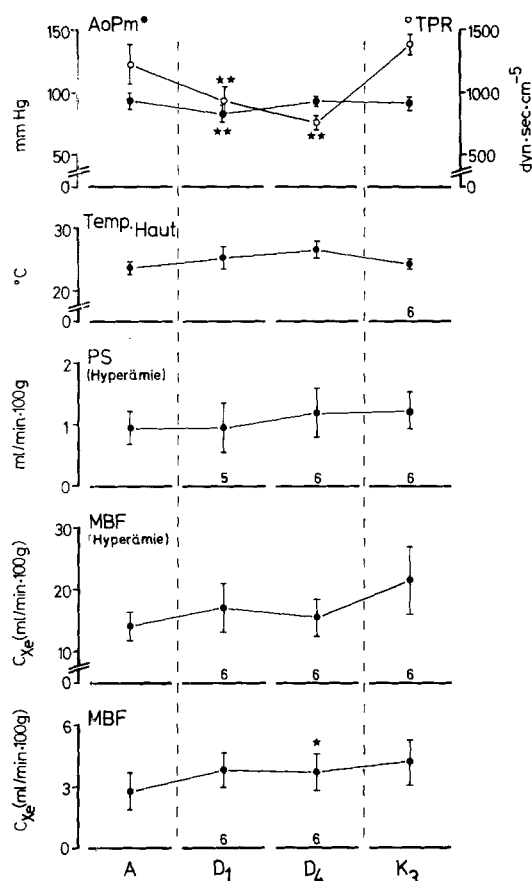


Abb. 3. Veränderungen der Mikrozirkulation unter 200 und 1200 µg/min Dopamin. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwertes von kapillarer Ruhedurchblutung (MBF), kap. Durchblutung im hyperämisierten Muskel (MBF-Hyperämie), kap. Transportkapazität (PS-Hyperämie), Hauttemperatur sowie vom arteriellen Mitteldruck und peripherem Widerstand. Statistische Angaben und Symbolbezeichnungen wie auf Abb. 2

rungsbereich nahmen die Meßwerte der kapillaren Durchblutung im ruhenden und im hyperämisierten Muskel geringgradig zu. Die im hyperämisierten Muskel bestimmte kapillare Transportkapazität zeigte dagegen keine Änderung. Im hohen Dosierungsbereich blieben die kapillaren Durchblutungsgrößen trotz weiteren Anstiegs des Herzminutenvolumens gleich. Die kapillare Transportkapazität PS nahm – wahrscheinlich infolge einer gleichmäßigeren Verteilung der kapillaren Durchblutung in der Muskulatur – geringfügig zu. Diese Zunahme der PS-Werte war jedoch statistisch nicht signifikant abzusichern. Im Verhalten der Hauttemperatur wurden keine wesentlichen Änderungen erkennbar.

### Nierenfunktion

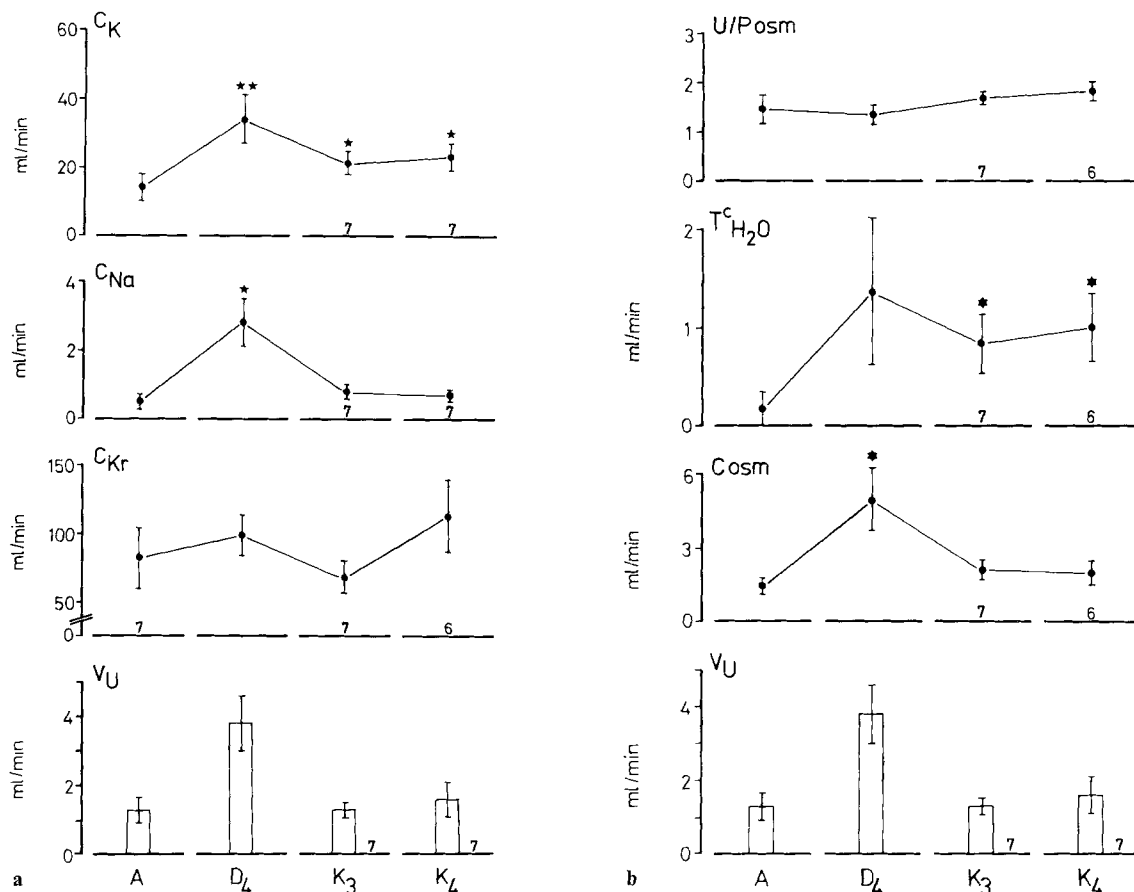
Die Nierenfunktionsgrößen zeigten während der 2stündigen Dopaminzufuhr und in den nachfolgenden Kontrollperioden folgendes Verhalten (Abb. 4a u. b):

In 3 Fällen nahm das anfänglich erhöhte Harnzeitvolumen (1,40–3,10 ml/min) in unterschiedlichem Ausmaß ab, während es in 5 Fällen mit niedrigeren Ausgangswerten (0,33–0,83 ml/min) deutlich anstieg. Bei dem geringen Umfang der Stichprobe war die mittlere Zunahme der Diurese statistisch nicht signifikant abzusichern. Die glomeruläre Filtrationsrate – gemessen als endogene Kreatinin-Clearance – lag vor Dopamininfusion im unteren Normbereich und stieg unter Dopaminzufuhr geringfügig an.

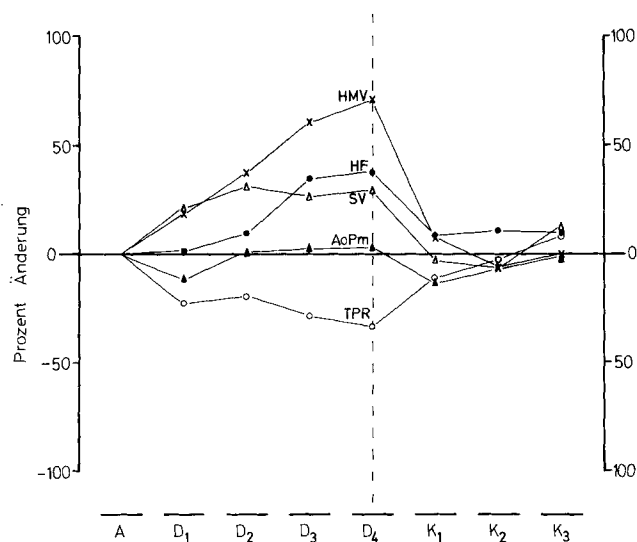
Die Clearance-Werte für Natrium, Kalium und osmotisch aktive Substanzen nahmen in signifikanter Weise zu. Das Ausmaß der bei 6 von 8 Patienten beobachteten tubulären Wasserrückresorption war unterschiedlich und die mittlere Zunahme nicht signifikant abzusichern. Der osmolare Harn/Plasma-Quotient blieb gleich.

2 h nach Beendigung der Dopaminzufuhr hatten Urinausscheidung, endogene Kreatinin-, Natrium- und osmolare Clearance ihr Ausgangsniveau wieder erreicht. Während der anschließenden 12 h-Kontrolle nahmen tubuläre Wasserrückresorption und osmolare Harn/Plasma-Quotient infolge Antidiurese zu.

Das Serum-Kreatinin fiel während der 2stündigen Dopaminbehandlung von  $1,04 \pm 0,26$  auf  $0,96 \pm 0,25$  mg/100 ml in statistisch auffälliger Weise ab. Der Serum-Harnstoff betrug vor Dopaminbehandlung  $27,8 \pm 12,0$  mg/100 ml und nach Behandlung  $27,5 \pm 13,5$  mg/100 ml. Unter den Serum-Elektrolyten war ein statistisch auffälliger Abfall der Kalium-Werte von  $3,95 \pm 0,96$  vor Dopamin auf  $3,54 \pm 0,41$  mval/l nach Beendigung der Dopaminzufuhr zu verzeichnen.



