

Sérum Salé Hypertonique et remplissage du blessé de guerre

G. MION, Y. LE GULLUCHE

Médecine et Armées, 23:97-103,1995.

Résumé : Le concept de réanimation par faibles volumes de sérum salé hypertonique (SSH) à 7,5% pourrait être appliqué au traitement du choc traumatique de l'avant. L'utilisation de cristalloïdes concentrés a des avantages logistiques : faible prix de revient, faible encombrement, approvisionnement et conservation faciles. Ses avantages thérapeutiques sont multiples : (1) amélioration des conditions hémodynamiques par la reconstitution rapide de la volémie, l'amélioration des conditions de charge ventriculaires gauches et un effet inotrope positif, (2) amélioration des conditions microcirculatoires par diminution de l'oedème endothélial et hémodilution; (3) au niveau cellulaire, le SSH restaure le potentiel de membrane et prévient les lésions induites par la reperfusion. La reconstitution de la masse sodée au prix d'un moindre apport liquidien préserve les échanges gazeux et la fonction cérébrale en diminuant le risque d'oedème interstitiel. Des études cliniques prospectives en nombre encore restreint sont en faveur d'une amélioration de la survie dans le choc hémorragique.

Mots-clés: sérum salé hypertonique, cristalloïdes, remplissage par faible volume, choc traumatique de l'avant, blessé de guerre.

Abstract : The concept of small volume resuscitation with hypertonic saline (7.5%) may be applied to the treatment of the war wounded. Concentrated saline solutions have logistic advantages : moderate costs, small space occupation, easy supplying and conservation. Their medical benefits are (1) improvement of haemodynamics by rapid restitution of volemia, improvement of left ventricular loading conditions and positive inotropic effect. (2) improvement of microcirculation by lessening of endothelial swelling and haemodilution. (3) Restoration of cellular membrane potential and prevention of reperfusion injury. The restitution of the sodic pool with a smaller hydric volume preserves haemostasis and cerebral function because of reduced oedema formation. Prospective studies, yet in small number, support the hypothesis that survival may be improved in haemorrhagic shock.

Key-words: hypertonic saline, crystalloïds, small volume resuscitation, haemorrhagic shock, war wounded.

Introduction:

La mortalité immédiate sur les théâtres d'opération est essentiellement le fait du choc hémorragique [14]. La diminution de la masse sanguine résulte des pertes hémorragiques, mais aussi du liquide séquestré dans les oedèmes périphériques ou pulmonaires [24]. La baisse du débit cardiaque et de l'hématocrite provoque, chez ces blessés traumatisés en état de choc, une dette en oxygène tissulaire avec hyperlactacidémie [15]. Avec la maîtrise de l'hémorragie et le maintien d'une hématoxémie correcte, le but ultime du remplissage vasculaire est donc de restaurer la délivrance d'oxygène aux tissus sans provoquer d'effets délétères. En effet, parmi les blessés qui passent le cap de l'évacuation vers l'arrière, la majorité des décès résulte de plaies cranio-cérébrales [14]. Le remplissage vasculaire se doit donc de ne pas aggraver l'oedème cérébral.

Les travaux publiés en 1967 par Baue [4], puis par l'équipe de Sao Paulo au cours des années 80 [12,30,31,48-51,63-65], ont stimulé depuis plus d'une décennie l'éclosion de nombreuses études sur le sérum salé hypertonique (SSH), et abouti au concept de remplissage par faibles volumes (small volume resuscitation) dont les avantages hémodynamiques, pulmonaires et cérébraux pourraient être un atout dans le cadre du traitement du choc traumatique de l'avant.

I. Physiopathologie du choc hémorragique:

L'hypovolémie et la baisse de pression de perfusion qui résultent de la spoliation de plus de 20% de la masse sanguine mettent en jeu le système baroréflexe. La réaction sympathoadrénargique provoque une tachycardie et une vasoconstriction, particulièrement dans les territoires cutané, splanchnique et rénal. L'ischémie de la sphère digestive est responsable de lésions gastroduodénales de stress et d'une altération de la barrière intestinale qui devient perméable aux bactéries coliques et à leur toxines. Cette translocation bactérienne rendrait compte de la mortalité tardive par défaillance multiviscérale secondaire.

A mesure que le choc se pérennise, l'anoxie et l'acidose entraînent une séquestration puis une fuite plasmatiques capillaires qui majorent l'hypovolémie initiale. Des anomalies du potentiel [15] et de la perméabilité membranaires autorisent la pénétration d'eau et de sodium à l'intérieur de la cellule et la constitution d'un oedème cellulaire. L'oedème endothélial [35] et l'adhérence des polynucléaires aggravent les conditions microcirculatoires et permettent l'installation d'un cercle vicieux : hétérogénéité capillaire, shunt tissulaire, hypoxie, acidose. Les polynucléaires, les cellules endothéliales lésées et les macrophages libèrent dans le torrent circulatoire des médiateurs vasoactifs et des métabolites toxiques de l'oxygène (radicaux libres) responsables de troubles de la perméabilité capillaire et de lésions de reperfusion, facteurs d'agression tissulaire supplémentaire [25].

Ainsi, les volumes nécessaires à la normalisation de l'état hémodynamique sont d'autant plus importants que l'état de choc est sévère ou traité tardivement, ce qui justifie une réanimation précoce et efficace.

II. Cristalloïdes et remplissage du blessé de guerre:

Des raisons tant logistiques que médicales ont fait envisager dès la première guerre mondiale l'utilisation des cristalloïdes dans le traitement du choc hémorragique du blessé de guerre [41]. Leur emploi se justifie par les nombreux avantages qu'ils ont sur les produits de type colloïde et les dérivés sanguins, notamment en cas de situation de crise et de pertes massives: faible prix de revient, facilité d'approvisionnement et de stockage, absence de risque allergique et infectieux, absence de perturbations de l'hémostase et des tests de compatibilité sanguine en cas de perfusion de grands volumes [14,28].

En revanche, leur espace de diffusion (le secteur extracellulaire), implique de les perfuser en volume au moins 3 fois plus important que les colloïdes pour obtenir le même effet hémodynamique [25]. Cette contrainte est un réel désavantage: d'une part, ces solutés doivent être disponibles en grande quantité et la restitution de la stabilité hémodynamique est plus lente, particulièrement dans un contexte de collapsus qui rend aléatoire les accès veineux. D'autre part, l'importance des volumes perfusés favorise la formation d'oedèmes interstitiels, particulièrement dans les organes lésés [25,45] : au niveau des voies respiratoires et du parenchyme pulmonaire, l'oedème compromet l'hématose et chez les blessés crâniens, il provoque une hypertension intracrânienne [14].

III. Propriétés du sérum salé hypertonique:

Le SSH (NaCl à 7,5%, 2400 mosM/l) possède les avantages des cristalloïdes, en palliant leurs insuffisances par l'émergence de propriétés spécifiques des solutés hypernatrémiques [50]. L'effet macro et microcirculatoire ainsi que des effets directement cellulaires s'opposent électivement aux perturbations induites par le choc hémorragique:

1. Expansion volémique: lié au transfert osmotique des liquides intracellulaires vers le secteur plasmatique, ce phénomène est important (200 à 400% du volume perfusé selon les conditions hémodynamiques) mais transitoire, ne persistant guère au delà des 30-60 premières minutes [17,63].

2. Vasodilatation précapillaire: liée à l'hypertonie [47] elle redistribue le flux sanguin vers les territoires coronaire, splanchnique et rénal [5,13,24,18]. La vasodilatation mésentérique prévient les lésions aiguës intestinales [63] et minimise la libération de facteur dépresseur myocardique qui exerce de nombreux effets délétères: dépression de la contractilité, vasoconstriction splanchnique, diminution des fonctions macrophagiques du système réticulo-endothélial [7].

3. Amélioration des conditions microcirculatoires: à la différence du Ringer Lactate, le SSH rétablit le flux microcirculatoire dans plusieurs modèles de choc hémorragique comme en témoigne l'amélioration de la consommation d'oxygène [24]. L'hémodilution améliore les conditions rhéologiques [4] et l'hypertonie abaisse la résistance hydraulique des capillaires en réversant l'oedème endothélial [35].

4. Effets cellulaires: La réversion de l'oedème cellulaire s'accompagne d'autres points d'impacts sur la cellule: restauration du potentiel membranaire altéré par le choc [38] et protection des cellules ischémiques des conséquences néfastes de la reperfusion [26].

5. Effet bénéfique sur la contractilité myocardique: un effet inotrope positif direct s'ajoute au maintien de la précharge et à la diminution des résistances vasculaires systémiques pour conserver le volume d'éjection systolique [18,33]. Le SSH 7.5% améliore la contractilité cardiaque sur un modèle canin de choc hémorragique, avec une redistribution sous endocardique du débit coronaire [23]. Sur le coeur de lapin

isolé, l'hypernatrémie (160 mOsm/l) a des effets similaires [13] qui pourraient provenir d'un influx calcique par échange sodium-calcium [29,37].

6. Réflexe vago-pulmonaire: un réflexe initié dans le poumon paraît moduler les effets directs de l'hyperosmolarité via le nerf pneumogastrique: ce réflexe récemment mis en doute [1], s'exprimerait chez le chien [30,66], le chat et le rat, mais pas le mouton [15]. Il participerait à la vasodilatation mésentérique [30], et surtout permettrait une reconstitution de la précharge par une vasoconstriction à la fois musculo-cutanée [49] et veineuse [31]. Le système effecteur, impliquant le système angiotensinergique central [65] et les structures périvertriculaires [2] est moins bien connu.

7. Augmentation du tonus sympathique: une augmentation des taux de noradrénaline circulante pourrait participer au soutien de la fonction circulatoire [42].

IV. Etudes expérimentales:

De nombreuses études animales ont suggéré que le SSH pourrait apporter des avantages décisifs dans le traitement de l'état de choc:

Sur un modèle de choc hémorragique léthal chez le chien, Velasco et coll. ont montré que l'injection d'un volume de SSH égal à seulement 10% de la spoliation sanguine permettait la survie définitive et prévenait les lésions hémorragiques observées dans l'intestin des animaux réanimés par un soluté isotonique [63]. Prough et coll. n'ont pas retrouvé ces résultats sur des chiens qui, toutefois, étaient splénectomisés, anesthésiés à l'halothane et ventilés artificiellement, ce qui altère per se les possibilités de compensation et les conditions hémodynamiques [44].

Nakayama et Coll. ont confirmé en 1984 que le SSH améliore le débit cardiaque et la pression artérielle mieux que le Ringer lactate (RL), chez le mouton choqué [39]. Smith et coll. comparant 6 solutions hypertoniques (2400 mOsm/l) différentes, ont démontré que la solution la plus efficace est l'association de dextran et de SSH à 7,5% (HSD). Comparé au RL, Le HSD autorise une restitution hémodynamique au prix d'une quantité de liquides perfusés 6 fois moindre. Les solutions hypertoniques dépourvues de sodium étaient nettement moins efficaces [55].

En 1986, Maningas et coll. ont rapporté qu'un volume de perfusion égal à 25% de la spoliation sanguine entraîne 13% (salé isotonique), 53% (SSH), 69% (Dextran) et 100% de survie (HSD) sur un modèle de porc hémorragique [32]. En 1989, Chudnofsky a confirmé que de faibles quantités de HSD améliorent l'hémodynamique, la DaO₂ et la survie chez le porc [10]. Dans un modèle porcin de choc hémorragique très sévère, Stanford et coll. ont montré que le SSH restaure mieux le débit cardiaque et la diurèse, et améliore la survie par rapport au RL administré en volume deux fois supérieur [57]. Peters et coll. ont rapporté qu'un mélange de mannitol et de RL de même osmolarité que le SSH, n'est pas efficace, ce qui démontre encore la spécificité du sodium dans l'effet hémodynamique [43].

En 1987, Bitterman et coll. ont retrouvé, dans des modèles félins et murins d'hémorragie contrôlée, la supériorité du SSH pour la restitution du débit cardiaque, de la pression artérielle et du débit mésentérique. Dans ces modèles, une meilleure préservation de la circulation splanchnique par le SSH se reflétait dans la moindre libération de facteur dépresseur myocardique [7].

Cependant, plusieurs travaux sont venus tempérer ces résultats enthousiasmants en suggérant que dans des conditions expérimentales plus proches de la réalité, c'est à dire au cours d'hémorragies non contrôlées (section de la queue des animaux, plaies vasculaires abdominales), le SSH pourrait ne pas être aussi bénéfique. Dans un modèle murin de choc hémorragique non contrôlé, le SSH 7,5% aggrave le saignement et diminue le taux de survie [19]. Cet effet s'expliquerait par l'augmentation tensionnelle, la vasodilatation et des perturbations de l'aggrégation plaquettaire qui pourraient être médiées par la prostacycline [46].

Il est possible que ces résultats défavorables puisse être imputés en partie au choix des produits anesthésiques [6]. Mazzoni et coll. ont montré à l'aide d'un modèle mathématique de choc hémorragique non contrôlé, corroboré par une expérimentation sur le lapin, que le HSD, malgré une majoration du saignement au prorata de l'augmentation tensionnelle, était beaucoup plus efficace que le RL. Mais si la durée simulée de l'évacuation dépassait 30 minutes, l'accroissement de l'hémorragie par le HSD se révélait néfaste en terme de transport de l'oxygène [34].

Landau et coll., ont proposé une conclusion à cette controverse en montrant dans un modèle murin d'hémorragie incontrôlée, que le SSH redevient le soluté de remplissage idéal quand l'application d'une contrepression externe (équivalent d'un pantalon antichoc) permet un contrôle au moins provisoire de l'hémorragie [27].

Une équipe de Philadelphie a rapporté récemment dans un modèle murin, la remarquable efficacité d'une solution de NaCl 7,5% associée à des hémosomes. L'absence de problèmes de compatibilité antigénique et de risques de transmission virale serait un atout potentiel de cette solution hypertonique capable de véhiculer l'oxygène [45].

V. Utilisation du SSH en clinique humaine:

De Felippe et coll. ont rapporté dès 1980 11 cas de survie après perfusion de 200 ml de SSH chez 12 patients en état de choc hypovolémique réfractaire à plusieurs heures de remplissage associé à de la dopamine [12].

En situation de conflit armé ou de catastrophe, le concept de "scoop and run" en vigueur chez les anglosaxons [56] n'est plus recevable. La reconstitution précoce et rapide de la volémie est l'objectif principal de la réanimation dès le ramassage. Le SSH permet le rétablissement rapide de l'hémodynamique car il suffit d'administrer 4 à 6 ml/kg pour être efficace [15]. En effet, plus que le volume perfusé, c'est la quantité de sodium apportée qui paraît primordiale [5,17,36]. Ce concept nouveau de "small volume resuscitation" vise à un remplissage efficace sans surcharge hydrique, au niveau respiratoire et surtout encéphalique.

L'effet "mannitol like" du SSH [16] est intéressant pour le remplissage du traumatisé crânien [15]. Des modèles animaux de lésion cérébrale associée à un choc hémorragique ont démontré que le SSH, et non les autres solutés, permet une restitution de l'état hémodynamique sans augmentation de la pression intracrânienne (figure 1). Dans ces modèles, le SSH améliore la compliance cérébrale, la pression de perfusion cérébrale et diminue l'eau intracérébrale [3,14,20,53]. A l'appui de ces données expérimentales, Vassar et coll. ont montré dans une étude prospective randomisée (194 patients), que l'administration préhospitalière de 250 ml de 7,5% HSD entraînait un gain de pression artérielle et une meilleure survie parmi le groupe des traumatisés crâniens. Toutefois, la différence de mortalité n'atteignait pas le seuil de signification statistique [61]. La même équipe, dans une étude récente portant sur 258 patients traumatisés évacués rapidement en zone urbaine, rapporte une amélioration de la survie dans le groupe SSH 7,5% mais l'absence de bénéfice supplémentaire apporté par l'ajout de Dextran à 6% [62].

Une étude multicentrique Nord-américaine a confirmé, avec un protocole comparable (422 patients), l'amélioration de la pression artérielle et a surtout rapporté une diminution des complications de type SDRA, insuffisance rénale et coagulopathies dans le groupe SSH. Cette étude concluait à la sécurité d'administration du SSH et que son emploi était bénéfique chez les patients opérés, c'est à dire les plus graves [59].

Shackford et coll. ont administré du SSH à des patients bénéficiant d'une chirurgie aortique. Ce groupe n'a nécessité que 6,3 litres de remplissage contre 9,5 litres dans le groupe contrôle, pour un même apport sodé total. La natrémie et l'osmolarité se sont élevées à 157 mEq/l et à 320 mOsm/l respectivement (figure 2). Ces perturbations électrolytiques n'ont pas eu d'effets secondaires et se sont spontanément corrigées en 48 heures, au prix d'une administration plus importante de potassium [52]. La moindre prise de poids autorisée par le SSH s'est traduite par une amélioration significative de l'hématose (figure 3) : meilleur rapport PaO₂/FiO₂, diminution du shunt intrapulmonaire, ventilation mécanique moins prolongée [54].

Dans une étude récente, Younes et coll. confirment que l'administration en salle d'urgence d'un soluté hypertonique (7,5%) avec ou sans adjonction de Dextran, améliore plus rapidement l'hémodynamique que les solutions isotoniques. Il n'y a pas de différence de mortalité, mais le volume administré est moindre [67].

Dans le cadre de délais d'évacuation réduits, inférieurs à l'heure, Le SSH semble suffisant au maintien d'une situation hémodynamique correcte. Pour des durées plus prolongées, telles qu'elles peuvent l'être en situation de guerre, ou dans des contrées aux structures médicales peu denses, il est vraisemblable que l'association, synergique, d'un colloïde devienne nécessaire [8,9,24,32,40,55,60,64].

VI. Effets potentiellement délétères du sérum salé hypertonique:

Stiff et coll. ont montré chez le chien, que l'injection rapide de solutés hypertoniques peut entraîner une hypotension artérielle par vasodilatation brutale [58]. Le risque d'hémolyse au site d'injection impose de ne pas dépasser la concentration de 7,5% [51]. Aux posologies préconisées, le HSD a des effets minimes sur l'hémostase [21].

Les données cliniques accumulées jusqu'à présent montrent que l'hypernatrémie transitoire, qui ne dépasse pas 160 mMol/l pour une administration de 4 à 6 ml/Kg, n'a pas d'effets délétères chez l'être humain. En particulier, aucun cas de myélinolyse centropontine ou d'hématome sous-dural n'a été rapporté [62]. Chez l'homme, la perfusion de SSH n'entraîne pas de lésion des veines périphériques. La vasodilatation se manifeste par une sensation de réchauffement des extrémités [62]. Une étude pilote comprenant seulement 5 sujets, suggère que l'hypernatrémie pourrait favoriser, par le biais d'une stimulation neuro-endocrinienne, des réactions de panique chez les sujets prédisposés [22]. Cet effet mérite d'être confirmé, car il pourrait se révéler problématique sur un théâtre d'opérations militaires. Le SSH favorise une hypokaliémie (effet éventuellement intéressant chez certains traumatisés) et une acidose hyperchlorémique modérées. Cette dernière pourrait être prévenue par l'utilisation de solutés hypertoniques, mais isochlorémiques [48].

Conclusion:

Les modèles expérimentaux restent tributaires de contraintes éloignées de la pratique clinique (type d'anesthésie, monitoring complexe et invasif, ventilation artificielle, choix discutables des quantités perfusées, transposabilité de la physiopathologie animale à l'homme). A l'heure actuelle, la majorité des experts s'accordent pour reconnaître qu'en dépit des nombreuses études animales qui plaident en faveur de l'utilisation du SSH, l'expérience acquise en clinique humaine est encore insuffisante pour banaliser ce mode de remplissage [11]. Dans un avenir proche, l'utilisation médicale de ce produit séduisant au plan théorique, devrait s'inscrire dans le cadre de protocoles d'étude rigoureux, incluant si possible plusieurs centaines de patients.

Ce travail est dédié à la mémoire du Médecin en Chef Julien Perrot.

REFERENCES

- [1] Allen DA , Schertel ER, Schmall, Muir WW: Lung innervation and the hemodynamic response to 7% sodium chloride in hypovolemic dogs. *Circulatory Shock* 1992, 38:189-194.
- [2] Barbosa SP, Saad WA , De Arruda Camargo LA , Renzi A , De Luca Junior LA , Fracasso JF, Menani JV: Lesion of the anteroventral third ventricle region abolishes the beneficial effects of hypertonic saline on hemorrhagic shock in rats. *Brain Research* 1990, 530:342-344.
- [3] Battistella FD, Wisner DH: Combined hemorrhagic shock and head injury: effects of hypertonic saline (7.5%) resuscitation. *The Journal of Trauma*, 1991 31:182-188.
- [4] Baue A E, Tragus ET, Parkins WM: A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *The Journal of Trauma* 1967, 5:743-756.
- [5] Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA , Proctor KG: Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *The Journal of Trauma* 1991, 31:589-600.
- [6] Bilynskyj MCV, Errington ML, Velasco IT, Rocha e Silva M: Effect of Hypertonic Sodium Chloride (7.5%) on uncontrolled hemorrhage in rats and its interaction with different anesthetic procedures. *Circulatory Shock* 1992, 36:68-73.
- [7] Bitterman H, Triolo J, Lefer A M: Use of hypertonic saline in the treatment of hemorrhagic shock. *Circulatory Shock* 1987, 21:271-283.
- [8] Boldt J, Kling D, Weidler B, Zickmann B, Herold Ch, Dapper F, Hempelmann G: A cute preoperative hemodilution in cardiac surgery: volume replacement with a hypertonic saline-hydroxyethyl starch solution. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1991, 5:23-28.
- [9] Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Herold Ch, Dapper F, Hempelmann G: Cardiorespiratory responses to hypertonic saline solution in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1991, 51:610-615.
- [10] Chudnofsky CR, Dronen SC, Syverud SA , Zink BJ, Hedges JR: Intravenous fluid therapy in the prehospital management of hemorrhagic shock: improved outcome with hypertonic saline/6% Dextran 70 in a swine model. *American Journal of Emergency Medicine* 1989, 7:357.
- [11] Dawidson I: Hypertonic saline for resuscitation: a word of caution. *Critical Care Medicine* 1990, 18: 245.
- [12] De Felipe J, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU: Treatment of refractory hypovolemic shock by 7,5% sodium chloride injections: *The Lancet* 1980, 8:1002-1004.

- [13] Delayance S, MION G, Souktani R, Mouren S, Baron JF, Dreux S, Viars P: Effects of hypertonic saline on coronary blood flow and myocardial performance of a blood-perfused isolated rabbit heart. *Anesthesiology*, 1993 79:A 573.
- [14] Ducey JP, Mozingo DW, Lamiell JM, Okerburg C, Gueller GE: A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage. *The Journal of Trauma* 1989, 29:1510-1518.
- [15] Falk JL, O'Brien JF, Kerr R: Fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: *Critical Care Clinics* 1992, 8:323-340.
- [6] Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH: Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *The Journal of Trauma* 1993, 35:344-348.
- [17] Gala GJ, Lilly MP, Thomas SE, Gann DS: Interaction of sodium and volume in fluid resuscitation after hemorrhage. *The Journal of Trauma* 1991, 31:545-556.
- [18] Gazitua S, Scott JB, Swindall B, Haddy FJ: Resistance responses to local changes in plasma osmolality in three vascular beds. *Am J Physiol* 1971, 220:384-391.
- [19] Gross D, Landau H, Klin B: Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock with hypertonic saline solution. *Surg Gynecol Obstet* 1990, 170:106-112.
- [20] Gunnar WG, Jonasson O, Merlotti G, Stone J, Barret J: Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3% saline solution, and dextran-40. *Surgery* 1988, 103:399-407.
- [21] Hess JR, Dubick MA, Summary JJ, Bangal NR, Wade CE: The effects of 7.5% NaCl/6% Dextran 70 on coagulation and platelet aggregation in humans. *The Journal of Trauma* 1992, 32:40-44.
- [22] Jensen CF, Peskind ER, Veith RC, Hughes J, Cowley DS, Roy-Byrne P, Raskind MA: Hypertonic Saline Infusion Induces Panic in Patients with Panic Disorder. *Biol Psychiatry* 1991, 30:628-630.
- [23] Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH: Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. *Circulatory shock* 1991, 35:109-116.
- [24] Kreimeier U, Brückner U, Niemczyk S, Messmer K: Hypertonic saline for resuscitation from traumatic-hemorrhage hypotension: effect on regional blood flow. *Circulatory shock* 1990, 32:83-99.
- [25] Kreimeier U, Dieterich HJ, Peter K: Nouvelles stratégies dans le remplissage vasculaire: 11e Journées Internationales de Mises au Point en Anesthésie-Réanimation, MA PA R Editions, Paris, 1993.
- [26] Kusuoka H, Camilion de Hurtado MC, Marban E: Role of sodium/calcium exchange in the mechanism of myocardial stunning: protective effect of reperfusion with high sodium solution. *JA CC* 1993, 21:240-248.
- [27] Landau EH, Gross D, Assalia A, Krausz MM: Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock by hypertonic saline and external counterpressure. *Annals of Emergency Medicine*, 1989, 18:1039-1043.
- [28] LE GULLUCHE Y, CA RSIN H, MION G, LE BEVER H, DURA ND F, GUILBA UD J: Cristalloïdes et hypovolémie du blessé de guerre. *Médecine et armées* 1991, 19:39-41.
- [29] Lederer WJ, Niggli E, Hadley RW: sodium-calcium exchange in excitable cells: fuzzy space. *Science* 1990, 283.
- [30] Lopes OU, Pontieri V, Rocha e Silva M, Velasco IT: Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung. *Am J Physiol* 1981, 241: H883-H890.
- [31] Lopes OU, Velasco IT, Guertzenstein PG, Rocha e Silva M, Pontieri V: Hypertonic Sodium Chloride restores mean circulatory filling pressure in severely hypovolemic dogs. *Hypertension* 1986, 8(suppl I) I195-I199.
- [32] Maningas PA: Resuscitation 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: Effects on organ blood flow. *Critical Care Medicine* 1987, 15:1121-1126.
- [33] Mathru M, Rooney MW, Vengurlekar S, Hirsch LJ, Rao TK: Effect of hypertonic saline resuscitation on myocardial performance in a hemorrhagic shock model: assessment by pressure-volume loops. *Anesthesiology* 1990, 73:A 635.
- [34] Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M: The efficacy of iso- and hyperosmotic fluids as volume expanders in fixed-volume and uncontrolled hemorrhage. *Annals of Emergency Medicine* 1990, 19:350-358.
- [35] Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE: Capillary Narrowing in Hemorrhagic Shock is rectified by Hyperosmotic Saline-Dextran Reinfusion. *Circulatory Shock* 1990, 31:407-418.
- [36] MION G, LE GULLUCHE Y, CA RSIN H, TMSIT JF, PERROT J: Remplissage vasculaire à la phase aiguë des brûlures étendues. pp 263-278 in: Expansion volémique plasmatique, JF BA RON, Arnette, Paris, 1993.
- [37] Mion G, Souktani R, Ouardani F, Mouren S, Baron JF, Dreux S, Viars P: Involvement of Na-Ca exchanger in the positive inotropic effect of hypertonic saline. In vitro study in a blood-perfused isolated heart preparation. *BJA* 1994 72:44, A. 83.
- [38] Nakayama S, Kramer GC, Carlsen RC, Holcroft JW: Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *Journal of Surgical Research* 1985, 38:180-186.
- [39] Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC: Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circulatory Shock* 1984, 13:149-159.
- [40] ONARHEIM H, MISSA VA GE A E, KRAMER GC, GUNTHER RA: Effectiveness of Hypertonic saline-Dextran 70 for Initial Fluid Resuscitation of Major Burns. *The Journal of Trauma* 1990, 30:597-603.
- [41] Penfield WG: The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections. *Am J Physiol* 1919, 48:121-132.
- [42] Peskind ER, Radant A, Dobie DJ, Hughes J, Wilkinson CW, Sikkema C: Hypertonic saline infusion increases plasma norepinephrine concentrations in normal man. *Psychoneuroendocrinology* 1993, 18:103-113.
- [43] Peters RM, Shackford SR, Hogan JS, Cologne JB: Comparison of isotonic and hypertonic fluids in resuscitation from hemorrhagic shock. *Surg Gyn Obst* 1986, 163:219-224.
- [44] Prough DS, Whitley JM, Olympio MA, Taylor CL, DeWitt DS: Hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation after hemorrhagic shock in dogs. *Neurosurgical Anesthesia* 1991, 73:738-744.

- [45] Rabinovici R, Rudolph A S, Vernick J, Feuerstein G: A new salutary resuscitative fluid: liposome encapsulated hemoglobin/hypertonic solution. *The Journal of Trauma* 1993, 35:121-127.
- [46] Rabinovici R, Yue TL, Krausz MM, Sellers TS, Lynch KM, Feuerstein G: Hemodynamic, hematologic and eicosanoid mediated mechanisms in 7.5 percent sodium chloride treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1992, 175:341-354.
- [47] Read RC, Johnson JA, Vick JA, Meyer MW: Vascular effects of hypertonic solutions. *Circulation Research* 1960, 8:538-547.
- [48] Rocha e Silva M, Braga GA, Prist R, Velasco IT, Grança ESV: Isochloremic hypertonic solutions for severe hemorrhage. *The Journal of Trauma* 1993, 35:200-205.
- [49] Rocha e Silva M, Negraes GA, Soares A M, Pontieri V, Loppnow L: Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circulatory Shock* 1986, 19:165-175.
- [50] Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira RI, Oliveira Maria A, Negraes GA, Oliveira Marly A: Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *A m J Physiol* 1987, 253: H751-H762.
- [51] Rocha e Silva M, Velasco IT, Porfirio MF: Hypertonic saline resuscitation: Saturated salt-dextran solutions are equally effective, but induce hemolysis in dogs. *Crit Care Med* 1990, 18:203-207.
- [52] Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM, Hollingsworth-Fridlung P, Sise MJ: Serum osmolar and electrolytes changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1987, 164:127-136.
- [53] Shackford SR, Norton CH, Todd MM: Renal, cerebral, and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery* 1988, 104:553-560.
- [54] Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, Rowley WR, Peters RM, Virgilio RW, Brimm JE: Hypertonic sodium lactate versus lactated Ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 1983, 94:41-51.
- [55] Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama SI, Gunther RA, Holcroft JW: A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *Journal of Surgical Research* 1985, 39: 517-528.
- [56] Smith JP, Bodai BI, Hill A S, Frey CF: Prehospital stabilisation of critically injured patients: a failed concept. *The Journal of Trauma* 1985, 25:65-69.
- [57] Stanford GG, Patterson RP, Payne L, Fabian TC: Hypertonic saline resuscitation in a porcine model of severe hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1989, 124:733-736.
- [58] Stiff JL, Munch DF, Bromberger-Barnea B: Hypotension and respiratory distress caused by rapid infusion of mannitol or hypertonic saline. *Anesth Analg* 1979, 58:42-48.
- [59] The USA Multicenter Trial: Prehospital hypertonic Saline/Dextran infusion for post-traumatic hypotension. *Ann Surg* 1991, 213:482-491.
- [60] Tokyay R, Zeigler ST, Kramer GC, Rogers CS, Hegggers JP, Traber DL, Herndon DN: Effects of hypertonic saline dextran resuscitation on oxygen delivery, oxygen consumption, and lipid peroxidation after burn injury. *The Journal of Trauma* 1992, 32:704-713.
- [61] Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, Holcroft JW: A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. *Arch Surg* 1993, 128:1003-1013.
- [62] Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW: Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *The Journal of Trauma* 1993, 34:622-633.
- [63] Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes OU: Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *A m J Physiol* 1980, 239: H664-H673.
- [64] Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira Maria A, Oliveira Marly A: Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: A comparative study. *Critical Care Medicine* 1989, 17:261-264.
- [65] Velasco IT, Rocha e Silva M: Hyperosmotic resuscitation is prevented by intracerebroventricular saralasin but not by captopril. *Brazilian J Med Biol Res* 1989, 22:237-239.
- [66] Younes RN, Aun F, Tomida RM, Birolini D: The role of lung innervation in the hemodynamic response to hypertonic sodium chloride solutions in hemorrhagic shock. *Surgery* 1985, 98:900-906.
- [67] Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casale LPL, Szajn bok I, Birolini D: hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992, 111:380-385.