

# HEMODIALYSE MET KOOLSTOFADSORPTIE



# HEMODIALYSE MET KOOLSTOFADSORPTIE

Een experimenteel onderzoek naar de betekenis  
van koolstofadsorptie bij uremie en barbituraatvergiftiging.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE MEDISCHE FACULTEIT TE ROTTERDAM,  
OP GEZAG VAN DE DECAAN PROF. D.C. DEN HAAN,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,  
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE  
TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 4 NOVEMBER 1970  
TE 16.00 UUR PRECIES

DOOR

EDUARD VAN LEER

GEBOREN TE AMSTERDAM IN 1929

1970

DRUKKERIJ BRONDER-OFFSET N.V.  
ROTTERDAM

PROMOTORES: Prof. Dr. J. Gerbrandy  
Drs. J.B. Lenstra  
Co-referenten: Prof. Dr. N.J. Bakker  
Prof. Dr. M. Frenkel

Dit proefschrift werd bewerkt

in de afdeling Farmacie (Hoofd Drs. J.B. Lenstra),  
in de afdeling Chemische Pathologie (Hoofd Prof. Dr. B. Leynse) en  
in de afdeling Inwendige Geneeskunde I (Hoofd Prof. Dr. J. Gerbrandy)  
van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam

## E R R A T A

- Blz. 8: Tabel I linker kolom 5<sup>e</sup> alinea moet zijn:  
Eén chemische controle van dialysaat bij aanvang van dialyse voldoende ter bewaking van dialysaatsamenstelling.
- Blz.82: Bij het onderschrift van fig.18 op blz.82 behoort de figuur op blz.84.
- Blz.84: Bij het onderschrift van fig.19 op blz.84 behoort de figuur op blz.82.
- Blz.129, fig. 27: Schaal ureumconcentraties 0-500 mmol/l moet zijn 0-50 mmol/l.
- Blz.170, 1<sup>e</sup> regel: Tabel LII moet zijn: tabel LI.
- Blz.172, 13<sup>e</sup> regel: Tabel LIIIa moet zijn tabel LIIa.
- Blz.177, tabel LIV: Alle butobarbitalconcentraties moeten zijn  $< 1$  mg/100 ml.

E. van Leer

Rotterdam, 4 november 1970

## INHOUD

	blz.
HOOFDSTUK I	7
Doelstelling en principe van het onderzoek	
Par.1. Inleiding	7
Par.2. Opzet van het onderzoek	9
HOOFDSTUK II	13
Koolstofadsorptie van bestanddelen van uremisch serum	
Par.1. Inleiding	13
Par.2. Experimenten betreffende kwantitatieve adsorptie	14
Par.3. Invloed van temperatuur en tijdsduur op adsorptie	23
Par.4. Verdringings- en competitieverschijnselen bij adsorptie aan koolstof	29
Par.5. Vrijkomende stoffen uit koolstof	39
Par.6. Samenvatting	41
HOOFDSTUK III	42
Dialyseproeven in vitro en de betekenis van koolstofadsorptie in het dialysaat	
Par.1. Beschrijving van de dialysator en dialysemethodiek	42
Par.2. Dialyseproeven van een waterige oplossing tegen 60 liter dialysaat met koolstofadsorptie	46
Par.3. Invloed van koolstof op sulfaat- en calciumconcentraties in dialysaat en bloed	60
Par.4. Vergelijkende dialyseproeven zonder koolstofadsorptie en een langdurige dialyseproef met koolstofadsorptie	66
Par.5. Dialyseproeven met 20 liter dialysaat met en zonder kool- stofadsorptie	72
Par.6. Samenvatting	86
Par.7. Practische consequenties	87

	blz.
HOOFDSTUK IV	91
Koolstofadsorptie van enkele barbituraten en salicylaat	91
Par.1. Inleiding	91
Par.2. Adsorptie van barbituraten en salicylaat aan koolstof	96
Par.3. Dialyses in vitro van waterige oplossingen met butobarbital en salicylaat	100
Par.4. Samenvatting	111
Par.5. Practische consequenties	111
HOOFDSTUK V	113
Constructie van een klein dialysaatreservoir met koolstofadsorptie	113
Par.1. Overwegingen en voorwaarden	113
Par.2. Beschrijving van het dialysaatreservoir	117
HOOFDSTUK VI	120
Proeven met een klein dialysaatreservoir met koolstofadsorptie	120
Par.1. Inleiding	120
Par.2. Oriënterende onderzoeken	120
Par.3. Dialyseproeven met klein dialysaatreservoir en koolstofadsorptie	127
Par.4. Samenvatting en conclusie	153
HOOFDSTUK VII	155
Behandeling van experimentele butobarbitalintoxicaties bij honden met hemodialyse en koolstofadsorptie in het dialysaat	155
Par.1. Inleiding	155
Par.2. Beschrijving dierexperimenten	156
Par.3. Resultaten	161
Par.4. Beschouwing	177
Par.5. Samenvatting	181
SAMENVATTING	182
SUMMARY	186
LITTERATUUR OPGAVE	190
NASCHRIFT	194
CURRICULUM VITAE	196

## HOOFDSTUK I

### DOELSTELLING EN PRINCIPE VAN HET ONDERZOEK

#### Par. 1. INLEIDING

Sedert de aanvang van de behandeling van patienten met hemodialyse heeft men gebruik gemaakt van dialysaatreservoirs. Het dialysaat wordt door een dialysator geleid, om daarna steeds weer in het reservoir terug te vloeien. Dit systeem wordt aangeduid als het recirculatiesysteem. Kolff heeft in zijn proefschrift (1946) als eerste een beschrijving gegeven van een klinisch bruikbare kunstnier met recirculatie van het dialysaat.

In latere jaren zijn in toenemende mate dialysecentra tot ontwikkeling gekomen waar het aantal hemodialyses zo groot is, dat een centraal toevoersysteem van dialysaat werd aangelegd, van waaruit het dialysaat slechts eenmaal de dialysator passeerde, om daarna weg te vloeien. Dit systeem wordt single-pass systeem genoemd. Er zijn enkele "mengvormen" van deze twee grondtypen (recirculating-single-pass of "mingle-pass") maar de essentie van deze mengvormen is toch ook dat continue toevoer van nieuw dialysaat noodzakelijk is. In tabel I zijn de belangrijkste vóór- en nadelen van beide systemen naast elkaar gezet.

Het zou wenselijk zijn de voordelen van beide systemen te combineren. Dit zou mogelijk zijn door het dialysaat nadat het door een dialysator is gestroomd selectief te ontdoen van de in de dialysator opgenomen stoffen (z.g. dialysaatregeneratie). De gedachte om adsorberende kool voor dit doel te gebruiken komt voort uit een onderzoek van Yatzidis (1964). Deze toonde aan dat bloed, direkt geleid



Recirculatiesysteem.	Single-pass systeem.
Dialysaat "vervuilt" geleidelijk. Clearance daalt hierdoor.	Dialysaat steeds vrij van te dialyseren stoffen. Clearance blijft constant.
Geringe dialysaatbehoefte (60-100 liter per 12 uur dialyse).	Grote dialysaatbehoefte (360-500 liter per 12 uur dialyse).
Verplaatsbaar.	Aan installatieplaats gebonden.
Eén chemische controle van bij aanvang dialyse voldoende. Ter bewaking dialysaat samenstelling.	Continue bewaking samenstelling dialysaat (bij toepassing van proportionele dilutie).
Bacteriologische contaminatie dialysaat na enige uren.	Dialysaat vrijwel bacterievrij.

Tabel I

Enige karakteristieken van het recirculatie – en Single-pass systeem van dialysaat passage.

over koolstof, van een aantal substanties werd ontdaan. In principe zou dit een fraaie oplossing zijn, maar de methode is niet zonder bedenkingen. Yatzidis zelf achtte de bijwerkingen niet belangrijk, hij noemde echter wel de daling van het aantal trombocyten en van het fibrinogeen gehalte. Dunea en Kolff (1965) vermeldden daling van calcium en glucose in het plasma na perfusie over koolstof en Hagstam (1966) kon in dierproeven koolstofpartikels in de capillairen van de long aantonen. Deze techniek vond dan ook vrijwel geen toepassing.

Twiss en Paulssen (1966) combineerden de hemodialyse met het principe van de koolstofadsorptie door actieve koolstof in het dialysaatreservoir van een kunstnier met recirculatie van het dialysaat op te nemen. Het dialysaat werd namelijk na iedere passage door de dialysator over twee parallel geschakelde kolommen koolstof geleid en vervolgens naar het dialysaatreservoir teruggepompt. De nadelen van koolstof, zoals destructie van trombocyten en adsorptie van fibrinogeen, werden op deze wijze voorkomen, omdat fibrinogeen noch trombocyten de dialysemembraan kunnen passeren. Een ander voordeel van hun opstelling was dat zij niet gelimiteerd waren in de hoeveelheid koolstof, zodat zij door zeer grote hoeveelheden koolstof te gebruiken de relatief geringe adsorptie van ureum aan koolstof zouden kunnen compenseren. Bovendien bood de combinatie van hemo-

dialyse met een dialysaatreservoir van 60 liter en koolstofregeneratie de mogelijkheid tot elektrolytcorrecties bij de patient, die bij directe perfusie van bloed over koolstof onmogelijk waren. Ook Jutzler (1966) en Kobolow (1966) hebben getracht deze combinatie van hemodialyse en koolstofadsorptie in het dialysaat uit te werken, zonder evenwel de consequenties van de koolstofadsorptie in het dialysaat nader te onderzoeken.

Zo werden pogingen gedaan om de voordelen van een kunstnier met recirculatie van het dialysaat te combineren met de voordelen van het single-pass systeem. Het belangrijkste nadeel van de kunstnier met recirculatie, namelijk de vermindering van de effectiviteit van de dialyse door toenemende verontreiniging van het dialysaat met uitgedialyseerde stof(fen), zou althans gedeeltelijk ondervangen kunnen worden.

Ons doel was, na te gaan in hoeverre actieve koolstof als middel tot regeneratie van het dialysaat aan deze verwachtingen voldeed, waarbij wij in eerste instantie ons onderzoek richtten op de aspecten van de dialyse van uremische patienten, en in tweede instantie op de dialyse ten behoeve van patienten die een tentamen suïcidii ondernamen met barbituraten of salicylaat.

## **Par. 2. OPZET VAN HET ONDERZOEK**

Wij hebben ons in ons onderzoek beperkt tot het bestuderen van fenomenen die dienstig waren voor het beantwoorden van onze vraagstelling. In de eerste plaats werden de adsorptieve eigenschappen bestudeerd van de door ons gekozen koolsoort. Er zijn vele soorten kool in omloop, die alle in adsorberende eigenschappen verschillen.

Deze koolsoorten worden gemaakt door verhitting van organisch materiaal zonder toetreden van lucht. Het meest bekende uitgangsmateriaal is hout, maar ook turf, cacaooppelen en vele andere plantaardige en dierlijke stoffen worden gebruikt. In de loop der jaren heeft men ontdekt dat de adsorberende eigenschappen van de kool niet alleen afhankelijk waren van dit uitgangsmateriaal maar ook van de temperatuur van het verkolingsproces en van allerlei anorganische toevoegingen. Bovendien past men na afloop van het verkolingsproces nog een activeringsproces toe met kooldioxide of stoom bij hoge temperatuur. De zo verkregen "actieve" koolsoorten hebben per g

een zeer groot oppervlak en kunnen daardoor sommige gassen uit gasmengsels en sommige stoffen uit oplossingen adsorberen.

De adsorptie is een gevolg van grensvlakverschijnselen. In een oplossing van een oppervlaktespanningverlagende stof in water is de grenslaag rijker aan die stof dan de oplossing zelf. Meestal merkt men dit niet, omdat het grensvlak relatief klein is. Als het grensvlak vergroot wordt is het verschijnsel wel duidelijk merkbaar. Deze vergroting van de grenslaag kan worden verkregen door adsorberende kool aan de oplossing toe te voegen. De kool heeft een zeer groot inwendig oppervlak, de grenslaag oplossing-kool wordt zeer groot. Omdat de grenslaag groter wordt gaat er dus meer opgeloste stof uit het binnenste van de oplossing naar de grenslaag toe en de concentratie in de oplossing zelf daalt. Men kan het verschijnsel goed demonstreren aan kleurstofoplossingen. Schudt men een waterige methyleenblauwoplossing met voldoende kool dan verdwijnt de kleur. Alle methyleenblauw is dan in de grenslaag opgehoopt, m.a.w. de kleurstof is volledig aan de kool geadsorbeerd. Ook andere volumineuze poeders, zoals infusoriënaarde, hebben soortgelijke eigenschappen. Meestal is de adsorptie minder volledig dan in het gekozen voorbeeld. Bij andere stoffen, bijvoorbeeld glucose, zal de concentratie na schudden met kool wel dalen, maar de glucose zal niet geheel uit de oplossing verdwijnen.

Uit het bovenstaande volgt dat adsorptie een evenwichtsverschijnsel is. Als men aan een glucoseoplossing kool toevoegt dan zal zich een evenwicht instellen tussen de glucose in de oplossing en de glucose in de grenslaag (dat is dus de geadsorbeerde glucose). Voegt men, na de instelling van het evenwicht, weer glucose aan de oplossing toe, dan zal zich een nieuw evenwicht instellen. Een gedeelte van de toegevoegde glucose gaat naar de grenslaag, de rest blijft in de oplossing. Het is dus niet zonder meer juist om over adsorptieplaatsen te spreken; eigenlijk zou het beter zijn om te spreken van grensoppervlakte beschikbaar voor een bepaalde hoeveelheid opgeloste stof in een bepaald volume vloeistof. Om niet telkenmale in ingewikkelde redeneringen te vervallen hebben wij, in navolging van de schaarse literatuur op het gebied van de koolstofadsorptie — Kruyt (1965), Hassler (1951)— toch hier en daar deze term gebruikt.

Voor ons onderzoek is gebruik gemaakt van Pittsburg geactiveerde kool, type CAL 12 x 40 mesh, een korrel kool soort met een betrekkelijk grove korrel. De kool had de volgende verdeling van de

deeltjesgrootte; (meting lab. apotheek Acad. Ziekenhuis Dijkzigt).

0,1% kleiner dan 0,3 mm diameter

24,2% tussen 0,3 en 0,7 mm diameter

75,7% tussen 0,7 en 1,4 mm diameter

Fijnkorrelige of poedervormige kool zou de filters en leidingen van het dialysaatsysteem verstopen en daarmee de doorstroming van het dialysaat bemoeilijken.

De voortgang van het adsorptieproces is bij deze korrelkool wat moeilijker voor te stellen dan bij kleinere kooldeeltjes. De waterige oplossing dringt wat trager door in het binnenste van de korrel en ook de diffusie van de te adsorberende stoffen naar het binnenste van de korrel heeft tijd nodig. Dit alles maakt dat de adsorptie zich als een complex gebeuren voordoet. Omdat iedere koolsoort andere eigenschappen heeft was het nodig om de adsorberende eigenschappen van de gekozen koolsoort na te gaan. Wij hebben dat gedaan ten aanzien van enkele stoffen die tijdens hemodialyse verwijderd dienen te worden en ten aanzien van enkele componenten van het dialysaat. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen stoffen die bij uremici in verhoogde mate in het serum worden aangetroffen en enkele farmaca. Onze experimenten vallen in de volgende reeksen uiteen:

- 1) Bestudering van enige eigenschappen van koolstofadsorptie ten aanzien van een aantal in het bloed en dialysaat voorkomende stoffen, de beïnvloeding van die adsorptie bij temperatuurswisseling en variatie van de adsorptietijd, verdringing en competitie en het vrijkomen van stoffen uit koolstof.
- 2) Het beloop van de dialyse met recirculerend dialysaat en koolstofadsorptie. Hierbij bedoelen wij met *de dialyse van een stof* het verwijderen van een stof uit (pseudo) bloed. Daarbij zijn een aantal variabelen van betekenis t.w. de doorlaatbaarheid van de dialysemembraan voor die stof, de hoeveelheid gebruikte koolstof, de neiging van de stof aan de koolstof geadsorbeerd te worden en het volume dialysaat waarover een stof verdeeld wordt als geen (volledige) adsorptie optreedt.

Wij verrichtten twee reeksen van experimenten met resp. 60 en 20 liter dialysaat om het fenomeen *dilutie in dialysaat* scherper te doen uitkomen tegenover de *adsorptie aan koolstof*. De oorspronkelijk ontworpen dialysator had een totaal dialysaatvolume van 60 liter — bij 20 liter zou dilutie van een stof van minder betekenis zijn dan bij 60 liter, doch bij gebruik van een gelijke hoeveel-

heid koolstof zou de adsorptie verhoudingsgewijs duidelijker zijn als de te bestuderen stof inderdaad aan koolstof zou worden geadsorbeerd. De factor van verdeling van een stof over diverse compartimenten, die bij experimenten in vivo van belang is (darm, centraal zenuwstelsel, intracellulair vocht, extracellulair vocht) konden wij bij onze proeven in vitro niet nabootsen. Bij de dierproeven komt dit wel ter sprake.

Door middel van proeven in vitro met een plaat-dialysator van het Kiil-type volgens de modificatie van Twiss en Somers (Twiss 1965 — Twiss en Paulssen 1966) werd de betekenis van koolstof adsorptie in het dialysaat nagegaan, zowel bij dialyses van waterige oplossingen, die in samenstelling het uremisch plasmawater benaderden, als van uremisch gemaakt runderbloed. Eveneens werden dergelijke dialyses in vitro verricht van waterige oplossingen die in elektrolytensamenstelling normaal plasmawater benaderden, doch waaraan behalve ureum en kreatinine als indicatoren ook butobarbital of salicylaat werd toegevoegd.

- 3) Uit deze onderzoeken resulteerde de constructie van een klein dialysaatreservoir dat twee liter dialysaat en een geringe hoeveelheid koolstof bevatte. Dit dialysaatreservoir met koolstofregeneratie werd beproefd in dialyses van waterige oplossingen en runderbloed waaraan naast ureum en kreatinine als indicatoren hetzij butobarbital, hetzij salicylaat was toegevoegd. Het onderzoek werd beëindigd met beproefing van deze opstelling in dierproeven. Hierbij kon tevens een vergelijking tussen het effect van de conventionele behandeling van experimentele butobarbital-intoxicaties en de behandeling van deze intoxicaties met hemodialyse worden gemaakt zowel ten aanzien van de comaduur als ten aanzien van het klinisch beloop.

Alle chemische bepalingen werden verricht in het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium (hoofd prof. Dr. B. Leynse). De farmacologische bepalingen werden verricht in het laboratorium van de apotheek (hoofd J.B. Lenstra).

In een incidenteel geval bleek de uitkomst af te wijken van de op grond van weging te verwachten uitkomst. Wij hebben bij een dergelijke afwijking steeds de uitkomst van het laboratorium vermeld, omdat alleen die uitkomst vergelijking met volgende gegevens in hetzelfde experiment mogelijk maakte.

## HOOFDSTUK II

### KOOLSTOFADSORPTIE VAN BESTANDDELEN VAN UREMISCH SERUM.

#### Par. 1. INLEIDING

In eerste instantie was het onderzoek gericht op de adsorberende eigenschappen van de koolstof ten aanzien van enkele dialysabele stoffen die in verhoogde mate in serum van uremische patienten voorkomen. Wij hadden hiervoor wel de beschikking over de onderzoeken van Yatzidis (1964), Jutzler (1966), Twiss (1966), Dunea en Kolff (1965) en vooral van Bock (1920) en Blaney (1966), doch de onderzoeken waren uiteraard alleen representatief voor de door deze onderzoekers gebruikte koolstof, terwijl bovendien het onderzoek niet voldoende uitgebreid was om hieruit de praktische toepasbaarheid van de methode te kunnen beoordelen. De finesses van de bereiding van adsorberende kool worden geheim gehouden. Iedere koolstof heeft een min of meer karakteristiek adsorptiepatroon afhankelijk van de bereidingstechniek en het organisch substraat waarvan bij de koolstoffabricage wordt uitgegaan (Hassler 1951).

Wij experimenteerden uitsluitend met de in hoofdstuk I genoemde koolstof.

Wij zouden onze adsorptieproeven willen indelen in de volgende groepen:

- a) Experimenten betreffende kwantitatieve adsorptie (paragraaf 2).
- b) Experimenten betreffende beïnvloeding van de mate van adsorptie door temperatuurs- en tijdsvariatie (paragraaf 3).

- c) Oriënterende onderzoeken betreffende verdringing en competitie van enkele stoffen tijdens adsorptie (paragraaf 4).
- d) Het afstaan van stoffen door de koolstof aan de omringende vloeistof (paragraaf 5).

## Par. 2. EXPERIMENTEN BETREFFENDE KWANTITATIEVE ADSORPTIE

### Experiment No. I. Oriëntering kwantitatieve adsorptie.

*Doel* van dit experiment was, in een oriënterend onderzoek na te gaan welke stoffen uit een waterige vloeistof, die in samenstelling geëenleek op die van uremisch plasmawater, werden geadsorbeerd aan variabele hoeveelheden koolstof. Calcium- en fosfaatadsorptie werd in een afzonderlijke vloeistof onderzocht omdat bij een pH van 7,4 in fysiologische concentratie calciumfosfaatkristallen zouden ontstaan.

#### *Uitvoering*

Er werd een vloeistof samengesteld met de volgende samenstelling:

natrium	141	mmol/l	
kalium	8	mmol/l	
chloride	108	mmol/l	
acetaat	40	mmol/l	
ureum	83,3	mmol/l	(500 mg/100 ml)
kreatinine	1,77	mmol/l	( 20 mg/100 ml)
urinezuur	0,95	mmol/l	( 16 mg/100 ml)
glucose	5,56	mmol/l	(100 mg/100 ml)

(Er was 1 mmol/l natrium-hydroxide nodig om het urinezuur op te lossen).

In reageerbuizen werd koolstof afgewogen in hoeveelheden variërend van 0 tot 4 gram, met stapsgewijze toename van 250 mg. Hieraan werd steeds 20 ml van de bovengenoemde proefvloeistof toegevoegd. Het is hier van belang op te merken dat de verhouding van 1 gram koolstof per 20 ml vloeistof ongeveer de verhouding is in het dialysaatreservoir van de dialysator die wij gebruikten bij onze eerste reeks dialyses in vitro met de Kiil-dialysator volgens Twiss en dat de verhouding van 3 gram op 20 ml vloeistof correspondeert met onze tweede reeks dialyses in vitro en met de dialyses in het door ons in

hoofdstuk V te beschrijven dialysaatreservoir.

Er werd een aparte oplossing samengesteld van natriumfosfaat met een fosfaatconcentratie van 3,87 mmol/l (12 mg/100 ml) en een derde met calciumchloride zodat de calciumconcentratie 2,50 mmol/l (10 mg/100 ml) bedroeg. Ook deze tweede en derde vloeistof werden in hoeveelheden van 20 ml aan buisjes met dezelfde hoeveelheden koolstof toegevoegd als boven vermeld. De pH van alle vloeistoffen werd op 7,4 gebracht en alle buisjes werden goed afgesloten in een waterbad van 40° C gezet gedurende 8 uur, waarbij alle buisjes eenmaal per 30 minuten krachtig werden geschud. Steeds werd van de drie oplossingen één controle-buis zonder koolstoftoevoeging in de koelkast bij 0° C bewaard, teneinde na te gaan of er bij bewaren en schudden bij 40°C gedurende 8 uur zonder aanwezigheid van koolstof denaturatie van ureum, urinezuur en kreatinine optrad. De tijd van 8 uur werd gekozen omdat wij aanvankelijk meenden dat dan de adsorptie voltooid zou zijn, terwijl de temperatuur van 40° C de gebruikelijke dialysaattemperatuur is van recirculerend dialysaat.

### *Resultaten*

De resultaten zijn vermeld in tabel II en, voorzover inderdaad adsorptie optrad, in figuur 1. Wij namen hierbij aan dat in de buizen met koolstof het verdwijnen van een stof betekende dat deze stof was geadsorbeerd. De getallen in de tabel geven de resterende concentratie weer na de adsorptie. Allereerst bleek uit tabel II dat er bij 40° C geen belangrijke ontleding van organische stoffen had plaats gevonden. Natrium-, kalium- en chloride-ionen bleken zich niet aan koolstof te hechten. De adsorptie van ureum en fosfaat was gering. De adsorptie van calcium en glucose was matig. Urinezuur en kreatinine werden zeer sterk geadsorbeerd.

Ter verduidelijking moet hier gezegd worden dat de adsorptielijnen niet kwantitatief vergelijkbaar zijn, omdat de moleculaire concentraties van de verschillende onderzochte stoffen niet gelijk zijn. Om dit aan te geven is in de grafiek naast de concentratie in mg/100 ml ook de concentratie in mmol/l aangegeven. Bovendien is in figuur 2 het adsorptiepercentage voor de verschillende stoffen weergegeven.

Opgemerkt moet worden dat deze grafiek alleen geldigheid heeft voor deze proefopstelling en niet getransponeerd mag worden op andere hoeveelheden koolstof en andere uitgangconcentraties van de



Koolstof in  
grammen per

20 ml oplossing

C<sup>x</sup>

0 0.25 0.50 0.75 1.00 1.25 1.50 1.75 2.00 2.25 2.50 2.75 3.00 3.25 3.50 3.75 4.00

Resterende concentraties in bovenstaande vloeistof in mmol/l na adsorptie

Natrium	mmol/l	142	142	144	148	144	143	144	144	144	143	143	143	144	144	144	144	142	
Kalium	"	7.95	8.10	8.10	8.05	8.10	8.05	8.10	8.10	8.10	8.15	8.00	7.95	7.90	7.90	8.00	7.95	7.90	
Chloride	"	112	108	107	107	109	109	109	109	108	110	109	110	110	109	110	110	109	
Ureum	"	86.7	82.2	75.3	75.3	73.3	71.3	67.8	65.8	63.2	61.7	59.7	59.0	55.2	54.2	52.7	52.7	50.8	50.2
Kreatinine	"	1.69	1.64	0.58	0.37	0.23	0.15	0.13	0.05	0.04	0.02	0.01	-	-	-	-	-	-	
Urinezuur	"	0.94	0.90	0.27	0.20	0.10	0.07	0.05	0.05	0.04	-	-	-	-	-	-	-	-	
Glucose	"	5.88	5.72	4.44	3.89	3.06	2.78	2.06	1.56	1.28	1.22	1.00	0.89	0.78	0.67	0.67	0.39	0.39	0.28
-----																			
Calcium	"	2.50	2.40	2.25	1.95	1.78	1.65	1.50	1.45	1.35	1.15	1.03	0.93	0.90	0.85	0.85	0.75	0.75	
Fosfaat	"	3.55	3.49	3.35	3.10	2.90	2.84	2.65	2.29	2.19	2.06	2.00	1.74	1.68	1.65	1.58	1.48	1.35	

C<sup>x</sup> Controle oplossing bewaard bij 0° C.

Tabel II

Adsorptie aan koolstof - (Exp.I).

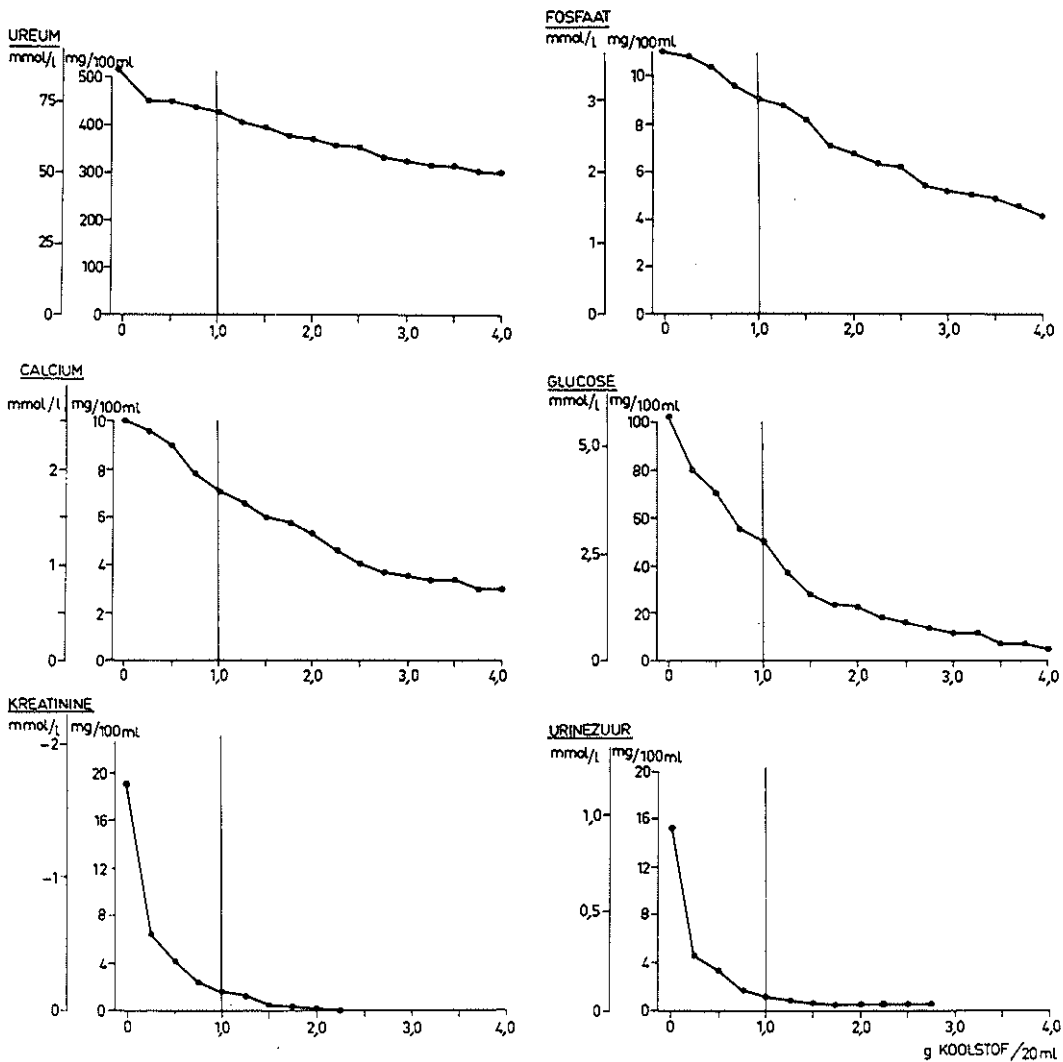


Fig.1. Adsorptie van enige stoffen bij toenemende concentraties koolstof.

verschillende opgeloste stoffen. Dit wordt in het volgende experiment nader toegelicht.

Bij de voorgaande proef werd uitgegaan van min of meer arbitrair gekozen concentraties voor de verschillende te onderzoeken stoffen. Wij wilden nagaan of adsorptie afhankelijk was van de uitgangskonzentraties.

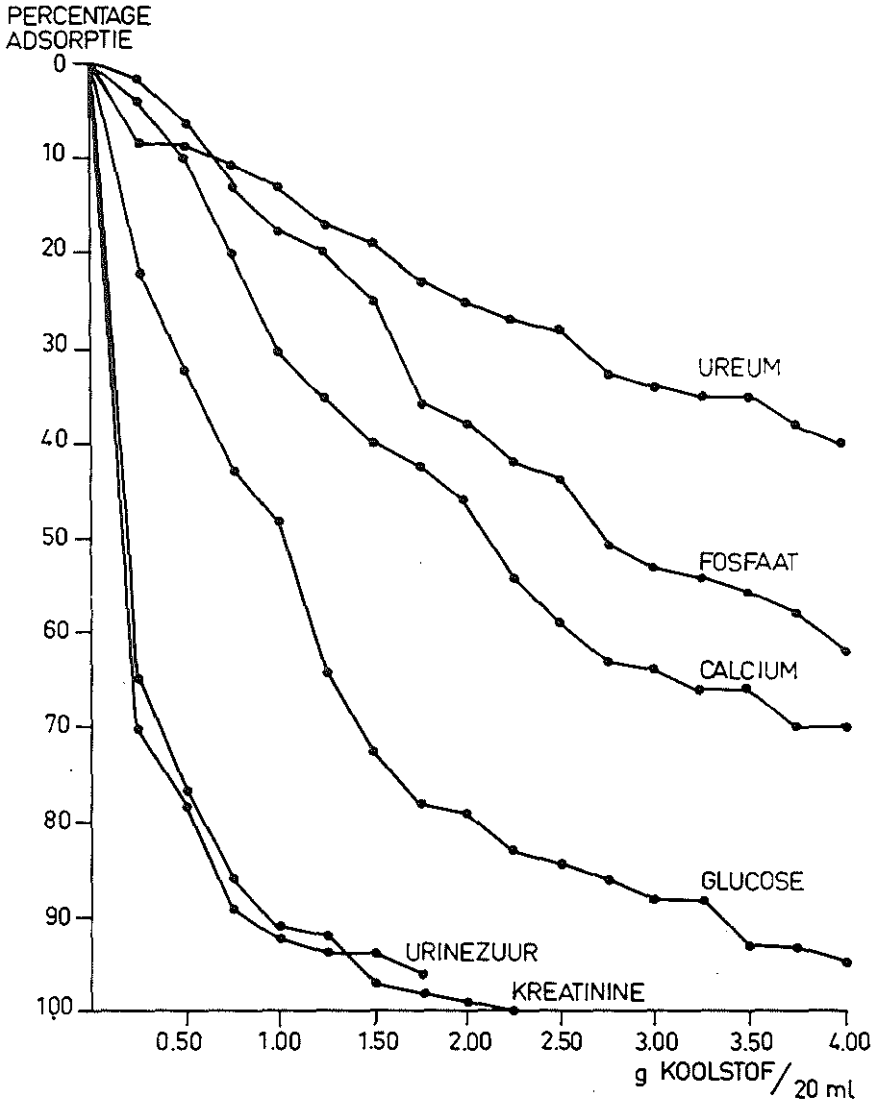


Fig.2. Adsorptiepercentage van diverse stoffen bij stijgende concentraties koolstof.

## Experiment No.II. Kwantitatieve adsorptie in zuivere oplossingen.

*Doel* van dit experiment was, na te gaan of de absolute of relatieve mate van adsorptie verschillend was bij verschillende concentraties, zoals deze in normale en pathologische omstandigheden bij de mens kunnen voorkomen.

### *Uitvoering*

Van alle te onderzoeken stoffen werden oplossingen samengesteld in drie concentraties. Wij kozen min of meer willekeurig:

ureum	in een oplossing van	16,7	,	41,7	en	83,3	mmol/l
							(= resp. 100, 250 en 500 mg/100 ml)
glucose	" "	"	"	5,0	,	12,5	en 25,0 mmol/l
							(= resp. 90, 225 en 450 mg/100 ml)
calcium	" "	"	"	1,75,	2,50	en	3,25 mmol/l
(als chloride)							(= resp. 7, 10 en 13 mg/100 ml)
fosfaat	" "	"	"	1,61,	3,23	en	4,83 mmol/l
(als natriumzout)							(= resp. 5, 10 en 15 mg/100 ml)
kreatinine	" "	"	"	0,44,	0,88	en	1,33 mmol/l
							(= resp. 5, 10 en 15 mg/100 ml)
urinezuur	" "	"	"	0,30,	0,60	en	0,89 mmol/l
(als natriumzout)							(= resp. 5, 10 en 15 mg/100 ml)

Aan 20 ml van de oplossingen van ureum, glucose, calcium en fosfaat werd koolstof toegevoegd in hoeveelheden van respectievelijk 1, 2, 3 en 4 gram terwijl een controlebuis geen koolstof bevatte. De proef werd op dezelfde wijze uitgevoerd, behalve dat nu in een schudmachine constant werd geschud en dat de proef 24 uur werd voortgezet. De proef werd bij kamertemperatuur uitgevoerd, omdat wij (zie later) reeds hadden gevonden dat de adsorptie bij 40°C en 20°C niet significant verschilde.

De veel sterkere adsorptie van kreatinine en urinezuur aan koolstof noopte tot het kiezen van andere mengverhoudingen. Hier mengden wij een volume van 400 ml met respectievelijk 100, 200, 300 en 400 mg korrelkool. Dit kwam overeen met 5, 10, 15 en 20 mg kool per 20 ml oplossing, doch het was duidelijk dat er bij het afwegen van zulke kleine hoeveelheden relatief grote onnauwkeurigheden zouden kunnen insluipen. Ook deze flessen van 400 ml ondergingen dezelfde bewerkingen als boven omschreven.

g koolstof/ 20 ml oplossing	0 1 2 3 4					0 1 2 3 4					0 1 2 3 4				
	Concentraties in bovenstaande mmol/l					adsorptie percentage					absolute adsorptie in mmol				
Ureum mmol/l	87.5	70.3	58.0	49.7	45.5	0	20	34	43	48	0	0.35	0.60	0.75	0.85
	43.3	35.2	28.0	23.5	20.2	0	19	35	46	53	0	0.16	0.30	0.40	0.47
	16.7	14.7	12.0	10.0	8.0	0	12	28	40	52	0	0.04	0.09	0.13	0.17
Glucose mmol/l	25.33	11.39	5.89	3.39	2.22	0	55	77	87	91	0	0.28	0.38	0.44	0.46
	12.39	4.39	2.11	1.50	0.67	0	65	83	88	95	0	0.16	0.21	0.22	0.23
	5.06	1.50	0.67	0.33	0.22	0	70	87	93	96	0	0.07	0.09	0.09	0.10
Calcium mmol/l	3.25	2.23	1.38	0.90	0.70	0	32	58	72	79	0	0.021	0.035	0.048	0.053
	2.50	1.60	1.00	0.63	0.48	0	36	60	75	81	0	0.018	0.030	0.038	0.040
	1.73	0.85	0.53	0.25	0.15	0	51	70	85	91	0	0.018	0.024	0.030	0.033
Fosfaat mmol/l	4.94	3.55	2.90	2.48	2.06	0	28	41	50	58	0	0.028	0.042	0.048	0.058
	3.23	2.26	1.71	1.26	1.03	0	30	47	61	68	0	0.019	0.030	0.039	0.045
	1.65	0.97	0.58	0.39	0.32	0	44	57	78	81	0	0.012	0.021	0.025	0.026
mg koolstof/ 400 ml oplossing	0 100 200 300 400					0 100 200 300 400					(Berekend)				
	0 100 200 300 400					0 100 200 300 400					0 1 2 3 4				
Kreatinine mmol/l	1.24	0.75	0.45	0.24	0.14	0	39	64	81	89	0	1.92	3.17	4.01	4.40
	0.80	0.45	0.25	0.13	0.06	0	44	71	84	92	0	1.40	2.22	2.69	2.95
	0.40	0.18	0.08	0.03	0.02	0	56	80	91	95	0	0.88	1.27	1.46	1.52
Urinezuur mmol/l	0.89	0.50	0.17	(0.04)	-	0	44	81	(96)	-	0	1.54	2.88	(3.38)	
	0.58	0.24	(0.05)	-	-	0	48	(92)	-	-	0	1.36	(2.14)		
	0.33	(0.05)	-	-	-	0	(84)				0	(1.10)			

( ) = onder enig voorbehoud

Tabel III

Kwantitatieve adsorptie van enige stoffen aan koolstof (experiment II)

## Resultaten

De resultaten zijn vermeld in tabel III en grafisch weergegeven in fig.3. De tussen haakjes geplaatste waarden van urinezuur worden onder enig voorbehoud gegeven omdat de bepaling onder 0,06 mmol/l iets aan nauwkeurigheid inboet. In de linker kolommenreeks van tabel III zijn de concentraties van de verschillende stoffen vermeld die in de bovenstaande vloeistof werden aangetroffen aan het einde van de proef.

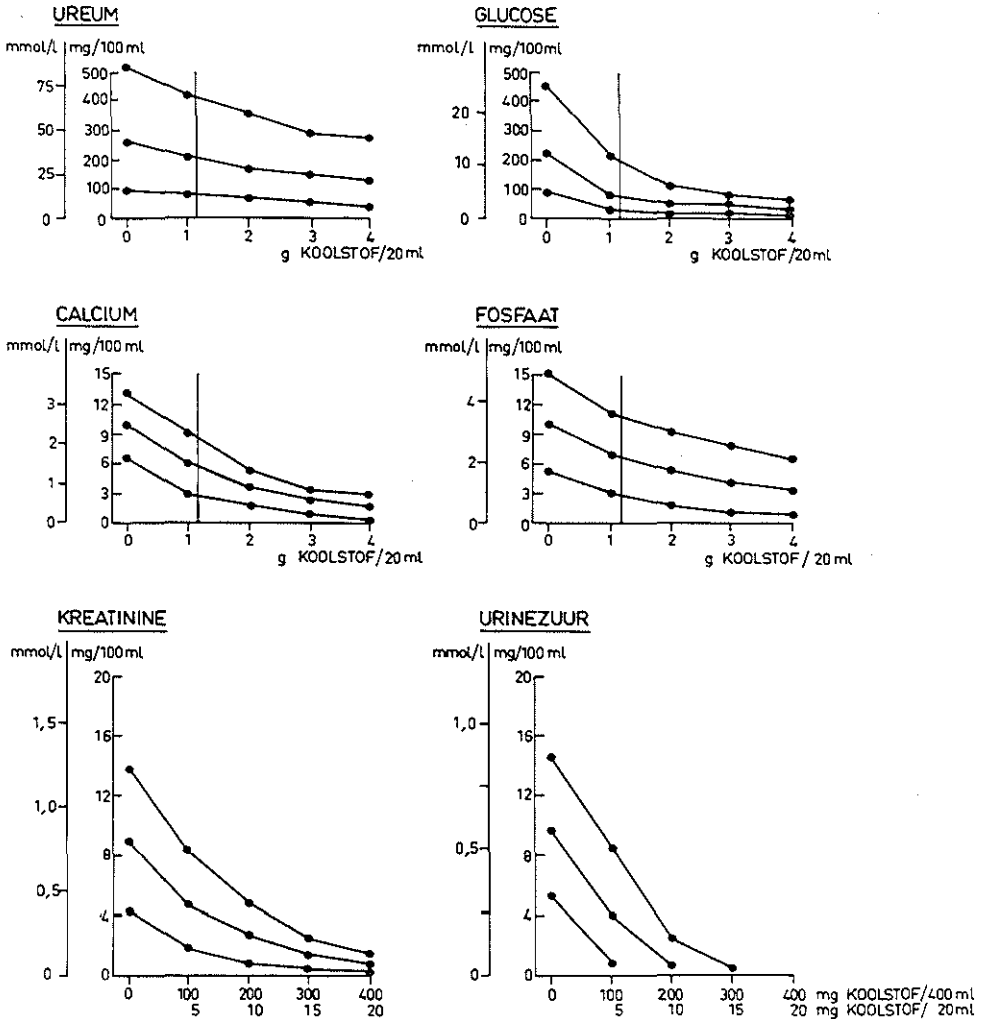


Fig.3. Adsorptielijnen van enige stoffen bij verschillende aanvangsconcentraties en stijgende concentraties koolstof.

In de tweede kolommenreeks wordt het adsorptiepercentage vermeld en in de derde de adsorptie in milligrammen. Het is van belang erop te wijzen dat in grafiek 3 en tabel III ten aanzien van kreatinine en urinezuur andere getalsverhoudingen gelden dan bij de adsorptieproeven van de andere stoffen. Ter verduidelijking van de tabel volgen enige voorbeelden.

Van ureum wordt bij gebruik van 1 gram koolstof 20% geadsorbeerd bij een concentratie van 87,5 mmol/l; in 20 ml vloeistof dus 0,35 mmol. Bij verdubbeling van de hoeveelheid koolstof neemt de adsorptie slechts toe tot 0,60 mmol; in absolute zin is dan 0,60 mmol geadsorbeerd aan 2 gram koolstof — of 0,30 mmol per gram koolstof. Bij toeneming van de hoeveelheid koolstof neemt dus de adsorptie totaal wel toe, maar de toename vermindert verhoudingsgewijs. Dit resulteert in een toename van de totale hoeveelheid geadsorbeerde stof doch in een daling van de geadsorbeerde hoeveelheid per gram gebruikte koolstof. Bij de meeste stoffen stijgt het adsorptiepercentage bij lagere uitgangskoncentratie enigszins, maar ureum lijkt op deze regel een uitzondering te maken. Zo stijgt het adsorptiepercentage van glucose bij gebruik van 1 gram koolstof van 55% tot 70% als de glucoseconcentratie in de 20 ml proefvloeistof daalt van 25 mmol/l tot 5 mmol/l. In absolute zin nam de glucoseadsorptie evenwel af van 0,28 tot 0,07 mmol per gram koolstof.

Bij bestudering van de tabel ten aanzien van kreatinine en urinezuur dient men zich te realiseren dat het hier andere verhoudingen betreft dan bij de in het voorgaande besproken stoffen. Hier zijn immers de hoeveelheden koolstof niet 1, 2, 3 en 4 g per 20 ml oplossing doch 5, 10, 15 en 20 mg (dus 1/200 van de andere hoeveelheden koolstof). De hier weergegeven adsorptiepercentages liggen in dezelfde orde van grootte als bij de andere stoffen, hetgeen dus betekent dat de adsorptie van urinezuur en kreatinine een factor 200 maal zo groot is als van de andere stoffen. De hoeveelheid kreatinine en urinezuur die aan 1 g koolstof geadsorbeerd zou kunnen worden konden wij dan ook alleen uit een berekening afleiden. Afhankelijk van de uitgangskoncentratie varieert in onze opstelling de adsorptie dus van 0,88 tot 1,92 mmol kreatinine per g koolstof, en van 1,10 tot 1,54 mmol urinezuur per g koolstof (waarbij het eerste getal om reeds vermelde redenen onder enig voorbehoud gegeven wordt).

Samenvattend kan men dus stellen dat de adsorptie aan koolstof een fenomeen is dat afhankelijk is van de hoeveelheid koolstof en van

de concentratie en de aard van de te adsorberen stof. Bij hogere concentratie daalt het adsorptiepercentage per gewichtseenheid koolstof, doch in absolute zin stijgt de geadsorbeerde kwantiteit. Bij gebruik van meer koolstof stijgt zowel het totale percentage geadsorbeerde stof als ook de totale kwantiteit, doch deze stijging is minder dan uit de toename van de hoeveelheid koolstof te verwachten was.

### Par. 3. INVLOED VAN TEMPERATUUR EN TIJDSDUUR OP ADSORPTIE

Men zou een groot aantal variabelen kunnen invoeren in de adsorptie-experimenten. Wij bepaalden ons in hoofdzaak tot omstandigheden die voor onze verdere experimenten van praktische betekenis waren.

Daarom beperkten wij ons onderzoek tot:

1. De mate van adsorptie bij twee – voor onze proeven belangrijke – *temperaturen*.
2. De *tijdsduur* van de adsorptie.

Ad 1. In de literatuur (Kruyt, 1965) wordt aangegeven dat betrekkelijk geringe temperatuursverschillen vrijwel geen invloed hebben op de snelheid en de mate van adsorptie. Voor ons waren slechts twee temperaturen van betekenis namelijk kamertemperatuur en 40°C. Wij wilden namelijk onze mengproeven in vitro bij kamertemperatuur uitvoeren terwijl de dialyses in vitro bij 40°C plaatsvonden

Ter bevestiging voerden wij enkele experimenten uit.

#### Experiment No.III. Temperatuursinvloed op ureum- en kreatinine-adsorptie.

Ten einde na te gaan of de temperatuur enige invloed had op de snelheid en mate van adsorptie verrichtten wij mengproeven in vitro bij 20° en 40°C. Wij onderzochten de adsorptie van ureum en kreatinine als vertegenwoordigers van matig en goed adsorbeerbare stoffen.

a) 400 ml van een ureumoplossing van 83,3 mmol/l werd continu geschud met 80 g koolstof gedurende 2 uur bij kamertemperatuur, en een identieke proef vond plaats bij 40°C. Na ¼, ½, ¾, 1 en 2 uur werd het bovenstaande geanalyseerd op het resterende ureumgehalte, terwijl ook van een monster van de originele oplossing het ureumgehalte werd bepaald.



Concentratie in de bovenstaande vloeistof

Adsorptie tijd

in uren

0      ¼      ½      1      2

Ureum mmol/l	20°	83.5	42.7	42.0	42.0	41.2
	40°	83.5	49.5	48.7	48.7	48.3

Tabel IV

Ureumadsorptie bij 20° C en 40° C (80 g koolstof  
per 400 ml oplossing)

*Resultaat*

Uit tabel IV blijkt dat de adsorptie na ¼ uur is voltooid, en dat de kwantitatieve adsorptie bij 20° ongeveer 15% groter was dan bij 40°.

b) 400 ml van een kreatinineoplossing van 1,77 mmol/l werd bij 20°C continu geschud met 5 g koolstof en de resultaten werden vergeleken met dezelfde proef uitgevoerd bij 40°C. Deze proef werd 24 uur voortgezet.

*Resultaat*

Uit tabel V is te zien dat hier de adsorptie nog minder werd beïnvloed door het verschil in temperatuur. Wel bleek dat de adsorptie van deze hoeveelheid kreatinine aan de koolstof in 15 minuten vrijwel was voltooid (90% was dan geadsorbeerd) doch in de volgende uren werd ook de resterende 10% nog aan de koolstof gebonden.

Adsorptie tijd in uren		Concentratie in bovenstaande vloeistof							
		0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	8	24
Kreatinine mmol/l	20°	1.86	0.18	0.10	0.07	0.05	0.03	0.02	0
	40°	1.86	0.20	0.11	0.08	0.04	0.02	0	0

Tabel V

Kreatinineadsorptie bij 20° C en 40° C (5 g koolstof per 400 ml oplossing)

### Conclusie

Men kan zeggen dat de adsorptie van ureum en kreatinine slechts weinig beïnvloed werd door temperatuurverschillen tussen 20 en 40°C. Dit is de reden dat alle andere mengproeven in vitro (inclusief het reeds besproken experiment no.II) bij kamertemperatuur zijn uitgevoerd. Wij hebben aangenomen dat de mate van adsorptie van de andere stoffen die wij in ons onderzoek betrokken evenmin in belangrijke mate door dit temperatuurverschil zou worden beïnvloed, doch dit hebben wij niet verder onderzocht.

Ad 2. De tijdsduur van de menging bleek wel van invloed te zijn op de mate van adsorptie. Bij onze experimenten bleek dit een zeer wisselende factor; bij sommige stoffen was de adsorptie snel voltooid; bij andere verliep de adsorptie veel langzamer.

Experiment No.IV. Tijdsinvloed op glucose-, ureum- en kreatinine-adsorptie.

a) 400 ml van een glucoseoplossing van 13,33 mmol/l werd continu geschud met 5 g koolstof en na  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4 en 6 uur werd het bovenstaande geanalyseerd.

### Resultaat

Uit tabel VI blijkt dat de adsorptie na 1 uur was voltooid. Er trad

		Concentratie in de bovenstaande vloeistof						
Adsorptie tijd								
in uren		0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
Glucose		13.67	11.00	10.44	9.89	9.78	9.56	9.67
mmol/l								

Tabel VI

Glucoseadsorptie (5 g koolstof per 400 ml oplossing)

geen verandering van betekenis meer op in de concentratie van glucose in het bovenstaande.

b) 400 ml van een ureumoplossing van 83,3 mmol/l werd continu geschud met 80 g koolstof en het bovenstaande werd geanalyseerd na  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2 en 4 uur.

#### Resultaat

Het bleek ook hier dat de adsorptie na  $\frac{1}{4}$  tot  $\frac{1}{2}$  uur voltooid was, getuige het na die tijd vrijwel constant blijven van het ureumgehalte in het bovenstaande (tabel VII).

		Concentratie in de bovenstaande vloeistof					
Adsorptie tijd							
in uren		0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4
Ureum		83.5	42.7	42.0	42.0	41.2	40.7
mmol/l							

Tabel VII

#### Ureumadsorptie (80 g koolstof per 400 ml oplossing)

c) 400 ml van een kreatinineoplossing van 1,77 mmol/l werd continu geschud met 1 g koolstof gedurende 24 uur. Een identieke proef vond plaats met 5 g koolstof in het mengsel. Ook hier werden op verschillende tijdstippen monsters van het bovenstaande geanalyseerd.

