

Small-volume Resuscitation beim hypovolämischen Schock

Konzeption, experimentelle und klinische Ergebnisse – eine Standortbestimmung*

Zusammenfassung

Die Bolusinfusion einer hyperosmolaren Kochsalzlösung (4 ml/kg, 7,2 - 7,5 % NaCl) führt im hypovolämischen Schock zur raschen Normalisierung der zentralen Hämodynamik und zur Restitution der Organperfusion (Small-volume Resuscitation). Nach Ischämie ist die Wiederherstellung der Perfusion in der mikrovaskulären Strombahn vorrangig. Hyperosmolare Lösungen verbessern die Mikrozirkulation durch Reduktion der Endothelzellschwellung und Verminderung der Leukozytenadhäsion am Endothel. Die Wirkmechanismen und die Effizienz hyperosmolarer Lösungen sind durch experimentelle Untersuchungen gut belegt. Hingegen konnte bislang keine der präklinischen Studien die Überlegenheit hyperosmolarer Lösungen hinsichtlich der Überlebensrate sichern. Eine Metaanalyse von 9 präklinisch durchgeführten Studien ergab nach Small-volume Resuscitation gegenüber einer Standard-Primärtherapie mit Ringerlaktat allerdings eine signifikante Reduktion der Letalität (-5,1 %). Vielversprechende neue Indikationsgebiete für hyperosmolare Kochsalzlösungen stellen der Einsatz in der Kardio- und Gefäßchirurgie, bei Brandverletzten, bei Patienten mit Sepsis sowie die gezielte Therapie des post-ischämischen Reperfusionsschadens dar. Die Kombination hyperosmolarer Lösungen mit künstlichen Sauerstoffträgern ist zur Zeit in experimenteller Erprobung.

Schlüsselwörter

Hypovolämischer Schock · Hyperosmolare Lösungen · Dextran · Hydroxyäthylstärke · Small-volume Resuscitation · Mikrozirkulation · PMNL-Funktion · Endothel - Reperfusionsschaden · Bauchaortenaneurysma · PFC

Der Erfolg der Therapie des hypovolämischen Schocks wird primär von Ausmaß und Dauer des Volumenmangels bestimmt. Die Volumenssubstitution stellt prinzipiell den entscheidenden kausaltherapeutischen Schritt dar, über den durch Erhöhung des venösen Rückstroms (Preload) ein Wiederanstieg des Herzzeitvolumens, und damit die Unterbrechung der schockinduzierten sympathikoadrenergen Reaktion erreicht wird. In den vergangenen Jahren ist die i.v. Bolusinfusion eines kleinen Volumens einer stark hyperosmolaren Kochsalzlösung als neues Konzept für die Primärtherapie des hypovolämischen Schocks propagiert worden: Sie wird als Small-volume Resuscitation bezeichnet [58]. Diese Therapie hat die Verbesserung des Sauerstoffangebots im Gewebe durch Restitution der im Schock gestörten Mikrozirkulation zum Ziel. In der vorliegenden Arbeit wird ein aktueller Überblick über den Stand der Entwicklung gegeben.

Physiologische Grundlagen für die Infusion hyperosmolarer Kolloidlösungen

Bei gesunden Probanden liegen die Normalwerte der Plasmaosmolalität zwischen 280-295 mosm/kg. Nach Einnahme, Infusion oder Produktion von kleinmolekularen Substanzen (Alkohol, Mannit, Laktat, Ketosäuren) kann die Plasmaosmolalität deutlich erhöht sein: Bei hyperosmolarem Coma diabeticum, extremer Dehydrierung, Alkoholintoxikation, Ketoazidose, Hyperlaktatämie oder bei Nierenversagen

werden Werte von über 350 mosm/kg beobachtet, die, falls sie fortbestehen, mit einer hohen Letalität verbunden sind [67]. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann die Plasmaosmolalität (Osmol_p) nach folgender Formel abgeschätzt werden [30]:

$$\text{Osmol}_p [\text{mosm/kg H}_2\text{O}] = (\text{Natrium}_p \times 2) + (\text{Harnstoff}_p / 6) + (\text{Glukose}_p / 18) [\text{mg/dl}]$$

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß an der Grenze zwischen extra- und intrazellulärem Raum nur Natriumsalze einen osmotischen Druck ausüben, da Glukose in die Zellen aufgenommen wird und Harnstoff die meisten Zellmembranen passiv durchdringt. Erhöhungen der Glukosekonzentration im Plasma führen deshalb nur dann zu einer Erhöhung des osmotischen Drucks, wenn die Glukoseaufnahme in die Zellen gestört ist.

Die Hauptstellgrößen für die Richtung und das Ausmaß der Flüssigkeitsverschiebungen in den Geweben sind der hydrostatische Druck einerseits und der durch Makromoleküle verursachte kolloid-osmotische Druck (KOD) andererseits. Der KOD wird physiologischerweise zum überwiegen-

PD Dr. U. Kreimeier
Institut für Anaesthesiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninstraße 15
D-81377 München

* Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. mult. K. Meßmer zum 60. Geburtstag gewidmet

U. Kreimeier · F. Christ · L. Frey · O. Habler ·
M. Thiel · M. Welte · B. Zwissler · K. Peter

Small-volume resuscitation for hypovolemic shock therapy: concept, experimental and clinical results

Abstract

The concept of small-volume resuscitation, the rapid infusion of a small volume (4 ml/kg BW) of hyperosmolar 7.2–7.5% saline solution for the initial therapy of severe hypovolemia and shock was advocated more than a decade ago. Numerous publications have established that hyperosmolar saline solution can restore arterial blood pressure, cardiac index and oxygen delivery as well as organ perfusion to pre-shock values. Most prehospital studies failed to yield conclusive results with respect to a reduction in overall mortality. A meta-analysis of preclinical studies from North and South America, however, has indicated an increase in survival rate by 5.1% following small-volume resuscitation when compared to standard of care. Moreover, small-volume resuscitation appears to be of specific impact in patients suffering from head injuries with increased ICP and in severest trauma requiring immediate surgical intervention.

Results from clinical trials in Austria, Germany and France have demonstrated positive effects of hyperosmolar saline solutions when used for fluid loading or fluid substitution in cardiac bypass and in aortic aneurysm surgery, respectively. A less positive perioperative fluid balance, a better hemodynamic stability and improved pulmonary function were reported. In septic patients oxygen consumption could significantly be augmented.

The most important mechanism of action of small-volume resuscitation is the mobilisation of endogenous fluid primarily from oedematous endothelial cells, by which the rectification of shock-narrowed capillaries and the restoration of nutritional blood, flow is efficiently promoted. Moreover, after ischemia reperfusion a reduction in sticking and rolling leukocytes have been found following hyperosmolar saline infusion. Both may be of paramount importance in the long-term preservation of organ function following hypovolemic shock. An increased myocardial contractility in addition to the fluid loading effects of hyperosmolar saline solutions has been suggested as a mechanism of action. This, however, could not be confirmed by pre-load independent measures of myo-

cardial contractility. Some concerns have been raised regarding the use of hyperosmolar saline solutions in patients with a reduced cardiac reserve. A slower speed of infusion and adequate monitoring is recommended for high risk patients.

Recently, hyperosmolar saline solutions in combination with artificial oxygen carriers have been proposed to increase tissue oxygen delivery through enhanced O₂ content. This interesting perspective, however, requires further studies to confirm the potential indications for such solutions.

Many hyperosmolar saline colloid solutions have been investigated in the past years, from which a 7.2–7.5% sodium chloride in combination with either 6–10% dextran 60/70 or 6–10% hydroxyethyl starch 200,000 appear to yield the best benefit-risk ratio. This has led to the registration of the solutions in South America, Austria, the Czech Republic, and is soon awaited for North America.

Key words

Hypovolemic shock · Hyperosmolar solutions · Dextran · Hydroxyethyl starch · Small-volume resuscitation · Microcirculation · PMNL function · Endothelium · Reperfusion injury · Abdominal aortic aneurysm · PFC

den Teil durch Albumin, ferner durch Fibrinogen und Globuline bestimmt. Der Normalwert beträgt 21–25 mm Hg, bei Intensivpatienten 18–20 mm Hg [28]. Synthetische Kolloide üben ebenfalls einen kolloid-osmotischen Druck aus und werden in der Volumentherapie wegen ihres im Vergleich zu Kristalloiden größeren Volumeneffekts und ihrer längeren Volumenwirkung eingesetzt. Von diesen Lösungen sind heute 6% Dextran 60 und 6 bzw. 10% Hydroxyäthylstärke (M_w 200.000/0,5–0,62) sowohl zur primären als auch intraoperativen Volumensubstitution etabliert.

Hyperosmolare Infusionslösungen sind durch einen hohen Gehalt kristalloider Substanzen gekennzeichnet. Dies können Natrium, Glukose, Mannit, Harnstoff u.a. sein. Der unmittelbar eintretende ausgeprägte Kreislauffeffekt nach Small-volume Resuscitation mittels Bolusinfusion hyperosmolarer Lösungen basiert auf der schlagartigen, jedoch nur kurzzeitigen Erhöhung der Plasmaosmolalität, wodurch ein osmo-

tischer Gradient zwischen Intra- und Extravasalraum sowie an Zellmembranen aufgebaut wird.

Geschichtlicher Überblick: Anwendung hyperosmolarer Kochsalzlösungen

Nachdem Penfield bereits 1919 isotone Kochsalzlösung, 6% Gummi arabicum/2% Bikarbonat-Lösung, bzw. 6% Gummi arabicum/6% Dextrose bei Hunden im hämorrhagischen Schock angewendet hatte [88], berichtete Silber über den erfolgreichen Einsatz einer hyperosmolaren Kochsalzlösung zur Behandlung der Buerger-Krankheit (Thrombangitis obliterans) [104]. In seinen Untersuchungen beobachtete er bei 46 der 66 behandelten Patienten nach Infusion von initial 150 ml und anschließend 300 ml einer 5%igen NaCl-Lösung eine Befundbesserung, erkennbar an einem Nachlassen des Schmerzes, Anstieg der Temperatur in der betroffenen Extremität, Abheilung von Ulcera und Wiedereröffnung von obliterierten Gefäßen [104].

Erneutes Interesse fanden hyperosmolare Lösungen im Rahmen der primären Schocktherapie, nachdem De Felippe et al. 1980 über eine eindrucksvolle Effektivität von 7,5% Kochsalzlösung bei therapierefraktärem, hypovolämischem Schock berichtet hatten [22]. Aufgrund eines Versehens waren mehreren Patienten kleine Volumina hochosmolarer NaCl-Lösung i.v. infundiert worden, was zu überraschender Verbesserung von Makrohämodynamik und Nierenfunktion sowie bei einigen Patienten zur Restitutio geführt hatte. Tierexperimentelle Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe an Hunden mit hämorrhagisch induzierter Hypotension (MAP = 40 mm Hg für 30 min), die im selben Jahr veröffentlicht wurden, zeigten, daß die alleinige Infusion von 4 ml/kg einer 7,5%igen NaCl-Lösung (Osmolalität 2.400 mosm/kg) ohne zusätzliche Volumensubstitution unmittelbar sowohl den mittleren systemischen Druck als auch den Säure-Basen-Haushalt normalisierten und alle Tiere überlebten [115]. In der Kontrollgruppe, die dieselbe Menge isotoner Kochsalzlösung erhielt, verstarben dagegen alle Tiere.

Rocha e Silva und Mitarbeiter untersuchten daraufhin 1987 [97] die

Überlebensrate sowie die hämodynamischen und metabolischen Effekte nach Primärtherapie verschiedener hyperosmolarer Lösungen, die Natrium, Chlorid bzw. Nichtelektrolyte enthielten. Hierbei korrelierten die Natriumkonzentration im Plasma, nicht jedoch die Plasmaosmolalität mit der Überlebensrate, weshalb die Autoren den Schluß zogen, daß ein hoher Plasmanatriumspiegel für das Überleben entscheidend wäre [97]. Dies widersprach allerdings zwei Jahrzehnten zuvor erhobenen Befunden von Meßmer [76], der gezeigt hatte, daß das wirksame Prinzip hyperosmolarer Lösungen primär in ihrer Tonizität und nicht in der Anwesenheit von Na⁺-Ionen liegt. In tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten, bei denen durch Hämmorrhagie von 240 min bei 30 mm Hg mittlerem arteriellen Druck ein irreversibler Schock erzeugt wurde, hatte Meßmer demonstriert, daß Lösungen gleicher Osmolalität - 1.200 mosm/kg unabhängig von ihrem Natriumgehalt die Überlebensrate der Tiere erhöhen [76]. Als besonders effektiv erwies sich die hyperosmolar-hyperonkotische Lösung aus 20% Sorbit/10% Rheomacrodex (Dextran 40).

Nakayama et al. [84] benutzten als erste den Ausdruck *Small-volume Resuscitation* zur Beschreibung ihres tierexperimentellen Modells eines hämorrhagischen Schocks bei wachen Schafen, denen hyperosmolare Kochsalzlösung (7,5% NaCl; 2.400 mosm/kg) in einer Dosis, die 10% des Blutverlustes entsprach, zur primären Volumentherapie infundiert wurde. Sie stellten eine Normalisierung des Herzzeitvolumens und Anstieg des systemischen Blutdrucks unmittelbar nach Infusionsende fest. Zehn Minuten nach Infusionsende wurde ein Plasmavolumenzuwachs von 360 ml gemessen [84].

Im Rahmen der Small-volume Resuscitation haben sich hyperosmolare NaCl-Lösungen mit einer Konzentration von 7,2-7,5% etabliert. Dies ist auf zahlreiche tierexperimentelle und zwischenzeitlich auch klinische Befunde zurückzuführen (Übersicht bei [58]), welche Effektivität und Sicherheit der Bolusapplikation stark hyperosmolarer Kochsalzlösung allein oder in Kombination mit einem Kolloid belegen. Dagegen hat sich die Bolusgabe anderer Substanzen mit vergleichbarer Tonizität

als ineffektiv bzw. wegen ihrer hämodynamischen, renalen und metabolischen Nebeneffekte sogar als gefährlich erwiesen. Dies trifft für Harnstoff (schnelle Membranpermeation und damit kein osmotischer Gradient an Zellmembranen), Natriumbikarbonat (rapider Abfall des Blutdrucks bei schneller Gabe; Gefahr der metabolischen Alkalose), Glukose (Induktion einer ausgeprägten Hyperglykämie; cave: ältere Patienten, Schädelhirntrauma) und Mannit (provozierte Diurese und damit starker Wasser- und Elektrolytverlust) zu.

Veränderungen der regionalen Durchblutung durch Infusion hyperosmolarer Lösungen

Meßmer und Schmidt-Mende demonstrierten 1971 [80] anhand einer Studie an 62 Patienten, daß eine postoperativ eingetretene Darmatonie durch schnelle intravenöse Gabe von 1,5 ml/kg Rheomacrodex-Sorbit (Osmolalität 1.200 mosm/kg) erfolgreich behandelt werden konnte. Die Autoren führten dies auf die Verbesserung der eingeschränkten Darmdurchblutung zurück. Andere Untersuchungen derselben Forschergruppe mit dem Ziel, die Verminderung der intestinalen Durchblutung bei Hypotension aufzuheben, ergaben, daß die Infusion hyperosmolarer Lösungen eine signifikante Steigerung sowohl des Blutflusses der A. mesenterica superior als auch des Leberblutflusses bewirkte [76,77].

Bei Hunden im hämorrhagischen Schock (MAP = 40 mm Hg für 2 h) zeigte sich, daß die schnelle i.v.-Gabe eines kleinen Volumens (7,5 ml/kg innerhalb von 10 Minuten) hyperosmolarer Lösung mit einer Osmolalität von 1.200 mosm/kg die Mesenterialdurchblutung signifikant steigerte, wobei durch Gabe von hyperosmolar-hyperonkotischer Lösung (20% Sorbit/10% Rheomacrodex) ein besserer Effekt als durch hyperosmolares Kochsalz, Glukose, Mannit, Laevulose oder Sorbit allein erzielt wurde [80].

In einem normalerweise letalen Tiermodell eines hämorrhagischen Schocks bei Schweinen (Blutverlust innerhalb von 15 min: 46 ml/kg) beobachtete Maningas [64] nach Gabe von 7,5% NaCl/6% Dextran 70 (über 5 min) in einer Dosis von 11,5 ml/kg (entsprechend 25% des abgegebenen Blutvolu-

mens), daß das Herzzeitvolumen die Ausgangswerte erreichte und die Durchblutung von Herz, Niere, Leber, Dünndarm und Pankreas signifikant anstieg. Bei den Tieren der Kontrollgruppe konnte die Durchblutung durch Gabe isotoner Kochsalzlösung nicht gesteigert werden.