**Abb. 4a u. b.** Veränderungen der Nierenfunktion während 2stündiger Behandlung mit steigenden Dosen von Dopamin. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwertes von Harnzeitvolumen ( $V_U$ ), endogener Kreatinin-Clearance ( $C_{Kr}$ ), Natrium-Clearance ( $C_{Na}$ ), Kalium-Clearance ( $C_K$ ), osmolarer Clearance ( $C_{osm}$ ), tubulärer Wasserrückresorption ( $T^c_{H_2O}$ ) = neg. Freiwasser-Clearance u. osmolarem Harn/Plasma-Quotient ( $U/P_{osm}$ ). Statistische Angaben und Symbolbezeichnungen wie auf Abb. 2



**Abb. 5.** Das Verhalten der Häodynamik unter verschiedenen Dosen von Dopamin. Angabe der Mittelwerte der prozentualen Differenzen von Einzelfällen. Symbolbezeichnungen wie auf Abb. 2

## Diskussion

### Häodynamik

Die kardiovaskulären Wirkungen von Dopamin erwiesen sich auch bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen der Schweregrade III bis IV (nach Reed) im normotonen und normovolämischen Zustand als dosisabhängig.

Unter Zufuhr von 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  fielen arterieller Mitteldruck und peripherer Gesamtwiderstand ab und Schlagvolumen, linksventrikuläre Schlagarbeit und Herzminutenvolumen nehmen zu (s. Abb. 5). Bei einer Dosierung von 400  $\mu\text{g}/\text{min}$  Dopamin erreichte der arterielle Mitteldruck wieder seinen Ausgangswert und blieb bei weiterer Steigerung der Dosis gleich.

Peripherer Gesamtwiderstand und Herzminutenvolumen zeigten bis in den Dosierungsbereich von 800–1200  $\mu\text{g}/\text{min}$  ein gegensinniges Verhalten. Während der periphere Gesamtwiderstand mit zunehmen-

der Erhöhung der Dosis abnahm, stieg das Herzzeitvolumen kontinuierlich an. Schlagvolumen und linksventrikuläre Schlagarbeit ließen bei Dosen über 400  $\mu\text{g}/\text{min}$  keine Änderung ihrer Werte erkennen. Zentraler Venendruck, mittlerer Pulmonalarterien- und enddiastolischer Pulmonalarteriendruck fielen mäßiggradig ab.

Das Verhalten von Herzminutenvolumen, peripherem Gesamtwiderstand und Aortenmitteldruck entsprach im wesentlichen der von anderen Autoren beschriebenen Reaktionsweise kreislaufgesunder Kontrollpersonen auf Zufuhr von Dopamin [33, 44]. Der bei 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  Dopamin beobachtete Druckabfall in der Aorta ist am ehesten als Folge der in diesem Dosisbereich vorherrschenden betaadrenergen Wirkung des Dopamin [44] zu verstehen. Ein Volumenmangel lag nicht vor, da der zentrale Venendruck vor Dopamininfusion in allen Fällen mehr als 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$  betrug. Ein Abfall des arteriellen Drucks wurde auch von Abrahamson u. Mitarb. [1] bei Verabreichung von Dopamin an Patienten mit Myokard-erkrankungen im kreislaufstabilen Zustand beschrieben.

Im Unterschied zu den an kreislaufgesunden Kontrollpersonen erhobenen Befunden nahm das Schlagvolumen bei Patienten mit normotonen Intoxikationen nur im unteren Dosisbereich (200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) zu und blieb bei Dosissteigerung bis 400  $\mu\text{g}/\text{min}$  unverändert. Bei Dosen über 400  $\mu\text{g}/\text{min}$  war die beobachtete Zunahme des Herzzeitvolumens ausschließlich durch einen Anstieg der Herzfrequenz bedingt. Dieses Verhalten entspricht der von Abrahamson u. Mitarb. [1] sowie von Ramdohr u. Mitarb. [45] beschriebenen Reaktionsweise von Patienten mit Herzinsuffizienz, die ebenfalls nur im niedrigen Dosierungsbereich einen Anstieg des Schlagvolumens erkennen ließen. Die gleichartige Reaktionsweise der Patienten mit Schlafmittelvergiftungen auf die Zufuhr von Dopamin ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß sowohl in experimentellen [10, 23, 38] als auch in klinischen Untersuchungen [25, 30, 42] eine negativ inotrope Wirkung von Hypnotika, Sedativa und Psychopharmaka nachgewiesen werden konnte. Ein Anstieg des enddiastolischen Pulmonalarteriendrucks [45] wurde in der eigenen Patientenserie allerdings nicht beobachtet.

Die im niedrigen Dosisbereich gemessene Zunahme des Schlagvolumens ging mit einem Anstieg der linksventrikulären Schlagarbeit einher. Bei unverändertem linksventrikulären Füllungsdruck, gleichbleibender Herzfrequenz und nur gering abfallendem Aortenmitteldruck, kann die Zunahme von Schlagvolumen und linksventrikulärer Schlagarbeit als Ausdruck einer positiv inotropen Wirkung von Dopamin gedeutet werden [31, 47].