#### Resultaat

Uit tabel VIII blijkt dat bij gebruik van een relatief grote hoeveelheid koolstof de adsorptie in  $\frac{1}{4}$  uur vrijwel is voltooid (90% geadsorbeerd) doch dat de adsorptie in trager tempo voortgaat en alle kreatinine na 24 uur aan de kool is gebonden. Bij gebruik van minder koolstof is na  $\frac{1}{4}$  uur pas 60% geadsorbeerd, doch in relatief traag tempo gaat de adsorptie voort en na 24 uur is toch 96% geadsorbeerd. Zelfs

Adsorptie tijd in uren	Concentratie in bovenstaande vloeistof							
	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	8	24
1 g koolstof mmol/l per 400 ml	1.77	1.14	0.86	0.65	0.55	0.48	0.40	0.08
5 g koolstof mmol/l per 400 ml	1.86	0.18	0.10	0.07	0.05	0.03	0.02	0

Tabel VIII

Kreatinineadsorptie

tussen 8 en 24 uur is nog een duidelijke voortgang van adsorptie aantoonbaar.

### *Conclusie*

Wij nemen aan dat in het begin van het adsorptieproces de vloeistof binnen in de koolkorrel snel van kreatinine is ontdaan. Het adsorberend vermogen is hiermee nog niet uitgeput. Het transport van kreatinine uit de oplossing naar het centrum van deze korrel kan niet door snelle menging plaatsvinden doch slechts door een traag verlopend diffusieproces.

Als een grote overmaat korrelkool aanwezig is in verhouding tot de te adsorberen stof behoeft van de adsorberende eigenschap van de koolstof binnen in de korrel minder of geen gebruik gemaakt te worden en is de adsorptie dus in veel mindere mate van diffusie afhankelijk. Waarschijnlijk zal dit verschijnsel zich bij zeer fijn verdeelde (poeder) koolstof minder duidelijk voordoen doch om reeds eerder genoemde redenen moesten wij van deze grote korrelkoolsoort gebruik maken.

Merkwaardigerwijs blijkt dit fenomeen niet duidelijk bij de adsorptie van ureum en glucose. Mogelijk is dit te verklaren met het geringe aantal adsorptieplaatsen ten opzichte van de grote overmaat aan te adsorberen stof waardoor het relatief geringe aantal adsorptieplaatsen al spoedig geheel is bezet. Deze theorie zou nog verder te exploreren zijn door andere mengverhoudingen te kiezen, doch deze mengverhoudingen stonden in geen enkele relatie tot onze toekomstige experimenten met dialyses in vitro, en zijn daarom achterwege gebleven.

## **Par. 4. VERDRINGINGS- EN COMPETITIEVERSCHIJNSELEN BIJ ADSORPTIE AAN KOOLSTOF**

In de litteratuur (Kruyt 1965) wordt opgegeven dat bij adsorptie *verdringing* kan optreden. Kool, die verzadigd is met stof A kan na behandeling met een oplossing van stof B soms weer een hoeveelheid van stof A afstaan. Bij onze onderzoekingen naar de onderlinge verdringing van de diverse stoffen van hun adsorptieplaatsen is in de praktijk alleen de verdringing van glucose door ureum of omgekeerd van betekenis. In de dialysator is immers een zodanige overmaat koolstof aanwezig om het urinezuur en kreatinine te binden dat een

belangrijke verdringing van een van de laatstgenoemde stoffen door ureum of glucose niet aannemelijk is.

Allereerst werd nagegaan of bij de relatief grote hoeveelheid koolstof de adsorptie van ureum vermindert door het mede in oplossing zijn van een equimoleculaire hoeveelheid glucose en omgekeerd.

#### Experiment No.V. Competitie tussen ureum en glucose

400 ml van een ureumoplossing van 16,7 mmol/l werd geschud met 80 g koolstof gedurende 24 uur bij 20°C. Een identieke bewerking onderging een glucoseoplossing van 16,67 mmol/l en een mengsel van beide stoffen in dezelfde concentratie.

#### *Resultaat*

Het was duidelijk (tabel IXa) dat de glucoseadsorptie niet of tenauwernood door de ureumadsorptie werd gehinderd, en dit gold omgekeerd voor de ureumadsorptie. De dalingen van de concentraties waren in de zuivere oplossingen immers vrijwel gelijk aan die in het mengsel.

Vervolgens werd nagegaan of deze regel ook gold bij een veel geringer aantal adsorptieplaatsen.

#### Experiment No.VI. Competitie tussen ureum en glucose.

Dezelfde oplossingen als in het vorig experiment beschreven werden nu niet met 80, doch met 20 respectievelijk 5 g koolstof geschud.

#### *Resultaten*

Uit tabel IXb en c blijkt dat in de gegeven experimentele opstelling ook bij een geringer aantal adsorptieplaatsen de adsorptie van ureum die van glucose niet beïnvloedde en omgekeerd.

Tot zover werd eigenlijk het principe van de competitie en niet de verdringing bestudeerd. Thans diende te worden nagegaan of een reeds geadsorbeerde stof van de koolstof verdrongen kon worden door adsorptie van een andere stof.

Adsorptie tijd in uren	Concentratie in bovenstaande vloeistof voor en na adsorptie					
	ureum oplossing		glucose oplossing		ureum/glucose mengsel	
	0	24	0	24	0	24
a) ureum 80 g koolstof per 400 ml oplossing	17.7	8.3	-	-	17.7	8.5
glucose " " "	-	-	17.39	1.89	16.11	1.89
b) ureum 20 g koolstof per 400 ml oplossing	17.3	13.7	-	-	17.3	13.7
glucose " " "	-	-	15.83	5.56	15.94	6.06
c) ureum 5 g koolstof per 400 ml oplossing	17.3	16.2	-	-	17.3	16.7
glucose " " "	-	-	15.83	11.72	15.94	11.72

Tabel IX

Adsorptie van ureum en glucose afzonderlijk en gezamenlijk met verschillende hoeveelheden koolstof



Experiment No.VII. Verdringing van ureum door glucose

400 ml van een ureumoplossing van 5,0 mmol/l werd gedurende 8 uur gemengd met 10 g koolstof. Na 8 uur werd een 5-voudige overmaat (25 mmol/l) glucose in poedervorm toegevoegd. Na een mengperiode van nogmaals 16 uur werd het bovenstaande geanalyseerd.

*Resultaat*

Uit tabel X blijkt dat het ureumgehalte van 5,8 daalde tot 5,0 mmol/l doch dat de toegevoegde glucose dit geadsorbeerde ureum niet van de koolstof verdrong, terwijl toch een aanzienlijke adsorptie van glucose optrad. De adsorptie van glucose is kwantitatief vrijwel gelijk aan de op grond van het experiment no.I te verwachten adsorptie. Ureum heeft de adsorptie van glucose dus niet geblokkeerd en glucose heeft niet of nauwelijks ureum van de koolstof losgemaakt.

Adsorptie tijd in uren	10 g koolstof per 400 ml oplossing		
	0	8	24
Ureum mmol/l	5.8	5.0	5.2
Glucose mmol/l		(25.00)	14.56

Concentratie der opgeloste stoffen

( ) berekend

Tabel X

Adsorptie van glucose na voorafgaande  
ureumadsorptie

Hoewel wij hiermee de adsorptiefenomenen die direkt van betekenis waren voor onze toekomstige dialyses in vitro wel voldoende hadden bestudeerd, hebben wij toch nog enige experimenten verricht om het verschijnsel van adsorptie van stoffen aan koolstof nader te analyseren. Deze experimenten hebben weinig betekenis voor onze latere proeven omdat de gebruikte hoeveelheden koolstof en de gebruikte concentraties van de te onderzoeken stoffen nimmer bij dialyse zouden voorkomen.

In de eerste plaats wilden wij nagaan of goed te adsorberen stoffen in staat waren minder goed adsorbeerbare te verdrijven van hun adsorptieplaatsen.

#### **Experiment No.VIII. Verdringing van glucose door kreatinine**

Aan 400 ml van een glucoseoplossing van 13,33 mmol/l werd na 4 uur schudden met 5 g koolstof zoveel kreatinine in poedervorm toegevoegd, dat een eindconcentratie van 1,77 mmol/l zou ontstaan. Na deze toevoeging werd de menging voortgezet gedurende 4 uur en op verschillende tijdstippen analyses verricht van het bovenstaande.

#### *Resultaat*

Uit tabel XI blijkt duidelijk dat de adsorptie van glucose na 4 uur was voltooid en dat na toevoeging van de kreatinine geen glucose vrijkwam. De kreatinineadsorptie volgde het normale patroon dat slechts weinig trager was dan het adsorptieverloop in experiment III, waarbij dezelfde hoeveelheid kreatinine en koolstof werd gebruikt zonder dat tevoren glucoseadsorptie plaatsvond.

Een geringe onderlinge beïnvloeding van de adsorptie van glucose en kreatinine bij gebruik van zeer grote hoeveelheden kreatinine per g koolstof was ook aantoonbaar in het volgende experiment.

#### **Experiment No.IX. Verdringing van kreatinine door glucose.**

400 ml van een oplossing van 1,77 mmol/l kreatinine werd wederom geschud met 5 g koolstof. De menging werd zolang voortgezet tot alle kreatinine was geadsorbeerd. Daarna werd glucose toegevoegd in poedervorm zodat een concentratie van 13,33 mmol/l zou worden bereikt. Hierop werd de menging nog 4 uur voortgezet.

## Concentratie in de bovenstaande vloeistof

Adsorptie tijd  
in uren

	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	$4\frac{1}{2}$	$4\frac{1}{2}$	5	6	8
Glucose mmol/l	13.67	11.00	10.44	9.89	9.87	9.56	9.89	9.89	9.78	9.67	9.78
Kreatinine mmol/l						(1.77)	0.21	0.15	0.11	0.09	0.07

Tabel XI

( ) = berekende waarde

Adsorptie van kreatinine na voorafgaande glucoseadsorptie  
(5 g koolstof per 400 ml oplossing)

Adsorptie tijd in uren	Concentratie in de bovenstaande vloeistof											
	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	8	$8\frac{1}{4}$	$8\frac{1}{2}$	9	10	12
Kreatinine mmol/l	1.86	0.20	0.11	0.08	0.05	0.02	0	0	0	0	0	0
Glucose mmol/l							(13.33)	10.67	11.28	11.89	11.28	11.28

Tabel XII

( ) = berekende waarde

Adsorptie van glucose na voorafgaande kreatinineadsorptie  
(5 g koolstof per 400 ml oplossing)

### Resultaat

Uit tabel XII blijkt dat er na toevoeging van de glucose geen kreatinine vrijkwam doch dat de adsorptie van glucose wel voortgang vond, zij het in mindere mate dan uit het voorgaande experiment mocht worden verwacht. Er zou dus kunnen worden gesteld dat de glucoseadsorptie in geringe mate werd gehinderd door het reeds geadsorbeerde kreatinine, doch dat de overmaat glucose niet in staat was het reeds geadsorbeerde kreatinine van de adsorptieplaatsen te verdringen. Men kan stellen dat kreatinine waarschijnlijk de adsorptie van glucose enigermate hindert.

Dit kon ook nog waarschijnlijk worden gemaakt met een proef waarbij glucose en kreatinine in equimoleculaire hoeveelheden met elkaar in competitie traden om een zeer gering aantal adsorptieplaatsen.

### Experiment No.X. Competitie tussen kreatinine en glucose.

400 ml van een oplossing die equimoleculaire hoeveelheden kreatinine en glucose bevatte werd gedurende 24 uur geschud met één gram koolstof. De kreatinineconcentratie bedroeg evenals die van glucose 5 mmol/l.

### Resultaat

Uit tabel XIII blijkt dat er thans geheel geen adsorptie van glucose

(1 g koolstof per 400 ml oplossing)

	kreatinine - glucose		
	0	8	24
Kreatinine	4.76	1.73	0.86
Glucose	5.00	-	5.06

Concentratie der opgeloste stoffen

Tabel XIII

Competitie tussen glucose en kreatinine  
bij gelijktijdige adsorptie

plaats vond. Uit vorige onderzoeken bleek dat tenminste een daling van 20% van de oorspronkelijke glucoseconcentratie zou moeten optreden, doch kennelijk heeft de zeer grote hoeveelheid kreatinine dit voorkomen. Met meer experimenten met wisselende hoeveelheden koolstof en kreatinine zou men dit verschijnsel nog verder kunnen exploreren, doch wegens ontbreken van praktische consequenties zagen wij hiervan af.

Deze blokkadeproeven zouden voor ureum zeer moeilijk uitvoerbaar zijn, omdat de ureumadsorptie kwantitatief zo gering is dat veel koolstof noodzakelijk zou zijn om duidelijke dalingen van de ureumspiegels te verkrijgen. Een blokkade van de ureumadsorptie aan deze grote hoeveelheden koolstof door kreatinine zou enorme hoeveelheden kreatinine vergen. Ook deze proeven zouden te ver voeren buiten de sfeer der praktische toepassingen. Daarom werd hiervan afgezien.

Tenslotte werd een proef verricht om de onderlinge beïnvloedbaarheid van de adsorptie van twee goed te adsorberen stoffen na te gaan. Wij wilden nu namelijk de competitie nagaan van equimoleculaire hoeveelheden van urinezuur en kreatinine ten aanzien van een relatief gering aantal adsorptieplaatsen.

#### Experiment No.XI. Competitie tussen urinezuur en kreatinine.

400 ml van een oplossing van urinezuur van 1 mmol/l en 400 ml van een oplossing kreatinine van eveneens 1 mmol/l en 400 ml van een oplossing waarin beide stoffen voorkwamen in dezelfde concentratie werden geschud met 100 mg koolstof gedurende 24 uur.

#### *Resultaat*

Uit tabel XIV blijkt dat in de zuivere oplossingen bij een beperkt aantal adsorptieplaatsen de adsorptie nauwelijks beter verloopt dan in het mengsel.

Samenvattend moet men dus concluderen dat er wellicht enige competitie bestaat tussen kreatinine en urinezuur als zij geadsorbeerd worden aan een kleine hoeveelheid koolstof, doch dat de adsorptie van de ene stof door gelijktijdige adsorptie van de andere stof niet in die mate wordt geblokkeerd dat de adsorptie van de tweede stof in belangrijke mate achter blijft bij de op grond van andere experimen-

Adsorptie tijd in uren	urinezuuroplossing		kreatinineoplossing		mengsel	
	Concentraties in bovenstaande vloeistof vóór en na adsorptie					
	0	24	0	24	0	24
Urinezuur	0.83	0.42	-	-	0.95	0.65
Kreatinine	-	-	1.01	0.58	1.02	0.64

Tabel XIV

Adsorptie van urinezuur en kreatinine afzonderlijk en gelijktijdig  
(100 mg koolstof per 400 ml oplossing)

ten te verwachten adsorptie. Wel dient hier nogmaals te worden opgemerkt dat deze experimenten in vitro weinig praktische betekenis hebben omdat noch de concentraties der onderzochte stoffen noch de hoeveelheid koolstof per volume oplossing overeenkomen met de verhoudingen in de dialysator die wij wensten te bestuderen. In de dialysator komen drie reeksen experimenten ter sprake waarin de verhouding gewicht koolstof : gewicht dialysaat respectievelijk 2,8 : 60, 2,8 : 20 en wederom 2,8 : 20 bedragen ofwel ongeveer 1 : 20 (bij gebruik van 60 liter dialysaat en 2,8 kg kool) en ongeveer 1 : 7 (als 20 liter dialysaat gebruikt wordt). Bij de laatste reeks experimenten is de verhouding 280 g kool op 2 l dialysaat dus weer bij benadering 1 : 7. Om de competitie van urinezuur en kreatinine aan te tonen zou dus per 400 ml oplossing 60 of 20 g koolstof nodig zijn in plaats van de gebruikte 100 mg en dit betekent een zo grote overmaat aan adsorptieplaatsen voor deze beide stoffen dat competitie niet aan te tonen zou zijn. Wij mogen dus aannemen dat bij de door ons in de dialyses in vitro geen competitie tussen kreatinine en urinezuur optreedt, terwijl voor alle andere stoffen dit ook niet van betekenis kan zijn.

In het algemeen kan men dus zeggen dat bij de adsorptie van de in onze proeven voorkomende stoffen onderling geen belangrijke competitie zal optreden als de hoeveelheid koolstof zo groot is als in de dialysator door Twiss beschreven.

## Par. 5. VRIJKOMENDE STOFFEN UIT KOOLSTOF

Tenslotte restte nog de vraag of koolstof aan het dialysaat stoffen afstond die de dialysemembraan zouden kunnen passeren, of dat in ruil voor de geadsorbeerde stoffen andere stoffen werden uitgewisseld.

**Experiment No.XII.** Afgifte van stoffen door koolstof aan gedemineeraliseerd water.

400 ml gedemineeraliseerd water werd 24 uur geschud met 20 g koolstof. Daarna werd het bovenstaande geanalyseerd en met de oorspronkelijke vloeistof vergeleken ten aanzien van natrium, kalium, calcium, fosfaat en sulfaat.



### *Resultaat*

Natrium en kalium waren na deze menging niet aantoonbaar in de bovenstaande vloeistof. Ook calcium, chloride, fosfaat en sulfaat kwamen niet in meetbare hoeveelheden vrij.

Daarna werd nagegaan hoe de koolstof zich gedroeg in dialysaat van normale samenstelling.

### **Experiment No.XIII.** Afgifte van stoffen door koolstof aan dialysaat

400 ml van een oplossing van natriumchloride (100 mmol/l) en natriumacetaat (35 mmol/l) werd geschud met respectievelijk 20 en 80 g koolstof gedurende 24 uur. Het bovenstaande werd daarna geanalyseerd op natrium, kalium, chloride, calcium, fosfaat en sulfaat.

### *Resultaat*

De natriumconcentratie bleek constant te blijven evenals de chlorideconcentratie. Ook de kaliumconcentraties ondergingen geen verandering; calcium en fosfaat waren niet aantoonbaar. Tot onze verrassing verscheen er echter wel sulfaat. Bij gebruik van 20 gram koolstof per 400 ml oplossing bleek de sulfaatconcentratie 2,19 mmol/l, en bij 80 gram koolstof per 400 ml oplossing 8,96 mmol/l te bedragen. Het is dus te verwachten dat sulfaat vrij zal komen bij gebruik van koolstof in dialysaat dat natriumchloride en natriumacetaat bevat in de hier genoemde concentratie (tabel XV).

Het feit dat sulfaat wel aantoonbaar werd bij schudden met een electrolytenoplossing en niet bij het schudden met gedemineraliseerd

	sulfaat conc. na 24 uur
20 g koolstof per 400 ml oplossing	2.19 mmol/l
80 g koolstof per 400 ml oplossing	8.96 mmol/l

Tabel XV

Vrijkomen van sulfaat uit koolstof

water doet het vermoeden rijzen dat hier sprake is van ionenuitwisseling.

Gezien het constant blijven van de chlorideconcentratie moet men aannemen dat uitwisseling van sulfaat tegen acetaat plaats vindt. Een nauwgezette acetaatbepaling, die een daling van enkele millimolen in een oplossing kon aantonen is ons niet gelukt.

Omdat, zoals later zal blijken, ook om andere redenen gebruik van koolstof in dialysaat bij uremische patienten ongewenst is, hebben wij van verdere experimenten ten aanzien van dit vrijkomen van sulfaationen afgezien.

## Par. 6. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk werden enige eigenschappen van de door ons gebruikte koolstof onderzocht ten aanzien van samenstellende delen van dialysaat en enige substanties uit uremisch plasmawater. Allereerst bleek bij mengproeven dat natrium, kalium en chloride niet aan koolstof werden geadsorbeerd. De adsorptie van andere stoffen varieerde sterk. In vergelijkbare omstandigheden werd b.v. 5% van het fosfaat, 8% van het ureum, 10% van het calcium, 32% van het glucose, 78% van het kreatinine en 80% van het urinezuur uit een oplossing geadsorbeerd.

De invloed van temperatuursvariaties tussen 20° en 40°C op de adsorptie bedroeg voor ureum ongeveer 15%, voor kreatinine 10%. De adsorptie was iets beter bij lagere temperatuur.

De tijdsduur van adsorptie was van betekenis — vooral voor goed adsorbeerbare stoffen en een relatief geringe hoeveelheid koolstof. Bij een relatief geringe hoeveelheid koolstof kon zelfs tussen het 8e en 24e uur nog een — zij het trage — voortgang van adsorptie worden aangetoond.

Verdringing en competitie van stoffen die wij in ons onderzoek betrokken konden wij niet aantonen — althans niet bij de kwantitatieve verhoudingen van te adsorberen stof en koolstof zoals die zich bij de hemodialyse zouden voordoen.

Tenslotte bleek koolstof sulfaat af te staan als de koolstof met dialysaat werd gemengd. De concentratie sulfaat die hierbij vrijkwam deed vermoeden dat een sulfaatconcentratie in het dialysaat zou ontstaan die de fysiologische sulfaatconcentratie in bloed zelfs bij uremische patienten zou overtreffen.

## HOOFDSTUK III

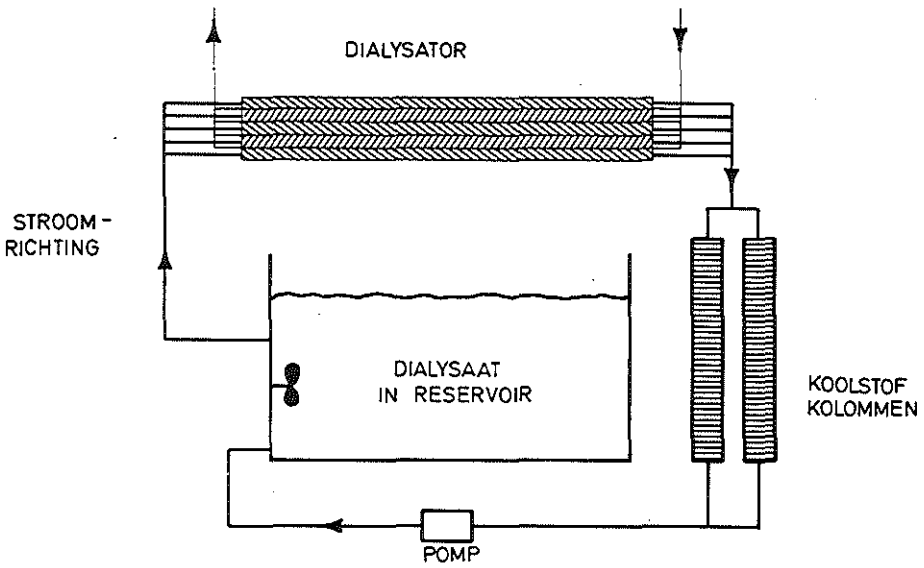
### DIALYSEPROEVEN IN VITRO EN DE BETEKENIS VAN KOOLSTOFADSORPTIE IN HET DIALYSAAT

#### Par. 1. BESCHRIJVING VAN DE DIALYSATOR EN DIALYSE METHODIEK

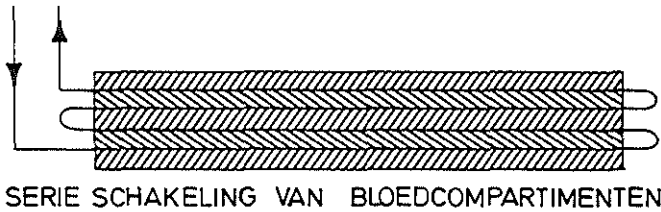
Wij maakten gebruik van een plaatdialysator met 5 rubberlagen, zoals beschreven door Twiss (1965). Tussen deze vijf lagen bevonden zich dus vier compartimenten. Het dialyserend oppervlak bedroeg  $38,5 \times 29,5 \text{ cm}^2$  per membraan. Daar de vier bloedcompartimenten door 8 lagen werden begrensd, was het totale oppervlak waarover dialyse plaatsvond  $8 \times 38,5 \times 29,5 = 9100 \text{ cm}^2$ .

Als dialysemembraan werd cuprophaan P.T. 150 M gebruikt, een type cellofaanmembraan, dat door bijzondere fabricagetechniek dunner is dan de gebruikelijke cellofaan waardoor de dialyse effectiever verloopt.

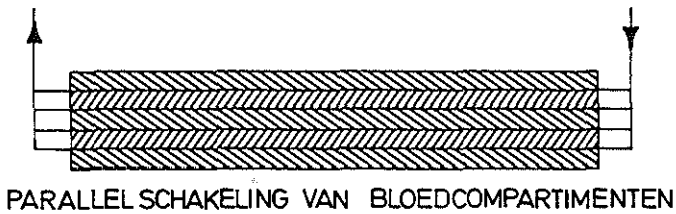
Het dialysaat werd door een centrifugaalpomp uit het dialysaatreservoir opgepompt, en via een stroomsnelheidsmeter en de eigenlijke dialysator over twee parallel geplaatste koolstofkolommen geleid. Deze koolstofkolommen bevatten tesamen 2800 g van de in hoofdstuk I beschreven koolstof (fig.4a). Als de dialysator in bedrijf was, was de koolstof geheel bedekt met dialysaat en bevatten de kolommen naast de koolstof nog ongeveer 4300 ml dialysaat. Door middel van een glaswolfilter werd passage van de koolstof naar het dialysaatreservoir verhinderd. De stroomsnelheid was te reguleren met een regelklem. Het dialysaatreservoir werd door een thermostaat op een temperatuur van  $39^{\circ}\text{C}$  gefixeerd.



DIALYSATOR VOLGENS KIIL - MODIFICATIE TWISS.



SERIE SCHAKELING VAN BLOEDCOMPARTIMENTEN



PARALLEL SCHAKELING VAN BLOEDCOMPARTIMENTEN

Fig.4a. Dialysator volgens Kiil - Modificatie Twiss.

b. Schema van serie- en parallelschakeling van de bloedcompartimenten.

De te dialyseren vloeistof — die wij als het geen bloed was, verder met pseudobloed zullen aanduiden — werd met een rollerpomp met een constante snelheid door de dialysator gevoerd. Bij oriënterende proeven bleek helaas dat de hoeveelheid pseudobloed die per tijdseenheid door elk van de compartimenten stroomde onderling vrij sterk verschilde indien de compartimenten parallel doorstroomd werden, zoals gebruikelijk is. Dit varieerde in één geval van 14 tot 59 ml per minuut, in een ander experiment van 16 tot 54 ml per minuut. Daarom werden de dialyseproeven in waterige oplossingen steeds uitgevoerd met de bloedcompartimenten in serie geschakeld (fig.4b). Weliswaar ging hiermee een deel van de efficiency van de dialysator verloren omdat het pseudobloed in twee van de vier compartimenten niet in tegenstroom met het dialysaat stroomde, doch de stroomsnelheid was in alle compartimenten gelijk en de proeven waren op dit punt in ieder geval onderling vergelijkbaar.

Indien visceuze vloeistoffen (zoals bloed) werden gedialyseerd moesten wij toch overgaan tot parallel schakeling van de bloedcompartimenten, omdat de inwendige weerstand te hoog werd waardoor de druk in de bloedcompartimenten tot ontoelaatbare hoogten steeg (170 mm kwik) en membraanscheuren herhaaldelijk voorkwamen.

Dialysaat en pseudobloed werden zonodig steeds tot een pH van 7,4 gecorrigeerd. De dialyse vond plaats bij een constante temperatuur van dialysaat en pseudobloed van 39°C. De stroomsnelheid van het dialysaat werd door een regelklem in alle experimenten gefixeerd op 750 ml/min., die van het pseudobloed op 180-200 ml/min. Tijdens de dialyse werd water uitgeperst van het pseudobloed naar het dialysaat. Deze ultrafiltratie werd steeds gemeten aan het einde van iedere proef en alle berekeningen zijn gecorrigeerd voor deze volumeveranderingen, waarvan wij aannamen dat de variaties per tijdseenheid steeds gelijk waren. Deze volumeveranderingen varieerden per experiment van 250 - 400 ml per uur als de bloedcompartimenten in serie geschakeld waren. Hier dient te worden opgemerkt dat pseudobloedreservoir en dialysaatreservoir afgedekt waren om volumeverlies door verdamping te voorkomen.

Bij proeven waarbij de dialysator werd gebruikt *zonder* koolstofadsorptie werd steeds de kwantitatieve verdeling van een stof in dialysaat en pseudobloed verkregen door de daarin gemeten concentraties te vermenigvuldigen met de volumina van pseudobloed en dialysaat op dat bepaalde moment. Indien *wél* koolstof aan het dialysaat

was toegevoegd, werd de adsorptie berekend uit het verschil van de oorspronkelijk aanwezige hoeveelheid, verminderd met de hoeveelheden die in pseudobloed en dialysaat werden aangetoond. Wij moesten tot deze indirecte methode van berekenen overgaan omdat bij herhaling bleek dat van de in deze experimenten onderzochte stoffen een nauwkeurige meting van de adsorptie aan de koolstof door elutie van deze stoffen uit de koolstof ondanks herhaalde pogingen onmogelijk bleek.

Bij de meeste proeven werd op regelmatige tijdstippen een *dialysance* en een *clearance* berekend. De dialysance is een door Wolf (1951) ingevoerde grootheid die de prestatie van een dialysator aangeeft in verhouding tot de dialyse gradient (Hoeltzenbein 1969). Er wordt dus een correctie aangebracht op de toenemende verontreiniging van het dialysaat met gedialyseerde stof. Het voordeel van de dialysanceformule is dat men het volume waarover een bepaalde stof is verdeeld niet behoeft te kennen. De dialysancedefinitie lijkt enigszins op de clearancedefinitie. Het is het virtuele volume bloed dat per tijdseenheid geheel van een bepaalde stof ontdaan zou zijn tijdens passage door een dialysator in verhouding tot de dialyse gradient.

De formule luidt: 
$$\text{Dialysance} = a \times \frac{c_i - c_u}{c_i - c_d}$$

Hierin is:

- a = stroomsnelheid in ml/min. van het (pseudo) bloed
- $c_i$  = concentratie van een bepaalde stof vóór intrede in dialysator
- $c_u$  = concentratie van dezelfde stof ná verlaten van dialysator
- $c_d$  = concentratie van dezelfde stof in het dialysaat.

Het product  $a \times (c_i - c_u)$  is de hoeveelheid door dialyse verwijderde stof per tijdseenheid;  $c_i - c_d$  is de gradient waarover gedialyseerd wordt.

De dialysance werd ieder uur berekend doch alléén dan, wanneer er een goed meetbaar verschil bestond tussen concentratie bij intrede en verlaten van de dialysator. Wanneer immers een dialyse-evenwicht vrijwel was bereikt, naderden  $c_i$  en  $c_d$  elkaar en zal dus ook geen groot verschil bestaan tussen  $c_i$  en  $c_u$ . Zeer kleine meeton nauwkeurigheden kunnen dan grote verschillen veroorzaken.

De clearance konden wij ook berekenen omdat wij in onze proeven in vitro wisten hoe groot het volume pseudobloed was waarover de stof verdeeld was. Voor de clearancformule werd uitgegaan van

de definitie van Van Slijke: de clearance duidt aan het aantal ml plasma dat per minuut geheel van een bepaalde stof wordt bevrijd. Dit luidt in formule, aangepast aan dialyse omstandigheden:

$$\text{Clearance} = \frac{c_{t_1} v_1 - c_{t_2} v_2}{c_{t_1} v_1} \times \frac{v_1}{t}$$

waarin  $c_{t_1}$  de concentratie is op tijdstip  $t_1$  en  $v_1$  het volume waarover de stof op datzelfde tijdstip in het pseudobloed is verdeeld, en  $c_{t_2}$  de concentratie op tijdstip  $t_2$  en  $v_2$  het volume op  $t_2$ ;  $t$  is het tijdsverschil tussen  $t_2$  en  $t_1$  in minuten.

Tenslotte willen wij nog even terugkomen op het volume van het dialysaat dat in de koolstofkolommen de koolstof omgeeft. Dit volume was ongeveer 4300 ml. Daar de stroomsnelheid van het dialysaat 750 ml/min. bedroeg kan het contact van dialysaat met de koolstof per dialysaatpassage berekend worden op 5½ minuut ofwel: de gemiddelde adsorptietijd per passage bedroeg 5½ minuut.

## Par. 2. DIALYSEPROEVEN VAN EEN WATERIGE OPLOSSING TEGEN 60 LITER DIALYSAAT MET KOOLSTOFADSORPTIE

### Experiment XIV

In een eerste serie proeven werd nagegaan hoe de samenstelling van een waterige oplossing, die in samenstelling geleek op uremisch plasmawater, veranderde bij dialyse tegen 60 liter dialysaat als 2800 g koolstof aan dat dialysaat was toegevoegd en de dialyseuduur 8 uur bedroeg.

De samenstelling van het pseudobloed was als volgt:

natrium	142	mmol/l	
kalium	8	mmol/l	
chloride	108	mmol/l	
acetaat	35	mmol/l	
ureum	83,33	mmol/l	(500 mg/100 ml)
kreatinine	1,77	mmol/l	( 20 mg/100 ml)
urinezuur	0,89	mmol/l	( 15 mg/100 ml)
glucose	5,55	mmol/l	(100 mg/100 ml)

Met enige druppels natronloog werd de pH gecorrigeerd tot 7,4.

Het dialysaat bevatte	natrium	140	mmol/l	
	chloride	100	mmol/l	
	acetaat	40	mmol/l	
	glucose	22,22	mmol/l	(400 mg/100 ml)

De resultaten van deze proeven die alle in duplo zijn uitgevoerd zullen in het volgende systematisch worden besproken. Van elke stof die werd onderzocht is een reeks van 3 figuren gemaakt. De eerste geeft steeds de concentraties weer in pseudobloed en dialysaat, de tweede de verdeling van de stof over de drie compartimenten (pseudobloed, dialysaat en koolstof) en de derde de dialysance op ieder uur (punten), benevens het beloop van de clearance in het verloop van de proef (curve). In de bijbehorende tabel worden de gemiddelde uitkomsten van de dialysancemetingen vermeld. Het is geoorloofd om deze gemiddelde uitkomsten te gebruiken omdat in de dialysanceformule slechts de efficiëntie van deze dialysator in dit experiment wordt weergegeven. Wel worden uiteraard alle gemeten clearancewaarden weergegeven omdat het beloop hiervan het netto transport van stof van pseudobloed naar dialysaat weergeeft tijdens de dialyse.

Nogmaals zij hier vermeld dat wij met de dialyse van een stof bedoelen: de verwijdering van die stof uit pseudobloed. Deze verwijdering is afhankelijk o.m. van de dialysance van deze stof voor deze membraan bij deze proefopstelling en is ook afhankelijk van de concentratie van de desbetreffende stof die in het dialysaat zal ontstaan. Zodra de concentratie van die stof in het dialysaat gelijk is geworden aan die in het (pseudo) bloed is dialyse-evenwicht bereikt en de dialyse dus tot stilstand gekomen. De concentratie van die stof in het dialysaat is weer afhankelijk van het volume dialysaat waarover de te verwijderen stof wordt verdeeld en in ons onderzoek ook nog afhankelijk van de mate van de adsorptie aan koolstof.



Ten aanzien van *kalium* bleek de dialyse effectief te verlopen (fig.5, tabel XVI). Het kaliumgehalte in het pseudobloed daalde regelmatig van 7,88 mmol/l tot 2,28 mmol/l terwijl het gehalte in het dialysaat steeg tot 1,93 mmol/l. Een dialyse-evenwicht was na 8 uur nog niet geheel bereikt, doch het sterk dalen van de clearance van de oorspronkelijke waarde van 87 ml/min. tot ongeveer 25 ml/min. toonde aan dat het rendement in de latere uren van de dialyse sterk was afgenomen.

Bij bestudering van tabel XVI zou men kunnen veronderstellen dat toch een geringe hoeveelheid kalium aan de kool is geadsorbeerd. Wij begonnen immers met 158 mmol terwijl de som van de hoeveelheden in dialysaat en pseudobloed in het verdere experiment steeds ongeveer 145 mmol bedroeg. Dit zou in tegenspraak zijn met de resultaten in de mengproeven en dit werd ook in latere experimenten met een kleiner volume dialysaat en dezelfde hoeveelheid koolstof niet meer waargenomen. Wij menen daarom dat het hier een waarnemingsfout betreft, maar kunnen het argument voor een geringe adsorptie in dit experiment niet geheel weerleggen. Wel blijft het dan vreemd dat de veronderstelde adsorptie van kalium vrijwel geheel in het eerste uur plaatsvond en dat een verdere adsorptie van kalium uit het dialysaat niet meer optrad ondanks stijging van de kaliumconcentratie in het dialysaat bij het voortgaan van de dialyse.

De gemiddelde dialysance bedroeg 82 ml/min.

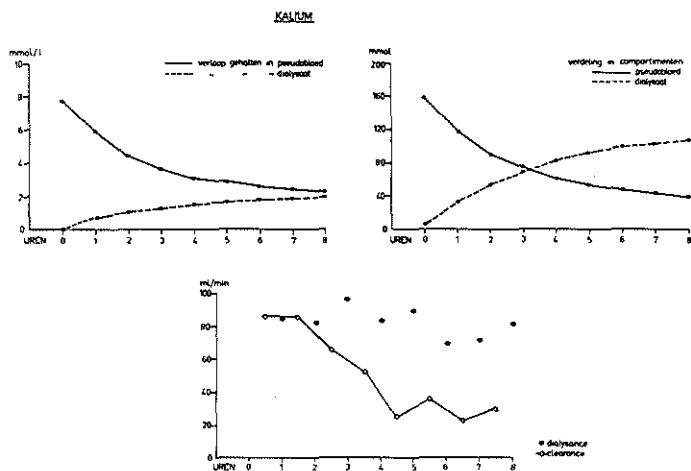


Fig.5. Verloop van dialyse t.a.v. kalium tijdens experiment XIV.

Tijd in uren	KALIUM								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Gehalten in pseudo bloed (mmol/l)	7.88	5.95	4.47	3.70	3.18	2.93	2.63	2.48	2.28
Gehalten in dialysaat (mmol/l)	(0.15)	0.65	1.03	1.38	1.52	1.65	1.80	1.83	1.93
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed (mmol)	158	117	87	70	59	53	47	43	38
Absolute hoeveelheid in dialysaat (mmol)	(8)	34	55	74	82	90	99	101	107
Clearance (ml/min)	87	84	65	52	26	36	23	29	
Gemiddelde dialysance (ml/min)	82								

Tabel XVI

Verloop van dialyse t.a.v. kalium tijdens experiment XIV

Ook het *ureum* werd vrij snel gedialyseerd. Het gehalte in het pseudobloed daalde van 84,2 mmol/l tot 25,7 mmol/l in 8 uur (fig.6, tabel XVII). Ook hier was het dialyse-evenwicht dan nog niet geheel bereikt, doch het dalen van de clearance van 70 tot 24 ml/min, duidde erop dat het rendement van de dialyse in de laatste uren sterk was afgenomen.

De adsorptie aan de koolstof bleek vrij gering. Van de totaal in het pseudobloed aanwezige 1682 mmol ureum ging (netto) 1247 mmol via de dialysmembraan in het dialysaat over. Hiervan werd slechts 282 mmol aan de koolstof gebonden. Uit deze waarneming kan men postuleren dat indien geheel geen adsorptie van ureum had plaatsgevonden de uiteindelijke ureumconcentratie in het dialysaat slechts weinig hoger zou zijn geweest, en dat de dialyse in dat geval slechts weinig aan effectiviteit zou hebben ingeboet. In vergelijkende dialyseproeven zonder koolstofadsorptie zal hierop nog worden teruggekomen.

De dialysance werd weer ieder uur berekend. De gemiddelde waarde bedroeg 76 ml/min.

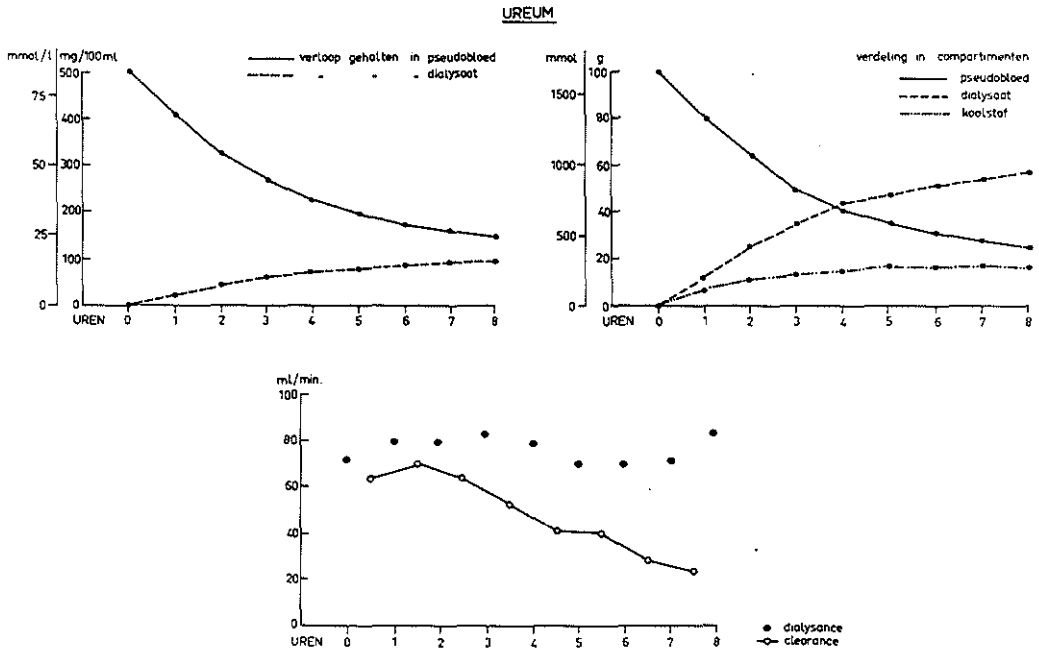


Fig.6. Verloop van dialyse t.a.v. ureum tijdens experiment XIV.

	UREUM									
Tijd in uren	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Gehalten in pseudo bloed (mmol/l)	84.2	68.8	54.5	45.0	38.2	33.7	29.7	27.5	25.7	
Gehalten in dialysaat (mmol/l)	0	3.3	7.7	10.7	12.5	13.8	15.0	15.7	16.5	
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed (mmol)	1681	1353	1067	848	707	608	528	477	435	
Absolute hoeveelheid in dialysaat (mmol)	0	198	428	603	715	795	868	913	965	
Absolute hoeveelheid aan koolstof (mmol)	0	130	187	215	260	278	285	292	282	
Clearance (ml/min)	65	70	64	53	41	40	28	24		
Gemiddelde dialysance (ml/min)	76									

Tabel XVII

Verloop van dialyse t.a.v. ureum tijdens experiment XIV

Zoals bekend (Wetzels 1969, Hoeltzenbein 1969, Fritz 1966) is de doorlaatbaarheid van dialysemembranen voor *fosfaat* geringer dan voor kalium of ureum. Na 8 uur was dan ook nog lang geen dialyse-evenwicht ten aanzien van fosfaat bereikt (fig.7, tabel XVIII). De clearance neigde wel tot dalen doch de snelle clearancedaling in de laatste uren van de dialyse, zoals wij die zagen bij de dialyse van kalium en ureum, trad hier niet op.

Ook hier was de adsorptie aan koolstof uiterst gering. Hoewel de adsorptie, berekend volgens de aftrek-methode zoals in de inleiding vermeld, niet een gelijkmatig stijgend beloop toonde kan men toch wel zeggen dat van de 96,13 mmol oorspronkelijk in het pseudobloed aanwezige fosfaat netto ongeveer 61 mmol de dialysemembraan was gepasseerd. Hiervan was ongeveer 55 mmol opgelost in het dialysaat en ongeveer 6 mmol aan de koolstof geadsorbeerd.

Evenals bij de dialyse van ureum kan men concluderen dat de koolstoftoevoeging aan het dialysaat slechts weinig heeft bijgedragen aan de effectiviteit van de dialyse.

Het niet volkomen gelijkmatig verlopen van de curven voor fosfaat berust hoogstwaarschijnlijk op de bepalingsvariatie voor fosfaat die tot 0,03 mmol/l wordt opgegeven. Daar het hier om grote volumina gaat betekent een verschil van 0,03 mmol/l in het dialysaat een absoluut verschil van 2 mmol. Daar de berekende adsorptie een resultante is van drie bepalingen is het niet te verwonderen dat de adsorptie wat onregelmatig schijnt.

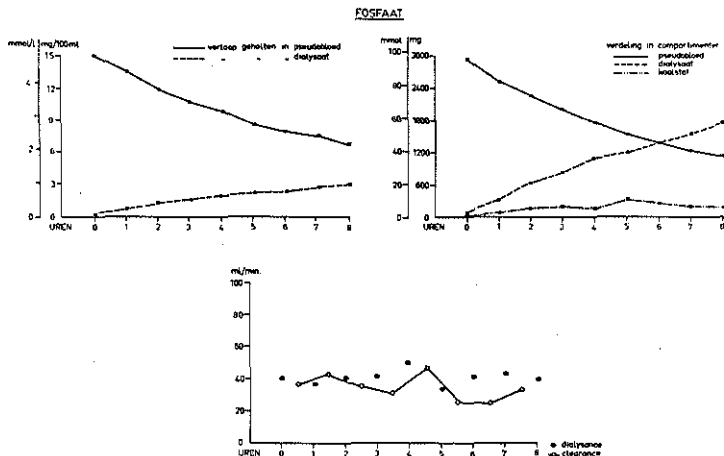


Fig.7. Verloop van dialyse t.a.v. fosfaat in experiment XIV.

Tijd in uren	FOSFAAT								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Gehalten in pseudo bloed (mmol/l)	4.81	4.35	3.81	3.48	3.16	2.74	2.58	2.45	2.23
Gehalten in dialysaat (mmol/l)	0	0.17	0.35	0.48	0.61	0.67	0.77	0.87	0.97
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed (mmol)	96.13	84.81	72.81	64.90	57.45	48.87	44.55	40.94	36.13
Absolute hoeveelheid in dialysaat (mmol)	0	9.55	19.77	26.29	34.71	38.68	44.55	49.58	55.65
Absolute hoeveelheid aan koolstof (mmol)	0	3.03	4.94	6.19	5.23	9.81	8.26	6.87	5.61
Clearance (ml/min)		38	43	35	30	46	25	24	32
Gemiddelde dialysance (ml/min)	41								

Tabel XVIII

Verloop van dialyse t.a.v. fosfaat tijdens experiment XIV

De dialyse van *kreatinine* had een principieel ander beloop dan de dialyse der voorafgaande stoffen (fig.8, tabel XIX). Het bleek dat kreatinine nimmer in het dialysaat aantoonbaar was. Het contact van het dialysaat met de koolstof na passage door de dialysator, dat (zie inleiding) gemiddeld 5½ minuut duurde, was dus voldoende om het gedialyseerde kreatinine geheel te adsorberen. Enkele malen bepaalden wij het gehalte aan kreatinine in het dialysaat direkt na het verlaten van de dialysator, nog voordat het over de koolstof werd gevoerd. Dit gehalte bedroeg steeds minder dan 0,1 mmol/l en was in het begin van de dialyse meestal ongeveer 0,07 mmol/l, om daarna geleidelijk met het dalen van het kreatininegehalte in het pseudobloed te dalen tot waarden lager dan 0,04 mmol/l. Dit betekende dat — met een dialysaatstroomsnelheid van 750 ml/min. — deze hoeveelheid koolstof in staat was 0,07 mmol kreatinine per minuut te adsorberen.

Het gevolg van de volledige adsorptie was dat de clearance vrijwel constant bleef tot het einde van de dialyse en dat de maximale gradient voor kreatinine over de dialysemembraan tot het einde van de dialyse bleef bestaan. Men kan dus aannemen dat de koolstofadsorptie een wezenlijke bijdrage levert tot de verwijdering van kreatinine uit (pseudo) bloed door dialyse.

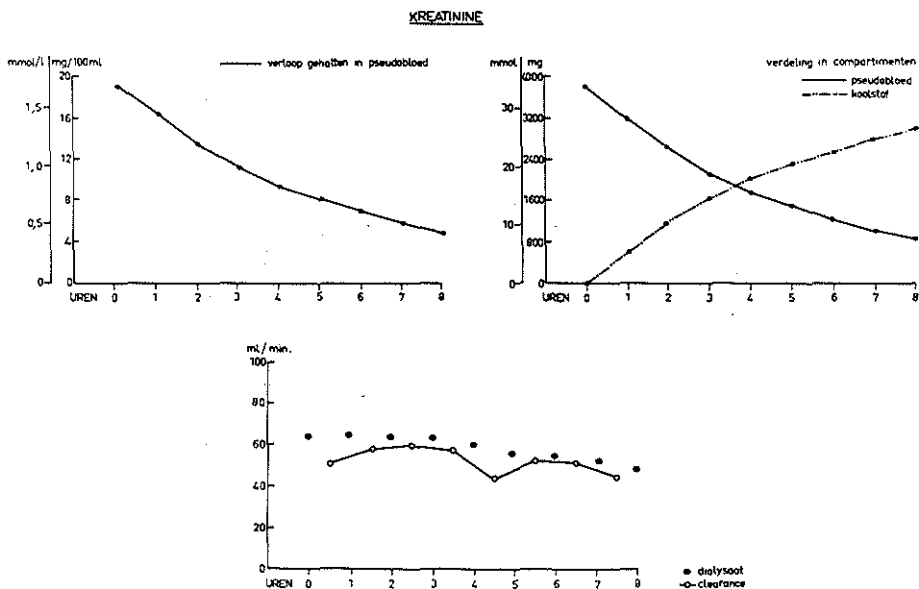


Fig.8. Verloop van dialyse t.a.v. kreatinine tijdens experiment XIV.

	KREATININE									
Tijd in uren	0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Gehalten in pseudo bloed (mmol/l)	1.68	1.44	1.20	1.00	0.83	0.73	0.62	0.52	0.45	
Gehalten in dialysaat (mmol/l)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed (mmol)	33.60	28.25	23.20	18.86	15.42	13.20	10.90	9.02	7.63	
Absolute hoeveelheid in dialysaat (mmol)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Absolute hoeveelheid aan koolstof (mmol)	0	5.36	10.40	14.74	18.18	20.40	22.70	24.58	25.97	
Clearance (ml/min)	52	58	60	58	44	53	52	46		
Gemiddelde dialysance (ml/min)	59									

Tabel XIX

Verloop van dialyse t.a.v. kreatinine tijdens experiment XIV



De uitkomsten van de dialyseproef ten aanzien van *urinezuur* geleken sterk op die van *creatinine* (fig.9, tabel XX). Ook van deze stof was nimmer een meetbare concentratie in het dialysaat aantoonbaar en ook hier was dus de hoeveelheid koolstof en de adsorptietijd voldoende om alle gedialyseerde urinezuur te adsorberen.

De clearancewaarden over de verschillende perioden zijn onderling nogal sterk afwijkend, waarschijnlijk omdat de meting van urinezuur een grotere spreiding heeft dan die van *creatinine*. De vermenigvuldiging die nodig is om de totale hoeveelheid stof te berekenen vergroot een eventuele afwijking zeer sterk omdat het hier grote volumina betreft.

Toch kan men wel stellen dat de clearance in de proefperiode niet belangrijk daalde en dat de gradient over de dialysemembraan dankzij effectieve adsorptie zo groot mogelijk bleef.

