

Ammoniakzahl aber steigt nur langsam an, so daß zunächst im Verhältnis zur Harnreaktion wenig Ammoniak ausgeschieden wird. Auch hier findet sich ein vollkommener Parallelismus zur Nachphase der Acidose, wo wir (nach Ammonchloridverabreichung) die Rückkehr der Harnreaktion zu den Ausgangszahlen, oder sogar das Auftreten stärker alkalischer Harn mit hohem Ammoniakgehalt feststellen konnten. (Eine zweifelsfreie Beeinflussung des Säurebasengleichgewichtes im Blute fand sich in unseren Bicarbonatversuchen bei der gewählten Dosierung und Untersuchungszeit nicht.)

Es muß also die Tatsache der Entleerung eines sauren Harnes mit niedrigem Ammoniakgehalt bei gehäuften Erbrechen als Ausdruck der Rückbildung einer relativen oder manifesten Alkalose gelten. In diesem Betracht kann die Erscheinung auch diagnostischen Wert haben, wo entsprechende Befunde im Blute nicht zu erheben sind. Über ihre Genese sagen diese Feststellungen nichts aus. Von einer vagotonischen Wirkung wird man allgemein nur soweit sprechen dürfen, als die Begriffe Alkalose und Vagotonie, Acidose und Sympathicotonie identifiziert werden dürfen.

ORIGINALIEN.

ÜBER BLUTWASCHUNG*.

Von

Prof. GEORG HAAS.

Aus der Med. Universitäts-Klinik Gießen (Geh. Rat Prof. Dr. VOIT) und der Med. Universitäts-Poliklinik Gießen (Prof. Dr. HAAS).

Als ich während der Assistentenzeit bei meinem Lehrer FRANZ HOFMEISTER mit Problemen des intermediären Stoffwechsels beschäftigt war, speziell mit der Frage der intermediären Aminosäurenbildung, da trat zu einem gewissen Zeitpunkt der Arbeit die Frage auf, ob vielleicht die bis dahin negativen Ergebnisse der Versuche mit einer gewissen Unzweckmäßigkeit des Durchblutungsverfahrens in Zusammenhang stünden, und ob etwa durch ein geeignetes Abfangverfahren die rasch veränderlichen Zwischenprodukte der weiteren Verarbeitung durch die Leber entzogen werden könnten. Wir dachten damals daran, durch Dialysieren der Schwierigkeit begegnen zu können und an die Einschaltung von Schilfschläuchen in den Durchblutungsapparat. War doch gerade die Dialyse mit Hilfe von Schilfschläuchen von FRANZ HOFMEISTER als sehr geeignete Abtrennungsmethode von dialysierbaren Substanzen angegeben worden. Der weitere Verlauf der Arbeit interessierte jedoch bald nach anderer Richtung hin, so daß es nur bei der theoretischen Erörterung einer solchen Abfangmethode mit Hilfe der Dialyse bei der Durchblutung der überlebenden Leber blieb.

In die klinische Tätigkeit zurückgekehrt, beschäftigten mich in der ersten Zeit des Weltkriegs die vielen Fälle von Kriegsnephritis, besonders der Ausbau der Methode der quantitativen Indicanreaktion im Bluterum solcher Patienten. Gerade die Indicanprobe wies mich immer wieder darauf hin, daß die Schwere der Nierenerkrankung im großen und ganzen parallel geht mit der Intensität dieser ominösen, durch ihre leuchtende violette Farbe für das Auge so sehr eindrucksvollen Farbreaktion. Es war mir somit täglich vor Augen geführt, daß das urämische Krankheitsbild als ein Vorgang der Selbstvergiftung des Organismus aufzufassen ist mit Stoffen, die in ihm gebildet werden, sei es im intermediären Stoffwechsel, sei es im Darm, und die infolge der Niereninsuffizienz nicht hinreichend zur Ausscheidung gelangen. Sollte diesen bedauernswerten Kranken mit ihrem hartnäckigen Erbrechen, den Kopfschmerzen, der Appetitlosigkeit, der Schwäche, der Apathie resp. der wechselweise auftretenden motorischen Unruhe wirklich durch kein anderes Verfahren zu helfen sein, so fragte ich mich, als durch den Aderlaß, evtl. auch Schwitzprozeduren, die neben N-armer Diät die einzigen Maßnahmen sind, die wir zur Entlastung des mit Schlackenprodukten überhäufteten Stoffwechsels durchführen können? Dabei ist der Erfolg des Aderlasses und des Schwitzens im Sinne der Entgiftung doch nur ein recht kleiner Notbehelf und nicht selten ist gerade der Aderlaß beim chronisch Urämischen wegen seiner fortgeschrittenen Anämie und der darniederliegenden Erythropoese direkt kontraindiziert. Von der Annahme ausgehend, daß es sich bei der Urämie um die Retention von harnfähigen Stoffen handelt und dieselben wohl auch dialysabel seien, zog ich das dialysatorische Abtrennungsverfahren, wie ich es bei meinen intermediären Stoffwechselstudien vorhatte durchzuführen,

* Nach einem in erweiterter Form wiedergegebenen Vortrag, gehalten in der Medizinischen Gesellschaft Gießen am 28. I. 1928.

in Erwägung. Durch dasselbe würden dem Organismus die für die Atmung so wichtigen roten Blutkörperchen und alle Bluteiweißkörper erhaltenbleiben bei Beseitigung der im Übermaß angehäuft und deshalb toxisch wirkenden harnfähigen Stoffe. Von dem ersten Gedankenfassens bis zur praktischen Durchführbarkeit der Methode der Blutdialyse war allerdings ein sehr weiter Weg, ich möchte sagen, es war ein Leidensweg, denn kaum, daß ein Hindernis beseitigt war, so folgte sofort ein weiteres auf dem Fuß. Ich hatte bereits im Jahre 1915 zahlreiche Versuche durchgeführt, wegen äußerer Umstände und wegen Mangel an Material mußten sie jedoch unterbrochen werden. Erst in der Nachkriegszeit, nachdem ich aus einer Arbeit von NECHELES, der sich mit demselben Problem befaßte, entnommen hatte, daß wieder Blutegelextrakt zu beschaffen war, konnte ich von neuem die experimentelle Bearbeitung des Problems in Angriff nehmen. Im Verlauf derselben lernte ich damals auch die Arbeiten des amerikanischen Forschers ABEL kennen, der die Güte hatte, mir dieselben zu übersenden. ABEL hat als erster die Blutdialyse zum Studium physiologischer Fragen am lebenden Tier ausgeführt. Um das Problem aber ohne Schädigung des Organismus anwenden und um es auf den Menschen übertragen zu können, bedurfte es allerdings noch der Überwindung großer Schwierigkeiten.

Zunächst galt es, geeignete Dialysiermembranen zu finden. Die dialysatorische Leistung ist, wie ich an anderer Stelle bereits ausgeführt habe, in erster Linie von der Beschaffenheit der Dialysiermembran abhängig. Dieselbe muß für die Dialyse am Lebenden vor allem zwei Bedingungen erfüllen. Sie muß 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 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. Ich habe eine Reihe von Dialysatoren aus dem verschiedenartigsten Material, tierische Membranen, pflanzliche Membranen, papierne Dialysatoren, ausprobiert. Weitaus am besten, sowohl mit Rücksicht auf die Herstellung, die sichere Sterilisierung und den Dialyseeffekt, bewährten sich mir die Dialysatoren aus Collodium, denen man jede gewünschte Form zu geben in der Lage ist. Im Prinzip der Herstellung folgte ich einer Angabe von PREGL¹, der Collodiummembranen vom Aussehen kurzer Reagensgläser zur Ausführung der Abderhaldenschen Serumreaktion benutzte. PREGL bediente sich Collodiums von wenigstens 6%, 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 kurze Reagensgläser, die mit der Collodiumlösung bis zum Rande vollgefüllt und ausgeleert werden. Es kommt nun darauf an, eine Membran von möglichst gleichmäßiger Dicke ohne Luftblasen herzustellen. „Hat man sich“, so sagt PREGL, „von der Gleichmäßigkeit des Collodiumüberzuges überzeugt, so bringt man das Röhrchen mit Inhalt in ein mit 70% 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 Collodiuminhalt aus dem Röhrchen entfernen.“ Die so angefertigten Dialysatoren lassen sich

in 60% Alkohol steril unbegrenzt lange aufbewahren. Für unsere Zwecke war die Form eines kurzen Reagensglases natürlich nicht brauchbar. Wir verwandten deshalb als Form lange Glasröhren von etwa 120–130 cm Länge und 9 mm Durchmesser. Die Entbindung solcher langer Collodiumschläuche aus den Glasröhren in unversehrtem Zustand gestaltet sich natürlich wesentlich schwieriger als die Ablösung kurzer Schlauchstücke, läßt sich aber bei entsprechender Übung anstandslos ausführen. Die so gewonnenen Dialysierschläuche liegen paarweise in Glasbehältern, die mit Ringerlösung gefüllt sind und gegen die dialysiert wird.