Im hohen Dosierungsbereich (800–1200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) war die Zunahme der Herzfrequenz größer, als es in Untersuchungen an Patienten mit Herzinsuffizienz oder Kreislaufschock gefunden wurde [1, 32, 37, 45, 55]. Ein ausgeprägter positiv chronotroper Effekt von Dopamin wurde in eigenen Untersuchungen auch an Patienten mit Enzephalomalazie und dadurch bedingtem Ausfall der für die zentrale Kreislaufregulation verantwortlichen zentralnervösen Strukturen gemessen (s. Abb. 6). Da bei Vergiftungen mit Hypnotika und Sedativa mit gleichartigen Störungen der zentralen Kreislaufregulation gerechnet werden muß [8, 25, 40], ist vermutlich hier die Ursache der Herzfrequenzzunahme unter Zufuhr höherer Dosen von Dopamin zu suchen.

Ein relativer Volumenmangel kann als Ursache der Tachykardie ausgeschlossen werden, da die Dopaminzufuhr erst nach Ausgleich eines vorhandenen Volumenmangels erfolgte, da sich Herzfrequenzanstieg und Abnahme des zentralen Venendrucks im Einzelfall unabhängig verhielten und da die Herzfrequenz

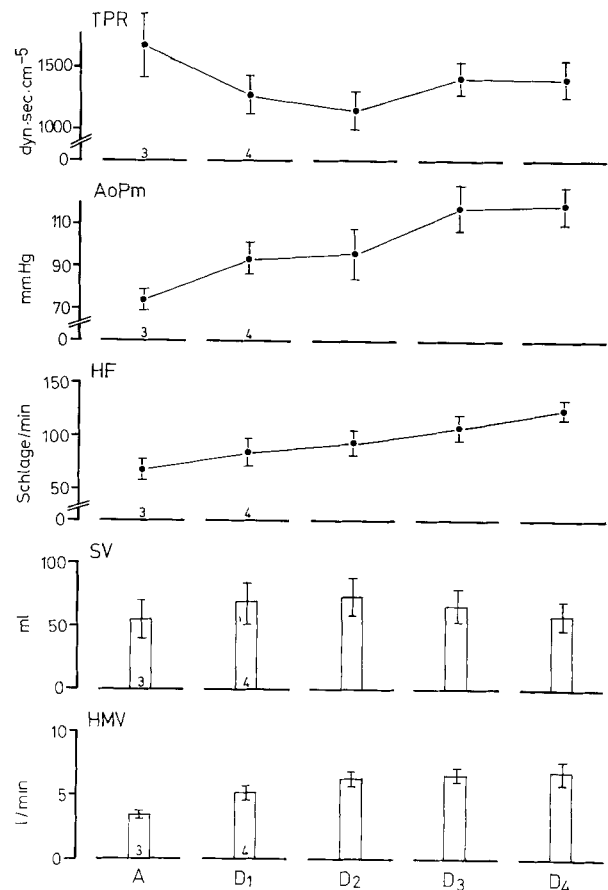


Abb. 6. Häodynamische Veränderungen unter steigenden Dosen von Dopamin bei 5 Patienten mit Enzephalomalazie im normovolämischen Zustand. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung des Mittelwertes von HMV, SV, HF, AoPm u. TPR. Symbolbezeichnungen wie auf Abb. 2

nach Beendigung der Dopamintherapie wieder ihre Ausgangswerte erreichte. Der während der 2stündigen Dopaminbehandlung erlittene Flüssigkeitsverlust betrug im Mittel 83 ml/h.

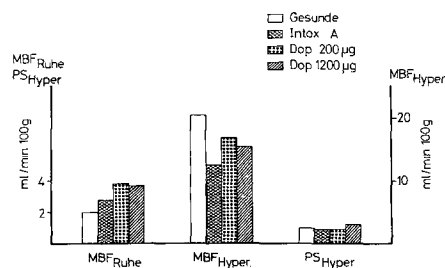
### Mikrozirkulation

Neben einer direkten kardiodepressiven Wirkung und neben Störungen der zentralen Kreislaufregulation ist auch eine Beeinflussung der peripheren Durchblutung durch bestimmte Hypnotika und Sedativa, wie Barbituraten, Phenothiazinen, Methaqualon und Piperidin bekannt [12, 15, 16, 25, 27, 42].

Shackman u. Mitarb. [52] und Evreux u. Mitarb. [16] fanden unter Thiopentalnarkose und bei experimentell gesetzter Pentobarbital-Intoxikation eine Zunahme der peripheren Haut-Muskeldurchblutung. Die periphere Vasodilatation kann sowohl durch eine alphaadrenolytische Wirkung als auch durch direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur hervorgerufen werden [25].

Auch bei den hier untersuchten Patienten war die Ruhedurchblutung der Muskulatur vor Dopamin-gabe höher als bei gesunden Kontrollpersonen.

