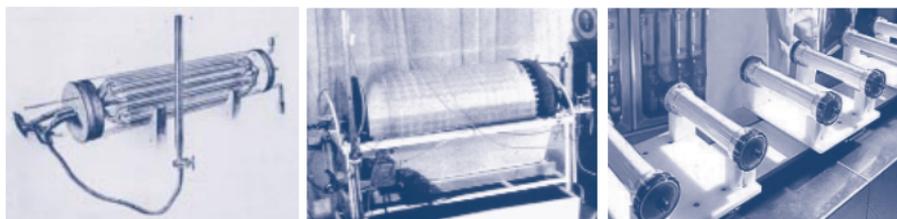




DIALYSE KOMPAKT

Über Erfindung, Erforschung und Erfolg der künstlichen Niere



Fresenius Medical Care

Inhalt

- 3** | Editorial
- 4** | Historische Grundlagen der Hämodialyse
- 6** | Der Beginn der Dialyse: John J. Abel und Georg Haas
- 8** | Die erste erfolgreiche Dialysebehandlung: Willem Kolff
- 10** | Bewährungsprobe bestanden: Die Kolff-Brigham-Trommelniere
- 11** | Dialyse und Ultrafiltration: Nils Alwall
- 12** | Weitere Entwicklungen
- 14** | Der Blutzugang und die chronische Dialyse
- 16** | Die moderne Hämodialyse: Erste Hohlfaser-Dialysatoren im Einsatz

Hämodialyse – von den Anfängen bis zur Gegenwart

Wenn der menschliche Körper Symptome von Urämie (Harnvergiftung) aufweist, ist dies Zeichen einer Unterfunktion oder gar eines Ausfalls der lebenswichtigen Nierenorgane. Die griechische Herkunft des Wortes zeugt davon, dass die Kenntnis um dieses Krankheitsbild wesentlich älter ist als die Möglichkeit, Menschen in dieser lebensbedrohlichen Situation wirksam zu behandeln.

Erst in den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts haben Forscher die wissenschaftlichen Grundlagen geschaffen, auf deren Erkenntnisse hin schließlich erste therapeutische Versuche stattfanden. Zu verdanken ist dieser Fortschritt den beharrlichen Medizinerinnen und Naturwissenschaftlern, die mit ihren Entdeckungen und Erfindungen den Weg für jene über die Jahrzehnte immer weiter verbesserte Technologie gebahnt haben.

Auf den folgenden Seiten dokumentieren wir die spannende Geschichte der Hämodialyse und der künstlichen Niere (Dialysator); Erfindungen, die helfen, das Leben und die Lebensqualität von mehr als 1,2 Millionen Hämodialyse-Patienten in aller Welt zu sichern.

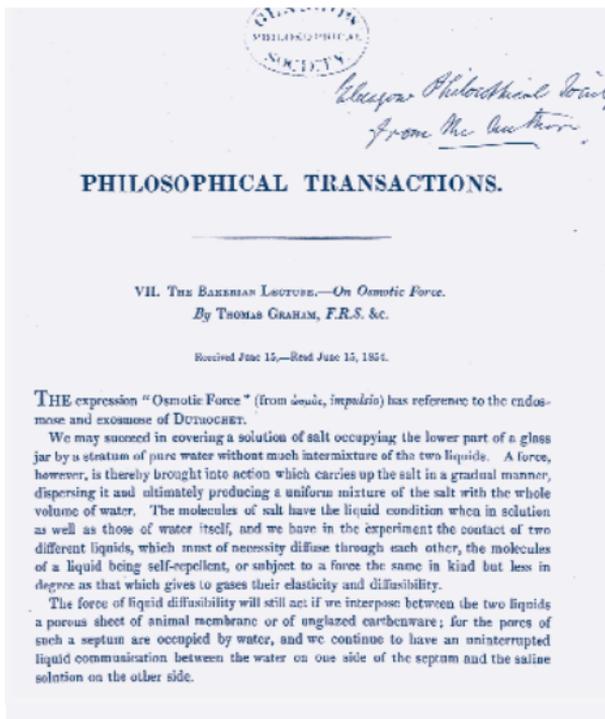
Historische Grundlagen der Hämodialyse

Das akute und chronische Nierenversagen, das unbehandelt im Verlauf einiger Tage oder Wochen zum Tode führt, ist eine Erkrankung, die so alt ist wie die Menschheit selbst. Im alten Rom und später im Mittelalter versuchte man die Urämie (griech. Harnvergiftung, wörtlich „Harn im Blut“) durch die Anwendung heißer Bäder, durch Schwitzkuren, Aderlässe und Einläufe zu behandeln.

