

**Redaktion**

M. Bauer, Jena  
 R. Kuhlen, Aachen  
 M. Quintel, Göttingen  
 K.E. Unertl, Tübingen

G. Beck<sup>1</sup> · C. Hanusch<sup>1</sup> · P. Brinkkoetter<sup>2</sup> · N. Rafat<sup>1</sup> · J. Schulte<sup>2</sup>  
 K. van Ackern<sup>1</sup> · B. Yard<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Mannheim · <sup>2</sup>V. Medizinische Klinik (Nephrologie), Universitätsklinikum, Mannheim

# Effekte von Dopamin auf die zelluläre und humorale Immunantwort von Patienten mit Sepsis

Die Sepsis, Bestandteil des „systemic inflammatory response syndrome“, ist die systemische Antwort auf eine mikrobiologische Infektion. Die durchschnittliche Mortalitätsrate beträgt 40% [17]. Pathophysiologisch kommt es bei einer Sepsis durch die Abnahme der endothelialen Schrankenfunktion und Verminderung des peripheren Widerstands, durch die Induktion einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Ausbildung von Mikrothromben sowie durch die unkontrollierte Zellinfiltration zu schweren hämodynamischen Veränderungen mit Störungen des Sauerstofftransportes [6, 34]. Für diese Störungen ist die Aktivierung komplexer, interagierender humoraler und zellulärer Mediatorsysteme verantwortlich. Dazu zählen neben den Stoffwechselprodukten der Entzündungszellen, wie z. B. den Zytokinen, Chemokinen, Adhäsionsmolekülen, Proteasen und toxischen Sauerstoffspezies v. a. Bradykin, Histamin, Serotonin und die Katecholamine [49].

Um die vasomotorische Dysregulation in der Sepsis kompensieren zu können, wird das sympathische Nervensystem aktiviert und eine verstärkte Katecholaminsynthese induziert [64]. Dopamin als Katecholaminvorstufe und die beiden klassischen Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin spielen dabei eine Schlüsselrolle. Die hämodynamischen Effekte dieser Katecholamine sind ausführlich untersucht und eine große Menge an „Pro- und Kontraarbeiten“ in Bezug auf ihren klinischen Einsatz publiziert worden [26, 27, 55, 82]. Mögliche Effekte auf das Immunsystem unter verschiedensten Stimulationsbedingungen wurden aber hauptsächlich von Noradrenalin und Adrenalin untersucht. Auch dazu können zahlreiche Übersichtsarbeiten eingesehen werden [31, 34, 50, 68]. Studien über die immunmodulatorischen Effekte von Dopamin unter Sepsisbedingungen sind dagegen wesentlich seltener. Die bisher bekannten Wirkungen sind in dieser Über-

sichtsarbeit zusammengestellt (▣ Tabelle 1, 2).

## Endogene Dopaminsynthese

Dopamin wird aus den Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin in den chromaffinen Zellen von Nebennierenmark, Hypothalamus, Substantia nigra und in anderen Teilen des Nervensystems synthetisiert (▣ Abb. 1). Es fungiert selbst als Neurotransmitter, ist aber ein Zwischenprodukt der Synthese von Adrenalin und Noradrenalin. Im ersten Schritt der Dopaminsynthese wird aus Tyrosin mithilfe der Tyrosinhydroxylase 3,4-DOPA. Danach decarboxyliert die DOPA-Decarboxylase das entstandene Molekül zu Dopamin. Es kann nach Ausschüttung wieder in den synaptischen Spalt aufgenommen oder enzymatisch aktiviert werden.

Die Serum-Dopamin-Spiegel schwanken beim Gesunden zwischen 8–10 pM/ml [25], die Konzentration in den Synapsen

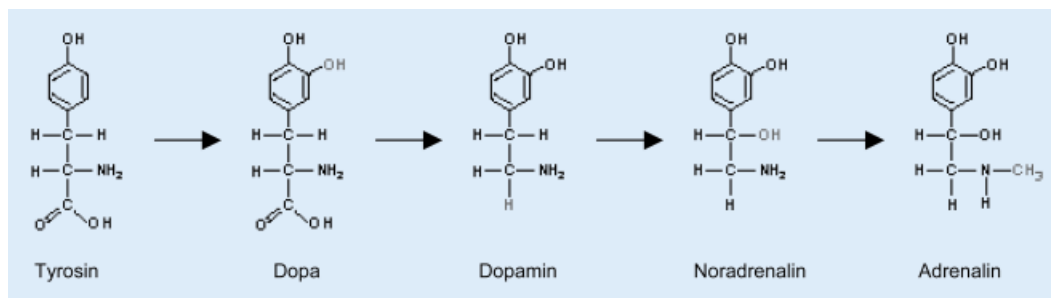


Abb. 1 ◀ Biosynthese von Katecholaminen

Abkürzungen	
ADP	Adenosindiphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
C/EBP	„CCAAT/enhancing binding protein“
CBP	„CREB-binding-Protein“
CREB	„cAMP-responsive-element-binding-Protein“
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
ENA-78	„epithelial neutrophil-activating-protein“
Gro- $\alpha$	„growth-related-oncogene“
HO-1	Hämoxygenase-1
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HUVEC	humane Nabelschnurendothelzellen
ICAM-1	„intercellular adhesion molecule-1“
IFN $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-1	Interleukin-1,
LPS	Lipopolysaccharid
NAC	N-Acetylcystein
MAO	Monoaminoxidase
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
NF- $\kappa$ B	„nuclear factor- $\kappa$ B“
PKA	Proteinkinase A
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
ROS	reaktive Sauerstoffprodukte
SIRS	„systemic inflammatory response syndrome“
SOD	Superoxiddismutase
TNF- $\alpha$	„tumor necrosis factor- $\alpha$ “
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

liegt zwischen 0,3–1 mM [62]. Unter Sepsisbedingungen steigen diese Werte sehr schnell auf das 10<sup>3</sup>Fache an und bleiben, wahrscheinlich durch zusätzliche Freisetzung aus zytoplasmatischen Vesikeln von Lymphozyten, PMN und Monozyten, über einen langen Zeitraum erhöht [14, 42].