Der schwierigste Punkt des Dialysierverfahrens des Blutes am Lebenden ist zweifelsohne die Frage der Aufhebung der Blutgerinnung während der Zeit der Auswaschung. Es ist klar, daß die Gerinnbarkeit des Blutes aufgehoben sein muß, da sonst Gerinnung im Schlauchsystem auftritt, die eine Zirkulation unmöglich macht. Andernteils darf aber auch die Gerinnbarkeit aufhebende Substanz keine schädigende Nebenwirkung haben, soll das Auswaschungsverfahren für die Therapie nutzbar gemacht werden.

Bis vor kurzem kam als einziges blutgerinnungshemmendes Mittel für den Organismus die wirksame Substanz des Blutegels in Betracht. Das im Handel am meisten verbreitete Präparat, das diesen wirksamen Stoff enthält, ist wohl das von der Firma *Sachsse* hergestellte „*Hirudin*“. Dasselbe gilt, entsprechend den Angaben in der Literatur, als für den Organismus unschädlich; es ist, und zwar in nicht geringen Dosen, zum erstenmal beim Menschen von gynäkologischer Seite verwandt worden, speziell bei Eklampitischen, deren Erkrankung man in der Thrombosierung feinsten Blutgefäße erblickte. Bei meinen ersten Dialyseversuchen am Hunde im Jahre 1925 mußte ich aber bereits die Beobachtung machen, daß das „*Hirudin*“ eine ziemlich toxisch wirkende Substanz darstellt, die als Capillargift die Versuchstiere regelmäßig unter schweren Kollapserscheinungen zugrunde gehen ließ. Die injizierten Hirudindosen wurden so bemessen, daß die Gerinnung des Gesamtblutes für die Dauer von 1 Stunde aufgehoben war. Die Sektion ergab stets das Bild einer schweren Enteritis haemorrhagica, und ebenso fanden sich subendokardiale und subpleurale Blutungen, zum Teil auf das Lungengewebe übergehend, in mehr oder minder starkem Grade.

Auch das neuhergestellte Präparat „*Hirudin Jakobj*“, das noch in einer Veröffentlichung vom Jahre 1927 von LÖFFLER³ aus dem Tübinger Pharmakologischen Institut als absolut unschädlich geschildert wird, ist unbrauchbar. Wenn letzteres Präparat auch nicht mehr so sehr toxisch ist wie die früheren, die tödlich wirkten, so kann ich keineswegs anerkennen, daß die mit dem *Hirudin Jakobj* hirudinisierten Tiere, abgesehen von der aufgehobenen Blutgerinnbarkeit, als völlig normal betrachtet werden können. LÖFFLER hat anscheinend seine Beobachtungen nur an Kaninchen gemacht, die gegenüber dem *Hirudin* viel unempfindlicher sind wie der Hund und der Mensch. Beim Menschen löst eine viel geringere Dosis, als sie LÖFFLER als Minimaldosis vorschreibt, recht bedrohliche Zustände, die einem Histaminshock sehr ähnlich sehen, aus. Noch gefährlicher wie das *Hirudin Jakobj* ist das „*Novirudin*“, dessen wirksames Prinzip die Melaninsäuren sind. Es kann wegen der zu fürchtenden Kollapszustände und Capillarblutungen beim Menschen keine Anwendung finden.

Weit besser vertragen wurden die Blutegelextrakte, die ich mir aus einem Rohmaterial, das ich den Promontawerken* verdanke, durch fraktionierte Alkohol-Ammonsulfatfällung oder durch Fällung mit Essigsäure bei gelinder Hitze herstellte. Aber auch diese Extrakte befriedigten mit Rücksicht auf den Enderfolg die Waschung nicht, da sie etwa $\frac{3}{4}$ Stunde nach Injektion zu einer Beeinträchtigung der Patienten führten, die, wenn sie auch nur eine vorübergehende Reizerscheinung auf Splanchnicusgebiet und Hautgefäße darstellte, doch immerhin zu einem Frösteln und zu einer gewissen Unruhe des Patienten führte, wodurch in der Mehrzahl der Fälle die Fortsetzung der Blutwaschung unmöglich gemacht wurde. Die

Reaktionsform des Organismus auf den Blutegelextrakt war individuell und nicht nur von der Größe der Dosierung abhängig. Zum Teil sehr brauchbar erwiesen sich beim Tier Blutegelextrakte, die Herr Professor WALDSCHMIDT-LEITZ die Güte hatte, mir mit Hilfe der Fermentreinigungsmethode darzustellen. Aber leider waren auch diese Präparate wechselnd in der Zusammensetzung und Wirkungsweise, eine Erscheinung, die mit der außerordentlich großen Empfindlichkeit des aus dem Blutegelextrakt gewonnenen Faktors zusammenhängt, sowie er einen gewissen Reinheitsgrad erlangt hat.

Einer Prüfung war ferner das „*Germanin*“ zu unterziehen, das die Blutgerinnung aufhebt, und zwar, wie die russischen Forscher S. BRYUCHONENKO und O. STEPPHUHN⁴ zeigen konnten, auf Grund einer Bindung des fertigen Thrombins und des Fibrinogens. Durch ihre Studien veranlaßt, empfehlen die beiden Forscher das „*Germanin*“ für die klinische Praxis, speziell für die Bluttransfusion, da es vor dem üblichen Citrat verschiedene Vorteile wegen seiner geringen Toxizität bietet. Das „*Germanin*“ gestattet es, ohne irgendwelche pathologischen Nebenerscheinungen, eine „komplette künstliche Hämophilie“ zu erzeugen. Wenn ich auch bestätigen kann, daß „*Germanin*“ in kleineren Mengen bis zu 1,0 g — soviel erfordert die Ungerinnbarmachung von 300 ccm Blut — anstandslos Verwendung finden kann, so möchte ich doch vor der Einführung größerer Mengen *Germanin* und der damit verknüpften Giftwirkung dringend warnen. BRYUCHONENKO und STEPPHUHN geben an, daß Kaninchen 0,6 g und mehr vollkommen gefahr- und folgenlos vertragen. Diesen Angaben stehen meine Beobachtungen an Hunden gegenüber, wonach 10 kg schwere Tiere bei Verabreichung von 2 g *Germanin* nach 3 Tagen unter den Erscheinungen der Freßunlust und Schwäche ad exitum kamen. Die Sektion ließ makroskopisch keine Veränderungen erkennen. Ein 15 kg schwerer Hund verhielt sich bei Verabreichung von 1 g *Germanin* vollkommen normal. Bemerkenswert war lediglich eine in den nachfolgenden Stunden auftretende Leukocytose des Blutes. Wollte man nach den Angaben der russischen Forscher (für 30 ccm Blut genügen 1,2 ccm einer 10proz. Lösung) entsprechende Mengen für eine Blutwaschung bei einem 10 kg schweren Hunde einführen, so benötigte man bei einer ungefähren Blutmenge von 770 ccm 3,08 g *Germanin*, eine Dosis, mit der wir das Tier prompt vergifteten. Angesichts dieser doch nicht harmlosen Toxizität des *Germanins* konnte man es nicht wagen, das Präparat zur Erzeugung einer „kompletten künstlichen Hämophilie“, d. h. zur Ungerinnbarmachung des Blutes für die Zeit von 1 Stunde anzuwenden.

Ein weiterer Weg, der theoretisch gangbar erschien und geprüft werden mußte, um in der Methodik der Blutwaschung weiterzukommen, war die fraktionierte Blutentnahme, die Defibrinierung dieser Blutmengen durch Schlagen, Waschen des ungerinnbar gemachten Blutes durch Dialyse und Reinfusion dieses gereinigten eigenen Blutes. Es ergab sich jedoch die merkwürdige und immer wieder zu beobachtende Tatsache, daß der Akt der Defibrinierung von den Versuchstieren schlecht vertragen wurde und regelmäßig, auch wenn nur die Hälfte der Gesamtblutmenge defibriniert wurde, zu kollapsartigen Zuständen führte. Die Tiere erholten sich zwar im Verlauf einiger Tage wieder vollkommen, doch scheidet angesichts dieser Schwächezustände, die durch die Defibrinierung ausgelöst werden, und ihres vollkommen ungeklärten Wirkungsmechanismus auch diese Art der Erzeugung von ungerinnbarem Blute für unsere Zwecke aus.

Von weiteren Stoffen, die die Blutgerinnbarkeit in ausgesprochener Weise hemmen resp. aufheben, kam nun eine Substanz zur Prüfung, die in der Leber von Hunden enthalten ist und auf die zum erstenmal die Amerikaner HOWELL und HOLT⁵ aufmerksam machten. Sie nannten diese Substanz „*Heparin*“. Wegen der Höhe und der Konstanz des Phosphorgehaltes erblickte HOWELL⁶ ein Phosphatid in diesem Körper, bis es ihm durch weitere Reinigung speziell mit Cadmiumchlorid gelang, diesen Stoff seiner Phosphatidhüllen zu entkleiden. Diese gereinigte Substanz ist vollkommen frei von Eiweiß, enthält weder Schwefel noch Phosphor, gibt die

* Den Promontawerken danke ich auch an dieser Stelle für die gütige Überlassung des wertvollen Rohmaterials und auch des Präparates *Heparin*.

Molische Reaktion zum Zeichen, daß eine Kohlehydratgruppe anwesend ist und enthält 2,7% N. Weshalb die Substanz für meine Zwecke besonders erfolgversprechend erschien, war die Eigenschaft, daß sie mit Phosphorwolframsäure in schwefelsaurer Lösung nicht fällt, somit Nebenerscheinungen im Sinne peptonartiger Wirkungen im höchsten Maße unwahrscheinlich waren. Zudem besitzt die Substanz, im Gegensatz zu dem wirksamen Stoff des Blutegels, die sehr angenehme Eigenschaft, daß sie auch in reinem Zustand ziemlich stabil ist, sie büßt durch Kochen ihre Wirksamkeit nicht ein, sie ist nicht sehr empfindlich gegen Säuren. Über die Wirkung des „Heparins“ auf den lebenden Organismus habe ich zunächst zahlreiche Beobachtungen am Hunde angestellt; zur Illustration der Wirkung sei einer der stets im selben Sinne verlaufenden Versuche mitgeteilt.

5 kg schwerer Hund, in Lokalanästhesie werden Carotis und Vena jugularis mit einer Kanüle versehen. Carotidruck vor Injektion 110 mm Hg. In die Vena jugularis werden 0,1 g Heparin in 20 ccm physiol. NaCl-Lösung gelöst infundiert. Ende der Infusion 4 Uhr 20 Min., die Injektion wird reaktionslos getragen.

- 4 Uhr 30 Min. Blutdruck 130 mm Hg. 1. Blutentnahme aus der Carotis. Hund sehr munter, springt, wedelt mit dem Schwanz.
- 4 „ 45 „ 2. Blutentnahme.
- 5 „ 7 „ 3. Blutentnahme. Blutdruck 115 mm Hg.
- 5 „ 30 „ 4. Blutentnahme. Alle bisher entnommenen Blutproben vollkommen flüssig.
- 6 „ Blutprobe 5 Uhr 30 Min. beginnt zu gerinnen. Blutprobe 5 Uhr 7 Min. setzt oben am Rande des Glases ganz wenig ab, alle anderen Proben absolut flüssig.
- 7 „ Hund zeigt vollkommen normales Verhalten, läuft munter, wedelt auf Anruf mit dem Schwanz. Blutprobe 1 und 2 vollkommen flüssig, auch noch am anderen Morgen. Hund zeigt auch in den weiteren Tagen kein anderes Verhalten wie vor der Injektion von Heparin.

Nachdem in zahlreichen Versuchen beim Hunde immer wieder die gute Verträglichkeit des Heparins beobachtet wurde, erschien es nicht zu riskant, das Mittel auch beim Menschen in Anwendung zu bringen. Es wurde zunächst in kleinsten Dosen verabreicht und nachdem diese ohne jegliche objektive und subjektive Reaktionsäußerung hingenommen wurden, konnte das Heparin in einer Menge verabfolgt werden, die die gewünschte Hemmung der Blutgerinnung deutlich erkennen ließ.

So wurden z. B. einem 55 kg schweren Patienten 0,6 g Heparin in 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in die Vene injiziert.

- 12 Uhr 15 Min. Blutdruck 120/65.
- 12 „ 20 „ Injektion.
- 12 „ 30 „ Blutdruck 120/65. Blutentnahme aus der Vene des anderen Armes. Das Blut bleibt über eine Stunde vollkommen flüssig.
- 12 „ 50 „ Blutdruck 110/60.
- 1 „ Temperatur 36,6.
- 1 „ 30 „ Blutdruck 105/50.
- 2 „ 15 „ Blutdruck 105/50, Temperatur 36,7.
- 4 „ 30 „ Blutdruck 110/65.
- 5 „ 15 „ Blutdruck 115/60.

Patient spürte während des ganzen Tages und auch an den darauffolgenden Tagen nicht das geringste Unbehagen. Die Pulszahl blieb während des ganzen Versuches konstant um 75, der Blutdruck zeigte entsprechend den obigen Zahlen eine minimale Senkung, wobei jedoch die Pulsamplitude unverändert ist. Weitere Probeinjektionen am Menschen mit Niereninsuffizienz ergaben genau das gleiche befriedigende Resultat.

Somit war klargestellt, daß wir in dem „Heparin“ jenes Mittel besitzen, mit dem wir in der Lage sind, die Blutgerinnung vollkommen aufzuheben, ohne gleichzeitig den Organismus zu schädigen. Einer Blutwaschung größeren Stils am Menschen stand von jetzt ab kein prinzipielles Hindernis mehr im Wege.

In methodischer Hinsicht konnten nun zum Zwecke der Dialyse zwei verschiedene Wege beschritten werden. Erstens das Verfahren der *kontinuierlichen* und zweitens das der *fraktionierten Dialyse*. Das Vorgehen der kontinuierlichen Dialyse,

das ich zuerst beim Menschen in Anwendung brachte (ich wandte es zu einer Zeit an, wo ich noch mit Blutegelextrakten, die ich mir selbst hergestellt hatte, arbeitete, bei denen wegen der nicht zu vermeidenden Nebenwirkungen die Waschzeit nicht über $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde ausgedehnt werden konnte), besteht in dem direkten Anschluß der Dialyseröhren an die Arteria radialis und der unmittelbaren Zurückleitung des dialysierten Blutes in die Vena cubitalis.

Mit steigendem Bedürfnis, die Dialysieroberfläche zu vergrößern, d. h. das Resultat der Dialyse möglichst ausgiebig zu gestalten, wurde durch Verlängerung des Schlauchsystems der Weg, den das Blut außerhalb des Körpers in den Dialyseschläuchen zurückzulegen hatte, immer weiter, so daß der Belastung, die dadurch dem Herzen zugemutet wurde, Rechnung getragen werden mußte. Dies geschah in der Weise, daß ich den Patienten aus der Arteria radialis in einen Maßzylinder bluten ließ und von hier aus mit Hilfe des Beckschen Transfusionsapparates das Blut durch die Dialyseröhren zurück in die Vena cubitalis pumpete. Auf diese Weise war das Herz von der Aufrechterhaltung des außerhalb des Körpers befindlichen Kreislaufes entlastet. Den Beckschen Transfusionsapparat habe ich mit elektrischem Antrieb und entsprechenden Widerständen versehen, so daß man jederzeit in der Lage ist, dieselben Blutmengen, die die Radialis spendet, auch in derselben Zeit dem Körper zurückzugeben. Diesem Verfahren hängen neben unschätzbaren Vorteilen auch gewisse Schwierigkeiten an. Es verlangt vor allem entsprechende Ruhe des Patienten, nicht nur des Armes, die ja durch Schienung und Fixierung erzielt werden kann, sondern auch des übrigen Körpers. Gerade besondere Komplikationen des Krankheitszustandes wie Neigung zum Erbrechen, starkes Husten, also alle jene Zustände, die unerwartet zur plötzlichen Erhöhung des intrathorakalen Druckes führen, erschweren den venösen Einstrom in den Brustraum und führen damit vorübergehend zu einer Drucksteigerung im Dialysiersystem, vorausgesetzt, daß nicht der Zustrom sofort entsprechend gedrosselt wird. Es bedarf also dieses Verfahren einer außerordentlich sorgsamen Überwachung der Druckverhältnisse, da sonst die Dialysierschläuche platzen. Wenn auch jedes Schlauchpaar in einem besonderen Glasbehälter untergebracht, d. h. ein Kabinensystem eingerichtet ist, so daß der etwa durch Undichtwerden eines Schlauches eintretende Blutverlust bedeutungslos ist und das für die Dialyse ausfallende Schlauchpaar sofort durch Einschaltung eines in Reserve stehenden neuen Schlauchpaares mit zugehörigem Glasbehälter und Ringerlösung ergänzt werden kann, so ist dennoch dieses Platzen des Schlauchsystems, wenn es sich infolge der Unruhe des Patienten öfters wiederholt, ein Mangel des Verfahrens, der sich bei aller Aufmerksamkeit und Verabreichung von Beruhigungsmitteln nicht immer wird vermeiden lassen. Augenblicklich bin ich daran, diesen Nachteil des Verfahrens der kontinuierlichen Dialyse durch eine entsprechende Einrichtung zu korrigieren; sie hat sich beim Tier bereits bewährt, beim Menschen habe ich diesbezüglich noch keine Erfahrung gesammelt. Ein zweiter Einwand, der vielleicht gegen die Anwendung der kontinuierlichen Dialyse geltend gemacht werden kann, ist, daß außer der Vene auch die Arterie (Radialis) eröffnet werden muß. Bei entsprechender Technik fällt jedoch diese geringfügige Vergrößerung des Eingriffs meiner Ansicht nach nicht sehr ins Gewicht. Die Unterbindung der Radialis wird ohne jegliche Störung getragen. Vor allem aber — und das bleibt ein nicht zu unterschätzender Faktor — ist die Methode der kontinuierlichen Dialyse dem fraktionierten Verfahren dadurch unterlegen, daß bei ersterem Verfahren sich das ganze Geschehen vor den Augen des Patienten abspielt. So eindrucksvoll und interessant das Strömen des Blutes außerhalb des Körpers für den neutralen Zuschauer ist, so bringt der Anblick für den Patienten selbst eine gewisse psychische Erregung mit sich, und außerdem wird die Ruhe des Patienten ständig beeinträchtigt durch die Anwesenheit und Tätigkeit der Hilfskräfte, die notwendig sind, um die mannigfachen Manipulationen, die gerade die kontinuierliche Dialyse erfordert, durchzuführen. So das sorgsame Beachten der Strömung und des Druckes im Dialysiersystem, ob die

