

Small- Volume Resuscitation

Möglichkeiten und Grenzen in der prähospitalen
Therapie polytraumatisierter Patienten

W. Kröll, S. E. Gaßmayr

Mit freundlicher Empfehlung überreicht durch:



Korrespondenzadresse:
Univ. Prof. Dr. Wolfgang Kröll
OA Dr. Susanne E. Gaßmayr
Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Auenbruggerplatz 29
A - 8036 Graz
Tel: + 43 316 385 4663
Fax: +43 316 385 3267

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
Pathophysiologische Veränderungen nach Trauma und Schock	6
Behandlungsziele des hämorrhagisch-traumatischen Schocks	8
Primärtherapie von Trauma und Schock – Experimentelle Ergebnisse	11
Primärbehandlung von Trauma und Schock – Klinische Ergebnisse	14
Flüssigkeitsmanagement bei polytraumatisierten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT)	19
Therapieempfehlungen für ein adäquates Flüssigkeitsmanagement bei Patienten mit SHT	31
Potentielle Probleme und Gefahren	33
Indikationen und Kontraindikationen	40
Therapieempfehlung	42
Abschließende Beurteilung	43
Weiterführende Literatur	45



Einleitung

Der Tod nach Trauma steht bei Patienten unter dem 45. Lebensjahr trotz zunehmender Verbesserungen der prähospitalen Versorgung nach wie vor an erster Stelle aller Todesursachen in dieser Altersgruppe. Durch die Vorverlagerung intensivmedizinischer Maßnahmen (optimiertes Beatmungsmanagement, effektive Kreislaufunterstützung) in den prähospitalen Bereich gelingt es zwar, die Mortalität traumatisierter Patienten innerhalb der ersten Stunde nach dem Unfallgeschehen zu senken, Patienten versterben jedoch Stunden und Tage nach einem Unfallereignis auf Grund zunehmender Organfunktionsstörungen; über die Primärphase hinaus fortbestehende oder sich zusätzlich entwickelnde Störungen im Bereich der Mikrozirkulation mit fokal auftretender Minderperfusion und Ischämie werden dafür als Ursache diskutiert.

Pathophysiologische Veränderungen nach Trauma und Schock

Neben einer Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens spielen eine, durch Mediatoren induzierte, Umverteilung der Durchblutung im Bereich der Endstrombahn eine wesentliche Rolle in der Pathogenese posttraumatischer Organdysfunktionen. Niedrige Strömungsgeschwindigkeit, veränderte Fließeigenschaften des Blutes sowie die gesteigerte Bildung, Freisetzung und Aktivierung von Komplementprodukten, Kininen, Fibrinolyseprodukten, Thromboxan A₂, Leukotrien B₄ und Endotoxin fördern die Margination und Adhäsion aktivierter neutrophiler Granulozyten am Gefäßendothel. Folgen dieser Adhärenz sind einerseits eine Erhöhung des hydraulischen Widerstandes, andererseits setzen aktivierte Granulozyten selbst Proteasen, Arachidonsäuremetabolite und toxische Sauerstoffradikale frei. Eine hypoxiemedierte Einengung des Kapillarlumens unterstützt zusätzlich die Umverteilung des Blutflusses im Kapillarbereich; konsekutiv kommt es zu einer Abnahme der, für den Sauerstoffaustausch zur Verfügung stehenden, Kapillaroberfläche. Von dieser Minderperfusion besonders betroffen ist das Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior (Überwiegen der α -Rezeptoren). Kurzzeitige Perioden einer Minderdurchblutung führen bereits zu Läsionen der Mukosa und zum Zusammenbruch der gastrointestinalen Mukosabarriere; in deren

Folge tritt eine Translokation von Bakterien in die intestinalen Lymphbahnen, die Pfortader und in die systemische Zirkulation mit allen daraus resultierenden möglichen Komplikationen (Induktion eines Multiorganversagen) auf (Abb. 1).

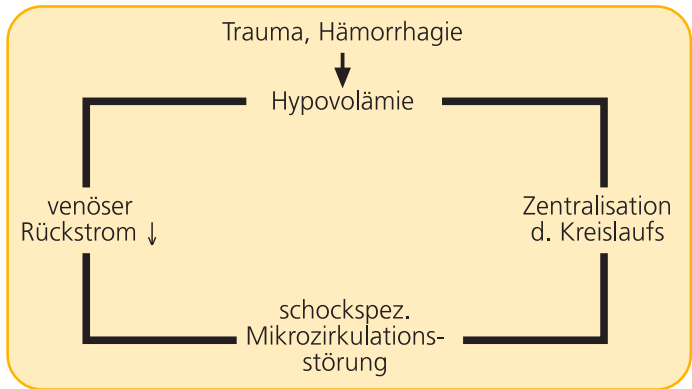


Abb. 1: Pathophysiologie der Hypovolämie

Behandlungsziele des hämorrhagisch-traumatischen Schocks

Jeder therapeutische Ansatz in der Behandlung eines hämorrhagisch-traumatischen Schockgeschehens hat sich nicht nur ausschließlich auf eine adäquate Volumensubstitution zu konzentrieren, sondern hat auch die pathophysiologischen Abläufe, die einem Schockgeschehen zugrunde liegen, mitzuberücksichtigen: Schwellung der Endothelzellen und folglich Abnahme des Kapillardurchmessers, Prästase und Stase der Perfusion im Bereich der Mikrostrombahn. Daher ist es essentiell, die Zeitdauer einer Ischämie so kurz wie möglich zu halten, um einer verstärkten Bildung, der während der Reperfusion und Reoxygenierung freigesetzten toxischen Sauerstoffradikale, präventiv zu begegnen und um die Adhäsion aktivierter Granulozyten mit nachfolgender Freisetzung und Aktivierung weiterer Mediatorensysteme zu minimieren. Die Prognose des traumatisierten Patienten hängt schlußendlich von der Dauer der nutritiven Minderdurchblutung und den daraus folgenden Zellfunktionsstörungen ab.

Durch eine rasche und adäquate Wiederherstellung sowie Aufrechterhaltung des intravasalen Blutvolumens können sowohl die kapilläre Perfusion optimiert, die Fließeigenschaften des Blutes als auch die Sauerstofftransportkapazität verbessert werden (Tab. 1).

Tab. 1 Ziele einer Volumenersatztherapie bei Hypovolämie

1. Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des intravasalen Volumens
2. Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des interstitiellen Volumens
3. Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des intrazellulären Volumens
4. Optimierung der kapillären Perfusion
5. Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität
6. Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
7. Korrektur von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes
8. Verminderung exzessiver Mediatorenfreisetzung
9. Prävention von Spätschäden durch Reperfusion

Prinzipiell kann dieser Forderung mit allen zur Verfügung stehenden Volumenersatzstoffen nachgekommen werden; die ausschließliche Verwendung kristalloider Volumenersatzlösungen erscheint ungeeignet, da relativ große Mengen dieses Volumenersatzes zur Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse erforderlich sind (Relation Kolloid : Kristalloid = 1 : 3–5). Die Applikation körperfremder Kolloide stellt derzeit den Standard in der Flüssigkeitsersatztherapie eines hypovolämischen Schockgeschehens dar. Insbesondere hyperonkotisch wirksame Hydroxyäthylstärke-lösungen (z. B.: 10% HES 200 / 0,5) bieten sich aufgrund eines ausgeprägten Volumeneffektes an; dennoch können zur Er-

zielung ausreichender Blutdruckwerte und damit zur Gewährleistung einer optimalen kapillären Perfusion ebenso größere Mengen dieses Volumenersatzstoffes notwendig sein.

Primärtherapie von Trauma und Schock – Experimentelle Ergebnisse

Die Infusion eines hyperosmolaren Flüssigkeitsersatzes – Small-volume-Resuscitation – bietet sich unter hypovolämischen Bedingungen als initiale und supplementierende Möglichkeit an. Hypertone Lösungen sind Lösungsvarianten, welche durch einen hohen Anteil osmotisch wirksamer Bestandteile charakterisiert sind (Tab. 2); aus experimentellen Untersuchungen hat sich eine hypertone Kochsalzlösung (7,2–7,5% NaCl) als effizienteste Möglichkeit herauskristallisiert. Die hypothetische Überlegung zur Beimengung eines iso- resp. hyperonkotischen Kolloidanteils zum hypertonen Kochsalzanteil (6% oder 10% Dextran 70 resp. 10% oder 6% HES 200 / 0,5, bzw. 6% HES 200 / 0,6–0,66) beruht darauf, die Volumenwirksamkeit der hypertonen Lösung durch das Kolloid zu verlängern. Die Überlegenheit dieser Kombination verglichen mit der Applikation einer ausschließlich hypertonen Infusionsvariante hat sich bestätigt.