### Therapeutische Dopaminapplikation

Durch zusätzliche Applikation können die Serum-Dopamin-Spiegel um weitere 10<sup>3</sup>fache Werte erhöht werden [83]. Die

letztendlich gemessenen Konzentrationen bei Sepsispatienten korrelieren aber nur wenig mit der Infusionsrate von Dopamin. Sie unterliegen ohne bekannte Ursache interindividuellen Schwankungen und variieren abhängig vom Krankheitsstadium [24]. Insbesondere Sepsispatienten haben aufgrund hepatischer und renaler Dysfunktionen eine verminderte Dopamin-clearance und dadurch bereits endogen erhöhte Dopaminspiegel [45].

Die Dopamininfusion kann in verschiedenen Konzentrationen erfolgen:

- niedrige Konzentrationen („low dose“) <5  $\mu$ g/kgKG/min;
- mittlere Konzentrationen von 5–10  $\mu$ g/kgKG/min und
- hohe Konzentrationen („high dose“) >10  $\mu$ g/kgKG/min.

Je nach Konzentration werden unterschiedliche Rezeptoren aktiviert und damit unterschiedliche Effekte erzielt. Die hämodynamischen Effekte und ihre klinische Bedeutung werden in der Literatur ausreichend diskutiert [55, 82] und sollen in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Kurz zusammengefasst wird der Dopamineinsatz heute empfohlen, wenn durch eine Erhöhung der kardialen Auswurfleistung eine Anhebung oder Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Druckes angestrebt wird und dies mithilfe intensiver Volumentherapie nicht erreicht werden kann. Die „Low-dose“-Dopamintherapie wird heute allgemein abgelehnt [7, 27, 44, 53, 82].

### Wirkmechanismen

#### Rezeptorabhängige Mechanismen

Low-dose-Dopamin führt zur Aktivierung der 5 dopaminergen Rezeptoren, die aufgrund struktureller und funktioneller Ähnlichkeit der D<sub>1</sub>- oder D<sub>2</sub>-Rezeptorgruppe zugeordnet werden. D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren kommen, außer wahrscheinlich auf Monozyten/Makrophagen, auf der Oberfläche fast aller entzündungsaktiven Zellen vor [63]. D<sub>2</sub>-Rezeptoren sind zusätzlich auf autonomen Ganglien und sympathischen Nervenendigungen zu finden [70]. Die Aktivierung der Dopaminrezeptoren induziert über die Aktivierung der Adenylatzyklase die Bildung von cAMP.

Zyklisches Adenosinmonophosphat aktiviert hauptsächlich durch eine Modifikation seiner C-terminalen Aktivierungsdomäne die cAMP-abhängige PKA, die dann in den Kern wandert und dort die Aktivierung einer Reihe wichtiger Transkriptionsfaktoren beeinflussen kann [1, 58]. Proteinkinase A aktiviert CREB [18] und inhibiert die Aktivierung des, für die Transkription der meisten proinflammatorischen Mediatoren verantwortlichen, Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B. Zusätzlich hemmt aktivierte PKA die nukleäre Translokation von NF- $\kappa$ B durch Degradierung seines physiologischen Inhibitors I $\kappa$ B [58]. Beide genannten Transkriptionsfaktoren, CREB und NF- $\kappa$ B, können die Transkription nur beeinflussen, wenn sie am Koaktivator CBP binden [1]. Da aber beide um die gleiche Bindungsstelle am CBP konkurrieren, führt die dopamininduzierte Aktivierung von CREB gleichzeitig zur verminderten Aktivierung von NF- $\kappa$ B. Nur D<sub>2</sub>-Rezeptoren können einige Effekte auch über eine Aktivierung von NF- $\kappa$ B und eine Hemmung der cAMP-Bildung induzieren [86].

In steigenden Konzentrationen stimuliert Dopamin  $\beta$ - und nachfolgend auch  $\alpha$ -Rezeptoren [40]. Die über  $\beta$ -Rezeptoren vermittelten Effekte beruhen ebenfalls auf einer cAMP-abhängigen Aktivierung von PKA und CREB und der folgenden Hemmung der NF- $\kappa$ B-Aktivierung. Über den  $\alpha_1$ -Rezeptor wird hauptsächlich der Vasotonus reguliert, sodass nur der  $\alpha_2$ -Rezeptor über Interaktionen mit der Adenylatzyklase immunologische Effekte vermittelt. Diese werden durch Proteinkinase-C-Aktivierung mit Degradierung von I $\kappa$ B und anschließender NF- $\kappa$ B-Aktivierung induziert [52].

#### Rezeptorunabhängige Mechanismen

Dopamin kann als einziges Katecholamin seine Effekte auch rezeptorunabhängig induzieren. Es wird unter Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> enzymatisch durch MAO abgebaut. Wasserstoffperoxid kann dann in Gegenwart von Eisen (Fe<sup>2+</sup>) durch die Fenton-Reaktion in Hydroxylradikale (HO) umgewandelt werden. Beide Stoffwechselprodukte beeinflussen konzentrationsabhängig und in Abhängigkeit des Wirkungsmediums intrazelluläre Transkriptions- und

Anaesthesist 2005 · 54:1012–1020  
DOI 10.1007/s00101-005-0887-1  
© Springer Medizin Verlag 2005

G. Beck · C. Hanusch · P. Brinkkoetter · N. Rafat · J. Schulte · K. van Ackern · B. Yard

### Effekte von Dopamin auf die zelluläre und humorale Immunantwort von Patienten mit Sepsis

#### Zusammenfassung

Zahlreiche In-vitro- und In-vivo-Studien belegen, dass Dopamin neben seinen hämodynamischen Effekten eine Reihe immunmodulatorischer Wirkungen induziert. Dopamin reduziert die Synthese proinflammatorischer und induziert die Synthese antiinflammatorischer Mediatoren. Dopamin hemmt die Synthese neurohypophysärer Hormone und hemmt die Zellproliferation sowie die Thrombozytenaggregation. Es reduziert die Phagozytoseaktivität neutrophiler Granulozyten und induziert Apoptose. Bei hohen Dopaminserumkonzentrationen, wie sie bei einer Sepsis durch vermehrte endogene Synthese, zusätzliche exoge-

ne Applikation und verringerte Clearance erreicht werden, könnten diese Effekte zu relevanten Veränderungen pathophysiologischer Abläufe führen. Um die Bedeutung von Dopamin für die zelluläre und humorale Immunantwort von Patienten mit Sepsis hervorzuheben, sind in dieser Übersicht die speziellen Wirkungen von Dopamin zusammengefasst und die zugrunde liegenden Mechanismen dargestellt.

#### Schlüsselwörter

Dopamin · Sepsis · Zellen · Zytokine · Apoptose

### Effects of dopamine on cellular and humoral immune responses in septic patients

#### Abstract

In vitro and in vivo studies have demonstrated that apart from its hemodynamic action dopamine can modulate immune responses. Dopamine reduces the synthesis of proinflammatory and induces the synthesis of anti-inflammatory mediators. Dopamine inhibits neurohormone synthesis, lymphocyte proliferation and platelet aggregation. It reduces the phagocytic activity of neutrophils and induces apoptosis. Particularly with regard to sepsis, where high serum dopamine levels are reached

by enhanced endogeneous production, exogeneous application and impaired clearance, this immunomodulation may have a clinical impact. This review summarizes dopamine-mediated immunomodulating effects to advance the knowledge regarding dopamine as an immune regulator under septic conditions.

#### Keywords

Dopamine · Sepsis · Cells · Cytokines · Apoptosis

Signalprozesse [19]. In geringer Konzentration verbessern sie die antioxidativen Schutzmechanismen durch Stimulierung der endogenen Synthese physiologischer Antioxidanzien, wie SOD, HO-1 und Ferritin. In hohen Konzentrationen dagegen führen sie zu irreversiblen Schäden fast aller zellulärer Strukturen [76].

Neben dem aktiven Abbau durch MAO unterliegt Dopamin aufgrund seines instabilen Katecholringes auch autooxidativen Prozessen. Dabei entstehen Semoquinone und Quinone, die ebenfalls zyto- und genotoxische Effekte bis zur Apoptose induzieren [2].

### Immunmodulatorische Effekte

#### Synthese proinflammatorischer Mediatoren

#### Zytokine und Chemokine

Die Sepsis ist durch eine vermehrte Synthese proinflammatorischer Mediatoren, darunter der frühe Aktivator TNF- $\alpha$ , gekennzeichnet. In In-vitro- [59, 66] und in In-vivo-Studien [41, 54, 81] konnte gezeigt werden, dass Dopamin zu einer signifikanten Reduktion der monozytären TNF- $\alpha$ -Freisetzung unter Stimulationsbedingungen führt. Weiterhin konnte eine dopamininduzierte vermehrte Synthese des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 nachgewiesen werden [42]. Die In-vitro-Synthese von IL-12 p40, ein essenzielles Zytokin zur Induktion von Zytotoxizität, Proliferation und Interferon- $\gamma$ -Freisetzung in T- und natürlichen Killerzellen, wird ebenfalls von Dopamin beeinflusst. In Makrophagen konnte nicht nur eine konzentrationsabhängige Hemmung der IL-12-p40-Freisetzung, sondern auch der IL-12-p40-mRNA-Expression gefunden werden. Diese Wirkungen waren durch  $\beta$ -Rezeptoraktivierung vermittelt [42].

Endothelzellen mit hohem Potenzial zur Mediatorsynthese steuern ebenfalls den Sepsisverlauf. In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Dopamin über oxidative Prozesse die basale und LPS-induzierte Synthese der Chemokine Gro- $\alpha$  und ENA-78 signifikant vermindert, die IL-8-Synthese aber erhöht (Abb. 2 und 3). In proximalen Tubulusepithelzellen war dagegen auch eine Hemmung der IL-8-Produktion nachzuweisen

[5, 46]. In anderen Arbeiten konnte über eine signifikante Reduktion des chemotaktischen Effektes von IL-8 und der Migration stimulierter PMN durch das Endothel berichtet werden [74].

Bei T-Zellen führt Dopamin in pharmakologischen Dosierungen zur verminderten Freisetzung der Zytokine IL-2, Interferon- $\gamma$  und IL-4 und wahrscheinlich durch Hemmung selektiver Signalfaktoren zur Hemmung der T-Zell-Rezeptorkaskade [36].

### Adhäsionsmoleküle

Nicht nur die Migration, sondern auch die Adhäsion aktivierter PMN am Endothel wird durch Dopamin reduziert. Es konnte gezeigt werden, dass Dopamin die Expression des granulozytären Oberflächenmarkers CD11b/CD18 sowie der korrespondierenden endothelialen Adhäsionsmoleküle E-Selectin und ICAM-1 signifikant inhibiert [74].

### Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid, synthetisiert durch NOS und verantwortlich für die pathologische Vasodilatation, wird unter Sepsisbedingungen vermehrt freigesetzt. Dopamin bewirkt D1-Rezeptor-vermittelt bereits bei unstimulierten Endothelzellen und Monozyten eine Steigerung der induzierbaren NOS-2-mRNA-Expression und eine erhöhte NO-Synthese [71, 72]. Die nach Endotoxinstimulation endogen gesteigerte NO-Synthese wird durch Dopamin zusätzlich erhöht. Es wird diskutiert, dass dieser Steigerungseffekt durch Dopamin einen Einfluss auf die hohe Gesamt-NO-Synthese bei Sepsispatienten hat [20].

— **Dopamin reduziert die Synthese proinflammatorischer und induziert die Synthese antiinflammatorischer Mediatoren. Dopamin steigert die NO-Synthese.**

### Hormonsynthese von Hypothalamus und Hypophyse

Die Synthese der für den normalen Metabolismus, Wachstum und Immunabwehr essenziellen Glukokortikoide, Prolaktin-, Wachstums- und Thyroidhormone schwankt im Verlauf einer Sepsis [21]. In der Frühphase kommt es kurzzeitig zur

Tabelle 1

Effekte von Dopamin auf die Produktion von Mediatoren und Hormonen				
Mediator-synthese	Zieleinheit	Mechanismus	Wirkung	Literatur
Hypophysenhormone	Prolaktin	Indirekt durch nNOS, D2-Rezeptor	Abnahme	[88]
	Thyroidhormone	D2-Rezeptor	Abnahme	[9]
	Wachstumshormone	D2-Rezeptor	Abnahme	[80]
	Adrenale Hormone	$\alpha_2$ -, D2-Rezeptor	Abnahme	[82]
Zytokine	IL-10 (Makrophagen)	$\beta$ -Rezeptor	Zunahme	[43]
	TNF- $\alpha$ (Glomerulosazellen, Monozyten, HUVEC)	$\beta$ -Rezeptor, ROS	Abnahme	[67]
	TNF- $\alpha$	D1-Rezeptor	Abnahme	[67]
	IL-6 (Monozyten, HUVEC)	$\beta$ -Rezeptor, ROS	Abnahme	[42]
	IL-6 (Glomerulosazellen)	D2-Rezeptor	Zunahme	[67]
Chemokine	IL12 p40 (Makrophagen)	$\beta$ -Rezeptor	Abnahme	[43]
	IL-8 (HUVEC)	ROS	Zunahme	[5]
	IL-8 (PTEC)	ROS	Abnahme	[47]
	Gro- $\alpha$	ROS	Abnahme	[5]
Adhäsionsmoleküle	ENA-78	ROS	Abnahme	[5]
	CD11b/CD18	ROS	Abnahme	[73]
	E-Selectin	ROS?	Abnahme	[73]
	ICAM-1	ROS?	Abnahme	[73]
NO	In HUVEC, Monozyten	ROS, $\beta$ -Rezeptor	Zunahme	[72]