Während bei kreislaufgesunden Kontrollpersonen unter Zufuhr steigender Dosen von Dopamin plethysmographisch eine kontinuierliche Abnahme der Haut-Muskeldurchblutung gefunden wurde [43, 53], war im eigenen Krankengut mittels Doppelisotopentechnik eine signifikante Abnahme der Muskeldurchblutung und eine Verkleinerung der kapillaren Austauschfläche (PS-Produkt) als Zeichen einer Vasokonstriktion selbst nach Steigerung der Dopamindosis auf 1200 µg/min nicht zu verzeichnen (s. Abb. 7). Im niedrigen Dosisbereich von 200 µg/min Dopamin stieg die kapillare Muskeldurchblutung sogar geringgradig an. Da die simultane Bestimmung der kapillaren Transportrate von Chrom-EDTA und das aus Xenon- und Chrom-EDTA-Clearance errechnete PS-



**Abb. 7.** Veränderungen der Mikrozirkulation unter 200 und 1200 µg/min Dopamin. Dargestellt sind die Mittelwerte der kap. Ruhedurchblutung (MBF-Ruhe) sowie der kap. Durchblutung (MBF-Hyper) und der kap. Transportkapazität (PS-Hyper) im hyperämisierten Muskel. Helle Säulen = Gesunde ( $n=28$ )

Produkt keine Änderungen der Meßwerte erkennen ließen, war die beobachtete Mehrdurchblutung der Muskulatur allerdings nicht Folge einer aktiven Gefäßerweiterung in diesem Teilkreislauf, sondern Folge der Vergrößerung des Herzzeitvolumens.

Die alphaadrenolytischen und gefäßerweiternden Eigenschaften von Hypnotika und Sedativa sind unseres Erachtens die wahrscheinlichste Erklärung dafür, daß in der eigenen Patientenserie, selbst mit hohen Dosen von Dopamin, kein vasokonstriktorisches Effekt mit Blutdruckanstieg zu erzielen war. Dafür sprechen auch experimentelle Untersuchungen von McNay und Goldberg [34], die bei gleichzeitiger Verabreichung von alfablockierenden Substanzen eine Zunahme der Extremitätendurchblutung unter Dopamin beobachteten.

Allwood u. Ginsburg [2] konnten auch beim Menschen eine Zunahme der Extremitätendurchblutung registrieren, wenn Dopamin zusammen mit Phenoxybenzamin verabreicht wurde.

### Nierenfunktion

In Anbetracht der zu prüfenden Dopaminwirkung auf die Nierenfunktion wurde auf die Durchführung einer forcierten Diurese mittels hoher Infusionsmengen und auf die Gabe von Diuretika verzichtet.

Die Werte der endogenen Kreatinin-Clearance lagen während der 2stündigen Kontrollperiode vor Behandlung mit Dopamin noch im untersten Normbereich. Eine stärkergradige Einschränkung der Nierenfunktion ist bei schweren Vergiftungen zu erwarten. De Bodo u. Prescott [9] berichteten über eine Herabsetzung der Urinausscheidung bei Hunden nach Verabreichung verschiedener Barbituratverbindungen. Sie führen die verminderte Diurese auf eine vermehrte ADH-Freisetzung zurück.

Papper u. Mitarb. [41] fanden nach Verabreichung vom Meperidin und Secobarbital an freiwillige Versuchspersonen im Zustand maximaler Wasserdurese eine Verminderung der Urinausscheidung, eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und einen Abfall der osmolaren Excretion. Als Ursache wurden zirkulatorische Veränderungen in den Nieren angenommen.

Bei den eigenen Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin bei Patienten mit Schlafmittelvergiftungen nahmen Urinausscheidung, glomeruläre Filtrationsrate sowie Natrium-, Kalium- und osmolare Clearance in unterschiedlichem Ausmaß zu. Die günstige Beeinflussung der Nierenfunktion durch Dopamin trat unabhängig vom Angebot an Flüssigkeit auf und vollzog sich somit bei den Patienten mit normotonen Schlafmittelvergiftungen in gleicher



Weise wie es bei Gesunden [28, 33, 43], bei Patienten mit Herzinsuffizienz [1, 21, 33, 39, 45, 46] und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [11, 50] beobachtet wurde.

#### *Indikation von Dopamin bei Schlafmittelvergiftungen*

Die Indikation zur Verabreichung eines Sympathomimeticums wird bei Schlafmittelvergiftungen in der Regel dann gestellt, wenn eine durch alleinige Volumensubstitution nicht ausreichend beeinflussbare arterielle Hypotension vorliegt. Bei Verwendung von Orziprenalin drohen Tachykardie und Arrhythmien. Die Verbesserung der peripheren Zirkulation kommt in erster Linie dem Teilkreislauf der Muskulatur zugute und geht zulasten eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs des Herzens. Die blutdrucksteigernde Wirkung ist beschränkt [24, 36]. Noradrenalin zeichnet sich durch eine zuverlässige drucksteigernde Wirkung aus. Nachteilig können sich hier eine Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe und eine gesteigerte Druckarbeit des linken Ventrikels auswirken [24, 36]. Nachdem in Fällen mit kardiogenem Schock [14, 26, 32] und mit septischem Schock [32, 49, 55] eine günstige Wirkung des Dopamin nachgewiesen werden konnte, erhebt sich die Frage, ob auch ein durch Hypnotika verursachter Kreislaufchock durch Dopamin behoben werden kann.

