

#### XIV.

Aus der Medizinischen Klinik Gießen (Geh.-Rat F. Voit) und  
Medizinischen Poliklinik Gießen (Prof. Gg. Haas).

### Über Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse<sup>1)</sup>.

#### I. Mitteilung.

Von  
Gg. Haas.

(Eingegangen am 24. VI. 1926.)

Bereits in früheren Mitteilungen<sup>2)</sup> konnte darauf hingewiesen werden, daß es auch am lebenden Organismus mit Hilfe der Dialyse gelingt, aus dem strömenden Blut die dialysablen Stoffe in mehr oder minder hohem Umfang von den nicht dialysablen abzutrennen. Diese Methode der Blutreinigung für die Therapie nutzbar zu machen, ist schon seit längerer Zeit mein Bemühen. Da zu den dialysablen Körpern in erster Linie die Schlackenprodukte des Stoffwechsels zu rechnen sind, so ist durch die Dialyse derselben eine Methode der Blutreinigung gegeben, deren Anwendung für die Therapie um so größere Bedeutung besitzen dürfte, je mehr die natürlichen Ausscheidungsvorgänge dieser Stoffwechselprodukte durch die Nieren infolge einer Erkrankung derselben gestört sind, und es infolge der Niereninsuffizienz zu einer Anhäufung von harnfähigen Stoffen im Blut und in den Geweben gekommen ist. Aber auch bei Veränderungen im Blute — sei es in quantitativer oder qualitativer Beziehung — und gleichzeitigem Intaktsein der Nierenfunktion, erscheint genanntes Verfahren in seiner Anwendung indiziert, besonders wenn es darauf ankommt, den Organismus möglichst rasch von schädlichen Stoffen zu befreien und ihm über ein lebenbedrohendes, kritisches Stadium hinwegzuhelfen. So wissen wir z. B. durch die experimentellen Unter-

1) Die Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln der Rockefeller-Foundation durchgeführt.

2) Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 41; 1925, Nr. 1.

suchungen von Haas und Schlesinger, daß die Prognose bei Phenolvergiftungen sich quoad vitam außerordentlich verschlechtert, wenn der Organismus nicht in den allerersten Stunden der Vergiftung von freiem Phenol befreit wird.

Die Konkurrenzmethode des therapeutischen Handelns bei derartig gelegenen Fällen ist der Aderlaß; derselbe läßt sich jedoch mit Rücksicht auf den Verlust an roten Blutkörperchen nur in einem begrenzten Quantum zur Durchführung bringen. Es fragt sich nun, was leistet im Vergleich zum großen Aderlaß die Dialyse? Sie hätte als therapeutische Maßnahme bezüglich der Entfernung von Giftstoffen nur dann Berechtigung, wenn sie der Leistungsfähigkeit der Nieren sowohl, als auch dem ausgiebigen Aderlaß in quantitativer Beziehung zum mindesten ebenbürtig oder sogar überlegen wäre, so daß beim Fehlen sonstiger Nachteile sich ihre Anwendung wenigstens als Ergänzungsmethode verlohnen würde. Will man also die Methode der Dialyse des Blutes für die Therapie in Anwendung bringen, so gilt es in erster Linie, sie in quantitativer Beziehung so leistungsfähig zu gestalten, daß sie die Konkurrenz mit Niere und Aderlaß bestehen kann. Ich studierte deshalb zunächst am Tierexperiment die Leistungsfähigkeit der Methode der Dialyse am Lebenden und bemühte mich, sie derartig zu gestalten, daß sie die gewünschten Bedingungen der Konkurrenzfähigkeit bezüglich Nieren und Aderlaß erfüllte.

#### Methodik.

Die dialysatorische Leistung ist in erster Linie von der Beschaffenheit der Dialysiermembran abhängig. Dieselbe muß für die Dialyse am Lebenden vor allem zwei Bedingungen erfüllen. Sie soll für die dialysablen Stoffe möglichst leicht durchgängig sein, damit bei der beschränkten Zeit, mit der bei der Dialyse am Lebenden zu rechnen ist, die Durchwanderung dieser Stoffe durch die Membran möglichst rasch und ausgiebig vor sich geht. Und zweitens muß das Material, aus dem die Dialysiermembranen hergestellt werden, auch die Möglichkeit bieten, den Dialysatoren eine entsprechende Form zu geben, da dieselbe, je nach der Menge des auszuwaschenden Blutes, eine wechselnde ist. Ich habe Dialysiermembranen der verschiedensten Herkunft ausprobiert. Zunächst verwandte ich Schilfschläuche, die ich zum ersten Male bei meinem hochverehrten Lehrer Franz Hofmeister als sehr geeignete Dialysatoren kennen lernte. Für den vorliegenden Zweck, zumal bei größeren Versuchstieren, erwies sich das Arbeiten mit diesem sehr empfindlichen Material, besonders das Aneinanderreihen der einzelnen Schläuche zu einem großen Schlauchsystem, als zu umständlich. Auch das Arbeiten mit tierischen Membranen, vor allem mit dem Peritoneum vom Kalb konnte nicht befriedigen. Ganz abgesehen davon, daß die Beschaffung großer brauchbarer Peritonealstücke auf gewisse äußere Schwierigkeiten stieß, war auch die entsprechende Formgebung zu zeit-