Die heutigen Verfahren zur Behandlung des Nierenversagens bedienen sich physikalischer Prozesse wie Osmose und Diffusion, die in der Natur beim Transport von Wasser und gelösten Substanzen universell verbreitet sind.

Die erste wissenschaftliche Beschreibung dieser Vorgänge stammt von dem berühmten schottischen Chemiker Thomas Graham, der damit als „Vater der Dialyse“ gilt und der den Begriff prägte. Osmose und Dialyse waren zunächst als Methoden von Bedeutung, die im chemischen Labor die Trennung von gelösten Stoffen sowie das Entfernen von Wasser aus Lösungen mittels halbdurchlässiger („semi-permeabler“) Membranen ermöglichten. Weit vorausschauend wies Graham in seinen Arbeiten auf die Anwendungsmöglichkeiten dieser Vorgänge in der Medizin hin.

Im Jahre 1855 veröffentlichte der deutsche Physiologe Adolf Fick eine quantitative Beschreibung des Diffusionsvorganges. Es dauerte interessanterweise weitere 50 Jahre, bis kein Geringerer als Albert Einstein die empirisch abgeleiteten Diffusionsgesetze thermo-dynamisch exakt aus der Brownschen Molekularbewegung herleitete und damit auf ein solides wissenschaftliches Fundament stellte. Jedoch erarbeiteten bereits Graham und Fick die Grundlagen, die in der weiteren Geschichte zu den heutigen Behandlungsverfahren beim Nierenversagen führen sollten.

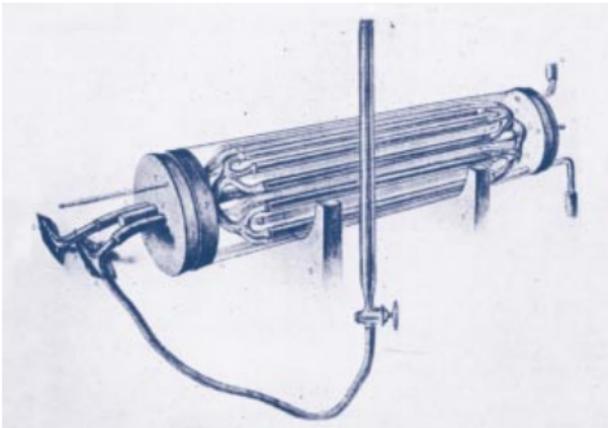


Druckmanuskript der „Bakerian Lecture“ von Thomas Graham vor der Royal Society in London (1854) über die „Osmotische Kraft“. Handschriftliche Notiz: „Glasgow Philosophical Society from the author“.

Der Begriff Hämodialyse beschreibt heute ein Verfahren, bei dem das Blut nierenkranker Patienten extrakorporal, also außerhalb des Körpers, von urämischen Substanzen gereinigt wird. Der eigentliche Reinigungsvorgang, der zu seiner Umsetzung einer halbdurchlässigen Membran bedarf, basiert auf den oben genannten grundlegenden Arbeiten von Graham, Fick und anderen.

Der Beginn der Dialyse: John J. Abel und Georg Haas

Die historisch erste Beschreibung eines solchen Vorganges stammt aus dem Jahre 1913. Abel, Rowntree und Turner „dialysierten“ narkotisierte Tiere, deren Blut zu diesem Zweck durch semipermeable Membranschläuche aus Collodion, einem Membranmaterial auf der Grundlage von Zellulose, geleitet wurde. Es ist heute nicht mehr klar festzustellen, ob Abel und seine Mitarbeiter die Anwendung dieser Technik für die Behandlung des Nierenversagens von Anfang an im Auge hatten oder – so wird teilweise vermutet – diese Anwendungsmöglichkeit für das „Vivi-Diffusion“ genannte Verfahren erst in späteren Jahren für sich in Anspruch nahmen. Unzweifelhaft repräsentiert aber der Abelsche Vivi-Diffusionsapparat die wesentlichen Elemente, die noch heute bei der Dialyse zum Einsatz kommen.



Vivi-Diffusionsapparat nach Abel und Mitarbeitern, 1913

Um das Blut der Versuchstiere durch den „Dialysator“ leiten zu können, musste die Gerinnungsfähigkeit zumindest zeitweise unterbun-



Dr. Georg Haas bei der Dialyse eines Patienten an der Universität Gießen

den werden. Dazu benutzen Abel und Mitarbeiter eine Substanz mit dem Namen Hirudin. Hirudin war 1880 von dem britischen Physiologen Haycraft als der gerinnungshemmende Wirkstoff im Speichel von Blutegeln identifiziert worden.

Die erste Dialysebehandlung bei Menschen nahm der Gießener Arzt Georg Haas vor. Nach vorbereitenden Experimenten dialysierte Haas vermutlich im Sommer 1924 den ersten Patienten mit Nierenversagen an der dortigen Universität. In den Jahren bis 1928 dialysierte Haas weitere sechs Patienten, von denen jedoch niemand überlebte. Die Gründe dafür waren vermutlich der bereits sehr kritische Gesundheitszustand dieser Patienten und die unzureichende Effektivität der Dialyseanordnung. Der Haas-Dialysator, der ebenfalls Collodion als Membranmaterial verwendete, wurde in verschiedenen Ausführungen und Größen gebaut.

Es wurde vielfach diskutiert, wann und in welchem Umfang Haas die Arbeiten der Forschergruppe um John Abel gekannt hat – auch dieser Umstand lässt sich nicht mehr zweifelsfrei feststellen. Es kann davon ausgegangen werden, dass Haas seine vorbereitenden Experimente aus den Jahren seit 1914 wegen der Kriegswirren ohne Kenntnis der Abelschen Arbeiten ausführte, danach aber wohl über diese informiert gewesen sein muss.

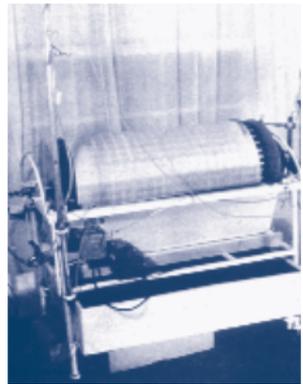
Wie Abel benutzte auch Haas bei seinen ersten Dialysen Hirudin als gerinnungshemmendes Mittel. Da diese Substanz von einer dem Menschen weit entfernten Spezies stammt und nur unzureichend gereinigt wurde, führte dies häufig zu massiven Komplikationen aufgrund allergischer Reaktionen. Schließlich setzte Haas in seinem siebten und letzten Experiment eine Substanz mit Namen Heparin ein. Heparin ist die universell gerinnungshemmende Substanz bei Säugetieren und wurde erstmals im Jahre 1916 durch den US-Amerikaner MacLean aus Hundelebern isoliert. Obgleich auch diese Präparationen noch unzureichend gereinigt waren, verursachten sie weniger schwere Komplikationen als Hirudin und konnten vor allem in größeren Mengen hergestellt werden. Nach der Entwicklung effektiver Reinigungstechniken im Jahre 1937 gilt Heparin auch heute noch als das Mittel der Wahl zur notwendigen Gerinnungshemmung.

Die erste erfolgreiche Dialysebehandlung: Willem Kolff

Dem Niederländer Willem Kolff gelang im Herbst 1945 in Kampen der Erfolg, der Haas zuvor versagt geblieben war. Eine 67-jährige Patientin, die mit akutem Nierenversagen in das Krankenhaus eingeliefert worden war, wurde von Kolff eine Woche lang mit einer von ihm in den Jahren zuvor entwickelten Trommelniere dialysiert und konnte später mit normaler Nierenfunktion wieder entlassen werden. Sie starb im Alter von 73 Jahren an einer Erkrankung,



Willem Kolff



Trommelniere nach
Kolff (1943)

die mit dem vorherigen Nierenversagen nicht in Verbindung stand. Diese Patientin, die Nummer 17 in einer Reihe bis dahin erfolgloser Behandlungsversuche durch Kolff, belegte die Anwendbarkeit des von Abel und Haas erarbeiteten Konzeptes und stellte den ersten wichtigen Durchbruch bei der Behandlung nierenkranker Patienten dar.

Dieser Erfolg war unter anderem den technischen Verbesserungen an der eigentlichen Behandlungsapparatur zuzuschreiben. Die Kolffsche Trommelniere benutzte auf eine Holztrommel gewickelte Membranschläuche aus Cellophan, einem neu verfügbaren Material auf Zellulosebasis, das eigentlich der Verpackung von Lebensmitteln diente. Diese Trommel mit den blutgefüllten Schläuchen rotierte bei der Behandlung durch ein Bad, das eine „Dialysat“ genannte Elektrolytlösung enthielt. Während der Passage der Membranschläuche durch das Bad traten die zu entfernenden urämischen Toxine aufgrund der bereits erwähnten physikalischen Gesetzmäßigkeiten in diese „Waschflüssigkeit“ über.

Bewährungsprobe bestanden: Die Kolff-Brigham-Trommelniere



Paul Teschan bei einer Akutdialyse im Koreakrieg (1952)

Exemplare der Kolffschen Trommelniere gelangten nach dem Ende des Krieges über den Atlantik an das Peter Brent Brigham Hospital nach Boston, wo sie einer erheblichen technischen Verbesserung unterzogen wurden. Derart modifizierte Geräte – die Kolff-Brigham-Trommelniere – wurden in den Jahren zwischen 1954 und 1962 von Boston aus an 22 Krankenhäuser weltweit verschifft.

Die Kolff-Brigham-Niere hatte zuvor ihre Bewährungsprobe unter extremen Bedingungen im Koreakrieg bestanden. Acht von zehn verwundeten amerikanischen Soldaten, die an einem posttraumatischen Nierenversagen litten, starben zu jener Zeit. Major Paul

Teschan, ein Militärmediziner der US-Armee, dem die Arbeiten am Peter Brent Brigham Hospital vertraut waren, holte eines dieser Geräte aus dem Walter Reed Army Hospital in eine MASH (Mobile Army Surgical Hospital)-Einheit nach Korea und dialysierte dort 31 Patienten in 72 Behandlungen unter schwierigsten Bedingungen. Durch den Einsatz der Dialyse konnte die mittlere Überlebensrate dieser schwerstkranken Patienten deutlich verbessert und somit Zeit für weitere medizinische Maßnahmen gewonnen werden.

Dialyse und Ultrafiltration: Nils Alwall

Eine der wichtigsten Aufgaben der natürlichen Niere ist, neben der Entfernung urämischer Toxine, die Ausscheidung von überschüssigem Körperwasser. Bei Ausfall der Nieren muss die künstliche Niere (Dialysator) diese Aufgabe übernehmen.



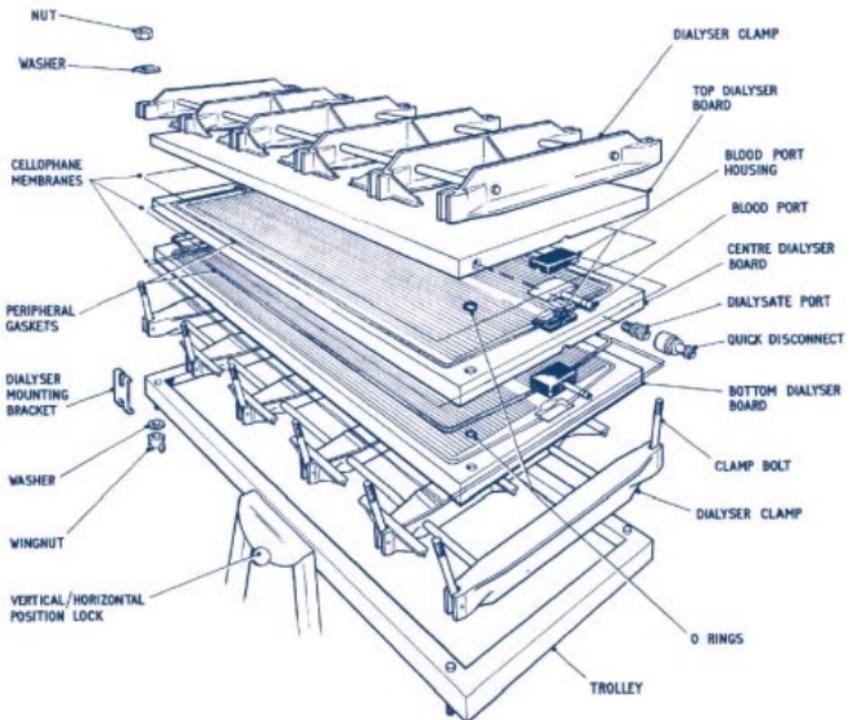
Alwall-Dialysator

Dieser Vorgang, bei dem man Plasmawasser des Patienten über die Dialysatormembran per Druckunterschied „abpresst“, wird als „Ultrafiltration“ bezeichnet.

Der Schwede Nils Alwall veröffentlichte 1947 eine wissenschaftliche Arbeit über einen modifizierten Dialysator (entwickelt in den Jahren zwischen 1942 und 1947), der die notwendige Kombination von Dialyse und Ultrafiltration besser umsetzen konnte, als das bei der ursprünglichen Kolff-Niere der Fall war. Die in diesem Dialysator verwendeten Membranen (Cellophan-Schläuche) konnten wegen ihrer Anordnung zwischen zwei metallischen Stützgittern höheren Drücken ausgesetzt werden. Die gesamte Membrananordnung befand sich in einem dicht schließenden Zylinder, so dass die erforderlichen Drücke nicht nur als blutseitiger Überdruck, sondern auch durch Unterdruck auf der Dialysatseite erzeugt werden konnten.

Weitere Entwicklungen

Nachdem Kolff gezeigt hatte, dass urämische Patienten mit der künstlichen Niere erfolgreich behandelt werden können, setzten in den folgenden Jahren weltweit umfangreiche Aktivitäten ein, um bessere und effektivere Dialysatoren zu entwickeln. Als wesentlich für diese Phase stellten sich die so genannten „Parallel-Fluss-Dialysatoren“ heraus, bei denen das Blut nicht mehr durch Membranschläuche geführt wurde, sondern durch in mehreren Ebenen angeordnete Membransäcke floss. Diese Entwicklung begann mit dem ursprünglichen Skegg-Leonards-Dialysator im Jahre 1948 und fand ihren technischen Höhepunkt in dem von dem Norweger Fredrik Kiil 1960 vorgestellten Kiil-Dialysator. Diese Dialysatoren stellen die Vorläufer heutiger Plattendialysatoren dar. Kiil-Dialysatoren waren in einzelnen Kliniken bis zum Ende der neunziger Jahre im Einsatz.

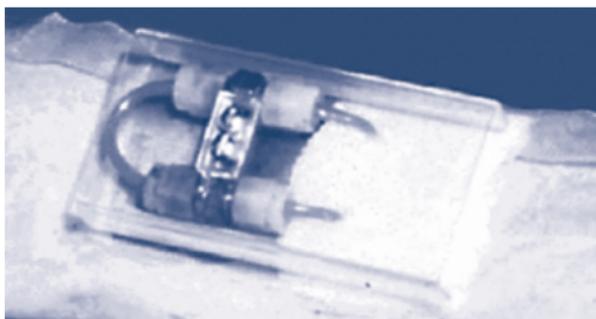


Schematischer Aufbau eines Kier-Dialysators
in der englischen Originalzeichnung

Parallel zur technischen Entwicklung von Dialysatoren wurden die wissenschaftlichen Grundlagen zum Stofftransport über Membranen erweitert und speziell auf die Dialyse angewandt. Diese Arbeiten ermöglichten eine quantitative Beschreibung des Dialysevorganges und erlaubten es, Dialysatoren mit klar definierten Eigenschaften zu entwickeln.

Der Blutzugang und die chronische Dialyse

Trotz dieser umfangreichen technischen Entwicklungen stellte es in den Anfangsjahren der Dialyse ein erhebliches Problem dar, die für die Behandlung benötigten Blutmengen vom Patienten bereitzustellen. Dazu wurden typischerweise Glaskanülen operativ in dafür geeignete Blutgefäße des Patienten eingesetzt. Diese aufwendige Prozedur und der Umstand, dass die Kanülen nicht über längere Zeit in den Gefäßen des Patienten verbleiben konnten, hatten zur Folge, dass es unmöglich war, chronisch Nierenkranke (so genannte Urämiker), deren Behandlung eine ständige Dialyse voraussetzte, entsprechend zu versorgen und am Leben zu erhalten.



Gefäßzugang nach Quinton, Dillard und Scribner

Der Durchbruch auf diesem Gebiet wurde im Jahre 1960 in den USA durch Quinton, Dillard und Scribner erreicht. Der später als „Scribner-Shunt“ bekannt gewordene Gefäßzugang erlaubte zumindest über den Zeitraum von etwa zwei Monaten hinweg den relativ einfachen Zugang zu den Blutgefäßen des Patienten und eröffnete damit erstmals die Möglichkeit, auch Urämiker mit der Dialyse zu behandeln. Dieser Shunt befand sich auf einer Platte, die zum Beispiel auf dem

Arm des Patienten befestigt wurde. Zwei Kanülen aus dem neuartigen Material Teflon wurden operativ in geeignete Blutgefäße des Patienten eingesetzt. Die Enden der beiden Kanülen wurden außerhalb des Körpers in einem Kurzschluss – daher der Name „Shunt“ – miteinander verbunden. Für die Dialyse wurde der Shunt geöffnet und an den Dialysator angeschlossen. In der weiteren Entwicklung wurden ab 1962 verbesserte Shunts vollständig aus flexiblen Materialien aufgebaut. Ihre Lebensdauer lag nunmehr zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren.

Der jedoch für den Blutzugang in der Dialyse entscheidende Durchbruch im Jahre 1966 geht auf Brescia, Cimino und Mitarbeiter zurück, deren Arbeiten auch heute noch von elementarer Bedeutung für die Dialyse sind. Brescia und seine Mitarbeiter verbanden in einer chirurgischen Prozedur eine geeignete Arm-Arterie mit einer nahe liegenden Vene. Diese Vene war nicht auf die hohen arteriellen Blutdrücke eingestellt: Daher „arterialisierte“ sie, das heißt, sie vergrößerte sich stark. In diese unter der Haut liegende arterialisierte Vene konnten dann Nadeln eingeführt werden, die den wiederholt erforderlichen Blutzugang erlaubten. Diese Technik verringerte das Infektionsrisiko des Gefäßzuganges entscheidend und erlaubte eine Dialysebehandlung über viele Jahre hinweg. Die so genannte „arterio-venöse (AV) Fistel“ ist auch heute noch der Gefäßzugang der Wahl bei Dialysepatienten. Einige AV-Fisteln wurden vor über 30 Jahren bei Dialysepatienten angelegt und sind noch heute im Einsatz.

Die Entwicklung, die mit der Einführung des Scribner-Shunts begann, ermöglichte es, Patienten mit chronischem Nierenversagen langfristig zu behandeln. Im Frühjahr 1960 wurde dem US-Amerikaner Clyde Shields bei Belding Scribner in Seattle ein Shunt gelegt: Damit wurde er der erste chronische Hämodialyse-Patient. Shields überlebte mit seinem chronischen Nierenversagen die folgenden elf Jahre dank der Dialyse; er starb 1971 an einer kardiologischen Erkrankung.



Clyde Shields
(1921 – 1971)



Belding H. Scribner
(1921 – 2003)

Auf der Grundlage dieses ersten Erfolgs wurde in den folgenden Jahren in Seattle das erste chronische Hämodialyse-Programm der Welt etabliert. Für zahlreiche Entwicklungen und Erfindungen der Arbeitsgruppe um Belding Scribner wurde in jenen Jahren bewusst kein Patentschutz angestrebt, um eine schnelle Verbreitung dieser lebenserhaltenden Techniken zu unterstützen. Belding Scribner wurde für sein Lebenswerk im Jahre 2002 zusammen mit Willem Kolff mit dem hoch angesehenen „Albert Lasker Award for Clinical Medical Research“ ausgezeichnet. Er starb 2003 im Alter von 82 Jahren.

Die moderne Hämodialyse: Erste Hohlfaserdialysatoren im Einsatz

Nach dem Anfangserfolg in Seattle etablierte sich die Hämodialyse zur Behandlung des chronischen und akuten Nierenversagens weltweit. Membranmaterialien, Dialysatoren und Dialysegeräte wurden kontinuierlich verbessert und industriell in zunehmend großen Stück-

zahlen hergestellt. Von großer Bedeutung war die Entwicklung des ersten Hohlfaserdialysators durch den Amerikaner Richard Stewart im Jahre 1964. Bei einem Hohlfaserdialysator werden die großen Membranschläuche oder Flachmembranen der bisher üblichen Dialysatoren durch eine Vielzahl kapillargroßer Hohlmembranen ersetzt. Dieses Verfahren ermöglichte Dialysatoren mit großen Oberflächen, die für eine ausreichend effektive Dialysebehandlung erforderlich sind. Die Entwicklung der dazugehörigen industriellen Fertigungstechnologien durch die Firma Dow Chemical in den Jahren zwischen 1964



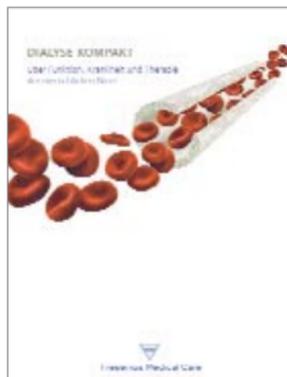
Die erste Familie von Hohlfaserdialysatoren (C-DAK, „Cordis Dow Artificial Kidney“)

und 1967, an der der heutige Vorstandsvorsitzende der Fresenius Medical Care AG, Dr. Ben Lipps, maßgeblich beteiligt war, gestattete in den folgenden Jahren die Bereitstellung großer Mengen an Einmaldialysatoren zu akzeptablen Kosten. Die heute üblichen Hohlfaserdialysatoren – ausgestattet mit leistungsfähigeren und blutverträglicheren Membranmaterialien bevorzugt aus synthetischen Polymeren – basieren immer noch auf diesen Technologien.

Die immer breitere Anwendung der Hämodialyse in der klinischen Praxis erlaubte es der medizinischen Wissenschaft, die Besonderheiten chronischer Urämiker besser verstehen zu lernen. Die Herausforderungen bei der Behandlung nierenkranker Patienten liegen im Gegensatz zu den hier dargestellten Anfängen heute nicht mehr so sehr in den mangelhaften oder nicht vorhandenen therapeutischen und organisatorischen Möglichkeiten, sondern in der großen Zahl dialysepflichtiger Patienten, den Begleiterscheinungen langjähriger Dialysebehandlung und einer demographisch wie auch medizinisch zunehmend schwieriger werdenden Patientenpopulation, deren Behandlung ohne die hier angerissenen ursprünglichen Pionierleistungen nicht denkbar wäre.



Dialysatoren der heutigen Generation: produziert von Fresenius Medical Care



Die vorliegende Publikation ist der zweite Teil einer Serie zum Thema Dialyse. Im vergangenen Jahr haben wir an dieser Stelle mit „Dialyse Kompakt – Über Funktion, Krankheit und Therapie der menschlichen Niere“ einen Einblick in die Funktion der Nieren, Gründe für chronisches Nierenversagen, Therapiealternativen sowie in die Funktionsweise der Dialyse gegeben. Diese Publikation ist erhältlich bei der Fresenius Medical Care AG, Abteilung Investor Relations.

Fresenius Medical Care ist der weltweit führende Anbieter von Produkten und Dienstleistungen für Patienten mit chronischem Nierenversagen, einer Krankheit, die im Jahre 2004 mehr als 1,3 Millionen Menschen weltweit betroffen hat. In unserem Netzwerk von Dialysekliniken in den Vereinigten Staaten, Europa, Asien und Lateinamerika wurden zum Ende des Jahres 2004 mehr als 124.400 Dialysepatienten mit Nierenersatz-Therapien betreut. Wir sind außerdem der weltweit führende Anbieter von Dialyseprodukten wie Hämodialysemaschinen, Dialysatoren und damit verbundenen Einweg-Produkten.

Weitere Informationen zu unserem Unternehmen und der Geschichte der Dialyse erhalten Sie selbstverständlich auch unter **www.fmc-ag.de**

Titel, Text und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung von Fresenius Medical Care.



Fresenius Medical Care