Tabelle 2

Effekte von Dopamin auf Zellfunktionen				
Zellfunktion	Zielzelle	Mechanismus	Wirkung	Literatur
Apoptose	PMN	$\beta$ -Rezeptor, oxidativ	Induktion	[24]
	Monozyten			[75]
	Makrophagen			[16]
Zellproliferation	Lymphozyten (in vitro)	ROS	Hemmung	[23]
	Lymphozyten (in vivo)			Induktion
Thrombozytenaggregation	Thrombozyten	D1-Rezeptor	Hemmung	[15, 34]
			$\alpha$ -Rezeptor	Induktion
Phagozytose	PMN	D-Rezeptor	Hemmung	[84]

gesteigerten Synthese aller Hormone. Im protrahierten Verlauf dagegen werden alle Hormone mit Ausnahme der Glukokortikoide deutlich vermindert synthetisiert [13]. Letztere bleibt unverändert erhöht.

Hypophyse und Anteile des Hypothalamus exprimieren Dopaminrezeptoren, und unter Vermittlung dieser Rezeptoren reduziert Dopamin die für die Frühphase typische Syntheserhöhung und inhibiert im späteren Sepsisverlauf die bereits endogen verminderte Hormonsynthese zusätzlich und nachhaltig [8, 37].

Eine Ausnahme bildet die Regulation der *Glukokortikoidsynthese*. Obwohl die Synthese von Kortisol durch Dopamin

nicht beeinflusst wird [9], kommt es doch zu einer deutlichen Hemmung der Synthese androgener Hormone [11].

Durch die Aktivierung von Monozyten, Lymphozyten und Makrophagen bewirkt *Prolaktin* im Rahmen einer Sepsis eine Steigerung der zellulären Abwehr [69]. Diese Aktivierung wird durch Dopamin inhibiert. Es konnte gezeigt werden, dass bereits Low-dose-Dopamin die Prolaktinsynthese bei Kindern und Erwachsenen auf Intensivstationen deutlich reduziert [3, 10, 87]. Mittlere Dopaminkonzentrationen führten sogar zu einer 90%igen Reduktion der Serum-Prolaktin-Spiegel, Unterdrückung der T-Zell-Funktion und

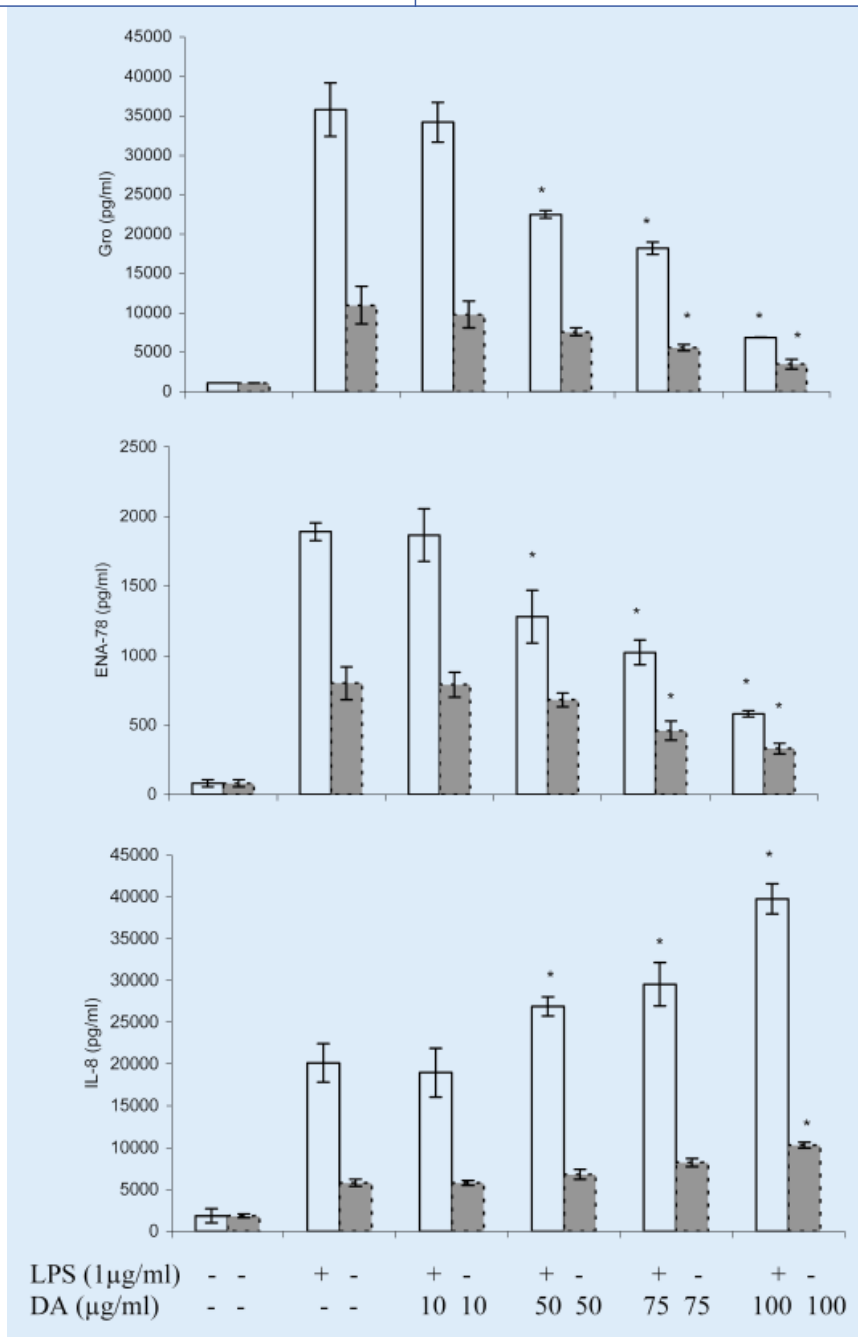


Abb. 2 ▲ Effekte von Dopamin auf die IL-8, Gro-α- und ENA-78-Synthese unstimulierter und LPS-stimulierter Endothelzellen. HUVEC wurden mit unterschiedlichen Dopaminkonzentrationen in An- oder Abwesenheit von LPS stimuliert. Nach 24 h wurde die IL-8-Produktion im Überstand dieser Zellen mit der ELISA-Technik bestimmt