Tab. 2 Charakteristika hypertoner Kolloid-Lösungen

	7,5% NaCl- 6% HES 200/0,62	7,2% NaCl- 10% HES 200/0,5	7,2% NaCl- 6% HES 200/0,5
Natrium (mmol/l)	1283	1250	1232
Chlorid (mmol/l)	1283	1250	1232
Osmolarität (mosmol/l)	2570	2450	2464
HES (g/l)	60	100	60
KOD (mmHg)	35	75	36

Die rasche Erhöhung der Plasmaosmolarität, wodurch ein Konzentrationsgradient zwischen Intra- und Extravasalraum aufgebaut wird, ist für die unmittelbar während und nach Applikation dieser Infusionsvariante akut einsetzenden Kreislaufwirkungen verantwortlich. Daher ist es für eine effektive Wirkung essentiell diese Lösung sehr rasch (3–5 min) zu infundieren.

Folgende Mechanismen werden für die Wirkung hypertoner-hyperonkotischer Infusionslösungen diskutiert (Tab 3).

Tab. 3: Wirkmechanismus hypertoner Lösungen

- Mobilisation „endogener“ Flüssigkeit
- periphere Vasodilatation
- Verbesserung der Fluidität
- Wiederherstellung der Vasomotion
- Abnahme der Leukozytenadhärenz

Wesentlichster Wirkmechanismus eines hyperosmolaren Flüssigkeitsersatzes ist die rasche Mobilisierung extravasaler Flüssigkeit aus dem Gefäßendothel und dem Interstitium in den Intravasalraum; diese Flüssigkeitsverschiebungen führen zu einer Normalisierung des intrazellulären Volumen, ebenso verbessert sich auch der hydraulische Widerstand und damit konsekutiv die Fließbedingungen des Blutes. Je ausgeprägter die Zellschwellung, desto deutlicher fällt auch der Volumeneffekt einer hypertonen-hyperonkotischen Infusionstherapie aus, da der zwischen Intra- und Extrazellulärraum

aufgebaute osmotische Gradient wesentlich stärker ausgeprägt ist. Durch die Applikation dieser Lösungsvariante kann zudem eine ischämiebedingte Adhäsion von Leukozyten an das Gefäßendothel deutlich vermindert werden.

Insgesamt führt die Infusion hypertoner-hyperonkotischer Lösungen durch eine Optimierung der Fließeigenschaften des Blutes zu einer Verbesserung der Kapillarperfusion, zu einer weitgehenden Normalisierung der Sauerstofftransportkapazität und kann damit posttraumatischen Komplikationen, wie Multiorganversagen und Sepsis, möglicherweise präventiv entgegen wirken.

Primärbehandlung von Trauma und Schock – Klinische Ergebnisse

Die erste erfolgreiche Anwendung einer hypertonen Kochsalzlösung (7,5% NaCl) in der Therapie eines Volumenmangelschocks gelang bei 12 Patienten die im therapiefraktären Schock in Bolusform 100–400 ml einer hypertonen Kochsalzlösung erhielten, wobei diese Infusion bei 11 dieser Patienten zu einer raschen Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse führte; 9 von 12 Patienten überlebten.

An 20 traumatisierten Patienten wurde in einer prospektiven Untersuchung die Überlegenheit einer Volumentherapie unter Verwendung einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung prospektiv überprüft (7,5% NaCl – 4,2% Dextran 70). In der mit der hypertonen Infusionsvariante behandelten Patientengruppe kam es zu einer sofortigen Normalisierung des Blutdrucks (Anstieg des systolischen Blutdrucks von 72 auf 121 mm Hg); die Überlebensrate betrug in der Gruppe nach hypertoner-hyperonkotischer Lösung 8/10 verglichen mit 3/10 in der Vergleichsgruppe, die mit einer konventionellen Volumentherapie unter Verwendung von Ringerlaktat behandelt wurde. In einer Folgeuntersuchung, in die insgesamt 60 traumatisierte Patienten eingeschlossen wurden, betrug die ermittelte 30-Tage-Überlebensrate 69% nach 7,5% NaCl-4,2% Dextran 70 gegenüber 39% nach Ringerlaktat.

Im Rahmen einer multizentrischen Untersuchung wurden 359 polytraumatisierte Patienten ($ISS \geq 19$) mit einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung (7,5% NaCl – 6% Dextran 70) resp. Ringerlaktat behandelt. Jedem Behandlungsregime folgte eine konventionellen Volumenersatztherapie. Als Resultat dieser Studie konnte gezeigt werden, daß Patienten nach Small-volume-Resuscitation zwar mit einem höheren Blutdruck im Schockraum des aufnehmenden Krankenhauses ankamen, daß sich jedoch keine höhere Überlebensrate innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Unfallgeschehen feststellen ließ. Filtert man jedoch als Subgruppe jene Patienten heraus, bei denen eine dringliche Operation innerhalb der ersten 24 Stunden erforderlich war, dann konnte eine signifikant höhere Überlebensrate dieser Subpopulation evaluiert werden ($p \leq 0,02$). Auch konnten deutlich weniger posttraumatische Komplikationen nach einer Behandlung mit hypertonen-hyperonkotischen Lösungen gefunden werden – ein Hinweis auf eine mögliche Prävention von posttraumatischen Spätschäden nach Verabreichung einer Small Volume Resuscitation.

An 25 polytraumatisierten Patienten ($ISS \geq 25$) wurde als initialer Volumenersatz 7,2% NaCl – 10% HES 200/0,5 prähospital verabreicht. Auch in dieser Studie ließ sich zeigen, daß mittels einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung eine rasche Stabilisierung der hämody-

Plasmavolumen präklinisch

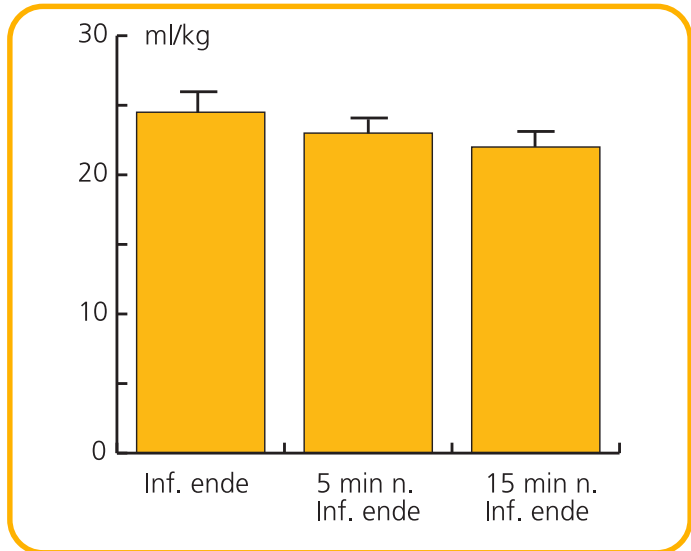


Abb. 2: Veränderungen des Plasmavolumens nach 7,2% NaCl – 10% HES 200/0,5 (250 ml innerhalb von 3 min) unter präklinischen Bedingungen.

namischen Verhältnisse gewährleistet ist (Abb 2).

Bei 166 polytraumatisierten Patienten (ISS \geq 31) konnte in einer weiteren Untersuchung die Überlegenheit einer hypertonen Infusionstherapie gegenüber einer isotonen Lösungsvariante unter Beweis gestellt werden. Patienten, welche prähospital 250 ml einer 7,5% NaCl - 6% Dextran-70 Lösung appliziert erhielten, wiesen bei der Aufnahme im Schockraum einen deutlich höheren Blutdruck und insgesamt einen geringeren Volumenbedarf auf als Patienten, welche ausschließlich mit kristal-

loiden Infusionslösungen therapiert wurden; Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma zeigten zudem eine Tendenz zu einer geringeren Letalität.

In einer randomisierten Untersuchung an jeweils 25 polytraumatisierten Patienten ($ISS \geq 25$) konnte der Vergleich einer prähospitalen Volumentherapie mit einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung vs. 10% HES 200 / 0,5 zwar aufzeigen, daß eine Blutdruckstabilisierung durch den hyperosmolaren Flüssigkeitsersatz effektiver erfolgen kann, als durch die konventionelle Kolloidtherapie, hinsichtlich der Beeinflussung der Morbidität besteht eine günstige Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied, zugunsten der hypertonen Lösung, bezüglich der Beeinflussung der Mortalität unterscheiden sich beide Volumenersatzregime nicht voneinander (Tab. 4, Abb.3).

Tab.: 4: Charakteristika hypertoner-hyperonkotischer Lösungen

	Hypertone Lösung	Standardtherapie
Mortalität	5/25	6/23
Morbidität	4/25	4/28

Als Resultat aller verfügbaren prähospitalen Untersuchungsergebnisse kann schlüssig gezeigt werden, daß die Applikation hypertoner hyperonkotischer Lösungen einerseits zu einer raschen Normalisierung der Blutdruckverhältnisse führt, andererseits der posttraumatisch erforderliche Flüssigkeitsbedarf entsprechend re-

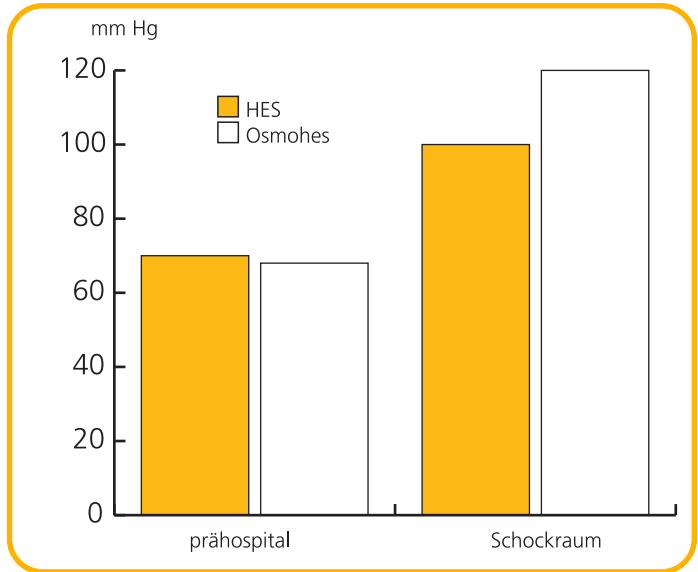


Abb. 3: Blutdruckverhalten bei polytraumatisierten Patienten nach 10% HES 200/0,5 resp. 7,5% NaCl-10% HES 200/0,5

duziert werden kann, die posttraumatische Ödemneigung vermindert ist, die posttraumatische Komplikationsrate minimiert werden und dann insgesamt die Prognose des Patienten optimiert werden kann (Tab 5).

Tab.5: Vorteile hypertoner-hyperonkotischer Lösungen

- Rasche Stabilisierung hämodynamischer Verhältnisse
- Verminderung des posttraumatischen Volumenbedarfs
- Reduktion der posttraumatischen Ödemformation
- Minimierung der posttraumatischen Komplikationsrate
- Verbesserung der Prognose des Patienten

Flüssigkeitsmanagement bei polytraumatisierten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

Ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) tritt selten isoliert, meist in Kombination mit anderen Organverletzungen im Sinne eines Polytraumas auf. Die Prognose dieser Patienten wird einerseits primär durch die mechanische Läsion der neuronalen Strukturen, andererseits aber durch die innerhalb von Minuten, Stunden und Tagen nach dem Trauma sekundär hinzutretenden Störungen, wie Hypoxie, Hyperkarbie, Hypotension, Anämie sowie Störungen des Elektrolytgleichgewichtes bestimmt (Abb 4); der bereits bestehende Schaden kann durch

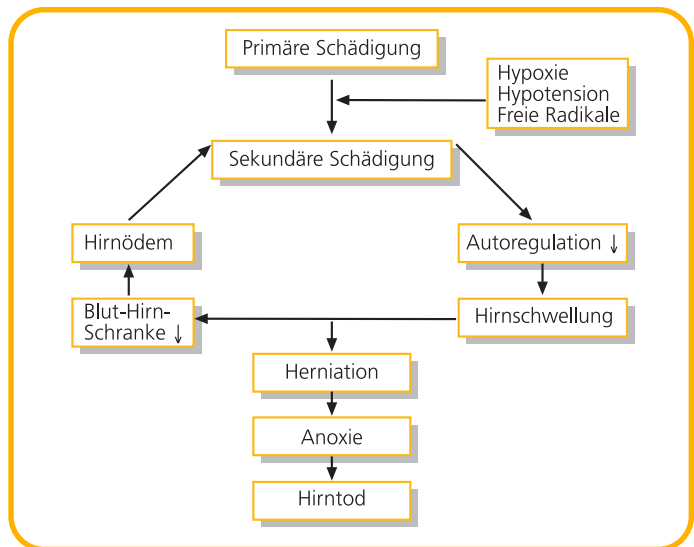


Abb. 4: Pathophysiologie primärer und sekundärer Hirnschädigungen

sekundäre zerebrale Insulte aggraviert, und damit konsekutiv eine weitere Zerstörung zentralnervösen Gewebes induziert werden; diese Ereignisse tragen wesentlich zu einer Verschlechterung des neurologischen Defizits bei (Tab. 6).

Tab. 6: Auslösende Ursachen sekundärer Hirnschädigungen

- Hypotension: RR_{syst} ≤ 60 mmHg
- Hypoxie $\text{paO}_2 \leq 60 \%$ und/oder $\text{SaO}_2 \leq 92 \%$
- Globale Ischämie: $\text{CI} \leq 2,0 \text{ l/min/m}^2$, $\text{CPP} \leq 50 \text{ mm Hg}$
- Regionale Ischämie, Vasospasmus
- Anämie
- Hyperthermie
- Hyperkarbie: $\text{pCO}_2 \geq 40 \text{ mm Hg}$
- Hypokarbie: $\text{pCO}_2 \leq 30 \text{ mm Hg}$

Vorrangiges Ziel im Behandlungsmanagement von Patienten mit SHT ist daher, die sofortige Diagnose potentiell chirurgisch zu versorgender Läsionen zu stellen; von mindestens gleichrangiger Bedeutung jedoch ist es sekundären Hirnschädigungen präventiv entgegenzuwirken, nach Auftreten dieser sie rechtzeitig zu erkennen und eine adäquate Behandlung ohne jegliche Zeitverzögerung einzuleiten.

Ziel eines suffizienten Flüssigkeitsmanagements bei Patienten mit SHT ist es, unter Berücksichtigung spezieller Probleme, wie Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks, Störung der Perfusion sowie der Autore-

gulation des Gehirns, Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, Präsenz erhöhter intrakranieller Druckwerte sowie Auftreten eines primär meist fokalen Hirnödems, Auftreten metabolischer Dysfunktionen einschließlich Störungen der Natriumregulation und des Flüssigkeitshaushaltes, die zerebrale Homöostase so rasch wie möglich wieder zu normalisieren.

Ein adäquates Volumenersatzkonzept sollte den zerebralen Perfusionsdruck rasch wiederherstellen, die zerebrale Durchblutung verbessern, ohne jedoch den intrakraniellen Druck zu erhöhen und ein bereits bestehendes Hirnödem zu exazerbieren. Grundsätzlich gilt: **Schocktherapie ist Hirntherapie.**

Kontrovers diskutiert jedoch wird noch immer die Gestaltung einer Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit SHT. Dem Konzept einer konsequent durchgeführten Volumenrestriktion steht die Auffassung entgegen daß eine Hyperhydratation nicht Endpunkt eines adäquaten Volumenkonzeptes sein kann, daß aber jede Volumenrestriktion die Gefahr einer hämodynamischen Instabilität in sich birgt und demnach dem Patienten eher zusätzlichen Schaden zufügt.

Die Möglichkeiten eines adäquaten Volumenbehandlungskonzeptes bei Patienten mit SHT sind vielfältig: es bieten sich sowohl kristalloide als auch kolloidale Volumenersatzmittel an. Wählt man die Infusionslösung

ausschließlich nach dem Kriterium der Effektivität aus, so stellen kolloidale Lösungen das Konzept der ersten Wahl dar. Den Überlegungen liegt die Tatsache zugrunde, daß nach Infusion größerer Mengen kristalloiden Volumenersatzes mit massiven Flüssigkeitseinlagerungen in periphere Gewebsstrukturen zu rechnen ist; dies ergibt sich als Folge einer Abnahme des kolloid-onkotischen Drucks (Starling'sche Gleichung) (Abb. 5); die Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel hingegen bewirkt nicht nur eine Konstanz sondern in Abhängigkeit von der infundierten Lösung auch eine temporäre Erhöhung des KOD und damit eine Mobilisation extravasaler Flüssigkeit.

$$Q_f = K_f S [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$$

Abb. 5: Starlingsche Gleichung. Q_f = transkapilläre Nettoverschiebung zwischen Intravasalraum und extrazellulärer Flüssigkeit, K_f = Filtrationskoeffizient der Membran, S = Kapillaroberfläche, P_c = hydrostatischer Druck in den Kapillaren, P_i = hydrostatischer Druck im Interstitium, σ = Reflektionskoeffizient (Faktor der Dichtigkeit einer Membran); π_c = onkotischer Druck innerhalb der Kapillare, π_i = onkotischer Druck im Interstitium.

Kriterien, die generell für die Behandlung einer Hypovolämie unter dem Aspekt transkapillärer Volumenverschiebungen in peripheren Geweben Gültigkeit besitzen,

treffen jedoch für zerebrale Strukturen nicht zu. Während die Membran peripherer Kapillarabschnitte durch Poren in einer Größe von 6,5 nm charakterisiert ist, welche nicht nur den freien Durchtritt von Flüssigkeit, sondern auch den ungehinderten Austausch von Natrium und anderen kleineren Molekülen durch diese Barriere ermöglichen, stellen sich die Bedingungen in zerebralen Kapillarabschnitten vollkommen anders dar: die Porengröße zwischen den Endothelzellen liegt durchschnittlich bei 0,7 nm; dadurch wird ausschließlich der Durchtritt von Flüssigkeit ermöglicht; hingegen können Natrium, kleinere Ionen und kolloidale Moleküle diese Barriere nicht passieren (Abb. 6).

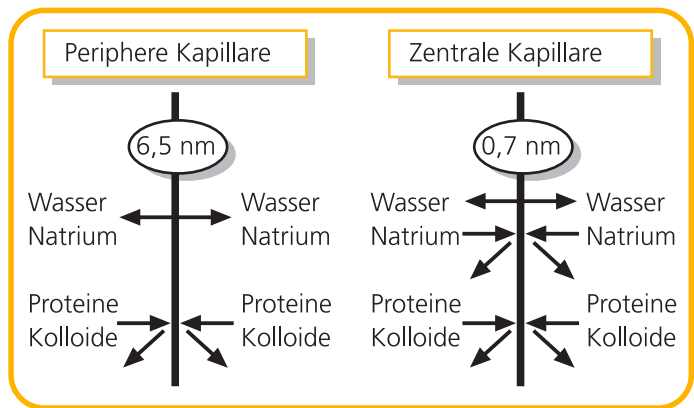


Abb. 6: Besonderheiten der Blut-Hirn-Schranke im Vergleich zu peripheren Kapillarabschnitten.

Flüssigkeitsrestriktion: Ziel einer Volumenrestriktion bei Patienten mit SHT ist es durch minimale Volumenapplikation den Wassergehalt des Gehirns zu vermindern,

und dadurch konsekutiv der Ausbildung bzw. Aggravierung eines Hirnödems entgegenzuwirken; somit sollten Anstiege des intrakraniellen Drucks weitgehend vermindert werden können.

Unabhängig vom fehlenden Erfolg ist eine Flüssigkeitsrestriktion mit einer Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen, die zudem als Induktoren sekundärer Hirnschädigungen zu werten sind (Hypovolämie, Hypotension, inadäquate renale Perfusion, Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewichtes, Verminderung der zerebralen Durchblutung sowie Hypoxämie) behaftet.

Kristalloide Lösungen: Die Verteilung von Kristalloiden auf die Flüssigkeitskompartimente neuronaler Strukturen hängt wesentlich von der Tonizität der applizierten Infusionslösung ab. Da die Blut-Hirn-Schranke für freies Wasser selektiv permeabel ist, erklärt, daß für transkapilläre Flüssigkeitsverschiebungen im zentralen Nervensystem ausschließlich die Osmolarität der Lösung eine maßgebliche Rolle spielt. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zu Auswirkungen von Osmolarität und KOD in peripheren Gewebsabschnitten. Eine Abnahme des KOD bei gleichzeitiger Konstanz der Osmolarität führt zu keinen Veränderungen des Wassergehaltes des Gehirns.

Die Infusion größerer Mengen hypotoner kristalloider Lösungen führt daher erwartungsgemäß zu einer Abnahme der Osmolarität und damit zu einer Zunahme

des Flüssigkeitsgehaltes neuronaler Gewebe. Die Verwendung einer elektrolytfreien hypotonen Infusion sowie auch die Applikation von Ringerlösung (leicht hypotone Lösung, Osmolarität 273 mosmol/l) ist bei Vorliegen von Läsionen zentralnervösen Gewebes zu unterlassen.

Die Aufrechterhaltung der Osmolarität spielt jedoch nur in jenen Abschnitten des zentralen Nervensystems eine Rolle, in denen die Blut-Hirn-Schranke intakt ist; in Arealen mit gestörter Funktion der Blut-Hirn-Schranke kommt der Aufrechterhaltung der Osmolarität keine so bedeutende Rolle zu; in diesen Arealen besitzt auch der KOD im Hinblick auf transkapilläre Flüssigkeitsverschiebungen keine unbedeutende Rolle.

Kolloidale Volumenersatzstoffe: Grundsätzlich bewirkt der Anstieg des KOD durch Infusion kolloidaler Volumenersatzstoffe eine Verschiebung von Flüssigkeit in den Intravasalraum; damit läßt sich der Einsatz solcher Lösungen zur Verminderung einer Ödemformationen rechtfertigen. Dies funktioniert zumindest in Hirnarealen mit intakter Blut-Hirn-Schranke nicht; es wäre jedoch möglich, daß Makromoleküle, wie Hydroxyäthylstärke zu einer „Verklebung“ von größeren Öffnungen in der Endothelmembran führen könnten und die Applikation von Kolloiden als „Hemmsubstanz“ zentraler Ödeme in der Behandlung von Hirnödemen gerechtfertigt sein könnte. Wichtig erscheint dabei jedoch die

Molekülgröße des synthetischen Kolloids zu sein: kleine Moleküle, wie etwa Dextrane (MG ~ 70.000 d) können diese Anforderung nicht erfüllen; hinsichtlich des Wassergehaltes des Gehirns besteht beim Vergleich von isotonen Kristalloidlösungen mit einer Dextran-70 Lösung kein Unterschied. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, daß diese Abdichtung bei Verwendung einer HES-Lösung „Pentafraktion“ mit einem mittleren Molekulargewicht von etwa 120.000 d, funktionieren könnte.

Auch die Verwendung artifizieller Sauerstoffträger kann als Schritt zu einer Verbesserung der Prognose zerebraler neuronaler Schäden interpretiert werden. In einer Studie mit einer 20%-igen DCLHb (Diaspirin cross-linked hemoglobin)-Lösung konnte gezeigt werden, daß es gelingt, das Infarktareal kleiner zu halten, als im Vergleich zu den anderen verwendeten Infusionlösungen (10%-ige DLCHb-Lösung resp. 7,5% und 15% Albuminlösung). Inwieweit dieses Vorgehen tatsächlich Eingang in die klinische Praxis finden wird, werden nach Klärung des Wirkmechanismus weitere Studien zu zeigen haben.

Hypertone-hyperonkotische Lösungen: Hypertone-hyperonkotische Lösungen stellen eine ergänzende Therapieschiene in der Behandlung einer Hypovolämie und auch zur Prävention von Hirndruckanstiegen resp. zur Senkung erhöhter ICP-Werte dar.

Kontroversiell diskutiert wird die Verabreichung hypertoner-hyperonkotischer Lösungen bei schockierten Patienten mit gleichzeitigem Auftreten eines SHT und Verdacht auf erhöhten Hirndruck (ICP). Zahlreiche Untersuchungen liegen vor, die darauf hinweisen, daß im Gegensatz zur Applikation isotoner kristalloider Lösungen nach Verabreichung hypertoner-hyperonkotischer Lösungen mit einer Abnahme eines erhöhten Hirndrucks zu rechnen ist (Abb. 7).

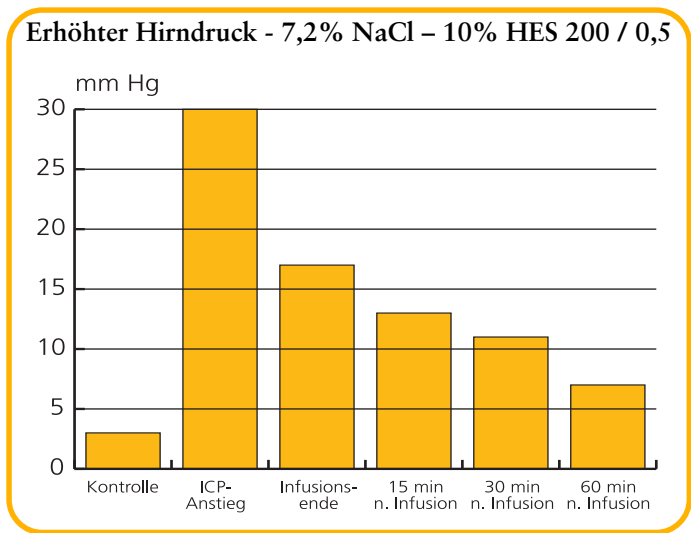


Abb. 7: Veränderungen des Hirndrucks nach 7,2% NaCl – 10% HES 200/0,5 (250 ml innerhalb von 3 min) unter experimentellen Bedingungen.

Der Vergleich einer Mannitlösung mit einer hypertonen Lösung hinsichtlich einer Abnahme des intrakrani-

ellen Drucks zeigt, daß die neue Therapievariante mindestens so effektiv ist, wie eine 20% Mannitinfusion; im Gegensatz zu Mannit jedoch bietet eine hyperosmolare Kochsalzlösung noch wesentliche Vorteile hinsichtlich einer raschen Kreislaufstabilisierung; ein wichtiges Erfordernis besonders in der Therapie traumatisierter, hypovolämischer Patienten.

Die derzeit verfügbaren Daten hinsichtlich der Effektivität einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung in der Behandlung traumatisierter Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen eines SHT lassen somit den Schluß zu, daß dieser neue Volumenersatz sicher und im Hinblick auf die rasche Stabilisierung der hämodynamischen Situation sowie einer Abnahme erhöhter intrakranieller Druckwerte effektiver ist, als die bisher verwendeten konventionellen Volumenersatzkonzepte.

Vor der Mehrfachapplikation hypertoner Lösungen bei gesteigertem Hirndruck muß jedoch gewarnt werden; in dieser Situation könnte es durch die extrem hohe Zufuhr von Natrium zu einer Äquilibration zwischen intra- und extrazellulären Elektrolytgehalt mit sekundärer Hirnschwellung kommen.

Die Verabreichung einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung darf somit nur als eine Initialmaßnahme bei Patienten mit hypovolämischen Schock und gleichzeitig vorliegendem SHT verstanden werden. Dazu sollten

folgende Richtlinien beachtet werden: Beschränkung der Infusionsmenge auf 4 ml / kg, Infusionsdauer dieser Menge in Form eines Bolus innerhalb von 3–5 min; im Anschluß (auf Grund der nur temporären Wirkdauer der Lösung: 30 min) unbedingt eine Volumenersatztherapie mit konventionellen Volumenersatzstoffen, wie isotonen Kristalloiden und Kolloiden je nach Bedarf.

Glukosehaltige Lösungen: Trauma- resp. operationsbedingte Schädigungen zentralnervöser Strukturen sind regelmäßig mit Temperaturanstieg, Leukozytose, Synthese von Akut-Phase-Proteinen, Hypoalbuminämie, negativer Stickstoffbilanz als Ausdruck einer Akut-Phase-Reaktion assoziiert.

Eine posttraumatische Hyperglykämie bei gleichzeitiger Schädigung zentralnervöser Strukturen ist direkt mit der Prognose der Patienten korreliert; Blut-Glukosewerte ≥ 200 mg% deuten meist auf ein schlechtes Outcome hin, ein nicht-ketoazidotisches hyperglykämisches, hyperosmolares Koma ist meist mit einer fatalen Prognose assoziiert.

Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Ischämie und Hypoxie bewirkt eine Hyperglykämie bei Schädigung zentralnervöser Strukturen eine gesteigerte Produktion von Laktat und konsekutiv tritt eine intrazelluläre Azidose auf.

Glukosehaltige Lösungen sollten daher in der frühen posttraumatischen Phase vermieden werden, obwohl eine derartige Empfehlung noch immer kontroversiell diskutiert wird. Eine erst kürzlich veröffentlichte Untersuchung zeigt, daß ein Anstieg des Blutglukosepiegels nach Applikation isotoner und hypertoner Glukoselösungen bei Schädigung der zentralnervösen Strukturen unter experimentellen Bedingungen zu keiner Verschlechterung der neurologischen Prognose führt.

Therapieempfehlungen für ein adäquates Flüssigkeitsmanagement bei Patienten mit SHT

- 1) Die Konstanz der Osmolarität des Intravasalraumes ist zu gewährleisten; dies bedeutet, daß nur isotone Kristalloidlösungen appliziert werden sollten; die Verwendung einer Ringer(laktat)lösung sollte vermieden resp. nur unter großer Vorsicht appliziert werden.
- 2) Unter prähospitalen Bedingungen bietet sich die Infusion einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung als Initialmaßnahme zur Stabilisierung des Kreislaufs sowie zur Senkung des ICP in einer Dosierung von etwa 4 ml / kg KG als Bolus innerhalb von 3–5 Minuten in eine periphere Vene an.
- 3) Glukosehaltige Infusionslösungen sollten in der Akutphase einer zerebralen Schädigung vermieden werden; es sollte vielmehr darauf geachtet werden, daß der Blutzuckerspiegel weitgehend im Normbereich liegt (etwa zwischen 70–170 mg%). Bei Überschreiten dieses Wertes ist unverzüglich mit einer Insulintherapie zu beginnen.
- 4) Inwieweit synthetische Kolloide zur Verminderung einer Flüssigkeitsakkumulation im zentralnervösen Gewebe eine Rolle spielen können, ist derzeit noch nicht endgültig geklärt. Es scheint jedoch so zu sein,

daß insbesondere Makromoleküle, wie etwa die Hydroxyäthylstärke, in der Lage sind, die Poren in der Blut-Hirn-Schranke abzudichten und einer Flüssigkeitsakkumulation in neuronales Gewebe präventiv entgegenwirken zu können. Damit käme auch dem KOD in der Aufrechterhaltung der Homöostase der Flüssigkeitsräume unter pathologischen Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke eine wichtige Rolle zu.

Potentielle Probleme und Gefahren

Darf sich der Anwender dieser neuen Infusionsvariante uneingeschränkt über die Möglichkeiten der hypertonen-hyperonkotischen Lösungen erfreuen, oder aber können Situationen auftreten, in denen diese neue Infusionsvariante überhaupt nicht oder zumindest nur eingeschränkt verwendet werden darf?

Hypertone Lösungen und Hyponatriämie: Gewisse Bedenken gegenüber einer Infusion hypertoner-hyperonkotischer Lösungen könnten sich durch den relativ hohen Natrium- und Chloridanteil dieser Infusionsvariante ergeben; immerhin werden bei der einmaligen Applikation dieser Lösung 300 mmol Natrium und 300 mmol Chlorid innerhalb von 3–5 Minuten verabreicht. Zu bedenken gegeben sei, daß die ausschließliche Verabreichung kristalloider Infusionslösungen durch den höheren erforderlichen Bedarf dieser Lösungsvariante, der zur Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse erforderlich ist, zu einer ebenso großen, wenn nicht größeren Applikation von Natrium und Chlorid führen würde. Patienten wiesen zwar nach prähospitaler Verabreichung einer hypertonen Kochsalzlösung bei Ankunft im Schockraum höhere Natrium-, Chloridwerte sowie eine höhere Osmolarität auf; innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung dieser Infusionsvariante jedoch trat eine weitgehende Normalisierung dieser Parameter ein. In keinem Fall wurde bislang über natri-

Tab.6: Veränderungen der Serumnatriumkonzentration, der Serumkaliumkonzentration und der Serumosmolarität nach 7,2% NaCl – 10% HES 200/0,5 (250 ml innerhalb von 3 min) unter klinischen Bedingungen.

	Kontrollwert	Ende der Infusion	15 min n. Inf. Ende	30 min n. Inf. Ende	45 min n. Inf. Ende	60 min n. Inf. Ende
Natrium (mval/l)	138,2 ± 3,91	148,3 ± 3,13	146,2 ± 2,78	145,1 ± 2,6	145,4 ± 3,1	143,9 ± 1,37
Kalium (mval/l)	4,58 ± 0,54	4,0 ± 0,54	3,98 ± 0,63	3,99 ± 0,43	3,97 ± 1,1	3,84 ± 0,61
Osmolarität	297 ± 3,14	316,2 ± 7,48	316 ± 3	315,7 ± 4,88	312,6 ± 2,64	310,6 ± 2,84

um- resp. osmolaritätsinduzierte neurologische Schädigungen berichtet (Tab. 6).

Hypertone Lösungen und Gerinnungsbeeinflussung: Die Beimengung von Dextranlösungen zur hypertonen Kochsalzvariante legt das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wie Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Blutgruppeneigenschaften, erhöhte Blutungsneigung, anaphylaktoide Reaktionen sowie Störungen der Nierenfunktion nahe. In den zu dieser Problematik vorliegenden Untersuchungen konnten diesbezüglich keine Beeinflussung dieser Parameter durch die Applikation hypertoner-hyperonkotischer Lösungen nachgewiesen werden. Die Verabreichung dieser neuen Lösungsvariante kann jedoch zu einer geringen Verlängerung der Prothrombinzeit, nicht jedoch der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit sowie der Thrombozytenaggregation führen. In den vorliegenden klinischen Untersuchungen jedoch kommt man einstimmig zu der Schlußfolgerung, daß diese Veränderungen zu gering sind, um klinisch wirklich relevant zu sein.

Hypertone-hyperonkotische Lösungen bei unkontrollierter Blutung: Vorrangiges Ziel der Behandlung einer Hypovolämie unter prähospitalen Bedingungen ist die Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse; dies ist deswegen essentiell, da nur nach Stabilisierung der hämodynamischen und respiratorischen Situation eine Transportfähigkeit des Patienten erzielt werden kann. Nur wenige Notfallsituationen erfordern, ohne endgültige Stabilisierung der Hämodynamik, einen raschen Transport des Verunfallten. Die Applikation hypertoner-hyperonkotischer Lösungen ohne endgültige Sanierung der Blutungsquelle führt unter experimentellen Bedingungen zu einer Verstärkung der Blutung; daraus wird schließlich die Forderung abgeleitet, hypertone Lösungen bei bestehender Blutung nicht zu applizieren.

Dieser Gedanke ist unserer Meinung nach falsch; damit würde man jede Volumenersatztherapie vor Ort ad absurdum führen, da auch nach Applikation kristalloider und / oder kolloidaler Volumenersatzmittel mit einer Zunahme der Blutung zu rechnen ist. Gefährlich ist dieser Gedankengang insoferne, da ein Fortbestehen der Hypovolämie deletäre Folgen für den Gesamtorganismus mit Ausbildung eines multiplen Organdysfunktionssyndrom bis zum Tod des Patienten haben würde. Es erscheint vielmehr sinnvoller zur raschen Stabilisierung der Hämodynamik trotz des Risikos einer verstärkten Blutung hypertone-hyperonkotische Lösungen zu

applizieren, als auf eine Volumenersatztherapie vollkommen zu verzichten. Patienten, welche auf Grund des Verletzungsmusters prähospital kreislaufmäßig nicht zu stabilisieren sind (perforierende Verletzungen, Rupturen von Leber, Milz) müssen nach einem Versuch einer Optimierung der hämodynamischen Verhältnisse so schnell wie möglich in ein entsprechendes Krankenhaus transportiert werden.

Auswirkungen hypertoner-hyperonkotischer Lösungen auf eventuelle histomorphologische Veränderungen der Venenwand bei peripher-venöser Applikation: Unter prähospitalen Bedingungen werden Infusionslösungen über periphere Venenabschnitte verabreicht. Die hohe Osmolarität hypertoner-hyperonkotischer Lösungen ($\approx 2400 \text{ mosm / l}$) läßt hinsichtlich einer Venenirritation negative Auswirkungen befürchten. Von mehreren Arbeitsgruppen wurden diesbezüglich Untersuchungen vorgenommen; sie alle kommen zu dem Schluß, daß eine kurzfristige Erhöhung der Serumosmolarität an der Injektionsstelle zu keinen histomorphologischen Veränderungen führt. Eine temporäre Mißempfindung, die sich als warmes, brennendes Gefühl an der Injektionsstelle beschreiben läßt, konnte gelegentlich beobachtet werden. In unserem eigenen Patientengut fand sich nur ein einziger Patient, der über Schmerzen an der Injektionsstelle geklagt hat. In einer Probandenuntersuchung, bei der innerhalb von 7,5 min 4 ml / kg KG einer hyperto-

nen-hyperonkotischen Lösung infundiert wurden, traten weder Schmerzen im Bereich der Infusionsstelle auf noch fand sich bei einem der beteiligten Versuchspersonen ein Hinweis auf eine Venenreizung durch die Verabreichung der Infusionslösung in eine periphere Vene.

Hypertone-hyperonkotische Lösungen und Normovolämie: Unklar ist auch, welche Folgen die Verabreichung einer hyperosmolaren-hyperonkotischen Lösung bei Patienten, deren Volumenstatus unrichtig eingeschätzt wurde, auslöst. In einer experimentellen Untersuchung an Probanden ließ sich zeigen, daß die Infusion von 4 ml / kg KG einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung zwar

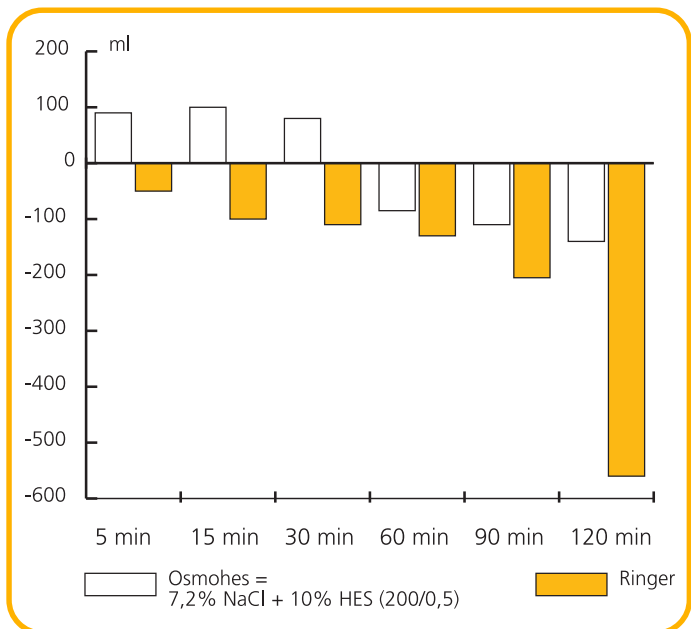


Abb. 8: Volumenwirkung einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung bei normovolämischen Probanden.

initial zu einem geringfügigen Anstieg des Plasmavolumens führt, daß diese Veränderungen des Plasmavolumens jedoch keineswegs die Ausmaße annehmen, wie sie nach Infusion dieses Lösungstyps bei hypovolämischen Patienten zu beobachten sind (Abb. 8).

Hypertone Lösungen und Blutdruckverhalten: Sowohl aus experimentellen Studien als auch aus klinischen Beobachtungen geht hervor, daß es nach der Applikation einer small-volume resuscitation zu einer temporären, jedoch nicht bedrohlichen, Erniedrigung des mittleren arteriellen Blutdrucks kommen kann; diese Blutdruckerniedrigung tritt meist während der Infusion dieses Volumenersatzes auf; meist tritt bereits unmittelbar nach Ende der Applikation die erwartete Stabilisierung des Blutdrucks auf. Im Gegensatz zu hypovolämischen Patienten läßt sich dieses Verhalten bei normovolämischen Probanden nicht beobachten (Abb. 9). Eine endgültige Klärung dieses Problems liegt nicht vor; als mögliche Erklärung für dieses Blutdruckverhalten könnte man den Wirkmechanismus der hypertonen-hyperonkotischen Lösung sehen: Erweiterung des Gefäßdurchmessers durch entsprechende Umverteilung von Flüssigkeit.

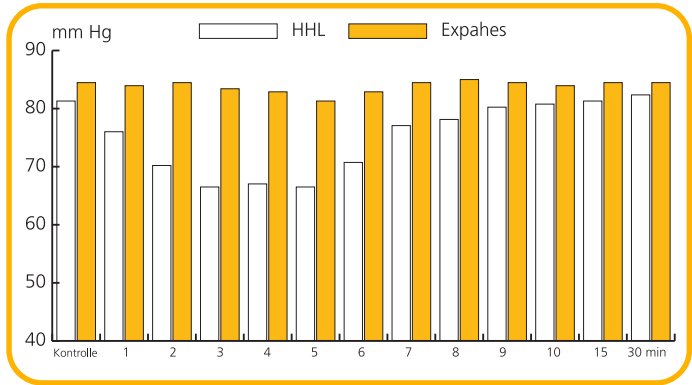
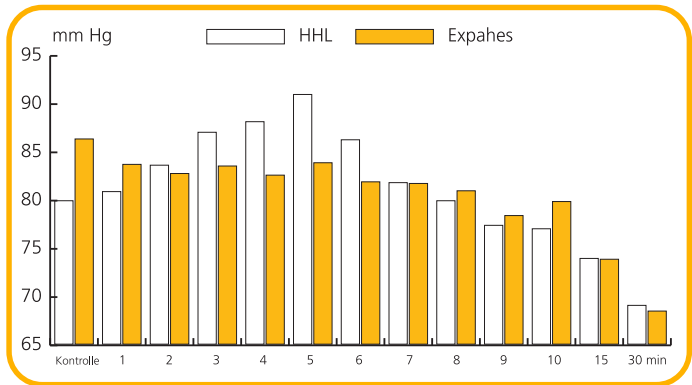


Abb. 9: Blutdruckverhalten (MAP in mm Hg) nach Infusion von 4 ml hypertone-hyperonkotischer Lösung resp. 500 ml 10% HES 200/0,5 bei hypovolämischen Patienten.



Blutdruckverhalten (MAP in mm Hg) nach Infusion bei normovolämischen Patienten.

Indikationen und Kontraindikationen

Aus diesen Ausführungen lassen sich nun folgende Indikationen und Kontraindikationen für die Applikation hypertoner-hyperonkotischer Lösungen erstellen (Tab 7).

Tab 7: **Indikation – Kontraindikation**

Indikationen:	Hypovolämie jeglicher Genese <ul style="list-style-type: none">• Trauma, Hämorrhagie• Sepsis• Verbrennung Hypovolämie + SHT + Verdacht auf erhöhten ICP
Kontraindikationen:	Dehydratation Hypernatriämie ≥ 150 mmol/l Osmolarität ≥ 310 mosmol/l Manifeste Herzinsuffizienz

Indikationen: hypertone-hyperonkotische Lösungen sind indiziert bei Hypovolämie jeglicher Ursache; es besteht ferner unserer Meinung nach kein Grund hypertone Lösungen bei Vorliegen einer Hypovolämie und begleitendem Schädel-Hirn-Trauma nicht zu verabreichen. Vielmehr konnte in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien gezeigt werden, daß durch Verabreichung dieser neuen Infusionsvariante ein bereits erhöhter Hirndruck gesenkt bzw. einer sekundären Erhöhung des ICP und somit sekundären zerebralen Schädigungen präventiv begegnet werden kann.

Kontraindikationen für die Applikation dieser Lösungen sind dehydrierte Patienten; Patienten mit bekannter Hybernatriämie (S-Natrium ≥ 150 mmol/l) und Hyperosmolarität (Serum-Osmolarität ≥ 310 mosm/l) sowie Patienten mit einer anamnestisch bekannten renalen oder kardialen Funktionsstörung sollten klinisch als absolute Kontraindikationen für die Applikation dieser Lösungsvariante gelten, unter präklinischen Bedingungen jedoch stellen diese Veränderungen unserer Meinung nach relative Kontraindikationen dar.

Therapieempfehlung

Voraussetzung für eine adäquate und gefahrlose Wirkung eines Volumenersatzes mit hypertonen-hyperonkotischen Lösungen sind: die Dosierung der Lösungsvariante ist mit 4 ml / kg KG als einmalige Bolusinfusion zu begrenzen. Diese Infusionsmenge sollte innerhalb von 3–5 min verabreicht werden. Die Applikation über eine periphere Vene ist möglich, ohne daß es zu permanenten Schädigungen der Venenwand kommt; ein temporäres Wärmegefühl an der Stelle der Infusion kann auftreten. Im Anschluß an die Verabreichung eines hyperosmolaren Volumenersatzes ist eine bedarfsgerechte Infusionstherapie unter Verwendung von Kolloiden und Kristalloiden weiterzuführen.

Tab. 8: Therapieempfehlung

- Dosierung 4 ml / kgKG
- Infusionsgeschwindigkeit: 3–5 min
- Infusionslokalisation: großlumige periphere Venen
- Anschließende Weiterführung konventioneller Volumenersatztherapie

Vor Infusion größerer Mengen hypertoner-hyperonkotischer Lösungen jedoch muß gewarnt werden, da einerseits relativ hohe Mengen an Natrium und Chlorid in relativ kurzer Zeit zugeführt werden, und da es nach eigenen Beobachtungen unter experimentellen Bedingungen nach Applikation von Infusionsmengen ≥ 8 ml / kg KG zur Induktion einer Hämolyse kommen kann.

Abschließende Beurteilung

Unter notfallmedizinischen Bedingungen in der Versorgung traumatisierter Patienten mit hypovolämischem Schock eignen sich hypertone hyperonkotische Lösungen aus folgenden Gründen:

1. Die Applikation einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung in einer Dosierung von 4 ml/kg KG als Bolusinfusion innerhalb von 3–5 Minuten verabreicht, ist geeignet, die hämodynamischen und mikrozirkulatorischen Störungen, die nach Hämorrhagie, Trauma und Schock auftreten, rasch und adäquat zu stabilisieren. Unter Bedingungen der präklinischen Behandlung hypovolämischer Patienten eignen sich für die Applikation hypertoner-hyperonkotischer Lösungen periphere Venen, ohne daß irgendwelche negativen Auswirkungen auf das Endothel der Venenabschnitte zu befürchten sind.
2. Die Verabreichung einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung beim traumatisierten Patienten und bei gleichzeitigen Vorliegen eines Schädelhirntraumas mit der Gefahr eines Hirndruckerhöhung vermag durch eine zumindest vorübergehende Senkung des ICP sekundären Hirnschädigungen präventiv zu begegnen und damit wahrscheinlich die Prognose dieser Patienten wesentlich zu beeinflussen.

3. Hypertone-hyperonkotische Lösungen stellen im Gesamtkonzept einer Volumenersatztherapie eine Initial-(Trigger) lösung in der Behandlung der Hypovolämie dar, es darf keineswegs vergessen werden, daß zur weiteren Aufrechterhaltung eines adäquaten intravasalen Volumens im Anschluß an die Applikation hypertoner-hyperonkotischer Lösungen und zur Wiederauffüllung entleerter interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeitsspeicher die kontinuierliche Weiterführung einer Flüssigkeitstherapie mit Kristalloiden und Kolloiden unbedingt erforderlich ist. Dies ist erforderlich, da die Wirkung einer hypertonen Lösung nur temporär anhält, und nach 30 Minuten, spätestens jedoch nach 45 Minuten, beendet ist.

Weiterführende Literatur:

- 1) Battistella F, Wisner DH (1991) Combined hemorrhagic shock and head injury: effects of hypertonic saline (7,5%) resuscitation. *J Trauma* 31: 182 -188
- 2) Berger S, Schürer L, Härtl R, Deisböck T, Dautermann C, Murr R, Messmer K, Baethmann A (1994) 7.2% NaCl 10% dextran 60 versus 20% mannitol for treatment of intracranial hypertension. *Acta Neurochir. Suppl.* 60: 494 - 498
- 3) Bickwell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE (1992) Use of hypertonic saline /dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann. Emerg. Med.* 21(9)1077 - 1085
- 4) Bowser BH, Caldwell FT (1986) A prospective analysis of hypertonic lactated saline v. Ringer's lactate-colloid for the resuscitation of severely burned children. *Burns* 12: 402 - 409
- 5) Dawidson I (1990) Hypertonic saline for resuscitation: a word of caution. *Crit Care Med* 18: 245 - 24
- 6) De Felipe J, Timmoner J, Velasco IT, Lopes OU (1980) Treatment of refractory hypovolemic shock by 7,5% sodium chloride injections. *Lancet* ii 1002 - 1005
- 7) Deitch EA, Bridges W, Ma L, Berg L, Specian RD, Granger DN (1990) Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals. *J Trauma* 30: 942 - 952
- 8) Ducey J. P., D. W. Mozingo, I. M. Larniell, C. Okerburg, G. E. Gueller: A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch and whole blood following hemorrhage. *J. Trauma* 29 (1989)1510-1518
- 9) Gunnar W. P., Jonasson, G. Merlotti, J. Stone, J. Barrett: Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3 % saline solution and dextran 40. *Surgery* 103 (1988) 398 - 407
- 10) Hands RD, Gunther RA, Perron PR, Mertens S, Holcroft JW (1986) Peripheral injection of hypertonic saline/dextran to resuscitate from hemorrhagic shock. *Circ Shock* 18: 377 - 378
- 11) Hammerle AF, Weinstabl C, Mayer N, Germann P, Steltzer H (1992) Decrease of intracranial pressure following a combination of hypertonic solution and hydroxyethylstarch. In: Baron JF (ed.) *Plasma volume expanders*. Arnette Blackwell; 231 - 233

- 12) Haertl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W, (1997) Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with Intracranial Hypertension. *Acta neurochirurgica. Supplementum* 70 126–9.
- 13) Holcroft JW, Vassar MJ, Turner JE, Derler RW, Kramer GC (1987) 3% NaCl and 7.5% NaCl / Dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann. Surgery* 206: 279 - 288
- 14) Kien ND, Kramer GC, White DA (1991) Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* 73 (5) 597 - 602
- 15) Kramer GC, English PT, Gunther RA, Holcroft JW (1989) Physiological mechanisms of fluid resuscitation with hyperosmotic / hyperoncotic solutions. *Perspectives in shock research: metabolism, immunology, mediators and models* 311 - 320
- 16) Kramer GC, Walsh JC, Perron PR, Gunther RA, Holcroft JW (1989) Comparison of hypertonic saline / dextran versus hypertonic saline / hetastarch for resuscitation of hypovolemia. *Brazilian J Med Biol Res* 22: 279- 282
- 17) Krausz MM, Landau EH, Klin B, Gross D (1992) Hypertonic saline treatment of uncontrolled shock at different periods of bleeding. *Arch Surg* 127 (1) 93 - 96
- 18) Kreimeier U, Brückner UB, Schmidt J, Messmer K (1990) Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res* 49: 493 - 499
- 19) Kreimeier U, Brückner UB, Messmer K (1988) Improvement of nutritional blood flow using hypertonic-hyperoncotic solutions for primary treatment of hemorrhagic hypotension. *Eur Surg Res* 20: 277 - 279
- 20) Kröll W (1992): Hypertone-hyperonkotische Lösungen. Eröffnen sich damit neue Möglichkeiten in der Behandlung des hypovolämischen Schocks. *Beiträge Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin, Bd. 40, Maudrich Verlag Wien*
- 21) Kröll W, Pölz W, Schimetta W (1991): Erste Erfahrungen mit einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung in der präklinischen Therapie der Hypovolämie. *Notarzt* 5:123 - 127
- 22) Kröll W., W. F List: Volumenersatz mit Kolloiden. *Beitr. Anaesth. Intensivmed.* 31(1990)13 - 20

- 23) Mattox M. L., Maningas PA, Moore TE, Matter JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE (1991) Prehospital hypertonic saline / dextran infusion for posttraumatic hypovolemia: the USA multicenter trial. *Am. Surg.* 213: 482 - 491.
- 24) Mazzoni M. C., P. Borgström, K. E. Arfors, M. Intaglietta: Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 24 (1988) 629 - 637
- 25) Mazzoni MC, Borgstroem P, Intaglietta M, Arfors KE (1989) Luminal narrowing and endothelial swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock. *Circ. Shock* 29: 27 - 39
- 26) Messmer K, Kreimeier U (1989) Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 18: S51 - S61
- 27) Nakayama S, Silbley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC (1984) Small volume resuscitation with hypertonic saline (2400 mOsm / liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 13:149 - 159
- 28) Nolte D, Bayer M, Lehr HA, Kreimeier U, Messmer K (1990) Hypertonic-hyperoncotic saline/dextran 70 abrogate postischemic leukocyte-endothelium interaction in skeletal muscle. *Eur Surg Res* 22: 293 - 294
- 29) Onarheim H., Missavage AE, Kramer GC, Gunther RA (1990): Effectiveness of hypertonic saline-dextran 70 for initial fluid resuscitation of major burns. *J. Trauma*: 597 - 603
- 30) Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, Deal DD, DeWitt D (1991) Small volume resuscitation from hemorrhagic shock in dogs: effects on systemic hemodynamics and systemic blood flow. *Crit Care Med* 19: 364 - 372
- 31) Prough DS, Whitley JM, Olympio MA, Taylor CL, De Witt DS (1992) Hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation after hemorrhagic shock in dogs. *Anesth. Analg.* 73 (6) 738 - 744
- 32) Rocha e Silva M, Velasco IT, Da Silva N, Negraes GA, Olibeira MA (1987) Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol* 253 (Heart Circ Physiol 22) H761- H762
- 33) Schurer L, Dautermann C, Hartl R, Murr R, Berger S, Rohrich F, Messmer K, Baethman A (1992) Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic / hyperoncotic solutions: effects on regional blood flow and brain surface oxygen tension. *Eur Surg Res* 24 (1)1 - 12

- 34) Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, Rowley WR, Peters RM, Virgilio RW, Brimm JE (1983) Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in Operations on the abdominal aorta. *Surgery* 94: 41 - 51
- 35) Vassar MJ, Colleen MS, Perry RN, Holcroft JW (1990) Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 125:1309 - 1315
- 36) Wade CE, Hannon JP, Bossone CA, Hunt MM (1990) Superiority of hypertonic saline / dextran over hypertonic saline during the first 30 min of resuscitation following hemorrhagic hypotension in conscious swine. *Resuscitation* 20: 49 - 56
- 37) Wisner DH, Schuster L, Quinn C (1990) Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content. *J Trauma* 30: 75 - 78
- 38) Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casal LP, Szajnbock I, Bironi D (1992) Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 111 (4) 380 - 385
- 39) Zornow MH (1996) Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 8:175 - 177

Krause & Pacherneegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz