

H. Theilen · M. Ragaller · T. Koch

Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie,
 Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden

Hypertone NaCl-Lösung zur Senkung des intrakraniellen Drucks

Gibt es Bedenken?

Die Osmotherapie, d. h. die i.v.-Applikation hyperosmolarer Lösungen, ist neben der Analgosedierung und der Oberkörperhochlagerung des Patienten einer der Eckpfeiler der Therapie zur Senkung eines pathologisch erhöhten intrakraniellen Druckes („intracranial pressure“, ICP). Gemäß den Leitlinien des European Brain Injury Consortium wird die Gabe von Mannitol (0,25–1 g/kgKG im Bolus) als Osmotherapeutikum bereits in der Initialphase der Hirndrucktherapie empfohlen. Diese Maßnahme ist jedoch mit einigen beachtenswerten Nebenwirkungen behaftet. Durch seine osmodiuretische Wirkung kann es zu einer ausgeprägten Diurese mit der Gefahr der für das Gehirn gerade in dieser Situation gefährlichen Hypovolämie kommen. Zudem wirkt Mannitol potenziell nephrotoxisch, insbesondere wenn eine Serumosmolarität über 320 mosmol/l auftritt. Mit der Anwendung einer hypertonen Kochsalz-(NaCl)-Lösung (HTS) besteht jetzt möglicherweise eine therapeutische Option, die diese Nebenwirkungen nicht aufweist.

Therapie mit hypertoner NaCl-Lösung

Die Idee, HTS nach Schädel-Hirn-Trauma zu indizieren, ist nicht neu. Bereits 1919 wurde die Anwendung von Weed u.

McKibben propagiert, geriet jedoch nahezu 70 Jahre wieder in Vergessenheit [1]. Erst Worthley et al. publizierten viele Jahrzehnte später diesen Therapieansatz erneut mit der Darstellung zweier Fallberichte [2]. Seit diesem Zeitpunkt erfreut sich HTS als weiterer medikamentöser Ansatz der ICP-Reduktion zunehmender Beliebtheit. Zudem liegt eine Zulassung für die Anwendung als Volumenersatzmittel im manifesten Schock unter dem Stichwort der „small volume resuscitation“ vor.

Zahlreiche Untersuchungen, die die gleiche Wirksamkeit, wenn nicht sogar Überlegenheit der Anwendung von HTS, verglichen mit Mannitol, in der osmotischen Hirndrucktherapie nachwiesen, wurden publiziert [3]. Diese Wirkung resultiert zum einen aus der Tatsache, dass die zurzeit kommerziell verfügbaren 7,2%- bzw. 7,5%igen NaCl-Lösungen mit einer Osmolalität von ca. 2500 mosmol/kg im Vergleich zur 20%igen Mannitollösung mit ca. 1100 mosmol/kg deutlich höher liegen und damit einen höheren osmotischen Gradienten zwischen der intravasculären und der interstitiellen Flüssigkeit aufbauen. Zudem gilt als Besonderheit im Hirngewebe – im Gegensatz zu den meisten anderen Organen –, dass eine intakte Blut-Hirn-Schranke („blood-brain barrier“, BBB) mit ihrem besonderen Aufbau für Natriumionen (Na⁺) nahezu undurchlässig ist, d. h. einen ausgesprochen hohen Reflexionskoeffizienten besitzt, und dadurch Natrium einen ausgeprägten osmo-

tischen Effekt ausübt. Des Weiteren steigert HTS rasch das systemische intravasculäre Volumen und damit via Herzzeitvolumen- (HZV-)Erhöhung auch die zerebrale Durchblutung sowie den zerebralen Perfusionsdruck. Zudem kommt es zu keiner nachweisbaren Verschlechterung der renalen Funktion. All diese Eigenschaften machen die HTS scheinbar zu einem idealen Osmotherapeutikum im Rahmen der Hirndrucktherapie. Trotz dieses Enthusiasmus wurden jedoch bisher nur Studien mit jeweils einer recht geringen Anzahl an Patienten publiziert. In aller Regel bestätigen diese Studien die angesprochenen Effekte. Die ICP-Senkung, verglichen mit dem durch Mannitol erzielbaren Effekt, war oft wesentlich ausgeprägter [3]. Wie stark dieser Effekt ist, hängt natürlich von der gewählten NaCl-Konzentration in der angewandten Lösung ab. Hier wurden prospektive und randomisierte tierexperimentelle, aber auch am Patienten durchgeführte Untersuchungen mit einer 1,8%igen, aber auch mit einer 23,4%igen Lösung publiziert. Diese Variabilität erschwert die Interpretation der entsprechenden Ergebnisse erheblich.

Kritische Aspekte

Es sollte nach wie vor nicht vergessen werden, dass diese Therapie nicht zuge-

Als „Streitvorlage“ Herrn Prof. Dr. med. Rolf Zander zum 65. Geburtstag gewidmet.

lassen ist und einen „off-label use“ darstellt. Die Frage bleibt, ob im Rahmen dieser Anwendungen wirklich keine nennenswerten Nebenwirkungen zu erwarten sind. Es wurden Hinweise gefunden, dass auch HTS in der Lage sind, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu initiieren, insbesondere bei vorbestehender Schrankenstörung der Mikrozirkulation. Bei einer Untersuchung an Patienten mit höhergradigen Verbrennungen unter Anwendung von 1,8%iger HTS zeigte sich ein nahezu 4-facher Anstieg der Inzidenz an akutem Nierenversagen. Außerdem verdoppelte sich die Mortalität [4]. Abgesehen von dem oft beobachteten, kurzfristigen Blutdruckabfall in der Initialphase bei Applikation von HTS existieren weitere Nebenwirkungen. Mit Induktion einer deutlich erhöhten Serum-Natrium-Konzentration wurden Gerinnungsstörungen und eine metabolische Acidose beschrieben, die ihrerseits auch in einer gestiegenen Serum-Chlorid-Konzentration begründet sein dürfte [3]. Ein weiterer ernst zu nehmender Einwand betraf die Frage, ob mit dieser Therapie der Effekt des sog. Rebound-Phänomens, der bereits unter Anwendung von Mannitol nachgewiesen wurde, noch stärker zum Tragen kommt. Das bedeutet, dass eine wiederholte Gabe von HTS im Verlauf der Therapie in einem Anstieg der interstitiellen Natriumkonzentration im Gehirn resultiert. Das hat nach Normalisierung der Na^+ -Serum-Konzentration eine Effektkumkehrung zur Folge und bedeutet damit eine Zunahme des interstitiellen Hirnwassers. Das Ergebnis ist eine medikamentös induzierte Hirndrucksteigerung oder zumindest eine Prolongation des Zeitraums, in dem der Hirndruck pathologisch erhöht ist. Gibt es diesbezüglich Hinweise?

Physiologische Aspekte

Es wird bei der Beschreibung der positiven Effekte der Small volume resuscitation davon gesprochen, dass der Wasserentzug aus den Endothelzellen mit einhergehender Schrumpfung eine Vergrößerung des intravaskulären Lumens der Gefäße bewirkt. Dies führt zu einer deutlichen Besserung der begleitenden Mikrozirkulationsstörung [5]. Diese Annahme ist unter Berücksichtigung der oben genannten

Überlegungen durchaus nachvollziehbar. Dieser Effekt, so darf angenommen werden, ist jedoch nicht nur an der geschwollenen, sondern auch der gesunden Endothelzelle zu erwarten. Führt man sich nun die Histomorphologie der BBB vor Augen, muss die Frage erlaubt sein, was dieses Phänomen möglicherweise hier für Auswirkungen haben kann. Zur Morphologie dieser Besonderheit der zerebralen Mikrozirkulation gehört neben einem sehr dezidierten vesikalen Transportmechanismus durch die Endothelien, dass die kapillären Gefäße im Gehirn durch sehr feste Verbindungen zwischen den Endothelzellen, den „tight junctions“, sowie durch die um die Gefäße angeordneten Perizyten besonders undurchlässig gehalten werden. Dies dient vorrangig dazu, die Zusammensetzung der interstitiellen zerebralen Flüssigkeit besonders exakt zu kontrollieren. Diese Funktion ist für eine adäquate Funktion der zerebralen Neuronen unabdingbar. Eine – und wenn auch nur kurzfristige – Änderung der Kapillarwandintegrität könnte diesen Verbund kritisch gefährden. Als durchaus denkbare Theorie kann formuliert werden, dass die BBB-Integrität speziell an den Tight junctions durch Endothelzellschrumpfung kurzfristig erheblich geschädigt werden kann. Dieses Phänomen wurde sogar – wenn auch in vollkommen anderem Zusammenhang – nachgewiesen.

Die systemische Applikation von Chemotherapeutika zur Behandlung von zerebralen Malignomen scheitert ohne weitere Begleitmaßnahmen an der beschriebenen Besonderheit der zerebralen Gefäße. Die osmotisch induzierte kurzfristige Öffnung der BBB jedoch ermöglicht den Übertritt einer systemischen Medikation in das Hirnparenchym. Hierzu wird eine hypertone Lösung (Mannitol) via A. carotis in das Gehirn infundiert; dies ermöglicht den angestrebten Übertritt des Pharmakons in das Hirngewebe durch die kurzfristige, auf ca. 10 min beschränkte Öffnung der BBB. Es konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedliche Pharmaka auf diese Art und Weise in das Hirnparenchym gelangen und dort ihre Wirkung entfalten können [6]. Rapoport [6] weist in seiner Übersichtsarbeit aber auch explizit darauf hin, dass es sich um kleinere molekulare Bestandteile han-

delt, die die BBB passieren. Unter Berücksichtigung dieses Befundes erscheint die Annahme erlaubt, dass bei Anwendung einer HTS zumindest Natrium und Chlorid kurzfristig in höherer Konzentration in das Hirngewebe gelangen und hier ein Rebound-Phänomen induzieren können, sobald die Serumkonzentration unter die interstitielle Konzentration fällt. Dieses Phänomen dürfte sich besonders bei längerer Dauer einer Hirndrucktherapie durch HTS bemerkbar machen, während in der Initialphase der benefitäre Effekt noch überwiegt.

Experimentelle und klinische Untersuchungen

Experimentell wurde dieser Frage mehrfach nachgegangen. Nach Applikation von HTS wurde Evans-Blau als Indikator einer BBB-Störung verwendet, und es zeigte sich keine Extravasation des Farbstoffs [7, 8]. Im Zusammenhang mit der hier diskutierten Problematik ist dieser experimentelle Ansatz jedoch nur sehr eingeschränkt aussagefähig. Evans-Blau eignet sich hervorragend zur sehr sensitiven Darstellung perfundierter Kapillaren im Gehirn. Dies ist durch die Tatsache bedingt, dass es sich nach i.v.-Applikation nahezu vollständig an Albumin bindet und so streng intravasal verbleibt, solange es nicht zu einer erheblichen BBB-Schädigung kommt [9]. Wie bereits oben angesprochen, ist die osmotische Öffnung der BBB nur kurzfristig, und nur kleinere molekulare Bestandteile können in das Hirnparenchym diffundieren. Natrium ist dementsprechend wohl durchlässig, Evans-Blau als an Albumin gebundener Indikator jedoch untauglich.

Der weit überwiegende Teil der klinischen Untersuchungen zum Vergleich der ICP-Senkung zwischen HTS und Mannitol bezieht sich auf den initialen Effekt, der in der Tat ausgeprägt ist. Unter Berücksichtigung der bisherigen Überlegungen ist also die Frage offen, ob das Rebound-Phänomen bei Anwendung von HTS sich möglicherweise erst nach längerer Beobachtungsdauer und wiederholter Anwendung zeigt. Anzeichen für diese Annahme fanden sich bei Qureshi et al., die nach mehr als 3-tägiger Behandlung eines erhöhten ICP mit 3%igem HTS ein

Rebound-Phänomen beschrieben [10]. Des Weiteren könnte eine Abhängigkeit von der Applikationsgeschwindigkeit und der NaCl-Konzentration der verwendeten Lösung bestehen. Untersuchungen, die dieser Frage explizit nachgehen, gibt es bisher nicht. Deshalb sollten diese Fragen unbedingt geklärt werden, bevor dieser vielversprechende Ansatz durch eine euphorische Betrachtung von HTS zur Hirndrucksenkung und möglicherweise falsche Form der Anwendung in Misskredit gerät. Möglicherweise besitzt HTS sogar eine über die einfache osmotische Wirksamkeit hinausgehende protektive Komponente, die ein Hirnödem zu reduzieren imstande ist. Chang et al. berichteten über eine Reduktion der Serumkonzentration von Arginin-Vasopressin durch HTS [11]. Dieses Peptid wird bereits seit längerem als zusätzlicher Hirnödem auslösender Faktor genannt. Dieser Befund würde also bedeuten, dass HTS einen zusätzlichen, das Gehirn potenziell gefährdenden Einfluss ausschaltet.

Fazit für die Praxis

Der osmotische Gradient an der BBB sollte unter Anwendung von HTS so gering wie möglich gehalten werden; dies würde eher für eine kontinuierliche und langsame Applikationsform sprechen. Zudem muss untersucht werden, ob die Wirksamkeit dieser Therapie erst bei einer 7,2%- bzw. 7,5%igen Lösung auftritt oder auch schon bei einer 3%igen Lösung mehr als ausreichend ist. Überdies hinaus muss noch untersucht werden, unter welchem Behandlungsregime und mit welcher Strategie die Beendigung einer Hirndrucktherapie mit HTS durchgeführt werden soll. Auch hier könnte ein ausgeprägtes Rebound-Phänomen zum Tragen kommen und den angestrebten Therapieerfolg gefährden. Diese Fragen, die durch Dosisfindungsstudien erst noch zu klären sind, sollten zum jetzigen Zeitpunkt zumindest dazu führen, dass der Umgang mit HTS zur Hirndrucksenkung unter kritischer Zurückhaltung erfolgt. Bei Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen von HTS könnte eine korrekte Anwendung zu einem wirklich vielversprechenden Therapieansatz in der Hirndrucktherapie werden.

Korrespondierender Autor

PD Dr. H. Theilen

Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Hermann.Theilen@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Weed LH, McKibben PS (1919) Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 48: 531–558
2. Worthley LI, Cooper DJ, Jones N (1988) Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline: report of two cases. *J Neurosurg* 68: 478–481
3. White H, Cook D, Venkatesh B (2006) The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 102: 1836–1846
4. Huang PP, Stucky FS, Dimick AR et al. (1995) Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 221: 543–557
5. Kreimeier U, Christ F, Frey L et al. (1997) Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results. *Anaesthetist* 46(4): 309–328
6. Rapoport SI (2000) Osmotic opening of the blood-brain barrier: principles, mechanism, and therapeutic applications. *Cell Mol Neurobiol* 20: 217–230
7. Carrera RM, Pacheco AM, Mastroi RA (2001) Quantitative evaluation of the blood-brain-barrier after the use of hypertonic saline solution in young rats. *Eur Surg Res* 33: 311–317
8. Chen CH, Toung TJ, Sapirstein A, Bhardwaj A (2006) Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 951–958
9. Theilen H, Kuschinsky W (1992) Fluorescence labelling of the capillary network in rat brains. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 347–350
10. Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A et al. (1998) Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 26: 440–446
11. Chang Y, Chen TY, Chen CH et al. (2006) Plasma arginine-vasopressin following experimental stroke: effect of osmotherapy. *J Appl Physiol* 100: 1445–1451

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthetist 2007 · 56:385–387
DOI 10.1007/s00101-007-1160-6
© Springer Medizin Verlag 2007

**H. Theilen · M. Ragaller · T. Koch
Hypertone NaCl-Lösung zur
Senkung des intrakraniellen
Drucks. Gibt es Bedenken?**

Zusammenfassung

Die Osmotherapie, d. h. die i.v.-Applikation hyperosmolarer Lösungen, ist neben der Analgosedierung und der Oberkörperhochlagerung des Patienten einer der Eckpfeiler der Therapie zur Senkung eines pathologisch erhöhten intrakraniellen Druckes. Der Einsatz von Mannitol als Osmotherapeutikum ist jedoch mit beachtenswerten Nebenwirkungen behaftet. Eine Alternative besteht möglicherweise in der Anwendung einer hypertonen Kochsalz-(NaCl)-Lösung (HTS). Vor- und Nachteile dieser Option werden betrachtet; auf offene Fragen wird hingewiesen.

Schlüsselwörter

Osmotherapie · Hypertone NaCl-Lösung · Intrakranieller Druck · Schädel-Hirn-Trauma

**Hypertonic saline solution
for reduction of intracranial
pressure. Are there doubts?**

Abstract

Osmotherapy, i.e. the intravenous administration of hyperosmolar solutions, is one of the mainstays of therapy for reduction of a pathologically increased intracranial pressure, in addition to analgosedation and raising the upper body of the patient. The administration of mannitol as a osmotherapeutic agent is, however, marred by considerable side-effects. A possible alternative is the use of hypertonic saline solution (NaCl). The advantages and disadvantages of this option are considered as well as points still in question.

Keywords

Osmotherapy · Hypertonic NaCl solution · Intracranial pressure · Head injury