Wenngleich die eigenen, an mittelschweren Vergiftungsfällen mit normalem arteriellen Druck erhobenen Befunde nur bedingt Rückschlüsse über die Beeinflussbarkeit hypotensiver Zustände erlauben, erscheint die Gabe von Dopamin bei schlafmittelbedingter Hypotension doch indiziert. Im niedrigen Dosierungsbereich (bis 400 µg/min) ist ein positiv inotroper Effekt mit Steigerung von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen nachweisbar, ohne daß Rhythmusstörungen zu befürchten sind. Die Zunahme des Herzzeitvolumens kommt auch Nieren- und Splanchnikusgebiet zugute [19, 20]. Neben den hämodynamischen Wirkungen ist aber unter dem Aspekt der klinischen Entgiftungstherapie auch die Beeinflussung renaler Funktionsgrößen von Bedeutung. In experimentellen und klinischen Untersuchungen über Dopamin ließ sich gleichzeitig mit der Steigerung der glomerulären Filtrationsrate auch eine signifikante Zunahme der Clearance-Werte für Phenobarbital nachweisen [17, 18]. Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, daß die durch Dopamin induzierte Diuresesteigerung bei entsprechender Flüssigkeitszufuhr auch über einen längeren Zeitraum im Sinne einer forcierten Diurese aufrecht erhalten werden kann. Es bliebe allerdings zu prüfen, ob auch die Eliminationsrate anderer hypnotisch wirksamer Substanzen durch eine Dopamin in-

duzierte Diuresetherapie erhöht werden kann. Auf eine adäquate Substitution der unter Dopamin auftretenden renalen Natrium- und Kalium-Verluste muß geachtet werden.

Die vasopressorische Wirksamkeit von Dopamin im Schock ist beschränkt [36]. Gelingt es bei schweren Schlafmittelvergiftungen mit arterieller Hypotension trotz Steigerung des Herzminutenvolumens nicht, den arteriellen Druck mit Dosen bis zu 400 µg/min Dopamin in ausreichender Weise zu steigern, so erscheint es angesichts der intoxikationsbedingten und weitgehend dopaminrefraktären Vasoplegie der Muskelgefäße und angesichts des im hohen Dosierungsbereich in den Vordergrund tretenden positiv chronotropen Effekts des Dopamin und der fehlenden Steigerung des Schlagvolumens nicht sinnvoll, die Dosis über 400 µg/min hinaus zu steigern. Eigene Messungen an Patienten mit hypotensiven Schlafmittelvergiftungen (Stadium IV nach Reed) haben vielmehr gezeigt, daß der arterielle Perfusionsdruck durch die kombinierte Verabreichung von Dopamin und kleiner Dosen von Noradrenalin (10–20 µg/min) eine Normalisierung erfährt, ohne daß die vorteilhaften renalen Wirkungen von Dopamin dadurch aufgehoben werden [49].

Frau U. Urlichs und Fr. H. Lauer sind wir für die sorgfältige Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen und der Auswertung der Meßdaten zu großem Dank verpflichtet.

Für die Erstellung der zur Auswertung benutzten Programme und die Durchführung der Berechnungen danken wir Herrn W. Buck.

#### **Literatur**

1. Abrahamson, A.M., Storstein, L., Westlie, L., Storstein, O.: Effect of Dopamine on hemodynamics and renal function. *Acta med. scand.* Vol. **195**, 365 (1974)
2. Allwood, M.J., Ginsburg, J.: Peripheral vascular and other effects of dopamine infusion in man. *Clin. Sci. (London)* **27**, 271 (1964)
3. Appelgren, K.L.: Perfusion and diffusion in shock. *Acta physiol. scand. suppl.* **378**, 1 (1972)
4. Appelgren, L., Lewis, D.H.: Capillary permeability-surface area product (PS) of renkin in human skeletal muscle. *Acta med. scand.* **184**, 281 (1968)
5. Appelgren, K.L., Lewis, D.H.: Capillary flow and capillary transport in dog skeletal muscle after induced intravascular RBC aggregation and disaggregation. *Europ. Surg. Res.* **2**, 161 (1970)
6. Appelgren, K.L., Lewis, D.H.: Capillary flow and capillary transport in dog skeletal muscle in hemorrhagic shock. *Europ. Surg. Res.* **4**, 29 (1972)
7. Barnardo, D.E., Baldus, W.P., Maher, F.T.: Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* **59**, 524 (1970)
8. Barraclough, M.A., Sharpey-Schafer, E.P.: Hypotension from absent circulatory reflexes. Effects of alcohol, barbiturates, psychotherapeutic drugs, and other mechanisms. *The Lancet* **1121** (1963)

