

veleni esogeni: salicilati, ossalati, chinino, ecc., ed agisce sul metabolismo intermedio ossidando i corpi chetonici l'acido piruvico e molti altri chetoacidi, e trasformando l'ammoniaca in urea, usando speciali accorgimenti. Ha invece scarsa azione detossicante su quei veleni che normalmente vengono eliminati in gran parte immutati con le urine, e solo in minima parte sono detossicati dal fegato: veronal sodico.

Gli apparecchi di emodialisi extra-corporea possono facilmente essere usati come fegato artificiale, basta usare una vasca di lavaggio più piccola.

Questi due metodi di elettrodialisi e di fegato artificiale, da noi proposti, studiati e sperimentati ci sembra che contribuiscano, anche se molto cammino ancora occorre fare, al problema della selettività dell'emodialisi extra-corporea.

Conclusioni riassuntive

In questi ultimi anni la prognosi dell'insufficienza renale acuta è andata sempre migliorando. La terapia dispone ora di molti presidi medici ed igienici di indubbio valore, ragione per cui il campo d'impiego della depurazione extrarenale è andato restringendosi.

Vi sono casi di insufficienza renale nei quali solo l'emodialisi extra-corporea può apportare la guarigione o quanto meno scongiurare l'esito immediato, in altri casi invece l'emodialisi extra-corporea arreca dei benefici, ma non rappresenta una terapia indispensabile; vi sono infine degli altri casi nei quali l'emodialisi extra-corporea è perfettamente inutile. In questi ultimi casi essa è anche pericolosa e dannosa. Bisogna pertanto che si selezionino bene i casi da sottoporre a detta terapia.

L'emodialisi extra-corporea può a sua volta applicarsi con due modalità differenti: a circuito aperto ed a circuito chiuso. La emodialisi extra-corporea a circuito aperto depura minimamente l'organismo e sarebbe inutile citarla se essa non conseguisse egualmente dei risultati stimolando con meccanismo a noi ancora ignoto l'organismo del paziente. In compenso, però, è anche meno dannosa di quella a circuito chiuso e può essere applicata più facilmente e su più larga scala, ma i suoi risultati non sono sovrapponibili e paragonabili a quelli dell'emodialisi extra-corporea a circuito chiuso.

L'emodialisi extra-corporea a circuito chiuso è un metodo molto attivo per la depurazione del sangue ed alcune volte solo con essa si può porre rimedio all'enorme aumento del catabolismo proteico che si ha in alcune forme di anuria tossica. L'emodialisi extra-corporea è un metodo di depurazione del tutto aspecifico e non selettivo: dal sangue non vengono allontanate soltanto le scorie o i tossici, ma tutte le sostanze in esso contenute, siano esse ormoni, vitamine, ecc.; sicchè quanto più il metodo è attivo nell'allontanare le scorie, tanto più esso è nocivo per altre cause. Ecco perchè bisogna limitare l'emodialisi extra-corporea a circuito chiuso solo a quei casi nei quali ve ne sia un reale bisogno.

Noi stiamo studiando la possibilità di rendere più selettiva l'azione del rene artificiale. I metodi da noi usati si basano soprattutto sul rendere meno attiva la dialisi diminuendo il rapporto tra sangue e solu-

zione di lavaggio; e ricorrendo a degli artifici per aumentare la dialisi solo delle sostanze che interessano. Questi metodi sono: l'elettroemodialisi ed il fegato artificiale. La elettroemodialisi è indicata soprattutto nei forti squilibri elettrolitici (iperpotassiemia): facendo avvenire la dialisi in un campo elettrico si accelera il passaggio degli ioni fortemente dissociati, mentre poco o nulla si agisce sugli ioni scarsamente dissociati o sulle molecole indissociate. In questo modo si può aumentare la velocità di dialisi degli elettroliti plasmatici, lasciando immutata quella delle altre sostanze. In definitiva si può sottrarre più potassio sottraendo una minore quantità di vitamina, ormoni, ecc.

Il fegato artificiale consiste nel fare avvenire la dialisi del sangue contro un omogenato di fegato eterologo funzionante. In questo modo le sostanze contenute nel sangue, che rappresentano dei composti tossici e non terminali di un metabolismo alterato, per la compromissione renale ed epatica, vengono detossicati dagli enzimi contenuti nel fegato. Poichè man mano che le scorie tossiche passano nel bagno di dialisi vengono metabolizzate dagli enzimi contenuti nel fegato, la loro concentrazione nel bagno tende sempre a restare nulla, a differenza di quella delle sostanze non metabolizzate, che aumenta tanto da mettersi in equilibrio con quella del sangue. Ecco quindi come continui la detossicazione di sostanze tossiche pur essendosi arrestata la perdita di sostanze utili all'organismo.

Prof. M. Sorrentino
Santa Lucia, 15 - Napoli

Istituto di Clinica Chirurgica Generale
dell'Università di Torino

Direttore: Prof. A. M. DOGLIOTTI

Istituto di Patologia Speciale Chirurgica
dell'Università di Parma

Direttore: Prof. M. BATTEZZATI

Istituto di Patologia Speciale Medica
dell'Università di Torino

Direttore: Prof. G. C. DOGLIOTTI

Primi risultati sperimentali e clinici di un nuovo apparecchio per emodialisi extracorporea (Rene artificiale Dogliotti A. M. - Battezzati - Taddei)

C. TADDEI
G. B. GEMMA
F. CALUZZI
V. LAUGERI
C. BESSÈ

A. VERCELLONE
P. F. ANGELINO
G. PICCOLI
D. VARESE

Riferiamo in questa comunicazione i risultati sperimentali e clinici ottenuti con il rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei ed in particolare: 1) proprietà dializzatrici rispetto all'urea; 2) rendimento della dialisi con la disposizione dei dializzatori in serie o in parallelo; 3) comportamento rispetto al

bilancio idrico; 4) influenza del tipo di cellofane sul rendimento dialitico; 5) osservazioni cliniche circa i casi sinora trattati.

