

Effekte hypertoner-hyperonkotischer Infusionslösungen nach kardiopulmonaler Reanimation beim Schwein*

Effects of hypertonic-hyperoncotic infusion solutions after cardiopulmonary resuscitation in the porcine model

C. Janke¹, C. Denz¹, T. Bertsch², T. Luiz¹, K. Ellinger¹ und H. Krieter¹

¹ Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

² Institut für Klinische Chemie (Komm. Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Wisser)
Universitätsklinikum Mannheim

Zusammenfassung: Am Modell eines reversiblen Herz-Kreislauf-Stillstands bei Schweinen untersuchten wir den Effekt einer hypertonen, hyperonkotischen Lösung auf den postischämischen Gewebeschaden des Gehirns. Vier Minuten nach Induktion eines Kammerflimmerns wurden die Tiere zunächst für eine Minute nach den Standards des Basic Life Supports, ab der 5. Minute dann nach den Algorithmen des Advanced Cardiac Life Supports der American Heart Association therapiert. Mit dem Erreichen eines spontanen Kreislaufs (ROSC: $7,1 \pm 2,2$ min, Placebo vs. $7,1 \pm 3,3$ min, HHS) erhielten die Tiere der Placebo-Gruppe (n=8) 125 mL 0,9% NaCl-Lösung, während die Tiere der Verum-Gruppe gleiche Volumina einer Lösung von 7,2% NaCl und 10% HES 200/0,5 (n=8) erhielten.

Als Marker des postischämischen Schadens wurden die Serumkonzentrationen von S-100 bestimmt. In beiden Gruppen stiegen die S-100-Werte nach Herz-Kreislauf-Stillstand signifikant an. Die erreichten Maxima von S-100 lagen bei mit HHS behandelten Tieren deutlich unter denen der Placebo-Gruppe ($p < 0,05$). Diese Daten weisen darauf hin, daß die Infusion von HHS auch nach Herz-Kreislauf-Stillstand den postischämischen Gewebeschaden des Gehirns reduzieren kann. Hierfür sind vermutlich die bekannten Effekte auf die Mikrozirkulation, insbesondere die verminderte Leukozytenadhärenz, verantwortlich.

Summary: We investigated the effects of hypertonic-hyperoncotic solutions (HHS) on postischaemic brain

damage in a porcine model of reversible cardiac arrest. Four minutes after induction of ventricular fibrillation, basic cardiac life support (BLS) was begun. After one minute of BLS, treatment was continued according to the algorithms for advanced cardiac life support published by the American Heart Association. Upon return of spontaneous circulation (ROSC: 7.1 ± 2.2 min., Placebo vs. 7.1 ± 3.3 min, HHS) an infusion was started of either 125 mL of normal saline in the placebo group (n = 8) or 125 mL of a hypertonic-hyperoncotic solution containing 7.2% NaCl and 10% HES 200/0.5 in the verum group (n = 8).

The serum levels of S-100 were measured as a marker of postischaemic brain damage. In both, the placebo and the verum group, levels of S-100 markedly increased after successful resuscitation. This increase, however, was significantly lower with the use of HHS. These data indicate, for the first time, that HHS may prove useful to reduce the postischaemic brain damage after cardiopulmonary resuscitation. Presumably, it is the known effect on microcirculation and, in particular, reduced leukocyte adhesion, that may account for these results.

Key-words:
Hypertonic solutions;
Resuscitation;
Brain injuries.

Einleitung

Bereits die Infusion relativ kleiner Volumina hypertoner-hyperonkotischer Lösungen (engl.: hypertonic-hyperoncotic-solutions: HHS) bewirkt im Volumenmangel-Schock eine rasche Wiederherstellung der Makro- und Mikrohämodynamik. Neben der raschen Mobilisierung körpereigener Flüssigkeit in das intravasale Kompartiment belegen zahlreiche Arbeiten eine verbesserte Perfusion auf kapillärer Ebene (8, 9).