Kanülen an den Blutgefäßen richtig liegen, so das stete Regulieren der Gangart des künstlichen Herzens, d. h. des Transfusionsapparates, die z. B. infolge starker Stromschwankungen des elektrischen Netzes, wie in dem unseren hier, außerordentlich wechselnd sein kann, ferner die stete Kontrolle der Temperatur der Dialysierflüssigkeit, die sehr wichtige Kontrolle der entsprechenden Zufuhr von gerinnungshemmender Substanz, die Aufsicht über den Patienten in seinem Gesamtbefinden, speziell auch über die Unterhaltung einer tadellosen Anästhesie. Bei dem fraktionierten Dialysierverfahren geschieht das Dialysieren abseits vom Patienten, in einem von ihm getrennten Raum; die Kontinuität zwischen Patienten und dem der Dialyse unterworfenen Blut ist unterbrochen, ein Faktor, der wahrlich den verantwortlichen Leiter der Dialyse von nicht geringer psychischer Anstrengung entbindet. Die kontinuierliche Dialyse erfordert bei ihrem augenblicklichen Stand ein ausgezeichnetes Zusammenarbeiten aller Hilfskräfte und einen ruhigen disziplinierten Patienten. Zweifellos wird die in Aussicht genommene technische Verbesserung des Verfahrens, speziell die Behebung eines etwaigen Überdrucks im Schlauchsystem der kontinuierlichen Dialyse sehr zustatten kommen und die Situation wesentlich vereinfachen.

Bei dem Verfahren der fraktionierten Dialyse wird lediglich die Vena cubitalis eröffnet, peripher- und zentralwärts eine Kanüle eingeführt, sodann unter Anlegung einer Stauungsbinde aus dem peripheren Schenkel Blut entnommen, etwa in der Menge von 400–500 ccm, das durch eine entsprechende Menge Heparin ungerinnbar gemacht wird. Diese Blutfraktion wird dialysiert und in die Vene wieder zurückgegeben. Darauf folgt die nächste Blutentnahme, Dialysierung, Reinfusion usw., bis die gesamte Blutmenge gereinigt ist. Diese Art des Vorgehens ist die denkbar schonendste für den Patienten, zumal, wenn er unter Eucodal steht und für eine tadellose Anästhesie der Wunde gesorgt ist. Der einzige Nachteil ist die sehr lange Dauer der Prozedur, die sich bei 10 Blutfraktionen von 500 ccm auf 6–7 Stunden hinzieht. Wenn auch während dieser Zeit der Patient zum Teil schläft, zum mindesten ruht, so wird ihm meistens von dieser Zeit ab die Zwangslage mit der Ruhigstellung des Armes doch lästig, es erscheint dann zweckmäßig, aufzuhören. Auch mit Rücksicht auf die Dosierung des Heparins ist dieses Verfahren rationeller und sparsamer, weil die für die jeweiligen Blutfraktionen nötigen Heparinmengen sich ganz genau bestimmen lassen, während die bei der kontinuierlichen Dialyse dem Organismus einverleibten Heparinmengen stets überdosiert sein müssen, da die Gewebe Heparin zum Teil vernichten, wahrscheinlich auch in irgendwelcher Weise binden. So gestaltet sich die fraktionierte Reinigungsmethode in bezug auf den Heparinverbrauch auch billiger. Auf der anderen Seite ist sie natürlich dem kontinuierlichen Reinigungsverfahren im Wascheffekt weit unterlegen. Nicht nur, daß bei jeder Fraktion die Zeit der Blutentnahme und Reinfusion für die Dialyse verlorengeht — selbst bei raschem Arbeiten jedesmal ein Zeitverlust von mindestens 15 Minuten — auch der Vorgang der Dialyse selbst ist ein verzögerter, da mit fortschreitender Verringerung der Konzentration der dialysablen Stoffe in der Blutflüssigkeit die Abwanderung dieser Stoffe nach außen sich verlangsamt. Folgendes Beispiel möge dies zahlenmäßig veranschaulichen:

170 ccm Blut werden der Dialyse gegen Ringerlösung unterworfen. Der Reststickstoffgehalt des Blutes beträgt:

Vor der Dialyse . . .	87 mg%
Nach $\frac{1}{2}$ Stunde . . .	36 mg%
„ 1 „ . . .	29 mg%
„ 2 „ . . .	19,7 mg%

Wir sehen daraus, daß mit fallender Konzentration der N. um so langsamer dialysiert. Wir sehen ferner, daß weitaus die größte Menge des im Blut angehäuften Harnstoffs in der ersten halben Stunde nach der Ringerlösung abwandert. Es empfiehlt sich deshalb beim Dialyseversuch am Menschen, die einzelnen Blutportionen nicht länger als $\frac{1}{2}$ Stunde zu dialysieren. Je höher die Konzentration des Blutes an dialysablen Stoffen ist, desto größere Mengen treten während der $\frac{1}{2}$ stündigen Waschung nach außen. Bei der kontinuierlichen Dialyse sehen wir den Rest-N im Blute — unsere Beobach-

tungen beziehen sich hier allerdings nur auf eine einstündige Waschzeit — wenn überhaupt, dann nur wenig absinken, da die Gewebe in demselben Maße, in dem die dialysablen Schlackenstoffe durch die Dialysatoren hindurchtreten, dieselben an das Blut weiterhin abgeben. Das Blut, das nur als Durchgangsstation für die auszuwaschenden Stoffe dient, hält wenigstens zunächst seinen Reststickstoffspiegel fest, so daß bei der kontinuierlichen Dialyse stets das optimale Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Waschflüssigkeit besteht, so lange als die Vorräte der Gewebe an angehäuften Reststickstoff nicht ernsthaft erschöpft sind. Der Dialyseeffekt ist deshalb, wie gesagt, bei der kontinuierlichen Dialyse weit besser, weil stets, im Gegensatz zur fraktionierten Dialyse, annähernd das optimale Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Außenflüssigkeit besteht.

Ich gebe nun im folgenden die Protokolle von drei Blutwaschungen wieder, die mit der Methode der fraktionierten Dialyse ausgeführt werden und welche bei Gebrauch von Heparin die ersten Blutwaschungen größeren Stils bei Urämischen darstellen.

Fall 1. Pat. Sch. 13. I. 1928.