Unbeantwortet blieb in diesen Studien die Frage nach der quantitativen Verteilung der regionalen Durchblutung und auch nach der Bedeutung der hyperosmolaren Kochsalz- gegenüber der Kolloidkomponente für den erzielten mikrozirkulatorischen Effekt. Die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Untersuchungen am Modell einer hämorrhagisch induzierten Hypotension von 45 Minuten Dauer [55] als auch eines protrahierten traumatisch-hämorrhagischen Schocks (MAP = 40 mm Hg für 75 min) [56] beim Hund haben erstmals belegt – und zwar unter Anwendung einer validen und etablierten Methodik zur quantitativen Analyse des regionalen Blutflusses –, daß durch Primärtherapie mit 10% Dextran 60 in 7,2% NaCl-Lösung (4 ml/kg) innerhalb von nur 5 min eine völlige Normalisierung der regionalen Durchblutung in Herz, Niere und Splanchnikusgebiet erreicht werden kann. Trotz eines vergleichbaren Anstiegs von Herzzeitvolumen und systemischem Druck blieb die Durchblutung in Magenmukosa, Darm, Pankreas und Niere nach Small-volume Resuscitation durch 4 ml/kg Körpergewicht 7,2 Kochsalzlösung *ohne* Dextran-komponente reduziert.

Anwendung hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung

Bedeutung der Kolloidkomponente bei der Small-volume Resuscitation

Da der Kreislauffeffekt bei alleiniger Anwendung von hyperosmolarer Kochsalzlösung nur kurzzeitig anhält – ca. 30 min –, wird gleichzeitig ein hyperonkotisches Kolloid (6-10% Dextran 60/70; 6-20% Hydroxyäthylstärke 200.000) infundiert (hyperosmolar-hyperonkotische Infusionslösung) (vgl. [58]). Die Small-volume Resuscitation wird deshalb heute als Primärtherapie einer schweren Hypovolämie durch peripher-venöse Bolusinfusion (2-5 min.) von 4 ml/kg einer hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung definiert [58].

Kramer et al. [53] zeigten, daß im schweren hämorrhagischen Schock bei Schafen 200 ml - entsprechend ca. 4 ml/kg Körpergewicht - 7,5% NaCl/6% Dextran 70 ausreichten, um innerhalb von 2 min sowohl kardiovaskuläre (Herzzeitvolumen, systemischer Druck) als auch metabolische (Sauerstoffverbrauch) und funktionelle (Urinproduktion) Parameter vollständig zu normalisieren. Der Kreislauffeffekt nach Gabe einer identischen Menge isotoner Kochsalzlösung war vernachlässigbar gering. Verglichen mit isotoner Kochsalzlösung betrug das nach Small-volume Resuscitation mit hyperosmolar-hyperonkotischer Dextranlösung notwendige Volumen Ringerlaktat, das zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens substituiert werden mußte, 1/6 des in der Kontrollgruppe (0,9% NaCl) notwendigen Infusionsvolumens.

Erste Ergebnisse aus Untersuchungen an Patienten haben dies bestätigt: Der Flüssigkeitsbedarf nach Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalzlösung wird durch Zusatz von 6% Dextran 70 [68] als auch 6% Hydroxyäthylstärke 200.000/0,5 [9] signifikant reduziert. Halvorsen et al. [40] stellten eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Kochsalzkonzentration (0,9%, 3,8%, 7,5%, 10%) bzw. der Kolloidkomponente (0%, 6%, 12% Dextran 70) und dem erzielten Herzzeitvolumen nach hämorrhagischem Schock bei chronisch-instrumentierten Schafen auf.

Die Überlegenheit der hyperonkotischen Kolloidkomponente im Hinblick auf die Verlängerung des initial erzielten Kreislauffeffekts ist nicht ausschließlich auf Dextran beschränkt. Auch hyperosmolare Hydroxyäthylstärke-Präparationen sind im tierexperimentellen hypovolämischen Schock untersucht worden (vgl. [58]), und es ist gezeigt worden, daß sowohl Dextran als auch Hydroxyäthylstärke als Zusatz zur hyperosmolaren Kochsalzlösung der Kochsalzkomponente allein überlegen sind [90].

Spezifische pharmakologische Wirkungen

Die Daten aus den Untersuchungen von Frey et al. [32] am Modell der traumatisch-hämorrhagischen Hypotension beim Hund zeigten keinen Unterschied zwischen einer Small-volume Resuscitation mittels 7,2% NaCl/10% Dextran 60 und 7,2% NaCl/10% Hydroxyäthylstärke 200.000/0,6 und dem Effekt auf Herzzeitvolumen oder regionale Durchblutung in Niere, Dünndarm, Pankreas oder Leber. Lediglich das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) war nach hyperosmolarer Kochsalz-Hydroxyäthylstärke-Therapie gegenüber den mit hyperosmolarer Kochsalz-Dextran-Lösung behandelten Tieren erhöht.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben belegt, daß eine isovolämische Hämodilution mit 1 g/kg Körpergewicht Dextran 60 die Kapillarperfusion nach Ischämie signifikant zu verbessern und die Leukozyten-Endothel-Interaktion zu vermindern vermag [74]. Eine prophylaktisch durchgeführte Hämodilution (Hkt = 30%) mit 6% Hydroxyäthylstärke 200.000/0,62 erwies sich gegenüber 6% Dextran 60 hingegen als ineffektiv hinsichtlich der postischämisch auftretenden Akkumulation und Adhärenz von Leukozyten in mikrovaskulären Gefäßen bei Goldhamster [75].

Die Hypothese, daß Dextran 60 über einen spezifischen pharmakologischen Effekt im Sinne einer Hemmung der postischämischen Leukozytenadhärenz verfügt, wird durch neueste tierexperimentelle Befunde am Hamster unterstützt: Dextran führte in einer Dosis von 5 mg/kg, die keinen Effekt auf den Hämatokrit und damit auch nicht auf die Fluidität des Blutes hatte, zu einer verminderten Adhärenz von Leukozyten am Endothel postkapillärer Venolen nach Ischämie [106]. Unter den verschiedenen untersuchten Molekulargewichtsfractionen war diese Wirkung bei Dextran 60 am ausgeprägtesten. Die Bedeutung des spezifisch-pharmakologischen Effekts des Kolloidanteils im Hinblick auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion nach Hypovolämie und Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer Kochsalzlösung ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Schock und Multiorganversagen

Veränderungen des regionalen Blutflusses im hämorrhagischen Schock

Bei einem akuten Blutverlust werden intrinsische Kompensationsmechanismen aktiviert, die in erster Linie darauf abzielen die Auswirkungen des Blutverlustes auf das globale Sauerstoffangebot zu minimieren [87]. Eine Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens, der Abfall des arteriellen Blutdrucks und traumabedingte Schmerzen induzieren eine neuroendokrine Streßantwort [16]. Sie ist durch die Erhöhung des Sympathikotonus und die Aufhebung der parasympathischen Dämpfung der Barorezeptoren charakterisiert, und wird über eine gesteigerte Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin vermittelt. Im Vordergrund stehen neben der Steigerung der myokardialen Kontraktilität eine Erhöhung des Vasotonus. Die arterielläre Konstriktion ist jedoch in den verschiedenen Organen unterschiedlich stark ausgeprägt, was schließlich eine Umverteilung des Blutflusses zur Folge hat.

Die endokrine Streßantwort auf einen akuten Blutverlust besteht in der Freisetzung von ACTH, Kortisol, Glukagon, Vasopressin und Wachstumshormon, außerdem wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert mit der Freisetzung von Angiotensin II [87]. Neben den metabolischen Effekten der endokrinen Streßantwort haben die freigesetzten Hormone vor allem modulierende Wirkungen auf die neurogene Streßantwort. Die primären Effekte der endokrinen Streßantwort sind Retention von Wasser und Na^+ , Bereitstellung von Substrat für Gehirn und Herz sowie Verstärkung der sympathoadrenergen Effekte auf den Vasotonus und damit Akzentuierung der Umverteilung des Blutflusses [20].

Während die zentrale sympathikoadrenerge Vasokonstriktion den zerebralen und den koronaren Blutfluß nicht beeinträchtigt, da in diesem Stromgebiet die Arteriolen dilatieren (Autoregulation), kommt es in den Nieren, der Haut, der Muskulatur und besonders im GI-Trakt zur Reduktion der nutritiven Perfusion [79]. Im Splanchnikusgebiet besteht die höchste Dichte an α -Rezeptoren, wobei die sympathischen Nerven-

fasern hauptsächlich im Bereich der Mesenterialarterien und innerhalb der Darmwand lokalisiert sind [103]. Die Gefäße innerhalb der Mukosavilli haben hingegen keine glatten Muskelzellen. Die neuroendokrine Streßantwort auf einen akuten Blutverlust bewirkt eine Umverteilung des Blutflusses zugunsten von Gehirn und Herz, wobei die Splanchnikusregion aufgrund der Dichte an α -Rezeptoren und wegen der hohen Sensitivität gegenüber den Vasopressoren Angiotensin II und Vasopressin überproportional stark von dieser Umverteilung betroffen ist [34,39].

Funktionelle und anatomische Besonderheiten der Darmperfusion

Der venöse Rückfluß aus den Mesenterialgefäßen erfolgt über die Portalvene in die Leber. Unter Schockbedingungen kann der Portalvenendruck ansteigen und damit die Perfusion des GI-Trakts beeinträchtigt werden. Die Regulation des Blutflusses innerhalb der Darmwand unterliegt komplexen Regelkreisen, die durch lokale Konzentration von Sauerstoff und Metaboliten, freigesetzte Peptidhormone (vasoaktive intestinale Peptide), sowie zirkulierende und lokal freigesetzte vasoaktive Substanzen (NO, Prostazyklin) gesteuert sind [39]. Im hypovolämischen Schock kommt es zur überproportional starken Perfusionsminderung im Bereich der Darmmukosa [101].

Innerhalb des Darmes hat die Mukosa den höchsten Bedarf an Sauerstoff, und unter Normalbedingungen entfallen auf sie etwa 80-85% der Gesamtdurchblutung des Darms. Die hohe Stoffwechselaktivität prädisponiert jedoch die Mukosa für eine hypoxische Schädigung bei reduzierter Splanchnikusperfusion [79]. Die anatomische Anordnung der Mikrogefäße in den Villi verstärkt die Hypoxiegefahr der in den Villusspitzen gelegenen Mukosazellen. Innerhalb des Villus durchzieht die Arteriole die Zotte zentral von der Basis zur Spitze und teilt sich dort in die nutritiven Kapillaren. Zwischen der Arteriole und den parallel verlaufenden Venolen besteht nur ein geringer Abstand. Dies ermöglicht an der Villusbasis die direkte Diffusion von Sauerstoff von der Arteriole in die Venole, mit der Folge, daß es zu einem funktionellen Sauerstoffshunt an der Villusbasis

kommt (*countercurrent exchange mechanism*).

Das Ausmaß des Sauerstoffshunts an der Villusbasis ist im wesentlichen von der Sauerstoffpartialdruckdifferenz zwischen der Arteriole und der Venole abhängig und deshalb bei reduziertem Blutfluß und/oder erhöhter Sauerstoffextraktion am größten [46]. Die Mukosa an der Villusspitze ist deshalb besonders hypoxiegefährdet. Tatsächlich sind die charakteristischen histologischen Veränderungen einer hypoxischen Mukosaschädigung initial an den Villusspitzen sichtbar und breiten sich erst nach länger bestehender Hypoxie zur Villusbasis hin aus. Bei Hypoperfusion kommt es bereits vor Eintritt morphologischer Schäden zur Steigerung der Durchlässigkeit der Mukosa für Makromoleküle.

Bedeutung des Gastrointestinaltrakts bei der Entstehung des Multiorganversagens

Das physiologische Zusammenspiel von Mukusproduktion, propulsiver Darmperistaltik, ausgewogener Darmflora, Immunsystem und intaktem Mukosaepithelverbandes wird konzeptionell als Mukosabarriere bezeichnet. Bei Hypoperfusion des GI-Trakts sind alle Komponenten der Mukosabarriere beeinträchtigt [8]. Die Darmmukosa stellt die wichtigste Barriere für die im Darmlumen befindlichen Bakterien und Toxine dar. Bei einer Störung der Mukosa-Integrität kann es zur Translokation von Bakterien und Toxinen in die portale oder die systemische Zirku-

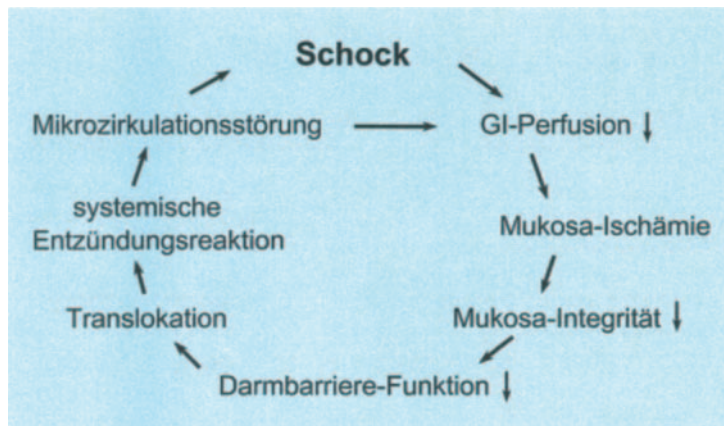


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Konsequenzen einer gastrointestinalen Minderperfusion im Schock

lation kommen [3] (Abb. 1). Die Translokation von Bakterien oder Endotoxin aus dem Darmlumen führt nur dann zur systemischen Bakteriemie oder Endotoxinämie, wenn die Clearancekapazität der lokalen Immunabwehr (Darmwand, Peritonealhöhle, Leber) überfordert ist. In jedem Fall aber bewirken translozierte Bakterien und Bakterienbestandteile eine Aktivierung von Makrophagen und polymorphkernigen Neutrophilen mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine.

Innerhalb des GI-Trakts kann es zur wiederholten Exposition von Makrophagen gegenüber Bakterien und Toxinen kommen, ohne daß die klinischen Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion evident sind. Der GI-Trakt kann in dieser Phase für Leukozyten ein Ort des Primings sein [8]. Beim Vollbild der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) kommt es zu einer inhomogenen Verteilung der Kapillarperfusion, Anhaften von aktivierten Leukozyten am Endothel, Abnahme der funktionellen Kapillardichte und fokalen Ischämie [33,85].

Eine generalisierte Mikrozirkulationsstörung als Folge einer systemischen Entzündungsreaktion verstärkt die primäre Hypoperfusion (Abb.1). Die Störungen der mikrovaskulären Perfusion im GI-Trakt potenzieren die Effekte auf Mukosaperfusion und Barrierefunktion. Eine bakterielle Translokation ist im hämorrhagischen Schock [4], bei Verbrennungen [1,110] und nach totaler parenteraler Ernährung nachgewiesen worden. Das Konzept, daß translozierte Bakterien oder Bakterien-

toxine eine systemische Entzündungsreaktion initiieren oder unterhalten und damit die Entstehung von Organdysfunktionen bis hin zum multiplen Organversagen bewirken, ist nicht neu [29]. In das Blickfeld des Interesses ist dieses Konzept geraten, nachdem die Mehrzahl der Patienten, die nach einem hämorrhagischen Schock ein Multiorganversagen entwickeln, eine persistierende systemische Entzündungsreaktion haben, ohne Nachweis eines entzündlichen Fokus [8].

Der Verdacht, daß bei Traumapatienten auch nach Volumentherapie eine persistierende Ischämie der Splanchnikusorgane besteht, die durch konventionelle Kreislaufparameter nicht angezeigt wird, bestätigte eine kürzlich publizierte randomisierte Studie [43]. In einer Gruppe wurde die Therapie entsprechend der Oxygenierungsparameter ($\text{DO}_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$ und $\text{VO}_2 > 150 \text{ ml/min/m}^2$) optimiert, in der anderen Gruppe galt ein intramukosaler pH-Wert von über 7,3 als Therapieziel. Von den Patienten, die innerhalb der ersten 24 h nach dem Trauma einen pHi von über 7,30 hatten, verstarben 6,8% an multiplen Organversagen und bei den Patienten, bei denen es nicht gelang, den Zielwert des pHi von 7,3 innerhalb der ersten 24 h zu erreichen, verstarben 53,9%. Bei Analyse der konventionellen Kreislaufparameter (DO_2 , VO_2 , Laktatkonzentration im Blut) ergaben sich keine Hinweise hinsichtlich des Letalitätsrisikos [43].