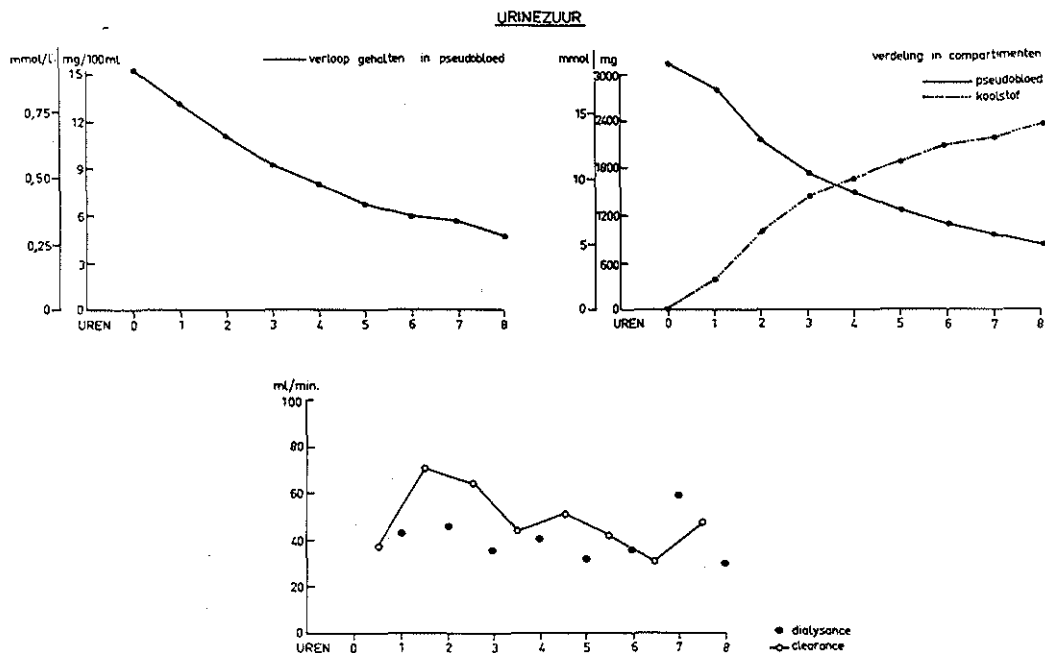


Fig.9. Verloop van dialyse t.a.v. urinezuur tijdens experiment XIV.

Tijd in uren	URINEZUUR								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Gehalten in pseudo bloed (mmol/l)	0.93	0.79	0.67	0.55	0.48	0.41	0.36	0.34	0.29
Gehalten in dialysaat (mmol/l)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed (mmol)	18.61	16.52	12.85	10.25	8.82	7.34	6.35	5.75	4.73
Absolute hoeveelheid in dialysaat (mmol)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Absolute hoeveelheid aan koolstof (mmol)	0	2.09	5.76	8.36	9.80	11.27	12.26	12.86	13.89
Clearance (ml/min)	37	72	64	44	51	41	30	47	
Gemiddelde dialysance (ml/min)	40								

Tabel XX

Verloop van dialyse t.a.v. urinezuur tijdens experiment XIV

Hoewel *glucose* niet behoort tot de stoffen die bij een dialyse uit het (pseudo) bloed verwijderd dienen te worden, is het beloop van de concentraties van deze stof in pseudobloed en dialysaat van belang.

Aan dialysaat wordt een grote hoeveelheid glucose toegevoegd teneinde een osmolair evenwicht te bereiken ten opzichte van uremisch plasma dat meestal een hogere osmolariteit heeft dan normaal plasma. Een snelle daling van deze plasmaosmolariteit door het verwijderen van een grote hoeveelheid ureum uit het plasma kan resulteren in een osmotisch disequilibrium tussen liquor en plasma (o.a. Kennedy et al. 1964) met een aantal ongewenste klinische manifestaties. Aan het dialysaat wordt daarom glucose toegevoegd in een concentratie die hoger is dan de fysiologische. Terwijl ureum wordt verwijderd treedt glucose uit het dialysaat in het plasma hiervoor in de plaats en kan – althans tijdelijk en gedeeltelijk – een te abrupte verandering van plasmaosmolariteit voorkomen. Dit z.g. “in de plaats treden” van glucose voor ureum in osmolair opzicht is uiteraard afhankelijk van de doorlaatbaarheid van de dialysemembraan voor glucose en de snelheid van glucosemetabolisme door de gedialyseerde patient.

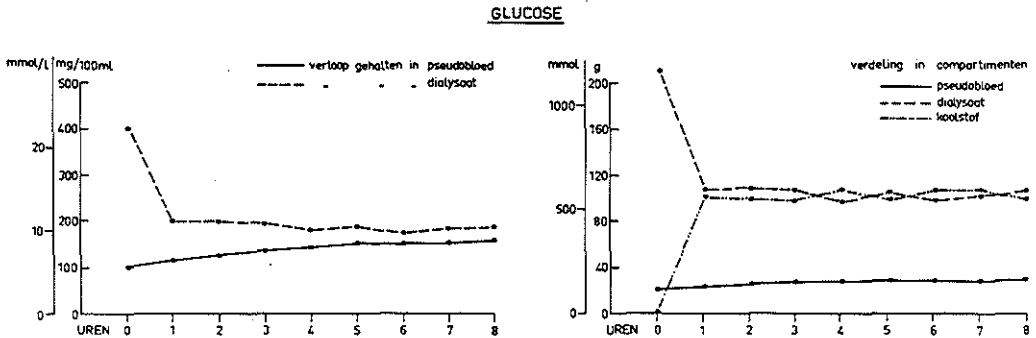


Fig.10. Verloop van dialyse t.a.v. glucose tijdens experiment XIV.

GLUCOSE									
Tijd in uren	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Gehalten in pseudo bloed (mmol/l)	5.67	6.67	7.28	7.78	8.16	8.72	8.67	8.72	9.22
Gehalten in dialysaat (mmol/l)	22.50	11.22	11.22	11.06	10.02	10.61	9.94	10.02	10.50
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed (mmol)	113	131	142	147	151	157	153	152	156
Absolute hoeveelheid in dialysaat (mmol)	1168	588	591	587	547	572	541	560	577
Absolute hoeveelheid aan koolstof (mmol)	0	563	551	548	584	552	588	570	549

Tabel XXI

Verloop van dialyse t.a.v. glucose tijdens experiment XIV

Uit onze mengproeven was reeds bekend dat glucose in niet onaanzienlijke mate aan koolstof werd gebonden. Hierdoor was te voorspellen dat een belangrijk gedeelte van de aan het dialysaat toegevoegde glucose primair aan de koolstof zou worden geadsorbeerd.

Inderdaad bleek (fig.10, tabel XXI) dat de bij de aanvang van de dialyse bestaande glucoseconcentratie van 22,50 mmol/l na een uur reeds was gedaald tot 11,22 mmol/l. Dat betekende dat na een uur de helft van de in het dialysaat aanwezige glucose aan de koolstof was geadsorbeerd.

De glucoseconcentratie in het pseudobloed bedroeg aanvankelijk 5,67 mmol/l en er trad in het verdere verloop van de dialyse een geleidelijke uitwisseling op tussen de glucose in het dialysaat en in het pseudobloed, waardoor het gehalte in het pseudobloed nog steeg van 5,67 mmol/l tot 9,22 mmol/l.

Men kan dus stellen dat het beoogde effect van de extra toegevoegde glucose aan het dialysaat — het voorkomen of verminderen van een osmotisch disequilibrium — door toevoeging van koolstof aanzienlijk wordt verminderd. Men zou dit effect weer kunnen compenseren door nog meer glucose te gebruiken.

### Par. 3. INVLOED VAN KOOLSTOF OP SULFAAT- EN CALCIUM-CONCENTRATIES IN DIALYSAAT EN BLOED

Twee stoffen die wij in eerdere beschouwingen wel betrokken, hebben wij bij onze dialyseproeven nog onbesproken gelaten, namelijk *sulfaat* en *calcium*. Deze zullen wij thans bespreken. Bij onze mengproeven bleek reeds dat bij schudden van koolstof met dialysaat sulfaat aantoonbaar werd in het dialysaat.

#### Experiment XV. Vrijkomen van sulfaat tijdens dialyse.

Wij verrichtten nu een dialyse die volkomen identiek was aan de in het voorafgaande beschreven, doch waarbij de dialyse 12 uur werd voortgezet in plaats van 8 uur. Na 6 en 12 uur werd pseudobloed en dialysaat geanalyseerd op sulfaat.

## Resultaat

Er bleek dat een niet onaanzienlijke hoeveelheid sulfaat vrijkwam uit deze 2800 g koolstof. Na 6 uur bevatte het dialysaat 2,4 mmol/l en het pseudobloed 1,9 mmol/l sulfaat. Dit duidde erop, dat zodra sulfaat uit de koolstof werd losgemaakt, het zich snel naar het pseudobloed verplaatste. Na 12 uur was een dialyse-evenwicht nog niet geheel bereikt. Er bestond toen een concentratie van 2,1 mmol/l in het pseudobloed en 2,5 mmol/l in het dialysaat, ofwel in absolute waarden: 41,7 mmol in het pseudobloed en 150,0 mmol in het dialysaat, tesamen dus 191,7 mmol. Het gehalte aan sulfaat in plasma van normalen bedraagt 0,1-0,2 mmol/l, doch wordt soms hoger opgegeven (0,3-0,4 mmol/l). Deze waarden blijven ruimschoots onder de hierboven vermelde waarden die in het dialysaat bereikt werden. Bij uremische patienten kan het sulfaatgehalte in het plasma stijgen tot 1,5-2,5 mmol/l. Het is dus duidelijk dat de concentratie van sulfaat in het dialysaat ongeveer gelijk is aan het sulfaatgehalte in het plasma van de uremische patient.

## Conclusie

Het sulfaat dat met een dialyse met koolstof in het dialysaat (althans met deze koolsoort) kan worden verwijderd is onvoorspelbaar, en het is aannemelijk dat bij patienten juist sulfaat van het dialysaat naar de patient wordt verplaatst.

Hoewel de betekenis van sulfaat voor het uremische syndroom onvoldoende bekend is wordt bij uremische patienten steeds een samenhang tussen acidose en hoogte van de sulfaatconcentratie waargenomen. Men mag dan ook stellen dat het een nadeel is dat bij uremische patienten dit ion niet verwijderd wordt door dialyse en dat het ongewenst is dat het eventueel aan de patient wordt toegevoegd.

Ten aanzien van het gedrag van *calcium* tijdens de dialyse lag het probleem gecompliceerder. Calcium komt immers voor in dialysaat en bloed. Indien wij fosfaat weglieten uit het gehele mengsel zou het gedrag van calcium wel te bestuderen zijn zonder gevaar voor het vormen van calciumfosfaatprecipitatie. Daar calcium in het serum voor omstreeks 40% aan eiwit is gebonden leek het ons juister het gedrag van calcium te bestuderen aan de hand van een dialyse van runderbloed.

## Experiment XVI. Dialyse van runderbloed

Aan 20 liter gehepariniseerd runderbloed werden ureum, kalium, fosfaat en kreatinine toegevoegd als indicatoren. De uiteindelijke concentratie ureum werd berekend op 83,3 mmol/l, die van kalium op 7 mmol/l, fosfaat 2,00 mmol/l en kreatinine 1,77 mmol/l.

Het dialysaat had de gebruikelijke samenstelling behalve dat calciumchloride werd toegevoegd in de algemeen aanvaarde concentratie van 1,5 mmol calcium per l.

Aanvankelijk werd de dialyse geheel identiek uitgevoerd als in het voorgaande beschreven. Korte tijd na de aanvang ontstonden een aantal ongewenste verschijnselen. Het bleek dat de druk in het bloedcompartiment zeer hoog opliep tengevolge van geleidelijk toenemende "sludging" van het bloed. De druk steeg tot 150-190 mm kwik, dus veel hoger dan gemeten werd bij de dialyse van waterige oplossingen, waar de druk maximaal 50 mm kwik bereikte. Hierdoor trad distensie van de bloedcompartimenten op waardoor de doorstroming van het dialysaat in toenemende mate werd gehinderd en de doorstromingssnelheid niet meer kon worden gehandhaafd op de gefixeerde 750 ml/min.

Na precies twee uur dialyseren scheurde een van de membranen, waarbij gelukkig slechts zeer weinig bloed verloren ging. Koolstof en dialysaat werden nu geheel vervangen en de dialyse werd voortgezet met de bloedcompartimenten in parallelschakeling (zie hoofdstuk I). Hierbij moest een zekere mate van ongelijkmatige doorstroming van de bloedcompartimenten geaccepteerd worden (bij dit experiment bleek de doorstroming der vier compartimenten respectievelijk 58, 31, 36 en 41 ml/min. te zijn). De druk in de bloedcompartimenten daalde daarna tot 10 à 50 mm kwik.

### *Resultaten*

In fig. 11 en tabel XXII zijn de resultaten weergegeven. Door het scheuren van de membraan werd deze proef helaas in twee gedeelten gesplitst die afzonderlijk zullen worden besproken.

*Eerste periode:* Tijdens de eerste uren was de dialyse weinig effectief, gezien de geringe dalingen van ureum, kreatinine, kalium en fosfaat. Wel daalde het calcium in het dialysaat aanzienlijk. De concentratie in het dialysaat bleef niet 1,50 mmol/l doch bedroeg na een uur

0,80 mmol/l tengevolge van directe adsorptie van calcium aan de koolstof. Tengevolge hiervan daalde het calciumgehalte in het runderbloed van 2,35 mmol/l tot 2,10 mmol/l. Deze daling is temeer opvallend omdat het totaal eiwitgehalte van het plasma steeg. Dit was het gevolg van de hoge hydrostatische drukken in de bloedcompartimenten, waardoor een sterke ultrafiltratie optrad (570 ml/uur).

*Tweede periode:* Na wisseling van koolstof en dialysaat (aan het runderbloed werden tussen de eerste en tweede periode geen veranderingen aangebracht) werd de dialyse effectiever. De concentratie van ureum en kreatinine daalde regelmatig evenals die van kalium, kreatinine en fosfaat. Toch ging de ultrafiltratie, zij het in verminderde mate, nog voort (250 ml/uur) getuige het verdere stijgen van het gehalte aan totaaleiwit. Het calciumgehalte daalde in het runderbloed evenwel nog verder van 2,10 tot 2,00 mmol/l. Het zou stellig nog verder zijn gedaald als de dialyse langer was voortgezet, omdat opnieuw van het verse dialysaat (door de directe adsorptie van calcium aan de koolstof) het calciumgehalte gedaald was van 1,50 tot 0,85 mmol/l. Bij benadering kan men zeggen dat het dialyse-evenwicht voor calcium zou zijn bereikt als het calciumgehalte in het runderbloed gedaald zou zijn tot 1,43 mmol/l, omdat dan ook de dialysabele calciumfractie in het bloed 0,85 mmol/l zou bedragen.

*Conclusie:* Hoewel het mogelijk moet zijn door voorafgaande verzadiging van koolstof met calcium toch een eindconcentratie van 1,50 mmol/l calcium in het dialysaat te verkrijgen, is het uit het voorgaande duidelijk dat de hiertoe benodigde hoeveelheid calcium varieert met de hoeveelheid koolstof die gebruikt wordt, de gewenste eindconcentratie calcium en het volume dialysaat.

Samenvattend kan men stellen dat calcium uit het dialysaat in — naar fysiologische maatstaven — belangrijke mate aan koolstof wordt geadsorbeerd, hetgeen zal resulteren in een lagere calciumconcentratie in het dialysaat dan was voorzien. Gaat men in het dialysaat uit van de gebruikelijke calciumconcentratie van 1,50 mmol/l dan ontstaat in het dialysaat na korte tijd een lagere concentratie dan de dialyseerbare fractie van het plasmacalcium. Hierdoor zal een netto membraantransport optreden van calcium van de patient naar het dialysaat. Dit calciumverlies kan voor de patient zeer aanzienlijk zijn als het dialysaatvolume groot is en de gebruikte hoeveelheden kool-



stof eveneens. Dit nadeel zou te compenseren zijn door een grotere initiële calciumconcentratie in het dialysaat, afhankelijk van de hoeveelheid gebruikte koolstof en het dialysaatvolume.

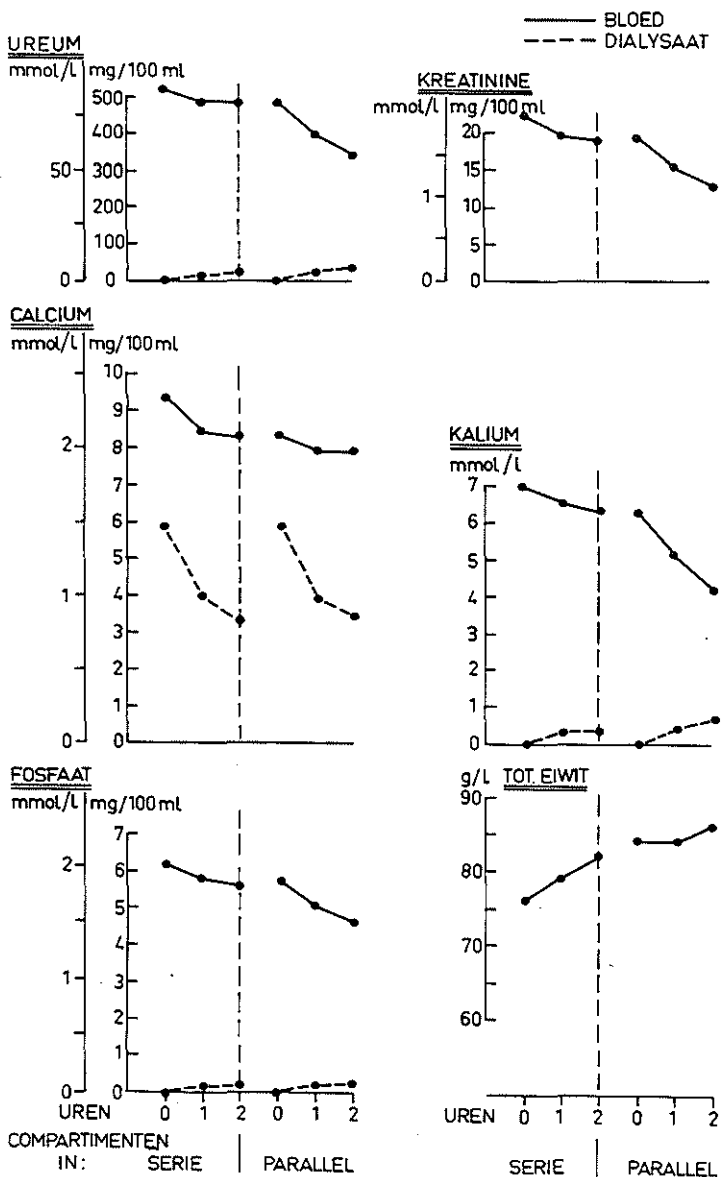


Fig.11. Verloop van dialyse van runderbloed.

Tijd in uren		0	1	2	0	1	2
Ureum	mmol/l in bloed	87.3	80.0	80.0	80.0	64.2	57.2
Kreatinine	"	2.02	1.74	1.66	1.67	1.37	1.17
Kalium	"	7.00	6.55	6.30	6.30	5.10	4.15
Fosfaat	"	2.00	1.90	1.84	1.87	1.65	1.55
Calcium	"	2.35	2.13	2.10	2.10	2.00	2.00
Totaal eiwit o/oo		75.5	79	82	83.5	84	86
Ureum	mmol/l in dialysaat	0	1	2.5	0	3.2	6.2
Kreatinine	"	0	0	0	0	0	0
Kalium	"	0.12	0.25	0.33	0.12	0.41	0.68
Fosfaat	"	0	0.03	0.06	0	0.06	0.09
Calcium	"	1.50	0.98	0.83	1.50	1.00	0.85

Tabel XXII

Verloop van dialyse van runderbloed

#### Par. 4. VERGELIJKENDE DIALYSEPROEVEN ZONDER KOOLSTOFADSORPTIE EN EEN LANGDURIGE DIALYSEPROEF MET KOOLSTOFADSORPTIE

Om de beperkte betekenis van de adsorptie aan koolstof nog in een duidelijker daglicht te stellen werden twee experimenten verricht.

Allereerst verrichtten wij een volkomen identieke dialyse (in duplo) waarbij géén koolstof werd gebruikt en wij vergeleken de uitkomsten met de proeven waarbij dat wel het geval was.

Ten tweede verlengden wij de tijdsduur van een dialyse-experiment met koolstofadsorptie tot 24 uur. Bij slecht te adsorberen stoffen zou het einde van de dialyse (dialyse-evenwicht) dan bereikt moeten zijn, doch van de goed adsorbeerbare stoffen niet.

Als referentiestoffen voor de dialyseproeven zonder koolstof kozen wij ureum als vertegenwoordiger van de matig adsorbeerbare stoffen en kreatinine als vertegenwoordiger van de goed te adsorberen stoffen.

#### Experiment XVII. Dialyseproeven zonder koolstofadsorptie.

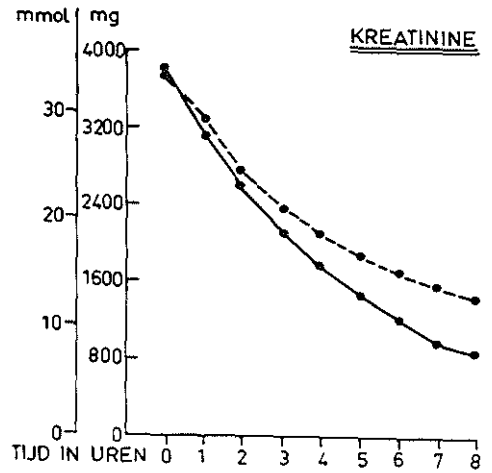
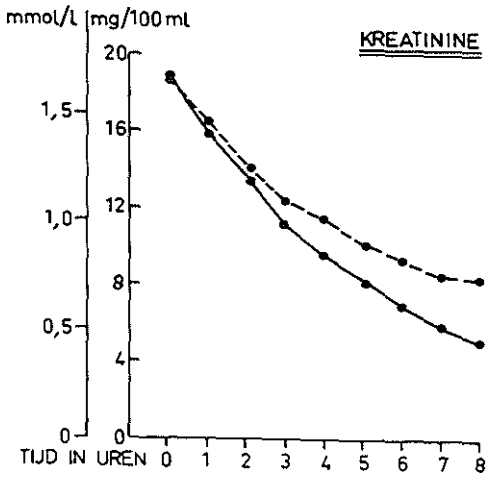
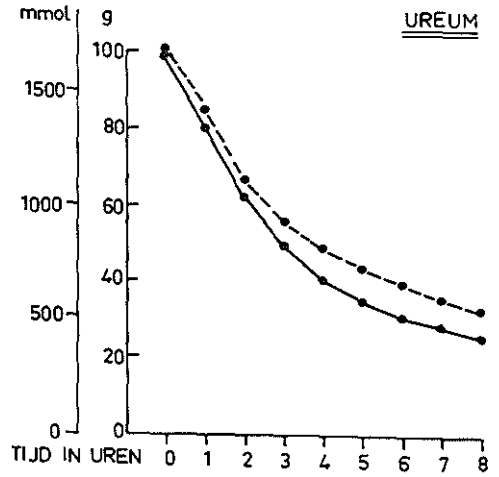
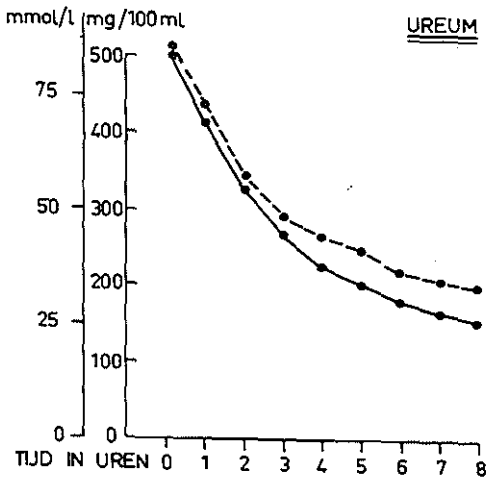
Twee dialyses werden uitgevoerd zoals tevoren beschreven in dit hoofdstuk, doch de koolstofkolommen werden niet met koolstof gevuld. De elk uur genomen monsters pseudobloed en dialysaat werden geanalyseerd voor ureum en kreatinine.

#### *Resultaten*

De gemiddelde resultaten van de twee experimenten werden weergegeven in fig.12 en tabel XXIII. Het voordeel van de adsorptie van ureum was minimaal en bedroeg na 8 uur 100 mmol in vergelijking met de proef waarbij geen adsorptie plaatsvond. Ook het voordeel voor de dialyse van kreatinine was althans in 8 uur niet indrukwekkend, maar relatief groter dan voor ureum.

Bij beschouwing van de clearances over perioden van twee uur berekend was er toch wel een verschil. Bij ureum daalde de clearance in het verloop van de proef van ongeveer 65 ml/min. tot ongeveer 28 ml/min., ongeacht het gebruik van koolstof.

De kreatinineclearance echter bleef bij gebruik van koolstof constant (ongeveer 55 ml/min.), doch zonder koolstofadsorptie daalde



VERLOOP GEHALTEN  
 — MET KOOLSTOF  
 - - - ZONDER ..

ABSOLUTE HOEVEELHEDEN IN PSEUDOBLAED  
 — MET KOOLSTOF  
 - - - ZONDER ..

Fig.12. Vergelijking verloop dialyse t.a.v. ureum en kreatinine met en zonder koolstof in dialysaat.

Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Pseudo bloed	Gehalten ureum										
	mmol/l	met koolstof	84.2	68.8	54.5	45.0	38.2	33.7	29.7	27.5	25.7
	id.	zonder "	85.8	72.5	57.3	48.5	44.2	40.3	36.3	35.3	31.8
Pseudo bloed	Gehalten kreatinine										
	mmol/l	met koolstof	1.68	1.44	1.20	1.00	0.83	0.73	0.62	0.52	0.45
	id.	zonder "	1.67	1.48	1.25	1.11	1.01	0.91	0.83	0.75	0.71
Pseudo bloed	Absolute hoeveelheid ureum										
	mmol	met koolstof	1682	1353	1067	848	707	608	528	477	435
	id.	zonder "	1713	1420	1111	927	827	740	660	628	542
Pseudo bloed	Absolute hoeveelheid kreatinine										
	mmol	met koolstof	33.60	28.25	23.20	18.86	15.42	13.20	10.90	9.02	7.63
	id.	zonder "	33.40	28.65	24.12	21.07	18.90	16.73	14.42	13.53	12.42
Ureum clearance gemiddeld per 2 uur ml/min		met koolstof		67		59		42		27	
	id.	zonder "		64		44		33		28	
Kreatinine clearance gemiddeld per 2 uur ml/min		met koolstof		56		59		50		50	
	id.	zonder "		50		37		34		26	

Tabel XXIII

Vergelijking dialyse t.a.v. ureum en kreatinine met en zonder koolstof in dialysaat

de clearance van 50 tot 26 ml/min., duidend op een afnemende effectiviteit van de dialyse. Bij langer voortzetten van de proef zouden de verschillen nog duidelijker zijn geweest zoals in het volgend experiment zal worden aangetoond.

### Experiment XVIII. 24 uren dialyse met koolstofadsorptie.

Een dialyse werd verricht op de wijze zoals eerder beschreven bij experiment XIV, doch deze dialyse werd in plaats van 8 uur, nu 24 uur voortgezet. Analyse van pseudobloed en dialysaat werd om de twee uur verricht tot het 16e uur van de proef en daarna nog eenmaal op het 24e uur.

#### *Resultaat*

De dialyse van kalium was na 8 à 10 uur voltooid (fig.13a, tabel XXIV) en het gehalte aan kalium veranderde erna niet meer. De geringe clearance na het 14e uur is in dit geval toe te schrijven aan ultrafiltratie, waarmee water (en dus ook kalium) uit het pseudobloed naar het dialysaat overging. Ook de dialyse van ureum was na 12 uur voltooid. Dit komt duidelijk tot uiting in fig.13d, waar de procentuele verandering van de concentraties van de diverse stoffen ten opzichte van de uitgangskonzentraties zijn weergegeven. Men ziet hier de curven van ureum en kalium vrijwel parallel lopen doch men ziet eveneens dat die curve voor ureum iets verder daalt dan voor kalium. De eindconcentratie voor kalium is immers van tevoren te berekenen als een vierde van de uitgangskonzentratie in het pseudobloed. De eindconcentratie van ureum was een weinig lager tengevolge van de (geringe) adsorptie van ureum aan koolstof.

De dialyse van kreatinine was minder snel dan die van de twee voorgaande stoffen tengevolge van de geringere doorlaatbaarheid van de membraan voor kreatinine, doch deze achterstand werd weldra gecompenseerd door de gelijkmatig voortgaande dialyse van deze stof, omdat een dialyse-evenwicht niet werd bereikt. Na 6 uur dialyse was de procentuele verwijdering van ureum, kalium en kreatinine reeds vrijwel even groot (respectievelijk 66, 67 en 68%). Na dit tijdstip bleef het kreatininegehalte dalen totdat na 24 uur nog slechts 2% van de oorspronkelijke hoeveelheid in het pseudobloed overgebleven was.

Als men ook de clearances van deze stoffen in het tijdsbeloop vergelijkt is de clearance van kalium van de oorspronkelijke waarde van

67 ml/min. gedaald tot 8 ml/min. na 12 uur. Voor ureum was een vergelijkbare daling te zien van 65 tot 10 ml/min. Voor kreatinine trad een dergelijke daling niet op en de clearance bleef omstreeks 55 ml/min. als uiting van het feit dat de maximale dialysegradient over de dialysemembraan bleef bestaan.

Concluderend zou men kunnen zeggen dat in deze proefopstelling met 60 liter dialysaat de voordelen van adsorptie aan koolstof voor goed adsorbeerbare stoffen in vergelijking met slecht- of niet-adsorbeerbare eerst na langere tijd waarneembaar zijn. Dit voordeel is, be-

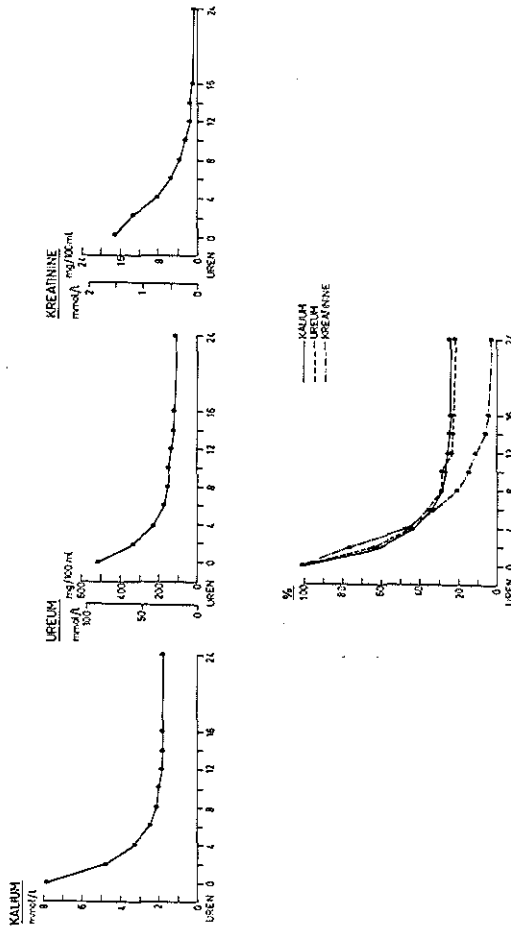


Fig.13. Verloop t.a.v. kalium, ureum en kreatinine tijdens een dialyse van 24 uur.

Tijd in uren		0	2	4	6	8	10	12	14	16	24
Gehalten in pseudo bloed											
in mmol/l	Kalium	7.75	4.75	3.30	2.55	2.20	2.10	1.95	1.90	1.90	1.90
	Ureum	86.7	54.0	38.0	29.0	25.3	23.7	22.0	21.2	21.2	20.2
	Kreatinine	15.58	11.77	7.31	5.00	3.29	2.39	1.58	1.00	0.72	0.36
Percenten van uitgangs											
concentratie	Kalium	100	62	43	33	29	27	26	25	25	25
	Ureum	100	62	44	34	29	28	26	25	24	23
	Kreatinine	100	76	47	32	21	15	10	7	5	2
Clearance											
ml/min	Kalium	67	53	41	26	12	16	8	3	-	-
	Ureum	65	52	42	24	14	16	10	4	-	-
	Kreatinine	44	66	55	60	49	58	59	50	-	-

Tabel XXIV

Verloop t.a.v. kalium, ureum en kreatinine tijdens een dialyse van 24 uur



halve van de dialysance van die verschillende stoffen, afhankelijk van het volume van het dialysaat. Bij goed adsorbeerbare stoffen speelt het volume van het dialysaat geen rol meer, bij slecht-adsorbeerbare is de mate van dilutie van de te dialyseren stof in het dialysaat bepalend voor het dialyse-evenwicht. De verschillen tussen dialyseresultaten met en zonder koolstofadsorptie in het dialysaat zullen dus bij een klein dialysaatvolume duidelijker tot uitdrukking komen. Hierop zullen wij nu ingaan.

#### Par. 5. DIALYSEPROEVEN MET 20 LITER DIALYSAAT MET EN ZONDER KOOLSTOFADSORPTIE

Het was ons oogmerk het fenomeen van adsorptie nog duidelijker te demonstrenen door gelijksoortige dialyses uit te voeren met en zonder koolstof maar nu met een kleiner volume dialysaat. Bij deze proeven zou de factor dilutie in het dialysaat een minder grote rol spelen en de verschillen tussen de dialyseresultaten van niet, matig en wel adsorbeerbare stoffen duidelijker aan het licht komen. Door het kiezen van een klein dialysaatvolume zal men immers een snel intreden van het dialyse-evenwicht kunnen verwachten voor niet of matig te adsorberen stoffen. Voor goed te adsorberen stoffen zal een dialyse-evenwicht niet worden bereikt en zal de concentratie in het (pseudo) bloed blijven dalen.

#### Experiment XIX.

De proefopstelling was vergelijkbaar met experiment XIV, met uitzondering van het dialysaatvolume dat thans 20 liter bedroeg in plaats van 60 liter. Ook werd de dialyse 12 uur voortgezet i.p.v. 8 uur. Alle proeven werden in duplo uitgevoerd, met en zonder gebruik van koolstof en de uitkomsten gemiddeld. De dialysances konden slechts over de eerste 4 uren met enige nauwkeurigheid gemeten worden. Na die tijd lagen de concentraties van de verschillende stoffen voor en na de dialysator zo dicht bijeen dat dialysanceberekeningen niet betrouwbaar konden zijn. De uitkomsten van de vijf dialysancebepalingen (bij de aanvang, na 1, 2, 3 en 4 uur) werden gemiddeld. Wel zijn over alle perioden van één uur de clearances berekend.

## *Resultaten*

In de navolgende figuren 14 t/m 19 en tabellen XXV t/m XXX zijn de uitkomsten systematisch gerangschikt. De eerste figuur toont het beloop van de concentraties in pseudobloed en dialysaat zowel met koolstof (getrokken lijnen) als zonder (gestippelde lijnen). In de tweede figuur is de kwantitatieve verdeling uitgezet met gebruik van koolstof in het dialysaat. Hier geeft de getrokken lijn de hoeveelheid die zich in het pseudobloed bevindt weer, de gestreepte lijn de kwantiteit in het dialysaat en de lijn met punten en strepen de (berekende) adsorptie aan de koolstof. In de derde figuur is hetzelfde weergegeven als geen koolstof in de dialyseproef werd gebruikt. Het is duidelijk dat in deze figuur de laatstgenoemde lijn die de adsorptie aan koolstof aangeeft niet voorkomt.

*Kalium* werd niet aan koolstof geadsorbeerd; in beide proeven-series werd het dan ook gelijk gedialyseerd. In figuur 14 en tabel XXV vindt men de gegevens weergegeven. Dat de hoeveelheid kalium in het pseudobloed in kwantitatieve zin toch daalde onder die van het dialysaat terwijl beide volumina in de aanvang even groot waren, was te wijten aan ultrafiltratie, waardoor het volume pseudobloed aan het einde van de 12 uur durende dialyse niet meer 20 liter bedroeg doch 16 liter; dientengevolge was het dialysaatvolume 24 liter. Aan deze ultrafiltratie was ook een belangrijk deel van de clearance in de laatste uren van de proef te danken. Men mag immers aannemen dat na 8 uur een dialyse-evenwicht was bereikt.

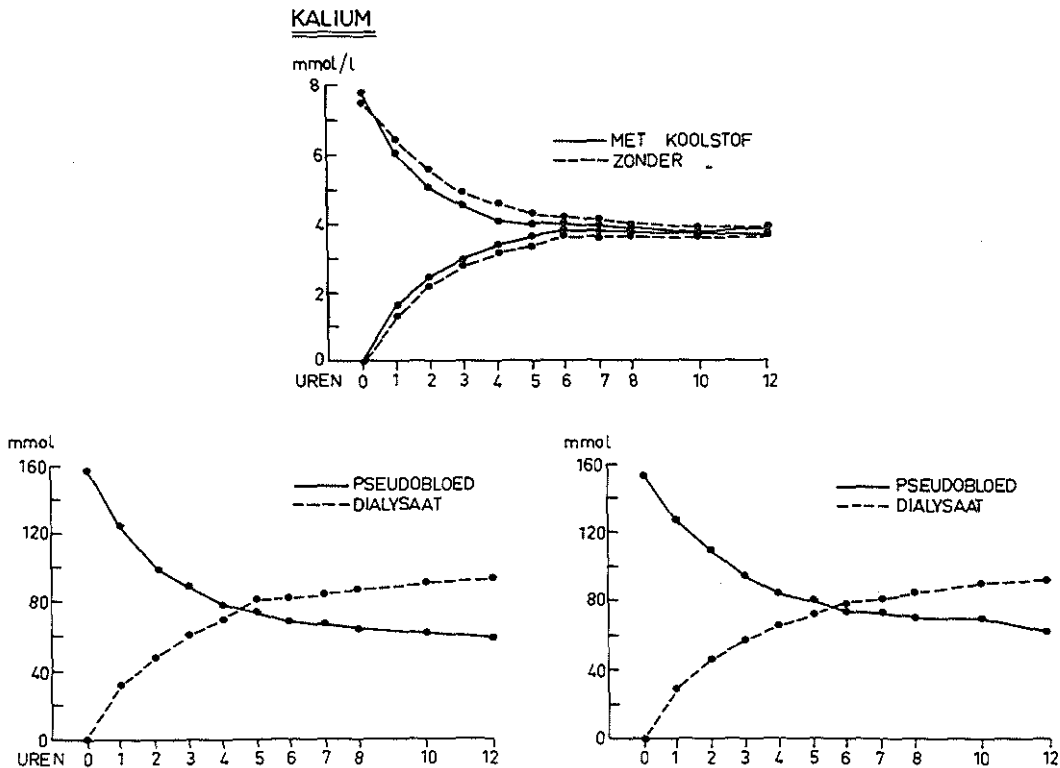


Fig.14. Verloop van dialyse t.a.v. kalium met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX).

		KALIUM										
Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
Gehalten in pseudo bloed												
mmol/l	met koolstof	7.90	6.22	5.12	4.67	4.20	4.10	3.92	3.87	3.77	3.72	3.82
	id. zonder "	7.70	6.52	5.65	5.00	4.60	4.35	4.22	4.12	4.07	4.15	3.92
Gehalten in dialysaat												
mmol/l	met koolstof	0.17	1.55	2.37	2.95	3.35	3.67	3.70	3.75	3.75	3.77	3.80
	id. zonder "	0.12	1.45	2.20	2.82	3.20	3.40	3.60	3.72	3.82	3.95	3.92
Absolute hoeveelheid in pseudo												
bloed mmol	met koolstof	158	122	99	89	78	75	70	68	65	61	60
	id. zonder "	154	129	110	96	85	81	76	74	72	71	65
Absolute hoeveelheid in dialysaat												
mmol	met koolstof	0	32	50	62	72	80	82	84	86	89	93
	id. zonder "	0	29	45	59	68	73	78	81	85	91	91
Clearance	met koolstof	75	63	35	37	14	18	9	13	7	4	
ml/min	id. zonder "	55	49	41	30	21	13	12	10	4	11	
Gemiddelde dialysance												
ml/min	met koolstof	69										
	id. zonder "	70										

Tabel XXV

Verloop van dialyse t.a.v. kalium met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX)

Voor *ureum* bleek, zoals te verwachten, de koolstof een voordeel – zij het dan dat dit slechts gering was. Uit fig.15 is duidelijk te zien dat bij vrijwel gelijke uitgangskoncentraties in het pseudobloed met koolstof, na 12 uur een lagere ureumconcentratie in het pseudobloed werd bereikt, dan zonder koolstof. In beide proeven was de dialyse na 12 uur praktisch beëindigd daar de dialysegradient vrijwel verdwenen was. Uit tabel XXVI blijkt dat de gemiddelde dialysances van de beide proeven niet geheel gelijk waren in de twee proevenseries. Dit verandert de conclusie niet omdat de dialysance weliswaar betrekking heeft op de efficiency van de dialysator per tijdseenheid, maar niet op het niveau van het bereikte dialyse-evenwicht, m.a.w. de dialysance heeft wel betrekking op de tijdsduur voordat het dialyse-evenwicht wordt bereikt, maar niet op de concentratie die tenslotte bereikt wordt in pseudobloed en dialysaat.

Bij gebruik van koolstof bleek de clearance in de periode dat de koolstof nog niet verzadigd was met ureum iets hoger te zijn dan in de proef zonder koolstof. Na ongeveer 4 uur nam de koolstofadsorptie bijna niet meer toe en waren de clearances voor beide proefreeksen binnen nauwe grenzen gelijk.

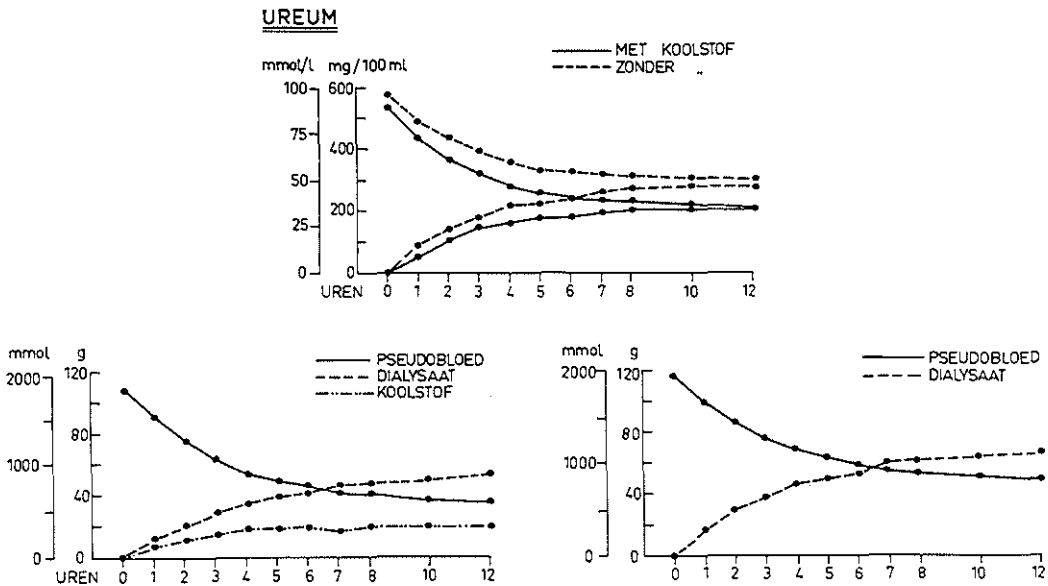


Fig.15. Verloop van dialyse t.a.v. ureum met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX).

		UREUM										
Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
Gehalten in pseudo bloed												
mmol/l	met koolstof	90.3	74.2	62.7	54.2	47.8	44.5	41.2	39.7	38.7	37.0	36.0
	id. zonder "	96.7	82.8	74.7	67.3	61.5	58.0	54.7	53.3	52.7	51.5	50.8
Gehalten in dialysaat												
mmol/l	met koolstof	0	9.8	17.0	23.5	27.5	30.7	32.2	34.3	34.7	36.5	36.3
	id. zonder "	0	14.7	24.7	31.0	37.0	39.3	41.2	44.3	45.8	46.5	47.0
Absolute hoeveelheid in pseudo												
bloed mmol	met koolstof	1805	1500	1248	1065	915	843	757	715	683	637	600
	id. zonder "	1941	1633	1450	1288	1158	1075	997	957	930	877	835
Absolute hoeveelheid in dialysaat												
mmol	met koolstof	0	187	350	493	590	660	717	785	805	847	865
	id. zonder "	0	297	508	648	783	847	897	978	1023	1068	1105
Aan koolstof												
			119	207	247	300	302	331	305	317	322	340
Clearance												
ml/min	met koolstof	58	55	50	42	26	30	17	14	11	7	
	id. zonder "	51	38	35	33	23	22	13	10	8	6	
Gemiddelde dialysance												
ml/min	met koolstof	68										
	id. zonder "	55										

Tabel XXVI

Verloop van dialyse t.a.v. ureum met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX)

De dialyse van fosfaat verliep op vergelijkbare wijze. Uit fig.16 is te zien dat de adsorptie nog minder heeft bijgedragen aan de verwijdering van fosfaat uit het pseudobloed dan in het geval van de dialyse van ureum. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van de gegevens van tabel XXVII. In 12 uur daalde het fosfaat van 5,19 tot 2,77 mmol/l als wel koolstofadsorptie was toegepast, en van 5,26 tot 2,90 mmol/l als dat niet het geval was. Wel moet worden opgemerkt dat na 12 uur het dialyse-evenwicht nog niet geheel was bereikt maar toch is uit extrapolatie van fig.16 wel af te leiden dat ook indien nog langer was gedialyseerd de adsorptie aan koolstof slechts een zeer geringe bijdrage tot de verwijdering van fosfaat uit het pseudobloed zou hebben betekend.

Ook in kwantitatieve zin betekende de adsorptie van fosfaat vrijwel niets. Aan het einde van de dialyse had de koolstof slechts ongeveer 6 mmol fosfaat geadsorbeerd van de bijna 60 mmol die in diezelfde tijd (netto) de dialysemembraan was gepasseerd.

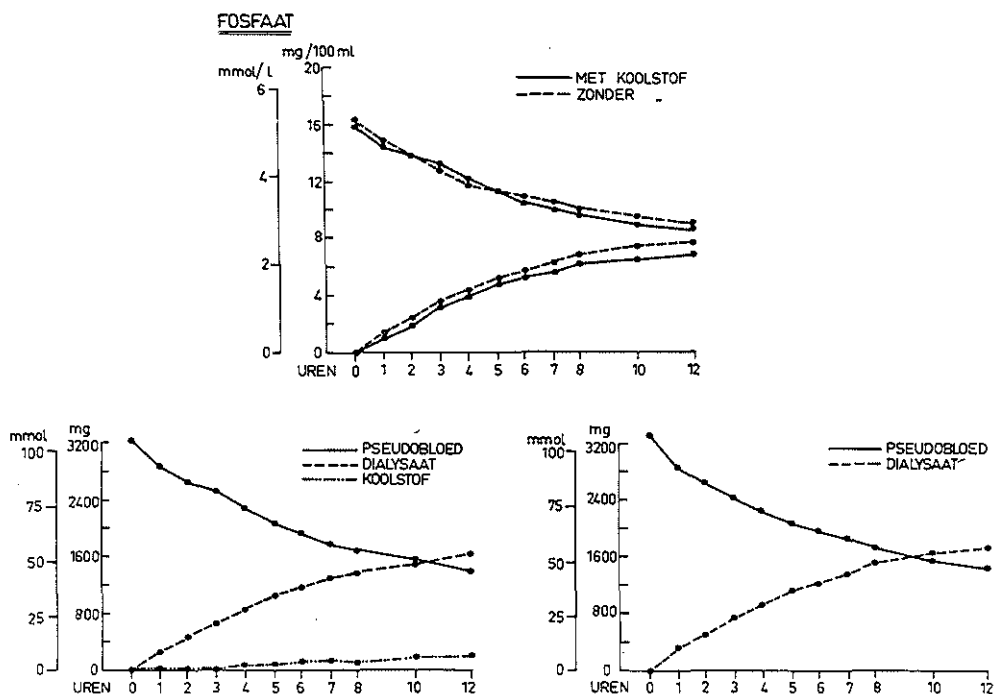


Fig.16. Verloop van dialyse t.a.v. fosfaat met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX).

		FOSFAAT										
Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
Gehalten in pseudo bloed												
mmol/l	met koolstof	5.19	4.71	4.45	4.23	3.90	3.65	3.39	3.23	3.13	2.94	2.77
	id. zonder "	5.26	4.68	4.45	4.16	3.84	3.65	3.52	3.35	3.23	3.03	2.90
Gehalten in dialysaat												
mmol/l	met koolstof	0	0.42	0.74	1.03	1.29	1.55	1.71	1.84	1.97	2.10	2.23
	id. zonder "	0	0.48	0.87	1.16	1.42	1.68	1.87	2.00	2.19	2.32	2.39
Absolute hoeveelheid in pseudo												
bloed mmol	met koolstof	103.9	92.8	86.4	80.7	73.4	67.5	61.6	57.7	55.1	49.9	45.5
	id. zonder "	104.8	92.2	86.5	79.3	72.3	67.6	63.9	60.0	57.0	51.0	47.2
Absolute hoeveelheid in dialysaat												
mmol	met koolstof	0	8.5	15.3	21.6	27.4	33.3	37.3	40.6	44.1	48.2	52.5
	id. zonder "	0	9.8	17.6	24.2	29.7	35.6	40.3	43.7	48.9	53.2	56.0
Geadsorbeerd		0	2.6	2.2	1.6	3.1	3.1	5.0	5.5	4.7	5.7	5.9
Clearance	met koolstof	36	23	21	29	25	26	19	16	14	13	
ml/min	id. zonder "	40	21	27	28	21	17	19	15	15	11	
Gemiddelde dialysance												
ml/min	met koolstof	30										
	id. zonder "	37										

Tabel XXVII

Verloop van dialyse t.a.v. fosfaat met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX)



Het beloop van de dialyse van *kreatinine* was wezenlijk verschillend van het beloop van de dialyse van de bovengenoemde stoffen. Als aan het dialysaat koolstof werd toegevoegd in de beschreven hoeveelheid was er nimmer kreatinine in het dialysaat aantoonbaar. Uit fig.17 is ook duidelijk dat bij vrijwel identieke aanvangsconcentraties de daling van kreatinine in het pseudobloed veel sneller verliep als koolstof aan het dialysaat was toegevoegd, dan wanneer dat niet het geval was.

Zo bleek van de 33,29 mmol kreatinine in het pseudobloed na 12 uur nog slechts 4,22 mmol te zijn overgebleven met de koolstofadsorptie in het dialysaat, terwijl van de 34,07 mmol er nog 14,16 mmol in het pseudobloed aantoonbaar waren als niet van de koolstofadsorptie gebruik werd gemaakt.

In de proef zonder koolstofadsorptie was na 12 uur een dialyse-evenwicht bijna bereikt, wat ook tot uiting kwam in een geleidelijke daling van de clearance van 56 tot 6 ml/min. Als wel koolstofadsorptie werd toegepast in het dialysaat bleef de clearance vrijwel constant (ongeveer 48 ml/min.). Dit duidde erop dat er een maximale dialysegradient over de dialysemembraan bestond en dat de effectiviteit van

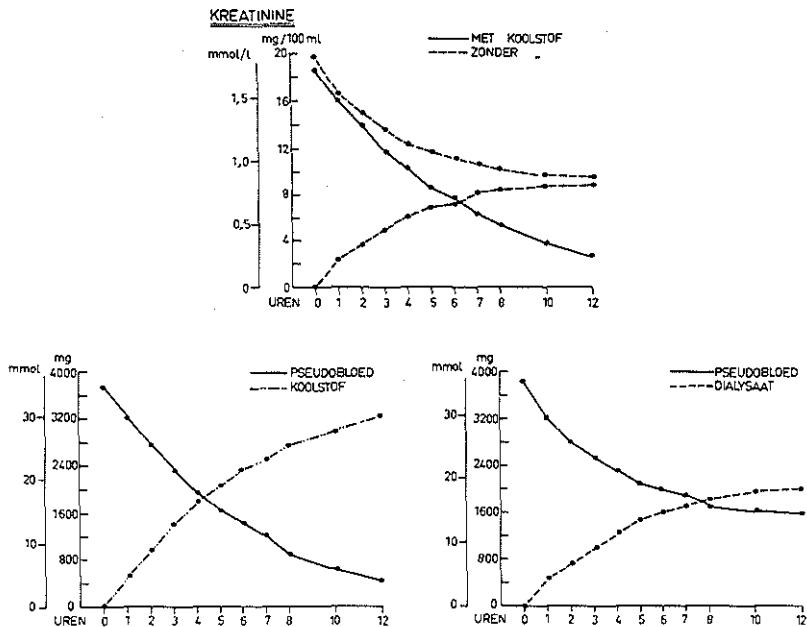


Fig.17. Verloop van dialyse t.a.v. kreatinine met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX).