Schweres urämisches Krankheitsbild. 55 kg schwer. Sehr schlechte Nierenfunktion. Wasserausscheidung 595 ccm nach 4 Stunden bei 1500 ccm Angebot, fixiertes spezifisches Gewicht 1010, Indicanprobe im Blut + + +, R.-N im Gesamtblut 127 mg%, Hämoglobingehalt 41%, Blutdruck wechselnd zwischen 210 und 230 mm Hg nach Riva-Rocci.

Wegen hartnäckigem Erbrechen, starken Kopfschmerzen und schlechtem subjektivem Allgemeinbefinden trotz sehr N-armer Kost wird die Dialyse des Blutes vorgenommen. An dem auf eine Schiene bandagierten Arm wird in Lokalanästhesie die Vena jugularis freigelegt*, nach Anlegung entsprechender, die Gefäßwand schonender Gefäßklemmen die Vene geschlitzt und in dieselbe zentral- und peripherwärts eine mit Heparinlösung gefüllte Kanüle eingeführt. Sodann werden nach Anlegung einer Stauungsbinde 400 ccm Blut in einen sterilen Maßzylinder, der Heparinlösung enthält (0,125 g Heparin in 20 ccm physiolog. NaCl-Lösung gelöst) einlaufen lassen, die entnommenen Blutmengen einer halbstündigen Dialyse unterworfen. Die Dialyse der 400 ccm Blut geschieht jedesmal mit Hilfe von 3 Schlauchpaaren, die eine Gesamtlänge von 756 cm und einen Querschnitt von 2 cm besitzen; somit dialysierende Oberfläche = 1512 qcm. Dad Blut wird während der Dialyse in Zirkulation gehalten (durch den Beckschen Transfusionsapparat), da das Durchwandern des R.-N durch die Membranen infolge der Bewegung des Blutes und der Dialysierschläuche beschleunigt wird.

Hierfür folgendes Beispiel:

210 ccm Blut mit einem R.-N-Gehalt von 93 mg% werden halbiert, die eine Hälfte wird unter Strömung des Blutes und unter Bewegung der Dialysierschläuche dialysiert, sie enthält nur noch 24 mg% R.-N nach Auswaschung von $\frac{1}{2}$ Stunde Dauer.

Die andere Hälfte dialysiert unter Ruhigstehen des Blutes und ohne Bewegung der Schläuche. Der Gehalt an Rest-N nach Auswaschung beträgt 47 mg%.

Nach durchgeführter halbstündiger Blutwaschung wird das von Schlackenstoffen gereinigte Blut des Patienten in den zentralen Schenkel der Vena cubitalis durch einen Trichter zurückgegeben. Während der Dialyse des Blutes hat ein Assistent genügend Zeit, die in die Vene eingeführten Glaskanülen peinlichst von Blutbeimengungen durch Ausspritzen mit Ringerlösung zu säubern und mit Heparinlösung zu benetzen, damit bei der langen Dauer der Benutzung der Glaskanülen keine Fibrinfäden am Glase sich niederschlagen. Die Glaskanülen, wie die Metallteile des Beckschen Apparates, die am besten in derselben Weise von Zeit zu Zeit behandelt werden, sind die Prädilektionsstellen für solche feine Gerinnsel.

Dem Patienten wurden nun in 9 Fraktionen je 400 ccm Blut gereinigt und wieder zurückgegeben. Nach der zweiten Reinfusion wurde über stärkeren Kopfschmerz und Brechreiz geklagt (Pat. hatte auch die vorhergehende Nacht wiederholt erbrochen), Symptome, die durch eine Spritze Atropin prompt behoben wurden, so daß Pat. die gesamte Prozedur vollkommen ruhig und ohne irgendwelche subjektive Störung hinnahm. Der Puls war stets sehr gut. Der Blutdruck war vor Beginn der Waschung, ebenso wie die Tage vorher, 220/150 mm Hg, ging im Laufe der Dialyse auf 190/120 zurück, auf welcher Höhe er auch in den nächsten Tagen verblieb; am 6. Tage war er wieder 220.

* Herrn Kollegen Prof. DÜTTMANN möchte ich auch an dieser Stelle für seine so wertvolle, sachkundige Unterstützung danken; ebenso Herrn cand. med. H. O. BEHRENS für seine geschickte Assistenz.

Im Gesamtdialysat = 44 Liter Ringerlösung, fanden sich 2,66 g Rest-Stickstoff und 2,9 g mit Trichloressigsäure fällbarer Stickstoff. Die Höhe des Rest-N im Dialysat entspricht somit ungefähr der Zahl, wie sie nach den Berechnungen der Blutanalyse zu erwarten war.

Vor der Waschung der ersten 400-Portion war der Blut-Rest-N-Gehalt 127 mg %
Nach der ersten Waschung 50 mg %;
es sind also $\frac{4 \times 77}{127} \text{ mg \%} = 308 \text{ mg \%}$

Rest-N bei jeder Dialyse nach außen abgewandert, bei 9 Waschungen demnach $308 \times 9 = 2,772 \text{ g N}$, eine Zahl, die ungefähr mit der im Waschwasser gefundenen übereinstimmt. Welche Substanzen alle speziell den mit Trichloressigsäure fällbaren N-Anteil repräsentieren, vermag ich augenblicklich noch nicht zu sagen. Außerdem fanden sich im Dialysat alle harnfähigen Stoffe, auf die gefahndet wurde, in reichlicher Menge vor, z. B. Indican, gebundene Phenole*, Kreatinin usw. Der Blut-Rest-N des Pat. war nach Beendigung der Waschung 123 mg %, somit nur um 4 mg % gefallen.

Im 24stündigen Harn von 3 Tagen nach der Waschung betrug der Rest-N-Gehalt bei 2470 ccm 6,2 g. Es wurden demnach etwa 42% der 24stündigen durch den Harn entleerten Rest-N-Mengen, die zum allergrößten Teil aus Harnstoff bestehen, durch die Dialyse beseitigt. Diese Zahl wirkt zunächst nicht sehr großartig, erscheint aber sogleich in ganz anderem Licht, wenn man bedenkt, daß die chronisch insuffiziente Niere in 24 Stunden doch nur einen kleinen Bruchteil der harnfähigen Substanzen retiniert und deshalb die ausgewaschenen Stickstoffmengen frühestens erst nach einer Reihe von Tagen durch die Retention Ersatz finden. Da von den Funktionen der schwer geschädigten Niere die Harnstoffausscheidung noch relativ am besten erhalten ist, so ist gut vorstellbar, daß die Leistung der Dialyse in ihrem Verhältnis zur Nierenfunktion sich bei anderen Substanzen noch günstiger stellt. Beim Jod z. B. konnte ich zeigen, daß die Schrumpfnieren nur den 22. Teil der Dialyseleistung in der Zeiteinheit fertigbringt.

Was nun den therapeutischen Erfolg dieses Falles anlangt, so hatte man deutlich den Eindruck eines Entgiftungsvorgangs. Schon unmittelbar im Anschluß an die Blutwaschung war die Stimmung des Patienten sichtlich besser, ja, ich möchte sagen, gehoben. Er führte im Krankensaal das große Wort, die Nacht nach der Waschung und ebenso die folgenden Nächte verliefen sehr gut, ohne Schlafmittel; Übelkeit und Kopfschmerzen, die in den Tagen vor der Blutdialyse sehr hartnäckig waren und die unmittelbare Indikation zum Eingriff abgaben, waren vollkommen verschwunden, und vor allem machte sich der Appetit, der vorher nahezu fehlte, wieder auffallend geltend. Diese Besserung des Zustandes hielt etwa 6 Tage an, bis allmählich wieder Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Erbrechen in Erscheinung traten.

Fall 2. W. J., 36 Jahre, 67,8 kg schwer. Chronische diffuse Glomerulonephritis Stad. 3.

Pat. kommt am 21. III. in die Klinik. Die Niereninsuffizienz ist besonders kompliziert durch ein Versagen des Herzens. Ausgesprochene Stauungslunge mit hämorrhagischem Sputum, Stauungsleber, die deutlich fühlbar und schmerzhaft ist. Diurese mit Rücksicht auf die diffuse schwere Nierenveränderung stark vermindert, um 750; Harn hell; fixiertes spezif. Gewicht 1010. Pat. sitzt nur aufrecht, ist hochgradig cyanotisch und dyspnoisch, erbricht täglich. Knöchelödeme.

Unter energischer Herzbehandlung bessert sich der Zustand etwas, die Diurese steigt auf etwa 1600.

Blutdruck: am 21. III. 195/145
" 24. III. 185/135
" 29. III. 160/120.

29. III. Pat. sitzt noch aufrecht zu Bett; Sputum hämorrhagisch; im rechten Brustraum ein Transsudat. Pat. fühlt sich immer noch schlecht, wenn auch der Zustand etwas besser ist wie in den ersten Tagen nach der Aufnahme. Indican im Blut ++, Rest-N

* Freies Phenol — ich möchte darauf mit Rücksicht auf die BECHERschen Arbeiten hinweisen — konnte weder im Blute noch im Dialysat nachgewiesen werden, ebensowenig wie bei dem folgenden Pat. Daraus geht hervor, daß die Anwesenheit von freiem Phenol resp. Kresol nicht unbedingt zum Zustandekommen des urämischen Symptomenkomplexes notwendig ist. Auch in mehrfach bereits früher untersuchten Fällen von Urämie, wo ich auf freies Phenol fahndete, habe ich nur einmal, und da nicht absolut sicher, freies Phenol nachweisen können, dabei konnte es sich höchstens nur um Spuren handeln. Traubenzucker konnte von mir in keinem der Dialysate beim Menschen und beim Hunde nachgewiesen werden, nur beim Kaninchen. Sollte der Traubenzucker der Fesselungshyperglykämie des Kaninchens der Dialyse zugänglicher sein, d. h. nicht gebunden sein?

74 mg, Hämoglobin 52%. Erbricht, hustet. Ödeme an den Knöcheln sind unverändert.

Wegen der noch deutlichen Schwäche des Herzens ging ich nicht ohne Sorge an die Blutwaschung. Maßgebend für dieselbe war jedoch, daß durch die Entlastung von Retentionsprodukten vielleicht eine Besserung der Zirkulation und des Gesamtzustandes zu erhoffen sei.

Es wurden, wie oben geschildert, wieder in 9 Fraktionen 400 ccm Blut entnommen und dialysiert. Die Manipulation ging ohne irgendwelche Schwierigkeiten vor sich, lediglich bei der 3. Reinfusion, offensichtlich durch zu rasches Infundieren, trat starker Hustenreiz auf, wobei das Blut nicht mehr weiter in die Vene einfließt. Nach kurzem Warten beruhigt sich Pat. sofort, und das Blut fließt ungehindert ab. Bei der 7. Reinfusion ließ ich absichtlich mit entsprechender Vorsicht das Blut rascher fließen, dabei löste sich prompt dasselbe Phänomen aus. Der Abfluß sistierte dabei wieder vollkommen, so daß auch nicht ein Kubikzentimeter Blut in die Vene einlief; dabei auch wieder Husten. Offenbar ein Symptom der Schwäche des linken Herzens mit entsprechender Blutüberfüllung der Lungen, wodurch ein Sperrmechanismus bereits der venösen Peripherie ausgelöst wurde. Diese Beobachtung lehrt, daß das Verfahren auch bei sehr labilem Kreislauf Anwendung finden kann, aber nur dann, wenn mit der größten Vorsicht und Behutsamkeit vorgegangen und die Reinfusion nur langsam vorgenommen wird. Aber auch die Entnahme des Blutes darf nicht brüsk und zunächst nur in Mengen, die nicht über 400 ccm betragen, geschehen, da individuell der Blutverlust sehr verschiedenartig vertragen wird*. Ich warne deshalb schon jetzt, größere Fraktionen als 400 ccm Blut zum Zwecke der Blutwaschung zu entnehmen, wenn nicht die Beobachtung bis zur 3. Reinfusion einwandfrei ergeben hat, daß der Verlust von 400 ccm Blut keinerlei Störung im Befinden des Pat. hervorruft.

Die Blutdruckwerte waren während der Waschung, die am 29. III. erfolgte, folgende:

Vor der Waschung	9 Uhr	165/112 mm Hg
Beginn	" " 9 " 37 Min.	
	10 " 45 "	165/95 mm Hg
	11 " 30 "	170/120 mm Hg
	12 " 45 "	170/190 mm Hg
	15 " 15 "	160/90 mm Hg
Ende	" " 15 " 45 "	160/90 mm Hg.

In dem Befinden des Pat. machte sich vom nächsten Tage ab eine zunehmende Besserung geltend. Die subjektive Atemnot verlor sich vollkommen, so daß Pat. wieder horizontal liegen konnte; das Aussehen des Pat. war entschieden besser, die Unruhe und der Angstzustand waren verschwunden. Pat., der bis zur Waschung ohne Eucodal oder Pantopon nicht schlafen konnte, bedurfte dieser Mittel erst wieder am 11. IV., wo auch das Erbrechen zum erstenmal wieder einsetzte.

Folgende analytische Belege:

Rest-N-Gehalt des Blutes vor Beginn der Waschung . 74 mg %
" " der 1. gewaschenen Blutportion 30 mg %
Bei 400 ccm Blut wurden demnach ausgewaschen $4 \times 44 \text{ mg} = 176 \text{ mg}$

Entsprechend 9 fraktionierten Waschungen dialysierten $9 \times 176 \text{ mg} = 1,6 \text{ g}$ Rest-N
Gefunden wurden im Dialysat 1,66 g Rest-N
Der mit Trichloressigsäure fällbare Stickstoff

betrug im Dialysat 2,10 g
Im 24-Stunden-Harn waren enthalten 3,7 g Rest-N.

Es wurden somit 44% des 24stündigen Harnstickstoffs ausgewaschen. Die Oberfläche der gesamten Dialysierschläuche betrug 1530 qcm.

Die Operationswunde war ebenso wie bei dem ersten Pat. nach 8 Tagen per primam geheilt.

Nachdem das subjektive Befinden des Pat. etwa 3 Wochen ein leidlich gutes gewesen ist, trat Anfang Mai wieder starkes Erbrechen in Erscheinung. Bei jeder Nahrungsaufnahme setzte sofort

* So beobachtete ich erst kürzlich bei einem sehr muskelstarken Hypertoniker mit einem Blutdruck von 240 mm Hg, der im Stadium schwerster Dekompensation und mit Cheyne-Stokesschem Atem eingeleitet wurde, daß eine Blutentnahme von 600 ccm — eine Menge, die ich mit Rücksicht auf den massigen Körperbau (Gewicht 92,2 kg) und den Hämoglobingehalt von 59% für erlaubt hielt — sehr schlecht vertragen wurde, trotzdem der Blutdruck nach der Entnahme von 600 ccm dieselbe Höhe von 240 mm Hg aufwies. Vom Moment der Blutentnahme, verfiel Pat. in einen Zustand von Somnolenz, in der das Cheyne-Stokessche Atmen immer deutlicher hervortrat und aus der er nicht mehr erwachte. Die Sektion zeigte multiple kleinere Erweichungsherde im Gehirn älteren und jüngeren Ursprungs auf Grund starker Gefäßsklerosen, die eine hochgradige Verengung, zum Teil sogar kompletten Verschuß zahlreicher Gefäßlumina namentlich in der Niere bedingten. Offenbar wurden jene Gefäßprovinzen infolge des Aderlasses trotz Aufrechterhaltung des Blutdrucks noch mehr außer Zirkulation gesetzt.

der Brechreiz ein unter starkem Würgen, Erscheinungen, die Pat. sehr anstrengten; große motorische Unruhe; starke Schlaflosigkeit.

Es wird deshalb am 4. V. eine erneute Blutwaschung vorgenommen, diesmal in 10 Fraktionen mit je 500 ccm Blut, so daß insgesamt 5000 ccm Blut dialysiert wurden. Die Dialyse geschah in 4 Schlauchpaaren, die eine Oberfläche von 2160 qcm hatten.

Blutdruck am 1. V.	180/120
" " 4. V. vor Beginn d. Waschung	205/110
Beginn der Waschung 9 Uhr 20 Min.	
10 " 30 "	190/100
3 " 2 "	180/90
Ende " " 4 " 30 "	185/90

Der Puls war vor Beginn der Waschung sehr gespannt und klein, d. h. drahtartig mit kontinuierlicher Bigeminie. Nach der Waschung erschien der Puls viel voller, war absolut regelmäßig. Am nächsten Tage war der Blutdruck 145/90. Die Entnahme und Reinfusion des Blutes ging glatt vor sich, zumal Pat., um nicht durch den Brechreiz und die Kopfschmerzen gestört zu werden, vor Beginn der Waschung eine Spritze Eucodal und nach der 3. Reinfusion eine Spritze Atropin erhalten hatte. Während Pat. die Tage vor der Waschung kontinuierlich erbrach, und zwar mehrfach am Tage, sistierte das Erbrechen am Tage nach der Waschung vollkommen und fühlte sich Pat. auch an den folgenden Tagen, wie er sich ausdrückte, freier. Nach 5 Tagen tritt zum erstenmal wieder Erbrechen ein, trotzdem bleibt bis zum 20. V. das Allgemeinbefinden des Pat. subjektiv und objektiv ein deutlich gebessertes insofern, als Stimmung und Appetit gehoben sind und die Atmung eine freiere ist. Pat. ist ruhiger geworden, Kopfschmerzen und Schwindel sind nahezu ganz geschwunden. Auch nach dieser Waschung hatte man wieder deutlich den Eindruck einer Entgiftung.

Die analytischen Ergebnisse dieser Waschung waren folgende:

Der Rest-N-Gehalt des Blutes vor der Waschung betrug.	69 mg%
Der Rest-N-Gehalt der 1. gewaschenen Blutfraktion betrug.	18,5 mg%
	Differenz 50,5 mg%

Es wanderten also entsprechend der Waschung von 500 Blut 252,5 mg nach außen, bei 10 Fraktionen demnach 2,5 g.

Im Dialysat von 51 Litern wurden gefunden . . . 2,3 g Rest-N
Der mit Trichloressigsäure fällbare N im Dialysat betrug 4,9 g N

Die am Tag der Waschung von früh 8 Uhr bis zum nächsten Morgen 8 Uhr sorgfältig gesammelte Harnmenge betrug 507 ccm und hatte nach Fällung mit Trichloressigsäure einen Rest-N-Gehalt von 2,02 g.

Es waren demnach bei dieser Waschung durch die Dialyse größere Mengen R.-N als durch die 24stündige Nierenarbeit aus dem Organismus entfernt worden. Bei Konstatierung dieser Tatsache muß allerdings sogleich ein Vorbehalt gemacht werden. Es erscheint nicht gesichert, daß die 507 ccm Harn mit dem Gehalt von 2,02 g Rest-N der tatsächlichen Nierenleistung entsprechen, nachdem die Harnmengen an den Tagen vor der Waschung und ebenso nachher sich um 1000—1200 ccm bewegten. Die verminderte Diurese und eine evtl. verringerte Ausscheidung von Rest-N durch die Nieren könnte folgende Gründe haben:

1. Daß durch die Waschung der Rest-N-Spiegel des Blutes erniedrigt und dadurch die Reizschwelle für die Nieren gesenkt wurde. Gegen diese Anschauung spricht jedoch die Tatsache, daß nach Beendigung der Waschung der Rest-N-Gehalt des Gesamtblutes dieselbe Höhe aufwies wie vor der Dialyse, nämlich 70 g;

2. daß durch die Waschung aus den Geweben resp. dem Blute vorübergehend Stoffe entfernt wurden, die eine anregende Wirkung auf die Nierensekretion besitzen. In diesem Sinne sprechen meine Erfahrungen bei Hunden, die ich mit Jod gefüttert hatte und bei denen die Jodmengen des Dialysates mit denen des Harns verglichen wurden. Dabei stellte sich heraus, daß während der Dialyse selbst nicht nur unverhältnismäßig wenig Jod durch die Nieren zur Ausscheidung kam, sondern auch die Diurese stark zurückging. Die geringe Jodausscheidung durch die Nieren könnte in diesen Versuchen ohne weiteres mit dem sinkenden Blutjodspiegel erklärt werden, da das Jod sehr rasch durch die Dialysiermembranen

tritt und der Jodspiegel des Blutes während der Dialyse deutlich absinkt, nicht aber findet dadurch die verminderte Diurese ihre Erklärung. Es wäre ferner an die Möglichkeit zu denken, daß

3. durch die Dialyse gegen die benutzte Ringerlösung eine vorübergehende Verminderung des Wassergehaltes des Blutes eingetreten war und dadurch die Diurese beeinflusst wurde. Es fällt nämlich beim urämischen Blut mit absoluter Konstanz auf, daß, wenn es gegen große Mengen Ringerlösung dialysiert wird, das Blutvolumen sich deutlich verringert, und zwar in solchem Umfang, daß bei 400—500 ccm Blut während einer halben Stunde über 100 ccm Wasser abwandern können. Welcher physikal.-chemische Vorgang hierfür maßgebend ist, vermag ich im Augenblick noch nicht zu entscheiden. Bei Fall I, Pat. Sch., habe ich diesem Abwandern von Flüssigkeit aus der Blutbahn Rechnung getragen durch vollen Ersatz von Ringerlösung nach jeder fraktionierten Waschung, ja ich habe am Schluß der Waschung noch vermehrt Ringerlösung der Blutbahn zugegeben, nicht nur, um die Konzentration der Schlackenstoffe zu verdünnen, sondern um evtl. eine vermehrte Wasserdiurese und damit auch eine vermehrte Ausscheidung der harnfähigen Stoffe zu erzwingen. In diesem Falle ist zwar keine Vermehrung, aber auch keine Verminderung der Urindiurese am Tage der Waschung eingetreten. Dafür aber am zweiten Tage ein lokalisiertes Ödem am Hals, wo durch einen zu engen Bund des Hemdes eine Stauung ausgelöst worden war; am darauffolgenden Tag war das Ödem wieder verschwunden. In Berücksichtigung dieser Ödembildung durch die Ringerzufuhr habe ich bei dem Fall J., speziell bei der 2. Waschung, den durch die Dialyse eingetretenen Wasserverlust nicht voll ersetzt, sondern in Anbetracht der Schwäche des linken Herzens bei jeder Fraktion ein Volumdefizit von etwa 30—50 ccm belassen. Es mag sein, daß diese relative Trockenlegung des Kreislaufs für die verminderte Diurese verantwortlich zu machen ist.

Dieses Abwandern von Flüssigkeit aus der Blutbahn zeigt gleichzeitig, daß die Dialyse des Blutes gegen eine entsprechend osmotisch abgestufte Ringerlösung die rascheste und wirksamste Methode zur Trockenlegung von Geweben ist. Ob ihr unter Umständen eine therapeutische Nutzenwendung speziell bei großen nephirotischen Ödemen zukommt, muß die Zukunft lehren. Auch die Frage, wie weit das Dialysierverfahren des Blutes angezeigt ist bei Erkrankungen, die nichts mit den Nieren zu tun haben, wo es aber darauf ankommt, den Organismus möglichst rasch von schädlichen Stoffen zu befreien und ihm über ein lebenbedrohendes kritisches Stadium hinwegzuhelfen, kann ich augenblicklich wegen mangelnder Erfahrung noch nicht beantworten.

Das Problem der Blutwaschung ist noch in den ersten Anfängen der praktischen Durchführbarkeit, immerhin konnte bereits gezeigt werden, daß sie soweit entwickelt ist — vorsichtiges und behutsames Vorgehen vorausgesetzt — daß sie selbst beim schwer Nierenkranken mit sehr labilem Herzen wiederholt Anwendung finden konnte und gut vertragen wurde. Natürlich bedarf die Technik der Blutwaschung noch weiterer Vervollkommnung und Ausbaugung. Sie stellt aber schon jetzt im Vergleich zu den Krankheitsbeschwerden des Urämikers keine nennenswerte Belastung für den Patienten mehr dar. Selbstverständlich ist die Blutwaschung kein Allheilmittel*, und ich warne schon jetzt vor übertriebenen Hoffnungen und Spekulationen, wie ich auf der anderen Seite jenen Nihilismus, der mir auf dem Wiesbadener Kongreß von einem maßgebenden Kollegen geäußert wurde, nicht teilen kann, der das Verfahren im Prinzip deswegen ablehnt, weil man durch dasselbe das der Retention von Schlackenstoffen zugrunde liegende Leiden, die Schrumpfnieren, doch nicht beeinflussen könne. Entsprechend dieser Anschauung müßte man dann auch von der Wohlthat einer Magenwaschung beim Carcinomkranken mit Pylorusstenose absehen, weil ja durch die Spülungen das Carcinom auch nicht beeinflusst wird. Wie beim Stauungsmagen mit seinen Rückständen, so bedeutet

* Daß ich den in der Tagespresse erschienenen Mitteilungen fernstehe, darauf brauche ich wohl kaum hinzuweisen; ich kenne den Verfasser weder persönlich, noch dem Namen nach.

es auch beim Urämiker mit seinen Retentionsprodukten im Blut und in den Geweben eine Besserung seines Zustandes und eine subjektive Erleichterung, wenn er wenigstens vorübergehend von denselben entlastet wird. Bei unseren behandelten Patienten war ein solcher Entgiftungsvorgang sowohl subjektiv wie objektiv wahrzunehmen. Es sind zwar bisher erst 3 Waschungen größeren Stils gewesen, — und ich weiß, eine Schwalbe macht noch keinen Sommer — aber trotz der geringen Zahl von Beobachtungen habe ich bereits den bestimmten Eindruck gewonnen, daß es der Mühe wert ist, auf dem begangenen Wege fortzufahren.

Literatur: ¹ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 116. 1926. — ² PREGL, Beiträge zur Methodik des Dialysierverfahrens v. E. ABDERHALDEN. Fermentforschung I, 7—12. 1914. — ³ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 117. 1927. — ⁴ Münch. med. Wochenschr. 1927. Experimentelles zur Anwendung von Germanin bei Bluttransfusionen. — ⁵ Americ. Journ. of physiol. 1918. — ⁶ Americ. Journ. of physiol. 1925.

ZUR PHYSIOLOGIE DES WASSERHAUSHALTS. VERÄNDERUNGEN DER BLUTMENGE UND DER BLUT- ZUSAMMENSETZUNG NACH FLÜSSIGKEITSAUFNAHME UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUR MILZFUNKTION UND ZUR DIURESE.

Von

KURT DRESEL und ZOLTAN LEITNER.

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité Berlin
(Direktor: Prof. G. v. BERGMANN).

Wenn man die gewaltige Literatur über die Physiologie des Wasserhaushalts überblickt, so fällt auf, daß nicht einmal die Vorgänge bei Wasseraufnahme völlig geklärt sind und daß man über die Auslösung der Diurese nach peroraler Wasseraufnahme nur recht wenig weiß.

Wenn wir an die Bearbeitung dieser Fragen herangegangen sind, so geschah es von der Überlegung aus, daß bei der Diurese, wie wohl jetzt allgemein angenommen wird, auch zentral-nervöse vegetative Regulationsmechanismen eine Rolle spielen. Von anderweitigen Untersuchungen wissen wir, daß derartige zentrale Regulationsmechanismen immer dann in Tätigkeit treten, wenn jeweils typische Veränderungen im Blute, das die nervösen Zentren durchströmt, ausgelöst werden. Änderungen der Temperatur des Blutes, des Blutzuckers, des Blutdrucks usw. bewirken vegetativ nervöse Regulationen, die geeignet sind, den Normalzustand, das Ausgangsniveau wiederherzustellen.

Wenn wir also die Veränderung, durch die eine Diurese nach Wasseraufnahme veranlaßt wird, finden wollten, so lag es nahe, auch diese Veränderung im Blute zu suchen. Sehr zahlreiche Arbeiten in dieser Richtung liegen vor. Sie alle beschäftigen sich mit den Veränderungen der chemischen bzw. physikalisch-chemischen Blutbeschaffenheit nach Wasseraufnahme, und sie alle kommen zu dem Ergebnis, daß ein Zusammenhang zwischen der beobachteten Blutveränderung und der Diurese nicht bestehen kann, weil eine Parallelität des Ablaufs der beiden Vorgänge nicht zu beobachten ist.

Wir haben von vornherein unser Augenmerk auch auf das Verhalten der zirkulierenden Blutmenge nach Flüssigkeitszufuhr gerichtet, ohne dabei die übrigen Veränderungen der Blutzusammensetzung zu vernachlässigen. Diese Untersuchungen haben sich als sehr fruchtbar erwiesen, und ihre Ergebnisse sollen im folgenden mitgeteilt werden. Wir möchten uns hier auf eine kurze Übersicht beschränken und die genaue Methodik sowie die gesamten Versuchsprotokolle an anderer Stelle veröffentlichen.

Viele Untersucher haben sich die Frage vorgelegt, ob nach Wasseraufnahme Wasser in die Blutbahn einströmt. Diesen Wassereinstrom wollten sie aus den Veränderungen der Blutzusammensetzung erkennen. Bald hat man eingesehen, daß für diesen Zweck die Analyse der Kochsalz- und der Eiweißwerte keine einwandfreien Resultate ergeben kann, weil in den Geweben große Kochsalz- und Eiweißdepots vorhanden sind,

die bei einer Verdünnung des Blutes mobilisiert werden. Ist es doch eine alte Erfahrung, daß die Isoionie des Blutes zu den am besten regulierten Konstanten des tierischen Körpers gehört, daß also eine stärkere Verminderung des Blutkochsalzgehaltes niemals zugelassen wird.

Untersuchungen neueren Datums gingen davon aus, daß bei exakter Bestimmung der Zahl der roten Blutkörperchen oder des Blutfarbstoffs ein besserer Einblick in die Flüssigkeitsverhältnisse des Blutes gewonnen werden könne und Verschiebungen der erhaltenen Werte Rückschlüsse auf Flüssigkeitsein- bzw. -ausstrom, also auch auf die Veränderung der Blutmenge gestatten. Voraussetzung hierfür ist das Konstantbleiben der Zahl der roten Blutkörperchen in der gesamten kreisenden Blutmenge.

Wir werden sehen, daß diese Voraussetzung falsch ist, und daß daher die aus den Untersuchungen gezogenen Schlüsse falsch sein mußten.

Um ein Urteil über die Veränderung der Blutmenge nach Wasseraufnahme fällen zu können, benutzten wir die Farbstoffmethode. Die Kritik dieser Bestimmung soll der ausführlichen Mitteilung vorbehalten bleiben. Wir möchten nur schon an dieser Stelle betonen, daß sich uns die Methode für unsere Zwecke ganz ausgezeichnet bewährt hat.

Im allgemeinen gingen wir so vor, daß wir bei dem nüchternen Patienten eine Blutmengenbestimmung mit Hilfe von Trypanrot ausführten, ihn dann die gewünschte Menge Flüssigkeit trinken ließen und nach einer halben Stunde die Blutmenge neuerdings feststellten.

Durch die Untersuchung der Blutmenge mit Hilfe der Farbstoffmethode waren wir gezwungen, gleichzeitig das Verhältnis von Plasma zu roten Blutkörperchen mit dem Hämatokriten zu bestimmen. Wir möchten betonen, daß wir soweit wie irgend möglich bestrebt waren, sämtliche Fehlerquellen der Methode auszuschalten, daß wir die Versuche mehrfach wiederholt haben, daß immer Doppelbestimmungen vorgenommen wurden, und daß nur einwandfreie Versuche berücksichtigt worden sind.

Bevor wir dazu übergehen, den Einfluß der unter den verschiedensten Bedingungen erfolgten Wasser- bzw. Kochsalzwasseraufnahme auf die Blutmenge im einzelnen zu besprechen, möchten wir Versuche mitteilen, die ganz besonders geeignet erscheinen, die Wichtigkeit der von uns zuerst für diese Zwecke verwandten Blutmengenbestimmung deutlich werden zu lassen.

Die sehr exakten Untersuchungen von MARX über den Einfluß des Trinkens kleiner und großer Flüssigkeitsmengen auf den Hämoglobingehalt des Blutes führten zu dem Resultat, daß kaum ein Unterschied besteht, ob viel oder wenig Wasser getrunken wird. Es zeigte sich regelmäßig eine Verdünnung des Blutes, gemessen an dem Sinken der Hämoglobinwerte, aber die Verdünnung entsprach durchaus nicht der Größe der Flüssigkeitszufuhr. Kleinere Flüssigkeitsmengen bewirkten des öfteren eine stärkere Blutverdünnung als größere. Die aus diesem Befund gezogenen Schlüsse basieren auf der Annahme, daß die Zahl der roten Blutkörperchen in der kreisenden Blutmenge konstant geblieben ist.

Wir haben Patienten, die dauernd unter den gleichen Ernährungsbedingungen gehalten wurden, im Abstand von 8 Tagen einmal 50 ccm, dann 1000 ccm Tee verabfolgt und eine halbe Stunde später Plasmamenge, Blutkörperchenmenge und somit auch die Blutmenge bestimmt.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen, von denen wir nur ein Beispiel aus einer Reihe ganz ähnlich verlaufender anderer Versuche anführen wollen, war überraschend. Nach 50 ccm Tee konnten wir eine Zunahme der Plasmamenge von 2041 ccm auf 2245, also um 204 ccm konstatieren, während die Blutkörperchenmenge eine nur unwesentliche Zunahme von 3551 ccm auf 3592 ccm, also um 41 ccm aufwies. Die Menge des kreisenden Blutes hatte also insgesamt um 245 ccm zugenommen. Gaben wir nun dem gleichen Patienten 1000 ccm Tee zu trinken, so stieg die Plasmamenge von 2109 ccm auf 2405 ccm, also um 296 ccm, und demnach nicht wesentlich stärker als nach 50 ccm Tee an. Die Menge der Blutkörperchen jedoch stieg von 3311 auf 3692 ccm, also um 381 ccm an