

Sonderdruck aus der
ZEITSCHRIFT FÜR UROLOGIE

Band 62 (1969), Heft 4

Herausgegeben von H. Boeminghaus, Düsseldorf · M. Stolze, Halle (Saale)

VEB Georg Thieme, Leipzig

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Direktor: Prof. Dr. A. Kaeding, Rostock¹, dem VEB WTZ Medizin- und Labortechnik Leipzig² und dem VEB Filmfabrik Wolfen³)

„Nephrophan“ – eine neue Dialysemembran

Von **H. Klinkmann¹, M. Holtz¹, W. Willgerodt², G. Wilke³ und D. Schoenfelder³**

Mit 10 Abbildungen

Der große Bedarf an Dialysierkapazität zur Behandlung der akuten und chronischen Niereninsuffizienz zwingt zu rascher konstruktiver Weiterentwicklung der Dialyseaggregate sowohl in effektiver als auch ökonomischer Hinsicht. Qualitativ neue Möglichkeiten bieten sich hier vor allem auf dem Gebiet der Dialysemembranen an. Die bisher ausschließlich im klinischen Routinebetrieb verwendeten Membranen auf Zellulosebasis wirken nach dem Sieb-Prinzip. Die Permeabilität dieser Membranart steht somit in direkter Beziehung zum Molekularvolumen der diffundierenden Substanzen. Die Selektion von Molekülen gleicher Größenordnung ist dadurch nicht gegeben. Bei Vergrößerung der Poren zur Erzielung besserer Diffusionseffekte großer Moleküle wird als Folge immer eine Reduzierung in der Selektion kleinerer Moleküle eintreten. Craig wies nach, daß die Dehnung des Zellulosefilmes in unterschiedliche Richtungen die Diffusion verschiedener Substanzen beeinflussen kann. Eine biaxiale Dehnung z. B. verbesserte erheblich die Diffusionsfähigkeit der Zellulosemembran, eine alleinige longitudinale Dehnung verursacht eine Veränderung der vorher zirkulären Poren in eine elliptische Form und reduziert dadurch die effektiven Durchmesser für die Molekülpassage.

Veränderungen der Porengröße konnten weiter erreicht werden durch verschiedene chemische Reaktionen am Membranmaterial direkt, wie z. B. durch Extraktion von bestimmten Komponenten, die die Poren des Zellulosefilms ausfüllen. Da die Begrenzung in der Effektivitätsverbesserung der Zellulosemembran offensichtlich wurde, sucht man nach neuen Membranen, die es ermöglichen sollen, eine Trennung verschiedener Substanzen voneinander auf der Grundlage ihrer spezifischen Struktur und nicht nur ihrer Molekülgröße zu erzielen. Diese Membranen dürfen dann nicht nach dem Sieb-Prinzip wirken, sondern durch Adsorption und Lösungsmechanismen. Ausgezeichnete experimentelle Arbeiten zu diesem Fragenkomplex liegen u. a. vor von Lyman, Markle und Luttinger. Zur

Zeit scheinen jedoch die produktionstechnischen Hindernisse für die Fertigung klinisch anwendbarer und ökonomisch vertretbarer Membranen dieser Art unüberwindlich.

Es ist deshalb naheliegend, den Versuch zu unternehmen, alle bisher geklärten Detailfragen zur Verbesserung der Effektivität der Zellulosemembranen zu koordinieren, um dadurch eine für den Moment erhältliche und effektive Membran industriell zu produzieren. Eine Effektivitätssteigerung der traditionellen Zellophanmembran (durchschnittliche Wandstärke etwa 30 μm) war bereits mit einem Cuprammonium-Zellulosefilm der Bemberg AG, dem Cuprophan, erzielt worden. Diese Effektivitätssteigerung mit dem Cuprophan (Wandstärke etwa 10–16 μm) bedingte aber andererseits einen Verlust an Haltbarkeit und Lagerfähigkeit des Materials und somit eine Kostensteigerung im klinischen Routinebetrieb.

Die Berücksichtigung aller experimentell geklärten Möglichkeiten zur Verbesserung der Dialyseeffektivität von Zellulosemembranen bei gleichzeitiger ausreichender Festigkeit erlaubte uns die Fertigung einer Natrium-Zellulose-Xanthogenat-Membran, dem Nephrophan. Die Wandstärke dieser Membran ist fertigungstechnisch variierbar zwischen 12 und 40 μm . Im folgenden soll über klinische und Laborparameter dieser Membran berichtet werden.

Methodik

Die Bestimmung der Wandstärke der Porenmembran erfolgte mit Hilfe einer Mikrometerschraube an verschiedenen Stellen des Materials. Die Berstfähigkeit des Materials wurde nach einminütigem Einweichen des

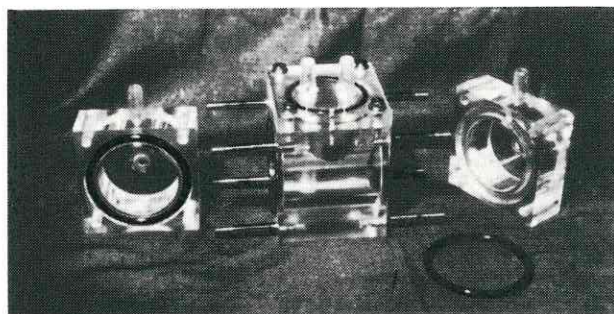


Abb. 1. Membrantestzelle (nach Muir)

Schlauches in Wasser bei 20 °C und 1 % THM-Schkopau BN durch Auffüllen der feuchten Probe mit Wasser bis zum Bersten geprüft.

In einer in Anlehnung an Muir gebauten Dialysetestzelle mit einer effektiven Membranoberfläche von 49,24 cm^2 wurde die Zeit bis zur Erreichung der Hälfte der Ausgangskonzentration eines bestimmten Stoffes als Halbwertszeit ($T/2$) bestimmt (Abb. 1). Aus einem Spüllösungsreservoir von 12 l zirkulierte $\frac{1}{2}$ l min^{-1} mit 37 °C durch die Testkammer. Die Umlaufge-

schwindigkeit der verschiedenen Testlösungen (300 $\text{mg}^0/0$ Harnstoff, 20 $\text{mg}^0/0$ Harnsäure, 20 $\text{mg}^0/0$ Kreatinin, 80 $\text{mg}^0/0$ Glukose) betrug 100 ml min^{-1} .

Die graphische Darstellung der erhaltenen Werte erfolgt im halblogarithmischen Koordinatensystem. Die Halbwertszeit des traditionellen Visking-Zellophans wird jeweils als Bezugsbasis = 1 gesetzt und somit der Effektivitätsunterschied der anderen Membranen in einer Verhältniszahl ausgedrückt. Die klinische Wertigkeit der Membran wurde bei 200 Patientenbehandlungen mit dem Schlauchdialysator AUE II im Nierenzentrum Rostock erprobt.

Ergebnisse

Die unter den gleichen Bedingungen ermittelte Berstfähigkeit der 3 Membranarten ergab bei annähernd gleicher Wandstärke des Cuprophan und Nephrophan (etwa 12 μm) eine deutlich bessere Festigkeit des Nephrophan, die sich dem der Visking-Membran (etwa 30 μm) annäherte.