9. Bodo, de R.C., Prescott, K.F.: The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in this action. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **85**, 222 (1945)
10. Boniface, K.J., Brown, J.M.: Quantitative evaluation of cardiovascular stimulant drugs in barbiturate depression of the heart of the dog. *Anaesthesiology* **14**, 23 (1953)
11. Breckenridge, A., Orme, M., Dollery, C.T.: The effect of dopamine on renal blood flow in man. *Europ. J. Pharmacol.* **3**, 131 (1971)
12. Byck, R.: Drugs and the treatment of psychiatric disorders in: *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. L.S. Goodman A. Gilman, MacMillan Publishing Co. Inc. 5th Edition 1975, p. 152
13. Crexells, C., Bourassa, M.G., Biron, P.: Effects of dopamine on myocardial metabolism in patients with ischaemic heart disease. *Cardiovasc. Res.* **7**, 438 (1973)
14. Engelmann, L., Schneider, D., Köhler, H.: Wirkungsbereich von Dopamin und Mephentermin beim kardiogenen Schock nach Herzinfarkt *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **28**, 1729 (1973)
15. Etsten, B.: Hemodynamic changes during thiopental anaesthesia in humans: Cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance, and intrathoracic blood volume, *J. clin. Invest.* **34**, 550 (1955)
16. Evreux, J.-C., Ollagnier, M., Bazaugour, R., Perrot, E., Faucon, G.: Hémodynamique de l'intoxication barbiturique. Etude expérimentale In: *L'Intoxication barbiturique aigue*, Strasbourg, 10. u. 11. Okt. 1969. Ed: J.M. Mantz, p. 119
17. Gifford, R.R.M., Garrettson, L.K., Dayton, P.G., Goldberg, L.I.: Use of dopamine in phenobarbital intoxication. *Clin. Res.* **16**, 27 (1968)
18. Gifford, R.R.M., Brock, H.T., Dayton, P.G., Goldberg, L.I.: Increased clearances of phenobarbital and salicylate produced by dopamine in the dog. *Amer. J. Med. Sci* **258**, 351 (1969)
19. Goldberg, L.I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* **24**, 1 (1972)
20. Goldberg, L.I.: Dopamine: The different catecholamine. In: *Dopamin. Arbeitstagung über die klinische Anwendung*, Berlin. Juli 1974, Ed: R. Schröder, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1–75), p. 1
21. Goldberg, L.I., Robert, M.D., McDons, H., Zimmermann, A.M.: Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* **269**, 1060 (1963)
22. Gosselin, R.E., Audino, L.F.: Muscle blood flow and functional capillary density evaluated by isotope clearance. *Pflügers Arch.* **322**, 197 (1971)
23. Greef, K., Wagner, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur kardiotoxischen Wirkung von Thymoleptika *Dtsch. med. Wschr.* **28**, 1200 (1971)
24. Gunnar, R.M., Loeb, H.S.: Use of drugs in cardiogenic shock due to acute myocardial infarction. *Circulation* **45**, 111 (1972)
25. Harvey, S.C.: Hypnotics and sedatives. In: *The pharmacological Basis of therapeutics*, Ed: L.S. Goodman, A. Gilman, MacMillan Publishing Co. Inc. 5th Edition 1975 p. 102
26. Holzer, J., Karlinger, J.S., O'Rourke, R.A., Pitt, E., Ross, J.: Effectiveness of dopamine in patients with cardiogenic shock. *Amer. J. Cardiol.* **32**, 79 (1973)
27. Hulting, J., Thorstrand, C.: Hemodynamic effects of norepinephrine in severe hypnotic drug poisoning with arterial hypotension. *Acta med. scand.* **192**, 447 (1972)
28. Jax, W., Hofmann, K., Schröder, E.: Die Wirkung von Dopamin auf die Renin- bzw. Reninsubstratkonzentration. In: *Dopamin. Arbeitstagung über die klinische Anwendung*. Berlin, Juli 1974. Ed.: R. Schröder, F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 157 (1975)
29. Lewis, D.H., Appelgren, L.: Die Beziehungen zwischen Kapillartransport und Blutfluß im Kapillargebiet am Hundeskelettmuskel im Schock. In: *Schock. Stoffwechselveränderungen und Therapie*. Hrsg. c. W.E. Zimmermann, J. Staib, Schattauer Verlag, 1970, p. 53
30. Limbourg, P.: persönliche Mitteilung.
31. Limbourg, P.: *Habilitationsschrift Mainz*, 1975
32. Loeb, H.S., Winslow, E.B.S., Rahimtoola, S.H., Rosen, K.M., Gunnar, R.M.: Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* **44**, 1963 (1971)
33. MacDonald, R.H., Goldberg, L.I., McNay, J., Tuttle, E.P.: Effects of dopamine in man. Augmentation of Sodium Excretion, Glomerular Filtration Rate, and Renal Plasma Flow. *J. clin. Invest.* **43**, 1116 (1964)
34. McNay, J.L., Goldberg, L.I.: Hemodynamic effects of dopamine in the dog before and after alpha-adrenergic blockade. *Circulat. Res.* **18**: suppl. 110 (1966)
35. Messmer, K., Lewis, D.H., Sunder-Plasmann, L., Klövekorn, W.P., Mendler, N., Holper, K.: Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *Europ. Surg. Res.* **4**, 55 (1972)
36. Moran, N.C.: Evaluation of the pharmacologic basis for the therapy of circulatory shock. *Amer. J. Cardiol.* **26**, 570 (1970)
37. Nadjmabadi, M.H., Lennartz, H., Puschke, R., Bircks, W., Baum, H., Tarbiat, S.: Einfluß von Dopamin bzw. Orciprenalin auf Herz- und Nierenfunktion nach kardio-chirurgischen Eingriffen. *Med. Welt* **26**, 554 (1975)
38. Nash, C.B., Davis, F., Woodbury, R.A.: Cardiovascular effects of anesthetic doses of pentobarbital sodium. *Amer. J. physiol.* **185**, 107 (1956)
39. Neubaur, J., Strauer, B.E., Knoll, D., Schenck, H., Girmdt, J., Lowitz, H.: Die Wirkung von Dopamin auf Koronardurchblutung, Inotropie des Herzens und Nierendurchblutung. *Med. Welt* **26**, 548 (1975)
40. Niemczyk, H., Schuster, H.P., Poeplau, W., Baum, P., Brodersen, H.Ch., Schönborn, H.: Veränderungen der Blutdruckregulation beim dissoziierten Hirntod. Wiederbelebung – Organersatz – Intensivmedizin, Suppl. **1**, 272 (1971)
41. Papper, S., Belsky, L.J., Bleifer, K.H., Saxon, S., Smith, W.P.: Effect of meperidine and secobarbital upon renal excretion of water and solute in man. *J. Lab. clin. Med.* **56**, 727 (1960)
42. Perret, Cl., Enrico, J.F., Poli, S.: Physiopathologie de l'état de choc dans l'intoxication barbiturique. In: *L'Intoxication barbiturique aigue*, Strasbourg, 10. u. 11. Okt. 1969. Ed. J.M. Mantz, p. 97
43. Ramdohr, B., Biamino, G., Schröder, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen: Muskeldurchblutung, Nierendurchblutung, Nierenfunktion, *Klin. Wschr.* **50**, 149 (1972)
44. Ramdohr, B., Biamino, G., Warda, H., Schröder, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen: Einfluß auf Hämodynamik und Herzkontraktilität. *Z. Kreisl.-Forsch.* **61**, 326 (1972)
45. Ramdohr, B., Schüren, K.P., Biamino, G., Schröder, R.: Der Einfluß von Dopamin auf Hämodynamik und Nierenfunktion bei der schweren Herzinsuffizienz des Menschen, *Klin. Wschr.* **51**, 549 (1973)
46. Rosenblum, R., Tai, S.R., Lawson, D.: Cardiac and renal hemodynamic effects of dopamine in man. *Clin. Res.* **18**, 326 (1970)
47. Sarnoff, S.J., Berglund, E.: Ventricular Function: I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* **9**, 706 (1954)
48. Schönborn, H., Prellwitz, W., Schuster, H.P., Schölmerich, P., Scheidt, E.: Untersuchungen zur Beeinflussung von Hämodynamik und Nierenfunktion durch Dopamin bei Schlafmittelvergiftungen. Vortrag anlässlich der 7. Gemeinsamen Tagung der Deutschen und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für internistische Intensivmedizin, Giessen, Oktober 1975
49. Schönborn, H., Prellwitz, W., Schuster, H.P., Puchstein, Chr.,

