

Mit Pyridin-Acetanhydrid wurde aus Voacamidin ein *Acetylderivat* gewonnen, das als kristallisiertes Hydrobromid charakterisiert wurde: Aus Aceton/Methanol farblose Nadeln; Smp. 272–273° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} = -148,8^\circ$ (Methanol). $C_{47}H_{60}O_5N_4Br_2$ (ber.: C 59,24; H 6,35; N 5,88%; gef.: C 59,25; 59,10; 59,35; H 6,24; 6,42; 6,55; N 5,82; 5,94%).

Behandlung des Voacamidins mit äthanolischer Kalilauge führte zum kristallisierten Kaliumsalz einer Säure, die in saurem Milieu bei etwa 80° decarboxylierte. Das Decarboxylationsprodukt kristallisierte aus wässrigem Methanol in farblosen Nadeln; Smp. 239–240°. – $C_{42}H_{52}O_4N_4$ (ber.: C 74,53; H 7,74; N 8,28%; gef.: C 74,66; 74,64; H 7,73; 7,75; N 8,34; 8,36%). Die Substanz enthält nur noch eine CH_3O -Gruppe (ber.: 1 OCH_3 4,58; gef.: 4,11; 4,45%). Bei der alkalischen Hydrolyse sind also zwei Methylestergruppierungen verseift worden. Eine der beiden Carboxylfunktionen wurde durch Decarboxylierung eliminiert; auch die andere liegt, wie aus dem nicht amphoteren Charakter der Substanz und der Lage einer CO-Bande bei 5,84 μ geschlossen werden muss, nicht mehr als freie Carboxylgruppe vor. Voacamidin verhält sich nach diesen Befunden auch bei der alkalischen Verseifung ähnlich wie Voacamin⁸.

Voacristin, das zweite aus *Voacanga africana* Stapf isolierte neue Alkaloid, ist auf Grund seiner bei der Craig-Verteilung ermittelten Verteilungskurve einheitlich. Es kristallisierte aus 70prozentigem Methanol in farblosen Blättchen, Smp. 112–114°; $[\alpha]_D^{20} = -24,5^\circ$ (Chloroform). Die Elementaranalysen (gef.: C 69,01; 69,32; H 7,44; 7,57; N 7,19; 7,06%) lassen sich sowohl mit der Summenformel $C_{45}H_{58}O_8N_4$ (ber.: C 69,0; H 7,46; N 7,15%) als auch mit $C_{23}H_{30}O_4N_2$ (ber.: C 69,32; H 7,59; N 7,03%) in Einklang bringen.

Das UV.-Spektrum ist durch Maxima bei 225 und 285 $m\mu$

$$(E\ 1\%/1\text{cm} = 636; 247)$$

charakterisiert; das IR.-Spektrum in Chloroform zeigt im kürzerwelligen Teil scharfe Banden bei 2,91 (NH) und 5,83 μ (CO); verbreiterte Banden bei 3,2–3,6 und 8,0 bis 8,4 μ ; im längerwelligen Teil (in KBr gemessen) tritt vor allem eine Gruppe von 3 Banden im Gebiet von 12 bis 13 μ sowie eine Bande bei 14,8 μ in Erscheinung.

Acetylderivat. Aus Methanol Nadeln vom Smp. 187 bis 188°. Die Analysenwerte (gef.: C 68,13; 68,32; H 7,38; 7,47; N 6,32; 6,42) stimmen auf die Formeln $C_{51}H_{66}O_{10}N_4$ (ber.: C 68,43; H 7,43; N 6,26%) oder $C_{25}H_{32}O_5N_2$ (ber.: C 68,16; H 7,32; N 6,36%).

Mit weiteren Versuchen zur Konstitutionsaufklärung der beiden Alkaloide sind wir beschäftigt.

U. RENNER

Wissenschaftliche Abteilung der Dr. Karl Thomae G.m.b.H., Biberach an der Riss und Forschungsabteilung der J. R. Geigy A.G., Basel, 8. Juli 1957.