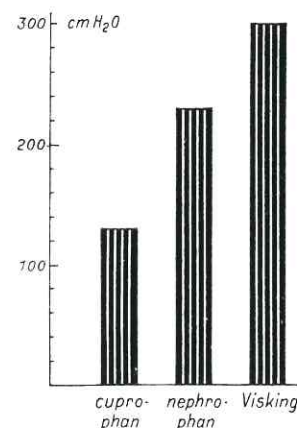


Abb. 2

Abb. 2. Festigkeitsgrade der unterschiedlichen Membranarten

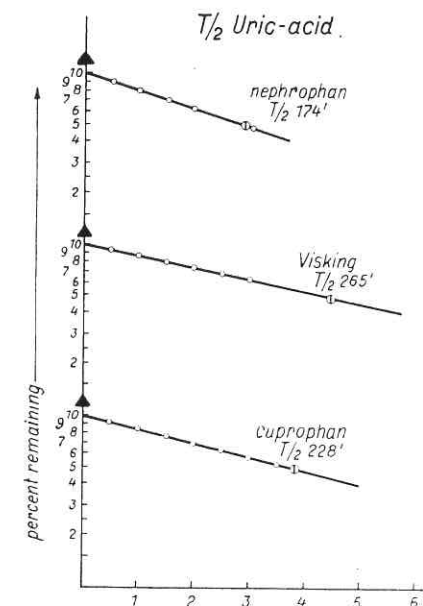


Abb. 3

Abb. 3. Halbwertszeiten für Harnsäure

In Tabelle 1 sind sowohl die in der Testkammer erhaltenen Halbwertszeiten der 3 Membranarten mit unterschiedlichen Substanzen steigender

Molekülgröße dargestellt als auch ihr Effektivitätsquotient gegenüber der Bezugsgröße der Visking-Zellophan-Membran.

Als Beispiel für die halblogarithmische Darstellung der Halbwertzeiten ist in Abbildung 3 das Verhalten der Harnsäure bei den 3 Membranarten dargestellt.

Die graphische Darstellung der Halbwertzeiten in Abb. 4 lassen deutlich die selektive Bevorzugung der Moleküle von der Größenordnung der Harnsäure und des Kreatinins durch Nephrophan erkennen. Im Bereich größerer Molekularvolumen (Glucose) ist eine Annäherung der Diffusionsrate aller 3 Membranarten zu beobachten.

Tabelle 1. Halbwertzeiten, ermittelt in der Membrantestzelle

| | Urea | | Creatinine | | Uric acid | | Glucose | |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- | 1/2 rate/cello- |
| | (Min.) rate | (Min.) rate | (Min.) rate | (Min.) rate | (Min.) rate | (Min.) rate | (Min.) rate | (Min.) rate |
| Visking-Zellophan | 189 | 1 | 260 | 1 | 265 | 1 | 360 | 1 |
| Cuprophan | 101 | 0,57 (43%) | 208 | 0,8 (20%) | 228 | 0,86 (14%) | 390 | 0,98 (2%) |
| Nephrophan | 109 | 0,57 (43%) | 192 | 0,73 (27%) | 174 | 0,65 (35%) | 354 | 1,08 (-0,8%) |

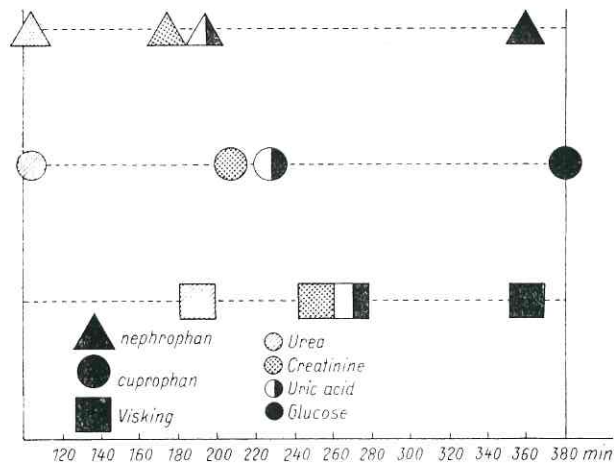


Abb. 4 Graphische Darstellung der Halbwertzeiten

Im Wasser aufgequollene Ultradünnschnitte aller 3 Membranarten zeigen unter dem Elektronenmikroskop Einzelheiten ihres strukturellen Aufbaues und erlauben eine Deutung der unterschiedlichen Effektivität der 3 Membranarten.

Eine große Quellungs-fähigkeit und Randzonenverdichtung – bedingt durch die spezielle Fertigungstechnik – ist beim Nephrophan zu erkennen. Die von Muir bestimmte Quellfähigkeit des Nephrophan liegt um 70 % höher als beim Cuprophan.

In Abb. 10 sind Dialysancekurven, aufgenommen mit dem Schlauchdialysator AUE I (Oberfläche 0,28 m²) dargestellt, um einen möglichst praxis-nahen Vergleich aller 3 Membranarten zu erzielen. Bedingt durch die geringe Wandstärke ist der Ultrafiltrationseffekt des Nephrophan

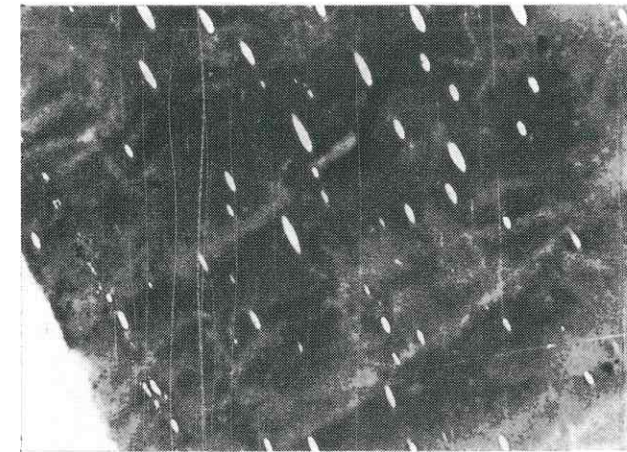


Abb. 5. Visking-Membran (Vergrößerung 1:6000)

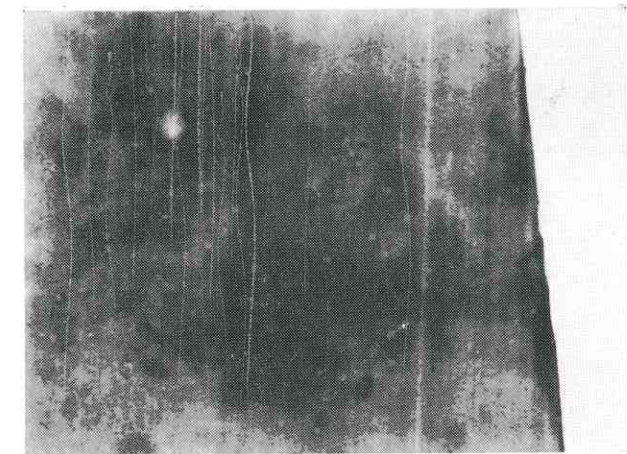


Abb. 6. Cuprophan-Membran (Vergrößerung 1:6000)

beträchtlich. Bei Druckdifferenzen von 0–50 mm Hg zwischen blutführendem und Spüllösungssystem werden 500 bis 700 ml Flüssigkeit je Stunde aus dem Organismus eliminiert.

Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse belegen, daß Nephrophan im Verhältnis zu seiner Wandstärke die größte Festigkeit aller Zellulosemembranen aufweist. Unter dem Elektronenmikroskop zeigt sich als Ursache dieser Fähigkeit das große

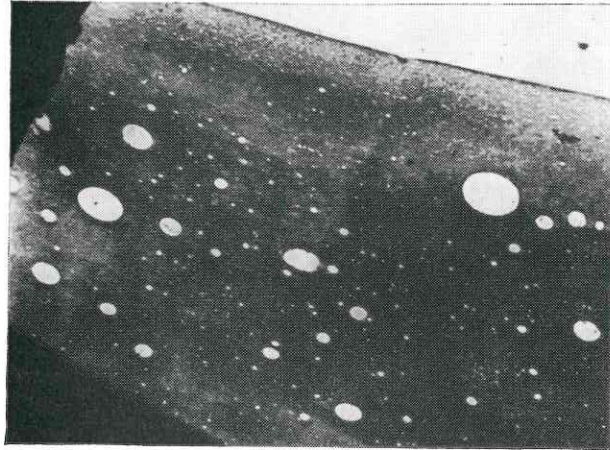


Abb. 7. Nephrophan-Membran (Vergrößerung 1:6000)

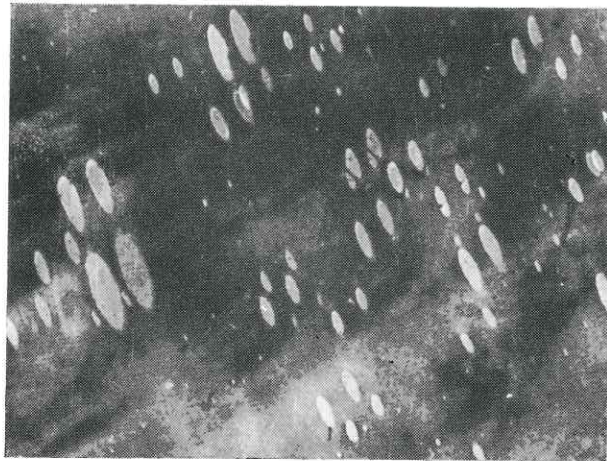


Abb. 8. Visking-Membran (Vergrößerung 1:21 000)

Quellungsvermögen dieser Membran, das um 70% höher liegt als beim Cuprophan.

Die sowohl in der Testkammer als auch in der klinischen Anwendung erhaltenen Effektivitätswerte belegen, daß trotz Zunahme der Wandstärke durch die Quellung die Austauschrate nicht wesentlich beeinträchtigt ist. Für Substanzen mittlerer Molekülgrößen, wie Harnsäure oder Kreatinin, zeigt Nephrophan von allen untersuchten Membranen die größte Dialyseeffektivität. Bei Harnstoff ist der Wert vergleichbar mit dem des Cuprophan.

Eine Röntgenbestrahlung des Nephrophan mit 30 000 r, wie es z. B. zum Zweck einer zusätzlichen Sterilisation nötig sein könnte, ergibt keine Ände-

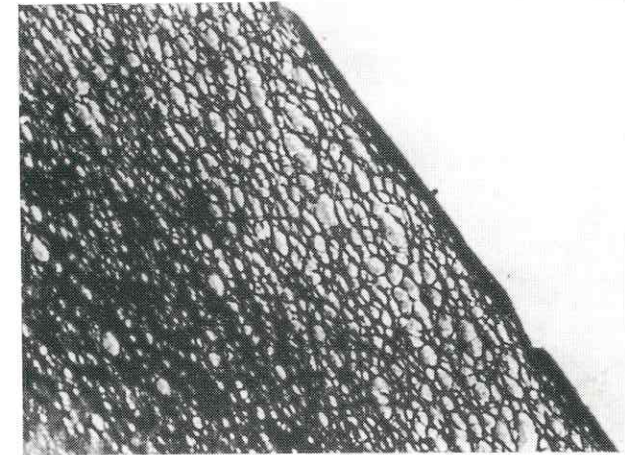


Abb. 9. Nephrophan-Membran (Vergrößerung 1:10 000)

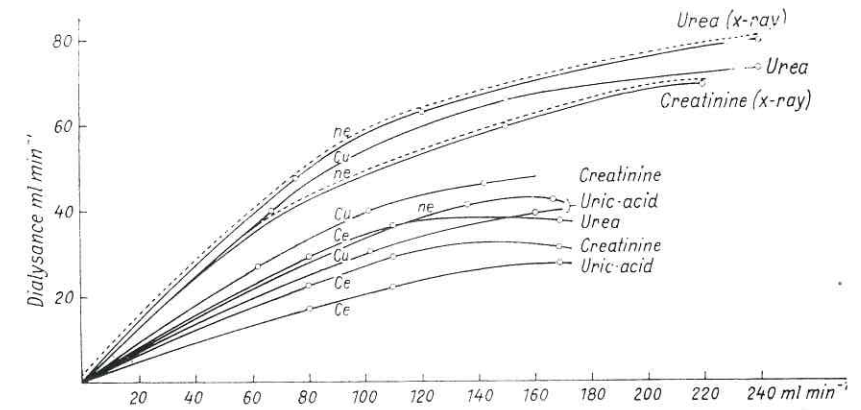


Abb. 10. Dialysance-Kurven

rung in der Diffusionseffektivität. Die innere Sterilität ist, wie bakteriologische Untersuchungen ergaben, bei Auslieferung der Membran in Schlauchform gewährleistet. Die Kompatibilität gegenüber Blut ist ausgezeichnet, Hämolyseeffekte sind nicht nachweisbar.

Durch den speziellen Weichmacher, der beim Nephrophan Verwendung findet, ist eine Lagerzeitverlängerung ohne Qualitätsverlust möglich.

Der relativ hohe spontane Ultrafiltrationseffekt des Nephrophan ist seinerseits bedingt durch die geringe Wandstärke und andererseits durch die Größe der Wassermoleküle. Unter der Dialyse werden sie teilweise bei Patienten mit einer Isohydrie zusätzlich Flüssigkeitsdiffusionen erforderlich machen, um den Verlust durch die Ultrafiltration auszugleichen.

200 Hämodialysen mit der neuen Membran am Nierenzentrum Rostock haben die klinische Verträglichkeit und Effektivität am Patienten nachgewiesen. Unter Verwendung von Nephrophan-Schlauchmembran von 65 cm Flachbreite konnte die Effektivität des Schlauchdialysators AUE II mit einer Oberfläche von 0,52 m² — also etwa der Hälfte der Kiil-Niere — auf eine Harnstoffdialysance von 120 ml min⁻¹ bei 200 ml Blutumlauf gebracht werden.

Zusammenfassung

Als Variante der bisher kommerziell erhältlichen Zellulosemembran wird über die aus Natrium-Zellulose-Xanthogenat hergestellte Dialysemembran Nephrophan berichtet. Effektivitätsuntersuchungen in Testkammern, Haltbarkeitsüberprüfungen, Quellfähigkeitsbestimmungen, elektronenmikroskopische Schnittaufnahmen und klinische Anwendung belegen die partiellen Vorzüge dieser Membran.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden von Dr. Anneliese Gröbe und Dipl.-Chem. Hans-Georg Hicke, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Institut für Faserstoff-Forschung Teltow-Sudorf, angefertigt.

Schrifttum

Luttinger, M., F. A. Sliemers jr., G. W. Cooper und **R. I. Leiniger**, Summary report of National Heart Inst. Contract N. 43-64-496. Battelle Memorial Institute Columbus, Ohio 43201. — **Lyman, D. J.**, Excerpta med. Found. 4, 98 (1967). — **Ders**, Transact. Ann. Soc. Art. Int. Org. 10, 17 (1964). — **Maerkle, R. A., R. D. Falb** und **R. I. Leiniger**, Transact. Ann. Soc. Art. Int. Org. 1, 22 (1964). — **Muir, W. M.**, und **D. S. Ross**, Digest of the seventh Int. Conference on Med. and biological Engineering, Stockholm 14.-19. 8. 1967.

Anschrift d. Verff.: Dr. H. Klinkmann, OA der Med. Univ.-Poliklinik Rostock, 25 Rostock, Rembrandtstr. 18