Hierzu tragen vor allem der durch eine reduzierte endotheliale Ödembildung vergrößerte Gefäßdurchmesser (11) und die verminderte Leukozytenadhärenz (7) bei. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir, ob die Infusion von HHS auch nach globaler Ischämie, wie sie regelmäßig bei erfolgreicher Reanimation

* Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus van Ackern zum 60. Geburtstag

Notfallmedizin

eines Herz-Kreislauf-Stillstands auftritt, das Ausmaß des postischämischen Gewebeschadens des Gehirns vermindern kann.

Methodik

Das Studienprotokoll wurde durch die zuständige Tierschutzkommission genehmigt. Hausschweine (Körpergewicht: 27 ± 3 kg) beiderlei Geschlechtes wurden prämediziert und narkotisiert ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ Midazolam und 10 mg kg^{-1} Ketamin iv.). Nach orotrachealer Intubation wurden die Tiere maschinell beatmet (Frequenz: 16 min^{-1} , inspiratorische Sauerstofffraktion, FiO_2 : 0,4). Das Tidalvolumen wurde zunächst auf 10 mL kg^{-1} eingestellt und anhand regelmäßiger Blutgasanalysen und der endtidalen CO_2 -Konzentration so justiert, daß ein arterieller pCO_2 von 38-40 mmHg resultierte. Die Narkose wurde durch kontinuierliche Infusion von Pentobarbital ($2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$), Piritramid ($0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) und Vecuronium ($0,6 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) aufrechterhalten. Der basale Flüssigkeitsbedarf wurde durch Infusion von $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Voll-elektrolytlösung ausgeglichen; die weitere Volumengabe wurde so gewählt, daß ein pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP) zwischen 4 und 6 mmHg resultierte. Die Körperkerntemperatur wurde mit Hilfe einer Heizmatte und wärmekonservierender Maßnahmen bei $38 \pm 1^\circ\text{C}$ gehalten.

Präparation

Die Tiere wurden auf den Rücken gelagert und die rechte Vena jugularis externa freigelegt, um einen dreilumigen Venenkatheter (Arrows PN BR-14703-EK, Arrow Int., Reading, PA/USA) sowie einen 7F Pulmonalkatheter (Spectramed, Bilthoven/NL) zu positionieren. Zur Messung des Aortendrucks und um arterielle Blutproben zu gewinnen, wurde ein weiterer dreilumiger Katheter über die rechte Femoralarterie in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Anhand der Druckkurven wurde die korrekte Lage der Katheter regelmäßig überprüft.

Monitoring

Zentralvenöse, arterielle und pulmonalarterielle Blutdrücke wurden mit Hilfe flüssigkeitsgefüllter Katheter mit kalibrierten Druckabnehmern gemessen. Der Nullpunkt wurde auf Höhe des halben sagittalen Thoraxdurchmessers eingestellt. Alle Drucksignale sowie eine Ableitung des EKG wurden digitalisiert und auf einem Personalcomputer zur Offline-Datenanalyse gespeichert. Die Serumkonzentrationen von S-100 wurde immunradiometrisch mit einem kommerziellen Testkit bestimmt (Sangtec 100, Byk-Sangtec, Dietzenbach/D).

Experimentelles Protokoll

Die Tiere wurden randomisiert folgenden Gruppen zugeordnet:

- Kontrollgruppe (Pla, n=8). Diese Tiere erhielten 125 mL einer 0,9% NaCl-Lösung mit einer Rate von $12,5 \text{ mL min}^{-1}$.

- Therapiegruppe (HHS, n=8). Diese Tiere erhielten 125 mL einer Lösung mit 7,2% NaCl und 10% Hydroxyethylstärke 200/0,5 mit einer Rate von $12,5 \text{ mL min}^{-1}$.

Basiswerte aller Parameter wurden nach einer 30minütigen Ausgleichsphase bestimmt und aufgezeichnet. Kammerflimmern wurde durch einen kurzen trans-thorakal geleiteten Wechselstromimpuls mit 50 Hz/60 Volt induziert. Der Herz-Kreislauf-Stillstand wurde durch EKG-Ableitung und aortale Druckmessung überprüft. Nach vier Minuten Herz-Kreislauf-Stillstand wurde eine extrathorakale Herzdruckmassage mit einer Frequenz von 100 min^{-1} und eine Beatmung mit Raumluft (FiO_2 : 0,21) begonnen. Fünf Minuten nach Einsetzen des Herz-Kreislauf-Stillstandes wurden die Maßnahmen des Advanced Cardiac Life Supports gemäß den Empfehlungen der American Heart Association (1) eingeleitet. Diese umfassten die Beatmung mit einer FiO_2 von 1,0, die elektrische Defibrillation und die Gabe von Adrenalin bis zum Erreichen eines spontanen Kreislaufes (ROSC). Zum Zeitpunkt ROSC wurde die Infusion der Testlösungen begonnen, die mit einer Flußrate von $12,5 \text{ mL min}^{-1}$ über zehn Minuten appliziert wurden. Der Inhalt der Infusionsflaschen war geblindet und dem Reanimationsteam unbekannt. Zu den Zeitpunkten 5, 15, 30, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach ROSC wurden hämodynamische und blutchemische Parameter gemessen. Am Ende des Versuchs wurden die Tiere durch Injektion von Pentobarbital und KCl-Lösung getötet.

Statistik

Alle Daten sind als arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung ($\text{MW} \pm \text{SD}$) angegeben. Statistische Analysen wurden mittels Varianzanalyse mit Korrektur für wiederholte Messungen und dem t-Test nach Gosset durchgeführt. Alle deskriptiven und analytischen Prozeduren wurden mit Hilfe von SAS (SAS 6.12, SAS Institute, Cary, NC/USA) erstellt. Ein P-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Von 16 Tieren, bei denen ein Herz-Kreislauf-Stillstand induziert wurde, konnten sieben in der HHS-Gruppe und acht in der Placebo-Gruppe erfolgreich reanimiert werden. Bei einem Tier der HHS Gruppe dauerte die Reanimationsphase länger als 15 Min, bevor ein instabiler Spontankreislauf erzielt werden konnte. Dieses Tier wurde daher von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die durchschnittliche Dauer der Reanimation war in beiden Gruppen gleich ($7,1 \pm 2,2 \text{ min}$, Placebo vs. $7,1 \pm 3,3 \text{ min}$, HHS).

Den zeitlichen Verlauf der S-100 Konzentration im Serum gibt Abbildung 1 wieder. Unmittelbar nach erfolgreicher Reanimation wurden in beiden Gruppen die höchsten Werte für S-100 gemessen. Diese lagen

bei den mit HHS behandelten Tieren signifikant niedriger ($p < 0,05$). Die gemessenen Hämoglobinkonzentrationen im Blut wiesen zu keinem Zeitpunkt gruppenspezifische Unterschiede auf (Abb. 2).

Diskussion

Durch die Bolusinfusion kleiner Volumina hypertoner-hyperonkotischer Lösungen (engl.: Hypertonic-Hyperoncotic-Solutions, HHS) wird die Makrohämodynamik im hypovolämen Schock wesentlich schneller wiederhergestellt als bei konventioneller Volumentherapie. Im Gegensatz zu kolloidalen Lösungen ohne osmotisch wirksame Komponente bewirken HHS gleichzeitig eine deutliche Verbesserung der Mikrozirkulation und damit der Oxygenierung (8, 9). Um einen ausreichend hohen osmotischen Gradienten zu erzielen, enthalten solche Lösungen 7,2 – 7,5% NaCl. Entlang dieses starken osmotischen Gradienten kann Wasser aus dem Intrazellulärraum nach intravasal verschoben werden. Wie am Tiermodell validierte Simulationsrechnungen zeigen, stammt dieses zusätzliche Volumen initial vor allem aus dem Endothel (11). Infolge der Abnahme des Volumens der Endothelzellen steigt der kapilläre Durchmesser und senkt damit den hydraulischen Widerstand (11, 12).

Experimentelle Studien zeigen:

1. Die mit HHS erzielten Effekte bezüglich des Herzzeitvolumens und der Organperfusion sind unabhängig von der Wahl der onkotisch wirksamen Komponente wie beispielsweise Dextran oder HES (5).
2. Die initiale Wirkung beruht allein auf der Steigerung des osmotischen Gradienten und ist unabhängig vom Natriumgehalt der Infusion (15).
3. Molekularbiologische (7) und intravitalmikroskopische Studien (16) geben Hinweis, daß - unabhängig von der onkotisch wirksamen Komponente - die Steigerung der Plasmatonizität allein die Adhärenz polymorphkerniger Leukozyten in postischämischen Gefäßen deutlich reduziert. Darüber hinaus scheint auch Dextran 60 die Adhärenz von Leukozyten am postischämischen Gefäßendothel zu vermindern (13); eine Eigenschaft, die HES 200/0,62 offenbar fehlt (14).

Angeichts der geschilderten Effekte von HHS insbesondere auf die Konduktivität und Leukozytenadhärenz in der postischämischen Mikrozirkulation haben wir die Frage untersucht, ob die Infusion von HHS nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation den ischämischen Schaden des Gehirns vermindert. Hierzu diente ein Modell der kardiopulmonalen Reanimation am Schwein, das in anderen Fragestellungen erfolgreich eingesetzt worden ist (10).

Wir verglichen die Effekte einer Lösung aus 7,2% NaCl und 10% HES 200/0,5 mit der Infusion gleicher Volumina isotoner Kochsalzlösung. Bereits nach fünf Minuten Herzstillstand stiegen die S-100 Konzen-

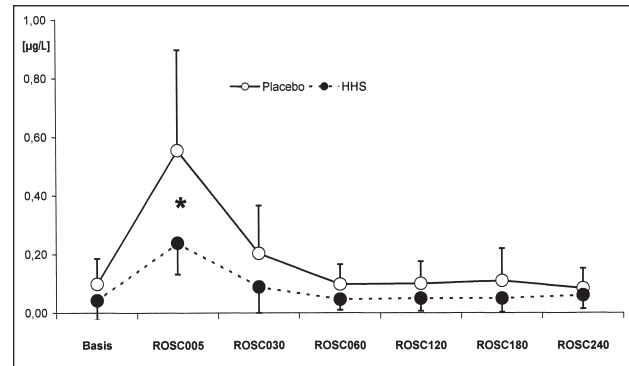


Abbildung 1: Konzentration (MW \pm SD) von S-100 im Serum vor und nach Herz-Kreislauf-Stillstand und bis 240 min nach Wiederherstellen eines spontanen Kreislaufs (ROSC). Die Tiere der Placebogruppe erhielten 125 mL 0,9 % NaCl-Lösung (n=8) die Tiere der Verumgruppe 125 mL einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung (HHS, 7,2% NaCl und 10% HES 200/0,5, n=7). * $p < 0,05$, zweiseitiger T-Test für Stichproben ungleicher Varianz, Placebo vs. HHS.

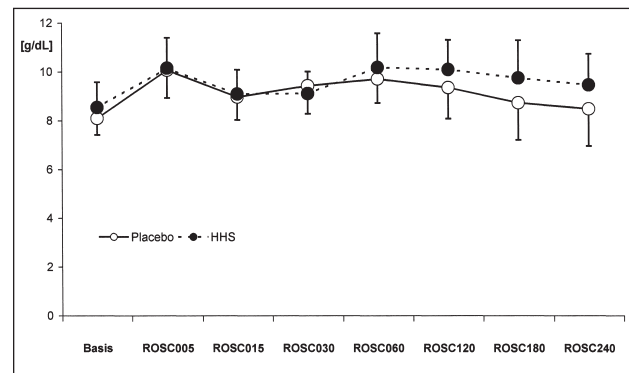


Abbildung 2: Hämoglobinkonzentration (MW \pm SD) vor und nach Herz-Kreislauf-Stillstand und bis 240 min nach Wiederherstellen eines spontanen Kreislaufs (ROSC). Die Tiere der Placebogruppe erhielten 125 mL 0,9% NaCl-Lösung (n=8) die Tiere der Verumgruppe 125 mL einer hypertonen-hyperonkotischen Lösung (HHS, 7,2% NaCl und 10% HES 200/0,5, n=7).