Reduktion der Lymphozytenzahlen [29]. In einem Ratten-LPS-Modell konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Prolaktinsuppression und der SIRS-assoziierten Hyporeaktivität der Makrophagen hergestellt werden [88]. Allein diese verminderte Immunabwehr mit einer folgenden erhöhten Infektanfälligkeit sehen verschiedene Autoren als Grund, den Dopamineinsatz kritisch zu bewerten [3, 57].

Wachstumshormone sind wegen ihrer anabolen und lipolytischen Wirkungen für die Realisierung einer adäquaten Stressantwort, aber auch wegen ihrer abwehrstimulierenden Eigenschaften essenziell [61]. Dopamin inhibiert die zu Beginn der Sepsis deutlich vermehrte und später verminderte Wachstumshormonsynthese [9]. Diese zusätzliche Suppression kann im Verlauf der Sepsis zu auffälli-

gem Fettabbau und Eiweißsynthesestörungen führen [43, 77].

Thyroidhormone sind für den Glukose- und Lipidmetabolismus sowie die Wachstumshormonsynthese verantwortlich und beim Intensivpatienten nach kurzzeitiger Synthesesteigerung im weiteren Verlauf der Erkrankung dramatisch reduziert („low T<sub>3</sub> syndrome“) [12, 84]. Es konnte gezeigt werden, dass Dopamin direkt die TSH-Freisetzung inhibiert und somit die Thyroidfunktion beeinflusst [10]. Dies führt zu zusätzlichen Beeinträchtigungen der kardialen Funktionen mit verminderter Inotropie und Nachlastserhöhung [30]. Weiterhin kommt es durch den T<sub>3</sub>-Mangel zur Unterstützung der katabolen Kreislaufsituation mit nichttherapierbarer gestörter Proteinsynthese und Muskelabbau, zur Induktion einer Reihe psychischer und weiterer vegetativer Störungen, die in ihrer Komplexität die Rekonvaleszenz verzögern oder verhindern können [67].

■ Dopamin hemmt die Synthese von Prolaktin, Wachstums- und Thyroidhormonen.

Lymphozyten- und Makrophagenproliferation

In In-vitro-Studien konnte gezeigt werden, dass Dopamin und/oder seine Agonisten die Lymphozytenproliferation signifikant hemmen [22, 23]. Hoch dosiertes Dopamin wird durch die Zellmembran geschleust und wirkt dort toxisch auf die Mitochondrien und auf intranukleäre Regulationsmechanismen [14]. Dieser Prozess scheint enzymatisch über Autooxidation oder β-Rezeptor-vermittelt zu sein [60, 70]. Auch bei Sepsispatienten, die mit Dopamin therapiert wurden, war in späteren In-vitro-Versuchen diese Hemmung der T-Zell-Proliferation zu beobachten.

Im Gegensatz dazu konnte in In-vitro-Experimenten an der Maus nach Dopamin- oder Dopaminagonisttherapie eine Steigerung der basalen und auch der LPS-induzierten B- und T-Zell-Proliferation beschrieben werden [79]. Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind nicht klar definiert. Sowohl die Dopaminrezeptoraktivierung als auch der indirekte Einfluss von Milieueränderungen werden dis-

Hier steht eine Anzeige.





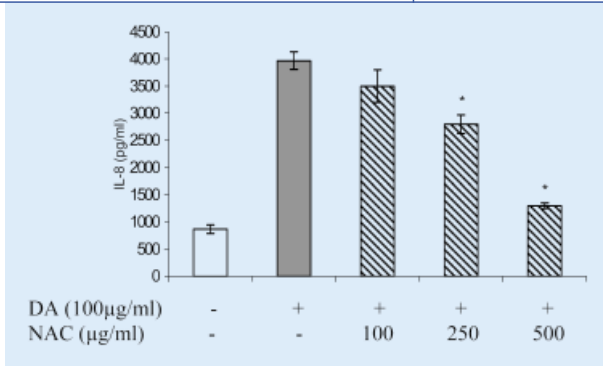


Abb. 3 ◀ Einfluss von Dopamin auf die IL-8-Produktion in Endothelzellen. HUVEC wurden mit Dopamin in An- oder Abwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen von NAC stimuliert. Nach 24 h wurde die IL-8-Produktion im Überstand dieser Zellen mit der ELISA-Technik bestimmt

kutiert [4, 80]. In weiteren Studien sind auch Effekte auf die Makrophagenproliferation beschrieben worden. Konzentrationen >100 µM führen oxidativ vermittelt zur Hemmung des Makrophagenwachstums [16].

- Dopamin in mittleren und hohen Dosierungen hemmt die Zellproliferation.

### Thrombozytenaggregation

Thrombozyten exprimieren Dopamin-,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren [47, 48], und somit kann Dopamin über eine Vielzahl von Mechanismen die Thrombozytenaggregation beeinflussen. Dopamin hemmt in vitro D<sub>1</sub>-Rezeptor-vermittelt die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation und fördert über  $\alpha$ -Rezeptor-Stimulation deren Aggregation [15].

Auch in vivo konnten gegenteilige Effekte von Dopamin auf die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation gefunden werden [32]. High-dose-Dopamin inhibiert die Aggregation hauptsächlich über D<sub>1</sub>-Rezeptoren, und Low-dose-Dopamin potenziert die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation über  $\alpha$ -Rezeptoren [33].

- Dopamin in mittleren und hohen Dosierungen hemmt die Thrombozytenaggregation.

### Phagozytose

In In-vitro-Studien konnte gezeigt werden, dass Dopamin in therapeutischen Serumkonzentrationen (150 µg/ml) die Phagozytoseaktivität neutrophiler Granulozyten gegenüber Bakterien signifikant vermindert [85]. Dieser Effekt war

bei Granulozyten von Sepsispatienten gegenüber Granulozyten gesunder Spender noch verstärkt [73]. In In-vivo-Studien an Mäusen konnte bestätigt werden, dass durch eine inhibierte Dopaminsynthese eine erhöhte Phagozytoseaktivität induziert werden kann [28]. Verantwortlich scheint die Dopaminrezeptoraktivierung zu sein, obwohl deren Anwesenheit auf PMN nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Als rezeptorunabhängiger Mechanismus wurde dagegen die Induktion der interferonvermittelten Phagozytose in Knochenmarkmakrophagen beschrieben [75].

- Therapeutische Dopaminkonzentrationen reduzieren die Phagozytoseaktivität neutrophiler Granulozyten.

### Apoptose

Dopamin hat konzentrationsabhängig gegensätzliche Wirkungen auf die Apoptose. In niedrigen Dosierungen (1 µM) hemmt Dopamin D<sub>1</sub>-Rezeptor-vermittelt Apoptose in humanen Monozyten, in Konzentrationen von 500 µM wird Apoptose über oxidative Mechanismen induziert [22]. Auch in Granulozyten und Makrophagen gesunder Spender führt Dopamin ab 100 µM zur Induktion der Apoptose [16, 73]. Diese Apoptoserate ist bei Granulozyten septischer Patienten nochmals signifikant erhöht [73]. Die Apoptoseinduktion durch Dopamin ist oxidativ-vermittelt. Es kommt zur Aktivierung und Translokation von Transkriptionsfaktoren, wie NF- $\kappa$ B, p53 und c-Jun, sowie zur Aktivierung von Caspase-3 [51, 65].

- Dopamin induziert in mittlerer bis hoher Dosis Apoptose.

### Fazit für die Praxis

Die kontroversen Diskussionen über den Einsatz von Dopamin zur hämodynamischen Stabilisierung bei Sepsis sind nach wie vor nicht abgeschlossen. Daher wird Dopamin auch heute noch, wenn auch wesentlich kritischer, verwendet [56, 82]. Es sollte aber zusätzlich beachtet werden, dass Dopamin auch verschiedene funktionelle Parameter des Immunsystems komplex verändert. Die in dieser Übersicht dargestellten Daten geben einen Einblick in mögliche neue dopaminvermittelte Pathomechanismen bei Sepsis. Durch therapeutische Dopaminapplikation kommt es trotz Hemmung der proinflammatorischen Mediatorproduktion zu einer überwiegenden Suppression des Immunstatus. Dabei scheinen insbesondere die Effekte auf die hypothalamisch-hypophysäre Hormonsynthese klinische Auswirkungen für den Sepsisverlauf zu haben. Es sollte aber beachtet werden, dass die Dopamineffekte konzentrationsabhängig gegensätzlich sein können. Ob und in welchem Umfang weitere Dopaminwirkungen klinisch relevant sind, ist vom heutigen Stand der Untersuchungen noch nicht abzuschätzen. Es sind zusätzliche In-vitro- und In-vivo-Studien nötig, um mögliche komplexe Zusammenhänge zwischen Dopamin und Sepsispathophysiologie ableiten zu können.

### Korrespondierender Autor

Dr. G. Beck

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Theodor-Kutzer Ufer 1-3, 68167 Mannheim  
E-Mail: grietje.beck@anaes.ma.uni-heidelberg.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

1. Abraham E, Arcaroli J, Shenkar R (2001) Activation of extracellular signal-regulated kinases, NF- $\kappa$ B, and cyclic adenosine 5'-monophosphate response element-binding protein in lung neutrophils occurs by differing mechanisms after hemorrhage or endotoxemia. *J Immunol* 166:522–530
2. Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N (2003) Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 5:165–176
3. Bailey AR, Burchett KR (1997) Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 78:97–99
4. Basu S, Dasgupta PS (2000) Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol* 102:113–124
5. Beck GC, Oberacker R, Kapper S (2001) Modulation of chemokine production in lung microvascular endothelial cells by dopamine is mediated via an oxidative mechanism. *Am J Respir Cell Mol Biol* 25:636–643
6. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr (1983) Multiple organ failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 99:293–298
7. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J (2000) Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 356:2139–2143
8. Berghe G van den, Zegher F de (1996) Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 24:1580–1590
9. Berghe G van den, Zegher F de, Lauwers P (1994) Growth hormone secretion in critical illness: effect of dopamine. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1141–1146
10. Berghe G van den, Zegher F de, Lauwers P (1994) Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 22:1747–1753
11. Berghe G van den, Zegher F de, Schetz M (1995) Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness: effect of dopamine. *Clin Endocrinol* 43:451–463
12. Berghe G van den, Zegher F de, Veldhuis JD et al. (1997) Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone secretagogues. *Clin Endocrinol* 47:599–612
13. Berghe G van den, Zegher F de, Bouillon R (1998) Clinical review: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1827–1834
14. Bergquist J, Tarkowski A, Ewing A, Ekman R (1998) Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells. *Immunol Today* 19:562–567
15. Braunstein KM, Sarji KE, Kleinfelder J, Schraibman HB, Colwell JA, Eurenus K (2000) The effects of dopamine on human platelet aggregation, *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 200:449–457
16. Brown SW, Meyers RT, Brennan KM et al. (2003) Catecholamines in a macrophage cell line. *J Neuroimmunol* 135:47–55
17. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al. (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274:968–974
18. Cesare D de, Fimia GM, Sassone-Corsi P (1999) Signaling routes to CREM and CREB: plasticity in transcriptional activation. *Trends Biochem Sci* 24:281–285
19. Chakraborti S, Chakraborti T (1998) Oxidant-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear transcription factors in the cardiovascular system. *Cell Signal* 10:675–683
20. Chi DS, Qui M, Krishnaswamy G, Li C, Stone W (2003) Regulation of nitric oxide production from macrophages by LPS and catecholamines. *Nitric Oxide* 8:127–132
21. Chrousos GP (1995) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332:1351–1362
22. Colombo C, Cosentino M, Marino F et al. (2003) Dopaminergic modulation of apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells: possible relevance for Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 1010:679–682
23. Cook-Mills JM, Cohen RL, Perlman RL, Chambers DA (1995) Inhibition of lymphocyte activation by catecholamines: evidence for a non-classical mechanism of catecholamine action. *Immunology* 85:544–549
24. Corre P le, Malledant Y, Tanguy M, Verge R le (1993) Steady-state pharmacokinetics of dopamine in adult patients. *Crit Care Med* 21:1652–1657
25. Cucho JL, Brochier P, Kliona N, Poirier ML (1990) Conjugated catecholamines in human plasma: where are they coming from? *J Lab Clin Med* 116:681–686
26. Debaveye YA, Berghe GH van den (2004) Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 98:461–468
27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. (2004) Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873
28. Derevenco P, Marina C, Pavel T, Olteanu A, Junie M, Baciu I (1992) Phagocytic response in rats following chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine. *Rev Roum Physiol* 29:57–62
29. Devins SS, Miller A, Herndon BL (1992) Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 20:1644–1649
30. Dillmann WH (1990) Biochemical basis of thyroid hormone action on the heart. *Am J Med* 88:626–630
31. Elenkov IJ, Chrousos GP (2002) Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 966:290–303
32. Emerson M, Paul W, Ferlenga P, Semeraro C, Page C (1997) Effects of dopamine and selective dopamine agonists upon platelet accumulation in the cerebral and pulmonary vasculature of the rabbit. *Br J Pharmacol* 122:682–686
33. Emerson M, Paul W, Page CP (1999) Regulation of platelet function by catecholamines in the cerebral vasculature of the rabbit. *Br J Pharmacol* 127:1652–1656
34. Farmer P, Pugin J (2000) Beta-adrenergic agonists exert their "anti-inflammatory" effects in monocyte cells through the IkappaB/NF-kappaB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279:L675–682
35. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr (1980) Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115:136–140
36. Ghosh MC, Mondal AC, Basu S, Banerjee S, Majumder J, Bhattacharaya D, Dasgupta PS (2003) Dopamine inhibits cytokine release and expression of tyrosine kinases, Lck and Fyn in activated T-cells. *Int Immunopharmacol* 3:1019–1026
37. Goldsmith PC, Cronin MJ, Weiner RI (1979) Dopamine receptor sites in the anterior pituitary. *J Histochem Cytochem* 27:1205–1207
38. Gornekiewicz A, Sautner T, Brostjan C et al. (2000) Catecholamines up-regulate LPS-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells. *FASEB J* 14:1093–1100
39. Hahn P, Wang P, Tait SM, Ba ZF, Reich SS, Chaudry ICH (1995) Sustained elevation in circulating catecholamine levels during polymicrobial sepsis. *Shock* 4:269–273
40. Hasko G (2001) Receptor-mediated interaction between the sympathetic nervous system and immune system in inflammation. *Neurochem Res* 26:1039–1044
41. Hasko G, Szabo C, Merkel K, Bencsics A, Zingarelli B, Kvetan V, Vizi ES (1996) Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by dopamine receptor agonists and antagonists in mice. *Immunol Lett* 49:143–147
42. Hasko G, Szabo C, Nemeth Z, Deitch EA (2002) Dopamine suppresses IL-12 p40 production by LPS-stimulated macrophages via adrenoceptor-mediated mechanism. *J Neuroimmunol* 122:34–39
43. Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR (1990) Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 12:424–431
44. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D et al. (2004) Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 32:1928–1948
45. Juste RN, Moran L, Hooper J, Soni N (1998) Dopamine clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med* 24:1217–1220
46. Kapper S, Beck G, Riedel S, Prem K, Haak M, Woude FJ van der, Yard BA (2002) Modulation of chemokine production and expression of adhesion molecules in renal tubular epithelial and endothelial cells by catecholamines. *Transplantation* 74:253–260
47. Kerry R, Scrutton MC (1983) Platelet beta-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 79:681–691
48. Keyser J de, Waele M de, Convents A, Ebinger G, Vauquelin G (1988) Identification of D1-like dopamine receptors on human blood platelets. *Life Sci* 42:1797–806
49. Koch T, Heller S (1996) Sepsis/SIRS: pathomechanisms and new therapeutic perspectives. *Aul* 7/8:386–403
50. Li CY, Chou TC, Lee CH, Tsai CS, Loh SH, Wong CS (2003) Adrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory protein-1 alpha in human monocytes: the role of beta-adrenergic receptors. *Anesth Analg* 96:518–523
51. Luo Y, Umegaki H, Wang X, Abe R, Roth GS (1998) Dopamine induces apoptosis through an oxidation-involved SAPK/JNK activation pathway. *J Biol Chem* 273:3756–3764
52. Madden KS, Sanders VM, Fekten DL (1995) Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:417–448
53. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Guoin F (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 103:1826–1830



54. Mastronardi CA, Yu WH, McCann S (2001). Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha release is controlled by the central nervous system. *Neuroimmunomodulation* 9:148–156
55. Meier-Hellmann A (2004) Systemische und regionale Effekte vasoaktiver Substanzen. *Dtsch Med Wochenschr* 129:2616–2620
56. Meier-Hellmann A, Sakka S, Reinhart K (2000) Letter to the Editor. *Crit Care Med* 28:2674
57. Mikawa K, Kusunoki M, Obara H, Iwai S (1988) Effect of dopamine on plasma growth hormone and prolactin concentrations under anaesthesia. *J Int Med Res* 16:403–412
58. Minguet S, Huber M, Rosenkranz L, Schamel WW, Reth M, Brummer T (2005) Adenosine and cAMP are potent inhibitors of the NF-kappa B pathway downstream of immunoreceptors. *Eur J Immunol* 35:31–41
59. Morgan JH 3rd, Gamblin TC, Adkins JR, Groves JR, Dalton ML, Ashley DW (2004) Norepinephrine is a more potent inhibitor of tumor necrosis factor over a range of doses than dopamine. *Am Surg* 70:526–528
60. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S (1994) Immunosuppressive activity of bromocriptine on human T lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol* 95:514–518
61. Murphy WJ, Rui H, Longo DL (1995) Mini-review: effects of growth hormone and prolactin; immune development and function. *Life Sci* 57:1–14
62. Offen D, Ziv I, Gorodin S, Barzilai A, Malik Z, Melamed E (1995) Dopamine-induced programmed cell death in mouse thymocytes. *Biochim Biophys Acta* 1268:171–177
63. Pastores SM, Hasko G, Vizi ES, Kvetan V (1996) Cytokine production and its manipulation by vasoactive drugs. *New Horiz* 4:252–264
64. Pavlov VA, Tracey KJ (2004) Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 61:2322–2331
65. Rio MJ del, Velez-Pardo C (2002) Monoamine neurotoxins-induced apoptosis in lymphocytes by common oxidative stress mechanism. *Biochem Pharmacol* 63:677–688
66. Ritchie PK, Ashby M, Knight HH, Judd AM (1996) Dopamine increases interleukin 6 release and inhibits tumor necrosis factor release from rat adrenal zona glomerulosa cells in vitro. *Eur J Endocrinol* 134:610–616
67. Rodriguez-Arnao J, Miell JP, Ross RJM (1993) Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *Trends Endocrinol Metab* 4:169–173
68. Ronco JJ (2001) Anti-inflammatory effects of inotropic drugs in the treatment of septic shock. *Crit Care Med* 29:1837–1838
69. Russell DH (1989) New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte-derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci* 10:40–44
70. Santambrogio L, Lipartiti M, Bruni A, Toso R dal (1993) Dopamine receptors on human T- and B-lymphocytes. *J Neuroimmunol* 45:113–119
71. Schena M, Mulatero P, Schiavone D, Mengozzi G, Tesio L, Veglio F (1999) Vasoactive hormones induce nitric oxide synthase mRNA expression and nitric oxide production in human endothelial cells and monocytes. *Am J Hypertension* 12:388–397
72. Sekaran S, Cunningham J, Neal MJ, Hartell NA, Djamgoz MB (2005) Nitric oxide release is induced by dopamine during illumination of the carp retina: serial neurochemical control of light adaptation. *Eur J Neurosci* 21:2199–2208
73. Sookhai S, Wang JH, McCourt M, O'Connell D, Redmond HP (1999) Dopamine induces neutrophil apoptosis through a dopamine D1 receptor independent mechanism. *Surgery* 126:314–322
74. Sookhai S, Wang JH, Winter D, Power C, Kirwan W, Redmond P (2000) Dopamine attenuates the chemoattractant effect of interleukin-8: a novel role in the systemic inflammatory response syndrome. *Shock* 14:295–299
75. Sternberg EM, Wedner HJ, Leung MK, Parker CW (1987) Effect of serotonin (5-HT) and other monoamines on murine macrophages: modulation of interferon-gamma induced phagocytosis. *J Immunol* 138:4360–4365
76. Stokes AH, Hastings TG, Vrana KE (1999) Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. *J Neurosci Res* 55:659–665
77. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL (1987) Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma* 27:262–266
78. Takahashi N, Tetsuka T, Uranishi H, Okamoto T (2002) Inhibition of the NF-kappaB transcriptional activity by protein kinase A. *Eur J Biochem* 269:4559–4565
79. Tsao CW, Lin YS, Cheng JT (1997) Effects of dopamine on immune cell proliferation in mice. *Life Sci* 61: PL361–371
80. Tsao CW, Lin YS, Cheng JT (1998) Inhibition of immune cell proliferation. *Life Sci* 62: PL335–344
81. Uusaro A, Russell JA (2000) Could anti-inflammatory actions of catecholamines explain the possible beneficial effects of supranormal oxygen delivery in critically ill surgical patients? *Intensive Care Med* 26:299–304
82. Vincent JL, Backer D de (2003) The International sepsis forum's controversies in sepsis: my initial vasopressor agent in septic shock is dopamine rather than norepinephrine. *Crit Care* 7:6–8
83. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, Chatterjee K (1985) Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 78:455–460
84. Wartofski L, Burman KD (1982) Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The „euthyroid sick syndrome.“ *Endocr Rev* 3:164–167
85. Wenisch C, Parschalk B, Weiss A et al. (1996) High-dose catecholamine treatment decreases polymorphonuclear leukocyte phagocytic capacity and reactive oxygen production. *Clin Diagn Lab Immunol* 3:423–428
86. Yang M, Zhang H, Voyno-Yasenetskaya T, Ye RD (2003) Requirement of Gbetagamma and c-Src in D2 dopamine receptor-mediated nuclear factor-kappaB activation. *Mol Pharmacol* 64:447–455
87. Zegher F de, Berghie G van den, Devlieger H, Eggermont E, Veldhuis JD (1993) Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn. *Pediatr Res* 34:642–645
88. Zhu XH, Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A, Chaudry ICH (1997) Effects of prolactin and metoclopramide on macrophage cytokine gene expression in late sepsis. *Cytokine* 9:437–446

## Nationaler Ethikrat legt Stellungnahme zur Patienten- verfügung vor

Die Empfehlungen zur Patientenverfügung sind Teil einer umfassenden Stellungnahme zu ethischen, rechtlichen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen sowie der Realität der Sterbebegleitung, die der Nationale Ethikrat gegenwärtig erarbeitet. Der Ethikrat betont, dass mit der Diskussion über Reichweite und Verbindlichkeit von Patientenverfügungen das Verbot der aktiven Sterbehilfe nicht infrage gestellt wird.

Eine entscheidungsfähige Person muss für den Fall ihrer eigenen späteren Entscheidungsunfähigkeit das Recht haben, in einer Patientenverfügung Festlegungen für oder gegen eine medizinische Behandlung zu treffen. Voraussetzungen und Reichweite einer Patientenverfügung sollten im Interesse der Rechtssicherheit gesetzlich geregelt werden. Parallel dazu sollten die Kompetenzen von Betreuern und Bevollmächtigten präzisiert werden. Nach mehrheitlicher Auffassung der Mitglieder des Ethikrates soll der Gesetzgeber klarstellen, dass eine Patientenverfügung für den Arzt und das Pflegepersonal verbindlich ist und dass Reichweite und Verbindlichkeit der Patientenverfügung nicht auf bestimmte Phasen der Erkrankung beschränkt werden sollten. Der Gesetzgeber sollte die Schriftform oder eine vergleichbar verlässliche Dokumentation zur Voraussetzung der Gültigkeit einer Patientenverfügung erklären und außerdem klarstellen, dass Anzeichen von Lebenswillen eines Entscheidungsunfähigen die Bindungswirkung einer behandlungsablehnenden Patientenverfügung mit nur wenigen Ausnahmen aufheben.

Die Stellungnahme „Patientenverfügung. Ein Instrument der Selbstbestimmung“ ist online verfügbar unter <http://www.ethikrat.org/stellungnahmen/stellungnahmen.html>.

Quelle: Nationaler Ethikrat