Summary

From the bark and the root-bark of *Voacanga africana* Stapf, two new alkaloids have been isolated and characterized.

⁸ R. GOUTAREL, F. PERCHERON und M.-M. JANOT, C. r. Acad. Sci., Paris 243, 1670 (1956).

Künstliche Niere mit Kapillarsystem für den Stoffaustausch¹

Der Zweck einer künstlichen Niere besteht darin, harnpflichtige Substanzen und gegebenenfalls auch Wasser aus dem Blut bzw. aus dem Organismus herauszunehmen. Dies geschieht dadurch, dass man das Blut auf der einen, eine Dialysierlösung auf der anderen Seite einer und derselben Membran vorbeiströmen lässt. Bei geeigneter Porengrösse ist die Membran für Eiweissmoleküle undurchlässig, für die niedrigmolekularen Stoffe wie Salze, Wasser und harnpflichtige Substanzen dagegen durchlässig.

In der nachfolgenden Mitteilung wird gezeigt, dass es möglich ist, der Dialysierlösung eine solche Zusammensetzung zu geben, dass zwischen Blut und Dialysierlösung Gleichgewicht sowohl hinsichtlich der Salze als auch hinsichtlich Wasser besteht, so dass dem Blut ohne Verlust an Eiweiss, Salzen und Wasser die harnpflichtigen Substanzen entzogen werden können. In diesem Falle erfolgt die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen aus dem Blut durch Diffusion der zu entfernen Stoffe durch die Membran aus dem Blut in die Dialysierlösung. Theoretische und experimentelle Untersuchungen über den Stoffaustausch zwischen strömenden Flüssigkeiten durch eine die Flüssigkeiten trennende Membran zeigen, dass der Stoffübertritt pro Flächeneinheit der Membran einmal um so ausgiebiger ist, je dünner die Membran ist, dass aber ausserdem die Dicke der zu beiden Seiten der Membran entlang strömenden Flüssigkeitsschichten, das heisst die Tiefe der Kanäle, von grosser Bedeutung ist. Wenn die Kanäle tief sind, bleibt bei gegebener, pro Zeiteinheit durchströmender Menge an Blut bzw. an Dialysierlösung im betreffenden Kanal eine Flüssigkeitsschicht beträchtlicher Dicke praktisch genommen in Ruhe, und die unbewegte Schicht trägt zur Behinderung des Stoffaustauschs zwischen den nahe der Kanalmitte strömenden Flüssigkeitsteilen bei. Auf Grund dieser Feststellungen und Überlegungen wird der pro Zeiteinheit und pro Flächeneinheit der Membran zu erzielende Stoffaustausch hinaufgesetzt, wenn eine sehr dünne, zum Beispiel eine $1/100$ mm dicke Membran verwendet wird und gleichzeitig die Tiefe der das Blut und die Dialysierlösung an der Membran vorbeiführenden Kanäle sehr niedrig gehalten wird. Da mit der Herabsetzung des Querschnitts des einzelnen Flüssigkeitskanals der Poiseuille'sche Strömungswiderstand anwächst, ist es, um einen genügenden Durchsatz zu erzielen, notwendig, anstatt eines einzigen sehr langen eine Vielzahl parallel geschalteter enger Kanäle sowohl für das Blut als auch für die Dialysierlösung zu verwenden. Das heisst, man wird dazu geführt, für den Stoffaustausch in der künstlichen Niere ein Kapillarsystem zu verwenden.

Ein unter diesen Gesichtspunkten aufgebauter Dialysator ist in Abbildung 1a und 1b dargestellt. In zwei spiegelbildlich bearbeitete Plexiglasplatten ist ein in sich zusammenhängendes Kapillarsystem eingeschnitten. Zwischen die beiden Platten (P_1 und P_2 in Abb. 2) bringt man zwei Zellophanfolien F_1 , F_2 von je $1/100$ mm Dicke. An allen Stellen S_1 , S_2 , an denen sich bei den Platten Stege befinden, werden die Folien fest aufeinandergepresst, während sie an den Stellen, an denen die Plexiglasplatten die Rillen R_1 , R_2 tragen, frei liegen (Abb. 1a).