trationen im Serum deutlich an. Da infolge der kurzen Ischämiedauer nur mit äußerst diskreten strukturellen Veränderungen zu rechnen war, bestimmten wir die Serumkonzentrationen von S-100, um das Ausmaß der postischämischen Schädigung zu quantifizieren. S-100 gilt als sehr spezifischer und sensibler Marker für den ischämischen Gewebeschaden des Gehirns (3). Die Kreuzreaktivität des Testkits mit Protein S-100 bei Schweinen wurde bereits in früheren Studien nachgewiesen (2). Im Gegensatz zu anderen Markern wie beispielsweise der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) korreliert die Plasmakonzentration von S-100 nach Ischämie und Trauma mit dem Ausmaß des Hirnschadens (4, 6). Insofern ist die Bestimmung von S-100 in unserem Modell ein idealer Zielparameter.

Die Infusion von HHS mit 7,2% NaCl und 10% HES 200/0,5 unmittelbar nach Wiedereinsetzen einer spontanen Zirkulation führte im Modell einer kardiopul-

Notfallmedizin

monalen Reanimation am Schwein zu einer signifikanten Reduktion der gemessenen S-100 Spiegel. Dieser Effekt läßt sich in seinem Ausmaß nicht durch die mit der Gabe von HHS einhergehende leichte Hämodilution erklären, wie die nur diskreten Veränderungen der Hämoglobinkonzentrationen belegen.

Die Daten unserer Untersuchung zeigen erstmals, daß die Infusion von HHS unmittelbar nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation das Ausmaß des postischämischen Gewebeschadens am Gehirn möglicherweise vermindert. Aufgrund der bislang vorliegenden Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen - insbesondere zur Leukozyten-Endothel-Interaktion postischämischer Gewebe - erscheint es wahrscheinlich, daß die verbesserte Mikrozirkulation bei gleichzeitig verminderter Aktivierung polymorphkerniger Leukozyten für diesen deutlichen Effekt verantwortlich ist.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Effekte schließlich auch ein besseres Outcome bewirken können.

Literatur

1. American Heart Association: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *J Am Med Ass* 1992;268:2171-2241
2. Amselgruber WM, Sinowatz F, Erhard M: Differential distribution of immunoreactive S-100 protein in mammalian testis. *Histochemistry* 1994;102:241-245
3. Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C et al.: The appearance of S100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: A possible marker for cerebral injury. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1997;11:699-703
4. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW et al.: Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000; 181:104-110
5. Frey L, Kreimeier U, Pacheco A et al.: 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* 1990;22:297
6. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT et al.: Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic proteins. *Stroke* 2000; 31: 2670-2677
7. Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ: Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 1994;267:H1329-H1336
8. Kreimeier U, Brückner UB, Schmidt J et al.: Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume-resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res* 1990;49:493-503
9. Kreimeier U, Brückner UB, Niemczyk S et al.: Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock* 1990;32:83-99
10. Lindner KH, Ahnefeld FW: Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory arrest in a porcine model. *Crit Care Med* 1989;17:437-441
11. Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE et al.: Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988;255:H629-H637
12. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M et al.: Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990;31:407-418
13. Menger MD, Sack FU, Barker JH et al.: Quantitative analysis of microcirculatory disorders after prolonged ischemia in skeletal muscle. Therapeutic effects of prophylactic isovolemic hemodilution. *Res Exp Med* 1988;188:151-165
14. Menger MD, Thierjung C, Hammersen F et al.: Dextran vs. hydroxyethylstarch in inhibition of postischemic leukocyte adherence in striated muscle. *Circ Shock* 1993;41:248-255
15. Messmer K: Die Wirkung hypertoner Lösungen bei Ratten im irreversiblen Schock. *Anaesthesist* 1968;17:295-299
16. Nolte D, Bayer M, Lehr HA et al.: Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am J Physiol* 1992; 263:H1411-H1416.

Korrespondenzadresse:

Christoph Janke
Institut für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
D-68167 Mannheim.