Ricordiamo dapprima brevemente le caratteristiche di questo nuovo apparecchio per emodialisi extra-corporea che permette particolari prestazioni funzionali di notevole interesse clinico.

Caratteristiche generali dell'apparecchio

a) *Indipendenza fra circolo del soggetto e circuito extra-corporeo.* — L'aspirazione e la reimmissione del sangue da dializzare vengono effettuate dal distretto venoso e generalmente in un medesimo distretto (cava inferiore). In quest'ultimo caso la portata al cuore destro del soggetto rimane normale. Infatti le stesse quantità di sangue che vengono aspirate per essere dializzate, sono contemporaneamente reimmesse nello stesso circolo, circa 8 cm al di sopra del punto di aspirazione.

Non derivandosi il sangue da una arteria sono eliminati tutti i possibili pericolosi inconvenienti legati ai corto-circuiti artero-venosi, come si verifica in altri tipi di apparecchi i quali usufruiscono della vis a tergo arteriosa e quindi della polpa cardiaca per la propulsione del sangue nel circuito extra-corporeo.

E' noto infatti che i corto-circuiti artero-venosi sono responsabili di un aumento delle portate/min. cardiache, aumento proporzionalmente uguale alle quantità di sangue che passano nella stessa unità di tempo dalla circolazione arteriosa a quella venosa. Nel caso in cui il miocardio è compromesso, la mancata risposta del cuore può provocare improvvisi e gravi collassi. I corto-circuiti artero-venosi inoltre sembrano responsabili del sensibile aumento della pressione arteriosa denunciato dagli AA. che si valgono di apparecchi a propulsione arteriosa. Il circolo extra-corporeo è nel nostro caso assicurato, sia nei condotti in silicone, sia nei dializzatori che nel filtro, dalla vis a tergo esercitata dalle pompe, ed essendo costante in ogni suo punto la capacità del sistema extra-corporeo, le quantità aspirate sono, dopo la necessaria iniziale stabilizzazione, esattamente uguali alle quantità reimmesse.

Non è perciò necessario armonizzare, cosa piuttosto delicata, il lavoro di una pompa naturale (cuore) di immissione nel circolo extra-corporeo con il lavoro di una pompa artificiale di reimmissione al soggetto. La scelta della portata/min. del sangue da dializzare è inoltre completamente indipendente rispetto alla portata circolatoria ed alle condizioni generali del soggetto.

b) *Neutralizzazione della pressione oncotica plasmatica a mezzo della pressione idrostatica.* — La pressione oncotica delle proteine (25-32 mm di Hg) che è causa di un richiamo di acqua nel sangue anche se i dializzatori sono immersi in una soluzione isotonica, viene neutralizzata dalla pressione idrostatica del sangue all'interno della membrana tubolare di cellofane. Tale pressione idrostatica può essere, in particolari casi, mantenuta a valori superiori a quelli della pressione oncotica stessa.

c) *Disidratazione a mezzo dell'aumento delle pressioni idrostatiche del sangue all'interno della membrana tubolare di cellofane.* — Essendo pressochè costante, come abbiamo già dianzi detto, la capacità del sistema dializzatore, in quanto la membrana di cellofane è mantenuta in sito da 2 superfici indeformabili (cilindro interno ed esterno), è possibile produrre all'interno dei dializzatori un aumento della pressione idrostatica del sangue variando la disposizione degli elementi dializzatori stessi (serie - parallelo).

d) *Circolazione del bagno di dialisi.* — Per tutta la superficie dializzante (da 6.400 a 19.200 cm²) il bagno di dialisi fluisce secondo o contro corrente alla direzione del sangue e nessun tratto della membrana tubolare di cellofane è distolto dal suo lavoro di dialisi. Il sangue scorre nella membrana in uno strato molto sottile. E' questo un elemento che aumenta il rendimento della dialisi stessa.

La presenza del cilindro esterno che abbraccia il cilindro interno su cui è avvolta la membrana di cellofane non permette variazioni sensibili della capacità dell'elemento dializzante, per cui viene eliminata la possibilità di un aumento, non controllato, della quantità di sangue circolante nel dializzatore, evitandosi in tal modo una emorragia da apparecchio. La dialisi del sangue con alto flusso del bagno di dialisi è preferibile ad altri tipi di dialisi in cui l'elemento dializzante è posto in un bagno statico od in leggero movimento.

Per quanto riguarda la descrizione tecnica dell'apparecchio ci limitiamo in questa sede a quella relativa ai principali elementi; ci varremo di figure per la illustrazione delle altre parti, mentre rimandiamo, per maggiori chiarimenti, al lavoro originale nel quale gli AA. descrivono dettagliatamente l'apparecchio¹.

Pompe per la propulsione del sangue

Portata/min.: da 0 a 1000 ml.

Assenza di emolisi: la membrana di silicone viene sollecitata in ogni suo punto con un mezzo idraulico, si da realizzare una aspirazione ed una mandata del sangue completamente elastica, ed atraumatica. Il sangue, nell'attraversamento della pompa, è a contatto solo con la membrana di silicone e con gli innesti conici particolarmente lappati (superficie perfettamente speculare).

Superficie dializzante: 19.200 cm² ripartita in 3 dializzatori.

Bagno di dialisi contenuto nella vasca: 210 l.

Portata/min. della pompa bagno di dialisi: 50 l.

Temperatura del bagno di dialisi: regolabile a valori costanti tra i 15° C ed i 42° C.

Capacità di ogni dializzatore (volume di sangue): da 350 a 400 ml (totale da 1.050 a 1.200 ml).

1° - Proprietà dializzatrice rispetto all'urea²:

Le capacità dializzatrici del rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei sono state studiate sperimentalmente in vitro allo scopo di eliminare l'influenza di quei fattori estranei al rendimento dell'apparecchio stesso che possono interferire nelle esperienze in vivo.

Quale sostanza test è stata usata l'urea, in quanto abitualmente adottata a tale scopo per la praticità

Il dosaggio e per l'importanza clinica e fisiopatologica che le viene attribuita quale indice della funzionalità renale. Inoltre, indipendentemente dalla sua scussa responsabilità nella patogenesi dei disturbi si detti uremici, l'urea rappresenta la sostanza scoria nosciuta che raggiunge nell'insufficienza renale i maggiori valori ematici e che richiede per la sua normalizzazione il maggior rendimento dell'apparecchio alizzante.

Per esprimere in modo inequivocabile l'efficacia dell'apparecchio, indipendentemente dalla durata dell'esperienza e da quanto è estraneo all'apparecchio esso, sono stati scelti i seguenti indici: indice di estrazione ureico, clearance istantanea ureica, indice di livellamento ureico e potere dializzante ureico.

Ci soffermeremo brevemente sul significato e le proprietà di tali indici.

Definizioni e simboli:

(ml/min') = flusso del liquido sperimentale attraverso l'apparecchio.

(mg/100 ml) = concentrazione dell'urea nel liquido sperimentale

(s all'ingresso; su all'uscita dell'apparecchio o del tratto di apparecchio considerato; so all'inizio; st al termine dell'esperienza).

(mg/100 ml) = concentrazione dell'urea nel bagno di dialisi.

(ml/min') = potere dializzante rispetto all'urea per unità di lunghezza di tubo di cellofane.

(m) = lunghezza del tubo di un dializzatore.

(M) = lunghezza totale tubo di cellofane

(l = 3 lo con tre dializzatori in serie).

(%) = indice di estrazione ($E = \frac{s - su}{s} 100$).

(%) = indice di livellamento ($L = \frac{s - su}{s - b} 100$) = indice di estrazione iniziale.

m(ml/min') = clearance media dell'urea ($C_m = \frac{V_b}{so + st} \cdot \frac{2}{t} 1000$).

(ml/min') = clearance istantanea ($C = SE$).

(ml/min') = potere dializzante ($D = SL$) = clearance istantanea iniziale.

(—) = base dei logaritmi neperiani — 2,718.

(—) = fattore di riduzione ($\lambda = \frac{su - b}{s - b}$).

(l) = volume del bagno.

(min') = tempo.

= segno di variazione di una grandezza.

D = indice di dialisi ($\frac{so - st}{so} 100$).

Indice di estrazione ureico. — L'indice di estrazione ureico indica il rapporto percentuale tra la differenza di concentrazione dell'urea all'entrata ed alla uscita del dializzatore e la concentrazione all'entrata.

Cioè:

$$E = \frac{s - su}{s} 100$$

Tale indice esprime la percentuale di urea dializzata durante un solo passaggio della soluzione in esame nel dializzatore. Esso non indica però da solo la capacità depurativa dell'apparecchio nell'unità di tempo.

Clearance istantanea ureica. — La clearance ureica esprime il volume (espresso in ml) della soluzione completamente depurata nell'unità di tempo dal proprio contenuto in urea. Rappresenta quindi un indice della capacità depurativa dell'apparecchio nell'unità di tempo.

Per clearance istantanea ureica intendiamo la clearance dell'urea calcolata moltiplicando la portata/min' dell'apparecchio per l'indice di estrazione.

Cioè:

$$C = SE$$

Viene definita istantanea in quanto la formula adottata ne permette il calcolo in qualsiasi momento dell'esperienza, senza attendere che nel bagno di dialisi si raggiunga una concentrazione di urea sufficiente per un dosaggio preciso. Per tale motivo essa ci offre la possibilità di calcolare una clearance ureica il più vicino possibile alle reali capacità dializzatrici dell'apparecchio (durante la sua determinazione la concentrazione ureica nel bagno può infatti essere mantenuta talmente bassa da non modificare in modo significativo il gradiente di concentrazione ureico).

Indice di livellamento ureico. — L'indice di livellamento indica il rapporto percentuale tra la differenza di concentrazione dell'urea all'entrata ed all'uscita del dializzatore riferito alla differenza tra la concentrazione dell'urea all'entrata del dializzatore e quella del bagno.

Cioè:

$$L = \frac{s - su}{s - b} 100$$

Potere dializzante ureico. — Per potere dializzante intendiamo il prodotto della portata/min' del liquido da dializzare nell'apparato dializzante per l'indice di livellamento.

Cioè:

$$D = SL$$

Come appare evidente dalla formulazione matematica quando la concentrazione del bagno è trascurabile, l'indice di livellamento ed il potere dializzante corrispondono rispettivamente all'indice di estrazione ed alla clearance istantanea. Essi si distinguono da questi ultimi per la notevole proprietà di rappresentare delle costanti caratteristiche dell'apparecchio in qualsiasi momento dell'esperienza, in quanto non influenzabili dalla concentrazione ureica del bagno.

Circa la giustificazione teorica della validità degli indici prescelti rimandiamo al lavoro originale².

Le proprietà precedentemente enunciate vengono conservate da questi indici anche nelle esperienze in vivo, in quanto la istantaneità della loro determinazione permette di trascurare l'eventuale influenza di variazioni della concentrazione ureica ematica secondarie a fattori legati all'organismo stesso (ipercata-

bolismo proteico, variazioni del bilancio idrico, ecc.). Per tali motivi, nello studio del rendimento dell'apparecchio, questi indici sono stati preferiti ad altri comunemente usati nella pratica clinica e cioè alla clearance ureica media ed all'indice di dialisi.

Per *clearance ureica media* intendiamo la clearance calcolata attraverso una formula analoga a quella comunemente usata per il rene umano, e cioè:

$$C_m = \frac{V_b}{\frac{so + st}{2} \cdot t} \cdot 1000$$

Nella sua determinazione è necessario usare una media tra valore iniziale e finale della concentrazione ureica nel liquido da dializzare in quanto questa tende a diminuire progressivamente durante il periodo di tempo necessario alla raccolta nel bagno di una quantità di urea sufficiente ad una esatta titolazione.

La necessità di effettuare il calcolo su valori medi e non esattamente correggibili per la concentrazione ureica del bagno, anche essa variabile durante il periodo della determinazione, rende la clearance ureica media calcolata secondo tale formula meno idonea della clearance istantanea ad esprimere con precisione le reali capacità depurative dell'apparecchio. Inoltre, nelle esperienze in vivo, il tempo necessario per la sua determinazione non permette di prescindere dalla influenza di variazioni della concentrazione ureica ematica legate all'organismo stesso.

Per tali ragioni non abbiamo usato questa formula per la determinazione del rendimento del nostro apparecchio.

La riteniamo invece utilissima nelle esperienze sull'uomo e sull'animale in quanto permette di esprimere globalmente il risultato della dialisi, tenendo conto di tutti i fattori, anche estranei all'apparecchio, che hanno interferito durante le esperienze (durata della dialisi, concentrazione ureica del bagno, catabolismo proteico, ecc.).

Per *indice di dialisi ureico* intendiamo il rapporto percentuale tra la perdita di concentrazione ureica nel corso dell'esperienza e la concentrazione iniziale, cioè:

$$ID = \frac{so - st}{so} \cdot 100$$

Esso esprime quindi direttamente la diminuzione percentuale ureica avvenuta durante la dialisi.

L'indice di dialisi dipende non solo dalla clearance ureica istantanea ma anche dal tempo dell'esperienza e dal volume di liquido da dializzare. Il suo impiego come elemento di paragone, al posto della clearance istantanea, costringe a fissare inutilmente tempi e volumi eguali per tutte le esperienze o per lo meno a tenere conto del tempo e del volume in non leggere espressioni matematiche per finire di ricadere sul valore della clearance istantanea.

Come per la clearance ureica media il suo impiego è invece utile nelle esperienze sull'uomo e sull'animale per esprimere il complessivo risultato raggiunto alla fine dell'applicazione.

Sono stati eseguiti 2 gruppi di esperienze, nello intendimento di esaminare l'influenza sulle capacità dializzatrici dell'apparecchio dei seguenti fattori:

- a) Estensione della superficie dializzante.
- b) Portata/min' della soluzione da dializzare.

I risultati ottenuti sono esposti nella tabella I.

TABELLA I. — *Indice di estrazione e relative clearances ureiche a portate minuto e superfici dializzanti variabili.*

Superficie dializzante cm ²	Portata/min' 300 ml		Portata/min' 200 ml		Portata/min' 100 ml	
	E	C	E	C	E	C
	%	ml/min'	%	ml/min'	%	ml/min'
6.400	21	63	29	58	47	47
12.800	43	129	53	106	74	74
19.200	63	189	72	144	88	88

E = indice di estrazione; C = clearance ureica.

I valori riportati rappresentano le medie di più determinazioni.

Per quanto riguarda la capacità complessiva di dialisi rispetto all'urea i dati da noi riscontrati permettono di porre il rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei tra i più potenti apparati per emodialisi extra-corporea.

A massima superficie dializzante ed a parità di portata/min' il suo rendimento è lievemente inferiore a quello del rene artificiale con maggior superficie dializzante attualmente conosciuto (rene di Kolff: superficie dializzante 24.000 cm²).

Il rendimento dialitico è risultato notevolmente elevato grazie all'ampia superficie dializzante ed alla possibilità, offerta dalle caratteristiche dell'apparecchio, di dializzare costantemente a portate/min' elevate. L'inestensibilità del circuito dializzante, l'uso di un sistema di pompe per la propulsione del sangue nel dializzatore, l'allacciamento vena-vena consentono infatti di dializzare costantemente a portate anche superiori ai 300 ml/min', con completa e reciproca indipendenza tra circolo del paziente e circuito extra-corporeo.

2° - Rendimento della dialisi con il sistema in serie ed in parallelo*:

L'intera superficie dializzante del rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei (19.200 cm²) è ripartita in 3 dializzatori presentanti ognuno uguali caratteristiche. Tali dializzatori possono essere collegati tra di loro uno di seguito all'altro, sistema in serie, oppure essere mantenuti reciprocamente indipendenti, sistema in parallelo.

Questa duplice disposizione è stata considerata allo scopo di poter controllare durante la dialisi il bilancio idrico, sfruttando la differente pressione idrostatica regnante, come vedremo in seguito, a parità di portata/min', nei due sistemi considerati.

Ci limitiamo qui a ricordare come in linea di massima la pressione idrostatica esistente nella disposizione in parallelo sia in genere sufficiente a mantenere l'equilibrio idrico fra sangue e bagno di dialisi, mentre nel sistema in serie essa è tale da provocare un pas-

saggio di acqua dal sangue al bagno, tanto più abbondante quanto maggiore è la portata.

Dal punto di vista tecnico l'applicazione dei 2 sistemi risulta in ambedue i casi di estrema facilità ed è addirittura possibile il passaggio dall'uno all'altro nel corso della dialisi.

La possibilità della disposizione del sistema in serie o in parallelo ci ha proposto il problema dell'eventuale influenza che questa può avere sul potere dializzante dell'apparecchio.

Per tale motivo abbiamo confrontato il rendimento della dialisi dell'urea nelle due possibili disposizioni dei dializzatori: in serie ed in parallelo.

Come verrà descritto in seguito le diverse caratteristiche fisiche dei due tipi di cellofane da noi usati (Visking e Kalle) condizionano un differente rendimento della dialisi. Per tale motivo i risultati ottenuti sono stati divisi in due gruppi a seconda del tipo di cellofane usato.

Il confronto del rendimento tra i due sistemi è stato eseguito a due differenti portate/min' (rispettivamente a 300 e 200 ml/min') ed a superficie dializzante massima (3 dializzatori: 19.200 cm²).

I valori da noi riportati nella tabella II si intendono medie di più esperienze.

TABELLA II.

a) Cellofane Visking

<i>Dializzatori in serie:</i>	<i>Dializzatori in parallelo:</i>
Portata/min' 300 ml	Portata/min' 300 ml
E % = 63; Clearance ureica = 189 ml/min'	E % = 47; Clearance ureica = 141 ml/min'
Portata/min' 200 ml	Portata/min' 200 ml
E % = 72; Clearance ureica = 114 ml/min'	E % = 58; Clearance ureica = 116 ml/min'

b) Cellofane Kalle

<i>Dializzatori in serie:</i>	<i>Dializzatori in parallelo:</i>
Portata/min' 300 ml	Portata/min' 300 ml
E % = 45; Clearance ureica = 135 ml/min'	E % = 34; Clearance ureica = 102 ml/min'
Portata/min' 200 ml	Portata/min' 200 ml
E % = 55; Clearance ureica = 110 ml/min'	E % = 46; Clearance ureica = 92 ml/min'

E = indice di estrazione; C = clearance ureica istantanea.

I due differenti sistemi di disposizione dei dializzatori comportano un diverso rendimento rispetto alla dialisi dell'urea. Nella disposizione in serie il rendimento della dialisi è maggiore di quello ottenibile nella disposizione in parallelo (del 25 % a portata/min' 300 ml e del 17 % a portata/min' 200 ml).

Tale discordanza di rendimento deriva dall'influenza che la pressione idrostatica regnante nell'interno della membrana dializzante (maggiore a parità di portata/min' nel sistema in serie che in quello in parallelo) esercita sulla dialisi dell'urea, probabilmente attraverso un meccanismo di accorciamento e dilatazione dei canalicoli del cellofane, senza sensibile au-

mento della sua capienza, perchè contenuta in un sistema poco deformabile.

La differenza di rendimento rispetto alla dialisi dell'urea riscontrata nella due differenti disposizioni è di entità limitata, ed in ogni modo non tale da influenzare, di per sé, la scelta del sistema che deve essere dettata dalle condizioni del bilancio idrico del soggetto.

3° - Comportamento rispetto al bilancio idrico⁵:

Nel rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei il sistema dializzante è costituito da una membrana tubulare di cellofane alloggiata su apposite scanalature ricavate su due opposti cilindri e suddivisa dalla perfetta corrispondenza delle sei cuspidi triangolari delle scanalature stesse in sette vasi paralleli, in cui scorre il sangue, e la cui luce di passaggio è determinata dalle dimensioni delle scanalature, che è una costante dell'apparecchio. Il circuito così costituito è praticamente inestensibile ed il passaggio del liquido da dializzare determina quindi l'instaurarsi all'interno del sistema di una pressione idrostatica positiva.

La pressione idrostatica regnante nel circuito dializzante del nostro apparecchio può variare essenzialmente in dipendenza ai seguenti fattori:

- velocità di circolo del liquido da dializzare nel tubo dializzante;
- lunghezza del percorso del circuito dializzante;
- viscosità del liquido da dializzare.

La velocità di corrente del liquido da dializzare dipende dalle portate/min' dell'apparecchio e dal sistema di disposizione dei tre cilindri. A parità di portata, la velocità di corrente del liquido da dializzare è infatti, nel sistema in parallelo, per la equipartizione del flusso nei tre dializzatori, presentanti identiche caratteristiche, ridotta a un terzo rispetto al sistema in serie.

La lunghezza del percorso del circuito dializzante dipende dal numero dei cilindri impiegati e dal sistema di disposizione di essi. A massima superficie dializzante la lunghezza del tubo di cellofane che il sangue deve percorrere è infatti, nella disposizione in parallelo, ridotta a un terzo rispetto a quella in serie.

La viscosità del liquido da dializzare dipende dalle sue caratteristiche fisico-chimiche. Nel caso del sangue è lievemente variabile di volta in volta a seconda della sua composizione proteica e corpuscolata. Nelle nostre esperienze in vitro abbiamo usato sangue bovino, la cui viscosità dovrebbe essere leggermente superiore a quella del sangue umano normale.

Altri fattori di minore importanza potrebbero interferire nel determinismo della pressione idrostatica nel circuito dializzante.

Tra di essi l'elasticità della membrana adoperata potrebbe forse avere una certa influenza per variazioni delle luci di passaggio. Essa è però da ritenersi trascurabile, come sembra risultare dalle nostre esperienze, in cui l'uso di due cellofane diversi (Visking: spessore 53 μ ; Kalle: spessore 110 μ) ci ha fornito risultati praticamente sovrapponibili.

Per quanto riguarda il diametro del tubo di cellofane, esso potrebbe interferire solo qualora venissero adoperati tubi di cellofane che non sfruttassero completamente lo spazio loro assegnato dalle scanalature dei cilindri.

Un'altra causa di variazione della pressione idrostatica può essere rappresentata dalle variazioni della luce dei canalicoli in cui è suddiviso il cellofane, per una sua maggiore o minore tensione di avvolgimento sui cilindri. Questo fattore può forse avere una certa responsabilità circa le oscillazioni da noi riscontrate nelle misure sperimentali.

La misurazione è stata effettuata nelle nostre esperienze per due diversi fluidi: acqua distillata e sangue bovino. I dati nella tabella III sono medie di più determinazioni.

TABELLA III.

Parallelo

Portata/min'	ACQUA (PH/mmHg)	SANGUE (PH/mmHg)
100 ml	10	20
200 ml	20	40
300 ml	30	60

Serie

Portata/min'	ACQUA			SANGUE		
	Con III cil. (PH/mmHg)	Con II cil. (PH/mmHg)	Con I cil.	Con III cil. (PH/mmHg)	Con II cil. (PH/mmHg)	Con I cil.
100 ml	60	45	25	100	80	40
200 ml	110	80	40	220	155	75
300 ml	170	115	60	310	195	100

L'esame dei nostri dati sperimentali ci dimostra che la pressione idrostatica regnante nel sistema in parallelo è, nell'ambito delle portate da noi considerate, sempre inferiore a quella riscontrabile nel sistema in serie. All'entità della pressione idrostatica nel sistema è strettamente legata la regolazione degli scambi idrici tra il liquido da dializzare e bagno di dialisi.

TABELLA IV.

Parallelo

Portata/min'	ACQUA ml/h	SANGUE ml/h
100 ml	+ 15	+ 20
200 ml	+ 18	+ 10
300 ml	- 15	- 20

Serie

Portata/min'	ACQUA ml/h	SANGUE ml/h
100 ml	- 46	- 80
200 ml	- 100	- 180
300 ml	- 180	- 350

Nella tabella IV sono riportati i risultati medi di più esperienze eseguite in vitro a differenti portate/min', sia in serie che in parallelo, per i due fluidi precedentemente considerati: acqua e sangue di bue.

Le variazioni in diminuzione od in aumento sono espresse in ml all'ora, rispettivamente col segno negativo o positivo.

Nel primo caso il bagno di dialisi era costituito da acqua distillata, nel secondo caso abbiamo adoperato la soluzione di Merrill, isosmotica col sangue umano normale (Tabella IV).

Nella disposizione in parallelo (dializzatori disposti indipendentemente uno dall'altro) le pressioni idrostatiche regnanti nel sistema sono, nell'ambito delle portate considerate, tali da mantenere praticamente in pareggio gli scambi idrici attraverso la membrana dializzante.

Nel sistema in serie (dializzatori collegati successivamente uno all'altro) i gradienti di pressione ottenibili sono notevolmente maggiori e tali da causare sempre, nell'ambito delle portate considerate, un trasferimento di acqua dal sangue al bagno di dialisi.

L'intensità di questa ultra filtrazione è strettamente legata alle variazioni di velocità del sangue nell'apparato dializzante e quindi alle variazioni della portata minuto.

La situazione idrica globale del soggetto trattato può essere quindi controllata sfruttando il diverso comportamento rispetto al trasferimento dell'acqua dei due sistemi di disposizione dei dializzatori precedentemente considerati, senza ricorrere ad artificiose modificazioni del bagno di dialisi.

4° - **Influenza del tipo di cellofane sul rendimento dialitico** 3:

L'esperienza concorde di tutti gli AA. indica nel cellofane la membrana dializzante che presenta attualmente le migliori caratteristiche per l'uso clinico nella dialisi extra-corporea.

Nelle nostre esperienze ci siamo valse di due differenti tipi di cellofane tubulare fornitoci uno dalla Visking Corporation e l'altro dalla Kalle & C.

Di questi due cellofane abbiamo potuto misurare lo spessore, che per il cellofane Kalle è doppio di quello del Visking (spessore medio del primo tipo allo stato asciutto 55 μ e allo stato bagnato 110 μ , del secondo rispettivamente 23 μ e 53 μ), mentre non abbiamo potuto conoscere con esattezza l'effettiva superficie dializzante, e cioè l'area dei pori per cm^2 , in quanto i dati fornitici dalle case costruttrici erano insufficienti.

Nei nostri esperimenti in vitro abbiamo voluto esaminare l'entità di questo fattore non teoricamente calcolabile, condizionando lo spessore dei cellofane Visking, qualora la superficie dializzante totale fosse uguale, una velocità di dialisi circa il doppio di quella ottenibile con il cellofane Kalle.

I due tipi di cellofane usati sono stati precedentemente sottoposti a 12 ore di ebollizione e successivo prolungato lavaggio.

Il confronto del rendimento tra i due cellofane è stato eseguito a 3 differenti portate/min' (rispettivamente a 100, 200, 300 ml/min') e a 3 diverse superfici dializzanti (6.400, 12.800 e 19.200 cm^2).

I dializzatori sono stati collegati nella disposizione in serie, cioè uno di seguito all'altro.

I valori da noi riportati nella tabella V si intendono medie di più esperienze.

TABELLA V.

Cellofane Visking

Superficie dializzante cm ²	Portata/min' 300 ml		Portata/min' 200 ml		Portata/min' 100 ml	
	E %	C ml/min'	E %	C ml/min'	E %	C ml/min'
6.400	21	63	29	58	47	47
12.800	43	129	53	106	74	74
19.200	63	189	72	144	88	88

Cellofane Kalle

Superficie dializzante cm ²	Portata/min' 300 ml		Portata/min' 200 ml		Portata/min' 100 ml	
	E %	C ml/min'	E %	C ml/min'	E %	C ml/min'
6.400	15	45	20	40	34	34
12.000	30	90	39	78	58	58
19.000	45	135	55	110	75	75

E = indice di estrazione; C = clearance ureica istantanea.

I nostri reperti stanno ad indicare che la superficie dializzante reale del cellofane Kalle è maggiore di quella del cellofane Visking, ma non in modo tale da compensare lo svantaggio derivante dal maggior spessore.

I dati teorici e sperimentali dimostrano che l'influenza esercitata sul rendimento dialitico dalla differenza di spessore dei due cellofane debba essere presa in maggiore considerazione specie quando si dializzi ad alte portate, o a piccola superficie dializzante.

In ogni caso risulta evidente l'importanza fondamentale posseduta dallo spessore della membrana di cellofane nel condizionare il rendimento dialitico. Questa non può essere eccessivamente assottigliata per il rischio di diminuire la resistenza alla rottura.

La realizzazione di membrane di cellofane più sottili di quelle attualmente in commercio, ma egualmente elastiche, permetterebbe quindi un notevole aumento del rendimento dialitico, ferme restando le altre caratteristiche dell'apparecchio.

5° - Sul piano dell'applicazione clinica *:

Data la recente realizzazione dell'apparecchio, la nostra esperienza nel campo dell'applicazione sull'uomo è limitata a 7 dialisi in 5 malati.

Per quanto in queste nostre prime applicazioni sull'uomo siano state precauzionalmente usate portate/min.' inferiori a quelle massime consentite ed in alcune sedute sia stato limitato il numero dei dializzatori o la durata delle stesse, esse hanno pienamente confermato l'alto rendimento dialitico del rene artificiale da noi usato.

Il valore medio di estrazione ureico nelle nostre dialisi è stato infatti di 98 grammi, ed in due casi sono stati superati i 130 grammi in una sola applicazione.

Altrettanto efficace è stata la depurazione delle sostanze aromatiche. In tutte le dialisi abbiamo infatti

costantemente riscontrato una caduta della reazione xantoproteica a circa metà dei valori iniziali espressi in Unità Becker.

Per quanto riguarda la regolarizzazione della situazione elettrolitica extracellulare, l'azione del rene artificiale si è sempre dimostrata risolutiva. Nel corso delle dialisi lo studio della situazione elettrolitica plasmatica effettuata ogni ora mediante il controllo del Δ crioscopico (corretto secondo la formula di Hamburger) ed il dosaggio dei principali elettroliti (Na, K, Ca, Cl) ha permesso di assistere pressochè costantemente al loro graduale normalizzarsi sino a valori vicini a quelli del bagno di dialisi e cioè praticamente a quelli del sangue umano normale.

Anche il pH è sempre stato riportato nei limiti fisiologici.

Nelle nostre applicazioni è sempre stato usato il bagno di dialisi recentemente proposto da Merril e di cui riportiamo la composizione nella tabella VI.

TABELLA VI. — Bagno di dialisi.

Na Cl	g 6,60	Na +	140 mEq/litro
CO ₃ H Na	g 2,25	K +	4 mEq/litro
K Cl	g 0,3	Ca ++	5,2 mEq/litro
Mg Cl ₂	g 0,1	Mg +	1 mEq/litro
Ca Cl ₂	g 0,3		
Glucosio	g 1	H CO ₃ -	27 mEq/litro
Acqua	L. 1	Cl -	120,6 mEq/litro

Pressione osmotica totale = 305 mosM/l.

Il pH di tale bagno (circa 8) viene abbassato mediante gorgogliamento di Carbogen (95% di O₂ e 5% di CO₂).

Le prime applicazioni eseguite sull'uomo con l'apparecchio Dogliotti-Battezzati-Taddei permettono quindi di esprimere un giudizio nettamente positivo sul suo impiego nell'applicazione clinica.

La possibilità di condurre la dialisi costantemente a portate/min.' elevate e l'ampia superficie dializzante hanno permesso di conseguire risultati dialitici veramente notevoli.

L'alto potere dializzante è stato ottenuto senza compromettere la sicurezza dell'applicazione, anzi le caratteristiche dell'apparecchio hanno permesso di ridurre i rischi comunemente legati ad una dialisi extracorporea.

Particolarmente utile si è dimostrata la possibilità del suo impiego sia come semplice dializzatore che come dializzatore ultra-filtratore in quanto tale proprietà ha permesso un efficiente controllo degli scambi idrici nel corso della dialisi.

Le applicazioni dialitiche sono sempre state seguite da un notevole miglioramento della sintomatologia uremica dei pazienti e, nei casi in cui la natura delle lesioni era reversibile, l'impiego della emodialisi extracorporea si è dimostrata veramente risolutiva *).

*) La valutazione dell'efficienza dialitica dell'apparecchio è stata confermata in altre 12 applicazioni cliniche che sono state effettuate fra la data della comunicazione e la stampa degli Atti del Symposium.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Dogliotti A. M., Battezzati M. e Taddei C.: Il rene artificiale. Descrizione di un nuovo apparecchio per emodialisi extra-corporea, « Min. Nefr. », 2, 29, 1957.
- 2) Vercellone A., Angelino P. F., Lunnel G., Linari F., Gemma G. B., Laugeri V. Bessè C.: Proprietà dializzatrici rispetto all'urea del rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei, « Min. Nefr. », 2, 37, 1957.
- 3) Gemma G. B., Laugeri V., Bessè C., Vercellone A., Angelino P. F., Lunnel G., Gaido P. L.: Influenza del tipo di cellofane sul rendimento della dialisi rispetto all'urea del rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei, « Min. Nefr. », 2, 42, 1957.
- 4) Vercellone A., Angelino P. F., Lunnel G., Gaido P. L., Gemma G. B., Bessè C., Laugeri V.: Rendimento della dialisi rispetto all'urea con il sistema in serie ed in parallelo nel rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei, « Min. Nefr. », 2, 45, 1957.
- 5) Gemma G. B., Bessè C., Laugeri V., Bachi V., Vercellone A., Angelino P. F., Linari F., Lunnel G.: Comportamento rispetto al bilancio idrico del rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei, « Min. Nefr. », 2, 49, 1957.
- 6) Vercellone A., Angelino P. F., Linari F., Lunnel G., Taddei C., Gemma G. B., Caluzzi F., Laugeri V., Bessè C., Bachi V.: Il rene artificiale Dogliotti-Battezzati-Taddei nell'applicazione clinica, « Min. Nefr. », 2, 53, 1957.

Université libre de Bruxelles
et Fondation médicale Reine Elisabeth
Laboratoire de Médecine expérimentale
Directeur: Pr. P. P. LAMBERT

Premiers essais d'hémodialyse extracorporelle chez le chien normal à l'aide d'un dialyseur statique (« coil kidney » de Kolff)

Ch. TOUSSAINT M. VERBANCK M. TELERMAN

Introduction

Dans le dialyseur de Kolff-Merrill, la propulsion du sang et le brassage du liquide de dialyse sont assurés par la rotation continue d'un cylindre supportant les spires de cellophane. Le dialyseur statique (coil kidney de Kolff) constitue une modification de l'appareil de Inouye et Engelberg (1953). L'énergie nécessaire à la propulsion du sang dans la circulation extracorporelle — dont la résistance est grande — est fournie par une pompe Sigmamotor*). Le circuit dialyseur est constitué d'un boyau de cellophane enserré dans un treillis de fibre de verre plastifié. Ce système de

Nous exprimons ici notre gratitude au Dr. W. J. Kolff qui a bien voulu nous fournir de nombreux renseignements au sujet de ce nouvel appareil, ainsi qu'à la Firme Travenol qui a mis plusieurs dialyseurs à notre disposition.

*) La pompe que nous utilisons exprime rythmiquement par un mouvement de balayage un tuyau de matière plastique.

contention est rendu indispensable en raison des pressions auxquelles la membrane de cellophane est soumise (180 mm Hg). Le boyau de cellophane est monté en spires concentriques sur un petit cylindre intérieur. L'unité de dialyse ainsi réalisée est contenue dans un cylindre extérieur présentant à sa base un orifice permettant le passage du liquide de rinçage qui, amené par un système de tuyauterie, circule de bas en haut dans l'unité de dialyse où il s'insinue entre les spires de cellophane. La face supérieure du cylindre extérieur est libre, ce qui permet au liquide de dialyse de retomber dans une cuve où l'appareil est immergé. Il s'établit ainsi une circulation de liquide de rinçage dont la propulsion est animée par une pompe à eau attenante à la cuve. Un système thermostatique assure la constance de la température du bain de dialyse.

Expérimentation

A) Essais in vitro

1) *Pouvoir d'épuration.* — Pour un circuit de 10 mètres de cellophane et un débit de 200 ml/min., en utilisant une solution aqueuse de créatinine, on obtient un pouvoir d'extraction :

$$\frac{A - V}{A} \times 100 = 35,40\%$$

A = concentration de créatinine à l'entrée du dialyseur.
V = concentration de créatinine à la sortie. Le pouvoir d'extraction est naturellement inversement proportionnel au débit.

2) *Constance de l'hématocrite.* — Afin de vérifier si la surpression régnant dans le circuit de cellophane était susceptible de déterminer une hémococoncentration, nous avons placé du sang en circuit fermé dans l'appareil. Nous n'avons observé aucune modification de l'hématocrite, ni du nombre des hématies après deux heures de re-circulation (Tableau I).

TABLEAU I. — Re-circulation de sang de chien hépariné en circuit fermé

Temps minute	Sang total			Plasma	
	Hématocrite p.cent	Hématies millions/ mm ³	pH unités	CO ₂ total mM/L	Cl. mM/L
0	67	6,0	7,24	21,0	110
2	68	6,0	—	—	116
27	64	6,0	—	17,7	—
54	67	6,0	7,16	17,7	112
91	64	6,0	—	18,1	112
110	64	6,0	—	—	112

B) Essais sur l'animal normal.

Au cours d'essais préliminaires, nous avons apporté diverses modifications à l'appareil primitif. En effet, au cours de nos trois premières expériences, réalisées en amorçant le dialyseur à l'aide de sang hépariné de chien donneur, nous avons assisté à une hypotension marquée qui s'accompagnait régulière-