raubend und nicht selten zeigten die zunächst einwandfrei erscheinenden Peritonealwandungen bei der Berührung mit Blut kleine hämorrhagische Stellen, die sich allmählich als undicht erwiesen. Durch papierene Dialysatoren ging die Diffusion zu langsam. Weitaus am besten, sowohl mit Rücksicht auf die Herstellung, die sichere Sterilisierung und besonders den Dialyseeffekt, bewährten sich mir die Dialysatoren aus Kollodium, denen man jede gewünschte Form zu geben in der Lage ist. Im Prinzip der Herstellung folgte ich einer Angabe von Pregl, der Kollodiumdialysatoren vom Aussehen kurzer Reagenzgläser zur Ausführung der Abderhaldenschen Serumreaktion benutzte. »Zur Anfertigung dieser Membranen«, so sagt Pregl, »bedient man sich am besten Kollodiums von wenigstens 6<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, welches durch langsames Abdunsten aus einer halbgefüllten Flasche etwa über Nacht oder durch 24 Stunden im Äthergehalt etwas verarmt ist«. Als Form zur Herstellung benutzte Pregl, wie gesagt, kurze Reagenzgläser, die mit der Kollodiumlösung bis zum Rande vollgefüllt und ausgeleert werden. »Es kommt nun darauf an, eine Membran von möglichst gleichmäßiger Dicke ohne Luftblasen herzustellen. Hat man sich von der Gleichmäßigkeit des Kollodiumüberzuges überzeugt, so bringt man das Röhrchen mit Inhalt in ein mit 70<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Alkohol gefülltes Becherglas. Diejenigen, welche gleichmäßig homogen opaleszierend geworden sind, bringt man nach dem Ausgießen des Alkohols in fließendes Wasser. Nach etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde läßt sich der Kollodiuminhalt aus dem Röhrchen entfernen.« Die so angefertigten Dialysatoren lassen sich in 60<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Alkohol steril unbegrenzt lange aufbewahren. Für unsere Zwecke war die Form eines kurzen Reagenzglases natürlich nicht brauchbar, denn es galt, möglichst große Oberflächen zu schaffen. Wir verwandten deshalb als Form lange Glasröhren von etwa 1,20 m Länge und etwa 9 mm Durchmesser. Die Entbindung solch langer Kollodiumschläuche aus den Glasröhren in unversehrtem Zustande gestaltet sich natürlich wesentlich schwieriger als die Ablösung kurzer Schlauchstücke, läßt sich aber bei entsprechender Übung anstandslos ausführen, so daß uns heute kaum mehr ein Mißgeschick passiert. Die Enden der Dialyseschläuche werden an Glasröhrchen von entsprechendem Kaliber befestigt, und zwar derart, daß ein Gummischlauch, der über die Glasröhren gezogen ist und dessen, dem freien Ende des Glasstückes zugekehrter Teil zurückgestülpt ist, um ein Herüberziehen des Kollodiumschlauches über das Glasende zu ermöglichen, vorsichtig über Kollodiumschlauch und über das in denselben eingeführte Glasende gezogen wird. Die Enden der einen Seite zweier Dialyserschläuche sind durch ein U-förmig gebogenes Glasstück miteinander verbunden. Je ein derartig gebildetes Schlauchpaar kommt in einen Glasbehälter von der Form eines Kühlermantels zu liegen. In demselben befindet sich die Salzlösung, gegen die dialysiert wird; sie ist ständig durch Zu- und Abfluß in Bewegung. Der zu- und abfließende Blutstrom der Dialyserschläuche geschieht am anderen Ende der Schläuche durch kurze Glasstücke, die durch einen Gummistopfen führen, der den Wasserbehälter abschließt. Je nach der Größe des auszuwaschenden Objektes sind ein oder mehrere Behälter mit den zugehörigen Dialyseschläuchen miteinander verbunden. Ein Schlauchpaar faßt ungefähr 110—120 ccm Blut. Wir haben in der letzten Zeit Schläuche von noch kleinerem Durchmesser wie bisher hergestellt, um die relative Oberfläche bei geringerem Volumen zu

vergrößern und damit den Dialyseeffekt in der Zeiteinheit zu erhöhen. Die Länge der Dialysierschläuche richtet sich nach der Größe des Versuchstieres. Wir sind im Laufe unserer Versuche so weit gegangen, daß der Inhalt der Dialysierschläuche ungefähr  $\frac{1}{3}$  der Gesamtblutmenge betrug. Die Prüfung der Schläuche auf Unversehrtheit und Dichtsein geschah durch Lufteinblasen mit Hilfe eines Blutdruckapparates, wobei die Schläuche als Minimaldruck einen solchen von 60 mm Hg aushalten mußten, ohne daß die kleinsten Luftbläschen in dem umgebenden Wasser aufstiegen. Durch Füllung des Systems mit 70% Alkohol kann dasselbe einwandfrei sterilisiert werden. Vor Gebrauch werden Behälter und Dialyseschläuche mit steriler physiologischer Kochsalzlösung von Alkohol frei gewaschen und sodann mit Normosal- oder Ringerlösung gefüllt. Durch ein T-förmig angebrachtes Glasröhrchen an der zu- und abführenden Blutbahn ist man in der Lage, Blutproben während der Dialyse zu entnehmen. Das Blut wurde bei den Versuchshunden von der Carotis abgeleitet und in die Vena jugularis zurückgeführt. Die Verbindung zwischen den in die Gefäße eingebundenen Glaskanülen und den Glasansätzen der Dialysierschläuche geschah durch elastische Gummischläuche. Von den Gefäßkanülen bewährten sich am besten diejenigen, die eine zur Verlaufsrichtung der Gefäße senkrechte Öffnung zeigten, während die schräg abgeschnittenen Kanülen leichter zu Zirkulationsbehinderungen Anlaß gaben. Die in die Vene einmündende Kanüle war im Querschnitt etwas breiter als die arterielle, jedoch soll die Differenz der Größe des Lumens keine zu große sein, um mit Rücksicht auf die Dialyse den Druck im Schlauchsystem nicht zu sehr zu vermindern. Die Dialyse erfolgte gegen Narmosallösung in der Menge von 15—30 l, je nach der Größe des Versuchstieres wechselnd. Die Salzlösung ist in großen Kolben auf die Temperatur von 39—40° eingestellt und fließt von hier durch Heberwirkung zu den Glasbehältern, in denen sich die Schläuche befinden. Der Abfluß der Salzlösung aus dem Dialysierapparat ist entsprechend dem Zufluß reguliert. Vor Beginn des Versuches muß natürlich peinlichst darauf geachtet werden, daß alle Luft aus dem Schlauchsystem entfernt ist. Zu Ende des Versuches wird das Blut aus den Dialyseröhren durch Luft ausgeblasen, in einem sterilen Meßzylinder aufgefangen und in die Vena jugularis refundiert.

Der schwierigste Punkt des Dialyseverfahrens am Lebenden ist zweifelsohne die Frage der Sistierung der Blutgerinnung während der Zeit der Auswaschung. Es ist klar, daß die Gerinnbarkeit des Blutes aufgehoben sein muß, da sonst Gerinnung in den Kanülen und im Schlauchsystem auftritt, die eine Zirkulation unmöglich macht. Anderenteils darf aber auch die die Gerinnbarkeit aufhebende Substanz keine schädigende Nebenwirkung äußern, soll das Auswaschungsverfahren für die Therapie nutzbar gemacht werden. Als gerinnungshemmende Substanz konnte nur der wirksame Bestandteil der Blutegel in Frage kommen, da alle gerinnungswidrigen Körper, wie Peptone, Albumosen, Melaninsäuren, Citrate und anorganische Salze neben der Einwirkung auf die Blutgerinnung ausgesprochen toxische Eigenschaften

zeigten und wenn überhaupt, so nur in eingeschränktem Maße Verwendung finden können. Aber auch der Blutegelextrakt in Form des von der Firma Sachse gelieferten Hirudins, das ich zuerst bei meinen Versuchen im Jahre 1914/15 verwandte, war eine volle Enttäuschung, insofern, als die mir vorgelegenen Präparate sich als starke Kapillargifte erwiesen und die Versuchstiere, namentlich Hunde — Kaninchen verhielten sich widerstandsfähiger — nach wenigen Stunden an starken Blutungen zugrunde gingen. Dieses unerwartete Verhalten des Hirudins, sowie äußere Umstände (Kriegszeit, hoher Kostenpreis der Hirudinpräparate) veranlaßten mich, die diesbezüglichen Versuche ruhen zu lassen, bis eine Arbeit von Kestner und Necheles mich auf ein ungiftiges Präparat von Blutegelextrakt, der von der Firma Passek und Wolf, Hamburg zur Darstellung gelangt, aufmerksam machte. Leider erwies sich auch dieser Extrakt nicht konstant in seiner Zusammensetzung, so daß manche Präparate auf die Versuchstiere eine ausgesprochene Giftwirkung, zum Teil mit tödlichem Ausgang, ausübten, während andere Extrakte nur geringfügige Nebenwirkungen äußerten. Eine sorgfältige Reinigung dieser Extrakte von unerwünschten Verunreinigungen ist deshalb unbedingt notwendig, wenn sie in der menschlichen Therapie Anwendung finden sollen. Über die Art und Weise der Reinigung und über die Toxizität des verunreinigten Blutegelextraktes soll in einer anderen Arbeit ausführlich berichtet werden.

In der nachfolgenden Zusammenstellung wird vom rein analytischen Standpunkt aus, unabhängig von der Frage der Reinheit der Blutegelextrakte und ungeachtet der gelegentlich infolge von Verunreinigung auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen lediglich über den Dialyseeffekt berichtet. Es wurde versucht, prinzipiell die Frage zu klären, ob in quantitativer Hinsicht das Verfahren der Dialyse am Lebenden mit der Funktion der gesunden bzw. kranken Niere und dem Erfolg eines großen Aderlasses konkurrenzfähig ist. Selbstverständlich steht das Resultat der Dialyse in strenger Abhängigkeit von der Güte und Reinheit des Blutegelextraktes, denn je mehr derselbe von Beistoffen mit unerwünschter Nebenwirkung befreit ist, desto größere Mengen an Blutgerinnung hemmender Substanz lassen sich injizieren, desto länger kann die Dialyse ausgedehnt werden und desto größer wird sich der Effekt der Auswaschung der dialysablen Stoffe gestalten. Bei den folgenden Experimenten wurde besonderer Wert darauf gelegt, die Versuche möglichst physiologisch zu gestalten, d. h. nur solche Bedingungen anzuwenden, die die Unversehrtheit des Versuchstieres garantierten. Speziell mit Rücksicht auf die Nebenwirkungen des Blutegelextraktes wurden nur jene Hirudinmengen appli-

ziert, die sich, je nach dem Reinheitsgrad des Präparates, dem Tier, ohne es zu schädigen, beibringen ließen. Die Versuchszeiten variieren demnach bei den einzelnen Tieren, doch lassen sich die einzelnen Dialyseergebnisse durch Umrechnung auf die Zeiteinheit, also pro Stunde, bequem miteinander vergleichen.

Den Tieren, die zwar am Tage der Auswaschung nüchtern blieben, häufig genug aber noch den Magen vom Tage vorher gefüllt hatten, wurden je nach Körpergewicht, 4—5 Stunden vor Beginn des Versuches, 0,5 oder 1 g Jodkali in 50 bzw. 100 ccm Wasser gelöst, per Schlundsonde in den Magen gegeben. Die Einführung der Kanülen in Carotis und Vena jugularis geschah in Äthernarkose. Während des Versuches selbst erhielten die Tiere keinen Äther mehr. Unmittelbar vor Beginn der Auswaschung wurde dem Versuchstier eine Blutprobe entnommen zur Bestimmung des Jodgehaltes. Der Quotient Körpergewicht: 13 wurde als Gesamtblutmenge angenommen. Der Jodgehalt der Gesamtblutmenge wurde nun mit dem Jodgehalt des Dialysates und Harnes verglichen.

Die quantitativen Jodbestimmungen geschahen titrimetrisch mit  $\frac{1}{100}$  n-Natriumthiosulfatlösung, nachdem zuvor entsprechende Mengen des zu untersuchenden Substrates (Blut, Dialysat, Harn) unter Zusatz von Kalihydrat eingedampft und bei gelinder Hitze verkohlt worden waren. Zu den verkohlten Massen wurde in der üblichen Weise Salpeter in wenig Wasser gelöst hinzugegeben und die Schmelze weiß gebrannt. Die erkaltete Schmelze wurde in Wasser gelöst, filtriert und quantitativ nachgewaschen.

Die nachfolgenden Protokolle geben über die Einzelheiten der Versuche Aufschluß.

#### Versuch 2.

19. I. 1925. 6,5 kg schwerer Hund. 1 g Jodkali per os 12<sup>h</sup> 00'.  
3<sup>h</sup> 15'. Blutentnahme: 9,6 mg  $\frac{0}{0}$  Jod; in der Gesamtblutmenge = 500 ccm sind enthalten: 48 mg Jod.

3<sup>h</sup> 25'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 525 qcm.

4<sup>h</sup> 25'. Ende. In das Dialysat (25 l Normosallösung) sind übergegangen in 1 Stunde: 39 mg Jod.

Resultat: Es wurden 81,2 $\frac{0}{0}$  des Gesamtblutjods ausgewaschen.

#### Versuch 3.

23. I. 1925. 6,25 kg schwere Hündin. 1 g Jodkali per os 1<sup>h</sup> 00'.

3<sup>h</sup> 15'. Blutentnahme: 7,9 mg  $\frac{0}{0}$  Jod. Gesamtblutmenge = 477 ccm sind enthalten: 38 mg Jod.

3<sup>h</sup> 20'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 588 qcm. U-förmig verlaufendes Schlauchpaar, 1 Schenkel 84 cm lang. Gesamtschlauchlänge 168 cm,

Breite des aufgeschnittenen Schlauches 3,5 cm. Schlauchinhalt und Inhalt der Gummienteile 175 ccm.

3<sup>h</sup> 30'. Strömung ausgezeichnet, Schläuche pulsieren kräftig.

3<sup>h</sup> 32'. Messung der Stromgeschwindigkeit: am venösen Schlauchteil fließen 100 ccm Blut innerhalb 50 Sekunden, nach Verlust der 100 ccm Blut deutliche Drucksenkung. Nach Refundierung sichtbare Besserung der Strömung.

4<sup>h</sup> 02'. Messung der Stromgeschwindigkeit: 100 ccm Blut fließen in 40 Sekunden.

4<sup>h</sup> 20'. Abbruch des Versuches. Hund springt munter vom Operationstisch.

Im Gesamtdialysat (23 l Normosallösung) pro Stunde 38,5 mg Jod. Hund hatte unmittelbar vor Versuch spontan Urin entleert; nach Ende des Versuches Blasenpflung: 3,8 mg Jod in Urin und Spülwasser.

Resultat: Es wurden 101% des Gesamtblutjodes ausgewaschen.

#### Versuch 6.

30. IV. 1925. 8 kg schwerer Hund. 1 g Jodkali per os 12<sup>h</sup> 45'.

3<sup>h</sup> 40'. Blutentnahme: 13,5 mg% Jod, in der Gesamtblutmenge (= 615 ccm) 81 mg Jod.

3<sup>h</sup> 45'. Beginn der Dialyse.

4<sup>h</sup> 45'. Ende des Versuches. Im Gesamtdialysat (28 l Normosallösung) waren enthalten: 122 mg Jod.

Das Schlauchsystem faßte 300 ccm Blut. Dialysierfläche 1400 qcm.

Resultat: Es wurden 150% des Gesamtblutjodes herausdialysiert.

In den nächsten Versuchen wurde mit 2 Schlauchpaaren dialysiert; um jedoch das Fassungsvermögen der Schläuche zu verringern, wurde der Querdurchmesser verkleinert. Im folgenden Versuch betrug die Breite der Schläuche (in aufgeschnittenem Zustande) 2,8 cm, jeder Schlauchschenkel war 1,12 m lang, demnach Dialysierfläche = 1254 qcm. Außerdem wurden, um die Funktion der Nieren mit der Leistungsfähigkeit der Dialyse in Vergleich setzen zu können, Jodbestimmungen im Harn ausgeführt.

#### Versuch 7.

20. V. 1925. 8 kg schwere Hündin. 1 g Jodkali per os 12<sup>h</sup> 30'; sodann Blasenentleerung. Hund wird in Stoffwechselkäfig gesetzt.

3<sup>h</sup> 00'. 1. Urinentnahme. 105 ccm inklusiv Spülwasser = 40,9 mg Jod.

4<sup>h</sup> 30'. 2. " 100 " " " = 22,0 " "

5<sup>h</sup> 50'. 3. " 85 " " " = 0,55 " "

4<sup>h</sup> 55'. Blutentnahme: 14 mg% Jod. In 615 ccm Blut: 84 mg Jod.

5<sup>h</sup> 00'. Beginn der Dialyse.

5<sup>h</sup> 45'. Ende. Im Gesamtdialysat (25 l Normosallösung) wurden gefunden: 79,5 mg Jod nach 45 Minuten. In 1 Stunde wurden ausgewaschen: 106 mg Jod.

Durch die Nieren wurden während des Versuches selbst nur 0,55 mg Jod ausgeschieden.

Über Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. 165

Resultat: Es wurden in 1 Stunde 126<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des Gesamtblutjodes ausgewaschen.

In 4 Stunden vor dem Versuch wurden durch die Nieren 63 mg Jod ausgeschieden, in 1 Stunde 15,7 mg. Die Dialyse leistet demnach pro Stunde (106 : 15,7) also das 7fache der Nierenarbeit.

Versuch 9.

3. VII. 1925. 8 kg schwerer Hund. 1 g Jodkali per os.

11<sup>h</sup> 00'. Urinentnahme.

1<sup>h</sup> 00'. Urinentnahme. Im Urin inklusiv Spülwasser: 27,6 mg Jod.

3<sup>h</sup> 30'. » » » » 29,2 » »

Blutentnahme: 23 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Jod, im Gesamtblut = 660 ccm: 152 mg Jod.

4<sup>h</sup> 10'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 1250 qcm.

5<sup>h</sup> 10'. Ende der Dialyse; im Gesamtdialysat (40 l Normosallösung) 90 mg Jod.

Während des 1stündigen Versuches wurden im Urin nur 0,62 mg Jod ausgeschieden.

Resultat: Es wurden 59<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des Gesamtblutjodes ausgewaschen. Im Urin gelangten während 4,5 Stunden 56,8 mg Jod zur Ausscheidung; in 1 Stunde demnach 12,6 mg Jod. Die 1stündige Dialyse leistet demnach (90 : 12,6) das 7,1fache der Nierenfunktion.

Während der Auswaschung wurden in den Harn nur Spuren Jod (0,62 mg) ausgeschieden.

Versuch 10.

9. VII. 1925. 10 kg schwerer Hund. 9<sup>h</sup> 45' a. m. 1 g Jodkali per os.

Blasententleerung.

11<sup>h</sup> 45'. Urinentnahme: 8,1 mg Jod.

3<sup>h</sup> 20'. » 16,8 » »

4<sup>h</sup> 05'. Blutentnahme: 6 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Jod, im Gesamtblut = 770 ccm 46 mg Jod.

4<sup>h</sup> 10'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 1200 qcm.

5<sup>h</sup> 10'. Ende der Dialyse. Im Dialysat (50 l Normosallösung) 52,5 mg Jod.

Resultat: Es wurden 114<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des Gesamtblutjodes ausgewaschen. Im Urin wurden während 5,5 Stunden 24,9 mg Jod ausgeschieden. In einer Stunde demnach 4,5 mg. Die Dialyse förderte demnach pro Stunde das 11,6fache der Nierenleistung.

Versuch 11.

20. VII. 1925. 11 kg schweres Tier. 9<sup>h</sup> 30' a. m. 1 g Jodkali per os.

Blasententleerung.

12<sup>h</sup> 00'. Urinentnahme: 25,7 mg Jod.

3<sup>h</sup> 15'. » 25,08 » »

4<sup>h</sup> 00'. Blutentnahme: 2,4 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Jod. In der Gesamtblutmenge 846 ccm: 20,3 mg Jod.

4<sup>h</sup> 07'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 1209 qcm.

4<sup>h</sup> 55'. Ende der Dialyse. Im Dialysat (49 l Normosallösung) fanden sich 34,8 mg Jod pro 48 Minuten. Pro Stunde berechnet sich die Auswaschung auf 43,5 mg Jod.

Während der Versuchszeit wurde kein Urin von den Nieren sezerniert. Resultat: Es wurden 214<sup>o</sup>/<sub>o</sub> des Gesamtblutjodes ausgewaschen. Im Harn wurden während 5 Stunden 45 Minuten 50,78 mg Jod ausgeschieden, in einer Stunde somit 8,8 mg Jod. Die Dialyseleistung beträgt also das 5fache der Nierenleistung pro Stunde.

Im nächsten Versuch wurde das Volumen der Waschlüssigkeit verringert. 10 l Normosallösung.

#### Versuch 12.

24. VII. 1925. 12 kg schwerer Hund. 11<sup>h</sup> 00' 1 g Jodkali per os. 3<sup>h</sup> 20'. Blutentnahme: 7 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Jod. Im Gesamtblut = 923 cem 64,4 mg Jod.

3<sup>h</sup> 25'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 1144 qcm.

4<sup>h</sup> 15'. Ende der Dialyse. In das Dialysat (10 l Normosallösung) sind 60 mg Jod übergegangen. Pro Stunde somit 72 mg Jod.

Während der Versuchszeit wurden in den Harn 0,27 mg Jod ausgeschieden.

Resultat: Es wurden 120<sup>o</sup>/<sub>o</sub> der Gesamtblutmenge von Jod frei gewaschen.

#### Versuch 14.

24. IX. 1925. 13 kg schwere Hündin. 0,5 g Jodkali per os. 9<sup>h</sup> 30'.

9<sup>h</sup> 30'—3<sup>h</sup> 30' Urinentnahme: 13,9 mg Jod.

4<sup>h</sup> 30'. Blutentnahme: 1,3 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Jod. Im Gesamtblut 13 mg.

4<sup>h</sup> 35'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 1325 qcm.

5<sup>h</sup> 50'. Ende der Dialyse. Im Dialysat (27 l Normosallösung) 14,08 mg Jod innerhalb 1 Stunde 15 Minuten. Pro Stunde 11,2 mg Jod.

3<sup>h</sup> 30'—6<sup>h</sup> 10'. Urinentnahme: 0,27 mg Jod.

Resultat: Es wurden 86<sup>o</sup>/<sub>o</sub> des Gesamtblutjodes pro Stunde ausgewaschen. Im 6-Stundenharn wurden 14 mg Jod ausgeschieden, in 1 Stunde 2,3 mg. Die Dialyse förderte demnach (11,2 : 2,3) das 4,86 fache der Nierenleistung pro Stunde.

#### Versuch 15.

27. XI. 1925. 7 kg schwerer Hund. 1 g Jodkali per os.

10<sup>h</sup> 00'. Blasenentleerung.

10<sup>h</sup> 00'—3<sup>h</sup> 30'. Urinentnahme: 47,2 mg Jod.

3<sup>h</sup> 40'. Blutentnahme: 14,5 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Jod. Im Gesamtblut = 538 cem 78,01 mg.

3<sup>h</sup> 45'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 500 qcm.

5<sup>h</sup> 00'. Ende der Dialyse. Im Dialysat (30 l Ringerlösung) 119,7 mg Jod innerhalb 1 Stunde 15 Minuten. Pro Stunde 96 mg Jod.

3<sup>h</sup> 30'—5<sup>h</sup> 20'. Urinentnahme: 0,84 mg Jod.

5<sup>h</sup> 20'. Blasenpflung.

Über Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. 167

Resultat: Es wurden pro Stunde 123% des Gesamtblutjodes ausgewaschen. Im  $5\frac{1}{2}$  stündigen Harn wurden 47,2 mg Jod ausgeschieden, in 1 Stunde somit 8,6 mg. Die Dialyse förderte demnach (96 : 8,6) das 11,1fache der Nierenleistung.

Versuch 16.

25. I. 1926. 5 kg schwerer Hund. 0,5 g Jodkali. 9<sup>h</sup> 44' a. m. per os. Blasenentleerung.

12<sup>h</sup> 00'. Urinentnahme. Doppelbestimmung: 8,12 mg und 7,84 mg Jod.

3<sup>h</sup> 15'. » » » 6,5 » » 6,3 » »

3<sup>h</sup> 50'. Blutentnahme: 5,8 mg% Jod; im Gesamtblut = 384 cem 22,27 mg Jod.

4<sup>h</sup> 00'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 575 qcm.

4<sup>h</sup> 45'. Ende der Dialyse. Im Dialysat (30 l Normosallösung). Doppelbestimmung: 44 mg Jod innerhalb 45 Minuten; in 1 Stunde wurden 58,6 mg Jod ausgewaschen.

Resultat: Es wurden somit pro Stunde 262% der Gesamtblutjodmengen ausgewaschen. Im Urin wurden während  $5\frac{1}{2}$  Stunden 14,38 mg Jod ausgeschieden, in 1 Stunde somit 2,6 mg Jod. Die Dialyse förderte demnach das (58,6 : 2,6) 22,5fache der Nierenleistung pro Stunde.

4<sup>h</sup> 50'. Blasenspülung. Im Harn nur Spuren von Jod.

Versuch 17.

29. III. 1926. 9 kg schwerer Hund. 1 g Jodkali per os.

10<sup>h</sup> 40'. Blasenentleerung.

10<sup>h</sup> 40'—1<sup>h</sup> 10'. Urinentnahme: 24,4 mg Jod.

1<sup>h</sup> 10'—3<sup>h</sup> 30'. » » » 9,1 » »

4<sup>h</sup> 00'. Blutentnahme: 11 mg% Jod. In der Gesamtblutmenge (= 692 cem) 76,5 mg Jod.

4<sup>h</sup> 05'. Beginn der Dialyse. Es kommen hier Schläuche von engerem Lumen zur Verwendung. Breite der aufgeschnittenen Dialysierschläuche 2 cm. Dialysierfläche 1064 qcm.

4<sup>h</sup> 40'. Ende der Dialyse. Im Dialysat (30 l Normosallösung) 45,8 mg Jod in 45 Minuten. In 1 Stunde 78,5 mg Jod.

Resultat: Es wurden 102% der Gesamtblutjodmengen ausgewaschen. Im Harn wurden innerhalb 4 Stunden 50 Minuten 33,5 mg Jod ausgeschieden, in 1 Stunde demnach 6,9 mg Jod. Die durch die Dialyse erhaltenen Jodmengen betragen demnach pro Stunde das 11,3fache der durch die Nieren ausgeschiedenen.

5<sup>h</sup> 00'. Blasenspülung: Im Harn 0,56 mg Jod.

In nachstehender Tabelle sind die wichtigsten Ergebnisse der gesamten durchgeführten Auswaschungsversuche zusammengestellt; die detaillierte Protokollierung aller Versuche mußte aus Raummangel unterbleiben.

Tabelle.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Versuch Nr.	Jodkali- mengen per os in g	Gesamt- blutmenge in cem	Gesamt- blutjod- gehalt in mg	% Blut- jodgehalt in mg	Versuchs- dauer in Min.	Jodgehalt des Dialysates während der Versuchsdauer in mg	Jodgehalt des Dialysates pro Stunde in mg	Ausgewaschenes Jod des Gesamtblutjodules in %	Jod- ausscheidung durch die Nieren pro Stunde	Das 1-stündige Dialysat enthält den 10fachen Jodgehalt des 1-Stundenurns in mg	Menge der Wash- flüssigkeit in Litern	Dialysier- fläche in qcm
1	1,0	384	5,376	1,4	50	7,5	9,0	167,0	—	—	26	770
2	1,0	500	48,0	9,6	60	39,0	39,0	81,2	—	—	25	525
3	1,0	477	38,0	7,9	60	38,5	38,5	101,0	—	—	23	588
4	1,0	1000	63,4	6,34	60	38,2	38,2	59,9	—	—	25	735
5	1,0	420	87,0	20,6	40	50,0	75,0	86,0	—	—	24	630
6	1,0	615	81,0	13,5	60	122,0	122,0	150,0	—	—	28	1400
7	1,0	615	84,0	14,0	45	79,5	106,0	126,0	15,7	7,0	25	1254
8	0,5	770	19,25	2,5	15	6,0	24,0	124,0	5,4	4,4	20	1632
9	1,0	660	152,0	23,0	60	90,0	90,0	59,0	12,6	7,1	40	1250
10	1,0	770	46,0	6,0	60	52,5	52,5	114,0	4,5	11,6	50	1200
11	1,0	846	20,3	2,4	48	34,8	43,5	214,0	8,8	5,0	49	1209
12	1,0	923	64,4	7,0	50	60,0	72,0	120,0	—	—	10	1144
13	0,5	385	23,1	6,0	40	18,0	27,0	117,0	—	—	23	500
14	0,5	1000	13,0	1,3	75	14,08	11,2	86,0	2,3	4,86	27	1325
15	1,0	538	78,01	14,5	75	119,7	96,0	123,0	8,6	11,1	30	500
16	0,5	384	22,27	5,8	45	44,0	58,6	262,0	2,6	22,5	30	575
17	1,0	692	76,5	11,0	35	45,8	78,5	102,0	6,9	11,3	30	1064

Überblicken wir nun die Versuchsergebnisse, so zeigt sich, daß das mitgeteilte Verfahren sowohl dem großen Aderlaß, wie der Funktion der gesunden Nieren an Leistungsfähigkeit weit überlegen ist. Um nur die Grenzwerte herauszugreifen, konnte bei der angewandten Technik zum mindesten die Hälfte der Gesamtblutmenge von Jod frei gewaschen werden, im bestgelungensten Versuch dialysierten pro Stunde Jodmengen, die dem  $2\frac{1}{2}$ -fachen Gesamtblutvolumen entsprachen. Der Nierenarbeit zeigte sich mit Rücksicht auf die Jodausscheidung das Verfahren 4,4—22,5-fach pro Stunde überlegen.

Für die Therapie wäre es natürlich erwünscht, stets die optimale Leistung des Verfahrens zu erreichen. Die vergleichende Betrachtung der einzelnen Versuche und ihrer in quantitativer Beziehung zum Teil stark differierenden Ergebnisse läßt zunächst noch nicht eindeutig alle jene Faktoren erkennen, die als maßgebend für das Optimum der Dialyse erachtet werden müssen. In erster Linie ist an die Abhängigkeit des Dialyseergebnisses von der Konzentration des zu dialysierenden Stoffes im Blute und der Größe der Dialysierfläche zu denken. — Ein Blick auf Rubrik 8 der Tabelle unter Vergleich von Rubrik 5 und Rubrik 13 bestätigt im großen und ganzen das Vorhandensein dieser Abhängigkeit. Jedoch besteht kein absoluter Parallelismus zwischen Jodkonzentration im Blute, der Größe der Dialysierfläche einerseits und dem Auswaschungsergebnis andererseits. In den Versuchen 10 und 13 z. B., wo die Blutjodkonzentration die gleiche ist, ging das Auswaschungsergebnis (Rubrik 8) streng parallel der Vergrößerung der Dialysierfläche (Rubrik 13), in Versuch 16 dagegen, wo die Blutjodkonzentration nur unwesentlich gegenüber der von Versuch 10 und 13 abwich, übersteigt die Jodzahl des Dialysates (58,6) selbst jene von Versuch 10 (52,8), bei dem die doppelt so große Dialysierfläche zur Anwendung kam. Daß die Menge der Waschflüssigkeit keine allzu große Rolle spielt, zeigt z. B. ein Vergleich der Versuche 10 und 12. Neben Jodkonzentration im Blut und Größe der Dialysefläche wird in erster Linie die Qualität des Filters für das Dialyseergebnis von Bedeutung sein. Die vorliegenden Zahlen lassen daran denken, daß die einzelnen Kollodiumschläuche in bezug auf ihre Durchlässigkeit doch in höherem Maße untereinander differieren, als man zunächst auf Grund des Aussehens glauben möchte. Komende Versuche sollen diesen wichtigen Punkt weiter klären, ebenso die Frage, welche Bedeutung der Hirudindosierung für den quantitativen Ablauf der Dialyse zukommt, da wir sehen, daß bei etwas knapp bemessenen Hirudingaben die Schläuche mitunter dünne, ich möchte sagen, himbeergeleeartige Beläge aufweisen, die der Dialyse hinderlich

sein könnten. Auch die Druckverhältnisse im Schlauchsystem müßten auf ihren Einfluß bezüglich der Dialyse untersucht werden.

Bei dem Blick auf die Tabelle fallen vielleicht der verschieden prozentige Jodgehalt des Blutes der einzelnen Tiere und die zum Teil damit in Zusammenhang stehenden schwankenden Jodwerte des Harnes auf. Es soll deshalb nicht unerwähnt bleiben, daß es aus äußeren Gründen nicht möglich war, die Hunde absolut nüchtern zu halten, und daß sie häufig genug noch Nahrung vom Tage vorher im Magen enthielten, wodurch die Jodresorption beeinflußt worden sein dürfte. Daß natürlich auch noch andere Faktoren bezüglich des Jodgehaltes eine Rolle spielen, wie insbesondere z. B. der zeitliche Abstand zwischen Jodverabreichung, Blutentnahme und Harnuntersuchung, sei nur nebenbei erwähnt.

Besonders sei hervorgehoben — und zwar war diese Erscheinung in allen Versuchen deutlich vorhanden —, daß die Jodausscheidung durch die Nieren während der Auswaschung des Blutes ganz oder nahezu ganz sistierte. Ob es sich hierbei um ein Verlorengehen an Stoffen, die die Nierensekretion anregen, handelt, oder um reflektorische Einflüsse auf die Nieren, die etwa durch den operativen Eingriff oder die veränderte Zirkulation und Drucksenkung ausgelöst wurden, muß erst noch geklärt werden.

In den bisherigen Versuchen wurde die Dialyse nur eines Stoffes, aus quantitativ analytischen Gründen die des Jodes, geprüft. In welchem Umfang sich die Diffusion anderer dialysabler, speziell körpereigniger Stoffe gestaltet, müssen weitere Experimente zeigen. Während nach orientierenden Versuchen bei der Dialyse des Reststickstoffes ähnliche Verhältnisse wie bei dem Jod vorzuliegen scheinen, ist der Zuckergehalt des Dialysates von Hunden ein auffallend geringer.

Wir wollen nun der Frage näher treten, wie sich der Dialyseeffekt bei krankhafter Veränderung der Nierenfunktion gestaltet. In dieser Beziehung sollen uns Zahlen Auskunft geben, die am kranken Menschen selbst, bei einem Fall von sekundärer Schrumpfniere im urämischen Stadium, gewonnen wurden. Nach entsprechender Reinigung des Blutgelextraktes und mehrfacher sorgfältiger Kontrolle desselben am Versuchstier, konnte ohne irgendwelche Gefahr der nachteiligen Einwirkung auf den Patienten eine kurzfristige Auswaschung gewagt werden. Das Blut wurde dem Patienten aus der Arteria radialis entnommen und durch drei Dialyseschlauchpaare hindurch zur Vena cubitalis zurückgeführt. Das Einlegen der Gefäßkatheten geschah unter Novokainanästhesie.

Über Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse. 171

53 kg schwerer, ausgesprochen anämisch und kachektisch aussehender Mann. Blutindikan + + +, starke Rest-N-Retention im Blute, 115 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; erbricht täglich.

6<sup>h</sup> 00' a. m. 1 g Jodkali in Wasser gelöst per os.

6<sup>h</sup> 00'—11<sup>h</sup> 00'. 240 ccm Urin enthalten 4,3 mg Jod. Im 1-Stundenharn demnach (4,3 : 5) = 0,86 mg Jod.

11<sup>h</sup> 00'. Blutentnahme: 0,95 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Jod. In der Annahme einer Blutmenge von 4000 ccm beträgt das Gesamtblutjod 38 mg.

11<sup>h</sup> 05'. Beginn der Dialyse. Dialysierfläche 2025 qcm, jeder Schlauchschenkel ist 1,35 m lang, 2,5 cm breit. Inhalt des Schlauchsystems 375 ccm. Sehr gute Strömung, kräftiges Pulsieren der Schläuche. (39 l Normosal-lösung.)

11<sup>h</sup> 35'. Ende der Dialyse. Es wurden während 30 Minuten 9,75 mg Jod ausgewaschen. Im 1-Stundendialysat demnach 19,5 mg Jod, also 51,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> des Gesamtblutjodes.

Im Harn wurden pro Stunde 0,86 mg Jod ausgeschieden. Die Dialyse förderte demnach in der Stunde das (19,5 : 0,86) 22,6fache an Jodmengen gegenüber den Nieren.

Der Eingriff wurde vom Patienten ohne nennenswerte Reaktion vertragen; am Nachmittag war die Temperatur auf 38,4° C gestiegen, am nächsten Morgen jedoch wieder zur Norm abgefallen. Die Operationswunde heilte per primam. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß es aus der Wunde bis zum nächsten Tag nachblutete, trotzdem die blutgerinnungshemmende Wirkung, entsprechend den berechneten Blut-geleextraktmengen, viel früher hätte sistieren müssen. Nach einer zweiten ähnlichen Erfahrung habe ich den Eindruck, daß beim Urämiker die Extraktwirkung längere Zeit nachhält als beim Gesunden vom selben Körpergewicht, vielleicht weil infolge der bestehenden Niereninsuffizienz von der wirksamen Substanz weniger durch die Nieren ausgeschieden wird, vielleicht auch, weil die Blutgerinnung des Urämiikers an sich herabgesetzt ist.

Wir sehen somit aus der Analyse selbst dieser kurzfristigen Blutwaschung unseres urämischen Patienten, daß die Blutdialyse einen sehr wirksamen therapeutischen Eingriff darstellt, der wie kein anderer geeignet sein dürfte, die mangelhafte Nierenfunktion zu ergänzen. Wenn im Vergleich zu den im Organismus angehäuften Mengen von Stoffwechselprodukten das Waschergebnis auch noch als ein sehr bescheidenes bezeichnet werden muß, so daß kein nennenswerter Einfluß bezüglich Linderung der klinischen Symptome erwartet werden konnte, so glaube ich doch gezeigt zu haben, daß sich in der beschriebenen Methode der Blutwaschung ein Weg eröffnet, der sich für die Therapie lohnt, weiter begangen zu werden. Haben wir ihn erst so weit ausgebaut, daß wir im Besitze eines absolut unschädlichen und dennoch

wirksamen Blutegelextraktes sind, dann läßt sich mit Gewißheit in Anbetracht der verlängerten zeitlichen Ausdehnung der Dialyse dieselbe in ihrer quantitativen Ausbeute so sehr steigern, daß sie in Fällen von Niereninsuffizienz eine merkbare Entlastung des Stoffwechsels herbeiführen wird; als Voraussetzung hat hierbei natürlich zu gelten, daß in der Retention dialysabler Stoffe der wesentliche Anteil des Urämiegiftes gelegen ist. Andererseits wird bei der erhöhten quantitativen Leistung des Verfahrens in Zukunft die Frage nicht zu vernachlässigen sein, ob unter Umständen mit der Dialyse ein nachteiliger Verlust von lebenswichtigen Stoffen verknüpft und in welcher Weise demselben zu begegnen ist.

#### Zusammenfassung.

Wie aus den geschilderten Versuchen hervorgeht, gelingt es auch am Lebenden, Blut zu dialysieren. Damit ist im Prinzip eine Methode gegeben, mit Hilfe derer es möglich sein muß, Blut und Gewebe von schädlichen, dialysablen Stoffen zu befreien. Soll das Verfahren für die Therapie nutzbar gemacht werden, ist in erster Linie von ihm zu fordern, daß es sich in quantitativer Beziehung mit der Nierenfunktion und dem großen Aderlaß konkurrenzfähig erweist. Die durchgeführten Experimente lassen ohne weiteres erkennen, daß wir in der Blutwaschung mit Hilfe der Dialyse ein sehr wirksames Verfahren besitzen, das sich — an der Ausscheidung von per os eingeführtem Jod bemessen — in der 1-Stundenleistung Nierenfunktion und großem Aderlaß weit überlegen zeigt. Bei der angewandten Technik konnte im Hunderversuch zum mindesten die Hälfte der Gesamtblutmenge innerhalb 1 Stunde von Jod freigewaschen werden. Im bestgelungensten Versuch dialysierten pro Stunde Jodmengen, die dem 2½fachen Gesamtblutvolumen entsprachen. Der Nierenarbeit zeigte sich bezüglich Jodausscheidung das Verfahren um das 4,4—22,5fache pro Stunde überlegen.

Die Waschung eines nierenkranken Patienten im urämischen Stadium ergab ein ähnliches günstiges Resultat. Das ausgewaschene Jod entsprach 51,3% der Gesamtblutjodmengen. Gegenüber der Nierenarbeit förderte die Dialyse das 22,6fache an Jodmengen pro Stunde.