¹ Vorgetragen am Kongress der «3° riunione medico chirurgica internazionale», Turin 1957.

Leitet man nun mittels eines speziellen Zuführungssystems an einer Stelle *Z* des mittleren Ringkanals *M* (Abb. 1a) Blut zwischen die beiden Folien ein, so bauchen sich diese auf und begrenzen einen Kanal mit linsenförmigem Querschnitt. Aus dem mittleren Ringkanal (*M* in Abb. 1a) gelangt das Blut, immer zwischen den beiden Zellophanfolien fließend, weiter in die nach innen und aussen führenden Radialkanäle *K* (Abb. 1a),

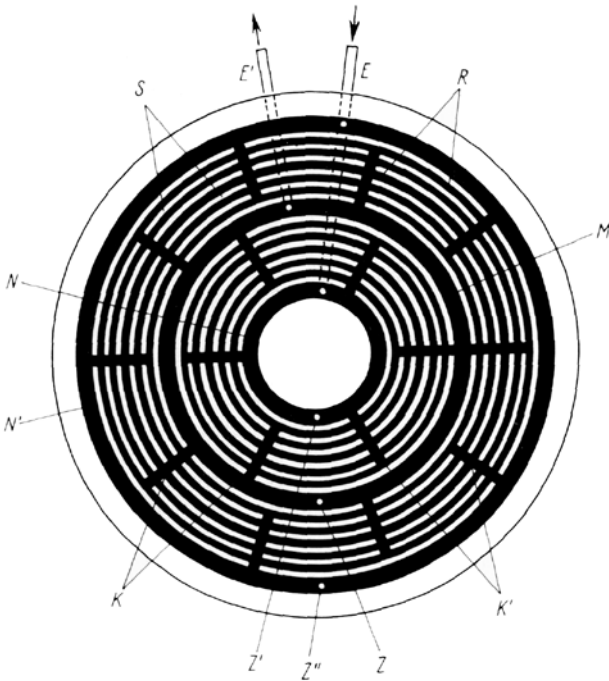


Abb. 1a. Kapillarsystem für den Stoffaustausch, Aufsicht, schematisch:

- Z* Sonde zur Zuführung des Blutes in den von zwei Zellophanfolien gebildeten Kanal von linsenförmigem Querschnitt (siehe *F*₁, *F*₂ in Abb. 2b);
Z', *Z''* Sonden zur Wegführung des Blutes;
E, *E'* Sonden zur Zu- und Wegführung der Dialysierlösung;
K, *K'* Radialkanäle;
R Rillen (siehe Abb. 2);
S Stege
M mittlerer Ringkanal;
N, *N'* innerer und äusserer Ringkanal.

an welche sich die konzentrisch angeordneten, parallelgeschalteten eigentlichen Austauschkanäle *R* (Abb. 1a) anschliessen. Im ganzen Bereich des in Abbildung 1a angedeuteten Kanalnetzes fliesst das Blut, wie bereits bemerkt, zwischen zwei Zellophanfolien, welche in der in Abbildung 2b angedeuteten Weise von Dialysierlösung gespült werden. Zum Schluss führen ähnliche Radialkanäle *K'* das Blut dem innern bzw. äussern Ringkanal *N* bzw. *N'* (Abb. 1a) zu, von wo es bei *Z'* *Z''* (Abb. 1a) den Dialysator verlässt. Die Dialysierlösung ihrerseits fliesst in den in die Plexiglasplatten geschnittenen Rillen (*R*₁ und *R*₂ in Abb. 2) an beiden Membranen vorbei, und zwar im Gegenstrom zum Blut. Man erreicht durch diese Anordnung nicht nur eine Verdoppelung der wirksamen Membranaustauschfläche, sondern verhindert auch, dass das Blut mit dem Plexiglas in Berührung kommt.

Insgesamt sind in dem in Abbildung 1b in $\frac{1}{5}$ natürlicher Grösse dargestellten Dialysatorelement etwa 2000 parallel geschaltete Austauschkanälchen untergebracht, von denen jedes eine Breite von 1 mm und eine mittlere

Länge von 1,8 cm besitzt. Die Dicke der Blutschicht und der Dialysierlösungsschichten beträgt etwa $\frac{3}{100}$ mm, die für den Austausch wirksame Membranfläche 700 cm² und das zur Füllung des Dialysatorelements benötigte Blutvolumen 5 cm³.

Den Transport des Blutes im Dialysator besorgt eine speziell entwickelte Membranpumpe, welche mit Klappventilen ausgerüstet ist. Die Ventilkappen bestehen aus

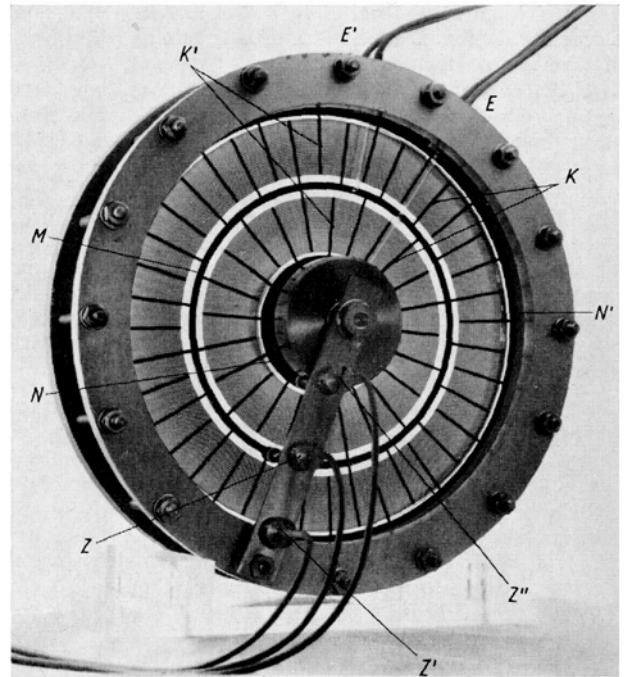


Abb. 1b. Dialysator mit Kapillarsystem für den Stoffaustausch. Gesamtansicht in $\frac{1}{5}$ natürlicher Grösse. Die in der Abbildung eingetragenen Buchstaben haben dieselbe Bedeutung wie in Abbildung 1a.

synthetischen wässrigen Gelen, deren Oberfläche so weich ist, dass die beim Rückschlag eingeklemmten Blutkörperchen nicht zerdrückt werden, sondern sich in das Gelmaterial einpressen können. Auf diese Weise lässt sich eine Hämolyse praktisch ausschalten.

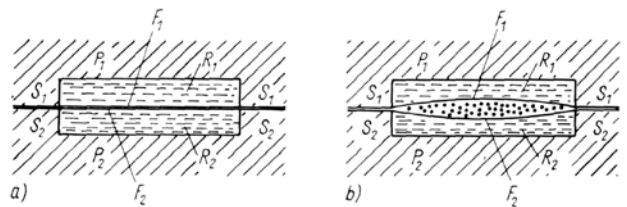


Abb. 2. Querschnitt durch die von Plexiglas und Dialysierfolien begrenzten Kanäle für Blut und Dialysierlösung:

- P*₁, *P*₂ erste und zweite Plexiglasplatte;
*S*₁, *S*₂ Stege an den Platten *P*₁ bzw. *P*₂;
*R*₁, *R*₂ Rillen an den Platten *P*₁ bzw. *P*₂;
*F*₁, *F*₂ erste und zweite Dialysierfolie.

Das Blut wird an passender Stelle zwischen die Dialysierfolien *F*₁ und *F*₂ eingeleitet. Bei fehlendem Überdruck des Blutes berühren sich die Folien *F*₁ und *F*₂ unmittelbar (Abb. 2a). Bei Anwendung eines kleinen Überdruckes des zwischen die Folien eingeleiteten Blutes bildet sich durch Ausbauchung der Folien ein Kanal mit linsenförmigem Querschnitt (*F*₁, *F*₂ in Abb. 2b).

Der Dialysator wurde bereits in Laborversuchen getestet. Aus den erhaltenen Resultaten ergibt sich, dass bei Verwendung von vier der beschriebenen Dialy-

satorelemente in Parallelschaltung, was einer Austauschfläche von insgesamt 2800 cm² entspricht, bei einem Durchsatz von 14 l/h der Gehalt des Organismus an harnpflichtigen Substanzen eines 75 kg schweren Patienten durch 9stündige Dialyse auf 40% des Anfangswertes herabgesetzt werden kann; das entspricht einer Clearance von 80 ml/min. Das Volumen des dabei zu verwendenden Dialysatorsystems einschliesslich Pumpe und Schlauchzuleitungen beträgt nur etwa 100 cm³. Die Aufenthaltszeit des Blutes im gesamten System beläuft sich auf etwa 30 s, in den eigentlichen Dialysierkanälen auf 1 s.

Die Unterzeichneten danken der Fritz-Hoffmann-La-Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften für die Mittel, die sie für diese Arbeiten zur Verfügung gestellt hat.

W. KUHN, H. MAJER,
H. HEUSSER und B. ZEN RUFFINEN

Aus dem Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Basel und der II. Chirurgischen Abteilung des Bürgerspitals Basel, 1. August 1957.

Summary

A particularly efficient removal of urea and similar substances by dialysis in an artificial kidney is obtained if both blood and dialyzing liquid are allowed to flow in countercurrent through channels a few hundredths of a mm thick and separated from each other by a membrane about $\frac{1}{100}$ of a mm thick. In order practically to realize the flow required, about two thousand of these narrow channels, each of a length of about 2 cm, are arranged parallel to form a capillary net system.

Four elements, each consisting of 2000 narrow channels, are needed in order to obtain a clearance of 80 ml/min. The quantity of blood needed to fill the elements is about 5 cm³ for each element.

Regulierung des Wasserhaushaltes bei der Hämodialyse (Kompensation und Überkompensation des kolloidosmotischen Druckes des Blutes durch Verwendung polyelektrolythaltiger Dialysierlösungen bei der künstlichen Niere)¹

Das bei Anwendung einer künstlichen Niere verfolgte Ziel ist in erster Linie und bekanntlich die Entfernung der harnpflichtigen Substanzen. Wichtig ist es, dass dabei einerseits kein Verlust des Organismus an Eiweiss oder Salzen auftritt, dass aber auch andererseits keine Überführung von Wasser aus der Dialysierlösung in das Blut stattfindet. Es zeigt sich, dass bei Verwendung einer geeigneten Dialysierlösung diese Forderungen erfüllt werden können und dass man darüber hinaus sogar die Möglichkeit erhält, dem Blute, ohne den Haushalt hinsichtlich Salzen und Eiweiss zu stören, beträchtliche Mengen an Wasser zu entziehen. Das letztere dürfte beim Vorliegen von Ödemen von praktischer Bedeutung sein.

¹ Vorgetragen am Kongress der «3^e riunione medico chirurgica internazionale», Turin 1957; erste Mitteilung hierüber im Vortrag von W. KUHN am Staffmeeting des Bürgerspitals Basel am 2. Februar 1955.

Ein Verlust an Eiweisssubstanzen kann bekanntlich durch Verwendung einer Membran geeigneter Porengrösse verhindert werden. Bei Verwendung einer solchen Membran treten die niedermolekularen Verbindungen wie Salze, harnpflichtige Stoffe und Wasser in jeder Richtung durch die Membran hindurch, während die grossen Eiweissmoleküle zurückgehalten werden. Es wird damit eine Entfernung der harnpflichtigen Stoffe ohne Beeinflussung des Eiweissgehaltes des Blutes ermöglicht.

Dagegen führt die *gleichzeitige Durchlässigkeit der Membran für Wasser und Salze* andererseits zunächst zu einer unbefriedigenden Lage hinsichtlich des Wasser- und Salzhaushaltes. Verwendet man nämlich eine Dialysierlösung, welche hinsichtlich des Salzgehaltes mit dem Blut im Gleichgewicht steht, so ergibt sich eine Schwierigkeit für den Wasserhaushalt, indem im Falle des Blutes zu dem von den Salzen herrührenden osmotischen Druck der von den Kolloiden herrührende kolloidosmotische Druck von ungefähr 40 cm Wassersäule hinzutritt. Bei Äquivalenz der Salzkonzentration in Blut und Dialysierlösung hat das Blut den grösseren osmotischen Druck. Es zieht durch die Membran Wasser aus der Dialysierlösung an und wird dadurch *verwässert*.

Eine Kompensation des kolloidosmotischen Druckes des Blutes, das heisst eine Korrektur des Wasserhaushaltes, würde sich durch Erhöhung der Salzkonzentration in der Dialysierlösung erreichen lassen. Dies ist aber nicht statthaft, weil, sobald die Dialysierlösung eine höhere Salzkonzentration als das Blut besitzt, Salz durch die Membran ins Blut übertritt, so dass das Blut eine *Versalzung* erleidet. Das Blut wird also verwässert oder versalzen, je nachdem der Salzgehalt der Dialysierlösung dem Salzgehalt oder dem gesamtosmotischen Druck des Blutes angepasst wird.

Es zeigt sich nun, dass eine Kompensation oder sogar Überkompensation des kolloidosmotischen Druckes unter gleichzeitiger genauer Erhaltung des Gleichgewichtes hinsichtlich der vorhandenen Salze dadurch gelingt, dass man der Dialysierlösung einen *Polyelektrolyten* zusetzt. Ein Polyelektrolyt ist eine Substanz, welche ein hohes Molekulargewicht besitzt und demzufolge nicht durch die Membran hindurchtreten kann, welche aber trotzdem infolge der elektrolytischen Dissoziation einen grossen osmotischen Druck erzeugt. Als günstig erwies sich die *Carboxymethylzellulose*; unter anderem zeigte sich, dass diese Substanz nicht toxisch ist und selbst bei massiven intravenösen Gaben weder bei Ratten, Kaninchen oder Hunden Früh- oder Spätschäden hervorruft.

Fügt man Carboxymethylzellulose, deren Molekulargewicht so hoch gewählt wird, dass sie nicht durch die Membran hindurchtreten kann, neben den Salzen in der richtigen Konzentration zur Dialysierlösung hinzu, so sind alle Blutkomponenten ausser den harnpflichtigen Substanzen abkompensiert, und ausser deren Übertritt in die Dialysierlösung findet kein anderer Austauschprozess statt; das heisst, das Blut bleibt bezüglich der übrigen Komponenten in seiner Zusammensetzung un geändert.

Durch passende Erhöhung der Konzentration der Carboxymethylzellulose ergibt sich, wie angedeutet, sogar die Möglichkeit, eine *Überkompensation* des kolloidosmotischen Druckes des Blutes zu erreichen. Eine solche Erhöhung des osmotischen Druckes der Dialysierlösung über den dem Blute zukommenden osmotischen Druck kann dazu benützt werden, dem Blut Wasser zu entziehen, und zwar ohne dass dabei, wie es bei Anwen-