Hyperosmolare Lösungen zur Verbesserung der gastrointestinalen Perfusion

Die initiale Volumentherapie beim hämorrhagischen Schock mit hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen bewirkt eine rasche Verbesserung der makro-hämodynamischen Parameter [53, 58,84] und sofortige Wiederherstellung der nutritiven Organperfusion [55, 59]. Der rasche Wirkungseintritt hyperosmolar-hyperonkotischer Lösungen, und der ausgeprägte Volumeneffekt reduzieren die Dauer einer Minderperfusion und erhöhen innerhalb kurzer Zeit die kardiale Vorlast. Über den Volumeneffekt der hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen hinaus ist aber besonders deren Wirkung auf die Mikrozyklulation von Interesse [98].

In einem experimentellen Modell des hämorrhagischen Schocks wurden die Effekte einer 7,5%igen NaCl/6% Dextran Lösung auf die Mesenterialgefäße mittels in-vivo Mikroskopie analysiert. Bereits 20 min nach Gabe der hyperosmolaren Lösung (1/7 des entzogenen Blutvolumens) hatten die A1-Arteriolen wieder ihre Ausgangsdurchmesser erreicht [98].

Die Analyse des intestinalen Blutflusses der Mukosa anhand eines Laser-Doppler-Flußsensors, nachdem eine Volumentherapie bis zum Wiederanstieg des Herzzeitvolumens auf Werte vor hämorrhagischem Schock mit verschiedenen Infusionslösungen durchgeführt worden war, ergab eine Verbesserung des Mukosablutflusses nach hyperosmolarer Kochsalzlösung (7,5% NaCl) im Vergleich zu isotonen Infusionslösungen [23]. Eine Verbesserung der gastrointestinalen Perfusion durch hyperosmolare Lösungen ist darüber hinaus seit vielen Jahren bekannt [80].

Die Frage, ob die initiale Volumentherapie mit hyperosmolar-hyperonkotischen Lösungen neben einer Verbesserung der Perfusion auch die funktionellen Konsequenzen einer persistierenden gastrointestinalen Minderperfusion verhindern kann, wurde in experimentellen Studien untersucht. Bei Nagetieren wurde entsprechend eines modifizierten Wigger's Modells ein hämorrhagischer Schock induziert (systemischer Blutdruck 30-50 mm Hg für 30 Minuten) [94]. Danach wurden die Tiere in drei Behandlungsgruppen aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt das entzogene Blut zurückinfundiert, die zweite Gruppe erhielt 3%ige NaCl und die Hälfte des entzogenen Blutvolumens (1/2 BV) infundiert (Verhältnis 1 : 1), und die dritte Gruppe erhielt 7,5% NaCl + 1/2 BV infundiert. In der Gruppe, der das entzogene Blut zurückinfundiert wurde, kam es signifikant häufiger zu bakteriellen Translokationen als in den beiden Gruppen, die eine hyperosmolare Lösung erhalten hatten. In der Mehrzahl der Fälle (61%) waren die Bakterien in den mesenterialen Lymphknoten nachzuweisen [94]. Diese Untersuchung zeigt, daß die sofortige Wiederherstellung der gastrointestinalen Perfusion durch hyperosmolare Lösungen beim Nagetier die Inzidenz einer bakteriellen Translokation nach hämorrhagischen Schock reduzieren kann.

Darüber hinaus ist daraus abzuleiten, daß die bakterielle Translokation offensichtlich während der Therapiephase auftritt, und nicht notwendigerweise bereits während des hämorrhagischen Schocks. Auf den Patienten übertragen bedeutet dies, daß bei der initialen Volumengabe eine Therapieoption besteht, mit der die Gefahr einer bakteriellen Translokation aus dem Darmlumen reduziert werden kann. Eine solche Therapieoption sollte auch die Inzidenz des multiplen Organversagens und schließlich den Outcome der Traumapatienten positiv beeinflussen.

Spezifische Wirkmechanismen der Small-volume Resuscitation

Im Gegensatz zur konventionellen Volumentherapie berücksichtigt das Konzept der Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer bzw. hyperosmolar-hyperonkotischer Lösung in besonderem Maße die schockspezifischen Veränderungen auf mikrozirkulatorischer und zellulärer Ebene. Der unmittelbar auftretende und ausgeprägte Kreislauffekt nach Small-volume Resuscitation basiert auf einer schlagartigen Erhöhung der Plasmaosmolalität, wodurch ein osmotischer Gradient zwischen Intra- und Extravasalraum sowie an Zellmembranen aufgebaut wird [65,69]. Deshalb ist die schnelle intravenöse Infusion, d.h. Gabe innerhalb von 2-5 min, entscheidend.

Mobilisierung körpereigener (endogener) Flüssigkeit

Die i.v.-Infusion von isotoner Kochsalzlösung hat einen Anstieg des Extrazellulärvolumens zur Folge, wobei die Osmolalität unverändert bleibt. Anders dagegen verhält es sich mit der Bolusinfusion stark hyperosmolarer Kochsalzlösung: In Tabelle 1 sind die Effekte auf Volumen und Osmolalität im Extra- und Intrazellulärraum durch Infusion von 250 ml einer 7,2% NaCl-Lösung beim Erwachsenen unter Normovolämie aufgeführt (vgl. [38]). Als Folge der Gabe von 570 mosm osmotisch wirksamer Teilchen erhöht sich die Osmolalität im Extrazellulärraum auf 5.070 mosm, woraus sich bei einem Gesamtfüssigkeitsvolumen von nunmehr 15,25 l eine Osmolalität von 332,46 mosm/kg errechnet.

Innerhalb kürzester Zeit kommt es zu einem neuen osmotischen Gleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellulärraum, in dessen Folge sich ein Flüssigkeitsvolumen von ca. 1 Liter aus dem Intrazellulärraum in den Extrazellulärraum verlagert [58]. Theoretisch würde sich zu diesem Zeitpunkt eine Osmolalität von 312 mosm/kg ergeben. Demgegenüber werden bei Hämorrhagie und Trauma mit anschließender Small-volume Resuscitation wesentlich höhere Werte für die Osmolalität im Plasma gefunden. Dies ist einerseits auf die Tatsache zurückzuführen, daß während der Schockphase osmotisch wirksame Substanzen (Laktat, Ketosäuren) gebildet werden, zum anderen auf das eingeschränkte Verteilungsvolumen für die infundierten Kochsalzmoleküle infolge Verringerung des Blutvolumens. Auf diese Vorgänge wurde bereits in früheren Publikationen hingewiesen [55]. Es folgt, daß der Anstieg des Plasmavolumens nach Infusion von 7,2% Kochsalzlösung bei 10,7 ml/kg (= 750 ml beim Erwachsenen) liegt und zu einer Restitution des Blutvolumens auf knapp 80% des Ausgangswerts vor Hypotension führt. Der Volumeneffekt kann durch gleichzeitige Gabe des hyperonkotischen Dextrans (7,2% NaCl/10% Dextran 60) weiter gesteigert werden, so daß rein rechnerisch ein Anstieg des Plasmavolumens um 12,3 ml/kg (= 860 ml beim Erwachsenen) resultiert [55].

Smith et al. demonstrierten in einem Modell des hämorrhagischen Schocks bei wachen Schafen, daß das Plasmavolumen – gemessen mittels

Evans blue-Technik – nach Infusion von 4 ml/kg hyperosmolarer Lösungen mit einer Osmolalität von 2.400 mosm/kg (NaCl, NaCl/Natriumazetat, bzw. NaCl/6% Dextran 70) um 10-12 ml/kg anstieg [105]. Obwohl diese Reaktion von der Art der Infusionslösung unabhängig zu sein schien, stellten die Autoren fest, daß die Dextran 70-haltige Kochsalzlösung den initial erzielten Plasmavolumenzuwachs am längsten aufrechterhielt.

Auf der Grundlage ihrer klinischen Erfahrungen auf dem Gebiet der Small-volume Resuscitation schätzen Vassar und Holcroft [114] den Plasmavolumenzuwachs nach Bolusinfusion von 250 ml 7,5% NaCl/6% Dextran 70 bei einem 70 kg schweren Patienten mit einem Blutverlust von 2 Litern auf zumindest 700 ml. Um einen ähnlichen Anstieg des Plasmavolumens mit Ringer-Lösung zu erzielen, müßten ca. 2,8 Liter infundiert werden [114]. Anhand von Messungen der Plasmadichte mit Hilfe der Biegeschwinger-Methode bei polytraumatisierten Patienten (n = 25), die präklinisch mit 250 ml 7,2% NaCl/10% Hydroxyäthylstärke 200.000 /0,5 behandelt wurden, beziffern Kröll et al. [61] den Plasmavolumenanstieg sogar auf 24,2 ml/kg, d.h. insgesamt 1.750 ml.

Die Mobilisierung endogener Flüssigkeit scheint primär drei Organe zu betreffen: die Skelettmuskulatur (deren Anteil an der Gesamtkörpermasse 40 - 50% beträgt), die Lunge und das Gefäßendothel. Studien am Skelettmuskel von Ratten haben gezeigt, daß es nach hämorrhagischem Schock und Volumetherapie mit 0,4 ml 7,5% NaCl zu

einem Flüssigkeitsaustausch im Bereich der Zellmembran kommt, die zu einer Normalisierung von Zellvolumen und intrazellulärer Natrium- und Chloridkonzentration führt [83].

Mittels Dichtemessung wurden die Flüssigkeitsverschiebungen in der Lunge nach Infusion von 1,3 ml 7,5% NaCl in die V. jugularis von Kaninchen bestimmt. Bereits bei der ersten Passage der hyperosmolaren Lösung durch den Pulmonalkreislauf wurde ein Nettovolumen von 0,64 ml und nach weiteren 20 Sekunden 0,53 ml aus dem Lungengewebe mobilisiert.

Diese Befunde könnten – zusammen mit der schnellen Mobilisierung von Flüssigkeit aus dem direkt angrenzenden Gefäßendothel – das Ausmaß der Volumenmobilisation nach Bolusinfusion hyperosmolarer NaCl-Lösung in Höhe von ca. 1/7 des Blutvolumens (10,7 ml/kg) erklären [55].

Berechnungen des erzielten Plasmavolumenzuwachses nach Primärtherapie einer traumatisch-hämorrhagischen Hypotension mit 4 ml/kg 7,2% NaCl gegenüber einer alternativen Flüssigkeitstherapie mit dem mehr als 8fachen Volumen isotoner Kochsalzlösung zeigen, daß der Anstieg des Plasmavolumens nach 5 Minuten immerhin die Hälfte des Werts nach „konventioneller“ Therapie beträgt [58]. Berücksichtigt werden muß allerdings die Tatsache, daß ein derart hohes Volumen isotoner Lösung (beim Erwachsenen entsprechend 1.300 ml in einer Minute!) in der Praxis nicht innerhalb so kurzer Zeit infundiert werden kann.

Tabelle 1

Effekt auf Volumen und Osmolalität im Extra- und Intrazellulärraum nach Infusion von 250 ml einer 7,2% NaCl-Lösung beim Erwachsenen unter Normovolämie

	Extrazellulär			Intrazellulär			Gesamtkörperwasser		
	Volumen (Liter)	Konzentr. (mosm/kg)	Gesamt mosm	Volumen (Liter)	Konzentr. (mosm/kg)	Gesamt mosm	Volumen (Liter)	Konzentr. (mosm/kg)	Gesamt mosm
Initial	15	300	4.500	25	300	7.500	40	300	12.000
Zugeführte NaCl-Lösung	0,25	2.275	570	0	0	0	0,25	2.275	570
Unmittelb. Effekt	15,25	332,46	5.070	25	300	7.500	40,25	Ø Gleichgew.	12.570
Nach Einstellung eines osm. Gleichgew.	16,23	312,30	5.070	24,02	312,30	7.500	40,25	312,30	12.570

Normalisierung des Endothelzellvolumens

Bereits eine geringe Einschränkung des Kapillardurchmessers z.B. um 10% auf einer Länge von 4 μm erhöht den Fließwiderstand um mehr als 50% [70]. Die Hauptursache für den unmittelbaren und ausgeprägten Kreislauffeffekt hyperosmolarer Lösungen wird im raschen Einstrom von Flüssigkeit aus dem Gefäßendothel und dem Interstitium in den Intravasalraum und dem damit verbundenen Anstieg des Plasmavolumens gesehen [59,69,70,78]. Diese endogene Flüssigkeitsmobilisation nach Small-volume Resuscitation ist von Mazzoni und Mitarbeitern an einem Computermodell berechnet und durch tierexperimentelle Untersuchungen an Kaninchen validiert worden [69]. Der Kreislauffeffekt tritt demnach innerhalb von Sekunden nach Beginn der Bolusinfusion ein und führt innerhalb einer Minute zu einer Restitution des zirkulierenden Volumens bei Vorliegen eines Blutverlustes von 20% [69].

Die prompte Flüssigkeitsmobilisation aus dem Gefäßendothel führt darüber hinaus zur Normalisierung des Endothelzellvolumens, das durch Flüssigkeitseinstrom im Schock erhöht ist [69,70,83], und verringert damit den hydraulischen Widerstand [69,70] (Abb. 2). Der benefizielle Effekt hyperosmolarer Lösungen ist umso ausgeprägter, je größer das Endothelzellödem ist, da dann der osmotische Gradient zwischen Plasma und Endothelzelle am stärksten zum Tragen kommt [69].

Die Abnahme des Endothelzellvolumens nach Small-volume Resuscitation beträgt ca. 20%, wie Mazzoni et al. [72] unter Zugrundelegung der kurzzeitig am Ende der Bolusinfusion von 7,5% NaCl-Lösung erreichten Plasmaosmolalität (460 mosm/kg [69]) an Endothelzellmonokulturen nachwiesen. Mittels P-31 Nuklear-Magnetresonanz-(NMR)-Technik wurde in vivo an C6 Gliomzellen eine Volumenabnahme um 33% nach Erhöhung der extrazellulären Osmolalität von 320 auf 480 mosm/kg gemessen [63]. Gleichzeitig kommt es dabei zu einem im Verhältnis zur Abnahme des Zellvolumens überproportionalen Anstieg des pH-Wertes und der ATP-Konzentration innerhalb der Zelle. Unter dem Gesichtspunkt, daß

Zellen ihren pH-Wert über das Zellvolumen regulieren, könnte eine Manipulation des intrazellulären pH-Wertes mittels Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer Lösung einen pathophysiologisch begründeten Therapieansatz im Schock repräsentieren [71].

Weitere spezifische Wirkmechanismen

Neben der Mobilisierung körpereigener (endogener) Flüssigkeit, die zu einem überproportionalen Anstieg des Intravasalvolumens führt, werden folgende Mechanismen für die Kreislauffeffekte nach Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer Kochsalzlösung verantwortlich gemacht [58]: periphere Gefäßdilataion, Hämodilution mit Verbesserung der Blutfluidität, Wiederherstellung bzw. Steigerung der physiologischen Vasomotion (Mikroangiodynamik), Reduktion der postischämischen Leukozytenadhärenz am Endothel postkapillärer Venolen. Kontrovers diskutiert wird die Frage des direkten Einflusses hyperosmolarer Lösungen auf die Kontraktilität des Herzmuskels (siehe unten).

Der Effekt der Bolusgabe hyperosmolarer Lösungen auf die im Schock gestörte rhythmische Kontraktion und Dilatation der präkapillären Arteriolen, die sog. spontane arterioläre Vasomotion, ist bisher nur von wenigen For-

scherguppen untersucht worden [35, 78,111]. Gazitúa et al. [35] stellten bereits früh fest, daß Veränderungen in der Osmolalität des Blutes passiv die Vasomotion beeinflussen könnten, und zwar sowohl durch Veränderungen des Wasseranteils der Gefäßwand und des extravaskulären Drucks, als auch aktiv durch Veränderungen der intrazellulären Ionenkonzentration nach osmotisch induzierter Abnahme des intrazellulären Wassergehalts bzw. der Freisetzung vasoaktiver Substanzen.

Torres Filho untersuchten den Effekt von 7,5% NaCl-Lösung auf die Mikrozirkulation bei Ratten [111]: Im Gegensatz zu normovolämischen Bedingungen wurde durch hyperosmolare Kochsalzlösung bei hämorrhagisch induzierter Hypotension eine Zunahme der Amplitude der Vasomotion in Mesenterialgefäßen induziert. Die quantitative Analyse der Vasomotion ist allerdings technisch schwierig und Einflüssen wie u.a. der Narkose unterworfen.

Mit Hilfe intravitalmikroskopischer Verfahren und der Laser-Doppler-Flußmessung ist eine Unterscheidung zwischen den schnellen, α -Wellen ($f = 10\text{-}20$ Zyklen/min) und den langsamen β -Wellen ($f = 1\text{-}3$ Zyklen/min) nunmehr möglich [100], und damit eine weitergehende Aussage über den Einfluß der Small-volume Resuscitation auf die Vasomotion denkbar. Ferner ist der Beitrag einer nicht nur lokal in-

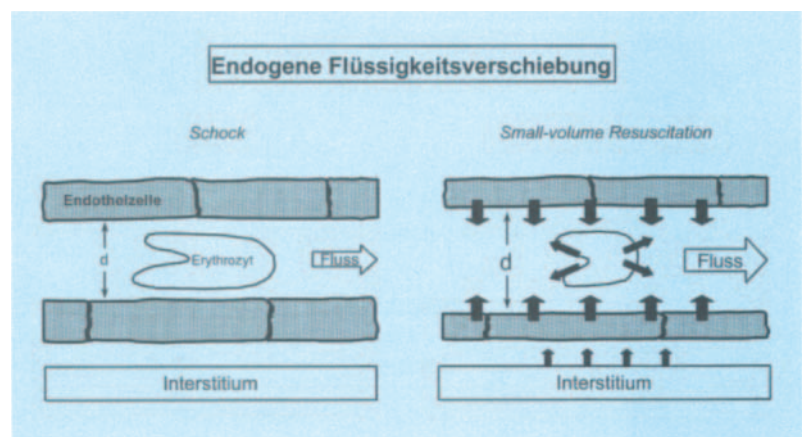


Abb. 2 ▲ Der prompte Kreislauffeffekt nach Small-volume Resuscitation ist auf den kurzfristig erzeugten osmotischen Gradienten an Zellmembranen mit Mobilisierung von endogener Flüssigkeit, präferentiell aus dem durch Schock und Hypoxie geschwollenen Gefäßendothel, zurückzuführen. In der Folge kommt es zu einer Zunahme des Gefäßdurchmessers, Abnahme des hydraulischen Fließwiderstandes vor allem in postkapillären Venolen, und Restitution der mikrovaskulären Perfusion

duzierten, sondern auch zentralen Modulation der Vasomotion, wie von Schechner und Braverman [99] berichtet, unter Infusion hyperosmolarer Lösungen vorstellbar, aber wissenschaftlich noch nicht untersucht.

Herzfunktion während Small-volume Resuscitation

Am Myokard induziert die akute Hyperosmolarität komplexe Veränderungen des intrazellulären Ionenmilieus, der Muskelmechanik und der kontraktiven Funktion [121]. Basierend auf Befunden an Herzmuskelpräparaten, die bei Anstieg der extrazellulären Osmolarität eine Zunahme der myokardialen Kraftentwicklung zeigten [2,51,62,124], wurde daher als weiterer Wirkmechanismus der Small-volume Resuscitation ein direkter, positiv inotroper Effekt postuliert [50,118]. Hierbei ist allerdings zu bedenken, daß die inotrope Wirkung hyperosmolarer Lösungen durch den basalen Inotropiezustand des Myokards modifiziert wird. Hyperosmolare Lösungen haben den Untersuchungen von Wildenthal et al. zufolge keine positiv inotrope Wirkung, wenn die Kontraktilität von Papillarmuskeln durch Ca^{2+} -Zugabe bereits maximal gesteigert ist [123].

Zum anderen unterscheidet sich die inotrope Wirkung hyperosmolarer ionischer NaCl-Lösung von der nicht-ionischer Lösungen [12,19]. An Hundeherzen in situ wirkte die identische akute Hyperosmolarität (bis 330 mosmol/kg) negativ inotrop, wenn sie durch ionische NaCl-Lösung bedingt war, aber positiv inotrop, wenn nicht-ionische Glukose-Lösung verwendet wurde [19].

Small-volume Resuscitation und myokardiale Kontraktilität

Aus Studien zur inotropen Wirkung hyperosmolarer NaCl-Lösungen am intakten Organismus liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor. Goertz et al. untersuchten bisher als einzigen inotropen Effekt einer bei Small-volume Resuscitation angewendeten hyperosmolaren Kochsalz-Hydroxyäthylstärke-Lösung an Patienten - allerdings unter hämodynamischen Normalbedingungen [37]: 7,2% NaCl/6% HES (4 ml/kg, 1 ml/kg min⁻¹) bewirkte

im Vergleich zu HES alleine keine positiv inotrope Stimulation.

Im Gegensatz dazu berichteten Crystal et al., daß die kontinuierliche intrakoronare Infusion von 5% und 7,5% NaCl-Lösung (berechnete Osmolarität 361 bzw. 378 mosmol/kg) bei Hunden eine dosisabhängige, positiv inotrope Wirkung hatte [21]. In Einklang mit diesen Befunden fanden Kien et al. nach Bolusapplikation von 7,5% NaCl-Lösung (3 ml/kg) bei Hunden eine Zunahme der Kontraktilität sowie einen passageren Abfall des Blutdrucks [49].

Im hämorrhagischen Schock wurde die Wirkung hyperosmolarer NaCl-Lösung (4 bzw. 5 ml/kg, 7,5%) auf die Herzfunktion von Mathru et al. und Kien et al. untersucht [50,66]: Beide Arbeitsgruppen beschrieben eine Zunahme der myokardialen Kontraktilität. Mathru et al. konnten allerdings die Frage, ob Small-volume Resuscitation eine unmittelbar einsetzende inotrope Wirkung hat, nicht klären, da erste Messungen erst 30 Minuten nach Therapiebeginn erfolgten [66]. Kien et al. verwendeten einen Kontraktilitätsindex, der im Schock und nach Volumentherapie zur Quantifizierung von Kontraktilitätsänderungen ungeeignet ist, da dysproportionale geometrische Veränderungen des Ventrikels nicht berücksichtigt werden [50]. Unsere Arbeitsgruppe hat eine mögliche inotrope Wirkung der Small-volume Resuscitation mit hyperosmolar-hyperonkotischer 7,2% NaCl/10% Dextran 60-Lösung (HSDex) an anästhesierten Schweinen im schweren hämorrhagischen Schock untersucht [119]. Da im Schock Änderungen der Geometrie des Herzens, der Myokarddurchblutung, der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie die Aktivierung neuro-humoraler Reflexe die Interpretation von Änderungen herkömmlicher Inotropieindices erschweren [48], wurde zur Messung der Kontraktilität die Steigung der linksventrikulären endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR), die sog. endsystolische Elastance (Ees) verwendet [108,122]. Die ESPVR wird von allen derzeit gebräuchlichen Inotropie-Indices am wenigsten von Veränderungen der ventrikulären Vor- und Nachlast beeinflusst und zeigt gleichzeitig Änderungen der myokardialen Kontraktilität adäquat an [48].

Die Abbildung 3 zeigt ein repräsentatives Beispiel der ESPVR unter Ausgangsbedingungen, im Schock und nach Small-volume Resuscitation: Im hämorrhagischen Schock stieg die endsystolische Elastance an, d.h. Schock per se hatte eine positiv inotrope Wirkung, die als Ausdruck der sympathoadrenergen Stimulation und Freisetzung von Katecholaminen zu werten ist. 5 min nach Small-volume Resuscitation war die Osmolarität auf 330 mosmol/kg H₂O angestiegen, die endsystolische Elastance blieb aber gegenüber Schockwerten nahezu unverändert: ein direkt positiv inotroper Effekt ist damit als Wirkmechanismus der Small-volume Resuscitation weitgehend ausgeschlossen. Widersprüche zu vorherigen Studien [50,66] lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, daß hyperosmolare Lösungen zwar prinzipiell die Kontraktilität steigern können, eine positiv inotrope Wirkung im hämorrhagischen Schock - bei Katecholamin-induzierter, bereits maximaler inotroper Stimulation - jedoch ausbleibt [123]. Hauptwirkmechanismus der initialen Kreislaufstabilisierung nach Small-volume Resuscitation bleibt die schlagartige Expansion des Plasmavolumens: Obwohl in unserer Studie nur 10% des Blutverlustes durch HSDex ersetzt wurden, stieg die linksventrikuläre Vorlast stärker und dauerhafter an, als nach Infusion des achtfach höheren Volumens isotoner NaCl-Lösung [119].

Small-volume Resuscitation und Myokarddurchblutung

Die Interpretation von Veränderungen der Myokarddurchblutung nach Small-volume Resuscitation wird durch unterschiedliche Schockmodelle erschwert: Im Schock wurden in Abhängigkeit von Dauer und Schweregrad der Hypotension verminderte [50,90,96], unveränderte [64] oder sogar gestiegene Blutflußwerte gemessen [55,56]. Übereinstimmend zeigten jedoch alle Studien, daß Small-volume Resuscitation die Myokarddurchblutung innerhalb von nur 10 Minuten entweder normalisierte [50,96] oder sogar über Ausgangswerte steigerte [56,90].

Als Wirkmechanismus bei der Verbesserung der Myokarddurchblutung wurde neben Anstiegen des Perfusionsdruckes und des myokardialen O₂-Be-

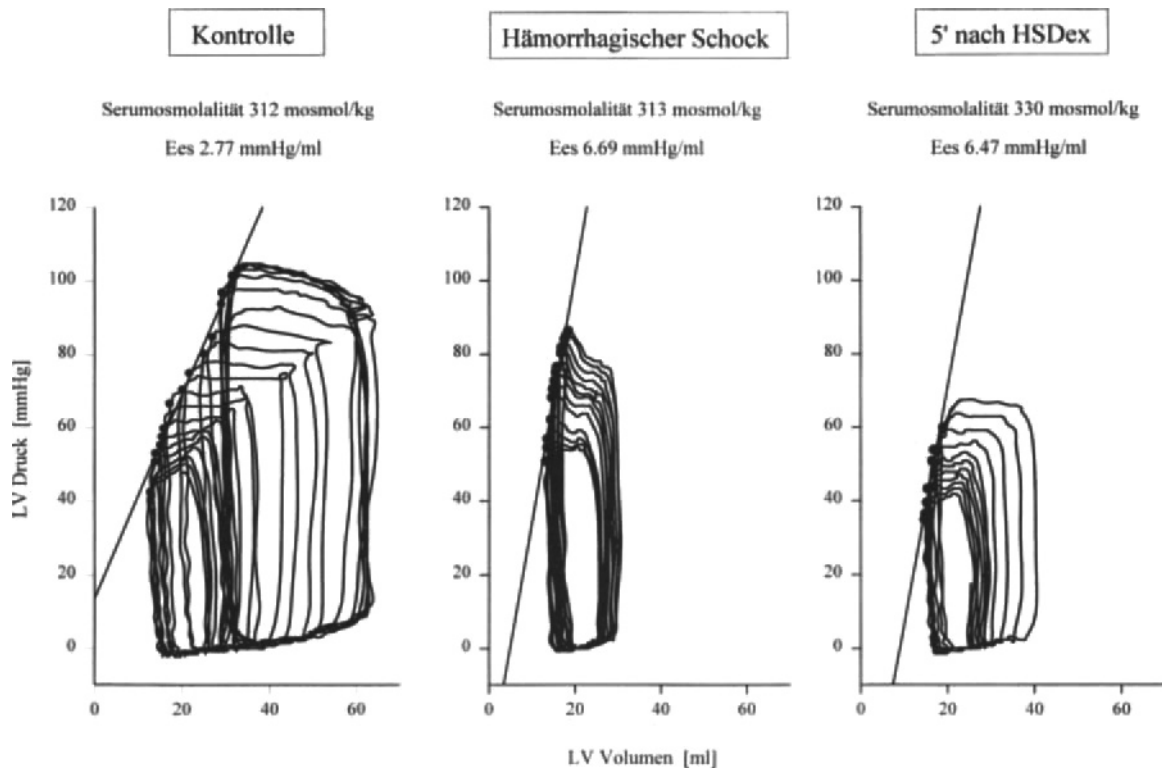


Abb. 3 ▲ Linksventrikuläre Druck-Volumen-Diagramme unter Ausgangsbedingungen (Kontrolle), im hämorrhagischen Schock (Hämorrhagischer Schock) und 5 min nach Infusion von 7,2% NaCl/10% Dextran 60 (5' nach HSDex, 10% des Blutverlustes). Das linksventrikuläre Volumen wurde kontinuierlich mittels Conductance-Katheter gemessen (vgl. [6]), der linksventrikuläre Druck mittels Tipmanometer. Ees, endsystolische Elastance = Steigung der linearen endsystolischen Druck-Volumen Beziehung (vgl. [119])

darfs die direkt vasodilatierende Wirkung hyperosmolarer NaCl-Lösung diskutiert [21,36]. Vacca et al. [112] zeigten, daß die einmalige Bolusgabe hyperosmolarer NaCl-Lösung (2,5-7,5%, 2 ml) ausreichte, um eine ca. 15 Minuten anhaltende koronare Vasodilatation zu induzieren; der Effekt war NO-vermittelt und ließ sich durch Blockade der endothelialen NO-Synthase mit L-NAME inhibieren [112].

Die direkte, vom myokardialen O_2 -Verbrauch entkoppelte, koronardilatierende Wirkung hyperosmolarer NaCl-Lösungen könnte die Normalisierung der Herzdurchblutung jedoch auch gefährden: Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden nach Infusion hyperosmolarer Kochsalz-Hydroxyäthylstärke-Lösungen Blutdruckabfälle und Anzeichen der kardialen Dekompensation beschrieben [89]. Hyperosmolaritätsbedingte Vasodilatation und Expansion des Plasmavolumens – beides essentielle Wirkmechanismen der Small-volume Resuscitation – könnten

bei Koronarstenosen zur Umverteilung der Myokarddurchblutung zugunsten nichtstenotischer Myokardbezirke mit intakter Koronarreserve führen, wodurch die poststenotische Perfusion gefährdet würde.

Wir haben daher in ein tierexperimentelles Modell des hämorrhagischen Schocks [119] eine kritische Koronarstenose implementiert und Durchblutung, kontraktile Funktion und Laktatmetabolismus des prä- und poststenotischen Myokards im Schock und bei Small-volume Resuscitation untersucht [120]. Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer NaCl-Dextran-Lösung führte auch bei kritischer Koronarstenose zur anhaltenden Stabilisierung des Herzzeitvolumens; der arterielle Perfusionsdruck stieg jedoch weit weniger an, als dies bei intakter Koronar-zirkulation der Fall war [119]. Dementsprechend wurden weder die Durchblutung, noch die kontraktile Funktion und der Laktatstoffwechsel des poststenotischen Myokards normalisiert. Pro-

ximal der Koronarstenose stieg die Myokarddurchblutung dagegen nach Infusion der hyperosmolaren NaCl-Dextran-Lösung über Ausgangswerte an. Im gesamten linken Ventrikel blieb die schockinduzierte Umkehr des endo-epikardialen Blutflußverhältnisses nach Small-volume Resuscitation bestehen.

Eine optimierte, unter klinischen Bedingungen nicht realisierbare, konventionelle Primärtherapie mit Bolusgabe des achtfachen Volumens isotoner Kochsalzlösung zeigte hinsichtlich Durchblutung, Metabolismus und Funktion des poststenotischen Myokards gegenüber Small-volume Resuscitation keinerlei Vorteile und war den wesentlich kleineren Volumina hyperosmolarer NaCl-Dextran-Lösung bei der Kreislaufstabilisierung sogar unterlegen.

Fazit: Eine positiv inotrope Wirkung ist somit kein Wirkmechanismus der Small-volume Resuscitation, ein Befund, der durch die im hämorrhagi-

schen Schock bereits gesteigerte basale Inotropie erklärt werden kann. Die schockinduzierte Minderdurchblutung des Herzens wird bei intakter Koronar-zirkulation durch Small-volume Resuscitation innerhalb weniger Minuten normalisiert. Mechanismen der Perfusionsverbesserung sind die Steigerung des Perfusionsdruckes, die Normalisierung der mikrovaskulären Perfusion und die direkt koronardilatierende Wirkung hyperosmolarer Lösungen.

Im Falle einer Koronarstenose wird die Perfusion und Funktion des poststenotischen Myokards durch Small-volume Resuscitation gegenüber herkömmlicher Schocktherapie mit weit größeren Volumina isotoner Lösungen nicht verbessert. Aufgrund der spezifischen Vorteile hinsichtlich Durchführbarkeit, Effektivität und Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion ist Small-volume Resuscitation aber auch bei eingeschränkter Koronarperfusion ein überlegenes Konzept zur initialen Therapie des hypovolämischen Schocks.

Leukozyten-Endothel-Interaktion im Schock

Nach traumatisch-hämorrhagischem Schock entwickelt ein relativ großer Prozentsatz primär erfolgreich therapierter Patienten ein multiples Organversagen. Eine der Erklärungen hierfür ist die Schädigung der Organe durch Ischämie und Reperfusion. Hierbei führt die Ischämie-bedingte Hypoxie und der unzureichende Abtransport von Stoffwechselendprodukten schnell zu Beeinträchtigungen des zellulären Funktions- und Strukturstoffwechsels. Mit der therapeutisch erzielten Verbesserung der Organperfusion wird Sauerstoff wieder verfügbar, der jedoch nicht nur zur Deckung des im Schockzustand entstandenen Defizits dient, sondern auch zur Bildung eines breiten Spektrums hochreagibler Sauerstoffradikaler.

Die gebildeten O₂-Radikale reagieren über komplexe Interaktionen bevorzugt mit ungesättigten Fettsäuren in den Zellmembranen und führen so zur Entstehung von potenten Chemotaxinen. Darüber hinaus wurde die Bildung von chemotaktisch wirksamen Komplementanaphylotoxinen (C_{3a}, C_{5a}) nach Ischämie und Reperfusion aufgezeigt. In der Folge akkumulieren poly-

morphkernige Leukozyten (PMNL), die durch weitere Bildung von Sauerstoffradikalen und Freisetzung von Proteasen zur Schädigung des Gefäßendothels führen.

Vor allem im Bereich der postkapillären Venolen kommt es zu einer Zunahme der Gefäßpermeabilität [14], zu einer Abnahme der funktionellen Kapillardichte und zu einer Steigerung des Gefäßwiderstandes der betroffenen Organe [14]. Die beiden zuletzt genannten Folgen einer Ischämie lassen sich unter dem Überbegriff des *no reflow*-Phänomens einordnen. Neben dem Verschluss von Kapillaren, direkt durch Sequestration von PMNL oder durch Akkumulation der Leukozyten im Bereich der postkapillären Venolen nach Ischämie und Reperfusion, stellen die Schwellung von Endothelzellen und die Kompression der Kapillaren von außen durch ein zunehmendes interstitielles Ödem Ursachen für das *no reflow*-Phänomen dar [73,86].

So bewirkte allein die Induktion eines interstitiellen Ödems, z.B. durch venöse Stase und Senkung des kolloidosmotischen Druckes, eine Reduktion offener Kapillaren um bis zu 50% [45]. Damit liegt die Vermutung nahe, daß PMNL durch die Steigerung der Kapillarpermeabilität und die damit verbundene Bildung eines interstitiellen Ödems auch zur Entwicklung einer kompressionsbedingten Abnahme der funktionellen Kapillardichte im Sinne eines *no reflow*-Phänomens beitragen.

Die kausale Rolle von PMNL in der Pathogenese von Reperfusionsschäden wird durch die Reduktion von postischämischen zellulären Dysfunktionen und Gewebeschäden nach PMNL-Depletion unterstrichen [52].

Vor diesem pathophysiologischen Hintergrund muß wohl auch die Situation nach einer primär erfolgreichen Volumensubstitutionstherapie eines hämorrhagischen Schocks bei einem polytraumatisierten Patienten als eine Form einer Ganzkörperischämie - Reperfusion betrachtet werden, in deren Folge die systemische Aktivierung und Adhäsion von polymorphkernigen Leukozyten an das Gefäßendothel zur Schädigung der mikrovaskulären Strombahn führt. Die therapeutischen Bemühungen dürfen daher nicht alleine auf die Wiederherstellung des Volumenstatus und makrohämodynami-

scher Parameter gerichtet sein, sondern sollten auch eine Hemmung der Entzündungsreaktionen in der Mikro-zirkulation zum Ziel haben.

Anti-inflammatorische Effekte hyperosmolarer NaCl-Lösung

In dieser Hinsicht erscheint der Einsatz von hyperosmolarer Kochsalzlösung vielversprechend zu sein. Es ist gezeigt worden, daß die Steigerung der Natriumchlorid-abhängigen Tonizität im Plasma die Bildung von Stimuli für polymorphkernige Leukozyten durch Hemmung der Komplementaktivierung reduzieren kann [13]. Am quergestreiften Muskel wurde beobachtet, daß die Blockade der Adhäsion polymorphkerniger Leukozyten durch den monoklonalen Antikörper IB₄, der die Funktion leukozytärer β 2-Integrine hemmt, in der Phase der Reperfusion zu einer signifikanten Abnahme der Sequestration von polymorphkernigen Leukozyten und zu einer verbesserten Perfusion führte [14]. In Übereinstimmung mit den beobachteten Effekten einer Hemmung der PMNL Adhäsion zeigte die selbe Arbeitsgruppe am gleichen tierexperimentellen Modell, daß die Applikation hyperosmolarer Kochsalzlösung nach Ischämie und Reperfusion zu einer mit der Wirkung des Antikörpers IB₄ vergleichbar stark ausgeprägten Zunahme der Kapillardichte führte [44]. Die gleichsinnigen Wirkungen des Antikörpers IB₄ und der hyperosmolarer Kochsalzlösung auf die postischämische Kapillarperfusion legen die Schlußfolgerung nahe, daß auch hyperosmolare Kochsalzlösung die Adhäsion polymorphkerniger Leukozyten an das Gefäßendothel hemmen kann.

Tatsächlich konnte diese anti-inflammatorische Wirkung hyperosmolarer Kochsalzlösung mit Hilfe der Intravitalmikroskopie aufgezeigt werden [86]. So führte die Applikation von hyperosmolarer Kochsalzlösung im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Reduktion der Zahl der Leukozyten, die während der Reperfusion im Bereich der postkapillären Venolen am Gefäßendothel entlang rollen und die an das Gefäßendothel adhären. Mit der Abnahme der Leukozyten-Endothel-Interaktion kam es auch zu einer ausgeprägten Verringerung der postischämisch gesteigerten Kapillar-

permeabilität und zu einer Zunahme der funktionellen Kapillardichte [86].

Molekulare Mechanismen

Wenngleich der Hemmung der Adhärenz von polymorphkernigen Leukozyten an das Gefäßendothel eine besondere Bedeutung für die Protektion der Mikrozirkulation durch hyperosmolare Kochsalzlösung zugemessen werden muß, sind die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bisher nur wenig charakterisiert. In Arbeiten jüngster Zeit wurde jedoch gezeigt, daß hyperosmolare Kochsalzlösung zu einer signifikanten Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen auf humanen polymorphkernigen Leukozyten führt [109].

Bei Inkubation von polymorphkernigen Leukozyten in isotonem Medium und Aktivierung der Zellen mit dem chemotaktischen Tripeptid N-formyl-methionyl-leucin-phenylalanin (FMLP) kommt es zu einer Zunahme der Zahl der β_2 -Integrine auf der Zelloberfläche (Abb. 4). Wenige Sekunden nach Beginn der Hochregulation der β_2 -Integrine nimmt die Zahl der auf der Zelloberfläche exprimierten L-Selektine ab [109]. Dieser Vorgang beruht auf der Aktivierung einer Protease, die die L-Selektinmoleküle von der Oberfläche abschneidet (sogenanntes *Shedding*).

Durch die Erhöhung der extrazellulären Osmolalität wurde die FMLP-stimulierte numerische Hochregulation der β_2 -Integrine und das Shedding der L-Selektine konzentrationsabhängig blockiert. Weiterführende Untersuchungen zeigten darüber hinaus, daß eine Erhöhung der Natriumchlorid abhängigen Osmolalität auch die für die Adhäsion von PMNL wichtige funktionelle Hochregulation der β_2 -Integrine hemmt. Mit der funktionellen Hochregulation bezeichnet man die Zunahme der Bindungsaffinität der β_2 -Integrine für die endothelialen Liganden.

Da eine hyperosmolare Lösung von Cholinchlorid die numerische und funktionelle Hochregulation der β_2 -Integrine nicht hemmen konnte, liegt der Schluß nahe, daß der Hemmeffekt hyperosmolarer Kochsalzlösung auf die Expression von β_2 -Integrinen nicht allein auf einer Erhöhung der extrazellulären Tonizität beruhen kann. Viel-

mehr scheint der Hemmeffekt auf der Aufnahme von Natriumionen in das Zellinnere von PMNL zu beruhen. Hierfür spricht, daß das Cholinion ebenso wie das Natriumion positiv geladen ist, jedoch nicht von Zellen aufgenommen werden kann. Richtungsweisend für den mit der Aufnahme von Natriumionen verbundenen Mechanismus ist die Beobachtung, daß der Hemmeffekt von hyperosmolarer Kochsalzlösung beispielsweise auf die Freisetzung von potentiell zytotoxischen Superoxidationen mit einer Abnahme der ATP-Konzentration in PMNL einhergeht.

In Umkehr dazu konnte durch Inkubation der PMNL mit Phosphoenolpyruvat (PEP) die intrazellulären ATP-Konzentration und gleichzeitig auch die Bildung von Superoxidationen gesteigert werden [109]. Hieraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß eine mögliche Überladung der Zellen mit Natriumionen und die nachfolgende Aktivierung ATP verbrauchender Kompensationsmechanismen, wie z. B. der Na/K-ATPase, Ursache für die ATP-Depletion der PMNL ist.

Damit liegt die Besonderheit der Therapie des hypovolämischen Schocks mit hyperosmolarer Kochsalzlösung in der Kombination zweier Wirkungen: Die Mobilisation von Flüssigkeit aus Endothelzellen und die Hemmung der PMNL-Adhäsion, mit dem Ziel, die mikrovaskuläre Strombahn wieder zu öffnen. Weiterführende Untersuchungen werden zeigen, ob dieses synergistische Wirkprinzip auch bei anderen Krankheitsbildern, die auf einer Schädigung von Geweben durch Ischämie und Reperfusion beruhen (z.B. kardiopulmonale Reanimation, arterielle Verschlusskrankheit, Mesenterialinfarkt, kardiopulmonaler Bypass, Organtransplantation) von therapeutischem Nutzen sein kann.

Präklinische Anwendung hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösungen

Durch das Konzept der Small-volume Resuscitation könnte im Hinblick auf Praktikabilität (geringes Infusionsvolumen), Effizienz (unmittelbarer Effekt auf Makro- und Mikrozirkulation) und

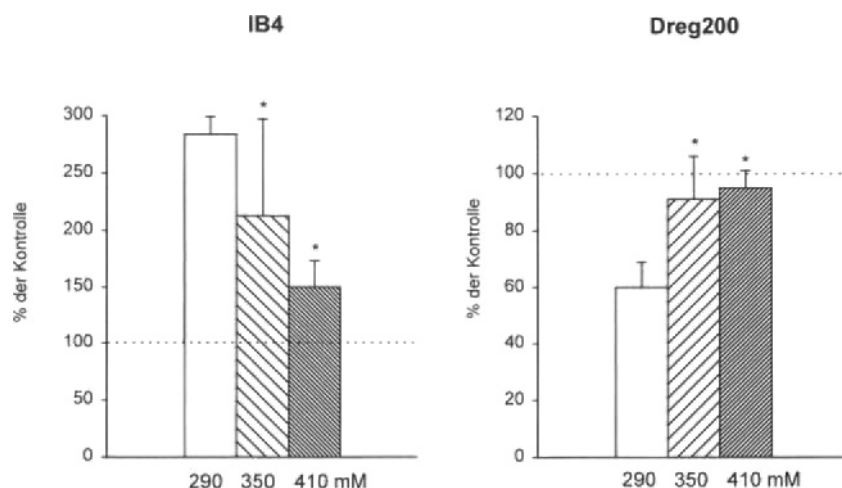


Abb. 4 ▲ Hemmeffekt hyperosmolarer Kochsalzlösung auf die Expression von Adhäsionsmolekülen humaner polymorphkerniger Leukozyten. Polymorphkernige Leukozyten wurden nach Inkubation in "Hanks-Buffered-Salt-Solution" variabler Natriumchlorid Konzentration durch das chemotaktisch wirksame Tripeptid N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin (FMLP, 10-8 M) für 15 min stimuliert und die numerische Hochregulation der β_2 -Integrine (CD18) bzw. das „Shedding“ der L-Selektine (CD62L) mittels Färbung durch die Fluorochrom markierten Antikörper IB4 (Anti-CD18) bzw. Dreg200 (Anti-CD62L) durchflußzytometrisch bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und Standardabweichung in Prozent der Kontrollwerte, d.h. der Werte von Zellen ohne chemotaktische Stimulation ausgedrückt. n = 6, *p < 0,05 vs. 290 mM, korrigiert nach Bonferroni, gep. t-Test. Die Osmolalität von 290 mM entspricht der physiologischen Osmolalität des Plasmas. Die Osmolalität von 350 mM liegt im Bereich der Werte, die bei der Therapie mit hyperosmolarer Kochsalzlösung auch für längere Zeit im Plasma erzielt werden

Sicherheit (keine Gefahr der Flüssigkeitsüberladung) ein neuer Maßstab für die Primärtherapie des hypovolämischen Schocks gesetzt werden. Für den Einsatz im Rettungshubschrauber erweisen sich die zur Stabilisierung des Kreislaufs erforderlichen geringen Infusionsvolumina als besonderer Vorteil.

Kürzlich wurden an gleicher Stelle [60] die Ergebnisse der Anwendung 7,2 - 7,5%iger Kochsalz-Lösung zur prähospitalen Flüssigkeitstherapie bei Schock und Trauma diskutiert [60]. Tabelle 2 enthält eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse zur Prüfung der Effizienz einer Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer Kochsalzlösung allein oder in Kombination mit Dextran bzw. Hydroxyäthylstärke. Es wird deutlich, daß die Befunde der zahlreichen tierexperimentellen Studien klinisch bisher noch nicht nachvollzogen werden konnten. Gründe hierfür sind die Heterogenität in der gewählten Dosis (4-6 ml/kg), Kochsalzkonzentration (1,5-30% NaCl), Infusionsdauer (2-15 min) und -weg (i.v.; intraossär [25]), und die Zielvariablen für eine Patientenpopulation.

Ein spezielles Problem stellt die Bias der beteiligten Untersucher dar, die gerade bei schwerstverletzten Patienten vor dem Entscheidungskonflikt stehen, eine neue Substanz vor der konventionellen Therapie zu applizieren. Dies könnte ein Grund für den Befund der letzten Multicenter-Studie bei Traumapatienten [113] sein, bei der immerhin 14 von 39 Patienten im nachhinein ausgeschlossen werden mußten, weil weniger als 200 ml der Testlösung infundiert worden waren.

Die aus tierexperimentellen Untersuchungen bekannten Vorteile der Small-volume Resuscitation mit hyperosmolar-hyperonkotischer Lösung (Tab. 2) haben mehrere Forschergruppen veranlaßt, dieses Therapiekonzept präklinisch einzusetzen: Zur Zeit werden in Nord- und Südamerika, Deutschland, Österreich, Frankreich, Schweden und der Schweiz prospektive, kontrollierte klinische Studien zur Prüfung der Effektivität einer Small-volume Resuscitation mit hyperosmolar-hyperonkotischer Lösung zur Behandlung einer akuten Hypovolämie sowie bei Trauma und Schock durchgeführt. Besonders bei präklinischen Studien ist allerdings zu bedenken, daß die Heterogenität der

Patientenpopulation, des Verletzungsmusters und der erforderlichen Primärtherapie erheblichen Einfluß haben. Hieraus ergibt sich eine durchweg sehr viel höherer Anzahl an Patienten, die zur Absicherung einer validen - und statistisch signifikanten - Aussage in die Studie mit aufgenommen werden müssen.

1994 wurden auf der Salt 6 Conference die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Small-volume Resuscitation nach Trauma vorgestellt [117]. Eingangskriterium war ein systolischer Blutdruck < 100 mm Hg. 9 Studien mit insgesamt 1.889 Patienten wurden in die Meta-Analyse aufgenommen. Nach Primärtherapie mit 250 ml hyperosmolarer NaCl/Dextranlösung resultierte - mit Ausnahme einer Untersuchung - durchweg eine höhere Überlebensrate (Mittelwert: +5,1 %) als bei gleichem Volumen Ringerlaktat. Zu betonen ist, daß sich in beiden Behandlungsgruppen eine konventionelle Volumentherapie anschloß.

In einer Kohort-Analyse unter Ein-schluß von 604 Patienten aus 8 präklinischen Studien wurden die Originaldaten jedes einzelnen Patienten berücksichtigt. Die Auswertung wurde Anfang des vergangenen Jahres abgeschlossen und der Food and Drug Administration (FDA) zur Begutachtung vorgelegt. Im Frühjahr 1996 wurde

schließlich bei der FDA die Zulassung für die in den amerikanischen Studien verwendete hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösung (7,5% NaCl/6% Dextran 70; RescueFlow™) beantragt; die Entscheidung wird für Mai dieses Jahres erwartet. Hingegen sind hyperosmolare Lösungen in Südamerika und Europa bereits registriert[60].

Perioperative Gabe von hyperosmolaren Lösungen

Chirurgische Eingriffe bei Bauchaortenaneurysma (BAA)

Der *Declamping Shock* ist ein nicht seltenes Ereignis während Operationen an der Aorta und beschreibt die ausgeprägte hämodynamische Instabilität mit plötzlichem Abfall des arteriellen Blutdrucks nach Wiedereröffnung der distalen Aorta. Während des Clamping der Aorta sollte deshalb ein intravasculäres Flüssigkeitsloading erfolgen, welches zusammen mit anderen Faktoren (z.B. große intraoperativ eröffnete Peritonealfläche, präoperative Flüssigkeitskarenz und mögliche Darmspülungen) die häufig positiven perioperative Flüssigkeitsbilanzen bei derartigen Eingriffen bedingen.

Shackford et al. [102] berichteten 1983 über eine positive Flüssigkeitsbilanz von 9 Litern, wobei lediglich kri-

Tabelle 2
Effizienz der Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer Kochsalzlösung in der Notfallmedizin

	7,2 - 7,5% NaCl	+	6 - 12% Dextran 60/70 6 - 10% HES 200.000
Tierexperimentelle Studien			
Blutdruck	▲		▲
ZVD	▲		▲
HZV	▲		▲▲
DO ₂	▲		▲
RBF	▲		▲▲
Translokation	▼		?
Mortalität	▼		▼▼
Klinische Studien			
Blutdruck	▲		▲
....			
Mortalität	?		?

ZVD = zentralvenöser Druck; HZV = Herzzeitvolumen; DO₂ = Sauerstoffangebot; RBF = regionale Durchblutung; Translokation = Übertritt von Bakterien/Endotoxinen in die systemische Zirkulation auf Grund einer gestörten Darmmukosabarriere; HES = Hydroxyäthylstärke

stalloide Lösungen infundiert wurden. Christ et al. fanden in einer retrospektiven Analyse von 149 zwischen 1992 und 1994 durchgeführten BAA-Operationen eine positive Bilanz von + 3.233 ml, wobei eine kombinierte Flüssigkeitstherapie mit kristalloiden und kolloidalen Substanzen erfolgt war [17]. Deutlich positive Flüssigkeitsbilanzen bei Risikopatienten, wie sie in dieser Patientenpopulation häufig zu finden sind, müssen jedoch kritisch beurteilt werden, da Herzinsuffizienz mit Links- oder Rechts-herzversagen drohen.

Des weiteren ist das Nierenversagen keine seltene postoperative Komplikation und geht noch immer mit einer schlechten Prognose einher [47]. Eine differenzierte intra- und postoperative Flüssigkeitstherapie, ausgerichtet am zentralvenösen oder besser pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP), gehört neben einem gezieltem Monitoring der Patienten zum State of the Art der perioperativen Betreuung dieser Patienten. Trotzdem besteht noch immer eine substanzielle perioperative Morbidität und Mortalität bei BAA-Operationen, die durch neue therapeutische Maßnahmen verbessert werden könnte.

Mittels Small-volume Resuscitation könnte ein akuter intravenöser Flüssigkeitsbedarf, wie er bei einem plötzlichen Blutverlust oder dem Declamping Shock besteht, effektiv therapiert werden. Positiv könnte sich dabei vor allem die rasche Mobilisation von endogener Flüssigkeit und die bekannten mikrozirkulatorischen Effekte dieser Lösungen auswirken. Insbesondere ein durch das Clamping der Aorta bedingter Ischämie - Reperfusionsschaden könnte damit reduziert werden [56,70].

Wenige Arbeiten liegen über die Anwendungen von hyperosmolaren NaCl Lösungen während BAA-Operationen vor. 1983 wurde eine 3,5 % NaCl-Lösung mit einer Osmolalität von 514 mosm/kg von Shackford et al. erstmals zur perioperativen Flüssigkeitstherapie während BAA-Operationen eingesetzt [102]. In der Studie wurde die hyperosmolare Lösung kontinuierlich während der Operation infundiert und mit konventioneller Flüssigkeitstherapie durch Ringerlaktat-Lösung verglichen.

Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der intraoperativen Flüssigkeitsbilanz von +9 Liter in der Kontroll-

gruppe auf +4 Liter in der Gruppe, die 3,5 % NaCl Lösung erhalten hatte. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied im Herzminutenvolumen (HZV), zentralvenösen Flüssigkeitsdruck (ZVD) und dem PCWP [102].

Auler et al. [5] untersuchten in einer Pilotstudie die hämodynamischen Auswirkungen einer Bolusinfusion von 4 ml/kg 7,5 % NaCl-Lösung nach Declamping der Aorta und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, die isotone NaCl-Lösung identischen Volumens erhielt. Dabei beobachteten die Autoren einen signifikant höheren PCWP und pulmonalarteriellen Blutdruck in der hyperosmolaren Kochsalzgruppe und insgesamt ein „stabileres hämodynamisches Verhalten“ [5]. In dieser Pilotstudie waren jedoch beide Patientengruppen klein, und bezüglich der Lokalisation des Aneurysma und der Operationsdauer nur bedingt vergleichbar.

Ellinger et al. [26] benutzten hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösung um bei Patienten mit Bauchortenaneurysma zum Ausgleich eines Flüssigkeitsdefizits ein präoperatives Flüssigkeitsloading durchzuführen. Dabei beobachteten die Autoren, daß ein fixiertes Volumen von 250 ml bzw. eine fixierte Infusionsdosis von 4 ml/kg keine optimale Vorbereitung zuläßt: unter den gewählten Bedingungen konnte bereits mit durchschnittlich 167 ml ein optimaler Herzindex erzielt werden. Die Autoren postulierten, daß das Infusionsvolumen der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung am besten anhand der individuellen Veränderungen des PCWP titriert werden sollte.

Insbesondere bei kardialen Risikopatienten erscheint ein am PCWP orientiertes Infusionsvolumen hyperosmolarer Lösung sinnvoll. Der maximale Volumeneffekt ist jedoch auch bei einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit nicht unmittelbar, sondern mit einigen Minuten Verzögerung zu beobachten.

Kürzlich untersuchte unsere klinische Forschungsgruppe in einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten mit BAA im Abschnitt V den Effekt der Infusion von verschiedenen hyperosmolaren-hyperonkotischen Lösungen [18]. Die Infusion erfolgte während des Clampings der Aorta über

20 min. Die Kontrollgruppe erhielt ein Flüssigkeitsloading mit 500 ml 10 % Hydroxyäthylstärke (M_w 200.000, Substitutionsgrad 0,7). Intraoperativ wurde die weitere Flüssigkeitssubstitution mit kristalloiden Lösungen am PCWP ausgerichtet. Beim Vergleich der beiden Infusionsregime zeigte sich während des Clampings der Aorta ein signifikant niedriger peripherer Gefäßwiderstand bei den Patienten, die hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösung erhielten. Dies ist ein erwünschter Effekt, da zum Zeitpunkt des Clampings die kardiale Nachlast (afterload) hoch ist.

Durch die niedrigere Nachlast sinkt die Wandspannung des linken Ventrikels und damit die Wahrscheinlichkeit einer myokardialen Ischämie. Darüber hinaus kann ein größeres Infusionsvolumen während des Clampings infundiert werden. Der angestrebte PCWP konnte bei allen BAA-Patienten erreicht werden, wobei insbesondere kardiale Nebenwirkungen nicht zu beobachten waren.

Trotz der relativ langsamen Infusionsgeschwindigkeit wurden eine Natriumkonzentration von durchschnittlich 158,9 mmol/l und eine Chloridkonzentration von 132,9 mmol/l erreicht [18]. Die Osmolalität betrug am Ende der Infusion 317,6 mosm/kg. Da der Hämatokrit im gleichen Zeitraum, bei einem nur geringen Blutverlust, von 0,36 auf 0,28 abfiel, schlossen die Autoren, daß die angestrebte Expansion des intravasculären Flüssigkeitsvolumens tatsächlich stattgefunden hatte. Nach Declamping wurde bei beiden Gruppen ein Anstieg des Herzindex (HI), jedoch nur bei den mit hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung behandelten Patienten ein signifikanter Anstieg des Sauerstoffangebotes (DO₂I) beobachtet. Die Kontrollpatienten zeigten eine Zunahme in der O₂-Extraktion nach Declamping.

Ein verbessertes Sauerstoffangebot kann die Entwicklung eines Declamping Shock mit den Spätfolgen eines Organversagens verhindern. Darüber hinaus war bei den mit hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung behandelten Patienten eine signifikant niedrigere positive Flüssigkeitsbilanz (+ 2.471 ml verglichen mit + 3.387 ml in der Kontrollgruppe) zu beobachten ($p < 0,01$) [18].

Indikationen für die intraoperative Gabe von hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen

Weitere Berichte über die erfolgreiche perioperative Anwendung hyperosmolarer NaCl-Lösung liegen vor allem aus der Kardiochirurgie vor. In drei verschiedenen Phasen – vor, während und nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) – infundierten Boldt et al. hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösung und verglichen dies mit einer Infusion von 6 % Hydroxyäthylstärke [10]. In der Gruppe mit hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung wurde ein signifikant höherer Herzindex und eine niedrigere positive Flüssigkeitsbilanz beobachtet, die in einer geringeren Beeinträchtigung der pulmonalen Funktion und in einer späteren Studie auch mit einem höheren PaO₂ einherging [9].

Boldt et al. beobachteten eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes während der Infusion von hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung und eine initiale Abnahme des mittleren arteriellen Druckes um 40 mmHg, wobei jedoch die Ausgangswerte nach 7 Minuten wieder erreicht wurden [11]. Keine signifikanten Effekte konnten bei der Infusion von hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu den Studien von Boldt et al. [9,10] berichteten Prien et al. [89] über Nebenwirkungen dieser Lösungen bei Anwendung vor kardiopulmonalem Bypass. Bei 7 von 18 Patienten, die hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösung erhielten, beobachteten die Autoren Zeichen eines Herzversagens. Im folgenden wurde die Studie heftig diskutiert, insbesondere da der Herzindex der Patienten sehr eingeschränkt war. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß bei einer schnellen Infusion der hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösung (< 5 min) ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks beobachtet werden kann [9,11], der bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Reserve zu einer kritischen Reduktion des koronaren Perfusionsdrucks führen könnte.

Aus den bisherigen klinischen Erfahrungen haben sich die Befürchtungen einer vermehrten Blutungsneigung nach hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung, die Krausz et al, aufgrund

tierexperimenteller Studien formulierten [54], nicht bestätigt. Bei klinischen Studien konnten bisher kein vermehrter Bedarf an Erythrozytenkonzentrat oder Veränderungen der Gerinnungsparameter beobachtet werden [9,10,18,68].

Bezüglich der Patientensicherheit kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Infusion von hyperosmolaren Lösungen selbst bei Risiko- und Hochrisikopatienten als sicher gelten. Bisher wurde neben einem Blutdruckabfall lediglich über eine anaphylaktoide Reaktion im Zusammenhang mit hyperosmolarer NaCl-Lösung berichtet, die durch Anitkörpernachweis gegen Hydroxyäthylstärke bestätigt werden konnte [57].

Die bisher publizierten Arbeiten weisen die hyperosmolaren Lösungen als hochpotente Medikamente aus, die auch intraoperativ Vorteile bieten. Sie können bei adäquaten Monitoring auch für Risikopatienten sicher angewendet werden, und sind dort möglicherweise besonders wertvoll. Die Infusion sollte langsamer erfolgen und sich gegebenenfalls am ZVD bzw. PCWP orientieren. Tatsächliche nachhaltige Auswirkungen hyperosmolarer Lösungen auf die Mortalität und die Inzidenz von Organversagen müssen jedoch noch durch größere Studien belegt werden. Attraktiv sind die Reduktion der perioperativen Flüssigkeitsbilanz und die Vorteile, die eine bessere mikrozirkulatorische Perfusion nach Ischämie-Resperfusion bieten.

Erweitertes Indikationsspektrum der Small-volume Resuscitation

Obwohl das Konzept ursprünglich für die Primärtherapie einer durch Schock und Trauma induzierten Hypovolämie entwickelt worden ist, lassen die spezifischen Wirkmechanismen, die heute in Zusammenhang mit der Small-volume Resuscitation diskutiert werden, eine Anwendung bei Intensivpatienten mit Sepsis und Endotoxinämie sinnvoll erscheinen. Bedeutung erlangt die Small-volume Resuscitation hierbei durch ihren dezidierten Effekt im Bereich der Mikrozirkulation mit Erhöhung des Sauerstoffangebots im Gewebe und Steigerung der Sauerstoffaufnahme [53,55].

De Felippe et al. hatten 1980 [22] als erste über die erfolgreiche Anwendung kleiner Volumina (50 ml Bolus) hyperosmolarer Kochsalzlösung bei Intensivpatienten im terminalen, therapierefraktären Schock berichtet. Nach fraktionierter Bolusinfusion von insgesamt 100-400 ml einer 7,5%igen Kochsalzlösung besserten sich bei 11 der 12 behandelten Patienten innerhalb kurzer Zeit systemischer Blutdruck, Urinproduktion und Bewußtseinszustand, und 9 Patienten überlebten schließlich.

Hannemann und Mitarbeiter [41] beschrieben 1990 den Effekt einer Infusion von 2-4 ml 7,5% NaCl/6% Hydroxyäthylstärke bei 41 Intensivpatienten. Am Ende der 15minütigen Infusion waren PCWP, Herzindex, Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch angestiegen. In einer neueren Studie [42] zeigten die Autoren, daß die Infusion von 2-4 ml/kg 7,5% NaCl/6% Hydroxyäthylstärke bei 21 beatmeten Patienten im postoperativen hyperdynamen septischen Schock zwar eine weitere Steigerung des O₂-Angebots bewirkte (+14%), die Zunahme des O₂-Verbrauchs und die Abnahme der O₂-Extraktionsrate aber ähnlich hoch ausfiel wie in einer Vergleichsgruppe ohne Sepsis (+7% vs. +11% bzw. -10% vs. -9,5%). Bei dieser Untersuchung ist allerdings zu beachten, daß die Patienten bereits vor Infusion der hyperosmolaren Kochsalz-Hydroxyäthylstärke-Lösung hämodynamisch stabil waren (DO₂ = 700 ml/min/m²) und die mittleren Plasmalaktat Spiegel in beiden Gruppen vor und 90 min nach Infusion im Normbereich lagen.

Hyperosmolare Kochsalz- bzw. Kochsalz-Dextran-Lösungen sind außerdem bei der Behandlung von schweren Verbrennungen erfolgreich angewendet worden (vgl. [58]). Generell wurde beobachtet, daß der Gesamtflüssigkeitsbedarf bei Anwendung hyperosmolarer Lösungen vermindert ist und eine ausgeglichene Bilanzierung resultiert. Ferner ist über die Initialtherapie eines akuten Myokardinfarkts mit 7,5% NaCl-Infusion [93] sowie über die Effektivität einer 5%igen Kochsalzinfusion zur Volumengabe vor Epiduralanästhesie [116] berichtet worden. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über mögliche Indikationen für den Einsatz der Small-volume Resuscitation.

Perspektiven in der Entwicklung von Lösungskomponenten für die Small-volume Resuscitation

Ersatz des Cl⁻-Anions

Der Vergleich verschiedener hyperosmolarer Lösungen hinsichtlich ihres Effekts auf Hämodynamik und Zellmetabolismus hat den Vorteil von NaCl-Lösungen erkennen lassen [97]. Bedenken wurden allerdings hinsichtlich des hohen Gehalts an Chlorid-Ionen geäußert, da hierdurch eine hyperchlorämische, hypokalämische metabolische Azidose induziert wird [82]. Lösungen, bei denen das Chlorid-Anion ganz [97,105] oder teilweise [95] ersetzt wurde, haben eine schnelle Normalisierung des pH-Werts und eine anhaltende Normalisierung der Pufferkapazität z.B. nach Infusion von Natriumazetat-Lösungen ergeben.

Nach Primärtherapie mit hyperosmolarem Natriumazetat wurde bei Hunden im hämorrhagischen Schock im Vergleich zu Natriumchlorid über einen ausgeprägteren Anstieg des Sauerstoffangebots und der Sauerstoffaufnahme in Gegenwart eines höheren Laktatspiegels im zentralvenösen Blut berichtet [97], was Resultat einer besseren Gewebedurchblutung und eines Auswascheffekts für Laktat sein kann. Bei Schockzuständen mit bedrohlicher Azidose könnte deshalb die hyperosmolare Natriumazetat-Lösung eine sinnvolle Alternative darstellen.

Frey et al. [31] verglichen eine Small-volume Resuscitation mittels 7,2% NaCl/10% Dextran mit hyperosmolarer Natriumazetat/10% Dextran 60-Lösung derselben Osmolalität (2.400 mosm/kg) in einem Versuchsprotokoll einer traumatisch-hämorrhagischen Hypotension (Blutverlust 43,2 + 2,8 ml/kg) beim Hund. Die Autoren beobachteten zwar eine schnellere Normalisierung des pH-Werts im arteriellen Blut, jedoch einen signifikant niedrigeren systemischen Mitteldruck (52 vs. 74 mm Hg), und wiesen in diesem Zusammenhang auf das Risiko der Bolusinfusion hyperosmolarer Natriumazetat-Lösung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHE) hin [31].

Es bleibt festzustellen, daß derzeit hinsichtlich der pharmakologischen Effekte (Nutzen-Risiko) die hyperosmo-

lare Natriumchlorid-Lösung in einer Konzentration von 7-7,5% für die Small-volume Resuscitation als Standard anzusehen ist.

Kombination von hyperosmolarer Kochsalzlösung mit künstlichen Sauerstoffträgern

Die Implementierung von künstlichen Sauerstoffträgern in das Konzept der Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung erscheint pathophysiologisch attraktiv, da neben einem Anstieg des Herzzeitvolumens und einer Normalisierung des mikrovaskulären Blutflusses gleichzeitig der Sauerstoffgehalt des Blutes erhöht wird. Dies ist umso wichtiger, als in der Primärtherapie des hypovolämischen Schocks die Infusion von Plasmaersatzlösungen zu einem Abfall des Hämatokrits und damit des Sauerstoffgehalts im Blut führen. Allerdings stehen hierzu klinische Studien hinsichtlich Effektivität und Arzneimittelsicherheit (*Drug Safety*) noch aus.

Folgende künstliche, O₂-transportierende Lösungen werden derzeit im Rahmen präklinischer und klinischer Untersuchungen auf Sicherheit und Wirksamkeit geprüft: 1) freie Hämoglobinlösungen, 2) liposomales Hämoglobin, und 3) Perfluorocarbonlösungen.

Pharmakodynamische Eigenschaften künstlicher sauerstofftransportierender Lösungen

Hämoglobinlösungen

Mögliche Hämoglobinressourcen bei der Herstellung künstlicher Hämoglobinlösungen sind: 1) Hämoglobin aus abgelaufenen humanen Blutkonserven, 2) aus Rinderblut gewonnenes, sog. bovines Hämoglobin, und 3) in Bakterien- und Hefekulturen gentechnisch hergestelltes Hämoglobin (*E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*). Bei der Entwicklung sicherer und effektiver Hämoglobinlösungen stehen folgende Probleme im Vordergrund [24,91]:

1) Reinigung der Rohlösung von Erythrozytenmembran-Resten, welche zu Niereninsuffizienz führen und Koagulopathien auslösen können. Durch spezielle chemische Reinigungsverfahren können heute sog. stromafreie Hämoglobinlösungen hergestellt werden.

2) Spontaner Zerfall freier Hämoglobin-Tetramere in α - und β -Monomere durch strukturelle Modifikation des Hämoglobinmoleküls (chemische Brückenbildung – cross-linking – der Hämoglobin-Untereinheiten, Polymerisation von Hämoglobin Mono- und Dimeren oder Konjugation von Hämoglobin an Makromoleküle, z.B. Dextran). Durch diese chemischen Modifikationen des Hämoglobinmoleküls verlängert sich dessen intravasale Verweilzeit und es besteht die Möglichkeit zur Applikation höherkonzentrierter Lösungen (Hb > 7 g/dl) ohne Gefahr einer Überladung des Organismus mit osmotisch aktiven Substanzen. Zudem sinkt die durch Präzipitation von Mono- und Dimeren in der Henleschen Schleife bedingte renale Toxizität.

3) Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve von freiem humanen Hämoglobin (2,3-Diphosphoglycerat Verlust, Abfall des P₅₀, reduzierte O₂-Abgabe an die Gewebe), durch Einschluß von Hämoglobinmolekülen zusammen mit 2,3-DPG in Liposomen oder durch Verwendung bovines Hämoglobins (P₅₀ unabhängig von 2,3-DPG, aber: potentielle Infektiosität, BSE-Problematik).

4) Hämodynamische Nebenwirkungen von i.v. appliziertem freiem Hämoglobin (Vasokonstriktion, Abfall des Herzminutenvolumens). Als mögliche Ursachen dieser Veränderungen werden 1) Bindung von Stickstoffmonoxid (NO, endogener Vasodilatator) durch freies Hämoglobin, 2) Endothelfreisetzung (endogener Vasokonstriktor) und 3) Sensitivierung sympathoadrener Rezeptoren der Gefäßmuskulatur diskutiert. Das Ausmaß der hämodynamischen Veränderungen scheint sich durch Einschluß der Hämoglobinmoleküle in Liposomen verringern zu lassen. Eine weitere Möglichkeit stellt die gentechnische Herstellung von Hämoglobinmolekülen mit strukturell veränderten NO-Bindungsstellen dar.

Perfluorocarbone

Perfluorocarbone (PFC) sind chemisch einfach strukturierte, metabolisch inerte Substanzen mit hoher physikalischer Sauerstofflöslichkeit. Im Gegensatz zu der sigmoidalen Beziehung zwischen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) und Sauerstoffgehalt in Blut ist diese Beziehung

Tabelle 3

Potentielle Indikationen für den Einsatz der Small-volume Resuscitation.

Art der Störung/des Eingriffs	Indikation	Zweck
Trauma	Präklinischer Einsatz Schockraummanagement intraoperativ	Volumenersatz, microcirculatory resuscitation microcirculatory resuscitation forcierter Volumenersatz
Schädelhirntrauma	Mit/ohne erhöhten ICP Bei erhöhtem ICP	Beseitigung der Hypotension, Normalisierung des Herzzeitvolumens Erniedrigung des ICP, Verbesserung der zerebralen Perfusion
Hypovolämischer Schock	Anaphylaxie intraoperativ	Volumensubstitution Volumensubstitution (bei plötzlich einsetzender starker Blutung)
Septischer Schock	Hyperdynamie Phase	Microcirculatory resuscitation, Steigerung der O ₂ -Aufnahme im Gewebe
Verbrennungstrauma	Störung der Mikrozirkulation	Reduzierung der Ödembildung, microcirculatory resuscitation, Verminderung der bakteriellen Translokation
Intensivmedizin	MOV, Organversagen	Verbesserung der Organdurchblutung und der Organfunktion, Verminderung der bakteriellen Translokation
Kardiogener Schock	Myokardinfarkt	Optimierung des Volumenstatus, Erhöhung des myokardialen Blutflusses
Herz-/Gefäßchirurgie	Aortenaneurysma Herzchirurgie	Volumensubstitution, Verminderung des Reperfusionsschadens Reduzierung des Volumenbedarfs, Verminderung der positiven Netto-Wasserbilanz
Anästhesiologische Verfahren physiologischer Volumenersatz	Periduralanästhesie	Generell: nicht indiziert Generell: nicht indiziert

in PFC linear. Der Sauerstoffgehalt in PFC-Lösungen hängt also lediglich von der PFC-Konzentration der Lösung und dem in der Lösung herrschenden pO₂ ab. Während bei hohen pO₂-Werten zwar in Blut mehr Sauerstoff an Hämoglobin gebunden als in PFC gelöst ist, wird bei Vorhandensein eines adäquaten pO₂-Gradienten (z.B. zum Gewebe pO₂ von 40 mmHg) der Sauerstoff aus PFC - im Gegensatz zu Hämoglobin - nahezu vollständig abgegeben (hohe Bioverfügbarkeit). PFC sind wasserunlöslich und müssen deshalb in Form von Emulsionen verabreicht werden. Nebenwirkungen nach i.v. Applikation von Erst-Generations-PFC (Zytokinmedierte, grippeähnliche Symptomatik, Hypotension) waren in erster Linie auf darin enthaltene synthetische Emulgatoren zurückzuführen. Nachdem diese durch Lecithine ersetzt wurden, können die heute verfügbaren Emulsionen als sicher angesehen wer-

den. Intravenös appliziertes PFC wird von Zellen des RES phagozytiert (intra-vasale Halbwertszeit abhängig von der Größe der Emulsionspartikel 4-24 h), und eine Überdosierung führt zur Überladung des RES (Hepatosplenomegalie, Immunsuppression [81]).

Einsatzgebiet künstlicher sauerstofftransportierender Lösungen beim hypovolämischen Schock

Für den 1:1 Ersatz von Blutverlusten im Rahmen des akuten hypovolämischen Schocks zeigte sich in kontrollierten präklinischen Studien eine Überlegenheit der Hämoglobinlösungen gegenüber Perfluorocarbonlösungen. Der hochdosierte Einsatz der 20%igen PFC-Emulsion Fluosol-DATM in einem hämorrhagischen Schockmodell am Hund [27] erbrachte aufgrund der zu niedrigen PFC-Konzentration der Emulsion nicht den gewünschten Er-

folg. Auch die low-dose Supplementierung einer konventionellen Flüssigkeitstherapie mit einem höherkonzentrierten PFC (Perflubron 90%) am Schwein [107] erwies sich als unwirksam.

Im Gegensatz dazu war in einem extremen Schockmodell an der Ratte [15] (Verlust von 67% des Blutvolumens) der 1:1 Ersatz des verlorenen Blutes mit polymerisierter Hämoglobinlösung hinsichtlich hämodynamischer Stabilisierung und Langzeitüberlebensrate einer Reihe anderer Volumenersatzmittel (Albuminlösung, Ringerlaktat, nicht-polymerisierte freie Hämoglobinlösung, hyperosmolare/hyperonkotische NaCl/Dextran-Lösung) überlegen und der Transfusion von Blut gleichwertig. Rabinovici et al. beschrieben erstmals die Anwendung einer hyperosmolaren (7,5%) Kochsalzlösung mit einer künstlichen Hämoglobinlösung (liposomales, bovines Hämoglobinlösung).

globin) in einem hämorrhagischen Schockmodell an der Ratte [92]. Verglichen mit konventionell behandelten Kontrollgruppen kam es in der 7,5% NaCl/Hämoglobin-Gruppe zu einer verbesserten Hämodynamik, Organperfusion, Gewebeoxygenierung und höheren 24 h-Überlebensrate. In diesem Zusammenhang steht die Untersuchung der Kombination von hyperosmolarer NaCl-Kolloidlösung mit PFC-Emulsionen, die sich bei isolierter Anwendung im hypolämischen Schock als unwirksam erwiesen haben, aus.

Fazit

Hyperosmolare Kochsalzlösungen haben in den letzten Jahren im Kontext mit dem Konzept der Small-volume Resuscitation eine Renaissance erfahren. Small-volume Resuscitation bedeutet Initialtherapie einer Hypovolämie bei Patienten mit Schock und Trauma durch kleine Volumina (4 ml/kg Körpergewicht) hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung. Für deren hämodynamischen Soforteffekt ist die Erzielung eines hohen intra-/extravasalen osmotischen Gradienten Voraussetzung. Aus diesem Grund wird die hyperosmolare Lösung prinzipiell in Form einer Bolusinfusion (2 – 5 min) infundiert. Die Besonderheit der Small-volume Resuscitation mit hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung gegenüber allen konventionellen Volumenersatzmitteln liegt in ihrer spezifischen Wirkung auf der Ebene der Mikrozirkulation (*microcirculatory resuscitation*). Obwohl die tierexperimentellen Daten verschiedenster Arbeitsgruppen die positiven Effekte der Bolusinfusion hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung auf die Makro- und Mikrozirkulation eindeutig belegen, ist in den bis heute vorgelegten klinischen Studien der definitive Beweis noch nicht erbracht worden, daß dieses Konzept der konventionellen Volumentherapie überlegen ist. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß jedoch die Heterogenität des Studiendesigns, der Zusammensetzung der Prüflösung sowie des Applikationsmodus und einer präklinisch durchgeführten Zusatztherapie berücksichtigt werden. In der Metaanalyse von 9 präklinisch durchgeführten Studien, in die insgesamt 1.889 Patienten eingeschlossen wurden, ergab sich gegenüber einer Standardtherapie mit Ringerlaktat-Lösung immerhin eine Steigerung der Überlebensrate von 5,1%. Hyperosmolare Kochsalz-Kolloidlösungen sind bereits in Südamerika und Europa

zugelassen, eine Entscheidung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) wird für Mai dieses Jahres erwartet. Die Implementierung von künstlichen Sauerstoffträgern in das Konzept der Small-volume Resuscitation mittels hyperosmolarer Kochsalz-Kolloidlösung erscheint pathophysiologisch attraktiv, da neben einem Anstieg des Herzzeitvolumens und einer Normalisierung des mikrovaskulären Blutflusses gleichzeitig der Sauerstoffgehalt des Blutes erhöht wird. Allerdings stehen hierzu klinische Studien hinsichtlich Effektivität und Arzneimittelsicherheit noch aus.

Literatur

- Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al (1990) **The process of microbial translocation** *Ann Surg* 212: 496-511
- Allen DG, Smith GL (1987) **The effects of hypertonicity on tension and intracellular calcium concentration in ferret ventricular muscle** *J Physiol (Lond)* 383: 425-439
- Aranow JS, Fink MP (1996) **Determinants of intestinal barrier failure in critical illness** *Br J Anaesth* 77: 71-81
- Arden WA, Yacko MA, Jay M et al (1993) **Scintigraphic evaluation of bacterial translocation during hemorrhagic shock** *J Surg Res* 54: 102-106
- Auler JOC, Pereira MHC, Gomide-Amaral RV et al (1987) **Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride during surgical treatment of aortic aneurysms** *Surgery* 101: 594-601
- Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, et al (1984) **Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter** *Circulation* 70: 812-823
- Baker CC (1995) **Sepsis in the critically ill patient** *Curr Probl Surg* 32: 1018-1083
- Biffi WL, Moore EE (1996) **Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure** *Br J Anaesth* 77: 59-70
- Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M et al (1991) **Cardiorespiratory responses to hypertonic saline solution in cardiac operations** *Ann Thorac Surg* 51: 610-615
- Boldt J, Zickmann B, Herold C et al (1991) **Influence of hypertonic volume replacement on the microcirculation in cardiac surgery** *Br J Anaesth* 67: 595-602
- Boldt J, Zickmann B, Thiel A et al (1990) **Hyperosmolarer Volumenersatz in der Herzchirurgie** *Anaesthesist* 39: 412-419
- Brown JM, Grosso MA, Moore EE (1990) **Hypertonic saline and dextran: Impact on cardiac function in the isolated rat heart** *J Trauma* 30: 646-651
- Bryant RE, Sutcliffe MC, McGee ZA (1972) **Effect of osmolalities comparable to those of the renal medulla on function of human polymorphonuclear leukocytes** *J Infect Dis* 126: 1-10
- Carden DL, Smith JK, Korthis RJ (1990) **Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle. Role of granulocyte adherence** *Circ Res* 66: 1436-1444
- Chang TMS, Varma R (1992) **Effect of a single replacement of one of Ringer lactate, hypertonic saline/dextran, 7 g% albumin, stroma-free hemoglobin, o-raffinose polyhemoglobin or whole blood on the long term survival of unanesthetized rats with lethal hemorrhagic shock after 67% acute blood loss** *Biomater Artif Cells Artif Organs* 20: 503-510
- Chien S (1967) **Role of sympathetic nervous system in hemorrhage** *Physiol Rev* 47: 214-288
- Christ F, Niklas M, Kreimeier U et al (1996) **Perioperative fluid management during abdominal aortic aneurysm repair: therapeutic approaches** *Prog Appl Microcirc* 22: 33-47
- Christ F, Niklas M, Kreimeier U et al (1997) **A study on the feasibility of hyperosmotic - hyperoncotic solutions given during abdominal aortic aneurysm (AAA) resection.** *Acta Anaesth Scand* 41: 62-70
- Constable PD, Muir WW, Binkley PF (1994) **Hypertonic saline is a negative inotropic agent in normovolumic dogs** *Am J Physiol* 267: H667-H677
- Cryer PE (1980) **Physiology and pathophysiology of the human sympatho-adrenal neuroendocrine system** *N Engl J Med* 303: 436-444
- Crystal GJ, Gurevicius J, Kim SJ, et al (1994) **Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation.** *Circ Shock* 42: 27-38
- De Felipe J, Jr., Timoner J, Velasco iT, Lopes OU (1980) **Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injections** *Lancet* ii: 1002-1004
- Diebel LN, Robinson SL, Wilson RF et al (1993) **Splanchnic mucosal perfusion effects of hypertonic versus isotonic resuscitation of hemorrhagic shock** *Am Surg* 59: 495-499
- Dietz NM, Joyner MJ, Warner MA (1996) **Blood substitutes: fluids, drugs, or miracle solutions** *Anesth Analg* 82: 390-405
- Dubick MA, Pfeiffer JW, Clifford CB, Runyon DE, Kramer GC (1992) **Comparison of intraosseous and intravenous delivery of hypertonic saline/dextran in anesthetized, euvolemic pigs** *Ann Emerg Med* 21: 498-503
- Ellinger K, Fahnle M, Schroth Met al (1995) **Optimal preoperative titrated dosage of hypertonic-hyperoncotic solutions in cardiac risk patients** *Shock* 3: 167-172
- Elliott LA, Ledgerwood AM, Lucas CE et al (1989) **Role of Fluosol-DA 20% in prehospital resuscitation** *Crit Care Med* 17: 166-172
- Falk JL, Rackow EC, Weil MH (1989) **Colloid and crystalloid fluid resuscitation** In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR, Thompson WL (Hrsg) *Textbook of critical care*. W.B. Saunders, Philadelphia, S 1055-1073
- Fine J, Frank ED, Ravin HA et al (1959) **The bacterial factor in traumatic shock** *N Engl J Med* 260: 214-220