		KREATININE											
Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	
Gehalten in pseudo bloed													
mmol/l	met koolstof	1.66	1.42	1.24	1.05	0.91	0.78	0.68	0.58	0.50	0.35	0.25	
	id. zonder "	1.75	1.48	1.32	1.20	1.09	1.04	0.99	0.94	0.90	0.87	0.86	
Gehalten in dialysaat													
mmol/l	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	id. zonder "		0.02	0.12	0.44	0.54	0.62	0.66	0.72	0.74	0.77	0.78	
Absolute hoeveelheid in pseudo bloed													
mmol	met koolstof	33.29	28.42	24.38	20.54	17.14	14.92	12.76	10.68	8.70	6.02	4.22	
	id. zonder "	34.07	29.04	25.65	22.94	20.92	19.12	18.02	16.85	15.88	14.86	14.16	
Absolute hoeveelheid in dialysaat													
mmol	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	id. zonder "	0	4.22	6.61	9.14	11.32	13.24	14.32	15.77	16.57	17.65	18.34	
Geadsorbeerd		0	4.77	8.81	12.65	16.04	18.26	20.42	22.50	24.49	27.17	28.96	
Clearance													
ml/min	met koolstof	52	47	50	52	43	46	50	52	48	43		
	id. zonder "	56	38	34	28	27	18	19	17	9	6		
Gemiddelde dialysance													
ml/min	met koolstof	46											
	id. zonder "	49											

Tabel XXVIII

Verloop van dialyse t.a.v. kreatinine met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX)

de dialyse op een vast (maximaal) niveau gehandhaafd bleef. Het dalen van de clearance duidde immers op een daling van het relatieve netto transport van de stof van het pseudobloed naar het dialysaat, terwijl omgekeerd het handhaven van de clearance op een constant niveau een teken was van een constante stroom van deze stof van pseudobloed naar het dialysaat in verhouding tot de totale kwantiteit die nog in het pseudobloed aantoonbaar was tijdens de metingsperiode.

Het beloop van de dialyse van *urinezuur* vertoonde grote gelijkernis met die van kreatinine. In de dialyseproef met toevoeging van kreatinine in het dialysaat daalde het urinezuur van 17,50 tot 3,51 mmol in het pseudobloed, terwijl zonder koolstof in het dialysaat een daling van 17,62 tot 8,90 mmol optrad (tabel XXIX). De iets geringere gemiddelde dialysance in het experiment zonder koolstofadsorptie kan dit verschil niet verklaren; de dialyse was, zoals uit fig.18 blijkt, na 12 uur vrijwel ten einde, terwijl in de proef met koolstofadsorptie een dialyse-evenwicht niet bereikt werd, dankzij de complete adsorptie van het gedialyseerde urinezuur. Dit verschijnsel

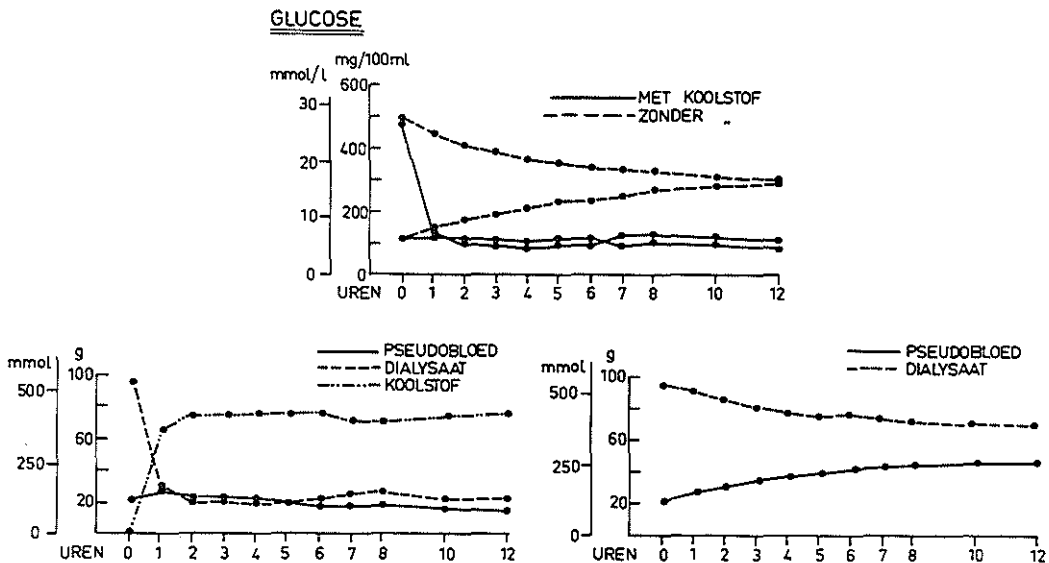


Fig.18. Verloop van dialyse t.a.v. urinezuur met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX).

		URINEZUUR										
Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12
Gehalten in pseudo												
bloed mmol/l	met koolstof	0.88	0.77	0.71	0.64	0.57	0.51	0.45	0.39	0.34	0.27	0.21
	id. zonder "	0.88	0.77	0.74	0.70	0.68	0.63	0.60	0.59	0.57	0.53	0.54
Gehalten in dialysaat												
mmol/l	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	id. zonder "	0	0.07	0.15	0.17	0.24	0.30	0.33	0.34	0.36	0.40	0.40
Absolute hoeveelheid in												
pseudo bloed	met koolstof	17.50	15.18	13.74	12.28	10.54	9.36	8.17	6.98	6.02	4.60	3.51
mmol	id. zonder "	17.62	15.17	14.51	13.40	13.01	11.72	11.01	10.76	10.18	9.17	8.90
Absolute hoeveelheid in												
dialysaat	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mmol	id. zonder "	0	1.33	3.17	3.58	5.00	6.33	7.17	7.38	7.99	9.11	9.31
Geadsorbeerd		0	2.32	3.76	5.22	6.96	8.14	9.33	10.52	11.48	12.88	13.99
Clearance	met koolstof	44	31	34	44	36	38	44	41	34	34	
ml/min	id. zonder "	46	14	25	11	31	19	7	16	14	4	
Gemiddelde dialysance												
ml/min	met koolstof	48										
	id. zonder "	36										

Tabel XXIX

Verloop van dialyse t.a.v. urinezuur met en zonder koolstof in dialysaat  
(experiment XIX)

wordt weer geïllustreerd door de daling van de clearance tijdens de proef zonder koolstofadsorptie en het vrijwel constant blijven ervan als wel koolstofadsorptie in het dialysaat plaats vond.

Het beloop van de dialyse van *glucose* was in principe identiek als bij de proeven met 60 liter dialysaat. Bij de proeven met koolstof in het dialysaat werd een groot deel ervan direct aan de koolstof geadsorbeerd waardoor het gehalte in één uur daalde van 26,67 mmol/l tot 7,78 mmol/l (fig.19, tabel XXX). Deze daling was sterker dan in de proeven met 60 liter dialysaat omdat nu 2,8 kg koolstof op 20 liter dialysaat voorkwam en in de voorgaande serie dezelfde hoeveelheid koolstof op 60 liter. Na de daling tot 7,78 mmol/l bleef de glucoseconcentratie vrijwel constant en in evenwicht met dezelfde glucoseconcentratie in het pseudobloed. Ook hier werd de osmotische betekenis van het aan het dialysaat toegevoegde glucose teniet gedaan door de directe adsorptie aan koolstof. Indien geen koolstof aan het dialysaat was toegevoegd trad dit verschijnsel niet op en werd geleidelijk een evenwicht tussen de concentraties glucose in dialysaat en pseudobloed bereikt.

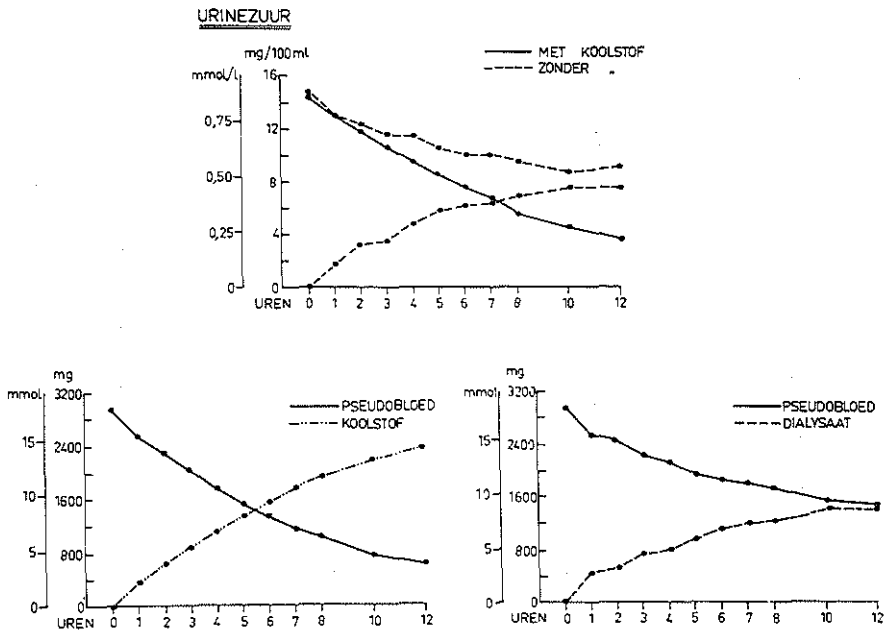


Fig.19. Verloop van dialyse t.a.v. glucose met en zonder koolstof in dialysaat (experiment XIX).

Tijd in uren	GLUCOSE											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	
Gehalten in pseudo												
bloed mmol/l met koolstof	6.33	6.88	6.67	6.50	6.50	6.50	6.22	6.11	6.33	6.22	5.56	
id. zonder "	6.33	8.17	9.44	10.50	11.83	12.56	13.33	14.39	14.89	15.56	16.11	
Gehalten in dialysaat												
mmol/l met koolstof	26.67	7.78	5.67	5.67	5.56	5.56	5.67	6.78	6.67	5.83	5.72	
id. zonder "	26.56	25.28	23.22	22.11	20.50	19.94	19.61	19.00	17.94	17.39	17.00	
Absolute hoeveelheid in												
pseudo bloed met koolstof	126.7	135.6	129.4	123.9	122.2	120.0	113.3	109.4	114.4	105.6	91.1	
mmol id. zonder "	127.2	161.1	183.9	200.6	223.3	232.8	243.3	258.9	263.3	265.6	265.6	
Absolute hoeveelheid in												
dialysaat met koolstof	533.3	157.7	116.7	118.3	117.8	119.4	123.3	150.0	149.4	134.4	134.4	
mmol id. zonder "	531.1	513.3	478.3	452.8	434.4	427.8	427.8	418.9	401.1	398.9	400.0	
Geadsorbeerd aan koolstof	0	366.7	413.9	417.8	420.0	420.6	423.3	400.6	396.1	420.0	434.4	

Tabel XXX

Verloop van dialyse t.a.v. glucose met en zonder koolstof in dialysaat  
(experiment XIX)

## Par. 6. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk wordt de waarde van koolstofadsorptie getoetst aan dialyse-experimenten in vitro.

In de eerste plaats werd een reeks dialyses verricht met 60 liter dialysaat en 20 liter (pseudo) bloed waarbij 2,8 kg koolstof in het dialysaat werd opgenomen. Van de stoffen die niet of in geringe mate aan koolstof geadsorbeerd werden zoals kalium, ureum en fosfaat was de dialyse aanvankelijk wel effectief, maar de snel dalende clearances van deze stoffen duiden op afnemend rendement bij nadering van het dialyse-evenwicht. Zo daalde tijdens een 8 uur durende dialyse de kalium clearance van 87 tot 29 ml/min. en de ureum clearance van 65 tot 24 ml/min.

Goed adsorbeerbare stoffen zoals kreatinine en urinezuur werden steeds volledig aan de koolstof gebonden en de clearance van deze stoffen bleek ook constant gedurende de gehele dialyse.

In kwantitatieve zin bleek na 8 uur dialyseren het voordeel van koolstofadsorptie niet groot als men 60 liter dialysaat gebruikte. Voor een slecht adsorbeerbare stof als ureum was het totale voordeel van de koolstofadsorptie ongeveer 5% van de oorspronkelijk aanwezige hoeveelheid in het pseudobloed; voor een goed adsorbeerbare stof als kreatinine was dat voordeel 15%, en bij voortzetten van de dialyse gedurende 24 uur 25%.

Eenzelfde proevenreeks werd uitgevoerd met 20 liter dialysaat en 20 liter pseudobloed. Hier traden de voordelen van koolstofadsorptie voor de dialyse van goed adsorbeerbare stoffen duidelijker aan het licht omdat van niet- of slecht adsorbeerbare stoffen na 12 uur het dialyse-evenwicht was bereikt (op 50% van de aanvangsconcentratie) en de clearance vrijwel tot nul was gereduceerd. Van goed te adsorberen stoffen bleef tot het 12e uur de concentratie in het pseudobloed steeds dalen en bleef de clearance gehandhaafd op de oorspronkelijke waarde dank zij volledige adsorptie van deze stof aan de koolstof.

De koolstof adsorbeerde aanzienlijke hoeveelheden glucose en calcium uit het dialysaat. Van de glucose werd uit 60 liter dialysaat 50% direct geadsorbeerd, en bij gebruik van 20 liter zelfs 80% — althans bij gebruikmaking van 2,8 kg koolstof. De betekenis van glucose als osmolair actieve stof bij hemodialyse bleek dus in belangrijke mate door de koolstof te worden verstoord.

In een dialyseproef met runderbloed bleek dat de koolstof cal-

cium uit het dialysaat adsorbeerde hetgeen resulteerde in een lagere calciumconcentratie in het dialysaat dan werd voorzien, n.l. 0,8 mmol/l in plaats van 1,5 mmol/l. Daarop ontstond na 2 uur dialyse reeds een matige hypocalcemie van het runderbloed tot 2,15 mmol/l en een calciumverlies van het bloed naar het dialysaat.

Tenslotte bleek sulfaat vrij te komen uit de koolstof. In het dialysaat, en met enige vertraging ook in het pseudobloed, ontstond een sulfaatconcentratie die de fysiologische concentratie tot acht maal overtrof. Men kan hieruit wel concluderen, dat bij dialyses in vivo voor uremie, sulfaat niet of nauwelijks aan de patient zou worden onttrokken en dat het goed mogelijk was dat juist sulfaat aan de patient via het dialysaat zou worden toegediend.

## Par. 7. PRACTISCHE CONSEQUENTIES

Het toevoegen van koolstof aan het recirculerend dialysaat blijkt bij de dialyse van uremische patienten slechts een beperkt nut te hebben.

De dialyse van kalium, dat niet aan koolstof wordt gebonden verbetert er niet mee en de dialyse van de matig aan koolstof te adsorberen stoffen als ureum en fosfaat wordt slechts in onbetekende mate versterkt. De dialyse van stoffen die goed aan koolstof te adsorberen zijn, zoals kreatinine en urinezuur wordt door koolstof in het dialysaat verbeterd, doch het voordeel wordt pas bij langdurige dialyse of een klein volume dialysaat evident. Het verschil tussen deze twee groepen stoffen (slecht en goed aan kool te adsorberen) komt tot uiting bij het bestuderen van het beloop van de clearances over de verschillende perioden van de dialyse. Bij niet of slecht aan koolstof te adsorberen stoffen daalt de clearance geleidelijk in het verloop van de proef bij nadering van het dialyse-evenwicht. Bij goed adsorbeerbare stoffen wordt, dankzij de volledige adsorptie, nooit een dialyse-evenwicht bereikt en blijft de clearance dan ook tijdens de gehele proefperiode bij benadering constant.

De betekenis van kreatinine- en urinezuurretentie bij uremie is voor het uremisch syndroom nog omstreden doch er zijn wel aanwijzingen (Giovanetti 1968) dat kreatinine althans bijdraagt aan het complex van uremische symptomen.

Ook een verhoogde urinezuurconcentratie in het bloed is ongewenst omdat symptomatische jicht zou kunnen ontstaan.



Het is van belang op te merken dat voor goed te adsorberen stoffen de hoeveelheid dialysaat van geen enkele betekenis is omdat de verdeling van deze stof over een bepaald volume dialysaat geen rol speelt. Alle gedialyseerde stof wordt immers geheel aan de koolstof gebonden.

De toevoeging van koolstof aan dialysaat heeft bovendien een aantal duidelijke nadelen. Glucose wordt in aanzienlijke mate aan koolstof geadsorbeerd. De mate van adsorptie is afhankelijk van de uitgangskoncentratie, de hoeveelheid en het type van de gebruikte koolstof en het volume dialysaat. In ieder geval zal de glucoseconcentratie in het dialysaat lager zijn dan uit de samenstelling van het dialysaat te verwachten is en hiermee gaat de osmotische functie van glucose in het dialysaat goeddeels verloren. Theoretisch zou men de adsorptie kunnen compenseren door aan het dialysaat zoveel extra glucose toe te voegen dat de eindconcentratie aan de gestelde eisen voldoet. Toch zal dit steeds moeten worden gecontroleerd.

Ongeveer dezelfde redenering geldt voor calcium, doch hier zijn de bezwaren nog ernstiger. Het is gebleken dat een aanzienlijke directe adsorptie van calcium aan de koolstof optreedt waardoor het calciumgehalte in het dialysaat veel lager is dan de vereiste 1,50 mmol/l. Deze concentratie in het dialysaat van 1,50 mmol/l moet nauwkeurig gehandhaafd worden wil men transport van calcium van de patient naar het dialysaat of omgekeerd voorkomen. Ook hier zou het mogelijk zijn de initiële adsorptie van calcium aan de koolstof te compenseren door toevoeging van extra calcium aan het dialysaat, doch relatief geringe afwijkingen van de voorgeschreven 1,50 mmol/l zal reeds leiden tot belangrijke verschuivingen van calcium. Indien b.v. de eindconcentratie van calcium in het dialysaat niet 1,50 doch 1,25 mmol/l zou bedragen en er treedt een dialyse-evenwicht in met een dialysaatvolume van 60 liter, zal ongeveer 12 mmol (= 480 mg) calcium per dialyse verloren kunnen gaan. Hierbij laten wij de additionele adsorptie aan koolstof van dit calcium, dat vanuit de patient naar het dialysaat overgaat, nog buiten beschouwing. Deze berekening is uiteraard benaderend want het nieuw in te stellen evenwicht hangt af van de concentratie van dialysabel calcium van de patient.

Tenslotte blijkt een niet te verwaarlozen hoeveelheid sulfaat vrij te komen uit de door ons (en anderen) gebruikte koolstof. De sulfaatconcentratie die bereikt wordt is zo hoog dat de patient met een nierinsufficiëntie geen of vrijwel geen sulfaat aan het dialysaat zal af-

staan; mogelijk zal er zelfs sulfaat uit het dialysaat naar de patient overgaan. Ook bij patienten die behandeld worden met intermitterende hemodialyse zal op deze wijze een hoge concentratie sulfaat worden gehandhaafd, die ver uitgaat boven het fysiologische niveau. Hoewel de betekenis van het sulfaation in relatie tot het uremische syndroom onzeker is lijkt het selectief retineren ervan bij de hemodialyse ons een nadeel.

In hoeverre de toevoeging van koolstof aan het dialysaat nog betekenis heeft voor fenolen, guaniden en andere organische verbindingen die bij uremie eveneens gereteneerd worden hebben wij niet nagegaan. Dit is wel aannemelijk omdat deze stoffen volgens Yatzidis (1964) goed aan koolstof zijn te adsorberen. Het pathogenetisch belang van deze stoffen in het uremisch syndroom is echter niet geheel zeker. Het kwantitatieve voordeel van de koolstoftoevoeging aan dialysaat is overigens niet alleen afhankelijk van de adsorptie maar ook van de dialyseerbaarheid van deze stoffen.

De dialyse met recirculerend dialysaat dat met koolstofadsorptie wordt geregenereerd lijkt geen aantrekkelijk alternatief voor de weliswaar kostbaardere single-pass dialyse bij de behandeling van patienten met nierinsufficiëntie.

Het leek ons de moeite waard om na te gaan of de koolstofadsorptie van betekenis kon zijn bij de dialyse van farmaca. Onze gedachten gingen in de eerste plaats uit naar de barbituraten en salicylaten; de barbituraten zijn in Nederland nog frequent gebruikte middelen voor een suicidepoging, terwijl in de Angelsaxische landen salicylaatintoxicaties niet zeldzaam zijn. Bij 250 ongeselecteerde patienten met intoxicaties die in 5 jaar tijd in het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt werden opgenomen (Koning, 1965) bleek 32% veroorzaakt te zijn door barbituraten (80 pat.). Hiervan overleden er drie – twee na gebruik van butobarbital, één na gebruik van barbital.

Bij dialyse van patienten met intoxicaties waarbij gebruik gemaakt wordt van recirculerend dialysaat speelt het osmotisch desequilibriumssyndroom geen rol. De intoxicatie gaat immers niet gepaard met een stijging van de osmolariteit in het extracellulaire vocht – en men behoeft dus voor een osmotisch desequilibrium niet te vrezzen. De verwijdering van geringe hoeveelheden kalium, ureum en sulfaat, die slecht aan koolstof geadsorbeerd worden, vormt geen nadeel van betekenis bij een farmacologische intoxicatie. De toevoeging van

sulfaat uit het dialysaat is evenmin van belang; de patient heeft immers nog een eigen nierfunctie en de toegevoegde sulfaationen zullen door de nier verwijderd kunnen worden. Ook een éénmaal optredende verstoring van de calciumbalans zal de patient met een intoxicatie geen schade berokkenen omdat men mag verwachten dat de normale homoiostatische mechanismen de patient zullen behoeden voor hypo- of hypercalcemie.

Onze volgende onderzoekingen concentreerden zich geheel op de dialyse van enige farmaca.

## HOOFDSTUK IV

### KOOLSTOFADSORPTIE VAN ENKELE BARBITURATEN EN SALICYLAAT

#### Par. 1 INLEIDING

In het vorige hoofdstuk hebben wij uiteengezet dat de dialyse met koolstofadsorptie in het dialysaat bij de behandeling van de uremie een aantal nadelen had en slechts een beperkt aantal voordelen. Deze voordelen goldén uitsluitend zeer goed adsorbeerbare substanties. Reeds Yatzidis (1964) en Decker et al. (1968) vermeldden dat barbituraten en salicylaat aan koolstof konden worden geadsorbeerd. Dit was de aanleiding om de betekenis van deze methode voor intoxicatie met genoemde middelen te onderzoeken. In de praktijk betreft dit voornamelijk patienten met een tentamen suïcidii.

Naast de methode van de geforceerde diurese die in 1949 door Ohlsson werd beschreven en die later op diverse wijzen werd gemodificeerd (Ohlsson en Fristedt, 1962; Linton et al., 1964; Lassen, 1960; Setter et al., 1966; Cirksena et al., 1962; Linton et al., 1967) en de alkalinisatie techniek, beschreven door Mollaret in 1959 en Myschetzky in 1963 werd hemodialyse als behandelingsmethode voor intoxicaties van salicylzuur al door Abel, Rowntree en Turner in 1914 gesuggereerd. Doolan was de eerste die in 1951 deze behandeling klinisch toepaste bij een salicylaat-intoxicatie, terwijl Alwall in 1952 in aansluiting aan dierproeven de eerste klinische toepassing vermeldde bij fenobarbitalintoxicatie.

Sedertdien zijn er een groot aantal publicaties verschenen over de behandeling van barbituraatintoxicaties met hemodialyse (o.a.

Schreiner, 1958; Maher et al., 1965,1967) waarin steeds de nadruk wordt gelegd op de zeer hoge effectiviteit in vergelijking met de genoemde therapie van geforceerde diurese en alkalinisatie van de urine (Herms, 1966; Linton et al., 1964; Linton et al., 1967). Hoewel de meeste publicaties verwijzen naar successen van de hemodialyse in gevallen van intoxicatie van langwerkende barbituraten en sommige auteurs (Stork, 1965; Linton et al., 1964) het nut van deze behandeling bij middellang en kortwerkende barbituraten in twijfel trekken is het op grond van een aantal observaties (Setter et al., 1964-1966; Lee et al., 1965; Berman et al., 1956; Herms, 1966; Ibe et al., 1965; Kennedy et al., 1969) zeer aannemelijk dat ook in het geval van intoxicatie met kortwerkende en middellangwerkende barbituraten de dialyse een versnelde eliminatie kan bewerkstelligen, temeer omdat van deze groep de renale excretie zo gering is (Herms, 1966; Linton et al., 1964,1967; Setter et al., 1964,1966). Uiteraard is een zuivere vergelijking tussen het klinisch beloop van wel en niet met hemodialyse behandelde patienten geheel onmogelijk omdat de dosis en het tijdsverloop tussen intoxicatie en dialyse, evenals de dialyseduur niet gestandariseerd zijn. Dalingen van de barbituraatconcentratie in het bloed zijn, zoals later nog nader zal worden toegelicht, niet geheel representatief voor het kwantitatieve effect van de dialyse.

Het is gebruikelijk butobarbital in te delen bij de groep van de middellangwerkende barbituraten. Experimentele onderzoekingen van het nut van hemodialyse van deze groep stoffen zijn ons in de literatuur niet bekend, en het leek ons van belang na te gaan of het nut van hemodialyse in experimentele butobarbitalintoxicaties enigszins zou zijn te kwantificeren.

Uiteraard gingen onze gedachten uit naar een dialyse met recirculerend dialysaat met koolstofadsorptie. Jørgensen en Wieth (1964) wezen er reeds op dat bij de toepassing van hemodialyse zo zelden een maat werd gebruikt om het effect van deze behandeling te beoordelen. Bij bespreking van onze dierexperimenten (hoofdstuk VII) zullen wij hierop verder ingaan.

Dat een verkorting van de comaduur — de essentie van de behandeling van barbituraatintoxicaties — zeer gewenst is toont ons de resultaten van een groep patienten die achtereenvolgens in de periode van 13 maanden op de interne afdeling van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt werden opgenomen (fig.20, tabel XXXI).

Het betreft 10 patienten die wegens ademhalingsmoeilijkheden

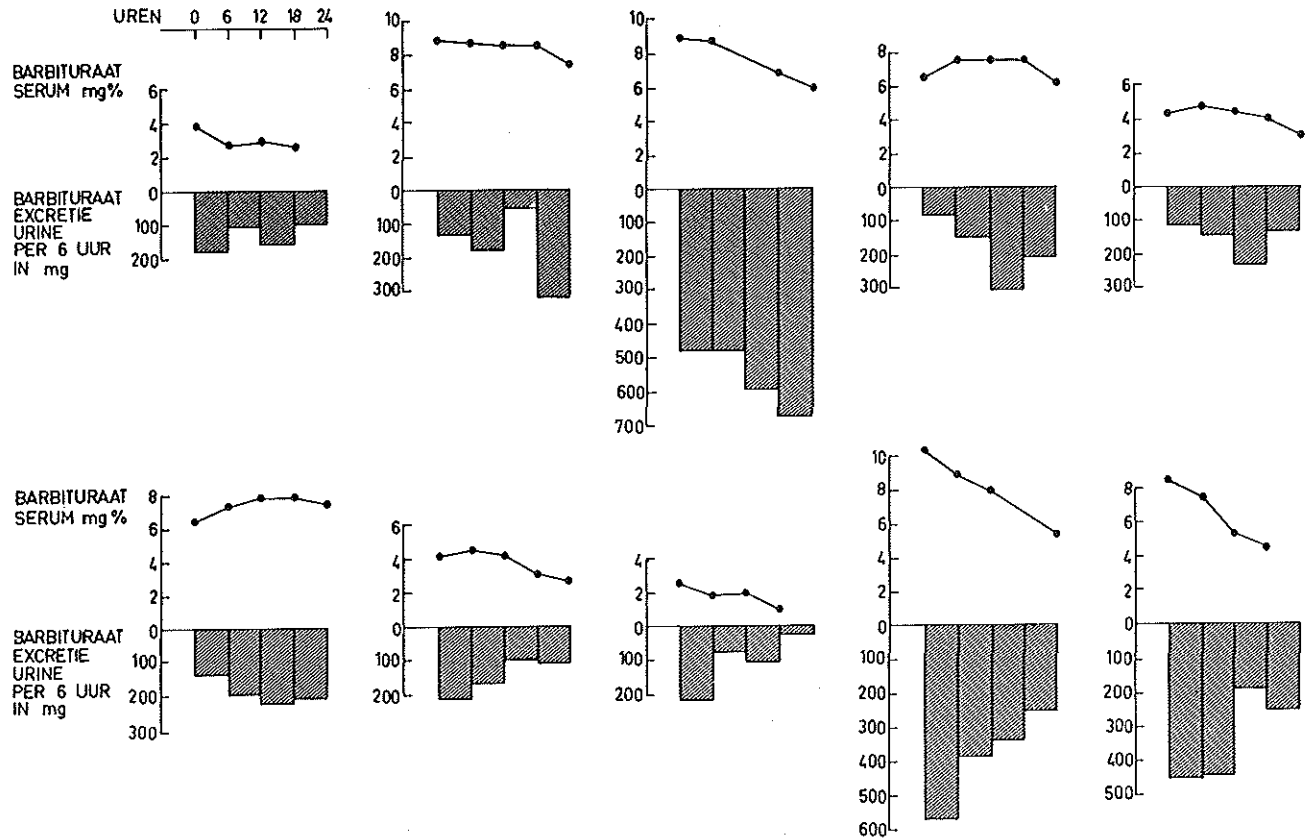


Fig.20. Bloedconcentraties en urineexcretie van barbituraten van 10 patienten in de eerste 24 uur na opname.

Patient no	Gesl.	Slaapmiddel	Geschatte dosis	Barbituraat concentratie serum					Barbituraat excretie urine				Coma duur	Duur van de beademing
				T0	T6	T12	T18	T24	T0 - T6	T6 - T12	T12 - T18	T18 - T24		
				1	M	Butobarbital	?	3.9	2.8	3.0	2.8	-		
2	V	"	6 gram?	9.0	8.8	8.6	8.6	7.5	133	180	54	315	100 uur	72 uur
3	M	"	?	8.9	8.9	-	7.0	6.1	470	470	600	670	50 uur	42 uur
4	V	"	3 gram?	6.6	7.6	7.6	7.6	6.3	82	146	300	208	69 uur	69 uur
5	V	"	4,5 gram	4.5	4.7	4.5	4.0	3.0	105	128	224	118	24 uur	18 uur
6	V	Butobarbital + Secobarbital + Brallobarbital	4 gram 3 gram 1 gram	6.4	7.2	7.6	7.7	7.4	135	193	220	205	65 uur	53 uur
7	V	Secobarbital + Amobarbital	3 gram 3 gram	4.3	4.7	4.3	3.2	2.7	217	166	98	106	33 uur	27 uur
8	V	Fenobarbital	?	2.6	1.9	1.9	1.0	-	224	76	102	105	24 uur	3 uur
9	V	Barbital	?	10.4	8.9	8.0	-	5.4	572	384	336	250	24 uur	24 uur
10	M	Barbital + Cyclobarbital	6 gram 6 gram	8.5	7.4	5.4	4.6	-	135	193	220	205	65 uur	53 uur
												499 uur	396 uur	
												Gemiddeld	Gemiddeld	
												49.9 uur	42.0 uur	

Tabel XXXI

Bloedconcentratie en urine excretie van barbituraat van 10 patienten in de eerste 24 uur  
na opname

behandeld moesten worden met instrumentele beademing op onze afdeling. Al deze patienten werden vanaf het moment van opname tevens behandeld met geforceerde diurese, alkalinisatie en diuretica.

De eerste vijf patienten hebben (althans anamnestic) alleen butobarbital gebruikt, de andere vijf diverse andere barbituraten, soms in combinaties. Vanaf de aanvang van de behandeling ( $t_0$ ) werd gedurende 24 uur de urine verzameld in porties van 6 uur. Deze urine werd geanalyseerd op het barbituraatgehalte terwijl ook iedere 6 uur een barbituraatconcentratie in het bloed werd bepaald. De therapie werd zonder bijzondere moeilijkheden verdragen door alle patienten. Bij deze patienten, die werden geselecteerd omdat zij een zodanige depressie van hun ademhaling hadden dat op klinische gronden kunstmatige beademing nodig leek, bleek de comaduur te variëren van 24-100 uur, terwijl de beademingsduur varieerde van 3-72 uur. De gemiddelde comaduur van deze patienten bedroeg 49,9 uur, de gemiddelde beademingsduur 39,6 uur. Als het mogelijk zou zijn de comaduur d.m.v. een b.v. 10 uur durende hemodialyse te verkorten zou het aantal complicaties van een langdurig coma met kunstmatige beademing (luchtweginfecties, laryngitis etc.) dalen; bovendien zou de belasting van de artsen en verpleging t.a.v. de behandeling van deze groep patienten in het acute stadium sterk afnemen.

Ook in dit onderzoek bleek de geforceerde diurese, behalve bij patient 3, tamelijk weinig rendement op te leveren. Maximaal werd per 24 uur 500-600 mg butobarbital uitgescheiden. Hoewel de opgave van de ingenomen dosis bij deze categorie patienten notoir onbetrouwbaar is, moet dit toch slechts een klein deel van de ingenomen dosis zijn. Ook om deze reden leek het ons gewettigd een additionele methode te onderzoeken voor de eliminatie van een barbituraat, en op bovengenoemde argumenten kozen wij butobarbital voor onze dialyseproeven.

Zoals reeds vermeld verrichtte Doolan in 1951 de eerste hemodialyse bij een patient met een salicylaatintoxicatie. Schreiner (1958) vermeldde dat door middel van hemodialyse meer salicylaat per tijdseenheid kon worden geëlimineerd dan door renale excretie, zelfs als gebruik werd gemaakt van speciale methoden van behandeling zoals alkalinisatie van de urine en geforceerd diurese.

In de litteratuur zijn verscheidene casuïstische mededelingen gedaan die aantonen dat de hemodialyse in ernstige salicylaatintoxicaties een nuttige therapeutische toevoeging is (Maher en Schreiner,



1967).

Het ontbreken van nauwkeurige bepalingstechnieken van andere bekende farmaca waarmee in Nederland een poging tot suicide wordt ondernomen hebben ons voorlopig verhinderd het onderzoek naar de dialyseerbaarheid van deze stoffen uit te breiden. In onze mengproeven beperkten wij ons tot een aantal in Nederland veel gebruikte barbituraten en salicylaat. Voor onze dialyseproeven in vitro kozen wij naast salicylaat een van de meest gebruikte barbituraten, het butobarbital.

Met deze stof wilden wij ook later onze experimenten in vivo met proefdieren uitvoeren omdat het nut van een hemodialyse bij middellangwerkende barbituraten (waartoe dus butobarbital gerekend wordt) niet experimenteel vergeleken is met de conventionele behandelingsmethode, dit in tegenstelling tot fenobarbital.

Wij hebben omdat dit in de farmacie gebruikelijk is de uitkomsten van de bepalingen van barbituraten en salicylaat in milligrammen vermeld.

## Par. 2. ADSORPTIE VAN BARBITURATEN EN SALICYLAAT AAN KOOLSTOF

Als uitgangspunt begonnen wij weer met proeven in vitro om een inzicht te verkrijgen in de kwantitatieve mate van adsorptie van deze stoffen aan de door ons gekozen koolsoort. Wij volgden ongeveer de experimentenreeks zoals die voor andere stoffen in hoofdstuk II werd vermeld.

**Experiment No.XX.** Kwantitatieve adsorptie van barbituraten en salicylaat.

400 ml van een waterige oplossing die 20 mg/100 ml butobarbital bevatte werd gedurende 24 uur continu geschud met respectievelijk 0, 100, 200, 300 en 400 mg koolstof. Dezelfde bewerking ondergingen oplossingen van 20 mg/100 ml fenobarbital en salicylaat. Na 24 uur werd het bovenstaande geanalyseerd.

### *Resultaat*

In fig.21 zijn de adsorptielijnen weergegeven. Ter vergelijking is de adsorptielijn van kreatinine, afkomstig uit experiment II in hoofd-

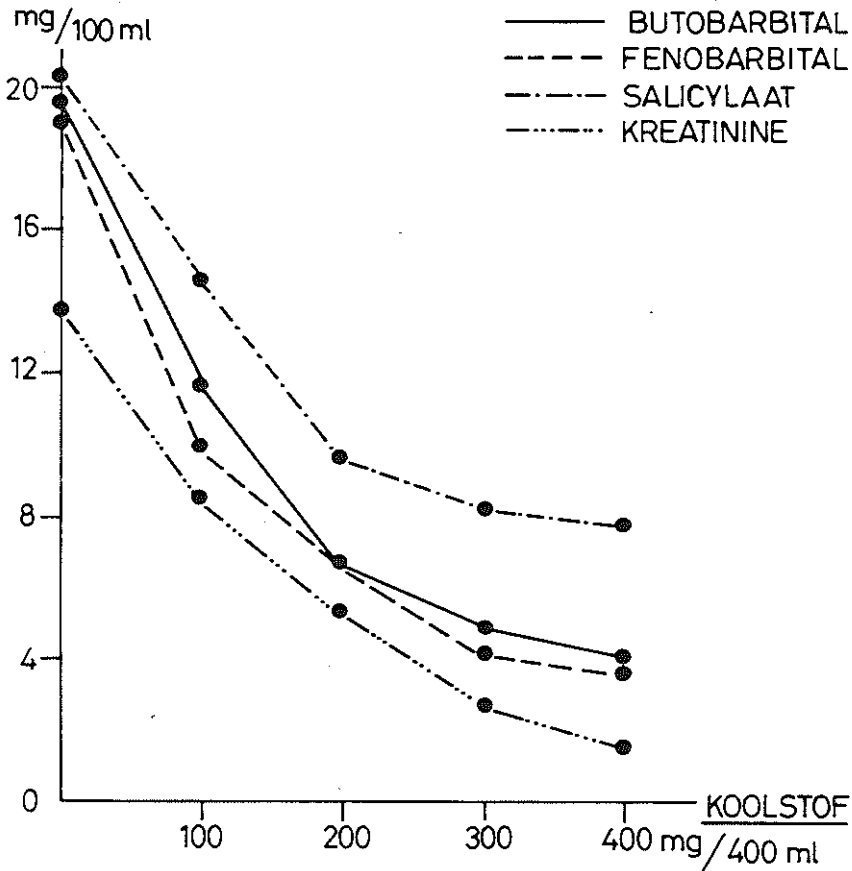


Fig.21. Adsorptie van twee barbituraten, salicylaaat en kreatinine bij stijgende concentraties koolstof.

stuk II, aan de grafiek toegevoegd. Om grafische redenen werd de concentratie van kreatinine in deze grafiek in mg/100 l en niet in mmol/l uitgezet. Het is duidelijk dat de adsorptie van alle onderzochte stoffen zeer goed was en dat per gewichtseenheid koolstof ongeveer gelijke gewichtseenheden kreatinine, butobarbital, fenobarbital en salicylaaat geadsorbeerd werden.

Ook wilden wij bij deze groep van stoffen nagaan of de mate van adsorptie van tijd- en temperatuurvariaties afhankelijk was.

### Experiment No.XXI. Invloed temperatuur op adsorptie salicylaat.

400 ml van een oplossing van salicylaat met een concentratie van 50 mg/100 ml werd gedurende 4 uur continu gemengd met 5 g koolstof bij een temperatuur van 20°C. Hetzelfde geschiedde met een dergelijk mengsel bij een temperatuur van 40°C.

#### *Resultaat*

Hoewel de adsorptie bij beide temperaturen aantoonbaar was leek het toch alsof bij 40°C de adsorptie iets minder snel verliep dan bij 20°C. Wel moet worden opgemerkt dat de adsorptie na 4 uur nog niet beëindigd was (tabel XXXII).

Ook voor butobarbital werd een dergelijke proef uitgevoerd.

### Experiment No.XXII. Invloed temperatuur op adsorptie butobarbital.

400 ml van een oplossing van butobarbital in een concentratie van 15 mg/100 ml werd gedurende 4 uur continu gemengd met 2 g koolstof bij een temperatuur van 20°C. Hetzelfde experiment werd bij 40°C uitgevoerd.

Concentraties in bovenstaande in mg/100 ml

Tijd in min	0	15	30	60	120	240
20°C	50	21.5	15.0	10.5	8.0	5.5
40°C	50	21.0	16.5	13.5	11.0	10.0

Tabel XXXII

Salicylaatadsorptie in relatie tot temperatuur (5g koolstof per 400 ml oplossing)

### Resultaat

Uit tabel XXXIII blijkt dat er hier een nog geringer verschil bestond dan in de voorgaande proef.

### Conclusie

Men kan zeggen dat de mate van adsorptie van salicylaat en butobarbital bij 20°C niet in belangrijke mate verschilde van die bij 40°C.

Om na te gaan of ook de adsorptie van barbitalen en salicylaat een relatief traag verlopend proces was bij deze koolsoort werd een experiment verricht waarbij verschillende barbitalen en salicylaat gedurende 4 uur werden geschud.

### Experiment No. XXIII. Invloed tijdsduur op adsorptie.

Er werden de volgende waterige oplossingen samengesteld:

fenobarbital 30 mg/100 ml

butobarbital 15 mg/100 ml

amobarbital 15 mg/100 ml

salicylaat 50 mg/100 ml

20 ml van elk van deze oplossingen werd geschud met 250 mg koolstof en na 15, 30, 60, 120 en 240 minuten werd het bovenstaande geanalyseerd.

Concentraties in bovenstaande in mg/100 ml

Tijd

in

min      0            15            30            60            120            240

20°C	15.0	5.6	2.9	1.2	(0.6)	-
40°C	15.0	3.6	2.0	1.2	-	-

Tabel XXXIII

Butobarbitaladsorptie in relatie tot temperatuur ( 2 g koolstof per 400 ml oplossing)

### *Resultaat*

Het was duidelijk dat bij deze gekozen verhoudingen voor de barbitalen de adsorptie na 30-60 minuten voltooid was, doch voor salicylaat was een gedurende 4 uur geleidelijk voortgaande adsorptie waar te nemen (tabel XXXIV). Dat de adsorptie van de barbitalen geëindigd was, was te danken aan de overmaat van adsorptieplaatsen, doch ook hier was het belang van de tijdsduur van de adsorptie aantoonbaar. De getallen van barbitalen onder 1 mg/100 ml worden onder enig voorbehoud vermeld gezien de geringe nauwkeurigheid van de bepalingmethode bij deze zeer lage concentraties. Dit geldt ook voor de salicylaatsbepaling lager dan 10 mg/100 ml.

Daar het adsorptiepatroon van de barbitalen en salicylaat kwalitatief en kwantitatief identiek bleek te verlopen met de patronen van kreatinine en urinezuur hebben wij afgezien van verdringings- en competitie-experimenten, temeer omdat in hoofdstuk II gebleken was dat de competitie en verdringing niet van betekenis konden zijn bij de door ons gekozen verhoudingen van koolstof en de te dialyseren hoeveelheid van de genoemde stoffen.

### **Par. 3. DIALYSES IN VITRO VAN WATERIGE OPLOSSINGEN MET BUTO BARBITAL EN SALICYLAAT**

Met de dialysator die wij in hoofdstuk III beschreven zijn een aantal dialyseproeven verricht met een waterige oplossing die in samenstelling geleek op die van plasmawater en waaraan hetzij butobarbital hetzij salicylaat was toegevoegd. De samenstelling van het pseudobloed en dialysaat was identiek aan die in de experimenten in hoofdstuk III beschreven, met uitzondering van de kaliumconcentratie die in het pseudobloed en dialysaat nu 4 mmol/l bedroeg (waardoor het chloridegehalte in het pseudobloed 4 mmol/l daalde en in het dialysaat 4 mmol/l steeg). Het ureum en kreatinine vervulden in deze proeven de rol van indicatoren. De dialyse van deze stoffen kon worden vergeleken met de dialyse van de genoemde farmaca.

De gekozen concentratie in het pseudobloed bedroeg (in overeenstemming met bloedconcentraties die voorkomen bij ernstige intoxicaties) voor butobarbital 8 mg/100 ml, die van salicylaat 100 mg/100 ml. De gehele proefopstelling was verder volkomen gelijk aan die van de proeven vermeld in hoofdstuk III en het dialysaatvolume bedroeg in de eerste reeks experimenten 60 l.

Concentraties in bovenstaande in mg/100 ml

Tijd in min	0	15	30	60	120	240	240x
Fenobarbital	29.2	3.6	3.6				29.2
Butobarbital	14.9	2.3	(0.7)	(0.4)			14.9
Amobarbital	14.9	1.9	1.2	(0.6)	(0.6)		14.9
Salicylaat	49.6	18.8	14.9	10.4	(6.9)	(2.4)	49.6

( ) onder voorbehoud

240 x controle = 4 uur schudden zonder koolstof

Tabel XXXIV

Adsorptie van drie barbituraten en salicylaat in relatie tot  
tijd

#### Experiment No. XXIV. Dialyse van butobarbital en 60 l dialysaat.

Allereerst werden twee dialyses verricht waarbij het pseudobloed butobarbital bevatte. In de eerste dialyse werden de koolstofkolommen gevuld met 2800 g koolstof, in het tweede was dat niet het geval.

##### *Resultaat*

In fig. 22 is het beloop van deze twee experimenten weergegeven. In tabel XXXV zijn deze waarden vermeld, benevens de gemiddelde clearancewaarden over perioden van twee uur berekend. Van belang was dat in de proef met koolstofadsorptie nimmer butobarbital in het dialysaat aantoonbaar was als teken van volledige adsorptie aan de koolstof. Toch was het duidelijk dat de toevoeging van koolstof slechts een onbetekenend voordeel was in deze proeven in vergelijking met de dialyse zonder koolstofadsorptie. Het ureumgehalte van het pseudobloed daalde aanvankelijk iets steiler indien wèl koolstof aan het dialysaat was toegevoegd; de gemiddelde clearance lag ook iets hoger dan in de controleproef zonder koolstofadsorptie in dezelfde periode. Ook voor kreatinine was het voordeel van de koolstof niet indrukwekkend bij een kortere dialyseuduur dan 8 uur. Dit was geheel in overeenstemming met de proeven vermeld in hoofdstuk III. Dezelfde bewering geldt ook voor de dialyse van butobarbital, waar het voordeel door de geringere doorlaatbaarheid van de membraan voor butobarbital nog kleiner was dan voor kreatinine.

Vervolgens werd dezelfde proef uitgevoerd met salicylaat in plaats van butobarbital.

#### Experiment No. XXV. Dialyse van salicylaat en 60 l dialysaat.

Een tweetal dialyses werd uitgevoerd op dezelfde wijze als in het voorgaande experiment beschreven. In het pseudobloed werd echter in plaats van butobarbital salicylaat (als natriumsalicylaat) toegevoegd tot een concentratie van 100 mg/100 ml (berekend als salicylaat).

##### *Resultaat*

De resultaten komen nauwkeurig overeen met die uit het vorige

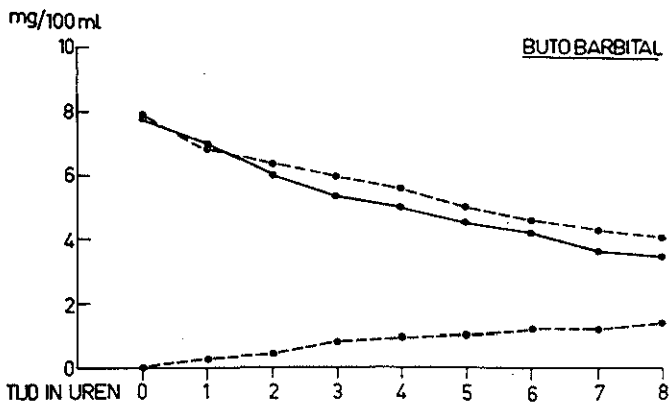
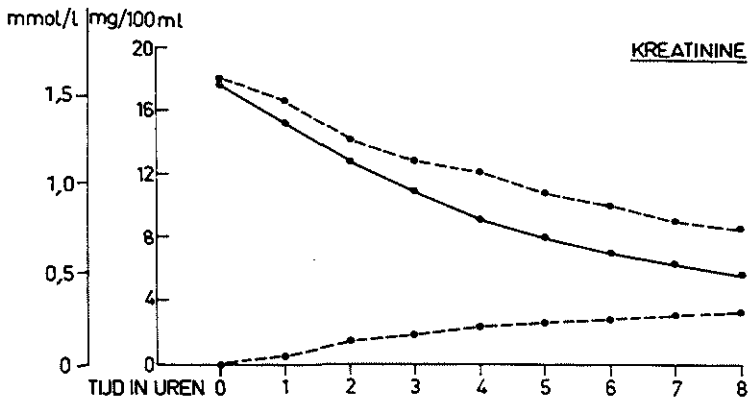
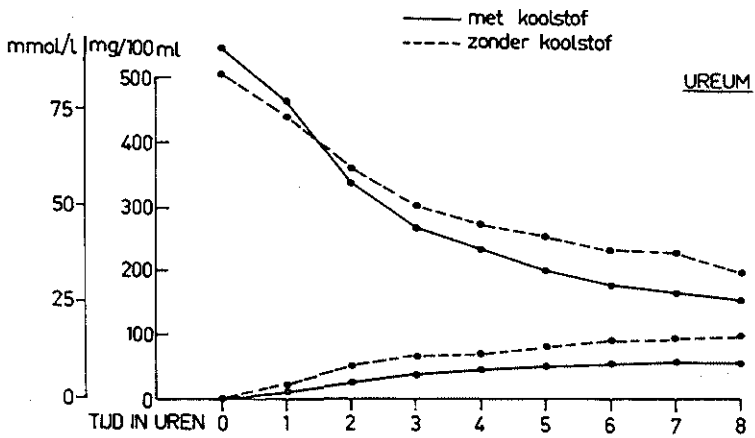


Fig.22. Verloop van dialyse t.a.v. ureum, kreatinine en butobarbital met en zonder koolstof in dialysaat.



Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Concentratie pseudobloed ureum										
mmol/l	met koolstof	91.0	77.5	56.1	44.7	39.2	33.5	30.5	27.8	26.0
	zonder "	84.3	73.7	59.5	50.0	46.0	42.8	39.3	38.5	33.5
idem	kreatinine									
	met koolstof	1.58	1.35	1.13	0.96	0.81	0.70	0.62	0.56	0.51
	zonder "	1.58	1.48	1.27	1.14	1.07	0.96	0.89	0.80	0.75
mg/100ml	butobarbital									
	met koolstof	7.8	7.0	6.0	5.4	5.0	4.6	4.2	3.6	3.5
	zonder "	7.9	6.9	6.4	6.0	5.5	5.0	4.6	4.3	4.1
Concentratie in dialysaat ureum										
	met koolstof	0	2.0	4.5	6.7	7.7	8.7	9.2	9.5	9.7
	zonder "	0	3.5	8.7	11.2	12.3	14.0	15.3	16.0	16.5
idem	kreatinine									
	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	zonder "	0	0.05	0.13	0.17	0.21	0.24	0.26	0.27	0.29
idem	butobarbital									
	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	zonder "	0	0.3	0.5	0.8	0.9	1.0	1.2	1.2	1.4
Clearance ureum										
ml/min	met koolstof		72		53		35		27	
	zonder "		57		44		29		27	
idem	kreatinine									
	met koolstof		54		53		43		32	
	zonder "		49		31		31		30	
idem	butobarbital									
	met koolstof		48		33		32		33	
	zonder "		38		30		32		25	

Tabel XXXV

Verloop van dialyseproeven met butobarbital en 60 l dialysaat met en zonder koolstof

experiment. In fig.23 is het verloop van de concentraties ureum, kreatinine en salicylaat weergegeven. Ook hier bleek het voordeel van de koolstofadsorptie minimaal. Wel was ook nu in de proef met koolstof in het dialysaat nooit salicylaat in het dialysaat aan te tonen, wat duidde op een volledige adsorptie van deze stof aan de koolstof, net zoals met kreatinine en butobarbital het geval was. In tabel XXXVI worden al deze waarden nogmaals vermeld met de gemiddelde clearancewaarden over perioden van 2 uur.