- Scheidt, E.: Der Einfluß von Volumenersatz und Dopamin auf kapillare Muskeldurchblutung und kapillare Transportkapazität im Kreislaufchock des Menschen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **81**, 719 (1975)
50. Schoeppe, E., Vlachoyannis, J., Weismüller, G., Brecht, H.M.: Das Verhalten von Nierenfunktion und Adenyl-Cyclase-System unter kurzzeitiger Einwirkung von Dopamin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung, In: *Dopamin. Arbeitstagung über die klinische Anwendung*, Berlin, Juli 1974, Ed: R. Schröder, K.F. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1975)
51. Seifert, J., Loeb, G., Stoephasius, E., Probst, J., Brendl, W.: Blood flow in muscles of paraplegic patients under various conditions measured by a double isotope technique. *Paraplegia* **10**, 195 (1972)
52. Shackman, R., Graber, G.I., Melrose, D.G.: The hemodynamics of the surgical patient under general anesthesia. *Brit. J. Surg.* **40**, 193 (1952)
53. Wheeler, R.C., Marquardt, J.F., Ayers, C.A., Wood, J.E.: Peripheral vascular effects of dopamine. *Circulation. Suppl. II* **35/36** 269 (1967)
54. Wilcoxon, F.: Individual comparison by ranking methods. *Biometrics* **1**, 80 (1945)
55. Winslow, E.J., Loeb, H.S.: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Amer. J. Med.* **54**, 421 (1973)

Dr. med. H. Schönborn  
 Prof. Dr. W. Prellwitz  
 Prof. Dr. H.-P. Schuster  
 II. Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik  
 Langenbeckstrasse 1  
 D-6500 Mainz

Dr. rer. nat. K.-J. Johannes  
 Biologische Forschungslaboratorien  
 der A. Nattermann & Cie GmbH  
 D-5000 Köln  
 Bundesrepublik Deutschland