30. Freeark RF, Morris RC (1990) **Fluid and electrolyte management** In: Berk JL, Sampliner JE (Hrsg) Handbook of critical care. Little, Brown & Co. Boston, S 545-560
31. Frey L, Kesel K, Prückner S et al (1994) **Is sodium acetate dextran superior to sodium chloride dextran for small volume resuscitation from traumatic hemorrhagic shock?** Anesth Analg 79: 517-524
32. Frey L, Kreimeier U, Pacheco A et al (1990) **Effect of 7.2% saline/10% dextran-60 vs. 7.2% saline/10% hydroxyethylstarch on macro- and microhemodynamics in traumatic hemorrhagic hypotension** Eur Surg Res 22: 297(Abtract)
33. Frey L, Meßmer K (1995) **Pathophysiologie der Sepsis und des Multiorganversagens** Langenb Arch Chir, Forumband Suppl II: 51-56
34. Frey L, Pacheco A, Meßmer K (1992) **Integrität und Vulnerabilität der Darmmukosa** In: Peter K, Lawin P, Bein T (Hrsg) INA Bd. 81: Intensivmedizin 1992. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 30-35
35. Gazitúa S, Scott JB, Chou C et al (1969) **Effect of osmolality on canine renal vascular resistance** Am J Physiol 217: 1216-1223
36. Gazitúa S, Scott JB, Swindall B et al (1971) **Resistance responses to local changes in plasma osmolality in three vascular beds** Am J Physiol 220: 384-391
37. Goertz AW, Mehl T, Lindner KH et al (1995) **Effect of 7.2% hypertonic saline/6% heta-starch on left ventricular contractility in anesthetized humans** Anesthesiology 82: 1389-1395
38. Guyton AC (1991) **The body fluid compartments: extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema** In: Guyton AC (Hrsg) Textbook of medical physiology. W.B. Saunders, Philadelphia, S 274-285
39. Haglund U (1994) **Gut ischaemia** Gut 35: S73-S76
40. Halvorsen L, Gunther RA, Dubick MA et al (1991) **Dose response characteristics of hypertonic saline dextran solutions** J Trauma 31: 785-794
41. Hannemann L, Korell R, Kuss B et al (1990) **Effects of hypertonic saline on hemodynamic and oxygen transport-related variables in critically ill patients** Eur Surg Res 22: 313(Abtract)
42. Hannemann L, Korell R, Meier-Hellmann A et al (1993) **Hypertone Lösungen auf der Intensivstation** Zentralbl Chir 118: 245-249
43. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S et al (1996) **A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH** J Amer Coll Surgeons 183: 145-154
44. Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ (1994) **Leukocyte adhesion, edema, and development of postschismic capillary no-reflow** Am J Physiol 267: H1329-H1336
45. Jerome SN, Kong L, Korthuis RJ (1994) **Microvascular dysfunction in postschismic skeletal muscle** J Invest Surg 7: 3-16
46. Jodal M, Haglund U, Lundgren O (1984) **Counter-current exchange mechanism in the small intestine** In: Shepherd AP, Granger DN (Hrsg) Physiology of the intestinal circulation. Raven Press, New York, S 83-97
47. Johnston KW (1994) **Nonruptured abdominal aortic aneurysm: six year follow-up results from the multicenter prospective Canadian aneurysm study** J Vasc Surg 20: 163-170
48. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM et al (1987) **Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships** Circulation 76: 1422-1436
49. Kien ND, Kramer GC, White DA (1991) **Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs** Anesth Analg 73: 597-602
50. Kien ND, Reitan JA, White DA et al (1991) **Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5-percent hypertonic saline in anesthetized dogs** Circ Shock 35: 109-116
51. Koch-Weser J (1963) **Influence of osmolality of perfusate on contractility of mammalian myocardium** Am J Physiol 204: 957-962
52. Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN (1988) **Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postschismic skeletal muscle** Am J Physiol 254: H823-H827
53. Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC et al (1986) **Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution** Surgery 100: 239-247
54. Krausz MM, Kablan M, Rabinovici R et al (1991) **Effect of injured vessel size on bleeding following hypertonic saline infusion in uncontrolled hemorrhagic shock in anesthetized rats** Circ Shock 35: 9-13
55. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J et al (1990) **Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions** J Surg Res 49: 493-503
56. Kreimeier U, Brückner UB, Niemczyk S et al (1990) **Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow** Circ Shock 32: 83-99
57. Kreimeier U, Christ F, Kraft D, Lauterjung L, Niklas M, Peter K, Messmer K (1995) **Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies** Lancet 346: 49-50
58. Kreimeier U, Thiel M, Messmer K (1996) **Hypertonic-hyperoncotic solutions** In: Risberg B (Hrsg) Trauma care - an update. Pharmacia & Upjohn Sverige Ab, Stockholm, S 142-153
59. Kreimeier U, Messmer K (1988) **Small-volume resuscitation** In: Kox WJ, Gamble J (Hrsg) Fluid resuscitation. Baillière's Clinical Anaesthesiology, vol 2. Baillière Tindall, London, S 545-577
60. Kreimeier U, Meßmer K (1996) **Prähospitaler Flüssigkeitstherapie** Anaesthesist 45: 884-899
61. Kröll W, Pölz W, Schimetta W (1992) **Stellenwert von 7,2% NaCl - 10% HES 200/0,5 in der prähospitalen Behandlung einer Hypovolämie?** Notarzt 8: 72-75
62. Lado MG, Sheu SS, Fozzard HA (1984) **Effects of tonicity on tension and intracellular sodium and calcium** Circ Res 54: 576-585
63. Lien YHH, Zhou HZ, Job C et al (1992) **In vivo ³¹P NMR study of early cellular responses to hyperosmotic shock in cultured glioma cells** Biochimie 74: 931-939
64. Maningas PA (1987) **Resuscitation with 7,5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow** Crit Care Med 15: 1121-1126
65. Marshall RJ, Shepherd JT (1959) **Effect of injections of hypertonic solutions on blood flow through the femoral artery of the dog** Am J Physiol 197: 951-954
66. Mathru M, Rooney MW, Vengurlekar S et al. (1990) **Effect of hypertonic saline resuscitation on myocardial performance in a hemorrhagic shock model: assessment of pressure-volume-loops** Anesthesiology 73: A635(Abtract)
67. Mattar JA, Weil MH, Shubin H (1973) **A study of the hyperosmolar state in critically ill patients** Crit Care Med 6: 293
68. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE et al (1991) **Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension - the U.S.A. multicenter trial** Ann Surg 213: 482-491
69. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE et al (1988) **Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage** Am J Physiol 255: H629-H637
70. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M et al (1990) **Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion** Circ Shock 31: 407-418
71. Mazzoni MC, Intaglietta M, Cragoe EJ, Jr., Arfors K-E (1992) **Amiloride-sensitive Na⁺ pathways in capillary endothelial cell swelling during hemorrhagic shock** J Appl Physiol 73: 1467-1473
72. Mazzoni MC, Lundgren E, Arfors KE et al (1989) **Volume changes of an endothelial cell monolayer on exposure to anisotonic media** J Cell Physiol 140: 272-280
73. Menger MD, Lehr HA (1993) **Scope and perspectives of intravital microscopy - bridge over from in vitro to in vivo** Immunol Today 14: 519-522
74. Menger MD, Sack FU, Barker JH et al (1988) **Quantitative analysis of microcirculatory disorders after prolonged ischemia in skeletal muscle. Therapeutic effects of prophylactic isovolemic hemodilution** Res Exp Med 188: 151-165
75. Menger MD, Thierjung C, Hammersen F et al. (1993) **Dextran vs. hydroxyethylstarch in inhibition of postschismic leukocyte adherence in striated muscle** Circ Shock 41: 248-255
76. Messmer K (1968) **Die Wirkung hypertoner Lösungen bei Ratten im irreversiblen Schock** Anaesthesist 17: 295-299
77. Messmer K (1970) **Special aspects of liver circulation** In: Boeckl O, Hell E, Steiner H (Hrsg) Possibilities of liver replacement. Urban & Schwarzenberg, München, S 11-24
78. Messmer K, Kreimeier U (1989) **Microcirculatory therapy in shock** Resuscitation 18: 551-561
79. Meßmer K (1967) **Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf** Langenb Arch Chir 319: 890-909
80. Meßmer K, Schmidt-Mende M (1971) **Die Wirkung hyperosmolarer Lösungen auf die Mesenterialdurchblutung und bei postoperativer Darmatonie** Anaesthesist 20: 184-189

81. Mitsuno T, Ohyanagi H, Naito R (1982) **Clinical studies of a perfluorochemical whole blood substitute (Fluosol-DA)** *Ann Surg* 195:60-69
82. Moon PF, Kramer GC (1995) **Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis** *Crit Care Med* 23:323-331
83. Nakayama S, Kramer GC, Carlsen RC, Holcroft JW (1985) **Infusion of very hypertonic saline to bleed rats - membrane potentials and fluid shifts** *J Surg Res* 38:180-186
84. Nakayama S, Sibley L, Gunther RA et al (1984) **Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock** *Circ Shock* 13:149-159
85. Nieuwenhuijzen GAP, Deitch EA, Goris RJA (1996) **Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome** *Eur J Surg* 162:259-273
86. Nolte D, Bayer M, Lehr HA et al (1992) **Attenuation of posts ischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran** *Am J Physiol* 263:H1411-H1416
87. Peitzmann AB, Billiar TR, Harbrecht BG et al. (1995) **Hemorrhagic shock** *Curr Probl Surg* 32:932-1001
88. Penfield WG (1919) **The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections** *Am J Physiol* 48:121-132
89. Prien T, Thülig B, Wüsten R et al (1993) **Hyper-ton-hyperonkotischer Volumenersatz (7,5% NaCl/10% Hydroxyethylstärke 200.000/0,5) bei Patienten mit Koronararterienstenosen** *Zentralbl Chir* 118:257-266
90. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL et al (1991) **Small-volume resuscitation from hemorrhagic shock in dogs: effects on systemic hemodynamics and systemic blood flow** *Crit Care Med* 19:364-372
91. Rabinovici R, Neville LF, Rudolph AS, Feuerstein G (1995) **Hemoglobin-based oxygen-carrying resuscitation fluids [editorial]** *Crit Care Med* 23:801-804
92. Rabinovici R, Rudolph AS, Vernick J, Feuerstein G (1993) **A new salutary resuscitative fluid: liposome encapsulated hemoglobin/hypertonic saline solution** *J Trauma* 35:121-127
93. Ramires JAF, Serrano CV, Cesar LAM et al (1992) **Acute hemodynamic effects of hypertonic (7.5%) saline infusion in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction** *Circ Shock* 37:220-225
94. Reed LL, Mangano R, Martin M et al (1991) **The effect of hypertonic saline resuscitation on bacterial translocation after hemorrhagic shock in rats** *Surgery* 110:685-690
95. Rocha e Silva M, Braga GA, Prist R et al (1992) **Physical and physiological characteristics of pressure-driven hemorrhage** *Am J Physiol* 263:H1402-H1410
96. Rocha e Silva M, Negraes GA, Soares AM, Pontieri V, Loppnow L (1986) **Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation** *Circ Shock* 19:165-175
97. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, et al (1987) **Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not** *Am J Physiol* 253:H751-H762
98. Scalia SV, Taheri PA, Force S et al (1992) **Mesenteric microcirculatory changes in nonlethal hemorrhagic shock: the role of resuscitation with balanced electrolyte or hypertonic saline/dextran** *J Trauma* 33:321-325
99. Schechner JS, Braverman IM (1992) **Synchronous vasomotion in the human cutaneous microvasculature provides evidence for central modulation** *Microvascular Res* 44:27-32
100. Schmidt JA, Intaglietta M, Borgström P (1992) **Periodic hemodynamics in skeletal muscle during local arterial pressure reduction** *J Appl Physiol* 73:1077-1083
101. Segal JM, Phang PT, Walley KR (1992) **Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock** *J Appl Physiol* 73:1159-1164
102. Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH et al (1983) **Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta** *Surgery* 94:41-51
103. Shepherd AP (1982) **Metabolic control of intestinal oxygenation and blood flow** *FASEB J* 41:2084-2089
104. Silbert S (1926) **The treatment of thromboangiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solution: preliminary report** *JAMA* 86:1759-1761
105. Smith GJ, Kramer GC, Perron P et al (1985) **A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep** *J Surg Res* 39:517-528
106. Steinbauer M, Harris A, Hoffmann T, Messmer K (1996) **Pharmacological effects of dextrans on the posts ischemic leukocyte-endothelial interaction** In: Messmer K (Hrsg) *Compromised perfusion*. Prog Appl Microcirc vol 22. Karger-Verlag, Basel, S 114-125
107. Stern SA, Dronen SC, McGoron AJ et al (1995) **Effect of supplemental perfluorocarbon administration on hypotensive resuscitation of severe uncontrolled hemorrhage** *Am J Emerg Med* 13:269-275
108. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA (1973) **Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio** *Circ Res* 32:314-322
109. Thiel M, Buessecker F, Chouker A et al (1997) **Effect of hypertonic saline on the expression of adhesion molecules of human polymorphonuclear leukocytes** *Shock* 7, Suppl:44(abstract)
110. Tokyay R, Zeigler ST, Traber DL et al (1993) **Postburn gastrointestinal vasoconstriction increases bacterial and endotoxin translocation** *J Appl Physiol* 74:1521-1527
111. Torres Filho IP, Contaifer D, Jr., Garcia SSL et al (1990) **Effects of hypertonic solution on the mesenteric microcirculation** *Eur Surg Res* 22:294(abstract)
112. Vacca G, Papillo B, Battaglia A et al (1996) **The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anaesthetized pigs** *J Physiol (Lond)* 491:843-851
113. Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE et al (1993) **A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride - the effect of added dextran 70** *Arch Surg* 128:1003-1013
114. Vassar MJ, Holcroft JW (1992) **Use of hypertonic-hyperoncotic fluids for resuscitation of trauma patients** *J Intensive Care Med* 7:189-198
115. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Jr., Lopes OU (1980) **Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock** *Am J Physiol* 239:664-673
116. Veroli P, Benhamou D (1992) **Comparison of hypertonic saline (5%), isotonic saline and Ringer's lactate solutions for fluid preloading before lumbar extradural anaesthesia** *Br J Anaesth* 69:461-464
117. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ et al (1994) **Efficacy of hypertonic saline/dextran (HSD) or hypertonic saline (HS) on survival following traumatic injury: a meta-analysis** Abstracts of the International Conference on Hypertonic Resuscitation SALT 6, Teton Village, Wyoming, June 2 - 3, 1994 33(abstract)
118. Walsh JC, Kramer GC (1991) **Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/dextran: the role of dextran** *Circ Shock* 34:336-343
119. Welte M, Goresch T, Frey L et al (1995) **Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs** *Anesth Analg* 80:1099-1107
120. Welte M, Lackermeier P, Habler O et al (1997) **Effect of hypertonic saline/dextran on post-stenotic myocardial perfusion, metabolism, and function during resuscitation from hemorrhagic shock in anaesthetized pigs** *Shock* 7:119-130
121. Welte M, Messmer K (1996) **Cardiac function in small volume resuscitation** In: Messmer K (Hrsg) *Compromised perfusion*. Karger, Basel, S 1-19
122. Welte M, Zwissler B, Frey L et al (1996) **Hypovolemic shock and cardiac contractility: assessment by end-systolic pressure-volume relations** *Res Exp Med* 196:87-104
123. Wildenthal K, Adcock RC, Crie JS et al (1975) **Negative inotropic influence of hyperosmotic solutions on cardiac muscle** *Am J Physiol* 229:1505-1509
124. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Mitchell JH (1969) **Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance** *Am J Physiol* 216:898-904