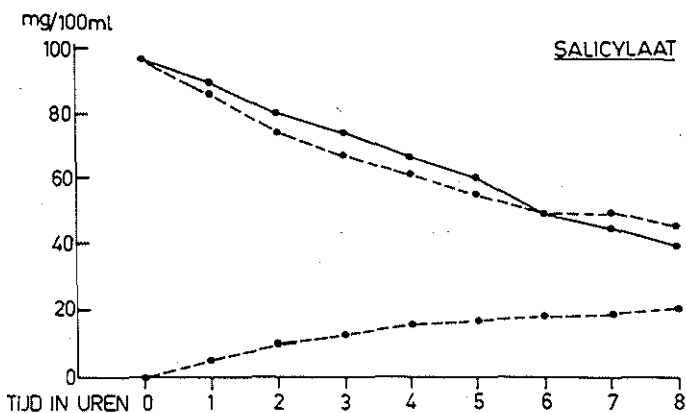
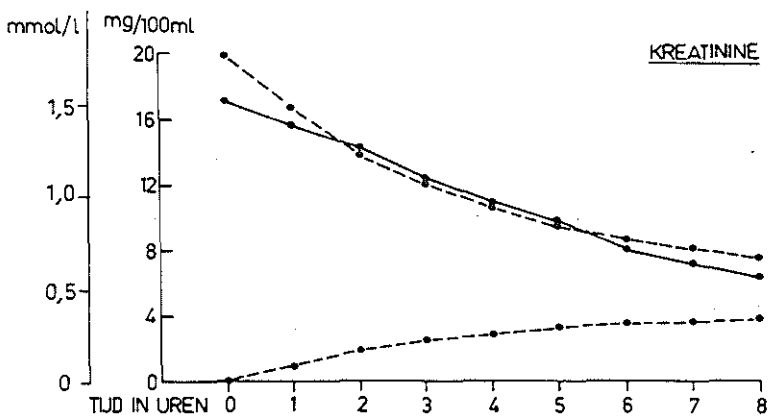
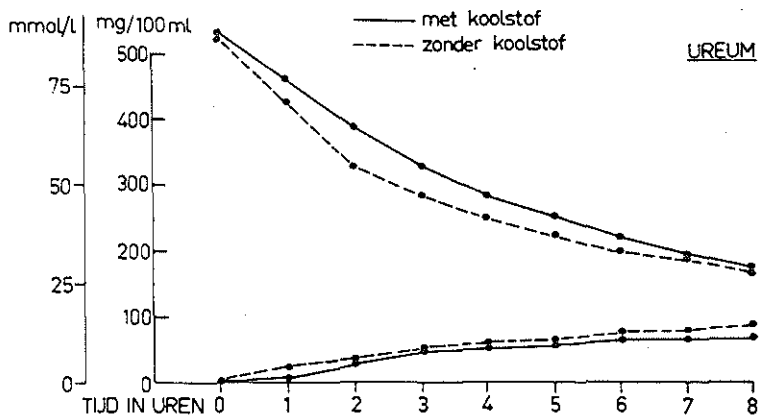


Fig.23. Verloop van dialyse t.a.v. ureum, kreatinine en salicylaat met en zonder koolstof in dialysaat.

Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Concentratie pseudobloed ureum										
mmol/l	met koolstof	89.0	77.7	64.3	54.8	47.2	42.3	37.2	33.2	29.2
	zonder "	87.2	71.3	55.0	47.2	42.2	37.7	33.3	32.1	28.3
idem	kreatinine									
	met koolstof	1.51	1.39	1.27	1.08	0.96	0.86	0.71	0.63	0.57
	zonder "	1.75	1.47	1.22	1.07	0.95	0.85	0.76	0.72	0.67
mg/100 ml	met koolstof	97	90	80	74	66	60	49	44	39
	zonder "	97	86	74	67	61	55	49	48	45
Concentratie dialysaat ureum										
mmol/l	met koolstof	0	1.3	4.3	7.5	9.8	11.0	12.7	13.3	14.7
	zonder "	0	3.8	6.0	7.7	8.7	9.8	11.0	11.2	11.7
idem	kreatinine									
	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	zonder "	0	0.08	0.16	0.21	0.25	0.28	0.30	0.31	0.32
idem	salicyl									
	met koolstof	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	zonder "	0	5.5	10.0	12.5	15.5	17.0	18.5	19.5	21.0
Clearance ureum										
ml/min	met koolstof		46		60		40		38	
	zonder "		73		44		32		28	
idem	kreatinine									
	met koolstof		34		47		49		36	
	zonder "		58		41		28		23	
idem	salicyl									
	met koolstof		36		36		53		45	
	zonder "		46		36		25		20	

Tabel XXXVI

Verloop van dialyseproeven met salicylaat en 60 l dialysaat met en zonder koolstof

Wederom was het duidelijk dat de koolstoftoevoeging aan het dialysaat slechts van geringe betekenis was voor de verwijdering van salicylaat uit het pseudobloed althans bij gebruik van 60 l dialysaat, deze dialysator en een dialyseuduur die de 8 uur niet overschreed. Ook hier bleek immers na 8 uur nog een redelijke dialysegradient te bestaan. Wel ziet men in de laatste perioden van de dialyse de clearances van de goed te adsorberen stoffen geleidelijk dalen als geen koolstofadsorptie werd toegepast, terwijl de clearances nauwelijks daalden als wél koolstof aan het dialysaat was toegevoegd.

Men mag, afgaande op de resultaten van de proeven uit hoofdstuk III verwachten dat bij voortzetting van de dialyse het voordeel van de koolstofadsorptie voor de verwijdering van salicylaat en butobarbital beter aan het licht zou zijn gekomen.

Concluderend kan men stellen dat koolstofadsorptie in het dialysaat bij een dialysaatvolume van 60 l en een dialyseuduur van 8 uur of minder, bijna geen voordelen biedt boven een recirculatie van het dialysaat zonder koolstofadsorptie. Door de dilutie van de gedialyseerde stoffen over 60 l dialysaat blijft ook zonder koolstofadsorptie gedurende 8 uur een redelijke dialysegradient bestaan. Alleen voor stoffen waarvoor de dialysemembraan een aanzienlijk hogere doorlaatbaarheid heeft dan voor kreatinine en waarvan na 8 uur dialyse (in deze dialysator) een dialyse-evenwicht geheel of bijna zou zijn bereikt, zou, als deze stof ook nog goed door koolstof zou worden geadsorbeerd, de adsorptie aan koolstof in deze proefopstelling enige betekenis kunnen hebben. Een dergelijke stof is ons niet bekend en butobarbital en salicylaat voldoen niet aan deze voorwaarden.

Voor stoffen die geheel uit het dialysaat worden geadsorbeerd is het dialysaatvolume dus van geen enkel belang; de dialysegradient blijft immers tijdens de gehele dialyseperiode zo groot mogelijk. Teneinde dit aan te tonen werd een dialyse verricht waarbij slechts 20 l dialysaat werd gebruikt in combinatie met koolstofadsorptie en de resultaten werden vergeleken met de resultaten van een dialyse met 60 l dialysaat waarbij eveneens koolstofadsorptie werd toegepast.

#### Experiment No.XXVI. Dialyse van butobarbital en 20 l dialysaat.

Er werd een dialyseproef verricht geheel identiek aan de voorgaande, doch met slechts 20 l dialysaat. Het pseudobloed bevatte weer ureum en kreatinine als indicatoren terwijl ook kalium in een concentratie van 8 mmol/l als indicator werd gebruikt. Kalium gold hier als voorbeeld van een stof die in het geheel niet aan koolstof werd gebonden. Hier werd uiteraard het kalium uit het dialysaat weggelaten. De aanvangsconcentratie butobarbital bedroeg 8 mg/100 ml.

#### *Resultaten*

In fig.24 geeft de gestippelde lijn de resultaten aan van dit experiment, terwijl de getrokken lijn de resultaten weergeeft van het voorgaande experiment met 60 l dialysaat (de waarden van het verloop

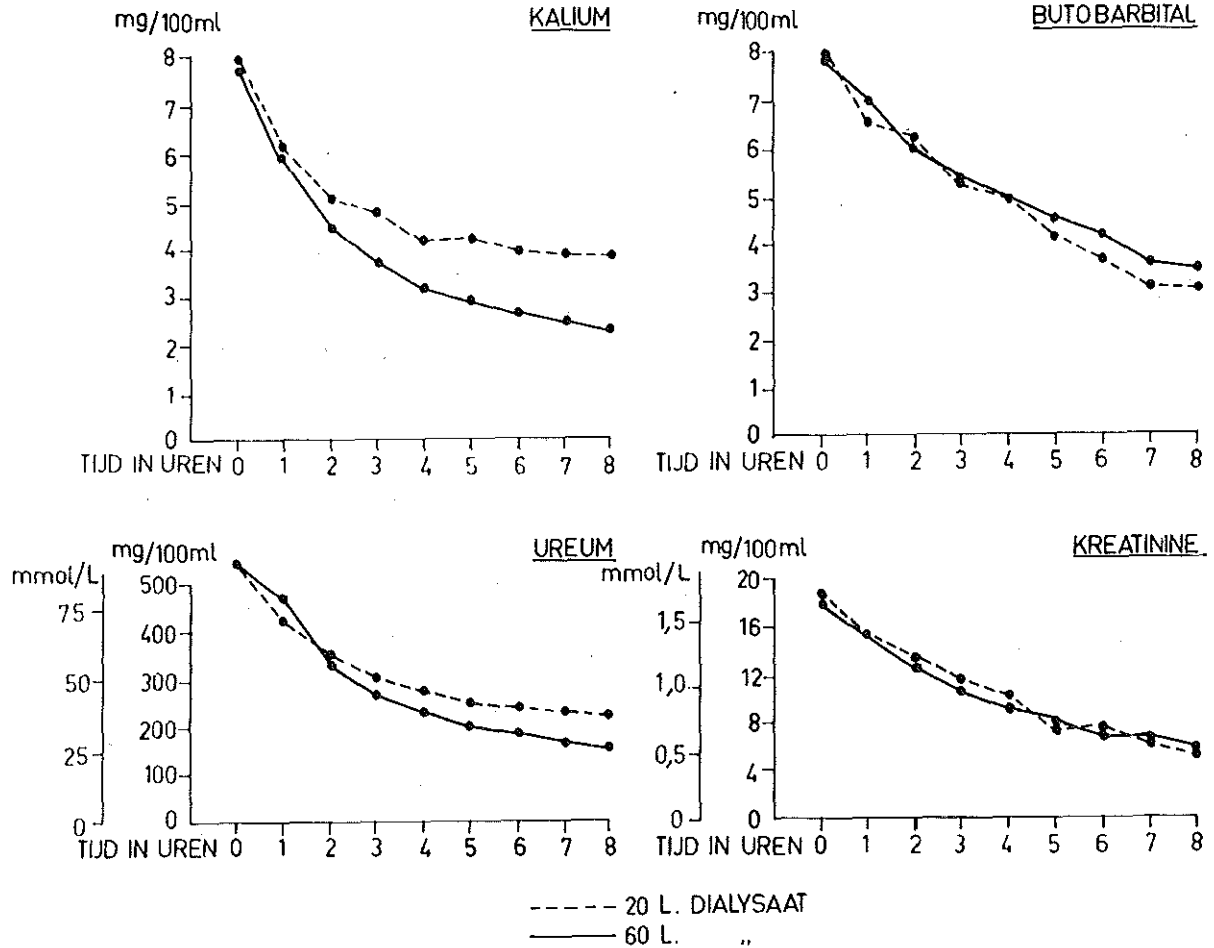


Fig.24. Vergelijking van dialyseproeven tegen 20 c.q. 60 liter dialysaat t.a.v. kalium, ureum, kreatinine en butobarbital.

Tijd in uren		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Concentratie pseudobloed										
Kalium	- 20 l	7.75	6.15	5.10	4.75	4.20	4.20	3.95	3.90	3.80
	- 60 l	7.88	5.95	4.47	3.70	3.18	2.93	2.63	2.48	2.28
Ureum	- 20 l	91.0	70.3	59.3	51.7	46.3	42.3	40.2	39.2	38.3
	- 60 l	91.0	77.5	56.1	44.7	39.2	33.5	30.5	27.8	26.0
Kreatinine	- 20 l	1.67	1.35	1.20	1.02	0.90	0.70	0.64	0.54	0.48
	- 60 l	1.58	1.35	1.13	0.96	0.81	0.70	0.62	0.56	0.51
Butobarbital	- 20 l	7.9	6.6	6.2	5.3	5.0	4.2	3.7	3.1	3.0
	- 60 l	7.8	7.0	6.0	5.4	5.0	4.6	4.2	3.6	3.5
Clearance										
Kalium	- 20 l		78		35		16		12	
	- 60 l		85		58		31		26	
Ureum	- 20 l		69		43		27		13	
	- 60 l		72		53		35		27	
Kreatinine	- 20 l		55		49		53		44	
	- 60 l		54		53		43		32	
Butobarbital	- 20 l		42		38		47		35	
	- 60 l		48		33		32		33	

Tabel XXXVII

Vergelijking dialyseproeven met butobarbital met 20 en 60 liter dialysaat

van de kaliumconcentraties bij een dialysaatvolume van 60 l hebben wij niet verkregen uit het voorgaande experiment XXV, doch uit de gegevens van dialyses vermeld in hoofdstuk III, omdat in het voorgaande experiment XXV de concentratie van kalium in dialysaat en pseudobloed 4 mmol/l bedroeg en er dus geen uitwisseling plaatsvond). In tabel XXXVII zijn de uitkomsten vermeld.

Bij bestudering van de figuur en tabel blijken de volgende feiten: De clearance van kalium daalde in de laatste periode van de dialyse tegen 20 l dialysaat tot zeer geringe waarden, en na het vierde uur was een dialyse-evenwicht vrijwel bereikt. Bij gebruik van 60 l dialysaat was het dialyse-evenwicht nog niet bereikt en hadden de clearances in de vergelijkbare perioden hogere waarden. Ongeveer hetzelfde kon men waarnemen bij bestudering van de concentraties van ureum. Als het dialysaatvolume 20 l bedroeg, was na 8 uur nog geen dialyse-evenwicht bereikt doch de dialysegradient was afgenomen zodat het concentratieverschil tussen het ureum in pseudobloed en dialysaat nog slechts 6 mmol/l bedroeg. Als het dialysaatvolume 60 l was, bedroeg dit verschil nog 10,5 mmol/l. De betekenis van het grote dialysaatvolume kwam ook tot uitdrukking in de zeer sterke clearancedaling in het verloop van de proef met 20 l dialysaat, terwijl die daling bij de proef met 60 l veel minder uitgesproken was.

Het patroon van de dialyse van kreatinine en butobarbital is totaal verschillend van dat van kalium en ureum. Reeds uit de figuur blijkt dat er geen verschil was in het beloop van de concentraties van deze beide stoffen in het pseudobloed, ongeacht het volume dialysaat, terwijl ook de clearancewaarden van deze beide stoffen in het verloop van de proef geen duidelijke veranderingen ondergingen en bij een dialysaatvolume van 20 of 60 l vrijwel dezelfde waarden toonden. Het dialyse-evenwicht werd in geen enkel geval bereikt omdat de koolstof alle gedialyseerde butobarbital en kreatinine geheel adsorbeerde; nooit was een meetbare concentratie van een van deze beide stoffen in het dialysaat aantoonbaar. De situatie van de single-pass dialyse werd dus voor deze stoffen bereikt, en zal worden gehandhaafd totdat alle kreatinine en butobarbital uit het pseudobloed de membraan heeft gepasseerd of de koolstof met kreatinine en butobarbital verzadigd zou zijn — een mogelijkheid die niet in aanmerking komt wanneer men zich de grote bindingscapaciteit van koolstof voor kreatinine en butobarbital herinnert.

#### Par. 4. SAMENVATTING

In dit hoofdstuk zijn de eigenschappen van koolstof onderzocht ten aanzien van butobarbital en salicylaat, zowel in mengexperimenten als met dialyses in vitro.

Het bleek dat zowel butobarbital als salicylaat goed aan koolstof te adsorberen waren. Kwantitatief kwam de adsorptie ongeveer overeen met die van kreatinine.

Temperatuurvariatie tussen 20°C en 40°C bleek geen belangrijke verandering in de kwantitatieve adsorptie te veroorzaken. Wel was de tijdsduur van belang.

De adsorberende eigenschappen van koolstof ten aanzien van barbituraten en salicylaat geleken dus zeer sterk op die van kreatinine en urinezuur.

In dialyseproeven in vitro kwamen de bevindingen betreffende verwijdering van butobarbital en salicylaat ook overeen met die van kreatinine. Bij gebruik van 60 liter dialysaat was het voordeel van de koolstofadsorptie na 8 uur in vergelijking tot een identieke dialyse zonder koolstofadsorptie uiterst gering — nl. 8% voor butobarbital en 6% voor salicylaat ondanks volledige adsorptie van butobarbital en salicylaat aan de koolstof. Evenals voor kreatinine was aangetoond bleek ook voor butobarbital het dialysaatvolume niet van betekenis te zijn voor de verwijdering ervan uit het pseudobloed dankzij de volledige adsorptie. De dialyse was voor kreatinine en butobarbital even effectief als het dialysaatvolume van 60 l tot 20 l werd gereduceerd.

#### Par. 5. PRAKTISCHE CONSEQUENTIES

Op deze gedachte voortbouwend zou het mogelijk moeten zijn een dialysator aan te sluiten op een klein volume recirculerend dialysaat waaraan koolstof is toegevoegd als het oogmerk van de dialyse is stoffen uit de bloedbaan te verwijderen die goed aan koolstof te adsorberen zijn en bovendien dialysabel, terwijl het verwijderen van andere niet te adsorberen stoffen onnodig of zelfs ongewenst zou zijn. Deze situatie doet zich onder meer voor bij de dialyse van met salicylaat en barbituraat geïntoxiqueerde patienten. Daar immers is de enige stof die verwijderd moet worden het toxische agens. Eliminatie van electrolyten (kalium) is onnodig en zelfs ongewenst. Ureum zal ook slechts in uiterst geringe hoeveelheid aan de patient worden



onttrokken gezien het geringe dialysaatvolume waarover deze stof wordt verdeeld en de zeer geringe adsorptie en ditzelfde geldt voor fosfaat. Wel zal met de verwijdering van (buto)barbital ook kreatinine en urinezuur verloren gaan, doch zover bekend heeft een dergelijke tijdelijke verlaging van deze twee metaboliëten in het bloed geen pathogene betekenis.

Theoretisch zou men met een zeer geringe hoeveelheid koolstof kunnen volstaan om alle barbituraat en salicylaat te adsorberen, doch men dient zich te realiseren dat bij de door ons gekozen soort korrelkool de adsorptie enige tijd kost zoals onze mengproeven in vitro aantoonde. Men dient te berekenen hoeveel barbital en hoeveel salicylaat het dialysaat gedurende één passage door de dialysator naar de koolstof vervoert en hoe lang het contact tussen dialysaat en koolstof gedurende één passage duurt. Teneinde een goede dialysance te waarborgen moesten wij uitgaan van een dialysaatstroomsnelheid van tenminste 750 ml per minuut. Het is bekend dat bij een dialysaatstroomsnelheid lager dan ongeveer 500 ml/minuut de dialysance aanzienlijk gaat dalen terwijl die — althans voor de gebruikelijke dialysatoren — bij ongeveer 900 ml per minuut een waarde bereikt, die bij verdere verhoging van de dialysaatstroomsnelheid nauwelijks toeneemt (Fritz, 1966; Hoeltzenbein, 1969; Wetzels, 1969).

## HOOFDSTUK V

### CONSTRUCTIE VAN EEN KLEIN DIALYSAATRESERVOIR MET KOOLSTOFADSORPTIE

#### Par. 1. OVERWEGINGEN EN VOORWAARDEN

Ons oogmerk was nu een klein dialysaatreservoir te ontwerpen met koolstofadsorptie ten behoeve van behandeling van patienten met barbituraat- of salicylaatintoxicaties, dat tesamen met de dialysator een handzame complete eenheid zou vormen.

Bij de voorgaande proeven waarbij waterige oplossingen werden gedialyseerd tegen 20 en 60 l koolstof bevattend dialysaat was duidelijk dat de verwijdering van goed adsorbeerbare stoffen uit het pseudobloed onafhankelijk was van het dialysaatvolume. Dankzij de volledige adsorptie van deze stoffen aan de koolstof werd immers de maximale dialysegradiënt gehandhaafd en als het ware de single-pass dialyse geïmiteerd. Gezien de reeds in de in vitro gevonden zeer grote affiniteit van koolstof voor sommige te dialyseren stoffen zou het theoretisch mogelijk zijn met een zeer geringe hoeveelheid koolstof te volstaan om grote hoeveelheden barbituraat en salicylaat te binden. In onze mengproeven bleek echter de adsorptie een fenomeen dat duidelijk afhankelijk was van de tijd en van de aanvangsconcentratie van de te adsorberen stof, zeker als het aantal adsorptieplaatsen beperkt was.

Aannemende dat men door dialyse 1600 mg butobarbital uit een patient zou willen verwijderen dan zou men theoretisch met ongeveer 10 g koolstof kunnen volstaan om deze hoeveelheid geheel te adsorberen, ten minste als de tijdsfactor geen rol zou spelen. Wil men dit

effect in 8 uur bereiken dan zou per minuut gemiddeld 3,3 mg butobarbital van het bloed naar het dialysaat moeten overgaan (in het begin van de dialyse iets meer dan in een latere periode). Om echter deze 3,3 mg in één minuut te adsorberen heeft men aanzienlijk meer koolstof nodig dan de vermelde 10 g temeer omdat de concentratie van butobarbital in het dialysaat na verlaten van de dialysator zeer laag zal zijn.

Om de werkelijke adsorptietijd te kunnen berekenen dient men o.a. de tijd te weten dat het dialysaat werkelijk in contact is met de koolstof. Daartoe dient het vloeistofvolume bekend te zijn dat zich tussen de koolstofkorrels kan bevinden als de korrelkool geheel ondergedompeld is.

### Experiment No. XXVII

Bij 110 g korrelkool werd 250 ml gedestilleerd water gevoegd. Na uitvoerig mengen was het totale volume 330 ml. In droge toestand was het volume van deze 110 g korrelkool precies 250 ml. Het werkelijke volume koolstof was dus  $330 - 250 = 80$  ml, het volume tussen de korrels van deze 80 ml (= 110 g) koolstof bedroeg dan  $250 - 80 = 170$  ml. Bij gebruik van 100 g koolstof is het omgevende water dus  $\frac{100}{110} \times 170$  ml = 154 ml. Bij een dialysaatstroomsnelheid van 750 ml/min. zal het contact van het dialysaat met 100 g koolstof na passage door de dialysator dus  $\frac{154}{750} \times 60$  seconden = 12 seconden bedragen. Bij gebruik van 250 g koolstof is het contact ook evenredig toegenomen tot 30 seconden.

Een adsorptietijd van enkele seconden was wel zeer kort gezien de resultaten van onze mengproeven in vitro. We hadden de keuze tussen het verlengen van de contacttijd (dus vertragen van de dialysaatstroomsnelheid) of vergroten van de hoeveelheid koolstof. Omdat vertragen van de dialysaatstroomsnelheid de dialyse-effectiviteit snel doet dalen (Hoeltzenbein 1969) kozen wij voor vermeerdering van de hoeveelheid koolstof. Een grote overmaat aan adsorptieplaatsen zou garanderen dat vrijwel alle butobarbital of salicylaat in het dialysaat in één passage door de koolstof zou worden geadsorbeerd. Dit gold in versterkte mate omdat te berekenen viel dat de maximale concentratie van butobarbital in het dialysaat dat de dialysator uitstroomde zeer laag moest zijn ( $\pm 0,5 - 1,0$  mg/100 ml). Aan de andere kant

wensten wij een zo klein mogelijke hoeveelheid koolstof te gebruiken om de ongewenste bijverschijnselen van de koolstof zoals glucose-adsorptie en calciumadsorptie zo veel mogelijk te beperken en onverhoopte ontsparingen van glucose- en calciumconcentraties in te perken. Het feit dat koolstof sulfaat afgeeft is in deze gevallen niet van belang omdat de meeste patiënten met intoxicaties een normale nierfunctie hebben en zij dit sulfaat via de nieren zullen elimineren.

In dat dialysaatreservoir zou ook de warmte-uitwisseling moeten geschieden. Om veiligheidsredenen van elektrische aard kozen wij een warmte-uitwisselingsbad rondom het dialysaatreservoir, waardoor een volledige elektrische isolatie ten opzichte van het dialysaat gewaarborgd was. Wij meenden dat een verblijf van 2 minuten in het dialysaatreservoir voldoende moest zijn om het dialysaat op de gewenste temperatuur te houden. Uitgaande van een dialysaatstroomsnelheid van 750 ml/min. en een inhoud van het dialysaatcompartiment van de dialysator plus de inhoud van slangsystemen en pomp van ongeveer 500 ml moesten onze omstandigheden worden aangepast aan een dialysaatreservoir met een dialysaatvolume dat bij aanvang van de dialyse 2000 ml bedroeg. Omdat gebleken was dat aanzienlijke ultrafiltratie tijdens de dialyse kon optreden was het toch noodzakelijk een volumereserve in het dialysaatreservoir te hebben waar het geultrafiltreerde plasmawater een plaats kon vinden. Het dialysaatreservoir diende dus een volume te hebben van 2000 - 500 (inhoud slangen, pomp en dialysator) + 1000 (geschat volume ultrafiltratie) = 2500 ml.

Wij werden dus geconfronteerd met een aantal factoren die de constructie van het dialysaatreservoir zouden bepalen.

- 1) De stroomsnelheid van het dialysaat wensten wij te handhaven op 750 ml/min. Onder deze waarde neemt de dialysance geleidelijk af.
- 2) De adsorptie aan de koolstof vergt enige tijd. Het contact van het dialysaat met de koolstof diende niet te kort te zijn na een passage door de dialysator. De benodigde hoeveelheid koolstof moest empirisch worden bepaald.
- 3) Het dialysaatvolume mocht niet zo klein zijn dat warmteuitwisseling in het dialysaatreservoir ineffectief zou worden omdat de verblijfsduur van het dialysaat in het reservoir dan te kort zou worden in verhouding met de omlooptijd door het dialysaatstelsel. Daarom was het nodig het dialysaatreservoir smal en

hoog te ontwerpen, zodat per volume-eenheid veel contact met de reservoirwand zou bestaan. Hierdoor zou een zo hoog mogelijk warmteoverdracht via deze wand vanuit het omringende verwarmingsbad mogelijk zijn. Dit had bovendien het voordeel dat de koolstof bij deze constructie geheel ondergedompeld zou zijn in het dialysaat wat een goede gelijkmatige menging van dialysaat en koolstof zou waarborgen.

Indien wij zouden uitgaan van een dialysaatvolume van 2 l, waarvan 500 ml in pomp, leidingen en dialysaatcompartiment van de dialysator dan zou de verblijfsduur in het dialysaatreservoir  $\frac{2000-500}{750} = 2$  minuten bedragen. Hiervan uitgaande dienden wij

empirisch de temperatuur van het verwarmingsbad te bepalen die een temperatuur van het dialysaat van 37°C zou handhaven.

- 4) Het was gewenst zo weinig mogelijk koolstof te gebruiken, teneinde de in hoofdstuk III vermelde ongewenste effecten zoveel mogelijk te ontgaan, maar toch voldoende om (vrijwel) complete adsorptie van salicylaat en butobarbital uit het dialysaat te garanderen.
- 5) Het totale volume van het reservoir mocht niet te klein zijn teneinde ruimte te bieden aan ultrafiltraat.
- 6) Het dialysaatreservoir diende gemakkelijk te kunnen worden gereinigd, gevuld en gesteriliseerd.

Het voordeel van een klein dialysaatreservoir is evident. Ten eerste is de gebruikelijke combinatie dialysator-dialysaatreservoir zo groot tengevolge van de grote dialysaattank. Door dit volume sterk te beperken wordt de hele opstelling voor hemodialyse compact en handzaam.

Ten tweede heeft een klein dialysaatreservoir het voordeel dat nooit ernstige ontregeling in de samenstelling van het extracellulaire vocht kan optreden als gevolg van de dialyse. De belangrijkste ionen die voorkomen in het extracellulaire vocht worden niet aan koolstof geadsorbeerd. Daar het totale volume dialysaat ongeveer 15% van het extracellulaire volume uitmaakt kan bij een onverhoopt opgetreden vergissing in de samenstelling van het dialysaat de verschuiving bij de patient slechts gering zijn, althans in vergelijking met de verschuivingen die zouden kunnen optreden bij grote dialysaatvolumina. Men dient bovendien nog te bedenken dat deze eenheid alleen gebruikt

kan worden bij behandeling van patienten met intoxicaties die een intacte nierfunctie hebben.

Door het gebruik van geringe hoeveelheden koolstof zullen ook de aan koolstof inhaerente gesignaleerde nadelen zeer beperkt blijven. De verwijdering uit het (pseudo) bloed van goed te adsorberen stoffen was, zoals wij reeds aantoonde, onafhankelijk van het dialysaatvolume en deze verwijdering zal dus door een gering dialysaatvolume niet nadelig worden beïnvloed als zorg wordt gedragen voor een (bij benadering) complete adsorptie van de te verwijderen stof tijdens één enkele passage van het dialysaat door de koolstof.

Ten derde kan men, omdat dit een klein gesloten volumesysteem is, ultrafiltratie nauwgezet beoordelen aan wisselingen (stijgen) van het dialysaatsniveau zodat overmatige vochtonttrekking aan de patient tijdens de dialyse direct is waar te nemen en te corrigeren.

## Par. 2. BESCHRIJVING VAN HET DIALYSAATRESERVOIR

Een cylinder van perspex met een hoogte van 48 cm en een uitwendige diameter van 11 cm en een wanddikte van 1 cm werd aan beide uiteinden voorzien van een schroefdeksel. Aan de onderzijde werd een ruimte uitgespaard waarin twee metalen plaatjes met multiple, tegenover elkaar gelegen perforaties konden worden geklemd. Tussen deze twee plaatjes, waarvan de onderlinge positie door twee nokken was gefixeerd werd een glaswofilter aangebracht. In de schroefdeksel aan de onderzijde werd een zijdelingse afvoer aangebracht (fig.25 en fig.26) op een zodanige hoogte dat de gehele cylinder rustte op de bodem van het omgevende warmte-uitwisselingsbad. Deze uitvoer passeerde de wand van het verwarmingsbad.

In de bovenste schroefdeksel was behalve de toevoerleiding ook een ontluichtingsventiel aangebracht (kogelventiel) dat diende om de lucht te laten ontsnappen tijdens ultrafiltratie. Omdat immers het gehele systeem gesloten was diende, teneinde aan dit ultrafiltraat plaats te bieden, lucht uit het reservoir te ontsnappen. In de wand van de cylinder was een calibrering aangebracht (niet in de figuur aangegeven) zodat de mate van ultrafiltratie kon worden gemeten tijdens de gehele dialyseperiode.

Het dialysaat stroomde dus uit het reservoir via een centrifugaal-pomp, een stroomsnelheidsmeter met reguleur en de eigenlijke dialysator weer terug naar het reservoir. Bij een dialysaatvolume van

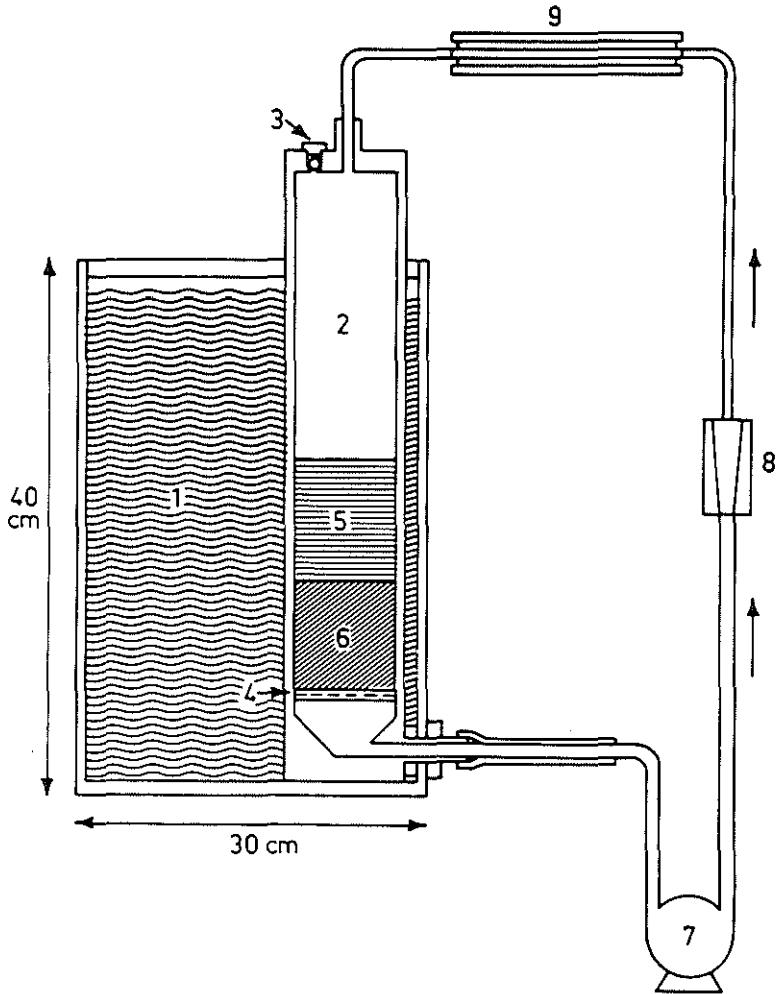
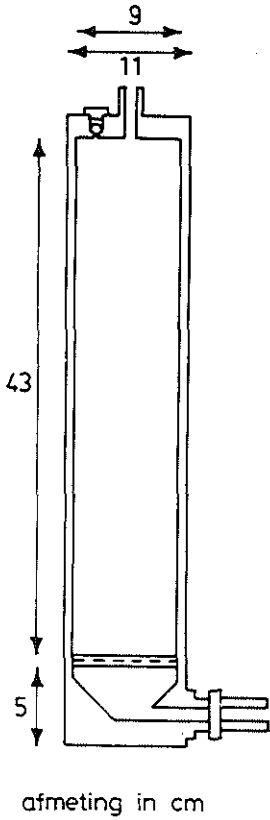


Fig.25. Schema klein dialysaatreservoir.

Fig.26. Schematische opstelling klein dialysaatreservoir.

- 1) verwarmingsbad voor dialysaat
- 2) ruimte boven dialysaat voor eventueel ultrafiltraat
- 3) ontluiftingsventiel
- 4) glaswolfilter tussen geperforeerde roestvrij metalen plaatje
- 5) dialysaat
- 6) korrelkoolstof
- 7) centrifugaalpompe
- 8) stroomsnelheidsmeter met reguleteur
- 9) dialysator (type Kiil)

2000 ml waarvan 1500 ml in het reservoir, was de omlooptijd dus 40 seconden en het verblijf in het reservoir precies 2 minuten.

Hoe wij tenslotte tot de benodigde hoeveelheid koolstof zijn gekomen en de daarmee samenhangende correcties voor de calcium en glucoseconcentratie in het dialysaat hebben vastgesteld zal in het volgende hoofdstuk worden besproken. Ook werd de temperatuur van het warmte-uitwisselingsbad, die in staat was het dialysaat op een temperatuur te fixeren van  $37^{\circ}\text{C}$ , empirisch bepaald.



## HOOFDSTUK VI

### PROEVEN MET EEN KLEIN DIALYSAATRESERVOIR MET KOOLSTOFADSORPTIE

#### Par. 1. INLEIDING

Het in het vorige hoofdstuk beschreven dialysaatreservoir werd beproefd in een aantal dialyseproeven in vitro waarbij steeds aan een ander aspect van de dialyse aandacht werd geschonken.

Wij hebben onze proefomstandigheden zoveel mogelijk gestandaardiseerd. Daarom werd uitgegaan van de volgende voorwaarden:

- a) dialysaatstroomsnelheid 750 ml/min.
- b) (pseudo)bloedstroomsnelheid 200 ml/min.
- c) dialyse van waterige oplossingen geschiedde met de bloedcompartimenten in serie geschakeld. Bij dialyse van runderbloed waren de compartimenten parallel geschakeld.
- d) temperatuur van (pseudo)bloed was thermostatisch gefixeerd op 37°C.
- e) volume dialysaat bij aanvang proef 2000 ml.
- f) omringend verwarmingsbad geheel gevuld (38 cm contact met reservoirwand).

#### Par. 2. ORIENTERENDE ONDERZOEKINGEN

Wij stelden ons in eerste instantie de volgende vragen:

- 1) Welke temperatuur zou het water in het verwarmingsbad moeten hebben om bij de gegeven proefopstelling het (pseudo)bloed op 37°C te fixeren?

- 2) Hoeveel koolstof zou nodig zijn om in de gegeven opstelling een aanvaardbare imitatie van de single-pass dialyse te geven?
- 3) Welke initiële glucoseconcentratie en welke initiële calciumconcentratie moeten in het dialysaat worden aangebracht opdat, na de directe adsorptie van deze stoffen aan de koolstof, de vereiste concentratie van deze stoffen overblijven?

Ad 1. De eerste vraag was welke temperatuur het water in het verwarmingsbad zou moeten hebben opdat de warmteoverdracht van het verwarmingsbad aan het dialysaat de warmteafgifte van het dialysaat tijdens de circulatie (door pomp, slangen en dialysator) geheel zou compenseren en het dialysaat op een temperatuur van  $37^{\circ}\text{C}$  gehandhaafd zou blijven.

Experiment No. XXVIII. Temperatuur dialysaat verwarmingsbad.

In het dialysaatreservoir werd een thermometer geplaatst. De temperatuur van het pseudobloed werd thermostatisch gefixeerd op  $37^{\circ}\text{C}$  en in de aan- en afvoerleidingen van het dialysaatreservoir werden thermokoppelaalden gestoken evenals in de slang die het pseudobloed van de dialysator terugvoerde naar de patient (het pseudobloedreservoir). De enige variabele was dus de temperatuur van het dialysaatverwarmingsbad, dat eveneens thermostatisch kon worden gefixeerd.

### *Resultaat*

Na een aantal inleidende proeven werd in een tweetal experimenten waarbij de proefomstandigheden eenmaal 4 uur en eenmaal 7 uur geheel constant werden gehouden aangetoond dat de temperatuur in het verwarmingsreservoir op  $45^{\circ}\text{C}$  moest worden gefixeerd. Het uit de dialysator terugstromende bloed daalde in temperatuur niet onder  $35^{\circ}\text{C}$ ; de temperatuur van het dialysaat steeg per passage door de dialysator  $0,5 - 0,9^{\circ}\text{C}$  en de temperatuur van het dialysaat daalde niet onder  $36,5^{\circ}\text{C}$ .

Ad 2. De tweede vraag betrof de benodigde hoeveelheid koolstof die een (vrijwel) volledige adsorptie van het gedialyseerde butobarbital of salicylaat waarborgde. Daar de adsorptiekenmerken van butobarbital en salicylaat sterke overeenkomst met die van kreatinine ver-

toonden, besloten wij de mate van adsorptie van kreatinine aan de koolstof te gebruiken als parameter voor de graad van adsorptie. In lage concentraties is kreatinine nog nauwkeurig meetbaar, doch voor concentraties kleiner dan 1 mg/100 ml is de barbituraatbepaling niet geheel nauwkeurig en dit geldt eveneens voor salicylaatconcentraties lager dan 10 mg/100 ml.

#### **Experiment No. XXIX.** Benodigde hoeveelheid koolstof.

Er werd een tweetal dialyseproeven verricht met dialysaat en pseudobloed in de gebruikelijke samenstelling doch in het dialysaat werd de eerste maal 100 g, de tweede maal 280 g koolstof opgenomen.

#### *Resultaat*

In tabel XXXVIII zijn de uitkomsten vermeld. Als 100 g koolstof werd gebruikt bleek het kreatininegehalte in het dialysaat na het verlaten van de dialysator te stijgen tot ongeveer 0,23 mmol/l. Na passage door de koolstof bleek aanvankelijk 44% van het kreatinine aan de koolstof te worden geadsorbeerd, doch dit percentage daalde tot ongeveer 20% bij het voortgaan van de dialyse. Weliswaar bleef de dialysegradient vrij groot tot het einde van de dialyse, maar toch meenden wij dat met deze hoeveelheid koolstof het principe van de single-pass dialyse niet voldoende was benaderd. Bij gebruik van 280 g koolstof bleek het kreatininegehalte na passage door de koolstof steeds te worden gereduceerd tot een waarde onder 0,07 mmol/l, zodat hier een hogere dialysegradient werd verkregen. Het extractiepercentage van deze hoeveelheid koolstof (dat is het percentage waarmee het gehalte van een zekere stof daalt na één enkele passage door de koolstof) bedroeg een uur na de aanvang van de proef 85%, om te dalen tot ongeveer 40%. Met deze hoeveelheid koolstof konden wij een bevredigende imitatie van het single-pass principe verkrijgen, althans voor kreatinine. Of dit voor butobarbital en salicylaat gold zou door vergelijkende onderzoeken van clearances en eliminatiesnelheid van deze stoffen uit het pseudobloed moeten worden aangetoond. Daarbij zouden de resultaten van dialyseproeven met dit dialysaat-reservoir moeten worden vergeleken met de proeven met 2800 g koolstof en een groot dialysaatvolume zoals in hoofdstuk V beschreven. In die proeven kon immers worden aangetoond dat het single-

Tijd  
in  
uren

	I	II	III	IV	I	II	III	IV
0	1.62	-	-	-	1.95	-	-	-
1	1.43	0.16	0.09	44%	1.63	0.13	0.02	84%
2	1.22	0.19	0.13	31%	1.35	0.13	0.05	62%
3	1.04	0.23	0.16	30%	1.10	0.13	0.06	54%
4	0.96	0.23	0.19	17%	0.88	0.12	0.07	42%
5	0.88	0.20	0.17	15%	0.72	0.12	0.07	42%
6	0.80	0.20	0.16	24%	0.59	0.11	0.07	36%
7	0.71	0.18	0.15	17%	0.50	0.10	0.07	30%
8	0.62	0.17	0.14	17%	0.42	0.10	0.07	30%

100 g koolstof

280 g koolstof

I	kreatinine concentratie bloed			mmol/l
II	"	"	dialysaat vóór koolstofpassage	"
III	"	"	" na	"
IV	extractie percentage			

Tabel XXXVIII

Extractie van kreatinine na één passage door 100 c.q. 280 g koolstof

pass principe voor butobarbital en salicylaat was bereikt als 2800 g koolstof werd gebruikt, daar van geen van deze beide stoffen een meetbare concentratie aan te tonen was in het dialysaat en de clearances over het verloop van de proef min of meer constant bleven. Wij kozen 280 g koolstof als standaardhoeveelheid waarmee wij onze experimenten verder voortzetten.

Ad 3. Het volgende punt van onderzoek betrof de initiële glucoseconcentratie in het dialysaat. De directe adsorptie van glucose aan koolstof zou immers de glucoseconcentratie in het dialysaat aanzienlijk doen dalen. Als gewenste glucoseconcentratie in het dialysaat namen wij arbitrair een waarde van 5,56 mmol/l aan. Uit de adsorptielijnen uit hoofdstuk II konden wij veronderstellen dat bij gebruik van 2000 ml dialysaat en 280 g koolstof (= 20 ml dialysaat en 2,8 g koolstof – zie figuur 1) een adsorptie van ongeveer 75% van de totaal toegevoegde hoeveelheid zou optreden.

#### Experiment No.XXX. Benodigde glucoseconcentratie in dialysaat.

Een dialyse werd uitgevoerd op de gebruikelijke wijze met in het pseudobloed een glucoseconcentratie van 5,56 mmol/l. In het dialysaat bedroeg de initiële concentratie van glucose 8,83 mmol/l. Een dergelijk experiment werd nog tweemaal herhaald met in het dialysaat een aanvangsconcentratie van glucose van respectievelijk 11,11 en 22,22 mmol/l.

#### *Resultaat*

Na één uur dialyse bleek het glucosegehalte in het dialysaat gedaald te zijn van 8,83 tot 2,21 mmol/l. In het tweede experiment daalde het van 11,11 tot 2,61 mmol/l en in het derde van 22,22 tot 6,11 mmol/l. Langer voortzetten van de dialyse had geen zin omdat reeds bekend was uit experimenten in hoofdstuk II vermeld, dat de adsorptie van glucose na korte tijd voltooid was. Het was duidelijk dat wij een uitgangconcentratie van 22,22 mmol/l moesten kiezen. Weliswaar zou, indien een lagere concentratie van glucose in het dialysaat zou ontstaan, dankzij het geringe dialysaatvolume, spoedig weer dialyse-evenwicht met de patient ontstaan en zou het gevaar voor hypoglycemie gering zijn. Toch is het wenselijk dat de glucoseconcentratie in het dialysaat zo min mogelijk van die van het bloed

afwijkt. Als b.v. de eindconcentratie in het dialysaat 4,44 mmol/l zou bedragen, en het bloedglucosegehalte 5,56 mmol/l dan zou, als deze laatste concentratie gehandhaafd werd in het lichaam, de concentratie in het dialysaat na enige tijd ook 5,56 mmol/l moeten bedragen. Om evenwel deze concentratietoename van 4,44 naar 5,56 mmol/l in het dialysaat te verkrijgen moet niet 1,12 mmol glucose per liter dialysaat (dus 2,24 mmol voor 2 liter dialysaat) uit het bloed naar het dialysaat overgaan doch ongeveer vier maal zoveel — ofwel 8,88 mmol glucose — ter compensatie van de tegelijkertijd optredende adsorptie aan de koolstof. Dit verlies van 8,88 mmol (= 1600 mg) glucose lijkt ons ongewenst.

De volgende factor die onderzocht werd was de calciumconcentratie die in het dialysaat moest worden aangebracht om de initiële adsorptie van calcium in het dialysaat zodanig te compenseren dat een eindconcentratie van 1,5 mmol/l zou overblijven. Uit de figuren 1 en 2 en de tabellen II en III uit hoofdstuk II is af te leiden dat een adsorptie van ongeveer 70% van de totaal aanwezige hoeveelheid calcium in het dialysaat te verwachten zou zijn.

**Experiment No. XXXI.** Benodigde calciumconcentratie in dialysaat.

Wij verrichtten een aantal dialyses van runderbloed en dialysaat in de gebruikelijke samenstelling, waaraan bij de eerste proef geen calcium aan het dialysaat werd toegevoegd; bij de tweede proef werd het calciumgehalte van het dialysaat op 2,50 mmol/l gebracht en bij de laatste proef werd een calciumconcentratie van 5,00 mmol/l nagestreefd. Alle dialyseproeven werden 8 uur voortgezet. Elk uur werd het calciumgehalte gecontroleerd in het runderbloed en in het dialysaat vóór de passage door de koolstof, terwijl in het laatste experiment ook het calciumgehalte in het dialysaat ná passage door de koolstof werd gemeten.

### *Resultaat*

Uit tabel XXXIX — 1e serie — blijkt dat indien geen calcium aan het dialysaat werd toegevoegd, het calciumgehalte in het runderbloed bleef dalen en na 8 uur een waarde van 1,75 mmol/l had bereikt. Aannemend dat 60% van het calcium in het runderbloed in dialysabele (niet aan eiwit gebonden) vorm voorkomt bedroeg de dialysabele

Tijd  
in  
uren

	I	II	I	II	I	II	III
0	2.50	0.10	2.55	2.50	2.30	4.65	-
1	2.30	0.55	2.43	1.35	2.38	1.55	0.98
2	2.23	0.63	2.25	1.30	2.40	1.53	1.10
3	2.10	0.83	2.18	1.15	2.43	1.33	0.95
4	2.03	0.90	2.13	1.08	2.45	1.35	1.08
5	1.95	0.93	2.00	1.05	2.28	1.23	1.08
6	1.88	0.95	1.95	1.05	2.18	1.10	1.13
7	1.80	0.98	1.88	1.03	2.20	1.10	1.18
8	1.75	1.00	1.83	1.00	2.15	1.13	1.15

I calcium concentratie plasma mmol/l  
 II " " dialysaat vóór koolstofpassage "  
 III " " " na " "

Tabel XXXIX

Belooop calcium concentratie in plasma en dialysaat bij drie verschillende uitgangskonzentraties van calcium in het dialysaat

fractie dus 1,05 mmol/l. Daar het calcium in het dialysaat gestegen was tot 1,00 mmol/l was het waarschijnlijk dat een verdere daling van het calcium in het runderbloed niet zou optreden. Er was evenwel een duidelijke hypocalcemie van het runderbloed ontstaan. Uiteraard waren bij een dergelijke proef met bloed in vitro geen homeostatische regulatiemechanismen in werking gekomen zodat het aannemelijk is dat de hypocalcemie in vivo minder sterk zou zijn, maar dat in deze opstelling een calciumverlies van het runderbloed optrad is duidelijk.

Bij een uitgangswaarde van 2,5 mmol calcium per liter was het resultaat nauwelijks beter (tabel XXXIX 2e serie). De hypocalcemie was iets minder uitgesproken. In de derde proef (tabel XXXIX 3e serie) waarbij het calcium in het dialysaat 4,65 mmol/l bedroeg waren de resultaten wel anders. Bij vergelijking van de getallen in de 2e en 3e kolom van deze serie is te zien dat na 6 uur het calciumgehalte in het dialysaat vóór en ná passage door de koolstof vrijwel gelijk geworden zijn; dit als teken dat de adsorptie van calcium aan de koolstof was beëindigd. Het serumcalcium dat in de aanvang 2,30 mmol/l was, daalde tot 2,15 mmol/l, een daling die wij niet gevaarlijk achtten en die bij dialyses in vivo door de normale calciumregulatiemechanismen van het lichaam zeer waarschijnlijk zou kunnen worden gecompenseerd. Bij onze proeven in vivo bij honden werd deze concentratie calcium steeds in het dialysaat gehandhaafd en na 6 uur dialyse bleek het calcium in het dialysaat gedaald tot ongeveer 1,50 mmol/l (zie hoofdstuk VII).

### **Par. 3. DIALYSEPROEVEN MET KLEIN DIALYSAATRESERVOIR EN KOOLSTOFADSORPTIE**

Na deze oriënterende proeven wilden wij nagaan in hoeverre een dialyse met de in hoofdstuk III beschreven dialysator in combinatie met het kleine dialysereservoir en twee liter dialysaat effectief was voor het verwijderen van butobarbital uit pseudobloed en runderbloed. Ook hebben wij nagegaan of met een commercieel verkrijgbare polypropyleendialysator betere resultaten konden worden bereikt dan met de tot nu toe gebruikte rubberdialysator.

De dialyse werd weer uitgevoerd onder dezelfde proefomstandigheden als tevoren, te weten (pseudo)bloedstroomsnelheid 200 ml/min., dialysaatstroomsnelheid 750 ml/min., temperatuur van dialysaat en (pseudo)bloed 37°C. Het volume dialysaat was 2000 ml,



het volume (pseudo)bloed 20 liter. Bij de proeven met (waterig) pseudobloed waren de bloedcompartimenten in serie geschakeld, bij de proeven met runderbloed werd de normale parallelschakeling van de bloedcompartimenten gebruikt.

De samenstelling van het pseudobloed was identiek aan die vermeld in hoofdstuk IV, alleen werd steeds naast ureum en kreatinine ook kalium in concentratie van 8 mmol/l toegevoegd. Bij de proeven met runderbloed werd eveneens ureum en kreatinine toegevoegd terwijl hetzij butobarbital dan wel salicylaat hierin werd opgelost. De dialyseuduur was steeds 8 uur. Achtereenvolgens zullen de volgende proeven worden besproken:

- 1) Dialyse van pseudobloed met butobarbital en de oorspronkelijk gebruikte dialysator.
- 2) Idem, doch nu met salicylaat.
- 3) Dialyse van runderbloed met butobarbital in de oorspronkelijke dialysator.
- 4) Idem met salicylaat.
- 5) Dialyse van runderbloed met butobarbital in een commercieel verkrijgbare dialysator (Watson-Marlow).
- 6) Idem met salicylaat.

**Ad 1. Experiment No.XXXII.** Dialyse butobarbital in pseudobloed in oorspronkelijk gebruikte dialysator.

Er werd een dialyse uitgevoerd onder de gebruikelijke proefomstandigheden, waarbij een waterige pseudobloedoplossing werd gedialyseerd waaraan butobarbital werd toegevoegd.

### *Resultaat*

Figuur 27 en tabel XL tonen de resultaten. Het kalium in het pseudobloed daalde slechts weinig zoals ook te verwachten was. Het ureumgehalte daalde in verhouding iets meer, dankzij de (geringe) adsorptie aan koolstof. Merkwaardigerwijs leek het alsof ureum in de latere fase van de proef weer uit de koolstof tevoorschijn kwam, want, hoewel na twee uur dialyse-evenwicht bereikt was (op een niveau van 67,5 mmol/l) steeg dit later naar 71,0 mmol/l. Een verklaring hiervoor kunnen wij niet geven, doch daar dit verschijnsel zich in geen van de latere proeven herhaalde is het waarschijnlijk een artefact.

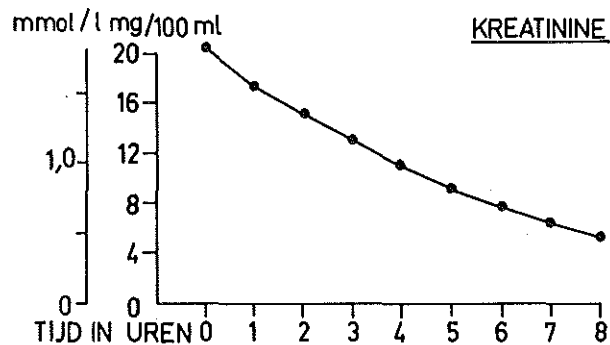
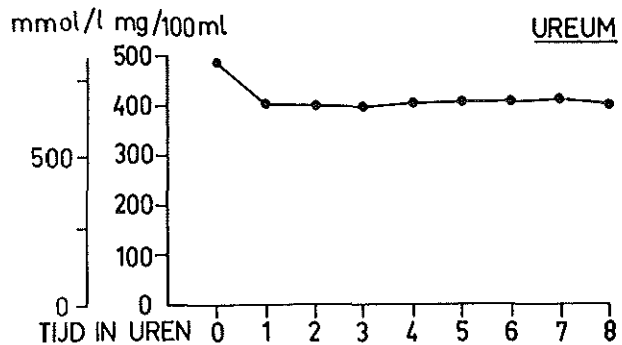
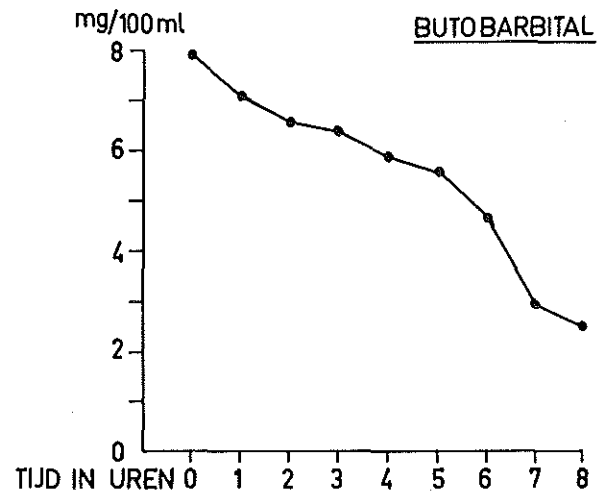
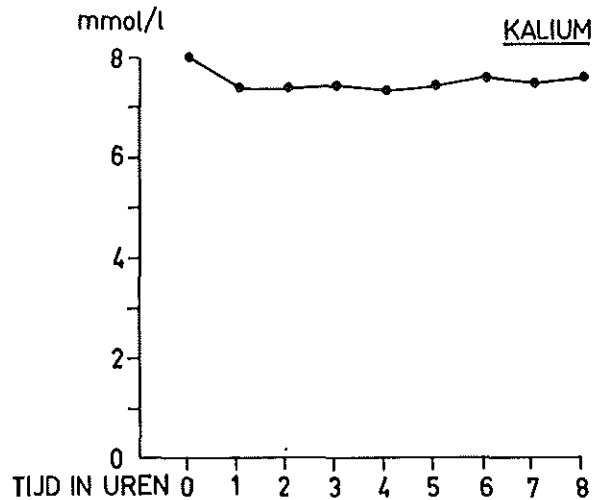


Fig.27. Verloop van dialyse tegen 2 liter dialysaat en butobarbital in pseudobloed (Kil-Twiss dialysator).

130

Tijd  
in

uren	Kalium mmol/l			Ureum mmol/l			Kreatinine mmol/l			Barbital mg/100 ml		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	8.00	-	-	80.0	-	-	1.83	-	-	7.9	< 1	-
1	7.40	6.85	6.55	68.0	49.5	50.5	1.55	0.10	0.01	7.1	< 1	-
2	7.40	7.35	7.30	67.0	67.5	68.0	1.35	0.10	0.04	6.6	< 1	-
3	7.45	7.35	7.30	66.7	68.7	69.5	1.16	0.11	0.05	6.4	< 1	-
4	7.35	7.40	7.40	67.0	69.5	69.5	0.97	0.10	0.05	5.9	< 1	-
5	7.45	7.35	7.45	68.0	69.5	70.2	0.82	0.10	0.05	5.6	< 1	-
6	7.60	7.40	7.40	68.0	70.2	71.0	0.70	0.10	0.05	4.7	< 1	-
7	7.50	7.45	7.45	69.5	71.0	71.0	0.58	0.08	0.05	2.9	< 1	-
8	7.60	7.50	7.50	71.0	72.5	71.0	0.47	0.08	0.05	2.5	< 1	-

I	concentratie pseudo bloed	mmol/l
II	" dialysaat vóór koolstofpassage	"
III	" " na	" "
	Gemiddelde clearance kreatinine	54 ml/min
	" " butobarbital	43 ml/min
	$\frac{\text{Cl. Butob.}}{\text{Cl. Kreat.}}$	= 81%

Tabel XL

Verloop van dialyse tegen 2 l dialysaat en butobarbital in pseudo bloed (Kiil-Twiss dialysator)

De kreatinineconcentratie in het pseudobloed bleef gestadig dalen en het feit dat de kreatinineconcentratie voor en na koolstofpassage ook na 8 uur dialyseren nog steeds verschillend bleef, toonde een voortgaande adsorptie van kreatinine aan. De extractie van kreatinine uit het dialysaat was na één koolstofpassage na één uur ongeveer 90%, en na 8 uur nog 40%. Het dialysaat dat van het dialysaatreservoir náár de dialysator terugstroomde had steeds een kreatinineconcentratie lager dan 0,05 mmol/l.

Hetzelfde bleek te gelden voor butobarbital. Ook hier daalde de concentratie in het pseudobloed gelijkmatig en bleek de adsorptie aan de koolstof voldoende om het gedialyseerde butobarbital in één enkele passage te adsorberen. Vóór de passage door de koolstof was kwalitatief wel butobarbital aantoonbaar, zij het in hoeveelheden die niet exact te meten waren omdat de concentratie steeds kleiner dan 1 mg/100 ml was. Na de koolstofpassage was ook kwalitatief geen butobarbital meer aantoonbaar. Het principe van de single-pass — waar immers het dialysaat gedurende de gehele dialyseperiode vrij is van de te verwijderen stof — werd dus effectief geïmiteerd.

De gemiddelde clearance van kreatinine die over alle perioden van een uur werd gemeten bedroeg 54 ml/min., die van butobarbital 43 ml/min. De partiële clearance van butobarbital ten opzichte van die van kreatinine bedroeg dus  $\frac{43}{54} \times 100\% = 81\%$ .

**Ad 2. Experiment No. XXXIII.** Dialyse salicylaat in pseudobloed in oorspronkelijk gebruikte dialysator.

Onder identieke omstandigheden werd een dialyse uitgevoerd waarbij in plaats van butobarbital thans salicylaat aan het pseudobloed werd toegevoegd in een aanvangsconcentratie van 100 mg/100 ml.

### *Resultaat*

In tabel XLI en figuur 28 zijn de uitkomsten vermeld. De in het vorige experiment reeds gesignaleerde geringe daling van de concentratie van kalium en ureum in het pseudobloed was weer aantoonbaar evenals de gelijkmatige daling van kreatinine. De voortgaande adsorptie van kreatinine gedurende de gehele dialyseperiode bleek weer uit het verschil in het kreatininegehalte van het dialysaat vóór en ná de koolstofpassage. De mate van adsorptie nam weliswaar geleidelijk af

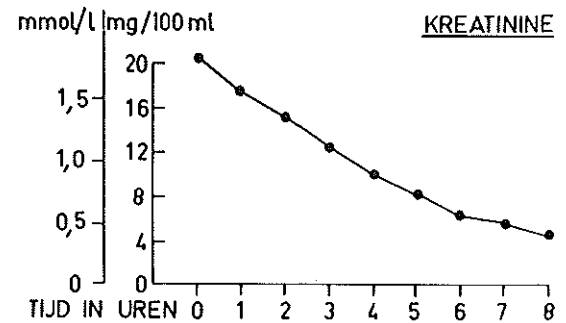
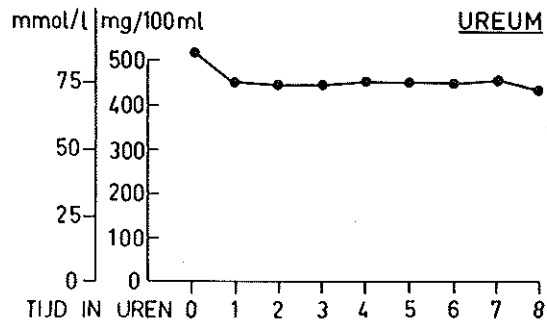
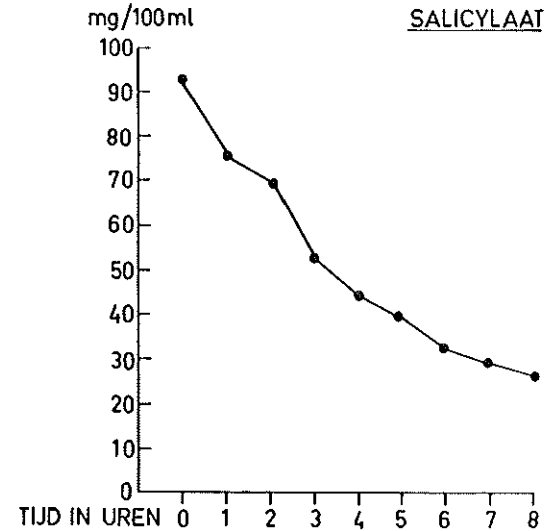
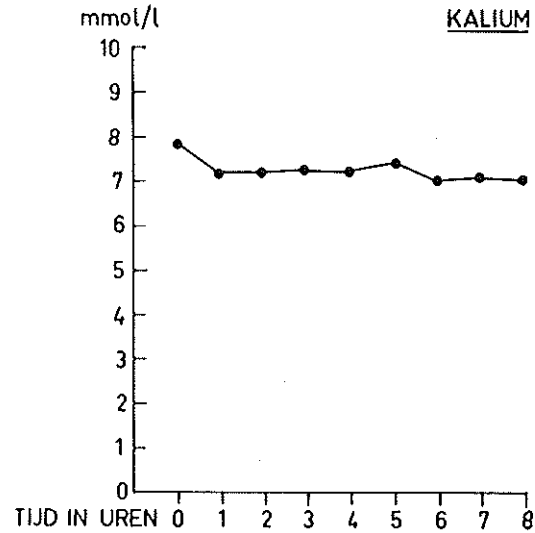


Fig.28. Verloop van dialyse tegen 2 liter dialysaat en salicylaat in pseudobloed (Kiil-Twiss dialysator).

Tijd in uren	Kalium mmol/l			Ureum mmol/l			Kreatinine mmol/l			Salicylaat mg/100 ml		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	7.70	-	-	87.3	-	-	1.81	-	-	93	< 10	-
1	7.20	6.70	6.60	75.0	61.7	61.7	1.59	0.12	0.01	75	< 10	-
2	7.20	7.10	7.00	73.3	68.3	70.8	1.33	0.12	0.03	69	< 10	-
3	7.30	7.15	7.05	74.2	68.3	71.7	1.07	0.12	0.04	52	< 10	-
4	7.25	7.20	7.10	75.0	73.3	75.0	0.87	0.12	0.06	44	< 10	-
5	7.40	7.25	7.10	75.0	75.0	75.0	0.72	0.12	0.06	39.5	< 10	-
6	7.00	7.10	7.20	75.0	75.0	75.0	0.57	0.12	0.06	32	< 10	-
7	7.05	7.05	7.05	75.8	75.8	75.0	0.52	0.12	0.06	28	< 10	-
8	7.10	7.10	7.10	75.8	75.8	75.0	0.44	0.11	0.05	25.5	< 10	-

I concentratie pseudo bloed mmol/l  
 II " dialysaat vóór koolstofpassage "  
 III " " na " "

Gemiddelde clearance kreatinine 55 ml/min  
 " " salicylaat 55 ml/min

$$\frac{\text{Cl. Sal.}}{\text{Cl. Kreat}} = 100\%$$

Tabel XLI

Verloop van dialyse tegen 2 l dialysaat en salicylaat in pseudo bloed (Kiil-Twiss dialysator)

van 90% in het eerste uur tot 55% in het laatste uur, doch het dialysaat bevatte na de koolstofpassage steeds een kreatinineconcentratie die 0,06 mmol/l of minder was. Voor salicylaat kon hetzelfde worden gesteld als voor butobarbital in het vorige experiment. Na passage van het dialysaat door de dialysator werd salicylaat kwalitatief aangetoond, doch de spiegel was te laag voor een betrouwbare meting waarvan de grens ongeveer ligt bij 10 mg/100 ml. Na passage door de koolstof was ook de kwalitatieve reactie negatief geworden. Ook in deze opstelling was dus een single-pass principe bereikt ten aanzien van salicylaat.

De gemiddelde clearance voor kreatinine in dit experiment die over elke periode van een uur werd gemeten bedroeg 55 ml/min. en die voor salicylaat eveneens 55 ml/min. De partiële clearance van salicylaat ten opzichte van kreatinine in dit waterige milieu was dus  $\frac{55}{55} \times 100\% = 100\%$ .

Het is uiteraard van betekenis het effect te vergelijken van de dialyses uitgevoerd met 2,20 en 60 liter dialysaat met dezelfde dialysator en onder dezelfde proefomstandigheden.

In eerste instantie vergeleken wij de drie dialyses van (waterig) pseudobloed waaraan butobarbital was toegevoegd met elkaar. Bij de dialyses met 2 liter dialysaat was de hoeveelheid gebruikte koolstof 280 g, bij de dialysaatvolumina van 20 en 60 liter bedroeg dit 2800 g.

In tabel XLII en figuur 29 zijn de uitkomsten weergegeven. Alle gegevens zijn ontleend aan de proeven vermeld in hoofdstuk IV met uitzondering van de kaliumconcentraties in de proeven met 60 liter dialysaat die ontleend zijn aan de experimenten uit hoofdstuk III, omdat in de proeven met 60 liter dialysaat in hoofdstuk IV zowel het pseudobloed als het dialysaat een kaliumconcentratie van 4 mmol/l hadden en er dus van het begin af dialyse-evenwicht bestond. Omdat verder de proefomstandigheden van de experimenten in hoofdstuk III en IV geheel identiek waren meenden wij toch het kaliumconcentratiebeloop uit een andere experimentenreeks als vergelijkingsmateriaal te mogen gebruiken.

Het was duidelijk dat kalium, dat zich niet aan de koolstof bindt, beïnvloed werd door het dialysaatvolume. De effectiviteit van de dialyse was alleen afhankelijk van de dilutie die het kalium onderging in het dialysaat. Als 2 liter dialysaat gebruikt werd, daalde het kalium met ongeveer 10% en was dialyse-evenwicht na korte tijd bereikt. Bij

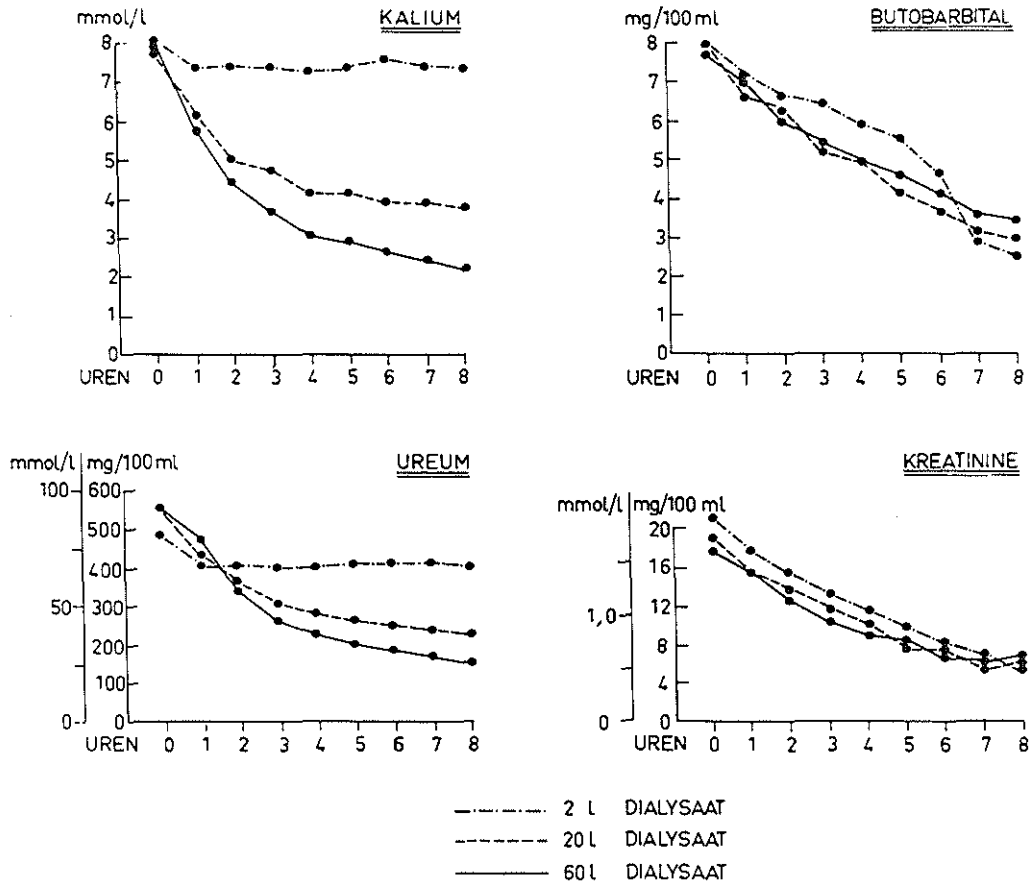


Fig.29. Vergelijking verloop dialyse tegen 2, 20 en 60 liter dialysaat met koolstofadsorptie t.a.v. kalium, ureum, kreatinine en butobarbital.

gebruik van 20 liter dialysaat was na 8 uur het dialyse-evenwicht ook vrijwel bereikt en was de kaliumconcentratie in het pseudobloed gedaald tot 50% van de uitgangswaarde. Bij dialyse met 60 liter dialysaat was na 8 uur het dialyse-evenwicht ook vrijwel bereikt en de concentratie in het pseudobloed was dan ook bijna 25% van de aanvangswaarde.

Bij bestudering van de lijnen en getallen voor ureum zien wij dat de verschijnselen die bij het beloop van de kaliumconcentraties waren te constateren ook hier golden. Het feit dat de percentuele daling van ureum iets groter was dan 10% als 2 liter dialysaat werd gebruikt, was



Tijd in uren	Kalium mmol/l			Ureum mmol/l			Kreatinine mmol/l			Butobarbital mg/100 ml		
	xx 20/60	20/20	20/2	20/60	20/20	20/2	20/60	20/20	20/2	20/60	20/20	20/2
0	7.88	7.75	8.00	91.0	91.0	80.0	1.58	1.67	1.83	7.8	7.9	7.9
1	5.95	6.15	7.40	77.5	70.3	68.0	1.35	1.35	1.55	7.0	6.6	7.1
2	4.47	5.10	7.40	56.2	59.3	67.0	1.13	1.20	1.35	6.0	6.2	6.6
3	3.70	4.75	7.45	44.7	51.7	66.7	0.96	1.02	1.16	5.4	5.3	6.4
4	3.18	4.20	7.35	39.2	46.3	67.0	0.81	0.90	0.97	5.0	5.0	5.9
5	2.93	4.20	7.45	33.5	42.3	68.0	0.70	0.70	0.82	4.6	4.2	5.6
6	2.63	3.95	7.60	30.5	40.2	68.0	0.62	0.64	0.70	4.2	3.7	4.7
7	2.48	3.90	7.50	27.8	39.2	69.5	0.56	0.54	0.58	3.6	3.1	2.9
8	2.28	3.80	7.60	26.0	38.3	71.0	0.51	0.48	0.47	3.5	3.0	2.5

xx Uit andere proefreeks afkomstig

(Zie tekst)

20/60 = 20 l pseudo bloed - 60 l dialysaat

20/20 = 20 l " - 20 l "

20/2 = 20 l " - 2 l "

Tabel XLII

Vergelijking verloop dialyse tegen 2, 20 en 60 l dialysaat met koolstofadsorptie t.a.v. kalium, ureum, kreatinine en butobarbital

te danken aan de adsorptie aan de koolstof.

Van groter belang is de bestudering van de curven voor kreatinine en butobarbital. Het is duidelijk dat de dalingen van de concentraties van deze stoffen in het pseudobloed geheel onafhankelijk waren van de dialysaatvolumina, omdat de gebruikte hoeveelheid koolstof steeds een (vrijwel) volledige adsorptie van deze stoffen waarborgde, waardoor de factor verdunning van de gedialyseerde stof in het dialysaat geen betekenis had. De eliminatie van kreatinine en butobarbital uit het pseudobloed was in de drie experimenten dan ook vrijwel identiek.

Ook vergeleken wij de uitkomsten van de proeven van de dialyse van pseudobloed met 60 en 2 liter dialysaat met salicylaat vergelijkbare proeven met 20 liter dialysaat hebben wij niet verricht. De uitkomsten zijn weergegeven in tabel XLIII en figuur 30. Hier gelden dezelfde overwegingen ten aanzien van kalium en ureum en ook hier is het duidelijk dat het dialysaatvolume geen betekenis had voor de kreatinine en salicylaatconcentratiedalingen in het pseudobloed.

Samenvattend kan men stellen dat aangetoond wordt dat voor goed te adsorberen stoffen zoals kreatinine, butobarbital en salicylaat bij gebruik van voldoende koolstof in het dialysaat het dialysaatvolume geen betekenis had voor het effect van de dialyse.

Ad 3. Bij de tweede serie proeven werd de dialyse verricht van 20 liter runderbloed. Het dialysaat had dezelfde samenstelling als tevoren behalve dat thans calcium (als chloride) aan het dialysaat werd toegevoegd in een concentratie van 5 mmol/l. De proefomstandigheden waren dezelfde als bij de vorige experimenten, doch de bloedcompartimenten waren om eerder beschreven redenen parallel geschakeld.

Aan het runderbloed waren als indicatoren ureum en kreatinine toegevoegd zodat de uiteindelijke concentratie ureum ongeveer 83,0 mmol/l zou bedragen en de kreatinineconcentratie 2,20 mmol/l.

**Experiment No. XXXIV.** Dialyse runderbloed met butobarbital in oorspronkelijk gebruikte dialysator.

Een dialyse van 20 liter runderbloed werd uitgevoerd zoals tevoren beschreven. Behalve ureum en kreatinine werd butobarbital toe-

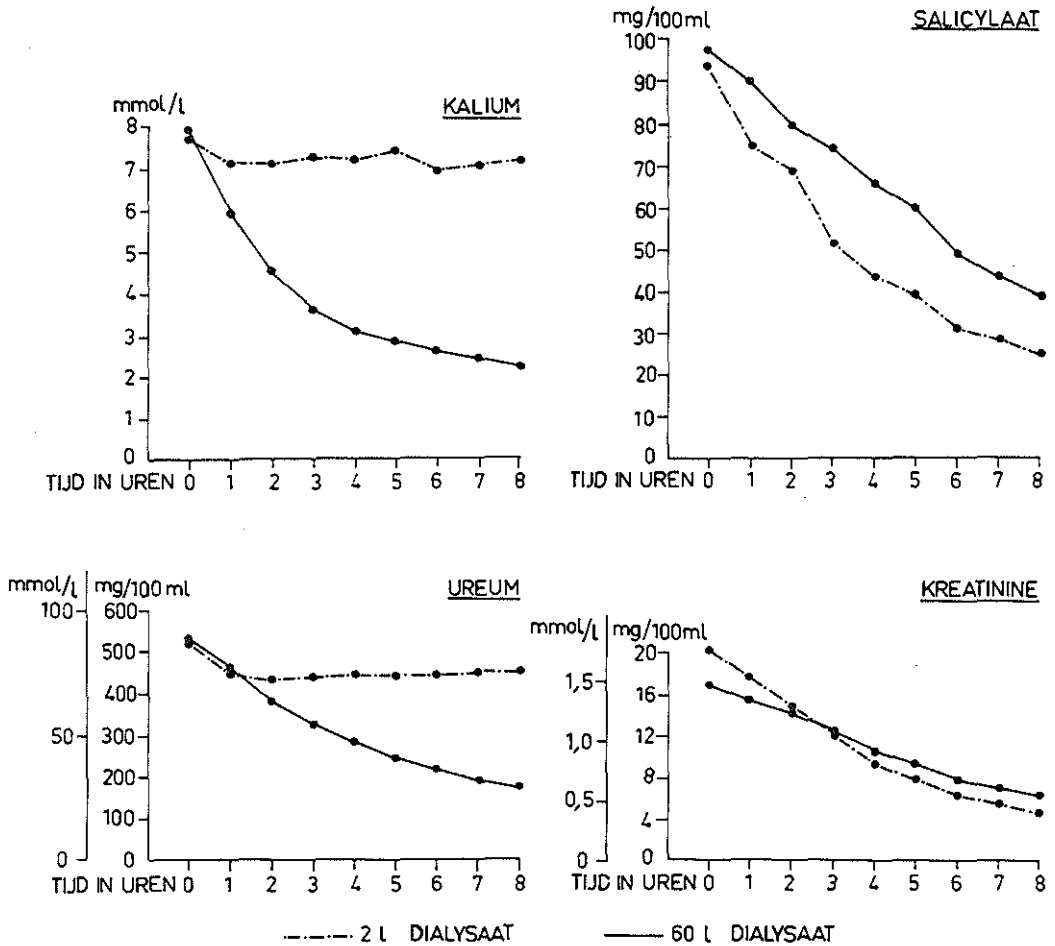


Fig.30. Vergelijking verloop dialyse tegen 2 en 60 liter dialysaat met koolstofadsorptie t.a.v. kalium, ureum, kreatinine en salicylaat.

gevoegd in een concentratie van 8 mg/100 ml. Kaliumconcentraties werden niet nagegaan omdat door het metabolisme van de rundererythrocyten veranderingen in de kaliumconcentratie zouden kunnen ontstaan die niet aan de dialyse zouden zijn toe te schrijven.

Tijd in uren	Kalium mmol/l		Ureum mmol/l		Kreatinine mmol/l		Salicylaat mg/100 ml		
	xx	20/60	20/2	20/60	20/2	20/60	20/2	20/60	20/2
	0		7.88	7.70	89.0	87.3	1.51	1.81	97
1		5.95	7.20	77.7	75.0	1.39	1.59	90	75
2		4.47	7.20	64.3	73.3	1.27	1.33	80	69
3		3.70	7.30	54.8	74.2	1.08	1.07	74	52
4		3.18	7.25	47.2	75.0	0.96	0.87	66	44
5		2.93	7.40	42.3	75.0	0.86	0.72	60	39.5
6		2.63	7.00	37.2	75.0	0.71	0.57	49	32
7		2.48	7.05	33.2	75.8	0.63	0.52	44	28
8		2.28	7.10	29.2	75.8	0.57	0.44	39	25.5

xx Uit andere proefreeks afkomstig

(Zie tekst)

20/60 = 20 l pseudo bloed - 60 l dialysaat

20/2 = 20 l " - 2 l "

Tabel XLIII

Vergelijking verloop dialyse tegen 2 en 60 l dialysaat met koolstofadsorptie t.a.v. kalium, ureum, kreatinine en salicylaat

### *Resultaat*

In tabel XLIV en figuur 31 zijn de uitkomsten weergegeven. De dialyse was minder effectief dan in de dialyseproeven met waterige oplossing. Dit werd geïllustreerd door de geringe daling van kreatinine in deze proef in vergelijking met de proef met pseudobloed. Ook de daling van de butobarbitalconcentratie in het bloed was geringer. Mogelijk was dit te wijten aan de parallelschakeling waardoor de diverse compartimenten ongelijkmatig werden doorstroomd. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat een bloeddoorstroming van 200 ml/min. bij een hematocriet van 33% een plasmadoorstroming oplevert van 133 ml/min. Toch kan dit niet de enige verklaring zijn omdat zowel kreatinine als butobarbital zich gelijkmatig over plasma en erythrocyten bleken te verdelen. De toevoeging van butobarbital en kreatinine aan de 20 liter runderbloed was immers berekend op een verdelingsruimte van 20 liter en de bereikte eindconcentratie kwam hiermee goed overeen. De gemiddelde clearance van kreatinine bedroeg in dit experiment 25 ml/min., die van butobarbital 15 ml/min. De partiële clearance van butobarbital ten opzichte van die van kreatinine bedroeg in bloed dus  $\frac{15}{25} \times 100\% = 60\%$ . Deze verhouding was in de proeven met de waterige pseudobloedoplossingen 81%. Dit verschil is hoogstwaarschijnlijk te wijten aan het verschil in eiwitbinding van deze twee stoffen. Het is aannemelijk dat butobarbital voor een groter percentage aan eiwit gebonden is dan kreatinine, zodat de dialysabele fractie van kreatinine in verhouding groter is dan die van butobarbital.

Uit de tabel valt verder nog te zien dat ultrafiltratie in deze opstelling niet optrad, getuige het constant blijven van hemoglobine en hematocriet in het runderbloed, en dat ook in deze proef het single-pass systeem weer vrijwel werd bereikt zowel voor kreatinine als voor butobarbital.

#### **Ad. 4. Experiment No.XXXV. Dialyse runderbloed met salicylaat in oorspronkelijk gebruikte dialysator.**

Een identieke dialyseproef werd uitgevoerd met runderbloed dat thans salicylaat bevatte in een concentratie van 100 mg/100 ml.

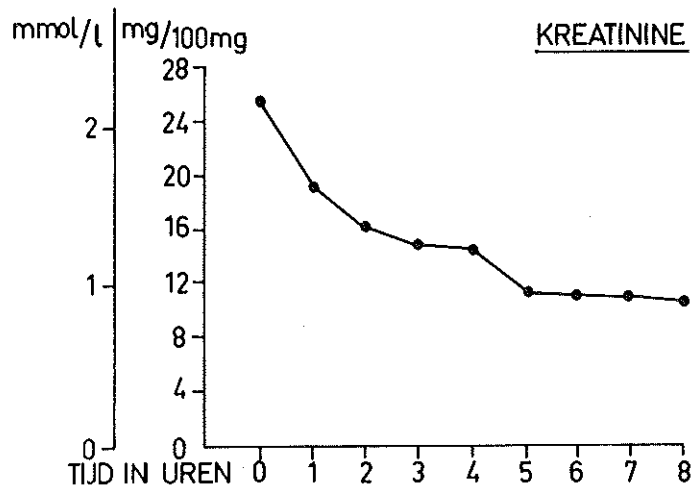
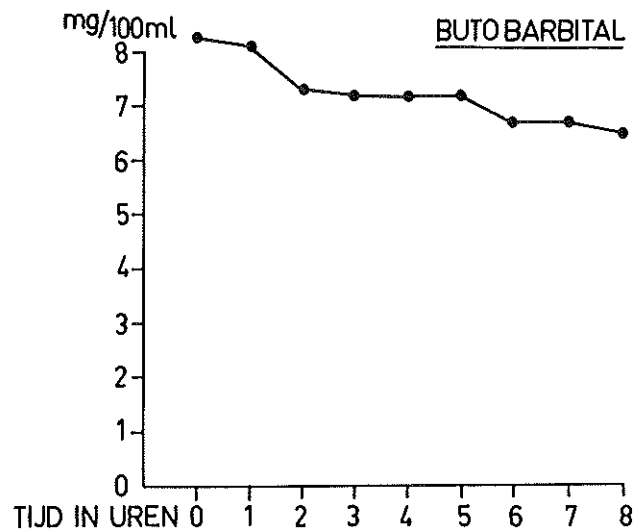
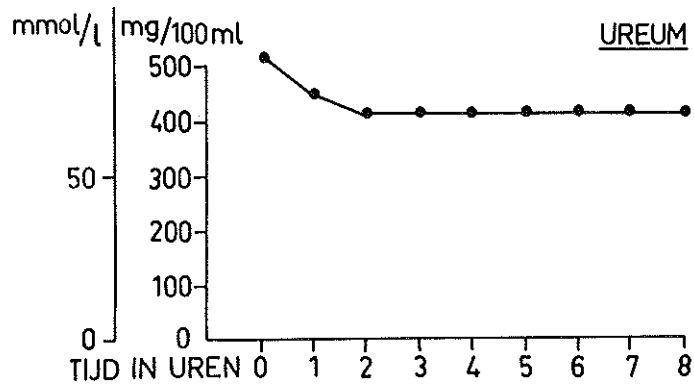


Fig.31. Verloop dialyse runderbloed met butobarbital tegen 2 liter dialysaat (Kiil-Twiss dialysator).

142 Tijd in uren	Ureum mmol/l		Kreatinine mmol/l		Butobarbital mg/100 ml		Hb	Ht
	I	II	I	II	I	II		
	0	87.5	-	2.29	-	8.3		
1	75.0	44.2	1.73	0.07	8.1	< 1	11.5	34
2	69.2	66.7	1.42	0.05	7.3	< 1	11.7	34
3	69.2	66.7	1.31	0.05	7.2	< 1	11.2	34
4	69.2	68.3	1.26	0.05	7.2	< 1	11.4	34
5	69.2	71.7	0.99	0.05	7.2	< 1	11.6	34
6	69.2	71.7	0.98	0.05	6.7	< 1	11.3	34
7	69.2	70.0	0.96	0.02	6.7	< 1	11.6	34
8	69.2	70.8	0.93	0.02	6.5	< 1	11.6	34

I concentratie bloed mmol/l  
 II " dialysaat voor koolstofpassage "  
 Gemiddelde kreatinine clearance 25 ml/min  
 " butobarbital " 15 ml/min  
 Partiele clearance butobarbital 60%

Tabel XLIV

Verloop dialyse runderbloed met butobarbital tegen 2 l dialysaat (Kiil-Twiss dialysator)

## Resultaat

In dit experiment was de dialyse effectiever (tabel XLV, figuur 32) dan in het voorgaande zoals bleek uit een hogere gemiddelde kreatinineclearance van 35 ml/min. Toch was ook dit resultaat geringer dan in de proeven met de waterige oplossing. De gemiddelde clearance van salicylaat was 23 ml/min. De partiële salicylaatclearance ten opzichte van de kreatinineclearance bedroeg in dit experiment  $\frac{23}{35} \times 100\% = 66\%$  hetgeen eveneens lager was dan de partiële clearance in een waterig milieu, die 100% bedroeg. Ook dit verschil zouden wij willen toeschrijven aan een eiwitbinding van salicylaat die groter is dan die van kreatinine, waardoor de dialysabele fractie van salicylaat relatief geringer is dan die van kreatinine.

**Ad. 5.** Tot nu toe waren de proeven verricht met de in hoofdstuk III beschreven dialysator waarbij in geval van dialyse van een visceuze vloeistof de bloedcompartimenten parallel moesten worden doorstroomd. Dat is wellicht de reden dat de resultaten van de twee laatste proeven onderling nogal verschilden. Wij hadden immers al te voren aangetoond dat in de parallelschakeling de (vier) bloedcompartimenten ongelijkmatig werden doorstroomd en dit was ons inziens te wijten aan de samendrukbaarheid van de rubberplaten van deze dialysator. Bovendien kon de druk waarmee de platen op elkaar werden geperst niet nauwkeurig worden gestandariseerd.

In dit stadium van het onderzoek kregen wij de beschikking over een commercieel verkrijgbare dialysator van polypropyleen (Watson-Marlow). Deze kunststof was minder samendrukbaar dan rubber en bovendien kon de druk waarmee de platen opeen geperst werden geheel worden gestandariseerd. Daar de resultaten van onze proeven in vitro met runderbloed ons enigszins hadden teleurgesteld herhaalden wij de proeven nu met deze polypropyleendialysator. Voor de goede orde zij vermeld dat steeds dezelfde dialysator voor de proeven werd gebruikt.

De gekozen dialysator was van het gebruikelijke drieplaten type (type Kiil) met dus twee bloedcompartimenten die parallel werden geschakeld. Bij oriënterende onderzoekingen bleek dat de twee bloedcompartimenten een vrijwel gelijke doorstroming hadden (respectievelijk 100 en 106 ml/min.). Het dialyserend oppervlak van deze dialysator was vrijwel gelijk aan dat van de oorspronkelijk gebruikte namelijk  $30,7 \times 87,0 \text{ cm}^2$  per plaat; het totaal dialyserend



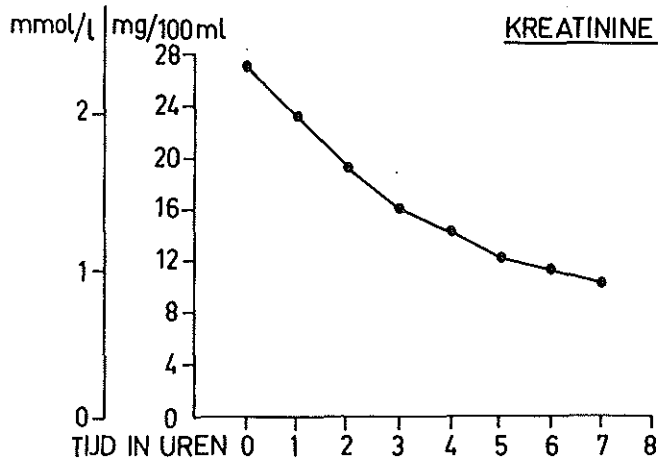
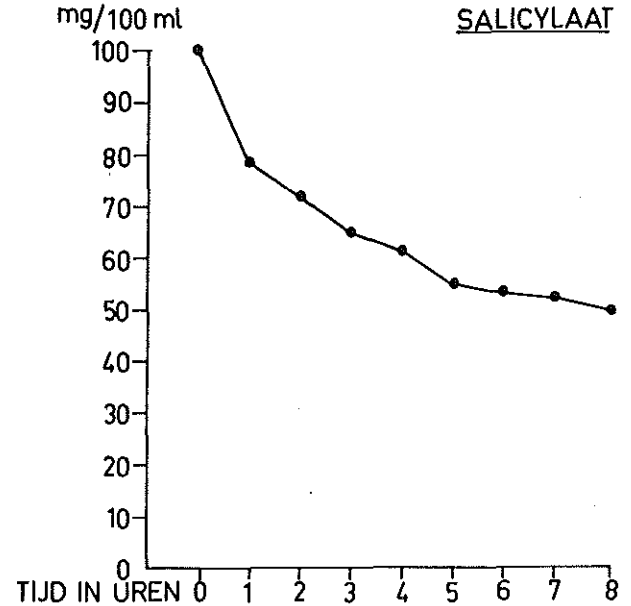
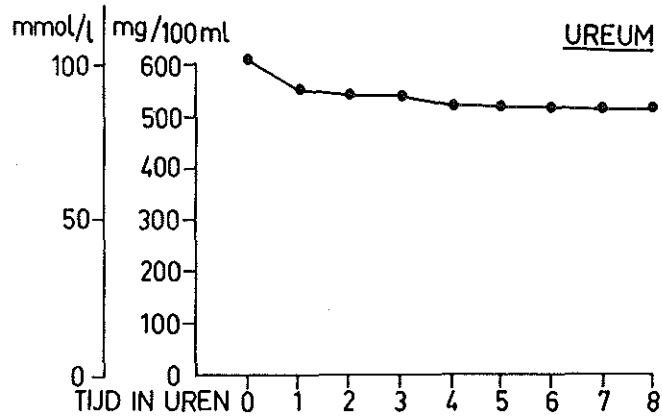


Fig.32. Verloop dialyse runderbloed met salicylaat tegen 2 liter dialysaat (Kilil-Twiss dialysator).

Tijd in uren	Ureum mmol/l		Kreatinine mmol/l		Salicylaat mg/100 ml		Hb	Ht	TE
	I	II	I	II	I	II			
	0	101.7	-	2.40	-	101.0			
1	91.7	70.8	2.05	0.13	78.5	< 10	11.0	32	78.5
2	90.0	84.2	1.69	0.13	72.3	< 10	11.0	32	78.5
3	90.0	87.5	1.42	0.12	65.3	< 10	11.1	33	79.0
4	87.5	88.3	1.27	0.12	61.8	< 10	11.0	33	78.5
5	86.7	88.3	1.07	0.11	55.3	< 10	11.1	33	78.5
6	86.7	88.3	0.98	0.10	53.3	< 10	11.0	33	79.0
7	85.8	88.3	0.88	0.08	52.4	< 10	11.1	33	79.0
8	85.8	88.3	0.84	0.08	49.9	< 10	11.2	33	79.0

I concentratie bloed mmol/l  
 II " dialysaat vóór koolstofpassage "  
 Gemiddelde kreatinine clearance 35 ml/min  
 " salicylaat " 23 ml/min  
 Partiele salicylaat clearance 66%

Tabel XLV

Verloop dialyse runderbloed met salicylaat tegen 2 l dialysaat (Kiil-Twiss dialysator)

oppervlak was dus  $30,7 \times 87,0 \times 4 = 1,07 \text{ m}^2$ . Wij gebruikten voor de nu volgende experimenten wederom dezelfde membranen en precies dezelfde proefomstandigheden als bij de vorige reeks experimenten.

**Experiment No.XXXVI.** Dialyse runderbloed met butobarbital in Watson-Marlow dialysator.

Wij verrichtten een dialyse met de hierboven beschreven dialysator gedurende 8 uur. In het runderbloed waren wederom ureum en kreatinine opgelost, tesamen met butobarbital, ditmaal in een concentratie van 20 mg/100 ml.

### *Resultaat*

Ook in deze proef bleven de dialyseresultaten voor butobarbital achter bij de resultaten verkregen in waterig milieu, doch de daling van de concentratie was wel sneller dan in de vergelijkbare proeven met de rubberdialysator (tabel XLVI, figuur 33). In tegenstelling tot de vorige proeven werd wel plasmawater ge-ultrafiltreerd, getuige de stijging van hemoglobine, hematocriet en plasmaeiwit in het runderbloed tijdens de dialyse. Wij hebben dit geweten aan de grotere inwendige weerstand in de bloedcompartimenten.

Het ureumgehalte in het bloed bleef na korte tijd constant, doch het kreatininegehalte en de concentratie van het butobarbital daalde geleidelijk. In de eerste kolom van tabel XLVI zijn steeds de waarden in het bloed vermeld, in de tweede kolom de waarden in het dialysaat na passage door de koolstof. Daaruit valt op te maken dat ook in deze dialyse het single-pass systeem weer benaderd werd, aangezien de concentratie van het kreatinine steeds lager bleef dan 0,06 mmol/l en de butobarbitalconcentratie lager dan 1 mg/100 ml.

De betere dialyseprestatie van deze dialysator kwam tot uiting in een gemiddelde kreatinineclearance van 54 ml/min. (gemiddeld van alle clearancebepalingen over alle perioden van een uur) in vergelijking met de gemiddelde clearance van 25 en 35 ml/min. bij twee vergelijkbare proeven met de rubber dialysator. Deze kreatinineclearance was gelijk aan de kreatinineclearance waargenomen bij dialyse van waterige oplossingen in de rubber dialysator.

De gemiddelde butobarbitalclearance bedroeg in dit experiment 30 ml/min., de partiële clearance van butobarbital ten opzichte van

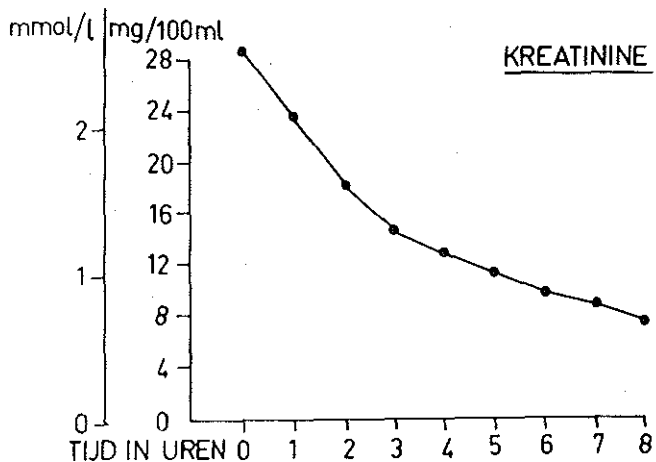
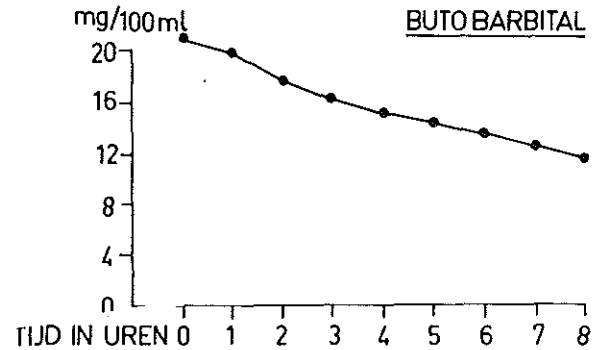
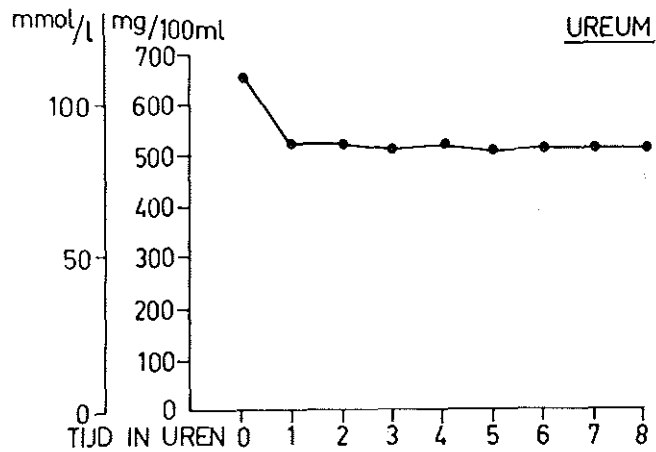


Fig.33. Verloop dialyse runderbloed met butobarbital tegen 2 liter dialysaat (Kiil-Watson Marlow dialysator).

Tijd in uren	Ureum mmol/l		Kreatinine mmol/l		Butobarbital mg/100 ml		Hb	TE
	I	II	I	II	I	II		
	0	109.2	-	2.54	-	20.9		
1	87.5	78.3	2.08	0.03	19.6	< 1	13.1	89.0
2	87.5	87.5	1.60	0.04	17.5	< 1	13.2	92.0
3	85.8	86.7	1.30	0.04	16.0	< 1	13.5	94.0
4	87.5	83.3	1.15	0.06	15.1	< 1	13.6	91.0
5	84.2	86.7	0.98	0.06	14.2	< 1	13.8	96.0
6	85.0	86.7	0.87	0.06	13.4	< 1	14.1	100.0
7	85.0	84.2	0.78	0.06	12.3	< 1	14.4	101.0
8	85.0	87.5	0.66	0.06	11.3	< 1	14.4	104.0

I concentratie bloed mmol/l  
 II " dialysaat na koolstofpassage "  
 Gemiddelde kreatinine clearance 54 ml/min  
 " butobarbital " 30 ml/min  
 Partiele butobarbital clearance 56%

Tabel XLVI

Verloop dialyse runderbloed met butobarbital tegen 2 l dialysaat (Kiil-Watson Marlow dialysator)

kreatinine bedroeg dus  $\frac{30}{54} \times 100\% = 56\%$ . Deze waarde kwam goed overeen met de waarde die gevonden werd in het identieke experiment met de rubber dialysator (60%).

Ad 6. Tenslotte werd een proef verricht met salicylaat in het runderbloed.

**Experiment No.XXXVII.** Dialyse runderbloed met salicylaat in Watson-Marlow dialysator.

Een dialyse werd uitgevoerd van runderbloed dat behalve de gebruikelijke toevoeging van ureum en kreatinine ook salicylaat bevatte in een concentratie van 100 mg/100 ml. Bij dit experiment werden ook natrium, kalium, chloride, glucose en calciumconcentraties in bloed en dialysaat gemeten, naast hemoglobine, hematocriet en het totale eiwitgehalte.

### *Resultaat*

In tabel XLVII zijn de resultaten systematisch vermeld. In de eerste kolom staan de concentraties van de diverse stoffen in het bloed, in de tweede die in het dialysaat vóór en in de derde ná de passage door de koolstof. In figuur 34 zijn de gebruikelijke curven weergegeven.

Het bleek dat het natriumgehalte in het bloed een weinig hoger was dan in het dialysaat, doch dat zich spoedig een evenwicht instelde. De waarden vielen nimmer buiten het fysiologisch gebied. Het kaliumgehalte daalde ongeveer 10% omdat in het dialysaat geen kalium was opgenomen. Daarna veranderde de kaliumconcentratie in bloed en dialysaat niet meer. De verwachte stijging van het kalium in het bloed door metabolisme van de erythrocyten bleek niet duidelijk op een zo korte termijn. Het chloridegehalte in bloed en dialysaat veranderde niet belangrijk, en in ieder geval bereikte het chloridegehalte in het bloed geen onfysiologische waarden.

Het calciumverloop is al eerder ter sprake gekomen. Het hoge gehalte aan calcium in het dialysaat daalde snel onder invloed van de directe adsorptie aan koolstof en de daling was iets dieper dan wenselijk werd geacht. In het algemeen neemt men een gewenste calciumconcentratie in het dialysaat aan van 1,50 mmol/l. Hierbij zou een minimum aan membraantransport van calcium optreden (Kaye 1966,

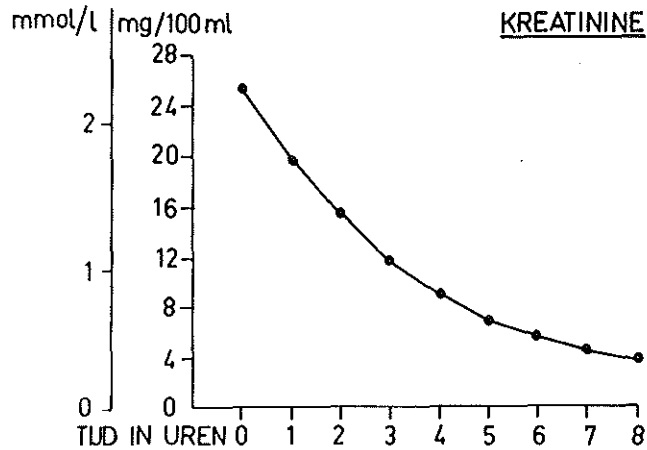
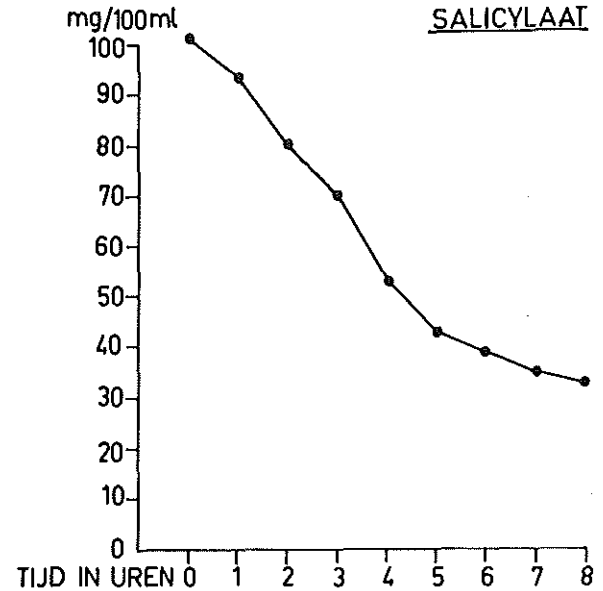
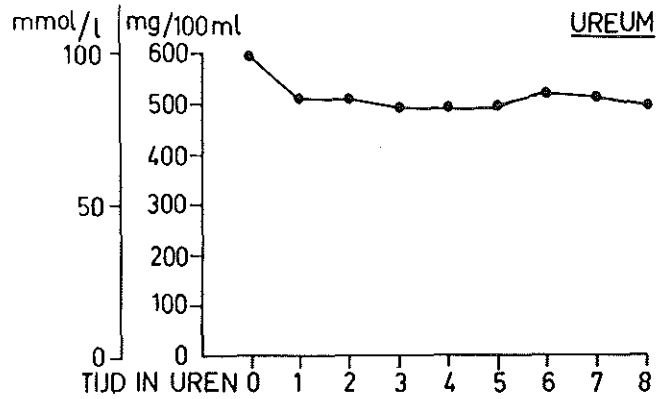


Fig.34. Verloop dialyse runderbloed met salicylaat tegen 2 liter dialysaat (Kiil-Watson Marlow dialysator).

Tijd

in

uren	Natrium mmol/l			Kalium mmol/l			Chloride mmol/l		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	149	138	-	4.10	0.10	-	106	113	-
1	147	144	146	3.60	3.10	3.30	106	109	107
2	144	147	149	3.40	3.30	3.40	105	105	104
3	148	148	149	3.45	3.30	3.40	106	110	110
4	146	150	148	3.40	3.60	3.60	104	112	114
5	142	149	147	3.40	3.35	3.45	106	111	112
6	142	148	148	3.40	3.40	3.40	105	108	108
7	143	146	151	3.45	3.70	3.60	105	107	113
8	144	146	153	3.40	3.60	3.60	105	111	115

Tijd

in

uren	Calcium mmol/l			Glucose mmol/l			Ureum mmol/l		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	2.35	4.65	-	3.67	10.72	-	99.2	0	-
1	2.38	1.55	0.98	2.83	2.44	-	85.0	70.8	75.8
2	2.40	1.53	1.10	2.39	2.94	-	85.0	81.7	87.5
3	2.43	1.33	0.95	1.83	3.06	-	81.7	85.0	87.5
4	2.45	1.35	1.08	1.50	2.89	-	81.7	85.0	90.0
5	2.28	1.23	1.08	1.94	2.78	-	81.7	85.0	87.5
6	2.18	1.10	1.13	1.28	2.56	-	85.8	85.0	88.3
7	2.20	1.10	1.18	1.00	2.17	-	85.0	81.7	87.5
8	2.15	1.13	1.15	0.89	1.78	-	81.7	85.8	88.3

Tijd

in

uren	Kreatinine mmol/l			Salicylaat mg/100 ml			Hb	Ht	TE
	I	II	III	I	II	III	g/100 ml	vol%	g/l
0	2.24	0	-	101.9	-	-	10.9	33	78.5
1	1.75	0.16	0.03	93.7	< 10	-	11.0	33	79.5
2	1.37	0.17	0.07	80.8	< 10	-	11.1	33	80.0
3	1.05	0.16	0.09	70.2	< 10	-	11.2	34	83.0
4	0.81	0.15	0.10	53.5	< 10	-	11.2	34	85.0
5	0.61	0.13	0.10	43.2	< 10	-	11.5	34	85.5
6	0.51	0.12	0.09	38.9	< 10	-	11.6	35	86.5
7	0.40	0.12	0.08	35.1	< 10	-	11.8	35	86.0
8	0.35	0.10	0.08	33.4	< 10	-	11.8	35	86.0

I concentratie bloed mmol/l  
 II " dialysaat vóór koolstofpassage "  
 III " " na " "  
 Gemiddelde kreatinine clearance 69 ml/min  
 " salicylaat " 45 ml/min  
 Partiele salicylaat clearance 65%

Tabel XLVII

Verloop dialyse runderbloed met salicylaat tegen 2 l dialysaat (Kiil-Watson Marlow dialysator)



Van Amstel 1970). Daar het calcium in het dialysaat in 6 uur door adsorptie daalde tot ongeveer 1,15 mmol/l, ontstond een geringe hypocalcemie van ongeveer 2,15 mmol/l. Uiteraard waren de homeostatische mechanismen die in vivo de calciumconcentratie in het bloed binnen nauwe grenzen reguleren, in deze proef in vitro niet werkzaam. Waarschijnlijk zou in geval van een dialyse in vivo door verhoogde parathormonactiviteit een hypocalcemie zijn voorkomen. De aanvangsconcentratie van calcium zal iets hoger moeten zijn om in het dialysaat een eindconcentratie van 1,50 mmol/l op te leveren. Het behoeft geen betoog dat bij een dialyse die slechts één- of hoogstens tweemaal wordt uitgevoerd een calciumverlies van de patient naar het dialysaat geen pathogene betekenis heeft en dat het nauwgezet handhaven van het calcium in het dialysaat ter vermindering van transport van calcium náár of uit de patient alleen van betekenis is bij patienten die behandeld worden met intermitterende onderhoudsdialyse en die geen eigen nierfunctie van betekenis meer hebben.

De glucosegehalten die wij ook controleerden in bloed en dialysaat hebben geen betekenis. Duidelijk is dat het runderbloed bij 37°C voortging met metaboliseren van glucose en dat het glucosegehalte in het bloed tot zeer lage waarden daalde. De concentraties van glucose in het dialysaat volgden deze daling, nadat eerst het initiële glucosegehalte door directe adsorptie van 10,72 mmol/l tot 2,44 mmol/l daalde, om daarna door opname van glucose uit het bloed een weinig te stijgen tot 2,94 mmol/l. Zodra na 3 uur het glucosegehalte in het bloed aanzienlijk ging dalen volgde — met enige achterstand — het glucose in het dialysaat deze daling. Deze waarneming heeft geen betekenis voor de dialyse in vivo omdat dan glucose gemobiliseerd kan worden om hypoglycemie te voorkomen en aan de metabole eisen van het lichaam te voldoen. Wel illustreert deze opstelling (toevalligerwijs) de grote behoefte aan glucose in het metabolisme van (vrijwel uitsluitend) erythrocyten. In onze dierexperimenten kozen wij een aanvangsconcentratie van glucose van 22,22 mmol/l teneinde de initiële adsorptie aan de koolstof voldoende te compenseren.

De daling van de concentratie van kreatinine en ook van salicylaat in het bloed was regelmatig. Het dialysaat bleek vóór de koolstofpassage vrij veel kreatinine te bevatten, en daarna aanzienlijk minder. Het dialysaat, dat na koolstofpassage weer naar de dialysator stroomde had een kreatinineconcentratie van maximaal 0,10 mmol/l. Hiermee was weer een bevredigende imitatie gegeven van de single-pass

dialyse. Dit gold evenzeer voor het salicylaat. In het dialysaat vóór de koolstofpassage was de concentratie steeds lager dan 10 mg/100 ml (ongeveer 4 mg/100 ml, doch de bepalingen lager dan 10 mg/100 ml zijn niet exact genoeg om te vermelden). Na de koolstofpassage was ook kwalitatief geen salicylaat meer aantoonbaar.

De gemiddelde clearance van kreatinine berekend over alle perioden van één uur bedroeg 69 ml/min., die voor salicylaat 45 ml/min. De partiële salicylaatclearance ten opzichte van de kreatinineclearance was dus  $\frac{45}{69} \times 100\% = 65\%$ , goed overeenkomend met de gevonden partiële salicylaatclearance bij het experiment met de rubber dialysator, waar de partiële clearance 66% bedroeg. Bij de dialyseproeven van waterige oplossingen bedroeg de partiële clearance 100%. Het verschil menen wij weer te moeten verklaren uit het verschil van eiwitbinding van salicylaat en kreatinine waarbij de dialysabele fractie van salicylaat geringer is dan die van kreatinine.

#### Par. 4. SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat voor het verwijderen van butobarbital of salicylaat uit 20 liter runderbloed bevredigende dialyses kunnen worden uitgevoerd als men gebruik maakt van 2 liter recirculerend dialysaat met 280 g koolstof in combinatie met een commercieel verkrijgbare dialysator. Dankzij de volledige adsorptie van deze stoffen uit het dialysaat na passage door de koolstof was het dialysaat dat vanuit het dialysaatreservoir naar de dialysator terugstroomde geheel van butobarbital respectievelijk salicylaat ontdaan. Hierdoor werd voor deze stoffen de ideale situatie van de single-pass dialyse bereikt. De concentraties van natrium, kalium en chloride werden in het dialysaat niet beïnvloed door de aanwezigheid van koolstof omdat deze stoffen niet aan koolstof werden geadsorbeerd. De aanvangsconcentraties van glucose en calcium in het dialysaat dienden aan de hoeveelheid koolstof te worden aangepast om de initiële adsorptie van deze stoffen aan koolstof te compenseren.

Het voordeel van een dergelijke eenvoudige opstelling voor een dialyse van een geïntoxiqueerde patient is duidelijk.

Ten eerste is de combinatie van een dialysator met dit dialysaatreservoir mobiel en klein en dus gemakkelijk in iedere ziekenkamer op te stellen.

Ten tweede zijn de kosten van een dergelijk dialysaatreservoir ge-

ring; het kan gemakkelijk in eigen beheer worden vervaardigd. Het is geschikt voor een ziekenhuis zonder eigen hemodialyse-afdeling.

Ten derde is het mogelijk met dit kleine reservoir ultrafiltratie nauwkeurig te meten aan de stijging van het dialysaatniveau in de kleine gecalibreerde cylinder.

Tijdens dialyse van intoxicaties pleegt de diurese terug te lopen ondanks handhaven van het regime van snel inlopende infusen. Hoogstwaarschijnlijk is dit te wijten aan de steeds – zij het in wisselende mate – optredende ultrafiltratie waardoor plasmawater aan de patient wordt onttrokken. Het verlies van dit plasmawater wordt meestal wel gedeeltelijk door de snel inlopende infusen gecompenseerd, maar het is begrijpelijk dat de diurese zal afnemen. Deze ultrafiltratie is bij gebruikelijke single-pass dialyses alleen te meten door weging van bed en patient tijdens de dialyse. Deze weging is evenwel niet altijd zeer nauwkeurig.

In ons gesloten systeem met een klein dialysaatreservoir zal ultrafiltratie direct waarneembaar zijn aan de stijging van het dialysaatniveau in de smalle gecalibreerde dialysaatkoker. Dit plasmawaterverlies kan steeds worden gecompenseerd door extra infusie en hierdoor kan de “geforceerde diurese” gehandhaafd blijven tijdens de dialyse.

De betere (kreatinine) clearance van de polypropyleendialysator in vergelijking met de rubber dialysator deed ons besluiten voor de dierproeven (hoofdstuk VII) de polypropyleendialysator (Watson-Marlow) te gebruiken.

## HOOFDSTUK VII

### BEHANDELING VAN EXPERIMENTELE BUTOBARBITAL- INTOXICATIES BIJ HONDEN MET HEMODIALYSE EN KOOLSTOFADSORPTIE IN HET DIALYSAAT

#### Par. 1. INLEIDING

Naar aanleiding van de in het vorige hoofdstuk verkregen resultaten met dialyses in vitro van butobarbital bevattend runderbloed meenden wij gerechtigd te zijn een aantal dierproeven te verrichten.

Wij wilden de betekenis van hemodialyse bij butobarbitalintoxicaties nagaan omdat de butobarbitalintoxicatie een zeer groot deel van de barbituraatintoxicaties in Nederland uitmaakt zoals in hoofdstuk IV werd uiteengezet. De belasting van een afdeling voor Interne Geneeskunde met een Intensive Care afdeling is aanzienlijk, zodat verkorting van de periode van intensieve verpleging wenselijk is. Met de methode van geforceerde diurese kan meestal slechts een relatief geringe hoeveelheid butobarbital worden verwijderd (Herms, 1966; Wieth, 1966; Myschetzky et al., 1963), hetgeen wij bij ons onderzoek, vermeld in hoofdstuk IV, konden bevestigen.

Wij kozen de hond als proefdier omdat hierbij dialyse technisch goed mogelijk is. Er stonden ons de volgende vraagstellingen voor ogen:

- I. Wat is de waarde van hemodialyse in de behandeling van butobarbitalintoxicaties in het bijzonder ten aanzien van de duur van het coma?
- II. Wordt inderdaad door het opnemen van koolstof in het dialysaat voor butobarbital in vivo het principe van de single-pass dialyse — dus het handhaven van de maximale gradient voor butobarbital in

het bloed ten opzichte van dialysaat – tijdens de dialyse gehandhaafd?

III. Is deze dialysemethode veilig – volgens enige gebruikelijke maatstaven?

**Ad I.** Onze doelstelling was in de eerste plaats om na te gaan of bij experimenteel met butobarbital vergiftigde honden door hemodialyse een verkorting van de comaduur kon worden verkregen in vergelijking met de comaduur van op identieke wijze vergiftigde honden die op conventionele wijze werden behandeld.

Uiteraard wilden wij hier tevens het in het vorige hoofdstuk beschreven dialysaatreservoir met koolstofadsorptie beproeven op bruikbaarheid. De meeste afdelingen voor intensive care en beademing hebben geen dialysefaciliteiten. Daarom is een verplaatsbare kleine en veilige dialysator gewenst. Ons apparaat leek in vitro aan deze eisen te voldoen.

**Ad II.** Hoewel in de in vitro experimenten was gebleken dat de grote hoeveelheid butobarbital die van het runderbloed in het dialysaat overging geheel aan de koolstof kon worden geadsorbeerd wilden wij dat ook bij dierexperimenten controleren.

**Ad III.** Tenslotte wilden wij nagaan of deze methode van dialyse veilig was. Hiertoe wilden wij de honden in de allereerste plaats klinisch beoordelen en voorts een aantal gebruikelijke chemische controles verrichten tijdens de dialyse.

## Par. 2. BESCHRIJVING DIEREXPERIMENTEN

**Experiment No. XXXVIII.** Experimentele butobarbitalintoxicaties bij honden.

In onze proefopstelling was het de bedoeling de geforceerde diurese in combinatie met de hemodialyse – in het bijzonder die met koolstofadsorptie in 2 liter recirculerend dialysaat – te vergelijken met de behandeling met geforceerde diurese alléén.

### *Materiaal en methoden.*

**I. Dieren:** Wij verdeelden onze proefhonden in twee groepen. Groep I bestond uit 6 honden met een gemiddeld gewicht van

22,9 kg (16,5–30,0 kg). Deze groep werd uitsluitend behandeld met geforceerde licht alkalische infusen en diuretica – ook wel methode van “geforceerde diurese” genoemd. Deze groep honden noemen wij voortaan korthedshalve diuresehonden.

Groep II bestond eveneens uit 6 honden – met een gemiddeld gewicht van 22,2 kg (13,9–30,0 kg). Deze groep onderging precies dezelfde behandeling als de eerste groep, doch werd bovendien gedurende 6 uur gedialyseerd. Deze groep noemen wij dialysehonden. Vier honden werden in beide proefreeksen gebruikt. Om het verschijnsel van enzyminductie (dat is het fenomeen dat dieren die reeds eenmaal aan barbituraat zijn blootgesteld een versnelde metabole afbraak voor barbituraat ontwikkelen, Goodman en Gilman, 1965) zoveel mogelijk te elimineren was het tijdsinterval tussen elk experiment bij hetzelfde dier tenminste drie weken. Ook lieten wij de dialyseproef steeds aan de diureseproef voorafgaan, zodat het beloop van de dialyseproef in vergelijking met de diureseproef in ieder geval niet begunstigd kon worden door eerder contact van het proefdier met butobarbital.

II. *Observatie en verzorging*: De honden werden gedurende 24 uur voorafgaande aan de proef nuchter gehouden. ‘s Ochtends om 8 uur ( $t_0$ ) kregen zij oraal butobarbital toegediend in een dosis van 100 mg/kg lichaamsgewicht. Het butobarbital werd gegeven in kleine balletjes vers vlees. Tussen 10 en 12 uur ( $t_2$  en  $t_4$ ) trad het coma in. Zo spoedig mogelijk werd een blaascatheter aangelegd. De lichaamstemperatuur werd regelmatig rectaal gemeten; bij daling onder  $34^{\circ}\text{C}$  werd d.m.v. infrarood licht uitwendig warmte toegevoerd.

Om huidwonden te voorkomen werd regelmatig wisselligging toegepast. De luchtwegen werden door aspiratie gereinigd en wanneer de ventilatie moeizaam werd, werd het dier geïntubeerd. Twee dieren uit de reeks hebben wij enige tijd kunstmatig beademd.

De observatie werd verdeeld in perioden van 6 uur, te beginnen om 12 uur ‘s ochtends ( $t_4$ ) – dus van  $t_4$ – $t_{10}$  etc. Elke 6-uurs observatie werd voltooid; zonodig werd een lichte inhalatie-anaesthesie gegeven om deze periode te kunnen voltooien.

III. *Verzameling van bloed en urine*: Na de intoxicatie werd om 12 uur een infuus aangelegd ( $t_4$ ) en de behandeling met geforceerde infusie begonnen (zie hieronder), een methode die wij verder als ge-

forceerde diurese zullen aanduiden. Bloed werd afgenomen op  $t_4$  en voorts aan het einde van iedere 6-uurs periode (dus om  $t_{10}$ ,  $t_{16}$  etc.) en tijdens de dialyse ook nog eenmaal precies halverwege deze periode. Het bloed werd geanalyseerd op de concentratie van natrium, kalium, chloride, calcium, fosfaat, kreatinine, butobarbital en de hematocriet. Het butobarbital werd bepaald volgens de methode van Goldbaum (Goldbaum 1952 – modificatie van Haeringen).

De urine werd verkregen door catheterisatie. Tussen het moment van intoxicatie en het inbrengen van de catheter trad geen spontane mictie op, doch de catheterisatie gelukte niet steeds vóór  $t_4$ , zodat het niet mogelijk was de urine, die tot  $t_{10}$  verzameld werd te verdelen in een portie van  $t_0-t_4$  en een van  $t_4-t_{10}$ . De urine werd gemeten en geanalyseerd op kreatinine en butobarbital.

*Methode van geforceerde diurese:* Vanaf  $t_4$  kregen de honden een intraveneus infuus van 7 ml/kg/uur. Deze hoeveelheid werd gekozen omdat die ongeveer overeenkomt met een infuus van 500 ml per uur zoals bij de geforceerde diurese bij de mens wordt toegepast. Het infuus had de volgende samenstelling:

Natriumchloride	111	mmol/l
Natriumbicarbonaat	27,4	mmol/l
Kaliumchloride	12,3	mmol/l
Glucose	51,11	mmol/l

De hoge glucoseconcentratie werd gekozen om enige intraveneuze calorieëntoevoer te verkrijgen tijdens het langdurig coma. De alkalinisatie van de urine bleek voldoende; alle urineporties hadden een pH hoger dan 7,0. Het extra kalium diende ter voorkoming van een hypokaliëmie tengevolge van glucose-utilisatie en het gebruik van diuretica. Halverwege iedere observatieperiode werd 0,3 mg/kg furosemide intraveneus toegediend. Deze hoeveelheid benadert de gebruikelijke dosis van 20 mg per 6 uur voor een volwassen mens.

*De dialysetechniek* (fig.35): De dialyse werd uitgevoerd met één laag van een commerciële Kiil dialysator (type Watson-Marlow). De arteria en vena iliaca werden gecanuleerd. De bloedstroomsnelheid werd d.m.v. een rollerpomp gestandariseerd op 300 ml/minuut. Het bloedcompartiment van de dialysator en het slangensysteem werden tevens gevuld met een 10% Rheomacrodexoplossing. De verkleining van het dialyse-oppervlak tot  $0,5 \text{ m}^2$  was dus de enige aanpassing van de

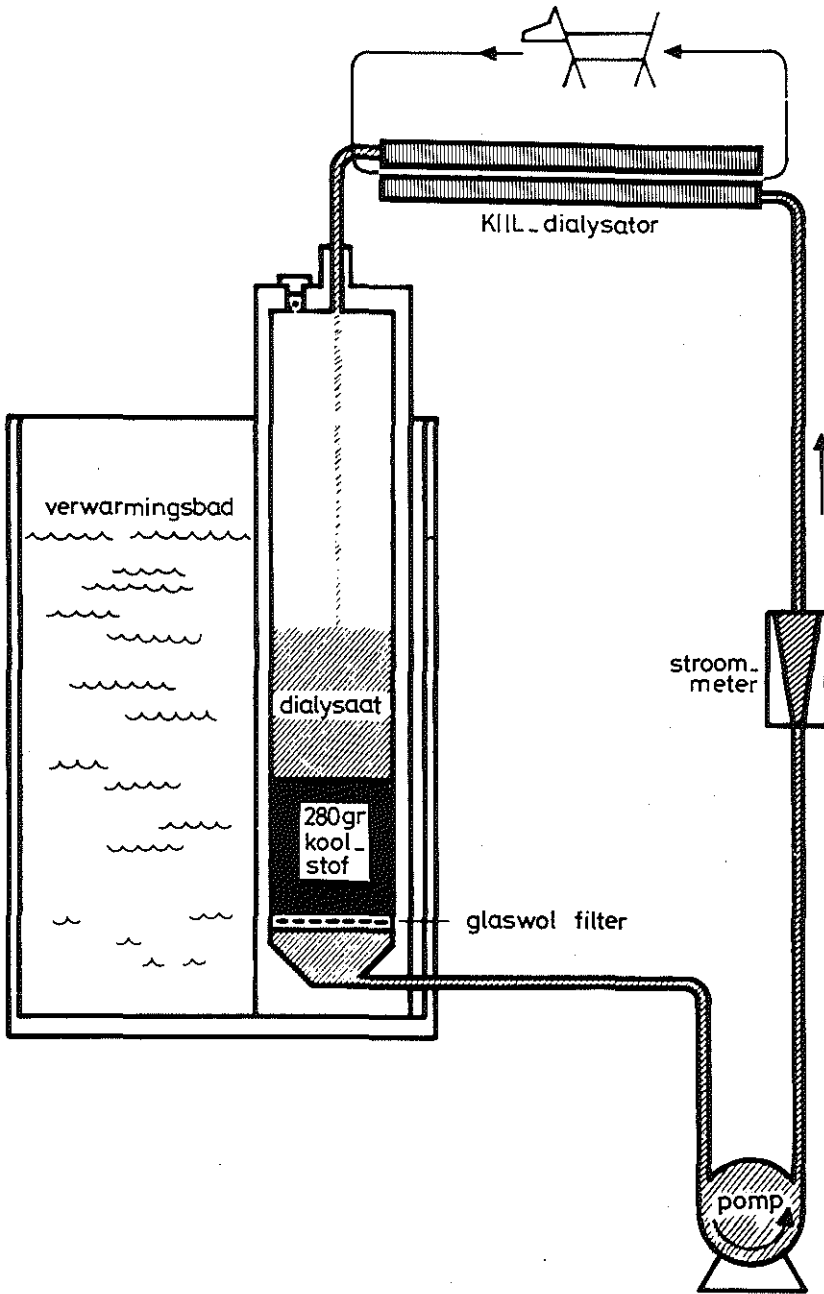


Fig.35. Schematische proefopstelling dialyse van honden (exp. XXXVIII).



dialysetechniek aan het geringere gewicht van de proefhonden in vergelijking met patienten. De dialyse werd precies 6 uur voortgezet ( $t_{10}-t_{16}$ ).

Als dialysereservoir gebruikten wij de in hoofdstuk V beschreven gecalibreerde cylinder die 280 gram koolstof bevatte. Om de directe adsorptie van glucose en calcium aan de koolstof te compenseren werd aan het dialysaat extra glucose en calciumchloride toegevoegd (zie hoofdstuk VI). De samenstelling van het dialysaat was:

Natriumchloride	100	mmol/l
Natriumacetaat	35	mmol/l
Calciumchloride	5,0	mmol/l
Kaliumchloride	4,0	mmol/l
Glucose	22,22	mmol/l

De dialysaattemperatuur was gefixeerd op 38°C, de dialysaatstroomsnelheid op 375 ml/min. Het dialysaat werd aan het einde van de dialyse geanalyseerd voor natrium, kalium, calcium, chloride, glucose en butobarbital.

*Proefopstelling:* Nadat alle honden 's ochtends om 8 uur waren geïntoxiqueerd werd om 12 uur ( $t_4$ ) met de geforceerde diuresebehandeling aangevangen. Deze behandeling werd bij de diurese-honden onveranderd voortgezet totdat de honden bij kennis kwamen. De observatieperiode van 6 uur tijdens welke het bewustzijn terugkeerde werd steeds voltooid.

Dit leverde meestal geen bijzondere moeilijkheden op omdat na een aanvankelijk ontwaken – een moment dat wij toch beschouwden als het einde van het coma –, de honden nog zo lang soporeus waren dat het voortzetten van de infusie, het tolereren van de verblijfs-catheter in de blaas en de intraveneuze injectie zonder veel moeite werden verdragen.

De dialysehonden ondergingen tussen  $t_{10}$  en  $t_{16}$  een hemodialyse zoals boven beschreven. Tijdens deze hemodialyse werd de geforceerde diurese onverminderd voortgezet. Het bleek dat tijdens de dialyse ultrafiltratie van een aanzienlijke hoeveelheid plasmawater optrad. Dit bleek uit het stijgen van het vloeistofniveau van het dialysaat in het dialysaatreservoir. Dankzij de calibratie van dit reservoir kon de ultrafiltratie nauwkeurig gemeten worden. Deze bedroeg 110-150 ml/uur. Dit verlies werd kwantitatief aangevuld door de hond elk uur intraveneus evenveel infuusvloeistof extra toe te dienen

als met ultrafiltratie verloren was gegaan. Hoewel vrijwel alle honden tijdens de dialyse weer wakker werden (zie later), werd niet alleen de dialyseperiode voltooid, doch bovendien nog een observatieperiode van 6 uur die hierop aansloot. Omdat het ontwaken van de dialysehonden een ander beloop had dan van de diuresehonden moest deze laatste periode steeds onder inhalatieanaesthesie worden volbracht terwijl bij 4 van de 6 honden ook het einde van de dialyseperiode slechts dank zij de anaesthesie kon worden bereikt.

### Par. 3. RESULTATEN

*Comaduur en klinisch beloop.* De comaduur werd gedefinieerd als de periode tussen intoxicatie ( $t_0$ ) en het tijdstip waarop de honden de eerste actieve bewegingen maakten (oprichten van de kop, vluchtreactie, wurgbewegingen tegen de intratracheale canule). Zonodig werd de proef voortgezet onder zeer lichte inhalatieanesthesie met lachgas, teneinde tenminste drie observatieperioden na  $t_4$  te beëindigen. Strikt genomen is de comaduur iets korter omdat het coma niet optrad direct in aansluiting aan de intoxicatie doch twee à vier uur daarna. Het moment waarop het coma intrad was echter moeilijk vast te stellen. Terwille van de uniformiteit werd toch  $t_0$  als begin van het coma gedefinieerd.

In fig.36 en tabel XLVIII is de comaduur uitgezet voor de wel en niet gedialyseerde honden. De gemiddelde comaduur bij de diuresehonden bedroeg 29 uur (spreiding 26 - 34 uur) en voor dialysehonden 16 uur (spreiding 12 - 21 uur). Het patroon van ontwaken was voor beide honden niet identiek. Na het afbreken van de proef vielen de diuresehonden vaak weer in een langdurige slaap. Toch werd het tijdstip van het eerste teken van hersteld bewustzijn aangenomen als het einde van het coma. De dialysehonden ontwaakten in vrij korte tijd volledig en waren spoedig weer in staat tot normale activiteit. Dat was ook de reden waarom steeds van inhalatieanesthesie gebruik gemaakt moest worden in de laatste groep, teneinde de drie observatieperioden van 6 uur te voltooien. Twee dialysehonden en vier diuresehonden moesten geïntubeerd worden wegens overmatige slijmproductie. Eén dialysehond moest bovendien wegens een ademhalingsdepressie (ademfrequentie minder dan 4 per minuut) enige tijd beademd worden, n.l. van 2 uur vóór de voorgenomen dialyse tot 1½ uur na het begin hiervan. Daarna bleek de ademhaling weer vol-

COMA - DUUR

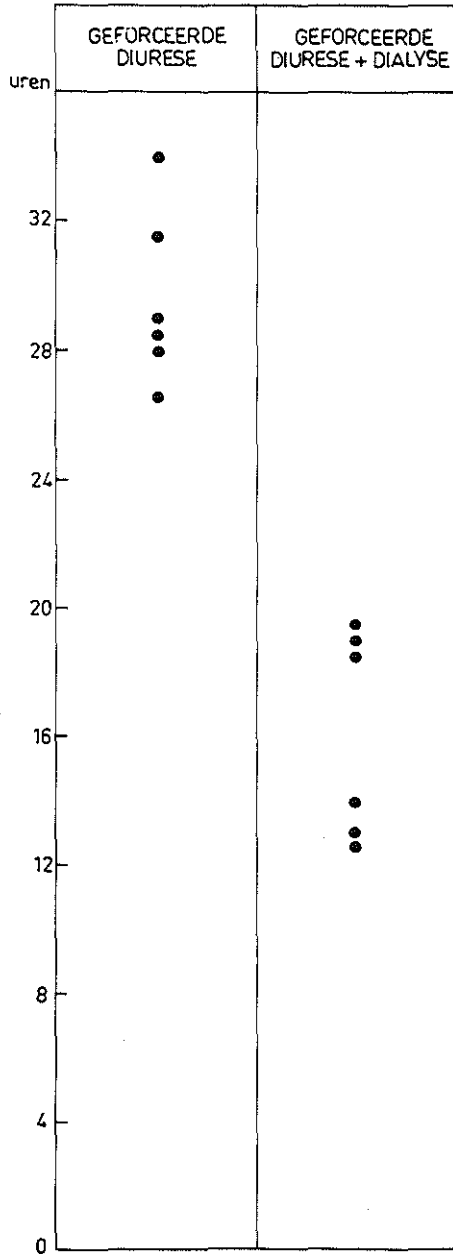


Fig.36. Vergelijking comaduur van de niet en wèl gedialyseerde proefdieren.

Diuresehonden			Dialysehonden		
1	28	uur	7	14	uur
2	29	"	2	18.5	"
3	26.5	"	8	19	"
4	28.5	"	4	13	"
5	34	"	5	19.5	"
6	31.5		6	12.5	"

---

Gemiddeld	29.6 uur	Gemiddeld	16.1 uur
-----------	----------	-----------	----------

Tabel XLVIII

Comaduur in uren na intoxicatie

doende. Ook een diuresehond werd enige uren kunstmatig beademd.

De hypothermie, uit de literatuur bekend bij ernstige barbituraat-intoxicaties (Linton, 1966; Fell et al., 1968) kwam bij alle proefdieren voor. De gemeten hypothermie (tot minimaal 32°C – normaal 38,5°C) werd zoveel mogelijk bestreden met infraroodlampen.

Alle dialysehonden overleefden de proef. Van de diuresehonden overleden er twee, resp. na 3 en 6 dagen. Bij obductie werd in beide gevallen een pneumonie gevonden (Obductie lab. Prof. Dr. M. de Vries).

De comaduur werd door dialyse dus duidelijk verkort in vergelijking met de comaduur bij diuresehonden.

*Verloop van butobarbital in serum en excretie in urine.* Alle butobarbitalconcentraties in het bloed werden gecorrigeerd voor het verschil in hematocriet op  $t_4$  en de hematocriet op het tijdstip van de betreffende bloedafname. Dit werd bij de diuresehonden gedaan omdat de urineproductie niet altijd gelijke tred zou kunnen houden met de infusie, waardoor dus verdunning of hemoconcentratie zou optreden. Dit bleek achteraf niet van grote betekenis (tabel ILa). In tabel L zijn de butobarbitalconcentraties van deze honden vermeld, waarbij steeds onder I de gemeten waarden en onder II de gecorrigeerde waarden zijn weergegeven.

Bij de dialysehonden werd het bloedvolume vergroot met het extracorporeaal circuit d.m.v. Rheomacrodex, dat, hoewel het slechts kort in de bloedbaan blijft (Hint 1968) aanvankelijk een aanzienlijke hematocrietdaling veroorzaakte (tabel ILb). De daling van de hematocriet die in de dialysegroep ook na het beëindigen van de dialyse nog aantoonbaar was, werd waarschijnlijk veroorzaakt door soms niet gering bloedverlies op de plaats waar de arterio-veneuze shunt verwijderd was. Ook werd bij beide groepen van honden relatief aanzienlijke hoeveelheden bloed per venapunctie voor laboratoriumonderzoek afgenomen.

In het bovenste gedeelte van fig.37 is het verloop van de gecorrigeerde butobarbitalconcentraties voor iedere hond afzonderlijk weergegeven, en wel links van de honden die uitsluitend met geforceerde diurese werden behandeld en rechts van de honden die daarenboven gedurende zes uur werden gedialyseerd. De dikke lijnen in deze figuren geven de gemiddelde waarden aan van elke reeks van 6 experimenten.

In fig.38 werden de percentuele veranderingen van de gecorrigeerde butobarbitalconcentraties op  $t_{16}$  t.o.v. van de concentratie op  $t_{10}$  uitgezet waarbij de concentratie op  $t_{10}$  op 100% werd gesteld. In het linker gedeelte van de figuur zijn de diuresehonden weergegeven, in het rechter gedeelte de dialysehonden. Bij de diuresehonden steeg in één geval de butobarbitalconcentratie nog met 2,8%, in de andere vijf gevallen werd een daling verkregen tot maximaal 24,2% van de uitgangswaarde. Bij de dialysehonden trad in alle gevallen een daling op, variërend van 33,9 tot 80%.

In de diuresegroep werd het hoogste punt van de concentratie van butobarbital in het bloed na ongeveer 10 uur bereikt. De daling verliep vrij regelmatig. Alle honden konden tenminste 28 uur geobserveerd worden (fig.37). In de dialysegroep was de butobarbitalconcentratie op  $t_4$  en  $t_{10}$  niet belangrijk afwijkend van die in de diuresegroep doch de dialyse veroorzaakte een abrupte daling van de butobarbitalconcentratie. In enkele gevallen (zie tabel L hond 4 en 6) steeg de concentratie weer na het beëindigen van de dialyse. Dit moet hoogstwaarschijnlijk worden toegeschreven aan het feit dat de dialyse een zodanig snelle daling van de butobarbitalspiegel in het bloed veroorzaakte dat de z.g. nalevering uit de weefsels of darm hiermee geen gelijke tred kon houden, en zich eerst enige tijd na het beëindigen van de dialyse een nieuw evenwicht tussen bloed en weefselconcent-

Diuresegroep							Dialysegroep					
Hond	HT vol%						Hond	HT vol%				
no	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34	no	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22
1	32	33	35	39	45	39	7	40	32	25	23	19
2	40	37	36	38	41	40	2	36	26	31	36	30
3	38	41	39	42	43	-	8	37	37	30	31	22
4	39	39	41	43	35	-	4	35	29	33	29	27
5	30	38	48	52	42	39	5	42	27	28	27	28
6	35	33	38	36	39	33	6	39	35	31	38	25
Gemiddeld	39	37	39	42	41	(38)	Gemiddeld	38	31	30	31	25

A

B

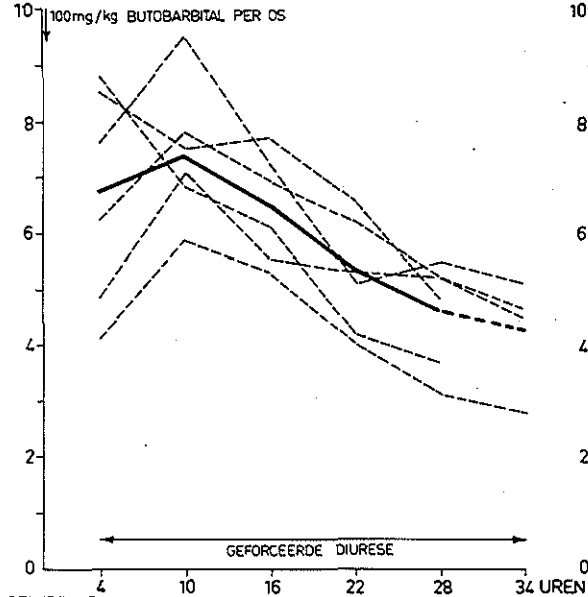
Tabel II.

Belooop hematocriet waarden tijdens experiment

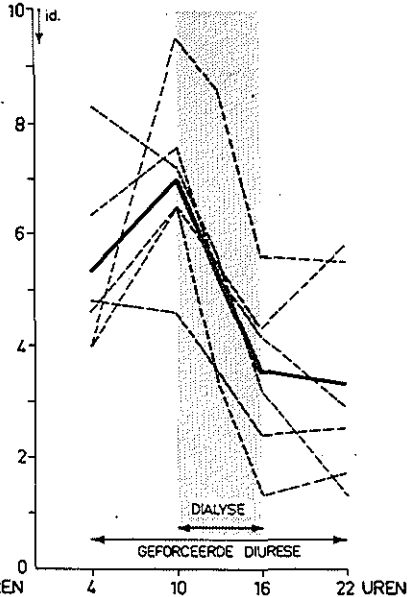
### BUTOBARBITAL IN BLOED

mg/100 ml

100mg/kg BUTOBARBITAL PER OS



10 id.



GEMIDDELD

### BUTOBARBITAL IN URINE

mg/kg. uur

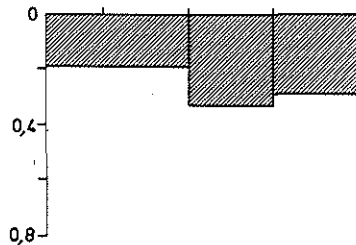
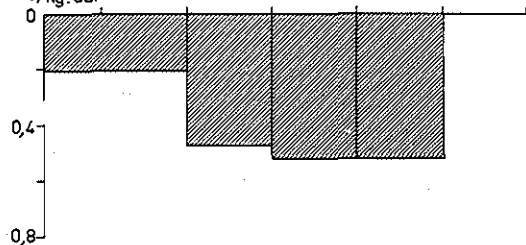


Fig.37. Verloop butobarbitalconcentraties in bloed en gemiddelde butobarbitalexcretie bij de twee reeksen proefdieren met experimentele butobarbitalintoxicatie (dikke lijn duidt gemiddelde waarden aan).

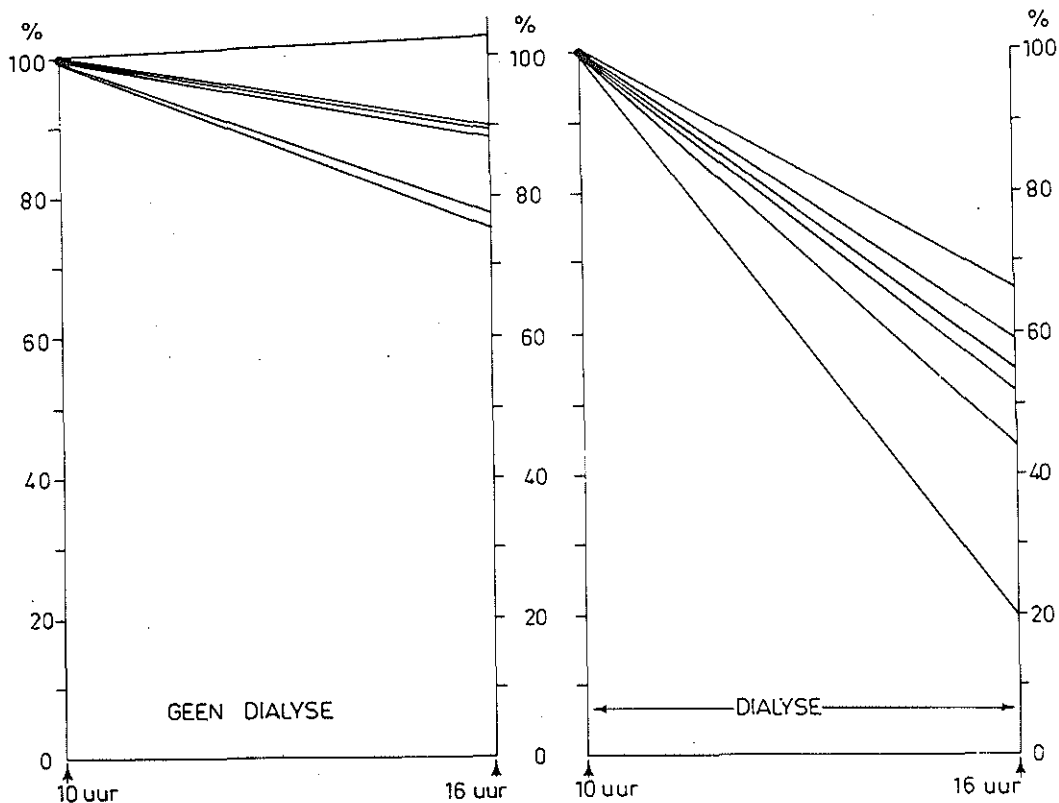


Fig.38. Percentuele verandering butobarbitalconcentratie in bloed tussen  $t_{10}$  en  $t_{16}$  in beide reeksen proefdieren.

tratie instelde.

Jørgensen en Wieth (1964) vergeleken de halveringstijden van de concentraties van diverse barbituraten tijdens geforceerde diurese en hemodialyse. Hoewel de auteurs beweren na het einde van de dialyse nooit een stijging van de barbitalspiegels te hebben waargenomen tonen zij dit niet aan. Op grond van eigen waarnemingen en van de ervaringen van anderen (Berman et al., 1956; Kessel et al., 1962; Lee et



## I ongecorrigeerd op Ht op T 4; II gecorrigeerd Op Ht op T 4

Diuresehonden	T 4		T 10		T 16		T 22		T 28		T 34	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Hond no 1	4.1	4.1	6.0	5.9	5.8	5.3	4.9	4.0	4.4	3.1	2.4	2.8
Hond no 2	4.8	4.8	6.6	7.1	5.0	5.5	5.0	5.3	5.5	5.2	4.6	4.6
Hond no 3	8.5	8.5	8.1	7.5	7.2	7.7	7.2	6.5	5.6	4.8	-	-
Hond no 4	8.8	8.8	6.8	6.8	4.6	6.1	4.6	4.2	3.3	3.7	-	-
Hond no 5	7.6	7.6	9.0	9.5	8.6	7.2	6.6	5.1	5.8	5.5	5.0	5.1
Hond no 6	6.2	6.2	7.3	7.8	6.4	6.9	6.4	6.2	5.8	5.2	4.2	4.5
Gemiddeld	6.67	6.67	7.30	7.43	6.30	6.45	5.80	5.22	5.10	4.50	4.50	4.25

## I ongecorrigeerd op Ht op T 4. II gecorrigeerd op Ht op T 4

Dialysehonden	T 4		T 10		T 13		T 16		T 22	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Hond no 7	6.3	6.3	6.3	7.6	3.3	5.3	2.5	4.2	1.4	2.9
Hond no 2	8.3	8.3	5.2	7.2	4.8	5.6	3.2	3.2	1.0	1.3
Hond no 8	4.8	4.8	4.6	4.6	2.8	3.5	2.0	2.4	1.5	2.5
Hond no 4	4.6	4.6	6.5	6.5	3.1	3.3	1.1	1.3	1.3	1.7
Hond no 5	4.0	4.0	6.4	9.5	5.7	8.6	3.6	5.6	3.7	5.5
Hond no 6	4.0	4.0	5.8	6.5	4.3	5.4	4.2	4.3	3.7	5.8
Gemiddeld	5.33	5.33	5.80	6.98	6.00	5.28	2.77	3.53	2.10	3.28

Tabel I

Butobarbital concentraties in bloed

al., 1965; Schreiner, 1958) kan men echter aannemen dat het barbituraatgehalte in het bloed aan het einde van een dialyse niet geheel representatief is voor het effect van de dialyse omdat door z.g. nalevering uit weefsels en waarschijnlijk ook nog uit de darm, in vele gevallen na het einde van de dialyse weer een stijging van de barbituraatconcentratie optreedt. Wel kan de effectiviteit van de dialyse vrij nauwgezet bepaald worden als men gebruik maakt van het recirculatieprincipe van het dialysaat. In deze gevallen kan men door de bepaling van barbituraat in het dialysaat het effect van de dialyse direct meten. Om evenwel de effectiviteit van een dergelijke dialyse niet in gevaar te brengen moet men frequent het dialysaat wisselen teneinde te voorkomen dat er een hoge barbituraatconcentratie in het dialysaat ontstaat, en juist in de lage regionen is de barbituraatbepaling niet zeer nauwkeurig. Kleine bepalingfouten worden bovendien door het grote volume dialysaat (meestal 60 - 100 liter) sterk vergroot door de grote omrekeningsfactor. Een zuivere vergelijking tussen het klinisch beloop van wel en niet met hemodialyse behandelde patiënten is uiteraard geheel onmogelijk omdat de dosis en het tijdsverloop tussen intoxicatie en dialyse steeds verschillend zijn, evenals de dialysetechniek.

Hieruit resulteert dan ook de conclusie dat men uit de daling van het butobarbitalgehalte in het bloed, direct na de beëindiging van de dialyse geen conclusie over de effectiviteit kan trekken, en met name dat een vergelijking tussen het effect van hemodialyse en andere behandelingsmethoden op grond van de bloedconcentratiedalingen niet geoorloofd is, tenzij men wacht met het afnemen van bloed totdat het evenwicht tussen weefsel- en serumconcentratie is bereikt. Dit tijdstip zal zeer verschillend zijn voor ieder individu of proefdier afzonderlijk, voor het type barbituraat en voor de gebruikte dialysetechniek. Wij hebben voor onze berekeningen (zie later) aangenomen dat na 6 uur een dergelijk weefsel-serumevenwicht zou zijn hersteld.

Hier dient nog vermeld te worden dat enkele auteurs (Wieth, 1966; Setter et al., 1966; Kessel et al., 1964) menen dat de stijging van de (buto)barbitalconcentraties na het einde van de dialyse te wijten zouden zijn aan het herstel van de (partiële) paralytische ileus die veroorzaakt kan worden door de intoxicatie zelf, zodat bij het verminderen van de intoxicatiegraad de darm nog gaat "naleveren". Het is duidelijk dat het kwantitatieve effect van de hemodialyse alleen beoordeeld kan worden aan de hoeveelheid verwijderd barbituraat.

## Diuresehonden

Tijd na geven van  
butobarbital

Hoeveelheid butobarbital mg/kg/uur in urine	T 0 - T 10	T 10 - T 16	T 16 - T 22	T 22 - T 28	T 28 - T 34
Hond no 1	0.13	0.33	0.75	0.33	
Hond no 2	0.19	0.22	0.27	0.37	0.35
Hond no 3	0.33	0.80	0.92	1.03	
Hond no 4	0.22	0.40	0.27	0.28	
Hond no 5	0.21	0.37	0.92	0.17	
Hond no 6	0.16	0.65	0.72	0.87	0.63
Gemiddeld	0.21	0.47	0.52	0.52	(0.38)

## Dialysehonden

Tijd na geven van  
butobarbital

Hoeveelheid butobarbital mg/kg/uur in urine	T 0 - T 10	T 10 - T 16	T 16 - T 22
Hond no 7	0.23	0.22	0.33
Hond no 2	0.27	0.33	0.23
Hond no 8	0.18	0.22	0.17
Hond no 4	0.08	0.60	0.43
Hond no 5	0.21	0.22	0.88
Hond no 6	0.16	0.38	0.20
Gemiddeld	0.19	0.33	0.29

Tabel LI

## Butobarbital excretie

In tabel LII werden de hoeveelheden uitgescheiden butobarbital vermeld gecorrigeerd in milligrammen per kg hond per uur. Deze correctie op het gewicht was nodig omdat de intoxicatiedosis daarvan afhankelijk was.

Aangezien het niet mogelijk was de honden direct te catheteriseren waren wij niet in staat de periode  $t_0 - t_4$  te scheiden van  $t_4 - t_{10}$ . Daar evenwel geen enkele hond tussen de intoxicatie en de catheteri-

Diuresehonden

Tijd na geven van  
butobarbital

Hoeveelheid urine ml/kg/uur	T 0 - T 10	T 10 - T 16	T 16 - T 22	T 22 - T 28	T 28 - T 34
Hond no 1	2.9	4.4	7.2	4.3	
Hond no 2	2.6	4.4	5.5	7.7	8.0
Hond no 3	4.0	5.6	5.3	8.7	
Hond no 4	2.6	4.7	5.6	3.8	
Hond no 5	2.7	3.8	1.4	2.8	2.1
Hond no 6	1.3	6.5	5.8	7.0	7.0
Gemiddeld	2.7	4.9	5.1	5.7	(5.7)

Dialysehonden

Tabel LII<sup>a</sup>

Tijd na geven van  
butobarbital

Hoeveelheid urine ml/kg/uur	T 0 - T 10	T 10 - T 16	T 16 - T 22
Hond no 7	3.6	2.4	6.0
Hond no 2	4.5	5.7	5.8
Hond no 8	2.0	2.7	2.7
Hond no 4	1.5	6.8	5.8
Hond no 5	2.4	2.6	4.3
Hond no 6	2.1	2.5	1.9
Gemiddeld	2.8	3.7	4.4

Tabel LII<sup>b</sup>

Diurese tijdens experiment

satie spontaan urineerde is de volledige excretie van butobarbital tot  $t_{10}$  wel geheel in de urineportie van  $t_0 - t_{10}$  opgenomen. Alle andere observatieperioden bedroegen steeds 6 uur.

De gemiddelde gecorrigeerde butobarbitalexcretie staat op de onderste regel van tabel LI en is ook weergegeven in fig.37 (onderste gedeelte). In de eerste portie (van  $t_0 - t_{10}$ ) werd uiteraard nog niet veel butobarbital aangetroffen.

Er is enige toelichting vereist voor het feit dat wij bij de diuresehonden na  $t_{10}$  de relatieve excretie van butobarbital nog zien stijgen ondanks daling van de serumconcentratie. Het is bekend (Linton 1967) dat de clearance van barbitalen stijgt met toename van de diurese. De diurese komt in het verloop van de proef steeds meer op gang (tabel LIIIa). Het "netto"-resultaat bij onze proef is dus een vrijwel constante eliminatie van butobarbital met de urine, ondanks daling van de serumconcentratie, dankzij de geleidelijke stijgende clearance.

In de dialysegroep daalde de serumbarbituraatconcentratie sneller dan in de diuresegroep. Dat is stellig de belangrijkste oorzaak van de geringere barbituraatexcretie in de urine tijdens en na de dialyse in vergelijking met de diuresehonden. De diurese is in de periode van de dialyse ( $t_{10} - t_{16}$ ) en de volgende 6-uurs periode bij de dialysegroep 25% lager dan bij de diuresegroep, ondanks het feit dat het ultrafiltraat dat tijdens de dialyse verloren ging aan het proefdier werd teruggegeven. Wij menen dit te moeten toeschrijven aan het soms niet geringe bloedverlies dat rondom de operatieplaats van de shunt optrad en dat, hoewel in absolute zin gering, relatief voor honden aanzienlijk moet zijn geweest en dat wij niet kwantitatief konden compenseren. Hierop duidt ook de na het einde van de dialyseproef voortgaande daling van de hematocriet (tabel ILb).

Dankzij de bekende excretie van kreatinine was het mogelijk voor de periode  $t_{10} - t_{16}$  en  $t_{16} - t_{22}$  van beide groepen honden de relatieve clearance te berekenen van butobarbital t.o.v. de kreatinineclearance. Deze bleek voor de dialysehonden resp. 2,0 en 2,4% te bedragen, en voor de diuresehonden, waarvan de diurese in diezelfde periode ook iets groter was 2,8 en 2,5%.

In het dialysaat kon aan het einde van de dialyse butobarbital slechts in sporen worden aangetoond; de zeer lage concentratie liet een kwantitatieve bepaling niet toe. In alle gevallen was de concentratie geringer dan 1 mg/100 ml. Op grond van deze bevindingen mag

DIURESEHONDEN

	Natrium mmol/l						Kalium mmol/l						Chloride mmol/l					
	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34
Hond no 1	157	153	144	142	140	-	5,05	4,70	4,30	4,90	4,90	-	115	114	103	107	105	105
Hond no 2	156	155	151	151	150	152	5,00	5,20	5,25	4,95	4,80	4,55	-	-	-	-	-	-
Hond no 3	155	149	147	145	151	-	4,70	4,95	4,70	4,40	4,80	-	116	111	111	113	-	-
Hond no 4	155	151	149	147	157	-	5,60	5,50	5,50	5,40	5,00	-	111	109	109	111	113	-
Hond no 5	153	152	152	153	154	152	4,85	5,00	5,20	5,20	4,50	4,40	118	114	112	117	-	-
Hond no 6	154	151	150	150	150	150	4,80	4,90	4,70	4,50	4,50	4,50	117	114	114	114	116	117
Gemiddeld	155	152	149	148	150	(151)	5,00	5,05	4,99	4,89	4,76	(4,41)	115	112	110	112	(111)	(111)

	Calcium mmol/l						Fosfaat mmol/l						Kreatinine mmol/l					
	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34	T 4	T 10	T 16	T 22	T 28	T 34
Hond no 1	2,55	2,28	2,20	1,85	1,93	1,83	1,55	1,71	1,58	1,61	1,45	-	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06
Hond no 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,09	0,07	0,07	0,06	0,07	0,08
Hond no 3	2,35	2,25	2,25	2,03	2,10	-	1,65	1,51	1,35	0,14	0,81	-	0,09	0,08	0,07	0,07	0,08	-
Hond no 4	2,32	2,33	2,23	2,10	2,00	-	2,87	2,16	2,13	2,03	2,45	-	0,08	0,07	0,06	0,07	0,08	-
Hond no 5	2,35	2,23	2,25	2,18	1,98	1,98	2,19	1,90	1,06	1,32	1,32	1,16	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06
Hond no 6	2,33	2,15	2,23	2,15	2,15	2,15	1,90	1,32	1,87	1,13	1,29	1,16	0,08	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07
Gemiddeld	2,43	2,25	2,28	2,05	2,03	(1,93)	2,03	1,71	1,61	1,39	1,67	(1,16)	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	(0,08)

Tabel LIII<sup>a</sup>

Verloop concentraties natrium, kalium, chloride, calcium, fosfaat en kreatinine bij diuresehonden tijdens behandeling van experimentele butobarbital intoxicatie

men stellen dat de gebruikte hoeveelheid koolstof voldoende was om het principe van de single-pass dialyse te bereiken.

*Andere chemische bepalingen in het bloed.*

In tabel LIIIa en b zijn de uitkomsten van de diverse chemische bepalingen vermeld, zoals die verkregen werden uit het bloed dat op  $t_4$ ,  $t_{10}$ ,  $t_{16}$ ,  $t_{22}$ ,  $t_{28}$ ,  $t_{34}$  werd afgenomen. Bij de diuresehonden werd niet in alle gevallen op  $t_{34}$  een venapunctie verricht omdat bij twee honden de observatie al na 28 uur eindigde. De dialysehonden waren alle geobserveerd tot  $t_{22}$ . Nadien werd bij alle de proef afgebroken omdat het bewustzijn was teruggekeerd. Bij de dialysehonden werd ook halverwege de dialyseperiode ( $t_{13}$ ) een venapunctie verricht.

Op  $t_4$  en  $t_{10}$  hebben beide groepen honden nog precies dezelfde behandeling ondergaan. Dat het natriumgehalte in het serum bij de diuresehonden juist op deze twee tijdstippen vrij veel hoger is dan bij de dialysehonden kunnen wij niet verklaren. In het verdere beloop van de proef wijkt het natrium in geen van beide groepen sterk van de norm af.

Het kaliumgehalte bleef bij de diuresehonden ondanks glucose-infusen en diuretica goed op peil, waarschijnlijk mede dankzij het hoge gehalte aan kalium in de infusievloeistof. Ook bij de dialysehonden behield het serumkalium normale waarden. Daar het dialysaat 4 mmol kalium/l bevatte, daalde het serumkalium ook tijdens de dialyse niet belangrijk.

De chloridewaarden weken evenmin sterk van de norm af. In dit verband is het van belang dat zich ook in de dialyseperiode geen veranderingen van de chlorideconcentratie voordeden. Wel bleek het chloridegehalte in het serum bij honden hoger dan dat bij mensen.

Het serumcalcium was bij de diuresehonden op  $t_4$  normaal, doch bij de dialysehonden, die toen de dialyse nog moesten ondergaan, reeds duidelijk verlaagd. Bij de diuresehonden daalde het serumcalcium geleidelijk tot duidelijk hypocalcemische waarden. Gemiddeld bedroeg deze daling tussen  $t_4$  en  $t_{22}$ :  $2,43 - 2,05$  mmol/l =  $0,38$  mmol/l. In de dialysegroep was de daling in dezelfde periode weliswaar minder uitgesproken (daling van  $2,15$  naar  $1,90$  =  $0,25$  mmol/l) doch in deze groep werden nog lagere serumcalciumwaarden bereikt. Deze neiging tot hypocalcemie is eigenlijk in ieder afzonderlijk experiment waar te nemen. Het fenomeen is kennelijk

## DIALYSEHONDEN

	Natrium mmol/l					Kalium mmol/l					Chloride mmol/l				
	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22
Hond no 7	149	150	145	152	143	4.85	3.80	3.95	4.10	3.50	-	-	-	-	-
Hond no 2	146	140	143	145	146	4.60	4.20	4.20	4.20	4.00	110	109	113	112	113
Hond no 8	145	147	151	153	145	4.70	3.60	4.15	5.00	4.05	-	-	-	-	-
Hond no 4	146	148	152	147	151	4.60	3.80	4.10	3.95	3.60	116	122	122	120	123
Hond no 5	146	141	142	141	142	5.10	4.05	4.10	4.05	4.65	114	117	115	115	115
Hond no 6	150	148	145	146	144	4.50	4.65	5.10	5.15	4.55	116	114	117	116	119
Gemiddeld	147	147	145	147	146	4.73	4.33	4.27	4.39	3.89	114	115	117	116	119

	Calcium mmol/l					Fosfaat mmol/l					Kreatinine mmol/l				
	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22	T 4	T 10	T 13	T 16	T 22
Hond no 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.08	0.06	0.06	0.06	0.06
Hond no 2	1.90	1.78	1.78	1.78	1.80	1.90	1.35	1.13	1.26	1.35	0.06	0.06	0.05	0.04	0.05
Hond no 8	2.00	1.93	1.93	1.90	1.93	1.39	1.03	1.35	1.26	1.26	0.08	0.08	0.05	0.05	0.06
Hond no 4	2.20	2.15	2.40	2.15	2.13	1.74	1.16	1.71	1.61	1.35	0.06	0.05	0.06	0.05	0.05
Hond no 5	2.50	2.25	2.15	1.95	1.78	1.32	0.94	1.10	1.16	1.00	0.10	0.05	0.04	0.05	0.06
Hond no 6	2.15	2.03	1.75	1.75	1.70	1.65	1.45	1.55	1.90	1.55	0.11	0.09	0.08	0.07	0.08
Gemiddeld	2.15	2.03	2.00	1.90	1.90	1.60	1.19	1.37	1.44	1.30	0.08	0.07	0.06	0.05	0.06

Tabel LIII<sup>b</sup>

Verloop concentraties natrium, kalium, chloride, calcium, fosfaat en kreatinine bij dialysehonden tijdens behandeling van experimentele butobarbital intoxicatie



niet aan de dialyse te wijten, daar hetzelfde zich ook bij de diuresehonden manifesteert, terwijl het calciumgehalte in het dialysaat ook niet onder het algemeen aanvaarde niveau van 1,45 – 1,55 mmol/l kwam, zodat een verlies van calcium aan het dialysaat hoogst onaannemelijk was (Curtis et al., 1968, Van Amstel, 1970; Kaye, 1966).

Ook hypoproteïnemie kan wel als oorzaak worden verworpen aangezien vooral in de diuresegroep het vrijwel constant blijven van de hematocriet sterk pleitte tegen dilutie. Wij hebben dit fenomeen in de literatuur niet gevonden en vermoeden dat het te wijten zou kunnen zijn aan hypothermie, waardoor normale homeostatische mechanismen falen, zoals van enkele endocrine organen bekend is (Cooper 1961). Hiermee is het verschil in de calciumconcentraties in beide groepen evenwel niet verklaard, in het bijzonder niet de verschillen die al bestaan als beide groepen nog een geheel identieke behandeling hebben ondergaan.

Het serumfosfaat was op  $t_4$  wat hoog, doch daalde vrij snel, waarschijnlijk mede door de infusie met glucose. Tijdens de dialyse veranderde er aan de fosfaatconcentratie niet veel, wat niet verwonderlijk was gezien de minimale adsorptie van fosfaat aan koolstof en de geringe dialysance van fosfaat.

Wel daalde het serumkreatinine duidelijk tijdens de dialyse gemiddeld; n.l. van 0,07 naar 0,05 mmol/l om daarna bij  $t_{22}$  geleidelijk weer te stijgen. Dit verschijnsel is niet aantoonbaar bij de diuresehonden en stellig toe te schrijven aan de dialyse waarbij kreatinine eveneens aan de koolstof zal zijn geadsorbeerd.

*Het dialysaat.* Het dialysaat werd geanalyseerd aan het einde van de dialyse (tabel LIV). Het natriumgehalte was gestegen tot hetzelfde niveau als van het proefdier. Dit gold eveneens voor het chloridegehalte. Beide waarden waren ongeveer 10 mmol/l gestegen t.o.v. de oorspronkelijke samenstelling. Het kaliumgehalte was gemiddeld 3,8 mmol/l, wat goed overeenkwam met de aanvankelijk toegevoegde 4,0 mmol/l.

Het calciumgehalte, dat algemeen in het dialysaat 1,50 mmol/l dient te bedragen, was door directe adsorptie inderdaad gedaald van 5,0 mmol/l tot gemiddeld 1,55 mmol/l.

Door de directe adsorptie van glucose aan de koolstof was het glucosegehalte in het dialysaat gedaald van 22,22 mmol/l tot gemiddeld 6,44 mmol/l, dus niet ver van de te verwachten 5,55 mmol/l en binnen fysiologische grenzen.

	Na	K	Ca	Cl	Gluc.	Butobarbital
Hond no 7	145	3.60	1.48	-	6.83	1
Hond no 2	144	3.95	1.58	-	7.72	1
Hond no 8	150	4.20	1.50	122	6.61	1
Hond no 4	152	3.55	1.68	128	5.00	1
Hond no 5	146	3.60	1.65	124	-	1
Hond no 6	148	3.15	1.45	125	6.11	1
<hr/>						
Gemiddeld	148	3.82	1.56	125	6.11	1
<hr/>						

Tabel LIV

Dialysaatsamenstelling T 16

#### Par. 4. BESCHOUWING

Zoals reeds in de inleiding is vermeld, is de hemodialyse als behandelingsmethode voor de barbituraatintoxicaties reeds lang in gebruik. Verscheidene auteurs vermelden een snellere daling van de barbitalconcentraties tijdens hemodialyse dan met een ander therapeutisch regime kon worden bereikt (o.a. Hagstam et al., 1964; Setter et al., 1964) en ook werd aangetoond, — in hemodialyse uitgevoerd met recirculerend dialysaat — dat de eliminatie van diverse barbitalen per tijdseenheid door hemodialyse die door excretie in de urine belangrijk overtrof. Toch was niet overtuigend aangetoond dat hemodialyse een comaduerverkorting teweeg bracht, omdat uiteraard bij patienten een zuivere proefopstelling onmogelijk was. Een enkele maal (Stork, 1965) werd het nut van hemodialyse ten aanzien van middellang en kortwerkende barbituraten in twijfel getrokken. Allwall was de eerste die de waarde van dialyse aantoonde in een proefopstelling met konijnen en deze behandelingsmethode vergeleek met een vorm van geforceerde diurese (1952). Hij vond een aanzienlijke comaduerverkorting. Het onderzochte barbituraat was het langwerkende fenobarbital. Een dergelijk onderzoek voor een middellangwerkend barbi-

tal, b.v. butobarbital zijn wij in de literatuur niet tegengekomen.

In onze proefopstelling hebben wij de dialyse uitgevoerd met één laag van een Killdialysator, en slechts gedurende 6 uur. Het gemiddeld gewicht van de honden bedroeg 22 kg. Met enige reserve zou men de resultaten mogen transponeren naar de menselijke pathologie met het gebruik van beide lagen van de dialysator en een dialyseduur van 9 - 10 uur. De stroomsnelheid van het dialysaat werd aangepast aan het gebruik van één dialyselaag. Deze stroomsnelheid bedroeg n.l. in al onze proeven in vitro 750 ml/min. voor de twee dialysatorlagen — dus 375 ml/min. per laag. Deze stroomsnelheid handhaafden wij ook in onze experimenten in vivo. Bij klinisch gebruik zou de dialysaatstroomsnelheid veel hoger kunnen worden opgevoerd wat de effectiviteit van de dialyse nog een weinig zal bevorderen (Hoeltzenbein, 1969; Fritz, 1966).

Gezien de gegevens verkregen uit de voorgaande experimenten in vitro kozen wij de dialyse met een klein volume recirculerend dialysaat met koolstofadsorptie. Deze opstelling was zeer eenvoudig, overzichtelijk en mobiel. Bovendien bleek het kleine dialysaatreservoir nog een additioneel voordeel te hebben. Setter et al. (1965) beschreven en Maher (1968) vermeldde in een discussie over dit onderwerp dat zij er niet in slaagden de geforceerde diurese te handhaven tijdens de dialyse. Gezien de grote hoeveelheden plasmawater die tijdens de dialyse door ultrafiltratie in het dialysaat overgaan, en die noch bij een groot recirculerend volume dialysaat, noch bij het single-pass systeem exact zijn te meten, kan men zich voorstellen dat de infusen tijdens de dialyse nauwelijks voldoende zijn om de ultrafiltratie te compenseren, en dus tekort zullen schieten om de geforceerde diurese te handhaven.

Het kleine gecalibreerde dialysaatreservoir maakte het mogelijk de ultrafiltratie tot op ongeveer 10 ml te meten en dit ultrafiltraatverlies kwantitatief te compenseren met intraveneus toegevoerd vocht. Dat toch de diurese tijdens de dialyseperiode nog iets geringer is dan in de overeenkomstige periode bij de diuresehonden (tabel LII) is waarschijnlijk te wijten aan het soms niet onaanzienlijke bloedverlies dat om de operatiewond van de verse arterioveneuze shunt optrad, en dat niet werd gecompenseerd door bloed- of vochttoediening.

De essentie van de behandeling, n.l. een belangrijke verkorting van de comaduur, kon inderdaad worden bereikt. Natuurlijk zijn deze resultaten niet toepasbaar op de menselijke pathologie. Door twee la-

gen van de dialysator te gebruiken en de dialyseuduur uit te breiden tot 9 - 10 uur zou men een dergelijk effect kunnen benaderen. Bovendien zal de effectievere comaduurverkorting afhangen van het tijdstip van de intoxicatie waarop de behandeling een aanvang neemt. Dat een comaduurverkorting van aanzienlijke betekenis bereikt kan worden door hemodialyse in vergelijking met de conventionele behandeling is hiermee evenwel hoogst aannemelijk gemaakt, en het is deze verkorting van comaduur die de kans op complicaties tijdens en na de behandeling van het barbituraatcoma zal beïnvloeden. Men kan zeggen dat comaduurverkorting de essentie is van de behandeling van het barbituratencoma en dat men d.m.v. een hemodialyse een aanzienlijke verkorting kan verkrijgen, indien dit coma door butobarbital wordt veroorzaakt. De geringe betekenis van de butobarbitalexcretie door de nier, die wij bij klinische waarneming reeds opmerkten, kwam in deze proefopstelling ook tot uiting.

Een groot probleem vormde de kwantitatieve bepaling van de aan koolstof geadsorbeerde butobarbital. Op diverse wijzen hebben wij met extractiemethoden getracht de butobarbital van de koolstof te elueren. Deze uitkomsten waren zeer slecht te reproduceren. Ook extractie van een bekende hoeveelheid butobarbital dat in mengproeven aan koolstof werd geadsorbeerd bleek onvolledig te zijn, terwijl controleproeven en duploproeven lage en zeer slecht reproduceerbare uitkomsten toonden. Wij beschikken dus niet over direct gemeten kwantitatieve gegevens over de eliminatie van butobarbital tijdens de dialyse.

Wij hebben echter getracht deze gegevens langs indirecte weg te benaderen. Het was hiervoor nodig uit te gaan van vier — min of meer aanvechtbare — veronderstellingen:

1. De gemiddelde concentratie van butobarbital zou op  $t_0$  bij beide groepen 9,0 mg/100 ml geweest kunnen zijn. Deze waarden verkregen wij door de gemiddelde lijn van de butobarbitalconcentraties van de diuresehonden te extrapoleren naar  $t_0$  (fig.37).
2. De eliminatie door de lever is boven een zekere minimumconcentratie een kwantitatief constant fenomeen, d.w.z. de metabole omzetting van butobarbital door de lever is maximaal actief totdat een lage concentratie van het butobarbital is bereikt.
3. Er bestaat een vaste relatie tussen weefselkwantiteit en bloedconcentratie van butobarbital.
4. Er bestond geen nalevering uit de darm na  $t_4$ .

Bij de nu volgende berekeningen gingen wij uit van de gemiddelde hond die in beide groepen 22 kg woog (22,9 en 22,2 kg resp.). In de diuresegroep daalde de butobarbitalspiegel van 9,0 - 4,6 mg/100 ml gemiddeld in 28 uur. De daling bedroeg hiermee 49%. Dat zou betekenen dat 49% van de gemiddeld toegediende dosis van 2200 mg (100 mg/kg) geëlimineerd was — dus 1080 mg. In de urine werd in dezelfde periode 244 mg uitgescheiden. De resterende 836 mg moest dus op andere wijze worden geëlimineerd — n.l. door metabole omzetting (afbraak in de lever). Dit was dus  $\frac{836}{28}$  mg/uur = 30 mg/uur.

Op dezelfde wijze berekenden wij dat in 22 uur bij de dialysehonden 1390 mg werd verwijderd waarvan 124 mg met de urine. Door de lever zal in die 22 uur  $22 \times 30 = 660$  mg zijn afgebroken — het is aannemelijk dat het resterende n.l. 600 mg met de dialyse werd verwijderd. Deze 600 mg die per 6 uur dialyse werd verwijderd overtreft de gelijktijdige eliminatie in de urine (gemiddeld 44 mg tussen  $t_{10}$  en  $t_{16}$ ) en de afbraak door de lever (gemiddeld  $6 \times 30 = 180$  mg per 6 uur).

Ook op een geheel andere wijze zou men de eliminatie kunnen berekenen, n.l. met behulp van de in het vorige hoofdstuk berekende clearance voor butobarbital. De waarde van deze berekening is zeer dubieus omdat de dialyseomstandigheden in beide proeven niet identiek waren. Correctie voor het dialyseren in vivo met één laag van de dialysator is nog wel mogelijk doch vooral de veel grotere bloeddoorstroming bij de proeven in vivo (300 ml/min. per laag) dan bij die in vitro (100 ml/min. per laag) compliceert de berekening.

Het is wel bekend dat de dialyse per tijdseenheid veel effectiever is bij de eliminatie van barbitalen dan bij de gebruikelijke methoden van behandeling (o.a. Herms, 1966). Op zeer vele wijzen is getracht een vergelijking te maken tussen het effect van de dialyse en andere methoden. Het is van belang erop te wijzen dat deze vergelijking varieert zowel met de methode van dialyse als met het soort barbituraat. De verhouding van eliminatie door dialyse, urine en endogeen metabolisme, die hier benaderend werd berekend op  $600 : 44 : 180$  mg per 6 uur geldt dan ook alleen voor deze proefopstelling en voor butobarbital.

Toch kan men wel stellen dat bij een langere dialyse, en het gebruik van twee platen van de dialysator bij een mens een vergelijkbaar resultaat te verkrijgen zal zijn.

De behandeling met de hemodialyse bleek veilig te zijn, althans

volgens een aantal gekozen parameters. Een bijkomend voordeel was de mogelijkheid tot nauwkeurige meting van de ultrafiltratie waardoor vochtevenwicht gewaarborgd werd en geforceerde diurese kon worden gehandhaafd.

## Par. 5. SAMENVATTING

Een twaalfal experimenten met door middel van butobarbital vergiftigde honden werd uitgevoerd.

Bij 6 experimenten werd 4 uur na de intoxicatie de algemeen gebruikelijke therapie toegepast met geforceerde diurese, in de andere 6 experimenten werd een dialyseperiode van 6 uur ingelast. De honden werden met de beschreven dialysator met 2 l recirculerend dialysaat en koolstofadsorptie zowel klinisch als biochemisch gecontroleerd waarbij vooral gelet werd op de veiligheid van de methode, de extra eliminatie van butobarbital door middel van de dialyse en de comaduur.

Concluderend kan men stellen dat:

1. De hemodialyse met een klein recirculerend dialysaat met koolstofadsorptie onder bepaalde voorwaarden een veilige en eenvoudige procedure is, die geen kostbare voorzicningen behoeft.
2. Hemodialyse in experimenteel met butobarbital vergiftigde honden een aanzienlijke extra eliminatie van butobarbital per tijdseenheid opleverde in de door ons gekozen proefopstelling.
3. De comaduur door hemodialyse in de gegeven proefopstelling in vergelijking met op conventionele wijze behandelde honden aanzienlijk kon worden bekort.

## SAMENVATTING

Het oogmerk van dit onderzoek was om na te gaan of een hemodialyse met recirculerend dialysaat een aanvaardbaar alternatief zou bieden voor de single-pass dialyse voor uremische patienten, indien men dit recirculerend dialysaat na elke passage door de dialysator over koolstof geleidde. Wij wilden nagaan of diverse componenten uit het uremisch plasma, die door hemodialyse worden verwijderd, aan koolstof zodanig werden geadsorbeerd dat na passage door koolstof het dialysaat van deze stoffen zou zijn ontdaan en het dialysaat weer de oorspronkelijke samenstelling zou hebben. Wij wensten ook na te gaan in hoeverre de koolstof de normale samenstelling van dialysaat beïnvloedde.

In oriënterende mengproeven (hoofdstuk II) bleek dat kalium zich geheel niet aan koolstof bond, en ureum en fosfaat slechts in geringe hoeveelheden. Slechts de adsorptie van urinezuur en kreatinine was goed. Temperatuurvariaties tussen 20 en 40°C waren niet van grote invloed op de adsorptie; wel was de adsorptieduur van betekenis vooral bij een relatief kleine hoeveelheid koolstof. Onderlinge verdringing en competitie konden wij niet overtuigend aantonen.

Een onaangenaam effect bleek de adsorptie van glucose en calcium, die in beide gevallen — althans naar fysiologische maatstaven — aanzienlijk was. Ook bleek een aanzienlijke hoeveelheid sulfaat vrij te komen uit de koolstof.

Er werd een aantal dialyseproeven in vitro verricht met zowel 60 als 20 liter recirculerend dialysaat en koolstofadsorptie (hoofdstuk III). Duidelijk bleek hieruit dat de koolstof geen nuttig toevoegsel was voor de dialyse van kalium, terwijl de voordelen voor de dialyse van ureum en fosfaat niet van betekenis waren. Voor de verwij-

dering van kreatinine en urinezuur was er wel een nuttig effect aantoonbaar dat evenwel pas na langdurige dialyse van kwantitatieve betekenis werd — althans bij gebruik van een groot volume dialysaat. Deze beide stoffen werden door koolstof geheel uit het dialysaat verwijderd.

De adsorptie van glucose aan koolstof bleek zo groot dat de gebruikelijke hoge glucoseconcentratie, die in dialysaat werd aangebracht om een osmotisch disequilibrium te voorkomen, gereduceerd werd tot een concentratie die nauwelijks hoger was dan die van het (pseudo) bloed. Het nadeel van directe adsorptie van calcium uit het dialysaat bleek in een experiment met runderbloed. De calciumconcentratie in het dialysaat werd ongeveer gehalveerd en het bloed werd hypocalcemisch. Het vrijkomen van sulfaat uit de koolstof was aanzienlijk en de sulfaatconcentratie bereikte in het dialysaat en later in het (pseudo) bloed een hoogte die ver boven de fysiologische waarde uitging.

Hoewel door toevoegen van extra hoeveelheden glucose en calcium een groot deel van de gevaren van de koolstofadsorptie uit het dialysaat zou zijn te ondervangen, zou toch herhaaldelijk chemische controle van het dialysaat nodig zijn. Het vrijkomen van sulfaat maakte evenwel toepassing van deze techniek in vivo bij patiënten zonder nierfunctie o.i. ontoelaatbaar. Bovendien waren de voordelen van koolstofadsorptie alleen evident voor enkele stoffen en alleen nog als er óf een klein volume dialysaat werd gebruikt óf langer dan 8 uur werd gedialyseerd. Werd aan deze voorwaarden niet voldaan dan was het voordeel van de koolstofadsorptie in het dialysaat niet van kwantitatief belang in vergelijking tot de identieke proef zonder koolstofadsorptie.

Uremie is een complex gebeuren waarbij waarschijnlijk ook andere dan de hier onderzochte stoffen een pathogenetische betekenis hebben. Gezien de hierboven gesignaleerde nadelen van de koolstofadsorptie hebben wij ons onderzoek in deze richting niet uitgebreid. Voor patiënten zonder eigen nierfunctie is dialyse met koolstofadsorptie geen aanvaardbaar alternatief voor de single-pass dialyse.

Een veel eenvoudiger intoxicatie waarbij ook wel hemodialyse wordt toegepast is de intoxicatie van barbituraten en salicylaat.

In oriënterende onderzoeken (**hoofdstuk IV**) werd aangetoond dat verscheidene barbituraten en salicylaat zich goed aan koolstof hechtten. Ook bij dialyses in vitro bleek dat butobarbital en salicylaat



zich bij benadering identiek gedroegen aan kreatinine. Het bleek dat barbituraat noch salicylaat ooit tijdens de dialyse in het dialysaat aantoonbaar was. Het volume van het dialysaat was dus van geen enkele betekenis voor het effect van de dialyse indien voldoende koolstof werd gebruikt om volledige adsorptie te waarborgen. De consequentie was dan ook de constructie van een klein dialysaatreservoir, juist groot genoeg om het dialysaat te bevatten dat nodig was om de dialysator, slangsystemen en pomp te vullen en waarin een minimale hoeveelheid koolstof een plaats kon vinden, voldoende om een (vrijwel) complete adsorptie van barbituraat en salicylaat te verzekeren (hoofdstuk V). Wij construeerden een gecalibreerde smalle cylinder waarin wij 280 gram koolstof opnamen en waarvoor 2 liter dialysaat nodig was om slangen en dialysator te vullen en de koolstof geheel onder te dompelen. De gewenste uitgangskoncentraties voor calcium en glucose in het dialysaat, noodzakelijk voor de compensatie van de directe adsorptie aan koolstof, werden empirisch bepaald.

Met dit dialysaatreservoir werd een aantal dialyses in vitro uitgevoerd (hoofdstuk VI) waarbij bleek dat inderdaad voor butobarbital en salicylaat een (bijna) complete adsorptie werd verkregen en dus het principe van single-pass werd geïmiteerd. Helaas waren bij de proeven in vitro met runderbloed de prestaties met de rubberdialysator volgens Twiss onvoldoende. De resultaten van de experimenten met een polypropyleendialysator waren aanzienlijk beter.

Tenslotte werd (hoofdstuk VII) een reeks experimenten verricht op met butobarbital vergiftigde honden.

Een groep dieren werd behandeld volgens de gebruikelijke methode met snel lopende alkalische infusen en diuretica, de andere groep onderging bovendien een 6 uur durende behandeling met hemodialyse met koolstofadsorptie in het recirculerende dialysaat dat een volume had van 2 liter.

Het bleek dat de comaduur door de dialyse aanzienlijk werd bekort, en dat inderdaad in het dialysaat nooit een meetbare hoeveelheid butobarbital aantoonbaar was. Niet alleen werd de comaduur gehalveerd, ook de wijze van herstel was verschillend in beide groepen honden. De gedialyseerde honden ontwaakten snel en waren ook kort na hun ontwaken volkomen alert. De niet-gedialyseerde dieren bleven nog zeer lang soporeus. Twee honden uit de laatste groep overleden na 3 en 6 dagen nog aan een pneumonie.

Helaas konden wij niet meten hoeveel butobarbital aan de kool-

stof werd geadsorbeerd daar wij dit nooit bevestigend en reproduceerbaar van de koolstof konden elueren.

Door benaderende berekening kon wel aannemelijk worden gemaakt dat de hemodialyse meer bijdroeg tot de verwijdering van het butobarbital dan de excretie in de urine en het endogeen metabolisme tesamen.

Tenslotte bleek dat de ultrafiltratie tijdens de dialyse in de smalle gecalibreerde cylinder nauwkeurig meetbaar was. Dit verlies aan vocht kon geheel worden aangevuld waardoor uitdroging kon worden voorkomen en de diurese op een hoog niveau gehandhaafd.

Wij concluderen dat hemodialyse met 2 liter recirculerend dialysaat waarin 280 gram koolstof is opgenomen een eenvoudige, veilige en effectieve wijze van behandeling is van de ernstige butobarbital (en waarschijnlijk salicylaat) intoxicatie. Van deze behandeling is een aanzienlijke verkorting van comaduur te verwachten in vergelijking met de comaduur van op conventionele wijze behandelde patienten.

## SUMMARY

The object of this study was to investigate whether hemodialysis with recirculating dialysate offered an acceptable alternative to single-pass dialysis in uremic patients, if this recirculating dialysate was passed through activated charcoal after each passage through the dialyser.

We wanted to find out whether several components in uremic plasma, usually eliminated by dialysis, were adsorbed to activated charcoal in such a way, that after passage over the activated charcoal, the dialysate would have the same chemical composition as before. We also wanted to know whether the activated charcoal in any way altered the normal composition of the dialysate.

In mixing experiments (**chapter II**) it was shown that potassium was not adsorbed by activated charcoal, and urea and phosphate only in insignificant amounts; only the adsorption of uric acid and creatinin was good.

Variations in temperature between 20° and 40°C had no great influence on the rate of adsorption; the adsorption time proved to be a matter of importance, particularly if a relatively small amount of charcoal was used.

Competition could not clearly be demonstrated.

An undesirable effect proved to be the adsorption of glucose and calcium; both appeared to be considerable — estimated by physiological standards. A considerable amount of sulphate appeared in the dialysate, originating from the charcoal.

A number of dialysis experiments *in vitro* were carried out with 60 litres and 20 litres recirculating dialysate and adsorption to activated charcoal (**chapter III**). It was evident that activated charcoal

was of no value in the dialysis of potassium, and the advantages in the dialysis of urea and phosphate were of no importance. In the elimination of uric acid and creatinin the charcoal adsorption seemed to be useful but the effect was only demonstrable after quite a long time, at least when a large volume of dialysate was used. Both substances were completely adsorbed from the dialysate.

The adsorption of glucose appeared to be so much that the usual high concentration of glucose in the dialysate — necessary to avoid osmotic disequilibrium —, was reduced to a concentration, barely superior to that in the (pseudo) blood. The disadvantage of the direct adsorption of calcium from the dialysate was evident in the experiments with ox-blood. The concentration of calcium in the dialysate was rapidly reduced to about 50% and the ox-blood became hypocalcemic. The amount of sulphate released from the charcoal was considerable and the concentration of sulphate in the dialysate, and subsequently in the (pseudo) blood exceeded the physiological value.

Although by adding extra amounts of glucose and calcium to the dialysate, the disadvantages of immediate adsorption of these substances could be eliminated, repeated chemical analysis of the dialysate would be necessary.

The release of sulphate prevented the use of this dialysis technique *in vivo* in patients without appreciable renal function. Furthermore the advantages of charcoal adsorption were evident only in respect to a few substances and could be clearly demonstrated only if either the dialysate volume was small or the dialysis time exceeded 8 hours. If these presumptions were not met, the advantage of charcoal adsorption in the dialysate was of no quantitative importance in comparison to the identical procedure without adsorption to activated charcoal.

Uremia has a complex symptomatology in which probably many other substances play a pathogenic role.

In view of the disadvantages mentioned above we did not extend our investigations of charcoal adsorption in uremia. Hemodialysis with charcoal adsorption is not an acceptable alternative for single-pass dialysis in patients without renal function.

A much more simple intoxication in the treatment whereof hemodialysis has been employed is the intoxication with barbiturates and salicylates.

In orientating investigations (**chapter IV**) it was shown that several barbiturates and salicylate were well adsorbed by activated charcoal. In dialysis experiments in vitro butobarbitone and salicylate followed a dialysis pattern more or less identical to that of creatinin.

Neither barbiturate nor salicylate was demonstrable in the dialysate after passage over activated charcoal. The dialysate volume was shown to have no influence on the efficiency of the dialysis, provided sufficient activated charcoal was used to guarantee complete adsorption.

The consequence was the construction of a small dialysate reservoir, with sufficient volume to contain the dialysate necessary to fill the dialysate compartment of the dialyser, pump and tubes and submerge the minimal amount of charcoal, required to guarantee a (practically) complete adsorption of barbiturate and salicylate from the dialysate after leaving the dialyser (**chapter V**).

We constructed a narrow calibrated cylinder in which we needed 280 g of activated charcoal and 2 litres of dialysate. The concentration of calcium and glucose needed to compensate for the immediate adsorption to the activated charcoal were estimated empirically. With this dialysate reservoir a number of dialysis in vitro were performed (**chapter VI**). It was shown that butobarbitone and salicylate were (almost) completely adsorbed and the principle of the single-pass technique for these two substances was achieved.

In the dialysis experiments in vitro the rubber dialyser (Twiss design) proved to be inferior to the commercially available polypropylene dialyser.

Finally (**chapter VII**) a number of experiments were performed on dogs intoxicated with butobarbitone.

One group of animals was treated the usual way with rapid alkaline infusions and diuretics, the other group was treated similarly but underwent additional hemodialysis treatment for 6 hours in which activated charcoal adsorption was employed in the 2 litres recirculating dialysate.

The duration of coma was shortened considerably and butobarbitone could not be demonstrated in the dialysate in a quantity sufficient to measure it.

Not only the duration of coma was reduced about 50% but the recovery phase was different in both groups of dogs. The dogs

dialysed recovered consciousness quickly and remained alert; the dogs not dialysed remained drowsy for several hours. Two dogs of the latter group died of pneumonia after 3 and 6 days. We could not measure the exact amount of butobarbitone adsorbed to the charcoal as we never succeeded in recovering it completely from the charcoal.

By calculation it could be assumed however that hemodialysis attributed more to the elimination of butobarbitone than renal excretion and endogeneous metabolism put together.

Finally it appeared that ultrafiltration could easily be measured in the narrow calibrated dialysate reservoir. This fluid loss could be substituted quantitatively to the dogs — preventing dehydration and keeping the diuresis at a high level.

We concluded that hemodialysis with 280 g activated charcoal added to 2 litres recirculating dialysate was a simple, safe and effective way of treatment in severe butobarbitone (and probably salicylate) intoxication. Considerable reduction of duration of coma can be expected in comparison to the duration of coma in patients treated in the conventional way.

## LITERATUUR

- ABEL, J.J., L.G. ROWNTREE and B.B. TURNER. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis.  
Journ. of Pharmac. and Exp. therap. (1914) Vol 5, p 275.
- ALWALL, N., P. LINDGREN and A. LUNDERQUIST. On the Artificial Kidney XX Treatment of severe phenobarbital poisoning in rabbits by means of forced polyuria, exchange ultrafiltration and dialysis and a preliminary report on the dialytic treatment of barbiturate poisoning in patients.  
Act. Medica Scand. (1952) Vol CXLIII, fasc. IV, p 299.
- VAN AMSTEL, W.J. Calcium en botstofwisseling tijdens nierfunctieervangende behandeling.  
Proefschrift-Leiden (1970).
- BERMAN, L.B., H.J. JEGHERS, G.E. SCHREINER and A.J. PALLOTTA. Hemodialysis, an effective therapy for acute barbiturate poisoning.  
J.A.M.A. (1956) Vol 161 no 9, p 820.
- BLANEY, J.L., O. LINDAN and R.E. SPARKS. Adsorption, a step towards a wearable artificial kidney.  
Trans. Americ. Soc. Artif. Int. Org. (1966) Vol 12, p 7.
- BOCK, J.C. A study of a decolorizing carbon.  
Journ. Am. Chem. Soc. (1920) Vol 42, p 1564-1569.
- CIRKSENA, W.J., R.C. BASTIAN, J.P. MALLOY, K.G. BARRY. Symposium on Clinical and Experimental use of Mannitol.  
Walter Reed Army Inst. of Res. Wash, 1962, p 31, gecit. in New. Engl. Journ. Med. (1964) Vol 270, p 161.
- COOPER, K.E. and D.N. ROSS. Hypothermia in Surgical Practice.  
London (1960).
- CURTIS, J.R., A.J. WING, J.B. EASTWOOD, E.K.M. SMITH and H.E. DE WARDENER. The control of metabolic bone disease by maintenance haemodialysis.  
Trans. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1968) Vol 5, p 300.
- DECKER, W.J., H.F. COMBS and D.G. CORBY. Adsorption of drugs and poisons by activated charcoal.  
Toxicology and Applied Pharmacology (1968) Vol 13, p 454.
- DOOLAN, P.D., W.P. WALSH, L.H. KYLE and H. WISHINSKY. Acetylsalicylic Acid Intoxication.  
J.A.M.A. (1951) Vol 146 no.2, p 105.

- DUNEA, G. and W.J. KOLFF, Clinical Experience with the Yatzidis charcoal artificial kidney.  
Transact. Americ. Soc. Art. Org. (1965) Vol 11, p 178-182.
- FRITZ, K.W. Hämodialyse.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966).
- GIOVANETTI, S., P.L. BALESTRI, M. BIAGNINI, P. NAVALASI, P. GIAGNONI, A. DE MATTEIS, F. FERRO-MILONE and C.C. PERFETTI. Uremic symptoms and complications induced in dogs chronically intoxicated with creatinin and methylguanide.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1968) Vol 5, p 219.
- GOLDBAUM, L.R. Determination of barbiturates. Ultraviolet spectrophotometric method with differentiation of several barbiturates.  
Analyt. Chem. (1952) Vol 24, p 1604.
- GOODMAN, L.S. and A. GILMAN. The Pharmacological basis of Therapeutics (3 Ed - 1965).  
The Macmillan Co., New York.
- HAGSTAM, K.E., L.E. LARSON and H. THYSELL. Charcoal deposition in internal organs after haemoperfusion with the Yatzidis technique in rabbits.  
Proc. Eur. Dial. and Transpl. Ass. (1966) Vol 3, p 352-354.
- VAN HAERINGEN, A. De bepaling van barbituraten in bloed en urine.  
Pharm. Weekblad (1962) Vol 97, p 173.
- HASSLER, J.W. Active Carbon.  
Brooklyn Chem. Publ. (1951).
- HERMS, W. Behandlungsmöglichkeiten exogener Vergiftungen mit der extra korporalen Hämodialyse.  
Deutsch. Med. Wsch. (1966) Vol 91-4, p 2007.
- HINT, H. The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex.  
Act. Anaesth. Belg. (1968) Vol 19, p 119.
- HOELTZENBEIN, J. Die Künstliche Niere.  
Ferd. Enke Verlag Stuttgart (1969).
- IBE, K., I. BENNHOLD, H. BURMEISTER and M. KESSEL. Die extracorporale Hämodialyse bei schweren Schlafmittelvergiftungen.  
Berl. Med. (1965) Vol 10, p 350.
- JØRGENSEN, H.E. and J.O. WIETH. Dialysable poisons. Haemodialysis in the treatment of acute poisoning.  
Lancet (1963) Vol 1, p 81.
- JUTZLER, G.A., H.E. KELLER, J. KLEIN, J. CARIUS, K. FLOSS, J. DYCKMANS, L. FÜRSTTEL and W. LEPPLA. Physico-chemical investigations in regeneration of the dialysing fluid.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1966) Vol 3, p 265-269.
- KAYE, M., R. MANGEL and E. NEUBAUER. Studies in calcium metabolism in patients on chronic haemodialysis.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1966) Vol 3, p 17.
- KENNEDY, A.C., R.M. LINDSAY, J.D. BRIGGS, R.G. LUKE, N. YOUNG and D. CAMPBELL. Successful treatment of three cases of very severe barbiturate poisoning.  
Lancet (1969) Vol 1, p 995.
- KENNEDY, A.C., A.L. LINTON, R.G. LAKE, S. RENFREW and A. DINWOODIE. The pathogenesis and prevention of cerebral dysfunction during dialysis.  
Lancet (1964) Vol 1, p 790.
- KESSEL, M., K. IBE, G. NEUHAUS, H. REMMER and H. WELLER. Die extracorporale Dialyse von Luminal.  
Klin. Wschr. (1962) Vol 40, p 580.



- KOBOLOW, Th. and R.L.DEDRICK. Dialysate capacity augmentation with activated carbon slurry.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1966) Vol 3, p 375-377.
- KOLFF, W.J. De kunstmatige nier.  
(1946) J.H. Kok N.V., Kampen.
- KONING, C.M.  
Ongepubliceerde resultaten (1965).
- KRUYT, H.R. en J.Th.G.OVERBEEK. Inleiding tot de fysische chemie. 17<sup>de</sup> druk.  
H.J. Paris, Amsterdam (1965).
- LASSEN, N.A. Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced diuresis and alkalinisation of the urine.  
Lancet (1960) Vol 2, p 338.
- LEE, H.A. and A.C.AMES. Haemodialysis in severe barbiturate poisoning.  
Brit. Med. Journal (1965) Vol 1, p 1217.
- LINTON, A.L., R.G.LUKE, J.D.BRIGGS and A.C.KENNEDY. Haemodialysis in the treatment of severe intoxication.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1967) Vol 4, p 293.
- LINTON, A.L., R.G.LUKE and J.D.BRIGGS. Methods of forced diuresis and its application in barbiturate poisoning.  
Lancet (1967) Vol 2, p 377.
- LINTON, A.L., R.G.LUKE, I.SPEIRS and A.C.KENNEDY. Forced diuresis and haemodialysis in severe barbiturate intoxications.  
Lancet (1964) Vol 1, p 1008.
- LUBSEN, N., J.H.BAKKER, L.A. DE VRIES in bewerking van E.Gorter en W.C.DE GRAAF. Klinische diagnostiek (1955) 7<sup>e</sup> druk.  
H.E. Stenfert Kroese N.V. Leiden.
- MAHER, F.F. and G.E.SCHREINER. An evaluation of the effectiveness of dialysis for sedative and analgetic poisoning.  
Eur. Dial. and Transpl. Ass. (1968) Vol V, p 246.
- MAHER, J.F. and G.E.SCHREINER. The clinical dialysis of poisons.  
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. (1965) Vol 11, p 349.
- MAHER, J.F. and G.E.SCHREINER. The dialysis of poisons and drugs.  
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org. (1967) Vol 13, p 369.
- MOLLARET, P., M.RAPIN, J.J.POCIDALO et J.F.MONSALLIER. Le traitement de l'intoxication barbiturique aigue; l'épuration par l'alcalinisation plasmatique et urinaire.  
La presse Med. (1959) Vol 67, p 1435.
- MYSCHETZKY, A. and N.A.LASSEN. Urea induced osmotic diuresis and alkalization of urine in acute barbiturate intoxication.  
J.A.M.A. (1963) Vol 185, p 936.
- OHLSON, W.T. and B.I.FRISTEDT. Blood lavage in acute barbiturate poisoning.  
Lancet (1962) Vol 2, p 12.
- SCHREINER, G.E. The role of haemodialysis in acute poisoning.  
Arch. Int. Med. (1958) Vol 102, p 896.
- SETTER, J.G., J.F.MAHER and G.E.SCHREINER. Barbiturate intoxication.  
Arch. Int. Med. (1966) Vol 117, p 224.
- SETTER, J.G., R.B.FREEMAN, J.F.MAHER and G.E.SCHREINER. Factors influencing the dialysis of barbiturates.  
Trans. Amer. Soc. Art. Int. Org. (1964) Vol 10, p 340.
- STORK, J. Forced diuresis and haemodialysis in barbiturate intoxication.  
Lancet (1965) Vol 1, p 560.

- SUNSHINE,L. and J.R.LEONARD. Use of the artificial kidney for removal of barbiturates in dogs.  
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) (1954) Vol 86, p 638.
- TWISS,E.E. Rubberplate parallel flow dialyser.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1965) Vol 2, p 344-345.
- TWISS,E.E. and M.M.P.PAULSSEN. Dialysis system incorporating the use of activated charcoal.  
Proc. Eur. Dial. and Transpl. Ass. (1966) Vol 3, p 262-264.
- WETZELS,E. Hämodialyse und peritonealdialyse.  
Springer Verlag – Berlin – Heidelberg – New York (1969).
- WIETH,J.O. Haemodialysis in barbiturate poisoning.  
Int. Aesthesiol. Clin. (1966) Vol 4, p 359.
- WOLF,A.V., D.G.REMP, J.E.KILEY and G.D.CURRIS. Artificial kidney function; Kinetics of haemodialysis.  
J. Clin. Invest. (1951) Vol 30, p 1062.
- YATZIDIS,H. A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogeneous and exogeneous intoxications.  
Its use as an effective artificial kidney.  
Proc. Europ. Dial. and Transpl. Ass. (1964) Vol 1, p 83-86.

## NASCHRIFT

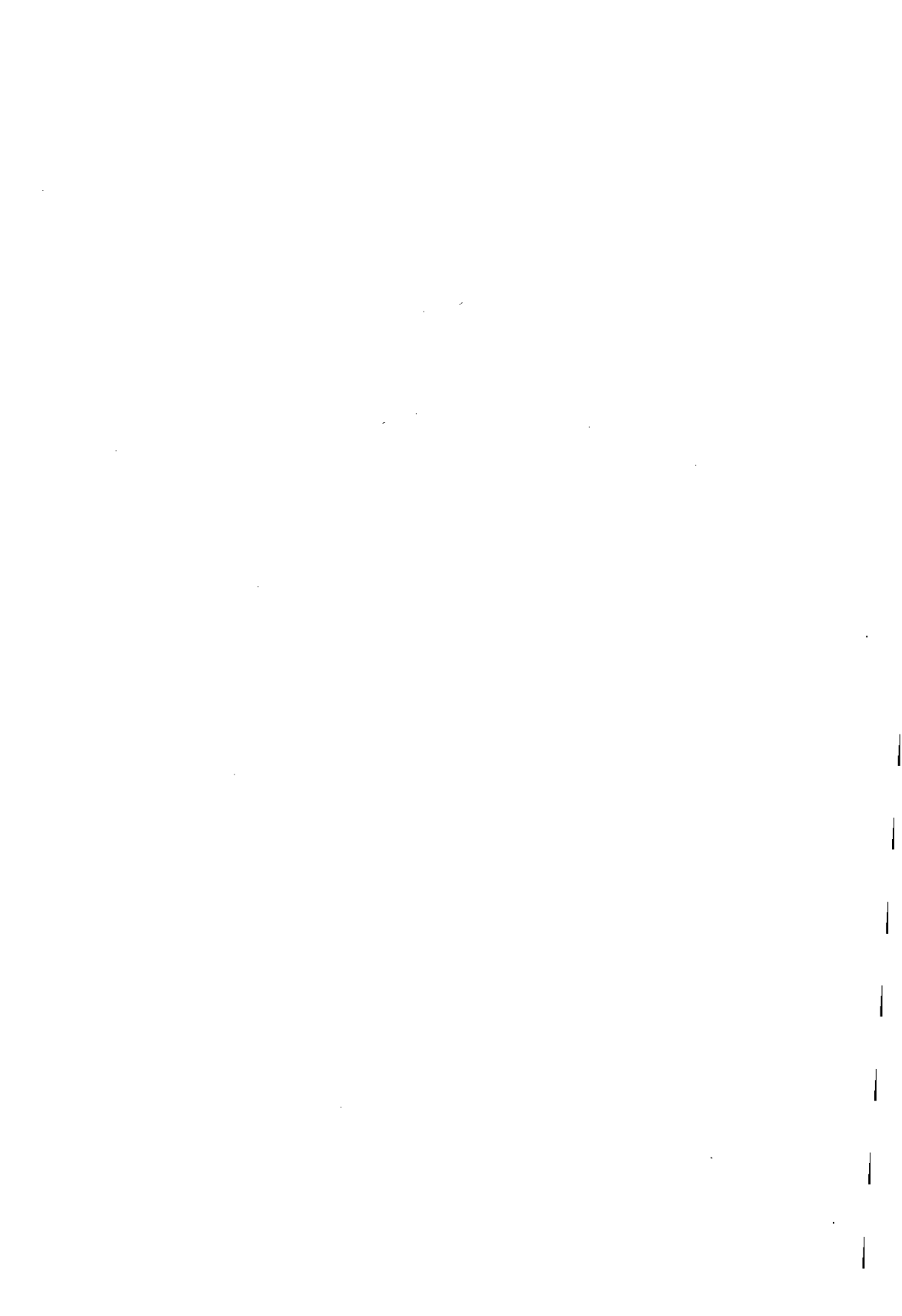
Voor het tot stand komen van dit proefschrift ben ik aan zeer velen dank verschuldigd.

Allereerst zou ik mijn leermeester, Prof. Dr. P. Formijne willen bedanken voor zijn bijzondere wijze van opleiding. Door zijn belangstelling voor fundamentele pathofysiologie heeft hij bij mij de basis gelegd voor medische nieuwsgierigheid. Mijn beide paranymfen Krijger en Westerman hebben mij vanaf de eerste dag van de proeven met kameraadschap, humor, bijtende spot en morele steun ter zijde gestaan. Ten aanzien van de dierproeven ben ik Dr. D.L. Westbroek buitengewoon erkentelijk voor het ter beschikking stellen van zijn laboratorium voor experimentele chirurgie. De twee studenten-assistenten, de aanstaande collegae Koomans en Suys hebben hun intellectuele en fysieke reserves maximaal aangesproken tijdens de drie maanden waarin wij wekelijks gedurende ongeveer 36 uur in touw waren met de dierproeven. Aan hun toewijding en hulp heb ik zeer veel te danken.

Mej. B. van der Ree van het laboratorium van de apotheek en de dames analistes van het laboratorium voor chemische pathologie (hoofd Prof. Dr. B. Leynse) zou ik bijzonder willen bedanken voor het geduld dat ze hadden bij het wekelijks presenteren van lange reeksen buizen waaruit talloze bepalingen moesten worden verricht.

Voor het maken van de vele tekeningen ben ik mej. C. Swaab dankbaar; voor het fotoreproductiewerk heb ik aan de Audiovisuele dienst (hoofd A.C. Gisolf, arts) en in het bijzonder aan de heer T. Tomeï veel te danken. Zowel mej. T. de Gier als mej. D.P. Marijs dank ik voor het typen van het manuscript en het corrigeren van de drukproeven.

Last but not least is een dankwoord op zijn plaats aan de heer J.C. Duinhouwer die de idee van het kleine dialysaatreservoir in korte tijd realiseerde en die mij, tijdens de talloze technische storingen bij de proefnemingen belangeloos en vol humor uit de moeilijkheden hielp.



## CURRICULUM VITAE

op verzoek van de Medische Faculteit

De schrijver van dit proefschrift werd in 1929 geboren te Amsterdam; hij verkreeg in 1947 het diploma H.B.S-B te Amsterdam en legde in januari 1956 het artsexamen af aan de Gemeente Universiteit te Amsterdam. Het jaar 1952 werkte hij als student-assistent op de afdeling klinische bacteriologie van het Wilhelmina Gasthuis. In de periode 1956-1957 was hij als militair-arts werkzaam aan het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (afdeling immunohematologie, hoofd Prof. Dr. J.J. van Loghem). Van november 1957 – maart 1961 werd hij opgeleid tot internist in de Universiteitskliniek voor Inwendige Geneeskunde van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam (hoofd Prof. Dr. P. Formijne). Van 1961-1963 fungeerde hij als full-time consulent op de Universiteitskliniek voor Heelkunde van het Wilhelmina Gasthuis (hoofd Prof. Dr. I. Boerema). Sedert 1963 werkt hij als waarnemend hoofd op de afdeling Inwendige Geneeskunde I van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam (hoofd Prof. Dr. J. Gerbrandy), sinds 1968 in de rang van wetenschappelijk hoofdmedewerker bij de Medische Faculteit te Rotterdam.