

Rückfiltration durch hochpermeable Membranen und grundlegende Beziehungen des Austauschvorganges

von J. E. SIGDELL

Mediconsult, Basel

Rückfiltration durch hochpermeable Membranen und grundlegende Beziehungen des Austauschvorganges. In einer früheren Arbeit finden Stiller und Mitarbeiter, daß der kolloidosmotische Druck im Falle eines Lecks in der Membran ohne Einwirkung auf die Rückfiltration sei. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß dies erstens nicht für das Lösungsmittel alleine gilt, sondern nur für den gesamten Volumenfluß von Lösungsmittel *und* gelöster Substanz; sowie auch, daß nur im Falle eines Stavermanschen Reflexionskoeffizienten von Null dieser Gesamtfluß unabhängig vom kolloidosmotischen Druck ist. Ein Ergebnis hieraus ist, daß eine Ultrafiltrationsrate von 300 ml/h bei einem Ultrafiltrationsfaktor von 40 ml/h, Torr, nicht ausreicht, um Rückfiltration des Dialysats zu vermeiden. Es wird auch die Möglichkeit einer Rückdiffusion kurz behandelt und es werden Anregungen für Membranstudien gegeben.

Schlüsselwörter: Hämodialyse – Rückfiltration.

Reversed filtration through highly permeable membranes and fundamental relations for the exchange process. In an earlier work, Stiller et al. find that the oncotic pressure would have no effect on reversed filtration (or "back filtration") in the case of a membrane leak. In the present work, it is shown, first, that this is not valid for the solvent alone, but only for the total volume flow of solvent *and* solute, and, second, that this total flow is independent of the oncotic pressure only when the Staverman reflection coefficient is zero. As a result, an ultrafiltration rate of 300 ml/h at an ultrafiltration factor of 40 ml/h, Torr, is not sufficient for avoiding reversed filtration of dialysate. The possibility of reversed diffusion is also shortly discussed and suggestions for membrane studies are given.

Key words: Hemodialysis – reversed filtration – back filtration.

In einer früheren Arbeit [1] geben Stiller und Mitarbeiter an, daß der kolloidosmotische Druck am Orte eines Membranlecks unwirksam in bezug auf Rückfiltration des Dialysats wäre, wenn ein Membranfilter mit hochpermeabler Membran wie ein Dialysator betrieben wird. Als Ergebnis davon würde folgen, daß der Betrieb dieser Art eines solchen Membranfilters mit z. B. einem Ultrafiltrationskoeffi-

zienten von 40 ml/h, Torr (F 60, Fresenius) ab einer Ultrafiltrationsrate von 300 ml/h (für dieses Beispiel) sicher wäre, weil dann keine Keime, Partikel, Pyrogene etc. durch Rückfiltration des Dialysats durch ein Membranleck treten könnten. Es soll hier anhand der dafür grundlegenden Beziehungen gezeigt werden, daß es für das Dialysat nicht zutrifft, daß dann keine Rückfiltration aufträte, sondern dies gilt nur dem gesamten Volumenfluß von Dialysat *und* Kolloiden (in diesem Falle), woraus folgt, daß der sichere Betrieb eine weitaus größere Ultrafiltration erfordert – in der Größenordnung von 1000 ml/h [2] (vgl. [1] bei Einwirkung der Kolloide, sowie [3]).

Der Befund Stillers bezieht sich auf die Gleichungen [4, 5]:

$$J_s = P_m \Delta C + \bar{C} (1 - \sigma) J_v, \quad (1)$$

$$J_v = L_p (\Delta P - \sigma RT \Delta C), \quad (2)$$

worin ΔC die Konzentrationsdifferenz über die Membran für die betrachtete Substanz (hier: Kolloide) ist, \bar{C} die mittlere Konzentration dieser Substanz in der Membran, σ der Stavermansche Reflexionskoeffizient, P_m die diffusive Permeabilität der Membran und L_p ihre hydraulische Permeabilität. J_v ist der Volumenfluß durch die Membran und J_s der Fluß von (in diesem Falle) gelösten Kolloiden. ΔP ist der Transmembrandruck. Nach (2) ist bei $\sigma = 0$ der Fluß J_v unabhängig von ΔC [4].

Die Gleichungen (1) und (2) wurden ursprünglich von Kedem und Katchalsky abgeleitet [6]. Mit den Bezeichnungen oben, zeigen sie, daß:

$$\dot{n}_s = P_m \Delta C + (1 - \sigma) \bar{C} J_v, \quad (3)$$

$$J_v = L_p (\Delta P - \sigma RT \Delta C), \quad (4)$$

und

$$\dot{n}_s = \bar{C} L_p (1 - \sigma) \Delta P + [P_m - \bar{C} L_p (1 - \sigma) \sigma RT] \Delta C \quad (5)$$

(ihre Gleichungen 33, 31 bzw. 32). Hier ist \dot{n}_s der molare Fluß der gelösten Substanz pro Flächeneinheit durch die Membran, R ist die Gaskonstante und T ist die absolute Temperatur. Oben wurde \dot{n}_s durch J_s bezeichnet, was weniger geeignet ist, denn J_s und J_v

haben unterschiedliche Dimensionen, z. B. in mol/min bzw. ml/min gemessen.

Für J_v gilt [6] (Gleichung 17):

$$J_v = \dot{n}_w \bar{v}_w + \dot{n}_s \bar{v}_s, \quad (6)$$

worin \dot{n}_w der molare Fluß des Lösungsmittels (hier mit Index w für Wasser) pro Flächeneinheit durch die Membran ist. \bar{v}_w und \bar{v}_s sind die partiellen Molvolumina des Lösungsmittels, bzw. der gelösten Substanz. $\dot{n}_w \bar{v}_w$ ist der Volumenfluß des Lösungsmittels und $\dot{n}_s \bar{v}_s$ der gelösten Substanz. Demnach ist ein Volumenfluß der gelösten Substanz (hier: von Kolloiden) in J_v enthalten.

Aus (4) und (3) oder (5) kann der Volumenfluß $J_w = \dot{n}_w \bar{v}_w$ des Lösungsmittels alleine abgeleitet werden:

$$J_w = L_p [1 - \bar{C} (1 - \sigma) \bar{v}_s] \Delta P - \{P_m \bar{v}_s + \sigma RT L_p [1 - \bar{C} (1 - \sigma) \bar{v}_s]\} \Delta C. \quad (7)$$

Man sieht, daß der Fall $J_v = 0$, der einen Gesamt-Nettovolumenfluß von Null bedeutet, nicht beinhaltet, daß keine Volumenflüsse durch die Membran treten würden, sondern daß ein Volumenfluß des Lösungsmittels von einem gleich großen Gegen-Volumenfluß der gelösten Substanz ausgeglichen ist.

Die Bedingung für $J_w = 0$ folgt aus (7):

$$\frac{\Delta P}{\Delta C} = \frac{P_m \bar{v}_s}{L_p [1 - \bar{C} (1 - \sigma) \bar{v}_s]} + \sigma RT. \quad (8)$$

Wo ein Membranleck vorhanden ist, der den Durchtritt von Kolloiden ermöglicht, haben wir im vorliegenden Fall den Zustand, daß eine Konzentrationsdifferenz ΔC für Kolloide durch Zufluß von Blut (mit $C \neq 0$) bzw. Dialysat (mit $C = 0$) an der Leckstelle aufrechterhalten wird. ΔC kann also nicht dort Null werden. Daraus, und aus dem oben angeführten folgt, daß zwar der gesamte Volumenfluß J_v von ΔC unabhängig wird, falls an dieser Stelle $\sigma = 0$ gilt [4], aber nicht der Volumenfluß J_w des Lösungsmittels. Deshalb kann nicht gesagt werden, daß der kolloid-osmotische Druck bei einer Leckstelle keine Einwirkung auf die Rückfiltration hätte. Außerdem sind o. w. Leckstellen denkbar, bei welchen $\sigma \neq 0$ ist (Lecks, die für Kolloide relativ »klein«, aber für z. B. Pyrogene schon »groß« sind); und in einem solchen Fall ist auch J_v von ΔC abhängig.

Bisher wurde die Einwirkung der Kolloidkonzentration auf den Filtrationsfluß betrachtet, wobei mit $\Delta C > 0$ zu rechnen ist. Nun betrachten wir die Diffusion einer im Dialysat gelösten Substanz, die im Blut nicht oder nur in geringer Konzentration vorhanden ist [7], weshalb mit $\Delta C < 0$ zu rechnen ist. Zum Unterscheiden vom Fall oben bezeichnen wir hierbei die Konzentration mit C_s , die Konzentrationsdiffe-

renz mit $\Delta C_s < 0$, den entsprechenden Reflexionskoeffizient mit σ_s , und die entsprechende diffusive Permeabilität mit P_{ms} .

Die Bedingung für $\dot{n}_s = 0$ folgt dann aus (5):

$$\frac{\Delta P}{-\Delta C_s} = \sigma_s RT - \frac{P_{ms}}{\bar{C}_s L_p (1 - \sigma_s)}. \quad (9)$$

Aus (3) folgt dementsprechend:

$$J_v = \frac{P_{ms} (-\Delta C_s)}{\bar{C}_s (1 - \sigma_s)}, \quad (10)$$

woraus ersichtlich ist, daß wenn ΔP den durch (9) angegebenen Wert unterschreitet, im Falle $\Delta C_s < 0$ eine Rückwärtsdiffusion (vom Dialysat ins Blut) bereits bei einem positiven Volumenfluß J_v auftreten kann, bis zu einem Wert von J_v , der durch (10) gegeben ist. Offenbar ist der Druck ΔP , bei dem $\dot{n}_s = 0$ wird, größer als der Druck für $J_v = 0$.

Im allgemeinen Fall, in welchem n verschiedene gelöste Substanzen vorhanden sind, gilt entsprechend (6):

$$J_v = \dot{n}_w \bar{v}_w + \sum_{i=0}^n \dot{n}_i \bar{v}_{si}, \quad (11)$$

worin $\dot{n}_w \bar{v}_w = J_w$. Demnach ist der Druck ΔP , bei dem $J_w = 0$ wird, größer als der Druck für $J_v = 0$. Ein Größenvergleich zwischen den Druckwerten ΔP für $J_w = 0$ bzw. $\dot{n}_s = 0$ läßt sich nicht allgemein durchführen, weil (9) und (10) sich auch im allgemeinen Falle nur auf Nulldiffusion einer spezifischen Substanz beziehen, wobei die Diffusion anderer Substanzen nicht gleichzeitig Null sein muß – in (10) ist dann J_v der gesamte Volumenfluß nach (11), obwohl auf der rechten Seite der Gleichung (10) Werte für nur die eine Substanz auftreten.

Wo $J_w < 0$ als Rückfiltration auftritt, können zumindest darin gelöste kleinere Moleküle, die das Leck viel leichter passieren als die Kolloide, ebenfalls vom Dialysat ins Blut mit übertreten. Weil natürlich alle möglichen Größen eines Lecks vorkommen können, ist demnach der sichere Betrieb eines Dialysators mit einem Ultrafiltrationskoeffizienten von 40 ml/h, Torr (als Beispiel nach [1]; 1 Torr = 1 mm Hg) nur dann gegeben, wenn die Ultrafiltrationsrate in der Größenordnung von 1000 ml/h liegt [2] (vgl. auch [1] im Falle einer Einwirkung von ΔC auf J_w , und auch [3]). Es sei denn, es wird für steriles, partikel- und pyrogenfreies Dialysat gesorgt.

Bei $J_v > 0$ können unter Umständen bereits Moleküle, die die Membran direkt oder durch ein Leck passieren können, auch diffusiv vom Dialysat ins Blut übertreten. Ob dies auch schon bei $J_w > 0$ möglich ist, hängt von weiteren Umständen ab.

Die experimentelle Bestimmung des Grenz-Transmembrandruckes für den Durchtritt von Sub-

stanzen in die eine oder andere Richtung durch eine Membran bietet eine neue Möglichkeit zur Ermittlung von Membranparametern (eine weitere neue Möglichkeit wird in [8] angeregt).

Da nunmehr hochpermeable Membranen zunehmend auf dem Markt angeboten werden, in Dialysatoren und Hämofiltern sowie in Filtern für die kombinierte Anwendung, erscheint es wichtig, daß experimentelle Untersuchungen betreffend Membranpermeabilität für Pyrogene durchgeführt werden, weil darüber noch ungenügendes Datenmaterial vorzuliegen scheint [7].

BEZEICHNUNGEN:

C	= Konzentration einer Substanz (hier v. a. eines Kolloids).
C_s	= Konzentration einer Substanz (hier v. a. einer Substanz im Dialysat).
\bar{C}, \bar{C}_s	= mittlere Konzentration einer Substanz in der Membran.
$\Delta C, \Delta C_s$	= Konzentrationsdifferenz über die Membran.
i	= Summationsindex.
J_s	= molarer Fluß einer Substanz durch die Membran (gewöhnliche Bezeichnung).
J_v	= gesamter Volumenfluß durch die Membran (vom Lösungsmittel und allen gelösten Substanzen).
J_w	= Volumenfluß des Lösungsmittels durch die Membran.
L_p	= hydraulische Membranpermeabilität.
n	= Anzahl der gelösten Substanzen.
\dot{n}_s	= molarer Fluß einer Substanz durch die Membran (wegen von J_v unterschiedlicher Dimension vorzuziehende Bezeichnung).

\dot{n}_w	= molarer Fluß des Lösungsmittels.
P_m	= diffusive Membranpermeabilität.
ΔP	= Transmembrandruck
R	= Gaskonstante
T	= absolute Temperatur.
\bar{v}_s	= partielles Molvolumen einer gelösten Substanz.
\bar{v}_w	= partielles Molvolumen des Lösungsmittels.
σ	= der Stavermannsche Reflexionskoeffizient.

LITERATUR

- [1] *Stiller S., H. Mann, H. Brunner*: Rückfiltration von Dialysierflüssigkeit bei der Dialyse mit hochpermeablen Membranen. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 14, 41 (1985).
- [2] *Sigdel J. E.*: A new operational principle for blood treatment with highly permeable membranes. *The Intl. Journal of Artificial Organs* 7, 193 (1984).
- [3] *Schmidt M., C. A. Baldamus, W. Schoeppe*: Backfiltration in Hemodialyzers with highly permeable membranes. *Blood Purification* 2, 108 (1984).
- [4] *Stiller S.*: Persönliche Mitteilung 4.7.1985.
- [5] *Klein E., et al.*: Evaluation of Hemodialyzers and Dialysis Membranes. *Artificial Organs* 1, 21 (1977).
- [6] *Kedem O., A. Katchalsky*: Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochim. et Biophys. Acta* 27, 229 (1958).
- [7] *Stiller S.*: Anregung bei Rezension dieser Arbeit.
- [8] *Sigdel J. E.*: Calculation of combined diffusive and convective mass transfer. *The Intl. Journal of Artificial Organs* 3, 361 (1985).

Dr. J. E. Sigdel
Gellertstraße 72
CH-4052 Basel

Die Adresse ist nicht mehr gültig

Dieser Artikel wurde in der Zeitschrift *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, Jg, 15, Nr, 5, 1986 auf S. 107-199 veröffentlicht (Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen)