



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ιστορία της αιμοκάθαρσης

Χατζοπούλου Δανάη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
(Επιβλέπων)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
History of haemodialysis

Xatzopoulou Danai

Examination committee:

Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine/Nephrology University of Thessaly, Supervisor

Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology at University of Thessaly

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2024

[i]

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιμοκάθαρση, ένας ιατρικός τομέας με πλούσια ιστορία, αντιπροσωπεύει μια εξέλιξη στην ιατρική τεχνολογία που έχει επηρεάσει τη θεραπεία ασθενειών που συνδέονται με την νεφρική ανεπάρκεια. Η έρευνα και η ανάπτυξη στον τομέα αυτό έχουν οδηγήσει στη δημιουργία συσκευών και τεχνικών που επιτρέπουν την απομάκρυνση των ανεπιθύμητων ουσιών από το αίμα, αυξάνοντας έτσι τη διάρκεια ζωής και την ποιότητα ζωής πολλών ασθενών. Αυτή η μεταπτυχιακή εργασία εξετάζει την ιστορία της αιμοκάθαρσης, αναδεικνύοντας την εξέλιξη της τεχνολογίας και τη συμβολή της στην ιατρική πρακτική και την παροχή φροντίδας υγείας.

Η αντικατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση έδειξε για πρώτη φορά ότι τουλάχιστον οι πιο ζωτικές λειτουργίες ενός πολύπλοκου οργάνου θα μπορούσαν να αντικατασταθούν από μια τεχνητή συσκευή. Ιδρυτής της αιμοκάθαρσης είναι ο Σκωτσέζος χημικός Thomas Graham, ο οποίος το 1861 ανακάλυψε ότι οι κολλοειδείς και κρυσταλλοειδείς ουσίες που περιέχονται στα υγρά μπορούσαν να διαχωριστούν με διάχυση κρυσταλλοειδών μέσω φυτικής περγαμηνής που λειτουργεί ως ημιπερατή μεμβράνη. Επινόησε αυτό το φαινόμενο ως «αιμοκάθαρση». Πενήντα χρόνια αργότερα, χρησιμοποιώντας κολλόδιο ως μεμβράνη αιμοκάθαρσης και ιρουδίνη ως αντιπηκτικό από τον Abel και τους συνεργάτες του στη Βαλτιμόρη που πραγματοποίησαν την πρώτη αιμοκάθαρση σε σκύλους με μια συσκευή που ονομάστηκε «τεχνητό νεφρό». Το 1924, ο Haas στη Γερμανία αντιμετώπισε για πρώτη φορά την ουραιμία σε άνθρωπο με αιμοκάθαρση χρησιμοποιώντας μια μεμβράνη κολλοδίου και την ηπαρίνη. Απογοητευμένος από τα ανεπιτυχή αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν με την αιμοκάθαρση, ο Haas εγκατέλειψε τις δοκιμές του το 1928. Έπειτα η αιμοκάθαρση αναβίωσε στις αρχές της δεκαετίας του σαράντα όταν ο Willem Kolff στην Ολλανδία κατασκεύασε έναν "περιστρεφόμενο νεφρό τυμπάνου" χρησιμοποιώντας σελοφάν ως μεμβράνη αιμοκάθαρσης. Η πρώτη ανάρρωση ενός ασθενούς που υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση για οξεία νεφρική ανεπάρκεια αναφέρθηκε από τον Kolff το 1945, ανοίγοντας το δρόμο για μια ταχέως διευρυνόμενη παγκοσμίως θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας με αιμοκάθαρση. Η ιδέα της εφαρμογής της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, που πρωτοπαρουσιάστηκε από την Alwall στη Σουηδία από το 1948, έγινε πραγματικότητα το 1960 όταν οι Scribner και ο Quinton σχεδίασαν ένα εξωτερικό αρτηριοφλεβικό πέρασμα κατασκευασμένο από σωλήνα τεφλόν που επέτρεπε μόνιμη πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματος χωρίς απαίτηση μόνιμης

αντιπηκτικής αγωγής. Το Teflon AV shunt, που αργότερα βελτιώθηκε με τη χρήση ενός υλικού από καουτσούκ σιλικόνης (Silastic) ήταν ο ακρογωνιαίος λίθος για την εφαρμογή της μακροχρόνιας θεραπείας ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου με αιμοκάθαρση συντήρησης. Κατά τη διάρκεια των επόμενων δεκαετιών η τεχνική πρόοδος κατέστησε την αιμοκάθαρση ασφαλέστερη και ευκολότερη, επιτρέποντας έτσι τη διαχείρισή της από τους ίδιους τους ασθενείς στο σπίτι τους. Η αιμοκάθαρση για χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν ήταν πλέον πειραματική. Το πρόβλημα της υλικοτεχνικής οργάνωσης της αιμοκάθαρσης για όλους όσους τη χρειάζονται ήταν η πραγματική πρόκληση. Η λύση προσφέρθηκε εν μέρει από τις νέες τεχνολογικές εξελίξεις που έκαναν την αιμοκάθαρση πιο αξιόπιστη και ευρέως εφαρμόσιμη.

Λέξεις κλειδιά: ιστορία, αιμοκάθαρση, μεμβράνες, τεχνητός νεφρός, αγγειακή πρόσβαση.

ABSTRACT

Hemodialysis, a medical field with a rich history, represents a development in medical technology that has impacted the treatment of diseases associated with kidney failure. Research and development in this field has led to the creation of devices and techniques that allow the removal of unwanted substances from the blood, thus increasing the lifespan and quality of life of many patients. This master's thesis examines the history of hemodialysis, highlighting the evolution of the technology and its contribution to medical practice and healthcare delivery.

Replacing kidney function with hemodialysis showed for the first time that at least the most vital functions of a complex organ could be replaced by an artificial device. The founder of hemodialysis is the Scottish chemist Thomas Graham, who in 1861 discovered that colloidal and crystalloid substances contained in liquids could be separated by diffusion of crystalloids through vegetable parchment acting as a semipermeable membrane. He coined this phenomenon "dialysis". Fifty years later, using collodion as a hemodialysis membrane and hirudin as an anticoagulant, Abel and his colleagues in Baltimore performed the first hemodialysis in dogs with a device called the "artificial kidney." In 1924, Haas in Germany first treated uremia in man by dialysis using a collodion membrane and heparin. Frustrated by the unsuccessful results achieved with hemodialysis, Haas abandoned his trials in 1928. Hemodialysis was then revived in the early forties when Willem Kolff in the Netherlands constructed a "rotating drum kidney" using cellophane as a dialysis membrane. The first recovery of a patient undergoing hemodialysis for acute renal failure was reported by Kolff in 1945, paving the way for a rapidly expanding worldwide treatment of renal failure by hemodialysis. The idea of applying hemodialysis to patients with chronic end-stage renal failure, first presented by Alwall in Sweden since 1948, became a reality in 1960 when Scribner and Quinton designed an external arteriovenous passage made of Teflon tubing that allowed permanent access to circulation without requiring permanent anticoagulation. The Teflon AV shunt, later improved with the use of a silicone rubber material (Silastic) has been the cornerstone of implementing long-term treatment of patients with chronic end-stage renal disease with maintenance hemodialysis. Over the following decades, technical progress made dialysis safer and easier, allowing it to be administered by patients themselves at home. Dialysis for chronic renal failure was no longer experimental. The problem of logistically organizing

dialysis for everyone who needs it was the real challenge. The solution was offered in part by new technological advances that made dialysis more reliable and widely applicable.

Key words: history, dialysis, membranes, artificial kidney, vascular access

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον καθηγητή μου, κύριο Στεφανίδη Ιωάννη, για την πολύτιμη καθοδήγηση και τη σπουδαία συνεισφορά του στη διαμόρφωση της διπλωματικής μου εργασίας στον τομέα της Νεφρολογικής Φροντίδας. Η εμπειρία μου με των επιβλέπων ήταν εξαιρετικά εμπλουτιστική, καθώς με καθοδηγούσε με επιμέλεια και επιδεξιότητα προς την επίτευξη υψηλών προτύπων στην ερευνητική μου προσπάθεια.

Πέραν των επιτυχημένων ακαδημαϊκών στιγμών, δεν μπορώ παρά να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς την οικογένειά μου για τη στήριξη που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια αυτού του απαιτητικού ταξιδιού. Η στήριξή τους ήταν καθοριστική για την υπέρβαση των προκλήσεων και την επίτευξη των στόχων μου.

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1. Μηχάνημα αιμοκάθαρσης 6008 από την Fresenius Medical Care.	5
Εικόνα 2. Άρθρο στην ενότητα του περιοδικού των New York Times της 18ης Ιανουαρίου 1914 που αναφέρει την συσκευή του John Jacob Abel που ονομάζεται «τεχνητός νεφρός.	11
Εικόνα 3. Το περιστρεφόμενο τύμπανο του Kolff.	14
Εικόνα 4. Σπυροειδής συσκευή διαλυσης του Alwall.	19
Εικόνα 5. Το Shunt.	23

Συντομογραφίες και σύμβολα

AV Αρτηριοφλεβική αναστόμωση

PVC πολυβινυλοχλωρίδιο

PSu Πολυσουλφόνη

SAKC Seattle Artificial Kidney Center

UF Ρυθμός υπερδιήθησης

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iii
ABSTRACT	v
Ευχαριστίες.....	vii
Κατάλογος εικόνων.....	viii
Συντομογραφίες και σύμβολα	ix
Περιεχόμενα	x
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Αιμοκάθαρση.....	1
1.2 Το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης.....	2
2. Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ.....	6
2.1 Από την αρχαιότητα έως το 1800.....	6
2.2 Thomas Graham. Ο πατέρας της αιμοκάθαρσης (Περίοδος 1800-1900)	8
2.3 Ο τεχνητός νεφρός του Abel.	9
2.4 Η πρώτη δοκιμή σε άνθρωπο και η περίοδος 1920-1930	11
2.5 Το περιστρεφόμενο τύμπανο του Willem Kolff.....	13
2.6 Nills Alwall. Σπειροειδής συσκευή διάλυσης.....	18
2.7 Η συσκευή του Scribner (shunt).....	21
2.8 Η Περίοδος 1960-1970 και οι πρώτες μαζικές αιμοκαθάρσεις.....	25
2.9 Η εξέλιξη της αγγειακής πρόσβασης.	29
2.10 Η ιστορία των μεμβρανών της αιμοκάθαρσης.....	31
2.11 Έλεγχος της πίεσης του αίματος	38
2.12 Ο υπολογιστής στην αιμοκάθαρση	39
2.13 Από την αιμοκάθαρση στην αιμοδιήθηση.....	40
3. ΟΙ ΝΕΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ	42
3.1 Καθημερινή (κατ' οίκον) αιμοκάθαρση και φορητές συσκευές.....	42

3.2	Οι νέες εξελίξεις στα μηχανήματα αιμοκάθαρσης	45
3.3	Περιπατητική αιμοκάθαρση	49
3.4	Η εξέλιξη της τεχνολογίας στην αιμοκάθαρση των παιδιών	52
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		56

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αιμοκάθαρση

Ο όρος αιμοκάθαρση αντιπροσωπεύει μια μέθοδο θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, όπου ο τεχνητός εξοπλισμός συμπληρώνει τη λειτουργία διήθησης του νεφρού απομακρύνοντας την περίσσεια νερού, διαλυμένων ουσιών και τοξινών από το αίμα. Η αιμοκάθαρση παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης, ιδιαίτερα σε άτομα που αντιμετωπίζουν είτε ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως οξεία νεφρική βλάβη, είτε παρατεταμένη, σταδιακή απώλεια που παρατηρείται στη χρόνια νεφρική νόσο (Murdeswar and Anjum, 2020).

Η συχνότητα της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης συνδέεται στενά με τον επιπολασμό καταστάσεων που οδηγούν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), έγκαιρη ανίχνευση χρόνιας νεφρικής νόσου και παρεμβάσεις για την επιβράδυνση της εξέλιξης προς ESRD. Ο εντοπισμός ασθενών με μειωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), σημαντική πρωτεϊνουρία και ιστορικό οξείας νεφρικής βλάβης καθιστά δυνατή την προγραμματισμένη έναρξη της, μετριάζοντας έτσι την αυξανόμενη τάση στις επείγουσες περιπτώσεις. Η επαρκής προετοιμασία, τόσο σωματική όσο και ψυχολογική, μαζί με προσβάσιμη εκπαίδευση σχετικά με τις μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές, είναι απαραίτητη για τα άτομα.

Ο χρόνος για την έναρξη της αιμοκάθαρσης αποφασίζεται αφού ληφθούν υπόψη οι επιπλοκές της πρώιμης έναρξης (περιττή έκθεση σε γραμμές IV και επεμβατική διαδικασία με κίνδυνο μόλυνσης) έναντι καθυστερημένης έναρξης, που προκαλεί αποφυγή όγκου, μεταβολικών και ηλεκτρολυτικών επιπλοκών της οξείας νεφρικής βλάβης. Ο καθορισμός αυθαίρετου επιπέδου αζώτου ουρίας ή κρεατινίνης για την έναρξη της αιμοκάθαρσης δεν συνιστάται λόγω ατομικής μεταβλητότητας στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ουραιμίας και στη νεφρική λειτουργία. Παρά τη βέλτιστη διαχείριση της ΧΝΝ, οι ασθενείς χρειάζονται αιμοκάθαρση, ειδικά όταν ο eGFR τους πέσει κάτω από 20 ml/min/1,73 m² ή επιδεινώνεται γρήγορα σε ESRD εντός 12 μηνών (Murdeswar and Anjum, 2020).

Η αιμοκάθαρση περιλαμβάνει την απομάκρυνση των διαλυμένων ουσιών σε μια ημιπερατή μεμβράνη κάτω από τη βαθμίδα συγκέντρωσης με δύο μηχανισμούς. Συγκεκριμένα την διάχυτη κάθαρση λόγω τυχαίας μοριακής κίνησης, τα μικρά μόρια έχουν υψηλότερο ρυθμό μεταφοράς διάχυσης μέσω της μεμβράνης και ένα συναγωγικό

διάκενο που συμβαίνει όταν η οσμωτική δύναμη του νερού ωθεί διαλυμένες ουσίες μαζί με αυτό μέσω της μεμβράνης. Το προϊόν διαπίδυσης αποτελείται από πολύ καθαρό νερό με νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο, ασβέστιο, διττανθρακικό, χλωρίδιο και δεξτρόζη. Δεν διαθέτει απόβλητα χαμηλού μοριακού βάρους που υπάρχουν στο ουραιμικό αίμα. Όταν μια ημιδιαπερατή μεμβράνη διαχωρίζει το ουραιμικό αίμα και το προϊόν διαπίδυσης, ο ρυθμός ροής των διαλυμένων ουσιών από το αίμα στο προϊόν διαπίδυσης υπερβαίνει την αντίστροφη ροή από το προϊόν διαπίδυσης στο αίμα. Τελικά, οι συγκεντρώσεις των διαπερατών αποβλήτων στο προϊόν διάλυσης και στο αίμα γίνονται ίσες χωρίς περαιτέρω καθαρή απομάκρυνση των αποβλήτων διαπίδυση (Murdeshwar and Anjum, 2020).

1.2 Το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης

Το μηχάνημα αιμοκάθαρσης αντλεί το προϊόν αιμοκάθαρσης καθώς και το αίμα του ασθενούς μέσω συσκευής αιμοκάθαρσης. Το αίμα και το προϊόν διαπίδυσης διαχωρίζονται το ένα από το άλλο με μια ημιπερατή μεμβράνη που επιτρέπει τη μεταφορά διαλυμένης ουσίας και νερού όπως διέπεται από τους νόμους της φυσικής. Στην πράξη, ωστόσο, αυτή η διαδικασία είναι κάπως πιο περίπλοκη. Το λειτουργικό σύστημα του μηχανήματος αντιπροσωπεύει μια σύνθετη σειρά ανιχνευτών, ελεγκτών, οθονών και συσκευών ασφαλείας για να διασφαλιστεί η ασφαλής λειτουργία. Αυτό το ενσωματωμένο σύστημα επιτρέπει στον χειριστή τη δυνατότητα να ελέγχει το αίμα και τα κυκλώματα του διηθήματος, καθώς και να παρακολουθεί σημαντικές μεταβλητές όπως ο ρυθμός υπερδιήθησης (UF), η επάρκεια, η σύνθεση του διηθήματος και οι πιέσεις του κυκλώματος. Αν και τέτοιες εξελίξεις κάνουν τη διαχείριση του ασθενούς κάπως πιο εύκολη για τον νεφρολόγο, δεν αλλάζουν τη βασική αρχή της φροντίδας του ασθενούς, πρώτα να μην κάνουν κακό.

Από πρακτικής άποψης, είναι συχνά χρήσιμο να χωρίσουμε τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης σε δύο κύρια μέρη, δηλαδή στο κύκλωμα αίματος και στο κύκλωμα του διηθήματος. Τα πρότυπα για τον εξοπλισμό μηχανημάτων αιμοκάθαρσης στις Ηνωμένες Πολιτείες ορίζονται από την AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation). Το κύκλωμα αίματος αποτελείται από το μόνιτορ πίεσης, την σωλήνωση του αίματος, την αντλία αίματος, αντλία ηπαρίνης, ανιχνευτή διαρροής αέρα και σφιγκτήρες (Misra, 2005).

Ένας παρατηρητής αρτηριακής πίεσης (προαντλία) παρακολουθεί την πίεση μεταξύ της πρόσβασης αίματος και της αντλίας αίματος. Η πίεση είναι αρνητική μεταξύ της

πρόσβασης και της αντλίας αίματος αλλά επιτυγχάνει υψηλό θετικό εύρος μετά την αντλία αίματος. Το σήμα του μετατροπέα πίεσης ενισχύεται και μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα. Οι συναγερμοί μπορεί να υποδεικνύουν αποσύνδεση του ασθενούς, διαχωρισμό της σωλήνωσης αίματος ή απόφραξη/στρέψη στο κύκλωμα αίματος. Η κανονική ένδειξη πίεσης σε αυτό το τμήμα του κυκλώματος αίματος είναι αρνητική (υποατμοσφαιρική). Η αρνητική πίεση καθιστά αυτό το τμήμα επιρρεπές στην είσοδο αέρα στην κυκλοφορία του αίματος. Οι μεγαλύτερες βελόνες με μικρότερες οπές αυξάνουν τις ενδείξεις αρνητικής πίεσης σε αυτό το τμήμα. Ομοίως, η αύξηση της αρνητικής πίεσης μπορεί να παρατηρηθεί όταν χρησιμοποιούνται μακρύτεροι καθετήρες με μικρότερη εσωτερική διάμετρο οπών, ειδικά με υψηλότερες ροές αίματος. Οι πιέσεις εκτός εύρους ενεργοποιούν το μηχάνημα για να σφίξει τη γραμμή αίματος και να ενεργοποιήσει τους κατάλληλους συναγερμούς (Misra, 2005).

Από την άλλη μεριά, η φλεβική πίεση μπορεί να συσσωρευτεί λόγω της αντίστασης στη φλεβική επιστροφή οπουδήποτε μεταξύ του θαλάμου φλεβικής σταγόνας και της φλεβικής βελόνας (μαζί με την πίεση πρόσβασης). Τα όργανα παρακολούθησης φλεβικής πίεσης συνήθως διαβάζουν θετικές πιέσεις. Πιέσεις εκτός εύρους πυροδοτούν τη σύσφιξη της γραμμής αίματος, τη διακοπή της αντλίας αίματος και την ενεργοποίηση των κατάλληλων συναγερμών, με το κλείσιμο της φλεβικής επιστροφής (Misra, 2005).

Ο σωλήνας αίματος είναι κατασκευασμένος από βιοσυμβατό και μη τοξικό υλικό. Η σωλήνωση αίματος στο τμήμα της αντλίας επεξεργάζεται με σιλικόνη για να ελαχιστοποιηθεί η πήξη του αίματος. Λόγω του υψηλού κόστους του, η χρήση σωλήνων αίματος επεξεργασμένου με σιλικόνη σε συστήματα μιας χρήσης είναι ασυνήθιστη. Η έκπλυση φθαλικού δι-(2-αιθυλεξυλ) φθαλικού εστέρα (DEHP) από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), συστατικό της σωλήνωσης του αίματος, μπορεί να συμβεί στην κυκλοφορία του αίματος και να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη (Misra, 2005).

Το αίμα αντλείται στο κύκλωμα με περισταλτική δράση με ρυθμό 200 έως 600 mL/min. Η αντλία έχει συνήθως δύο κυλίνδρους (η περιστροφή του κυλίνδρου συμπιέζει τη σωλήνωση, ωθώντας έτσι το αίμα κατά μήκος του σωλήνα), που λειτουργούν σε κινητήρα χαμηλής τάσης (λιγότερος ηλεκτρικός κίνδυνος). Η αντλία αίματος είναι φορτωμένη με ελατήριο για να αποτραπεί η υπο/υπεραπόφραξη της σωλήνωσης αίματος (το τμήμα αντλίας της σωλήνωσης αποτελείται από παχύτερο και πιο ελαστικό υλικό). Η αντλία προσαρμόζεται σε σωλήνες διαφορετικού μεγέθους εάν ενδείκνυται κλινικά και μπορεί να λειτουργήσει χειροκίνητα σε περίπτωση απώλειας ισχύος.

Η αντλία ηπαρίνης είναι συνήθως αντλία σύριγγας, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυλινδρική αντλία. Η ηπαρίνη εγχέεται προς τα κάτω στο τμήμα θετικής πίεσης του κυκλώματος αίματος (αντλία μετά την κυκλοφορία του αίματος, συσκευή προδιάλυσης) (Misra, 2005).

Ο ανιχνευτής διαρροής αέρα είναι ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά μιας μηχανής αιμοκάθαρσης. Τοποθετείται περιφερικά στη γραμμή του φλεβικού αίματος και παρακολουθεί και προλαμβάνει την εμβολή αέρα (η συχνότητα εμφάνισης μείζονος εμβολής αέρα είναι περίπου σε 1:2000 θεραπείες). Ο συνήθης όγκος αέρα που απαιτείται για να προκληθεί αυτή η επιπλοκή είναι 60 έως 125 mL (1 mL/kg/min, μπορεί να ποικίλλει), ειδικά εάν εγχέεται γρήγορα. ο αέρας παρουσιάζει φυσαλίδες.

Οι σφιγκτήρες σωληνώσεων αίματος θα πρέπει να αντέχουν πιέσεις έως και 800 mmHg. Θα πρέπει να κλείνουν αυτόματα σε περίπτωση διακοπής του κυκλώματος ή απώλειας ηλεκτρικής ενέργειας.

Τα σύγχρονα μηχανήματα χρησιμοποιούν συστήματα μονής διέλευσης που απορρίπτουν το χρησιμοποιημένο προϊόν αιμοκάθαρσης μόλις κυκλοφορήσει μέσω της συσκευής αιμοκάθαρσης. Η παροχή ασφαλούς διύλισης περιλαμβάνει προσεκτική ρύθμιση της θερμοκρασίας, της συγκέντρωσης, της ροής, της πίεσης, καθώς και της σωστής απολύμανσης και καθαρισμού. Οι διεργασίες αυτού του κυκλώματος περιέχουν θέρμανση, απαέρωση, παρακολούθηση UF και απολύμανση (Misra, 2005).

Η ανάμειξη (αναλογία) του προϊόντος διάλυσης και των διττανθρακικών με καθαρό νερό μπορεί να γίνει με μεμονωμένα μηχανήματα ή κεντρικά. Στην τελευταία περίπτωση, το προαναμεμιγμένο προϊόν διαπίδυσης στη συνέχεια παραδίδεται σε μεμονωμένες μηχανές αιμοκάθαρσης.

Στα περισσότερα μηχανήματα, η θέρμανση αυξάνει τη θερμοκρασία του εισερχόμενου νερού (όχι του προϊόντος διαπίδυσης) στη θερμοκρασία του σώματος και απαερώνει το κρύο νερό. Βελτιώνει επίσης την ανάμειξη με το συμπύκνωμα του διαλύματος διάλυσης. Τα θερμαντικά στοιχεία του πρέπει να είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο χάλυβα (όχι χαλκό ή αλουμίνιο). Τα εσωτερικά χειριστήρια (προκαθορισμένα) θα πρέπει να περιορίζουν το εύρος θερμοκρασίας στους 33 έως 39°C. Αυτή η λειτουργία παρακολουθείται από την οθόνη ελέγχου θερμοκρασίας του διηθήματος στο κύκλωμα του διηθήματος (Misra, 2005).

Η αναλογία του διαλύματος διαπίδυσης διασφαλίζει τη σωστή ανάμειξη του θερμαινόμενου και επεξεργασμένου νερού με ένα ή περισσότερα ρεύματα συμπυκνώματος διαλύματος διαπίδυσης για να παρασκευαστεί ένα προϊόν διάλυσης σωστής αναλογίας, θερμοκρασίας και αγωγιμότητας εντός συγκεκριμένων φυσιολογικών ορίων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω αναλογικών αντλιών και συμπυκνωμάτων (Misra, 2005).

Οι συσκευές αιμοκάθαρσης περιέχουν επίσης οθόνη μέτρησης του pH, όργανο παρακολούθησης θερμοκρασίας και αγωγιμότητας. Το όργανο παρακολούθησης θερμοκρασίας είναι ένας αισθητήρας θερμότητας που παρακολουθεί τη θερμοκρασία του διηθήματος κοντά στη συσκευή αιμοκάθαρσης. Θα πρέπει να έχει ένα σύντομο βρόχο ανάδρασης στο θερμαντικό στοιχείο για να επιτρέπει γρήγορη ρύθμιση της θερμοκρασίας. Οι οθόνες αγωγιμότητας πρέπει να είναι κατασκευασμένες από υψηλής ποιότητας ανθεκτικό στη διάβρωση υλικό. Τα ιοντικά συστατικά του προϊόντος διάλυσης καθορίζουν την αγωγιμότητά του. Η παρακολούθηση της αγωγιμότητας διασφαλίζει τη σωστή αναλογία νερού και συμπυκνώματος του προϊόντος διάλυσης. Ο αισθητήρας αγωγιμότητας αποτελείται από δύο μεταλλικά ηλεκτρόδια που απέχουν ακριβώς 1 cm μεταξύ τους και προεξέχουν μέσα στο νερό. Μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων εφαρμόζεται σταθερή τάση. Ένα ηλεκτρικό ρεύμα ρέει μέσω του νερού λόγω αυτής της τάσης και είναι ανάλογο με τη συγκέντρωση των διαλυμένων ιόντων στο νερό. (Misra, 2005). Ένα μηχάνημα αιμοκάθαρσης φαίνεται και στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Μηχάνημα αιμοκάθαρσης 6008 από την Fresenius Medical Care.

2. Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ

2.1 Από την αρχαιότητα έως το 1800

Η ιδέα ότι η νεφρική ανεπάρκεια μπορούσε να αντιμετωπιστεί με αιμοκάθαρση ακολούθησε μια μακρά διαδικασία ανακαλύψεων σε δυο πεδία. Πρώτον, ήταν απαραίτητο να καθοριστεί ότι τα νεφρά παράγουν ούρα που περιέχουν τοξικές ουσίες, οι οποίες συσσωρεύονται στο σώμα εάν αποτύχουν. Δεύτερον, ήταν απαραίτητο να ανακαλυφθεί η διαδικασία της διάχυσης και της αιμοκάθαρσης, με την οποία θα μπορούσαν να αφαιρεθούν αυτές οι ουσίες (Twardowski, 2008).

Ο Ερασίστρατος του Κέως (περίπου 304–250 π.Χ.) ήταν πιθανώς αυτός που θεώρησε τα νεφρά ως πηγή ούρων. Ο Κλαύδιος Γαληνός (περίπου 129–217), πολυγραφότατος συγγραφέας, προσωπικός γιατρός του αυτοκράτορα Μάρκου Αυρήλιου, στο βιβλίο του για τις λειτουργίες των μελών του σώματος, δήλωσε ξεκάθαρα ότι τα ούρα εκκρίνονται από το αίμα από τα νεφρά και περνούν μέσω των ουρητηρών στην ουροδόχο κύστη, από την οποία αποβάλλεται κατά διαστήματα. Ο Γαληνός ανέφερε ότι το αίμα περιέχει ένα αραιό υδαρές υγρό, το οποίο είναι φορέας στα θρεπτικά συστατικά. Όταν αυτό το υγρό τελειώσει τη δουλειά του δεν πρέπει να συγκρατηθεί στο σώμα, γιατί θα γινόταν βάρος (Twardowski, 2008).

Περίπου πριν από 2500 χρόνια, ο Ιπποκράτης ανέφερε ότι το νερό που καταναλώνουν οι άνθρωποι μπορεί να οδηγεί σε προβλήματα όπως λιθιάσεις, φλεγμονές των νεφρών, δυσκολίες στην ούρηση και πόνο στη μέση. Με αυτήν τη δήλωση, ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που αποσυνδέθηκε αυτά τα συμπτώματα από θεϊκές παρεμβάσεις και άλλες μεταφυσικές αιτίες. Ωστόσο, ο πατέρας της σύγχρονης Νεφρολογίας θεωρείται ο Άγγλος γιατρός Richard Bright, ο οποίος το 1827 περιέγραψε τη νόσο που την ονόμασε με το όνομά του (νόσος του Bright). Αυτή η νόσος περιλάμβανε οίδημα, υψηλή αρτηριακή πίεση, μείωση της ποσότητας της ούρησης, ναυτία, εμέτους και δύσπνοια, και είχε συνήθως θανατηφόρη εξέλιξη. Στην ουσία, ο Richard Bright ήταν ο πρώτος που περιέγραψε αυτήν την κατάσταση, την οποία σήμερα αναγνωρίζουμε ως χρόνια νεφρική νόσο.

Ο Antoine Francois, (1763–1809), γιατρός και οπαδός του Lavoisier, και ο Louis Nicolas Vauquelin (1763–1829), φαρμακοποιός και χημικός, προσδιόρισαν για πρώτη φορά την ουρία, μια ουσία που περιείχε μεγάλη ποσότητα αζώτου. Υπέθεσαν ότι ήταν

πιθανό ότι η ουρία είναι ικανή να προκαλέσει ασθένειες. Αυτή ήταν η πρώτη πρόταση ότι η ουρία θα μπορούσε να είναι τοξίνη. Λίγο αργότερα, ο Vauquelin, αμφισβήτησε τη σημασία της ουρίας ως τοξίνης στη νεφρική ανεπάρκεια, επειδή η έγχυση ουρίας στο αίμα των ζώων προκάλεσε διούρηση αλλά όχι τοξικότητα. Ωστόσο, περισσότερες πληροφορίες έγιναν διαθέσιμες λίγο αργότερα ότι, σε νεφρική ανεπάρκεια, οι λειτουργίες του εγκεφάλου καταστρέφονται από την κατακράτηση ουρίας και άλλων ουσιών στο αίμα. Στα μέσα του 19ου αιώνα, η ιδέα ότι η ουραιμική κατάσταση προκαλείται από την κατακράτηση ουσιών που φυσιολογικά απεκκρίνονται από τα νεφρά, ιδιαίτερα της ουρίας, ήταν καλά καθιερωμένη (Twardowski, 2008).

Ο προσδιορισμός των ουσιών που θεωρούνται «τοξικές» για το σώμα παρουσία νεφρικής νόσου έγινε τον 18ο αιώνα με εφαρμογή σε ούρα σε ζωικές και ανθρώπινες μεθόδους χημικής ανάλυσης που αναπτύχθηκαν πρόσφατα εκείνη την εποχή. Αυτά επέτρεψαν την αναγνώριση αζωτούχων ουσιών στα ούρα και το αίμα και την παρατήρηση αύξησης της συγκέντρωσης αυτών των ουσιών στο αίμα στο ζώο που υποβλήθηκε σε δινεφρεκτομή και στη συνέχεια στον άνδρα που έπασχε από νεφρική ανεπάρκεια. Οι όροι «ουραιμία» και «ουραιμική δηλητηρίαση» έχουν γίνει έτσι συνώνυμοι με τη νεφρική ανεπάρκεια. Στη συνέχεια, η πρόοδος της γνώσης έδειξε την πολλαπλότητα των συστατικών που παραμένουν ατελώς γνωστά στην προέλευση των διαφόρων κλινικών, βιολογικών, ανοσολογικών και άλλων εκδηλώσεων της ουραιμικής τοξικότητας (Jakobs, 2009).

Οι απαρχές της ιδέας της αιμοκάθαρσης προέκυψαν από τις πρώιμες έρευνες για τη μεταφορά νερού και διαλυμένων ουσιών μέσω αδρανών και ζωντανών κυτταρικών μεμβρανών, η ύπαρξη των οποίων εκτιμήθηκε για πρώτη φορά τον 17ο αιώνα και περιγράφηκε πλήρως στις αρχές του 19ου αιώνα. Ίσως ο πρώτος ερευνητής που μελέτησε αυτά τα φαινόμενα ήταν ο Γάλλος φυσικός, Jean-Antoine Nollet (1700–1770), ο οποίος ήταν επίσης ηγούμενος ενός μοναστηριού. Αν και το κύριο ενδιαφέρον του ήταν για τον ηλεκτρισμό, το 1748, πραγματοποίησε το κλασικό πείραμα αφήνοντας το νερό από ένα διάλυμα ζάχαρης στο νερό να περάσει μέσα από χαρτί στην άκρη ενός σωλήνα, δείχνοντας ότι το νερό περνούσε πιο εύκολα από το φράγμα από το ζάχαρη (και σε άλλα πειράματα, ότι το νερό θα περνούσε από την κύστη του χοίρου και όχι το αλκοόλ) (Cameron, 2012).

Η αρχική εργασία που θα οδηγούσε σε διαδικασίες εξωνεφρικού καθαρισμού αφορούσε «μεταφορές νερού» μέσω κυττάρων ή ημιπερατών ζωικών μεμβρανών. Ο René' Dutrochet (1776–1847) όρισε έτσι το φαινόμενο της «όσμωσης» ως τη μεταφορά νερού μέσω των

ζωικών μεμβρανών ανάλογα με τις διαφορές στη συγκέντρωση των διαλυμένων ουσιών που υπάρχουν και στις δύο πλευρές της μεμβράνης (Jakobs, 2009).

2.2 Thomas Graham. Ο πατέρας της αιμοκάθαρσης (Περίοδος 1800-1900)

Το επόμενο θεμελιώδες βήμα έγινε στη διάκριση που καθιερώθηκε το 1861 από τον Thomas Graham (1805–1869) μεταξύ ουσιών που ονομάζονται κρυσταλλοειδή (σάκχαρα) και κολλοειδή ανάλογα με την ικανότητά τους να διέρχονται ή να συγκρατούνται από ημιπερατές μεμβράνες. Ο Graham εισήγαγε τον όρο «διάλυση» για να περιγράψει τον διαχωρισμό κρυσταλλοειδών και κολλοειδών σε μια ημιπερατή μεμβράνη με μια διαδικασία διάχυσης (Graham, 1861). Εφάρμοσε αυτή τη διαδικασία στα ούρα και έτσι έδειξε ότι η ουρία ήταν ουσία που μπορεί να διαλυθεί. Σχεδόν μισός αιώνας θα περνούσε τότε μέχρι να γίνει αποτελεσματική η εφαρμογή της αρχής της αιμοκάθαρσης για τη θεραπεία της ουραιμίας, πρώτα στα ζώα και μετά στον άνθρωπο.

Οι πρώτες εργασίες του Graham για την όσμωση και τη διάχυση, οι οποίες δημοσιεύτηκαν στο *Philosophical Transactions of the Royal Society*, ξεκίνησαν με μια μελέτη δύο μερών για την Κίνηση των Αερίων που δημοσιεύθηκε το 1846 και το 1849 και τη διάλεξη του Bakerian το 1851. Σε αυτές τις εργασίες, ανέπτυξε τις ιδέες της προηγούμενης δουλειάς του στη δεκαετία του 1830 και περιέγραψε τη μέθοδο διαχωρισμού των αερίων που χρησιμοποιήθηκε για τον καθαρισμό των ισοτόπων ουρανίου κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου και εκπληκτικά εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σήμερα. Ωστόσο, η πιο σημαντική εργασία για όσους ασχολούνται με τη νεφρολογία και την αιμοκάθαρση ήταν η Bakerian Lecture του 1851. Σε αυτό το άρθρο, επέκτεινε τις μελέτες για την όσμωση από τον Dutrochet που αναφέρθηκαν παραπάνω, χρησιμοποιώντας ημιπερατές μεμβράνες. Χρησιμοποίησε ένα απλό βάζο του οποίου το στόμιο καλυπτόταν από διάτρητη μεταλλική πλάκα για να στηρίζει όποια μεμβράνη ήταν υπό μελέτη, με έναν γυάλινο σωλήνα να προεξέχει από την κορυφή. Αυτή η συσκευή στη συνέχεια γεμίστηκε με το προς μελέτη διάλυμα και το σύνολο βυθίστηκε σε νερό για να μετρηθεί η ωσμωτική πίεση σε εκατοστά νερού. Απέρριψε την ιδέα του Dutrochet ότι το τριχοειδές του σωλήνα στον οποίο μετρήθηκε ήταν τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνο για τα ευρήματα, αλλά συμφώνησε με τον Dutrochet ότι αυτή η διαδικασία πρέπει να είναι σημαντική για τα ζωικά κύτταρα (Cameron, 2012).

Η παρατήρηση σημαντικής παράτασης του χρόνου αιμορραγίας σε άτομα που είχαν πέσει θύματα τσιμπήματος βδέλλας οδήγησε τον φαρμακολόγο John Haycraft να πραγματοποιήσει το 1884 την εξαγωγή από τα κεφάλια βδέλλας μιας ένωσης που ονομάζεται ιρουδίνη της οποίας οι ιδιότητες χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στις αρχές του 20ου αιώνα ως μέρος της θεραπείας της τοξαιμίας εγκυμοσύνης. Οι ιδιότητες του κολλοδίου ως μεμβράνης διαπίδυσης και της ιρουδίνης άνοιξαν το δρόμο σε προσπάθειες αιμοκάθαρσης *in vivo*. Ο Abel πραγματοποίησε έτσι στη Βαλτιμόρη, το 1912, για πρώτη φορά *in vivo* αιμοκάθαρση σε σκύλους χρησιμοποιώντας μια συσκευή που ονομάζεται «τεχνητός νεφρός». Ο πρωταρχικός στόχος του Abel ήταν η εξωσωματική εξάλειψη τοξικών ουσιών εξωγενούς προέλευσης (σαλικυλικά, ιωδιούχα προϊόντα) ή ο εντοπισμός και ο καθαρισμός αμινοξέων ή άλλων ενώσεων αζώτου στο προϊόν διάλυσης (Abel, 1990; Jakobs, 2009).

2.3 Ο τεχνητός νεφρός του Abel.

Ο John Jacob Abel γεννήθηκε σε μια φάρμα έξω από το Cleveland τρία χρόνια αφότου ο πατέρας του είχε μεταναστεύσει από τη Γερμανία. Μετά την απόκτηση του πτυχίου του στη χημεία από το Πανεπιστήμιο του Michigan το 1883 και περνώντας ένα μεταπτυχιακό έτος στο Johns Hopkins το 1884, υποβλήθηκε σε μια σχετικά παρατεταμένη, ευρεία και θεμελιώδη εκπαίδευση στην Ευρώπη με τους περισσότερους από τους γίγαντες της ιατρικής στα μεγάλα πανεπιστήμια της περιόδου. Εκπαίδευσε μεγάλο αριθμό Αμερικανών φαρμακολόγων της πρώτης γενιάς και το 1908 ίδρυσε την Αμερικανική Εταιρεία Φαρμακολογίας και Πειραματικής Θεραπευτικής (ASPET), της οποίας έγινε ο πρώτος πρόεδρος, και το *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, το οποίο επιμελήθηκε μέχρι τη συνταξιοδότησή του το 1932. Σε αυτό το περιοδικό ανέφερε τις μελέτες του για την αιμοκάθαρση το 1914 (Eknoyan, 2009).

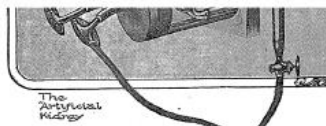
Η αιμοκάθαρση, η οποία τώρα παρέχει σωτήρια θεραπεία σε εκατομμύρια άτομα, ξεκίνησε ως μια διερευνητική προσπάθεια διατήρησης της ζωής επιλεγμένων ασθενών τη δεκαετία του 1950. Αυτό ήταν ένας αιώνας μετά τη διατύπωση της έννοιας και τον καθορισμό των νόμων που διέπουν την αιμοκάθαρση. Το πρώτο βήμα όμως στη μετάφραση των εργαστηριακών αρχών της αιμοκάθαρσης σε ζωντανά ζώα ήταν η συσκευή «ζωντανής διάχυσης» που αναπτύχθηκε από τον John Jacob Abel.

Τα πρώτα πειράματα «ζωντανής διάχυσης», χρησιμοποιώντας δύο σωλήνες κολλοδίου για την αιμοκάθαρση σε κουνέλια, ξεκίνησαν τον Νοέμβριο του 1912. Στα μέσα του 1913, η συσκευή είχε οκτώ στήλες κολλοδίου και οι μελέτες τώρα γίνονταν σε σκύλους. Ο Abel και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν μεμβράνες κατασκευασμένες από κολλόδιο, που είναι ένα προϊόν που προέρχεται από την επεξεργασία της κυτταρίνης. Επιπλέον, για να εξασφαλίσουν την αντιπηκτική ιδιότητα, χρησιμοποίησαν ιρουδίνη, ένα φυσικό αντιπηκτικό που βρίσκεται στο σάλιο της βδέλλας.

Τότε ήταν που ο Abel πήρε το σόου του στο δρόμο, επιδεικνύοντας *in vivo* αιμοκάθαρση στο Λονδίνο (Διεθνές Συνέδριο Ιατρικής), στο Γκρόνινγκεν (Διεθνές Συνέδριο Φυσιολογίας) και στη Φιλαδέλφεια (Ομοσπονδία Αμερικανικών Εταιρειών Πειραματικής Ιατρικής). Ως εκ τούτου, από τη στιγμή που δημοσιεύτηκε το άρθρο των New York Times στις 18 Ιανουαρίου 1914, η δουλειά του είχε ήδη αναφερθεί ευρέως σε αρκετές ευρωπαϊκές και αμερικανικές εφημερίδες και ιατρικά περιοδικά, συμπεριλαμβανομένου του Lancet (Cameron et al, 2002).

Σε μια από αυτές τις αναφορές ειδήσεων χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά ο όρος «τεχνητός νεφρός». Το τεύχος της 11ης Αυγούστου 1913 των Times του Λονδίνου στην έκθεσή του για τη διαδήλωση στο University College αναφέρει, «Ο καθηγητής Abel έχει κατασκευάσει αυτό που είναι πρακτικά ένας τεχνητός νεφρός που μπορεί τελικά να υιοθετηθεί για τη θεραπεία ασθενειών» (Cameron et al, 2002). Ο όρος «τεχνητός νεφρός» υιοθετήθηκε στη συνέχεια από τον Abel και άλλους, και χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια σε δηλώσεις που υποθέτουν ότι η συσκευή θα ήταν ένα πολύτιμο εργαλείο για την απομάκρυνση τοξικών ουσιών που βλάπτουν τον οργανισμό, προκειμένου να ανακουφιστούν τα νεφρά από τη λειτουργία τους σε μια κρίση. Η πρώτη ιατρική έκθεση, ένα σύντομο άρθρο τριών σελίδων, δημοσιεύτηκε το 1913 και οι πλήρεις μελέτες, σε δύο λεπτομερή άρθρα, δημοσιεύτηκαν το 1914 στο Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (Εικόνα 2) (Eknayan, 2009).

MACHINE PURIFIES BLOOD AND RESTORES IT TO THE BODY



The Artificial Kidney

By Van Buren Thorne, M. D.
THE ARTIFICIAL KIDNEY, Dr. John J. Abel, Dr. Leonard G. Hartman, and Dr. H. B. Turner, working in the physiological laboratory of Johns Hopkins University, in Baltimore, have elaborated an ingenious theory by which they have succeeded in taking all the blood out of the body of a living animal, "cleaning" it, and restoring it to the body without danger to the animal's life.

The word "cleaning" in this connection means that they are able to remove the undesirable constituents of the blood while it is outside the body. The wonderful apparatus which they have devised is so similar to the action of the kidney that they usually refer to it as the "artificial kidney."

The process of the stimulation of undesirable constituents in the blood is called by the investigators "viscidification." The first demonstration before a body of physicians was made in Baltimore about fourteen months ago. The method was described in May last, before the Association of American Physicians in Washington, and last summer demonstration were given in London and in Philadelphia. More recently, it was brought to the attention of physicians in Philadelphia, with the correct name of the Journal of Pharmacology and Therapeutics. The following is a condensed account of the laboratory report.

Of course, the impression is not limited to be conveyed that the blood is all out of the body at one time, or that something is not supplied to the body to take the place of that which is temporarily absent. In order to make this point clear it is necessary to give a description of the apparatus and the manner in which it is employed. This will be done in the diagram opposite way; and it will be seen that, despite the complicated apparatus used, the theory upon which the employment is based is as plain as physiological propositions in general will be thought of.

Tapping the Arteries.

Although prior to the time of Harvey—yet on very long ago, as time is measured—one was aware that the blood circulated throughout the body, every scholar knew, nevertheless, that the heart pumps out blood through the arterial system to the most distant parts of the body, that it next passes through minute venous capillaries, and finally returns to the heart again through the venous system. In other words, it leaves the heart through the arteries and returns through the veins. These Johns Hopkins physicians conceived the idea of tapping the blood in two out, and returning it to a large vein when they had finished with it.

There were many difficulties to be

ply add the same proportion of that substance to the same fluid as is contained in the blood itself. There is then a complete balance both within and without the system of tubes, so far as that substance is concerned, and, therefore, it will not pass through the walls of the tubes in either direction. The writers say:

Wonderful Apparatus Devised by Johns Hopkins Physicians Is Called the "Artificial Kidney," Because It Removes the Undesirable Constituents of the Blood as That Organ Does.

As the investigators themselves say, the most fatal way of curing the water, but this blood very quickly to water (distillation) of the red corpuscles. If the apparatus were to have to prevent any substance in the blood from "dialyzing out" they dis-

The apparatus constitutes what has been called an artificial kidney in the sense that it allows the urine of the filtrate constituents of the blood, but it differs from the natural kidney in that it makes no distinction between those constituents, the ones of their elimination being promou-

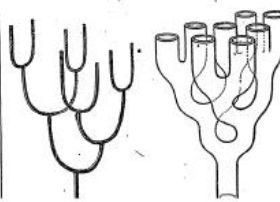
in the experiment to turn on itself after the manner of a U-tube, so that inflow and outflow tubes were at the same end and close together. This is the arrangement that is now carried out in practice, the result being that in present experiments the two

purities 10.1 per cent. of the total amount given. As the manipulation involved in the apparatus itself is not too difficult, the authors assume that the actual output of metabolites in the apparatus is somewhat higher than that stated.

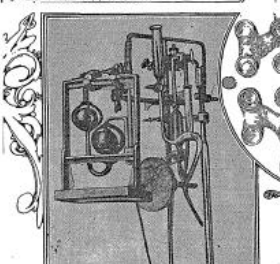
Another interesting fact revealed in the experiments with metacetic acid is that the blood is entirely free from the drug while the apparatus is dialyzing it out of the blood. A comparison of the rate of elimination of metacetic acid by the apparatus with the rate of elimination by the kidneys of an animal that is not depressed by anaesthetic, or operative, procedure, showed that the animal actually eliminated in the animal hour in six hours 1.6 per cent. less than was removed by the dialysis in seven hours. The writers add:

These data show that the apparatus can already compare with the kidneys in favorable terms, at least, in the early hours of dialysis.

Here are the details of one experi-



Diagrammatic Representation of the Working of 8-fold Distribution Tube of Dr. Thorne's Apparatus



Interior View of Artificial Kidney, Containing 8-fold Tubes. Most, as recorded by the physician, indicating the amount of metacetic acid removed from the body.

Εικόνα 2. Άρθρο στην ενότητα του περιοδικού των New York Times της 18ης Ιανουαρίου 1914 που αναφέρει την συσκευή του John Jacob Abel που ονομάζεται «τεχνητός νεφρός».

(Eknayan, 2009).

Ο Abel δεν ήταν κλινικός γιατρός και από την αρχή σχεδίασε και σκόπευε να χρησιμοποιήσει τη συσκευή του για την απομόνωση χημικών ουσιών από το κυκλοφορούν αίμα. Χρησιμοποιώντας τις ιδέες και τις μεθόδους του, οι κλινικοί γιατροί που δοκίμασαν αιμοκάθαρση μετά από αυτόν αντιμετώπισαν προβλήματα και αναγκάστηκαν να εγκαταλείψουν τις πρωτοβουλίες τους. Ο Necheles, αργότερα κατέληξε να τη χρησιμοποιεί για να εξάγει δραστικές ουσίες από το αίμα των ζώων.

2.4 Η πρώτη δοκιμή σε άνθρωπο και η περίοδος 1920-1930

Ο George Haas ξεκίνησε τα πειράματά του το 1914 λίγο μετά την ένταξή του στην Ιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου του Giessen. Μέχρι το 1923 ο ίδιος ο Haas δεν ανέφερε ποτέ τα πρώτα του πειράματα. Οι εξωτερικές συνθήκες και η έλλειψη υλικών (ιρουδίνη) εμπόδισαν τον Haas να συνεχίσει το έργο του για την αιμοκάθαρση. Επίσης, οι πρώτες δοκιμές είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα καθώς τα πειραματόζωα, κυρίως σκύλοι, πέθαναν μετά από λίγες ώρες. Τα παρασκευάσματα ιρουδίνης που είχε

χρησιμοποιήσει ο Haas αποδείχθηκαν τοξικά. Ενώ η τοξικότητα των σκευασμάτων ιρουδίνης εμπόδιζε την εφαρμογή της αιμοκάθαρσης στους ανθρώπους από νωρίς, ο πόλεμος με τις πολλές περιπτώσεις νεφρίτιδας έδωσε νέα έμπνευση για την ανάπτυξη τεχνικών αιμοκάθαρσης. Ο Haas πειραματίστηκε με σωλήνες καλαμιού, περιτόναιο μόσχου και χάρτινες μεμβράνες. Κανένα από αυτά δεν λειτούργησε ικανοποιητικά. Μόλις ο Pregl εισήγαγε τους σωλήνες κολλοδίου ήταν το πρώτο εμπόδιο που ξεπεράστηκε. Ο Haas άρχισε να πειραματίζεται με σωλήνες κολλοδίου που παρήγαγε ο ίδιος. Ωστόσο, το πρόβλημα τοξικότητας με τα παρασκευάσματα ιρουδίνης παρέμεινε. Ο Haas επανέλαβε τα πειράματα αιμοκάθαρσης το 1923. Είναι σημαντικό ότι το 1923 ήταν η χρονιά που ο Necheles δημοσίευσε το έργο του περιγράφοντας ένα υποτιθέμενο καθαρισμένο εκχύλισμα βδέλλας. Το άρθρο του Necheles περιέγραψε επίσης αμερικανικά πειράματα που επικεντρώθηκαν στην αιμοκάθαρση σε δοκιμές σε ζώα (Benedum, 2003)

Απογοητευμένος από τις μεμβράνες κολλοδίου, ο Heinrich Necheles χρησιμοποίησε περιτόναιο, το οποίο με μια πολύ ειδική μέθοδο προσαρτήθηκε σε κωνικούς σωλήνες. Αυτά πιέζονταν ανάμεσα σε 2 συρμάτινα πλέγματα και οι σωλήνες συνδέθηκαν σε σειρά για να δημιουργηθεί μία αποτελεσματική αιμοδιάλυση. Η αιμοκάθαρση σε σκύλους που είχαν υποβληθεί σε νεφρεκτομή αφαίρεσε σημαντική ποσότητα ουρίας (Twardowski, 2008).

Ήταν ο Abel της Βαλτιμόρης που ενημέρωσε τον Haas ότι η καθαρισμένη ιρουδίνη ήταν διαθέσιμη. Αφού έμαθε αυτή τη διαθεσιμότητα μέσω των αμερικανικών μελετών το 1924, ο Haas πραγματοποίησε την πρώτη του αιμοκάθαρση σε έναν ουραιμικό ασθενή στα τέλη του 1924. Αυτό το πείραμα διήρκεσε μόνο 15 λεπτά και ήταν χωρίς επιπλοκές. Ακολούθησε μια δεύτερη προσπάθεια αιμοκάθαρσης το 1925 και διήρκεσε ακόμη και 30 λεπτά. Τελικά, ακολούθησαν τέσσερα περαιτέρω πειράματα το 1926. Αν και μια τέτοια διαδικασία δεν πέτυχε να διασφαλίσει τη θεραπεία της σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας, είχε το θεμελιώδες πλεονέκτημα ότι απόδειξε για πρώτη φορά ότι ο καθαρισμός του αίματος με αιμοκάθαρση ήταν δυνατός στους ανθρώπους χωρίς να προκαλέσει βλάβη στον ασθενή. Μετά από αρκετά χρόνια πρόσθετης εργασίας, το 1928 ο Haas ανέλαβε νέες θεραπευτικές προσπάθειες σε τρεις ουραιμικούς ασθενείς με την ίδια τεχνική τμηματικής αιμοκάθαρσης σε διαδοχικές περιόδους 30 λεπτών κατά τη διάρκεια συνεδριών περίπου τεσσάρων ωρών, με καθοριστική πρόοδο τη χρήση ενός νέου αντιπηκτικού παράγοντα, της ηπαρίνης, πιο αποτελεσματικό και πολύ λιγότερο πιθανό να προκαλέσει τοξικά περιστατικά από την ιρουδίνη. (Benedum, 2003; Wizemann and Ritz, 2007).

Απογοητευμένος από την αναποτελεσματικότητα της τεχνικής του στην απόκτηση θεραπείας στους ουραιμικούς ασθενείς του και εκτεθειμένος σε αυστηρή κριτική από το γερμανικό ιατρικό κατεστημένο της εποχής ο Haas, ο εκκινητής της αιμοκάθαρσης σε ανθρώπους, σταμάτησε τις προσπάθειες του το 1928 (Jakobs, 2009).

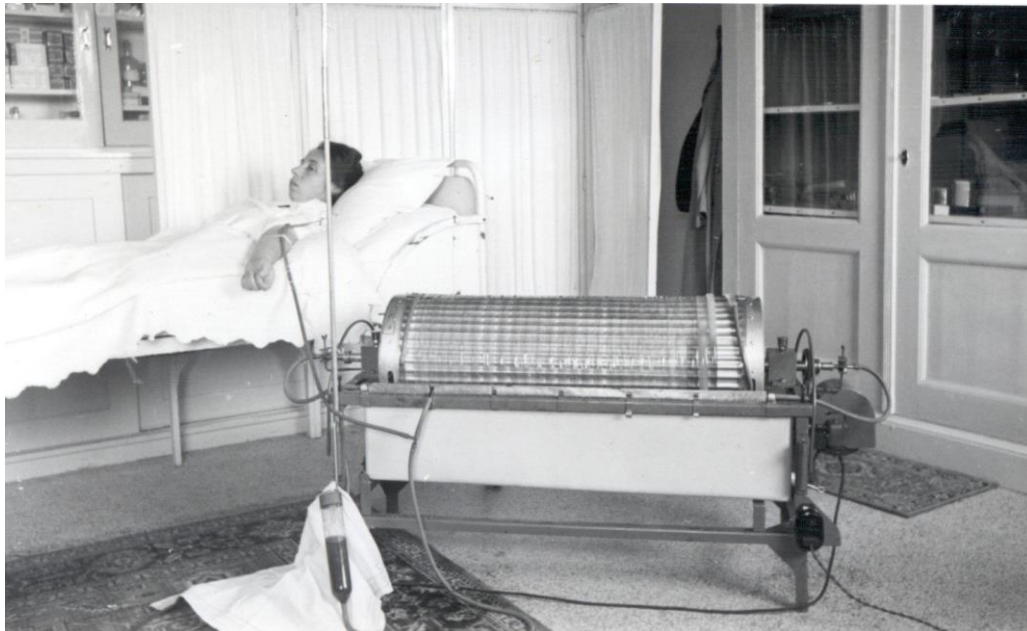
Το σελοφάν εφευρέθηκε από έναν Ελβετό χημικό, τον Jacques Edwin Brandenberger (1872–1954), το 1908. Λίγο αργότερα, βρέθηκαν πολλές χρήσεις για το σελοφάν, κυρίως στη βιομηχανία συσκευασίας. Στα μέσα της δεκαετίας του 1920, ο Erwin O. Freund ανακάλυψε αυτό το σελοφάν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τα έντερα των ζώων για λουκάνικα και ίδρυσε την Visking Company of Chicago. Μέσα σε λίγα χρόνια, αυτό το περίβλημα χρησιμοποιήθηκε σε εργαστηριακά πειράματα αιμοκάθαρσης και έδειξε εξαιρετικά χαρακτηριστικά διάχυσης. Η ηπαρίνη και το σελοφάν επέτρεψαν την περαιτέρω ανάπτυξη της αιμοκάθαρσης και την επιτυχή κλινική εφαρμογή της στη δεκαετία του 1940 (Twardowski, 2008).

Όμως, ακόμη και όταν τα τεχνικά προβλήματα άρχισαν να επιλύονται με τη διαθεσιμότητα ηπαρίνης και σελοφάν, τα πρωτοποριακά έργα των Willem Kolff (1911–2009), Nils Alwall (1904–1986) και Gordon Murray (1884–1976) τη δεκαετία του 1940 παρέμειναν πειραματικά για άλλες δύο δεκαετίες, χωρίς να επιτύχουν κλινική εφαρμογή μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1950 (Eknoyan, 2009).

2.5 Το περιστρεφόμενο τύμπανο του Willem Kolff

Στα χρόνια που προηγήθηκαν του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, ο Willem Kolff (1911–2009), ένας νεαρός γιατρός που εργαζόταν στο ιατρικό τμήμα του νοσοκομείου Groningen στην Ολλανδία, ένιωθε αυξανόμενη απογοήτευση με την αναποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μέσων που ήταν τότε διαθέσιμα για τη θεραπεία ασθενών που πάσχουν από οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Έτσι πήρε ως ερευνητικό του θέμα την ανάπτυξη μιας συσκευής που προοριζόταν να αντικαταστήσει προσωρινά τη λειτουργία των νεφρών. Ο Kolff είχε την τύχη να ενημερωθεί για τα «θαύματα του σελοφάν» από τον καθηγητή Βιοχημείας στο πανεπιστήμιό του. Έχοντας στη διάθεσή του σελοφάν και ηπαρίνη, το 1938 κατασκεύασε τα πρώτα σχέδια μιας συσκευής που θα οδηγούσε λίγα χρόνια αργότερα σε έναν «τεχνητό νεφρό» που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της ουραιμίας σε ανθρώπινες κλινικές (Jacobs, 2009).

Ο Kolff, με τη βοήθεια ενός τοπικού μηχανικού, κατασκεύασε έναν «τεχνητό νεφρό με περιστρεφόμενο τύμπανο». Αυτή η συσκευή περιελάμβανε ένα κύκλωμα αίματος κατασκευασμένο από σωλήνα σελοφάν μήκους 30 έως 40 μέτρων (που παρέχεται από τη βιομηχανία) τυλιγμένο με το χέρι γύρω από έναν άξονα που αποτελείται από ξύλινες ράγες ενωμένες μεταξύ τους. Το κύκλωμα οδηγήθηκε σε μια περιστροφική κίνηση που δημιουργήθηκε από μια αντλία διασφαλίζοντας έτσι την εξέλιξη του αίματος στο κύκλωμα και βυθίστηκε σε μια δεξαμενή που περιείχε 70 έως 100 λίτρα υγρού αιμοκάθαρσης (Kolff et al, 1944). Η πρόσβαση στα αρτηριακά και φλεβικά αγγεία επιτεύχθηκε με χειρουργική απογύμνωση, ενώ η αναστολή της πήξης εξασφαλίζεται με τη χρήση ενέσεων ηπαρίνης με γενικό τρόπο. Ο πρώτος τεχνητός νεφρός είχε ένα τύμπανο από αλουμίνιο. Οι μεταγενέστερες εκδόσεις είχαν τύμπανα κατασκευασμένα από ξύλινα πηχάκια καθώς το αλουμίνιο δεν μπορούσε πλέον να ληφθεί (Εικόνα 3) (Twardowski, 2008).



Εικόνα 3. Το περιστρεφόμενο τύμπανο του Kolff.

www.kidneycareuk.org

Από τους πρώτους 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυτόν τον εξοπλισμό από τον Kolff μεταξύ Μαρτίου 1943 και Ιουλίου 1944, υπήρχε μόνο ένας επιζών που έπασχε από νεφροπάθεια λόγω κατακρήμνισης ενώσεων σουλφοναμιδίου, η οποία, σύμφωνα με τον ίδιο τον Kolff, θα μπορούσε να επιλυθεί αυθόρμητα.

Στην πραγματικότητα, η πρώτη επιβίωση που αναμφισβήτητα αποδόθηκε στον τεχνητό νεφρό καταγράφηκε τον Σεπτέμβριο του 1945 σε μια 67χρονη γυναίκα η οποία έπασχε από νεφρική ανεπάρκεια. Η ασθενής ανέκτησε τη νεφρική της λειτουργία και πέθανε έξι χρόνια αργότερα από μια αιτία που δεν σχετίζεται με αυτό το επεισόδιο. Στα χρόνια αμέσως μετά τον πόλεμο, αρκετά νοσοκομεία και ερευνητικά κέντρα (ιδιαίτερα στο Παρίσι, το Λονδίνο και τη Βοστώνη) επωφελήθηκαν ή απέκτησαν «μηχανήματα Kolff» για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια (Jacobs, 2009).

Η υποδοχή που είχε από τη διεθνή ιατρική κοινότητα αυτή η επαναστατική θεραπευτική διαδικασία ήταν πολύ ανάμεικτη. Έντονη αντίθεση στη χρήση της αιμοκάθαρσης για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια εξέφρασαν εξέχουσες ιατρικές αρχές σε αρκετές χώρες, με κύριο επιχείρημα την υψηλή θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ο Kolff, απομονωμένος και κουρασμένος από την έντονη κριτική, μετανάστευσε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1950. Λόγω των παθιασμένων θέσεων που έλαβαν αρκετοί ιατρικοί ηγέτες της εποχής, η αιμοκάθαρση χρησιμοποιήθηκε ξανά μόλις το 1956–1957 στην Ολλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Από την άλλη, η τεχνική έτυχε ευνοϊκής υποδοχής στη Γαλλία από τις αρχές της δεκαετίας του 1950. Στον Καναδά και τις Ηνωμένες Πολιτείες, η αιμοκάθαρση προκάλεσε και πάλι έντονη κριτική και πολλές αντιθέσεις από ορισμένες ακαδημαϊκές αρχές με μεγάλη επιρροή, παρότι μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1950, ήταν διαθέσιμη για τη θεραπεία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια σε έναν αυξανόμενο αριθμό νοσοκομείων σε οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες (Jacobs, 2009).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες οι E. Muirhead, J. Vanatta και A. Grollman από το Dallas, δεν εντυπωσιάστηκαν με τα αναφερόμενα αποτελέσματα της θεραπείας με τον τεχνητό νεφρό. Όπως ανέφεραν "Τα δικά μας πειράματα έχουν δείξει ότι η εφαρμογή του τεχνητού νεφρού, όπως συνιστάται επί του παρόντος, μπορεί να προκαλέσει σοβαρά ελαττώματα, τα οποία μπορεί να μειώσουν τον χρόνο επιβίωσης του ουραιμικού ζώου ή του ασθενούς." Αξίζει να τονιστεί ότι μόλις 2 χρόνια αργότερα, ο Grollman και οι συνάδελφοί του από τη Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Τέξας, ανέφεραν τα αποτελέσματα μακροχρόνιας περιτοναϊκής κάθαρσης σε σκύλους που είχαν υποβληθεί σε νεφρεκτομή και κατάφεραν να τους κρατήσουν ζωντανός μεταξύ 30 και 69 ημερών μετά τη νεφρεκτομή (Twardowski, 2008).

Υπήρξε πιο ευνοϊκή αποδοχή του τεχνητού νεφρού από γιατρούς στη Νέα Υόρκη και τη Βοστώνη. Το νεφρό που δώρισε ο Kolff στο νοσοκομείο Mount Sinai στη Νέα Υόρκη έφτασε τον Μάρτιο του 1947 και χρησιμοποιήθηκε λίγο αργότερα. Έξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία μεταξύ Μαΐου 1947 και Απριλίου 1948. Δύο ασθενείς επέζησαν: ένας με οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω δηλητηρίασης από διχλωριούχο υδράργυρο και ο άλλος με δηλητηρίαση από τετραχλωράνθρακα (Fishman et al, 1949).

Η καλύτερη αποδοχή του τεχνητού νεφρού έγινε στη Βοστώνη χάρη στην ευνοϊκή στάση προς την αιμοκάθαρση από τον George W. Thorn (1906–2004). Μια αρχική εμπειρία με 43 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένα ελαφρώς τροποποιημένο σύστημα διάλυσης περιστρεφόμενου τυμπάνου Kolff's δημοσιεύθηκε το 1950. Το 1952, μια ομάδα από το νοσοκομείο και το Harvard Medical School στη Βοστώνη, ανέφεραν τα χαρακτηριστικά μίας βελτιωμένης έκδοσης του περιστρεφόμενου τυμπάνου Kolff που κατασκευάστηκε από τον Edward Olson σε συνεργασία με τον Carl Walter, ιδρυτή και πρόεδρο της Fenwal Laboratories Inc. Αυτή η έκδοση έγινε αργότερα γνωστή ως τεχνητός νεφρός Kolff-Brigham (Twardowski, 2008).

Όλοι οι σωληνίσκοι πολυαιθυλενίου, οι ελαστικοί σύνδεσμοι και οι σωλήνες που δεν μπορούν να αποσπαστούν αυτόματα αντικαταστάθηκαν από σωλήνες PVC (πολυβινυλοχλωριδίου). Ένα ελαστικό περίβλημα (μήκος μίας ίντσας, εσωτερική διάμετρος 1/4 ίντσας, τοίχωμα 1/16 ίντσες) χρησιμοποιήθηκε για σύνδεση μεταξύ του σωληνίσκου και της σωλήνωσης για να παρέχει μια περιοχή αυτοσφράγισης για δειγματοληψία αίματος και χορήγηση ενδοφλέβιας φαρμακευτικής αγωγής. Οι περιστρεφόμενοι σύνδεσμοι επενδύθηκαν με Kel-Fk ανθεκτικό στην παραμόρφωση κατά τη διάρκεια του αυτόκλειστου και στη φθορά κατά τη διάρκεια της λειτουργίας. Για να σταθεροποιηθεί το περιστρεφόμενο μέλος της ζεύξης, επιμηκύνθηκε και το ελατήριο φόρτωσης αντικαταστάθηκε με ροδέλα ελατηρίου από χαλκό βηρυλλίου. Εκατόν τριάντα οκτώ πόδια σωλήνων σελοφάν διαμέτρου 23/32 ίντσες τυλίχτηκαν σφιχτά γύρω από το τύμπανο από ανοξείδωτο χάλυβα. Τρεις δυνάμεις ώθησαν το αίμα μέσα από τη συσκευή. Καθώς ο σωληνίσκος εισήχθη σε μια αρτηρία, η αρτηριακή πίεση ώθησε το αίμα μέσω του αρτηριακού σωλήνα, του μετρητή ροής και της εγγύς περιστρεφόμενης σύζευξης στον πρώτο βρόχο σελοφάν. Στη συνέχεια, το αίμα στον σωλήνα σελοφάν τυλίγεται ελικοειδώς γύρω από το περιστρεφόμενο τύμπανο, και καθώς έτεινε να πέσει στο χαμηλότερο σημείο της σπείρας του σελοφάν, προωθήθηκε προς τα εμπρός με την αρχή του κοχλία του Αρχιμήδη. Τέλος, το αίμα από τον τερματικό βρόχο ελήφθη από μια παλμική αντλία που

αποτελείται από έναν εύκαμπτο σωλήνα πολυβινυλίου, διαμέτρου 1 ίντσας, που περιβάλλεται από ένα άκαμπτο περίβλημα Kel-F με μια βαλβίδα ελέγχου σε κάθε άκρο. Ο σωλήνας διαστέλλεται εναλλάξ και κατέρρευε από αρνητική και θετική πίεση από έναν συμπιεστή συνδεδεμένο στο περίβλημα της αντλίας. Στη συνέχεια, το αίμα προωθήθηκε μέσω ενός θρόμβου και παγίδας φυσαλίδων αέρα σε μια περιφερική φλέβα. Τα άκαμπτα μέρη από νάιλον και Kel-F επαναχρησιμοποιήθηκαν. Τα πολυβινυλικά μέρη ήταν μιας χρήσης. Ο μετρητής ροής χρειαζόταν για τον συντονισμό της εισροής και της εκροής αίματος από τη συσκευή διάλυσης και για την πρόληψη της υπερβολικής διάτασης της σωλήνωσης σελοφάν. Ο σωλήνας σελοφάν συνδέθηκε με τη σωλήνωση πολυβινυλίου μέσω ειδικών συνδέσμων (Twardowski, 2008).

Περαιτέρω τροποποιήσεις της μηχανής Kolff έγιναν στην Αγγλία. Προκειμένου να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα, οι Parsons και McCracken από το Πανεπιστήμιο του Leeds αποφάσισαν να αυξήσουν τη ροή του αίματος μέσω της συσκευής αιμοκάθαρσης σε 400 έως 550 mL/min και να αυξήσουν την επιφάνεια της συσκευής αιμοκάθαρσης. Η αντλία αίματος στη σωλήνωση εκροής, που χρησιμοποιήθηκε στο μηχάνημα Kolff-Brigham, δεν ήταν σε θέση να παρέχει τέτοια ροή και έτσι χρησιμοποιήθηκε μια μεγαλύτερη αντλία. Με αυτή τη ροή αίματος, η αρνητική πίεση κατέρρευε τον σωλήνα εκροής πολυβινυλίου και έτσι χρησιμοποιήθηκε ένας πιο άκαμπτος σωλήνας. Το μήκος του σωλήνα σελοφάν αυξήθηκε στα 168 πόδια (αντί στα 138 πόδια), με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου αίματος για να γεμίσει το μηχάνημα από 700 σε 1100 mL και μια αύξηση της επιφάνειας από 2000 σε 2800 cm². Παρατήρησαν ότι, με ουσίες υψηλότερου μοριακού βάρους, η επιφάνεια της διαπίδυσης έγινε πιο σημαντική και οι ρυθμοί ροής έγιναν λιγότερο σημαντικοί (Twardowski, 2008).

Σίγουρα η πιο σημαντική εμπορική καινοτομία κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ήρθε το 1956 από τους Kolff και Watschinger στο Cleveland σε συνεργασία με την εταιρεία Baxter γνωστή ως «Twin Coil» την πρώτη «μονάδα τεχνητού νεφρού», η οποία ήταν από σανίδες ξύλου, κουτιά από αλουμίνιο και μεμβράνη σελοφάν. Η παρασκευή του προϊόντος διάλυσης παρέμεινε χειροκίνητη με απλή διάλυση κονιοποιημένων ηλεκτρολυτών σε μια χαλύβδινη δεξαμενή με όγκο 70 έως 100 λίτρα (Kolff and Watschinger, 1956). Αυτή η διαδικασία έκανε την αιμοκάθαρση πολύ πιο εύκολη στην εκτέλεση, καθιστώντας έτσι δυνατή τη θεραπεία μεγαλύτερου αριθμού ασθενών με έναν μόνο εξοπλισμό. Η συσκευή δοκιμάστηκε και στον πόλεμο της Κορέας, σε στρατιώτες με μετατραυματική νεφρική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα να βελτιώσει σημαντικά το ποσοστό

επιβίωσης. Αυτό το επίτευγμα ήταν ένα από τα πρώτα παραδείγματα των σημαντικών αμοιβαίων οφελών που μπορεί να προκύψουν από τη στενή συνεργασία μεταξύ του ιατρικού κόσμου και της βιομηχανίας, μια ιδέα που στη συνέχεια έγινε απαραίτητη για οποιαδήποτε σημαντική πρόοδο στον τομέα των θεραπειών υποκατάστασης για τη λειτουργία των νεφρών και τα τεχνητά όργανα γενικά.

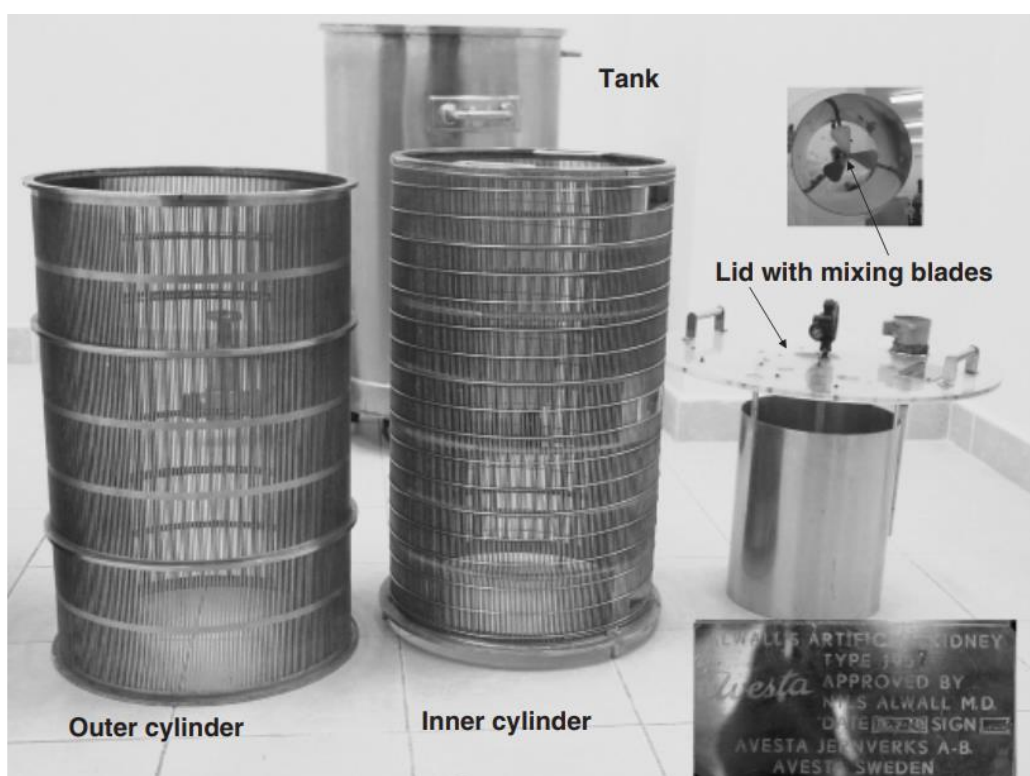
2.6 Nills Alwall. Σπειροειδής συσκευή διάλυσης

Ο τεχνητός νεφρός του Kolff δεν είχε μηχανισμό για την αφαίρεση υπερβολικών υγρών. Το πρόβλημα αυτό λύθηκε το 1946 από τον σουηδό γιατρό Nills Alwall (1906–1986). Δημιούργησε μια συσκευή αιμοκάθαρσης που, εκτός από την καθαρισμό του αίματος, επέτρεπε και την αποσυμπίεση του ασθενούς μέσω αρνητικής υδροστατικής πίεσης. Επίσης, εφηύρε τον πρώτο αρτηριοφλεβικό συνδετικό σωλήνα, εισάγοντας λεπτούς γυάλινους σωλήνες στα αγγεία, μια μέθοδο που πρώτα δοκίμασε σε κουνέλια το 1948 και στη συνέχεια σε ανθρώπους. Με αυτόν τον τρόπο αντιμετώπισε με επιτυχία εκατοντάδες ασθενείς με αιφνίδια νεφρική ανεπάρκεια (Kurkus et al, 2007).

Η σπειροειδής συσκευή διάλυσης του Nils Alwall συναρμολογήθηκε πλήρως πριν από την αποστείρωση. Ο σωλήνας από σελοφάν τυλίχτηκε σπειροειδώς γύρω από τον μεταλλικό κύλινδρο και συνδέθηκε με γραμμές αίματος σωλήνα λατέξ. Εισήχθησαν γυάλινοι κύλινδροι στα άκρα των σωλήνων από λάτεξ ώστε να γίνει σύνδεση με το σελοφάν. Τα άκρα του σωλήνα σελοφάν στη συνέχεια δέθηκαν με κορδόνια πάνω από το σκληρυμένο με γυάλινο κύλινδρο λατέξ. Το τυλιγμένο κύλινδρο με τη μεμβράνη τοποθετήθηκε μέσα σε έναν σφιχτά προσαρμοσμένο εξωτερικό κύλινδρο. Η συναρμολογημένη συσκευή διαπίδυσης τοποθετήθηκε σε μια δεξαμενή γεμάτη με νερό. Στη συνέχεια διοχετεύθηκε υπέρθερμος ατμός διαμέσου του νερού και ολόκληρη η συσκευή διάλυσης και οι σωλήνες αποστειρώθηκαν με βρασμό για μία ώρα. Μετά την αποστείρωση, το νερό αποστραγγίστηκε, η δεξαμενή γεμίστηκε με διάλυμα αιμοκάθαρσης και καλύφθηκε με ένα καπάκι εφοδιασμένο με λεπίδες ανάμειξης (Twardowski, 2008).

Κάθε δύο ώρες, το προϊόν διαπίδυσης αποστραγγιζόταν και ένα φρέσκο διάλυμα αιμοκάθαρσης χορηγούνταν με βαρύτητα από μια μεγάλη δεξαμενή που βρισκόταν πολύ πάνω από το δάπεδο σε ένα δωμάτιο προετοιμασίας. Αυτό το σύστημα επέτρεψε την υδροστατική υπερδιήθηση. Η υδροστατική υπερδιήθηση παρείχε ένα τεράστιο πλεονέκτημα στη θεραπεία της νεφρικής ανεπάρκειας. Στη δεκαετία του 1950,

περισσότεροι από 300 ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια νοσηλεύτηκαν στο νεφρικό κέντρο στο Lund. Παρά τα θετικά αποτελέσματα, η μονάδα αιμοκάθαρσης στο Lund, που ιδρύθηκε το 1947, παρέμεινε η μοναδική στη Σουηδία για 11 χρόνια. Ενώ η συσκευή αιμοκάθαρσης με περιστρεφόμενο τύμπανο, που δωρήθηκε από τον Kolff στην Κρακοβία της Πολωνίας, δεν χρησιμοποιήθηκε ποτέ, ο νεφρός του Alwall χρησιμοποιήθηκε στην Πολωνία στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960 (Twardowski, 2008). Η σπειροειδής συσκευή διάλυσης του Alwall φαίνεται στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4. Σπειροειδής συσκευή διάλυσης του Alwall.
(Twardowski, 2008).

Ο Gordon Murrey, ο Edmund Delorme και ο Newell Thomas από το Γενικό Νοσοκομείο του Τορόντο του Καναδά, που εργάζονταν ανεξάρτητα από τον Alwall, σχεδίασαν επίσης μια συσκευή αιμοκάθαρσης σπειροειδούς τύπου στα τέλη της δεκαετίας του 1940. Ένας σωλήνας σελοφάν μήκους 35 ποδιών τυλίχτηκε γύρω από έναν κατακόρυφα τοποθετημένο κύλινδρο. Αρχικά ο σωλήνας είχε διάμετρο μία ίντσα, αλλά τελικά, απέκτησαν μια σωλήνωση 1/4 της ίντσας (0,63 cm) από την Visking Corp. Τελικά,

ο μικρός σωλήνας τυλίχτηκε με σπειροειδή τρόπο γύρω από έναν κατακόρυφο κύλινδρο από συρμάτινο πλέγμα και συγκρατήθηκε στη θέση του με σταυρωτά κομμάτια ξύλου. Ο κύλινδρος εισήχθη σε ένα γυάλινο βάζο γεμάτο με διάλυμα αιμοκάθαρσης και εφοδιάστηκε με έναν αναδευτήρα και έναν θερμαντήρα. Για την πρόσβαση στο αίμα για αιμοκάθαρση, εισήχθη ένας καθετήρας μέσω της μηριαίας φλέβας και προωθήθηκε στην κάτω κοίλη φλέβα ή στη δεξιά καρδιά των ζώων. Το αίμα επέστρεψε στην αντίθετη φλέβα (Twardowski, 2008).

Αργότερα, σε έναν ασθενή, ο οποίος αντιμετώπιστηκε επιτυχώς για οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οι καθετήρες εισήχθησαν μέσω των μηριαίων φλεβών. Το αίμα προωθήθηκε από ένα σύστημα αντλίας όπου ένα ελαστικό ντέφι φουσκώθηκε και ξεφουσκώθηκε από τη δράση εμβόλου-σύριγγας συνδεδεμένης σε έναν ηλεκτρικό κινητήρα. Οι βαλβίδες εισόδου και εξόδου κατευθύνουν το αίμα μέσω του ελαστικού σωλήνα και προς το σωλήνα σελοφάν, τον ελαστικό σωλήνα εξόδου, την παγίδα αέρα και πίσω στη φλέβα. Στον πρώτο ασθενή, το αίμα λήφθηκε μέσω του καθετήρα που εισήχθη στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω της δεξιάς σαφηνούς φλέβας και επέστρεψε στον ασθενή στην αριστερή μηριαία φλέβα. Ο ασθενής ανέκτησε τη νεφρική λειτουργία (Murray et al, 1947).

Το 1956, ο Hans Kohling, δημοσίευσε μια ιστορική αφήγηση για τους τεχνητούς νεφρούς και παρείχε μια περιγραφή της τροποποιημένης σπειροειδούς συσκευής αιμοκάθαρσής του. Ο σωλήνας τοποθετήθηκε σε ένα αυλακωτό κανάλι έκπλυσης έτσι ώστε το πάχος της ροής του αίματος εντός του πεπλατυσμένου σωλήνα σελοφάν να ήταν περίπου 1,2 mm. Το διάλυμα αιμοκάθαρσης κυκλοφορούσε στο κανάλι έκπλυσης αντίθετα με τη ροή του αίματος. Ένα άλλο μοντέλο της σπειροειδούς συσκευής αιμοκάθαρσης σχεδιάστηκε στην Ιταλία από τον Achille Dogliotti. Η συσκευή ήταν μια τριπλή σπειροειδής συσκευή διάλυσης τοποθετημένη σε ανοιχτό λουτρό. Οι κύλινδροι ήταν εφοδιασμένοι με αυλακώσεις που επιτρέπουν την αντίθετη ροή αίματος και το διάλυμα αιμοκάθαρσης. Τρεις σπείρες θα μπορούσαν να συνδεθούν σειριακά ή παράλληλα. Η παράλληλη σύνδεση επέτρεψε υψηλότερες ροές αίματος και διαλύματος αιμοκάθαρσης με χαμηλότερες πιέσεις εισροής. Το αίμα αφαιρέθηκε και επέστρεψε πίσω στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω του κλιμακωτού καθετήρα διπλού αυλού που εισήχθη μέσω της μηριαίας φλέβας (Dogliotti et al, 1957).

2.7 Η συσκευή του Scribner (shunt).

Στις 9 Μαρτίου 1960, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Ουάσιγκτον, ο Clyde Shields, ένας 39χρονος μηχανικός που πέθαινε από ουραιμία ως αποτέλεσμα χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας, έγραψε ιστορία αφού υποβλήθηκε σε αιμοκάθαρση για 76 ώρες χρησιμοποιώντας μια αρτηριοφλεβική παροχέτευση από τεφλόν. σχεδιασμένη για επαναλαμβανόμενη πρόσβαση στο αίμα. Συνέχισε να επιζεί για περίπου 11 χρόνια με διαλείπουσα αιμοκάθαρση, στην αρχή στο νοσοκομείο και μερικά χρόνια αργότερα στο σπίτι (Blagg, 2010).

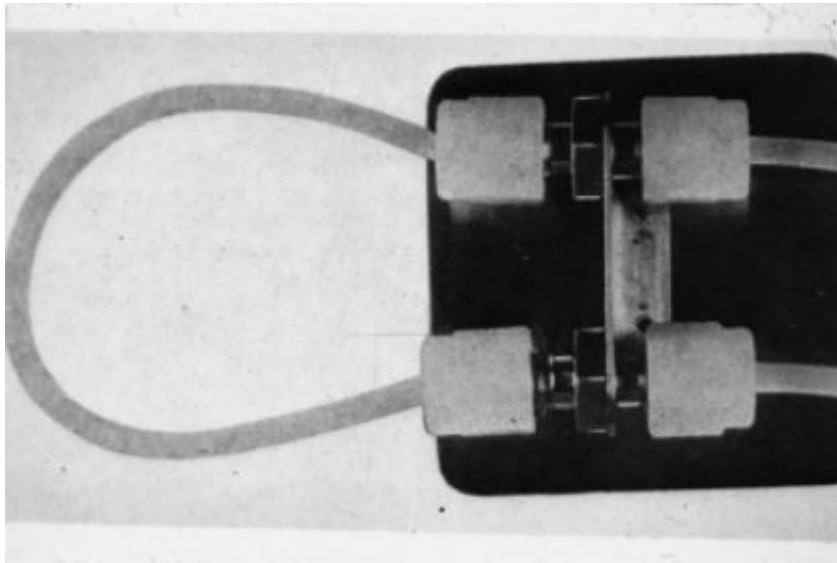
Η ανάπτυξη του τεχνητού νεφρού του περιστρεφόμενου τυμπάνου από τον Willem Kolff στο νοσοκομείο του Kampen στις αρχές της δεκαετίας του 1940 κατά τη διάρκεια της γερμανικής κατοχής στην Ολλανδία οδήγησε στη σταδιακή αποδοχή της χρήσης της αιμοκάθαρσης στη θεραπεία της οξείας αναστρέψιμης νεφρικής ανεπάρκειας μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο, ιδιαίτερα στις Ηνωμένων Πολιτειών και την Δυτική Ευρώπη. Ωστόσο, επειδή κάθε αιμοκάθαρση απαιτούσε σωληνώσεις μιας περιφερικής αρτηρίας και μιας φλέβας, η μακροχρόνια αιμοκάθαρση για χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν ήταν δυνατή (Jacobs, 2009).

Η ιδέα της σύνδεσης του σωληνίσκου στην αρτηρία με αυτή της φλέβας μεταξύ αιμοκάθαρσης για τη διατήρηση της πρόσβασης στο αίμα δοκιμάστηκε αρχικά τόσο σε κουνέλια όσο και σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν γυάλινους σωληνίσκους από τον Nils Alwall στο Lund της Σουηδίας, στα τέλη της δεκαετίας του 1940 και στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Το κύριο πρόβλημα ήταν πώς να διατηρηθεί η ροή του αίματος μέσω της αρτηριοφλεβικής παροχέτευσης. Η πήξη εμφανιζόταν συχνά και η χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικού οδήγησε σε αιμορραγία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από τραύμα ή χειρουργική επέμβαση. Ένα άλλο πρόβλημα ήταν η μόλυνση των θέσεων του σωληνίσκου. Καθώς αυτές οι επιπλοκές ήταν συχνές, ο Alwall εγκατέλειψε τις προσπάθειές του να χρησιμοποιήσει αυτήν την τεχνική. Με την αντικατάσταση των γυάλινων σωληνίσκων από πλαστικούς σωληνίσκους στη δεκαετία του 1950, άλλοι, συμπεριλαμβανομένου του Frank Parsons, προσπάθησαν να διαχωρίσουν τους σωληνίσκους μεταξύ αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αλλά και πάλι εμφανίστηκε θρόμβωση και η χρήση ηπαρίνης για την πρόληψη συχνά οδηγούσε σε αιμορραγία (Blagg, 2010).

Το πρόβλημα επιλύθηκε στις αρχές του 1960 από τον Belding Scribner, επικεφαλής του Τμήματος Νεφρολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ουάσιγκτον, και τον Wayne Quinton, επικεφαλής καταστήματος ιατρικών οργάνων. Στις αρχές του έτους, ένας ασθενής που έπασχε από οξεία νεφρική ανεπάρκεια εισήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο αλλά δεν ανέκτησε τη νεφρική λειτουργία μετά από μερικές εβδομάδες αιμοκάθαρσης. Η βιοψία έδειξε μη αναστρέψιμη νεφρική νόσο και ο ασθενής πήγε σπίτι του για να πεθάνει. Χωρίς να γνωρίζει το έργο του Alwall, ο Scribner σκέφτηκε να συνδέσει τους σωληνίσκους της αιμοκάθαρσης ενώ έμαθε από έναν καρδιαγγειακό χειρουργό ότι η σωλήνωση πολυτετρα-φθοροαιθυλενίου (Teflon) χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης μετά από χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, γιατί με αυτή, σε αντίθεση με άλλες πλαστικές σωλήνες, το αίμα στη γραμμή δεν πήζει. Ο Scribner το συζήτησε με τον Wayne Quinton, ο οποίος είχε μεγάλη εμπειρία με το Teflon, συμπεριλαμβανομένου του ότι το χρησιμοποίησε ως σωλήνα για τη μόνωση εμφυτευμένων καλωδίων και για σωληνίσκους που χρησιμοποιούνται στην έρευνα καρδιακής φυσιολογίας και στη χειρουργική ανοιχτής καρδιάς. Ο Quinton είχε την ιδέα μιας συσκευής που χρησιμοποιεί σωλήνες από Teflon για εύκολη επαναλαμβανόμενη πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματος (Blagg, 2010).

Έτσι, στις 23 Φεβρουαρίου 1960, ο Scribner και ο David Dillard, ένας παιδοκαρδιοχειρουργός, συναντήθηκαν με τον Quinton για να συζητήσουν το σχεδιασμό μιας τέτοιας συσκευής που βασίζεται στην τοποθέτηση των σωληνίσκων σε υποδόριους σήραγγες έτσι ώστε να αναδύονται από το δέρμα μέσω μιας σφιχτής εφαρμογής τραύματος παρακέντησης σε κάποια απόσταση από το σημείο του σωληνίσκου του αγγείου και χρησιμοποιώντας ένα ειδικό εξάρτημα για να επιτραπεί η τοποθέτηση μιας μικρής αρτηριοφλεβικής διακλάδωσης μεταξύ των θεραπειών για να διατηρηθεί το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας των σωληνίσκων. Ο Quinton κατασκεύασε τα εργαλεία που ήταν απαραίτητα για να λεπτύνει τα άκρα των σωληνίσκων από Teflon και να τα λυγίσει στο απαραίτητο σχήμα και για να λυγίσει τον μισό κύκλο του σωλήνα για να συνδέσει τους σωληνίσκους μεταξύ των θεραπειών. Το "shunt" (Εικόνα 5), που μερικές φορές αποκαλείται Scribner-Quinton ή Quinton-Scribner shunt, αποτελούνταν από 2 σωληνίσκους Teflon με κωνικές άκρες για εισαγωγή στην αρτηρία και τη φλέβα, μια πλάκα βραχίονα από ανοξείδωτο χάλυβα στην οποία ήταν συνδεδεμένοι γρήγοροι σύνδεσμοι (Swagelok τυποποιημένες υδραυλικές συσκευές από ανοξείδωτο χάλυβα) για να καταστεί δυνατή η σύνδεση των σωληνίσκων και της διακλάδωσης, έτσι ώστε η

τελευταία να μπορεί να αφαιρεθεί εύκολα για να επιτραπεί η σύνδεση της αρτηρίας και της φλέβας με τη συσκευή αιμοκάθαρσης. Η συσκευή δοκιμάστηκε σε ασθενή με οξεία νεφρική ανεπάρκεια για να διασφαλιστεί ότι λειτουργήσει (Blagg, 2010).



Εικόνα 5. To Shunt.

(Blagg, 2010).

Στις 9 Μαρτίου 1960, ο David Dillard, εμφύτευσε την πρώτη παροχέτευση Teflon στο χέρι του Clyde Shields, μηχανικού της Boeing, ο οποίος εισήχθη με σοβαρή ουραιμία από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Με μια δεύτερη θεραπεία αιμοκάθαρσης, που ξεκίνησε στις 21 Μαρτίου, έγινε ο πρώτος ασθενής με χρόνια διαλείπουσα αιμοκάθαρση στο Σιάτλ. Τρεις ακόμη ασθενείς ξεκίνησαν χρόνια αιμοκάθαρση την ίδια χρονιά. Και οι 4 είχαν επιβιώσει παρά τα πολλαπλά προβλήματα όπως υπέρταση, έμετος, λήθαργος, υπερκαλιαιμία πριν από την αιμοκάθαρση, υπόταση μετά την αιμοκάθαρση, νευροπάθεια, κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας και σοβαρή αναιμία. Η συνεχής επιμελής παρακολούθηση των ασθενών και οι βελτιώσεις στον εξοπλισμό και την τεχνική εξήγησαν τις παρατηρούμενες επιπλοκές και οδήγησαν σε συνεχή βελτίωση των συνθηκών των ασθενών (Blagg, 2010).

Η γνώση του Scribner για τις διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών ήταν πολύ σημαντική για την επίλυση τυχόν προβλημάτων που προέκυπταν. Η βάση της επιτυχίας ήταν η προσεκτική παρατήρηση, η προσοχή στη λεπτομέρεια και η πλήρης αφοσίωση τόσο στους ασθενείς όσο και στο πρόγραμμα. Το 1961, ο Scribner έφερε μια συσκευή αιμοκάθαρσης Kiil τεσσάρων στρώσεων από την Κοπεγχάγη στο Σιάτλ. Έπεισε τον Martin Headman, Διευθυντή Έρευνας της Western Gear Corporation στο Λος Άντζελες, να κατασκευάσει σανίδες Kiil. Η εταιρεία, η οποία δεν είχε πραγματικό ενδιαφέρον για

ιατρικές συσκευές, προμήθευε σανίδες Kiil με κόστος για πολλά χρόνια (Kiil, 1960; Scribner, 1990).

Το τροποποιημένο μοντέλο, που χρησιμοποιήθηκε στο Σιάτλ από το 1962, αποτελούνταν μόνο από δύο κανάλια κλεισμένα σε τρις σανίδες. Σε αυτό το σύστημα, μια ροή αίματος 200 mL/min μπορούσε να επιτευχθεί εύκολα. Αυτό το μοντέλο, όταν χρησιμοποιήθηκε στην Mayo Clinic, αποστειρώθηκε με φορμαλίνη 6% (2,4% φορμαλδεΰδη) μετά τη συναρμολόγηση. Αμέσως πριν από τη χρήση, οι γραμμές αίματος πολυβινυλίου, οι οποίες είχαν προηγουμένως αποστειρωθεί με αέριο με οξείδιο του αιθυλενίου, προσαρτήθηκαν στη συσκευή διάλυσης χρησιμοποιώντας μια άσηπτη τεχνική και το διαμέρισμα του διηθήματος ξεπλύθηκε με νερό της βρύσης στους 64°C. Τέλος, το διαμέρισμα αίματος ξεπλύθηκε με ηπαρινισμένο φυσιολογικό ορό και ελέγχθηκε για ίχνη φορμαλδεΰδης με αντιδραστήριο Schiff. Ο Scribner ήταν ικανοποιημένος με την απόδοση της συσκευής αιμοκάθαρσης Kiil, αλλά όχι με τη διαδικασία παρασκευής του διαλύματος αιμοκάθαρσης και παράδοσης στη συσκευή αιμοκάθαρσης (Twardowski, 2008).

Μια δεξαμενή ψύξης από ανοξείδωτο χάλυβα χρησίμευε ως δεξαμενή ψυχρού διαλύματος διαπίδυσης που μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για 12 έως 24 ώρες αιμοκάθαρσης. Κατασκευάστηκε από έναν τοπικό κατασκευαστή μηχανών παγωτού από ανοξείδωτο χάλυβα. Το υγρό θερμάνθηκε στη θερμοκρασία του σώματος, ψύχθηκε και επανακυκλοφορούσε πίσω στη δεξαμενή. Χρειαζόταν ψυχρή αιμοκάθαρση για να περιοριστεί η ανάπτυξη βακτηρίων. Η δεξαμενή ήταν τεράστια καθώς χρησιμοποιούσαν πολύ υψηλή ροή υγρού διαπίδυσης 2000 mL/min. Η δεξαμενή αδειάστηκε, καθαρίστηκε και αποστειρώθηκε στο υπόγειο, και στη συνέχεια επαναφορτίστηκε με μια νέα παρτίδα διαλύματος και μεταφέρθηκε στο δωμάτιο θεραπείας. (Twardowski, 2008).

Το 1963, ο Scribner κάλεσε τον Albert Leslie Babb, Καθηγητή Πυρηνικής Μηχανικής στο Πανεπιστήμιο της Ουάσιγκτον, να συνεργαστεί στην έρευνα και ανάπτυξη της αιμοκάθαρσης. Υπολόγισε ότι με ροή αίματος 200 mL/min μέσω συσκευής αιμοκάθαρσης Kiil, ένας ρυθμός ροής διηθήματος 500 mL/min θα μπορούσε να δώσει κάθαρση 95% και το συνέστησε. Αυτοί οι δύο αριθμοί που προτάθηκαν από τον Babb το 1963, 200 mL/min ροή αίματος και 500 mL/min ροή διηθήματος, εξακολουθούν να είναι οι βασικοί αριθμοί που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόδοσης της συσκευής αιμοκάθαρσης (Twardowski, 2008).

Με χρόνο αιμοκάθαρσης 12 ωρών, 360 λίτρα διαλύματος διύλισης θα αρκούσαν για όλη τη θεραπεία. Επειδή η ανάπτυξη βακτηρίων στην παρτίδα του διαλύματος αιμοκάθαρσης ήταν μια σημαντική ανησυχία, ο Babb πρότεινε να γίνει το διάλυμα αιμοκάθαρσης εκ των υστέρων και να παραδοθεί σε συσκευή αιμοκάθαρσης με σύστημα μονής διέλευσης. Το σύστημα απαιτούσε χημικές ουσίες προδιαλυμένες στο νερό σε συγκεντρώσεις κοντά στα όρια διαλυτότητάς τους. Το συμπύκνωμα στη συνέχεια αραιώθηκε συνεχώς με νερό σε θερμοκρασία σώματος στην αναλογία που απαιτείται για να δώσει τη σωστή σύνθεση του διαλύματος αιμοκάθαρσης. Επειδή το διττανθρακικό καθιζάνει εάν το ασβέστιο και το μαγνήσιο υπάρχουν στο ίδιο συμπύκνωμα, ο αρχικός σχεδιασμός χρησιμοποιούσε 3 αντλίες: μία για διττανθρακικό νάτριο, μία για άλλα άλατα και την τρίτη για νερό. Λόγω του προβλήματος διαλυτότητας, ο Babb ρώτησε τον Scribner εάν ένα πιο διαλυτό ρυθμιστικό θα μπορούσε να αντικαταστήσει τα διττανθρακικά. Τελικά, το οξικό προτάθηκε ως κατάλληλο υποκατάστατο, επειδή η απελευθέρωσή του μέσω της συσκευής διάλυσης θα ήταν πιο αργή από τον μεταβολισμό του. Αν και αργότερα το οξικό άλας αποδείχθηκε ακατάλληλο για χρήση με συσκευές αιμοκάθαρσης πολύ υψηλής απόδοσης, λειτούργησε καλά για σχεδόν δύο δεκαετίες και διευκόλυνε την ανάπτυξη πολλών μονάδων αιμοκάθαρσης. Το σύστημα τριών αντλιών δεν χρησιμοποιήθηκε στη δεκαετία του 1960, αλλά τα πιο πρόσφατα μηχανήματα αιμοκάθαρσης χρησιμοποιούν συστήματα τριών αντλιών όπως προτάθηκε από τον Babb (Twardowski, 2008).

2.8 Η Περίοδος 1960-1970 και οι πρώτες μαζικές αιμοκαθάρσεις.

Τα επόμενα δέκα χρόνια, σημειώθηκαν σημαντικές τεχνικές πρόοδοι στο αρχικό σύστημα αιμοκάθαρσης του Scribner. Το 1966 έχουμε ένα νέο εξελικτικό άλμα, με την εφαρμογή από τους Cimino και Brescia της πρώτης πλαγιο-τελικής αρτηριο-φλεβικής αναστόμωσης, γνωστή ως fistula. Η δημιουργία συριγγίου μεταξύ αρτηρίας και φλέβας, με διάφορες παραλλαγές, αποτελεί τη μέθοδο επιλογής ως σήμερα γιατί βελτίωσε σημαντικά τα προβλήματα διάρκειας της προσπέλασης και λοιμώξεων των εξωσωματικών πλαστικών shunt. Εξέλιξη της «φίστουλα» αποτελούν και τα αρτηριο-φλεβικά μοσχεύματα που άρχισαν να εφαρμόζονται από το 1973 (Blagg, 2007).

Ο John R. Guarino από το Brusch Medical Center, και ο Louis J. Guarino από την Pan-Engineering Company, σχεδίασαν μια μοναδική συσκευή αιμοκάθαρσης με διάλυμα

αιμοκάθαρσης που ρέει μέσα στη σωλήνωση σελοφάν και αίμα που ρέει έξω μέσα σε έναν θάλαμο. Η συσκευή αποτελούνταν από έναν γυάλινο θάλαμο επικαλυμμένο με σιλικόνη με ένα αποσπώμενο επάνω τμήμα (καπάκι). Ένα παρέμβυσμα μεταξύ του θαλάμου και του καπακιού εξασφάλιζε μια σφιχτή σύνδεση για να αποτρέψει τη διαρροή αίματος. Υπήρχαν 3 αγωγοί συνδεδεμένοι στο καπάκι: 2 για το υγρό διάλυσης και 1 για την είσοδο αίματος. Η έξοδος του αίματος ήταν στο κάτω μέρος του κυρίως θαλάμου. Με τη βοήθεια μιας αντλίας, το υγρό διάλυσης λήφθηκε από τη δεξαμενή, κυκλοφόρησε μέσω της σωλήνωσης σελοφάν και πίσω στη δεξαμενή. Η σωλήνωση σελοφάν δεν στηρίχτηκε και η χωρητικότητά της εξαρτιόταν από την ποσότητα αίματος (10–50 mL) στον θάλαμο. Το αίμα αφέθηκε να ρέει πάνω από τη σωλήνωση σελοφάν με τρόπο που μοιάζει με ντους. Η συσκευή χρησιμοποιήθηκε σε πειράματα σε σκύλους (Guarino and Guarino, 1952).

Το 1961, επειδή τρεις από τους αρχικούς ασθενείς είχαν επιβιώσει για ένα χρόνο, ο Scribner ρώτησε τη διοίκηση του Νοσοκομείου του Πανεπιστημίου της Ουάσιγκτον να ξεκινήσει περισσότερους ασθενείς. Αρνήθηκαν, ανησυχώντας ότι αν η κρατική χρηματοδότηση τέλειωνε, η πολιτεία της Ουάσιγκτον δεν θα είχε άλλη επιλογή από το να συνεχίσει να υποστηρίζει τους ασθενείς. Στη συνέχεια, ο Scribner πλησίασε τον James Haviland, Πρόεδρο της Ιατρικής Εταιρείας της Κομητείας King, για να συγκεντρώσει την υποστήριξη της κοινότητας. Με τη βοήθεια του Haviland και την επιχορήγηση από το Ίδρυμα Χάρτφορντ, το πρώτο εξωνοσοκομειακό μη κερδοσκοπικό κοινοτικό κέντρο αιμοκάθαρσης ιδρύθηκε στο υπόγειο της κατοικίας νοσηλευτών του Σουηδικού Νοσοκομείου (Lipps et al, 1967).

Την 1η Ιανουαρίου 1962, το Seattle Artificial Kidney Center (SAKC) άνοιξε με νοσοκόμες που παρέχουν αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της νύχτας δύο φορές την εβδομάδα χρησιμοποιώντας συσκευές αιμοκάθαρσης Kiil και ψυχρό προϊόν αιμοκάθαρσης από δεξαμενές που κατασκευάζονται από τη Sweden Freezer, έναν τοπικό κατασκευαστή μαλακών παγωτομηχανών (Murray et al, 1962).

Λόγω των περιορισμών χρημάτων και χώρου, το SAKC δημιούργησε μια ανώνυμη επιτροπή για να εξετάσει και να επιλέξει πιθανούς ασθενείς. Αυτή η επιτροπή είχε 6 λαϊκά μέλη που ήταν ηγέτες κοινοτήτων από διάφορα κοινωνικά στρώματα και ένα μέλος ιατρό που δεν ήταν νεφρολόγος. Οι ασθενείς εξετάζονταν από μια ομάδα νεφρολόγων για να δουν ότι πληρούσαν αυστηρά ιατρικά κριτήρια πριν παραπεμφθούν στην επιτροπή (Lindholm et al, 1963).

Το 1970, μια έκθεση για την δετή εμπειρία στο SAKC, που τώρα μετονομάστηκε σε Κέντρο Νεφρού Βορειοδυτικού Νεφρού (NKC), περιελάμβανε λεπτομέρειες για τη λειτουργία του κέντρου και τους πρώτους 175 ασθενείς. Η συνολική επιβίωση των ασθενών ήταν 90% στο 1 έτος, 85% στα 2 έτη και 61% στα 5 έτη, αλλά σε ασθενείς ηλικίας 56 ετών και άνω, η επιβίωση 2 ετών ήταν μόνο 40% (Pendras and Pollard, 1970).

Το ενδιαφέρον για αιμοκάθαρση στο σπίτι ξεκίνησε στη Βοστώνη, το Σιάτλ και το Λονδίνο το 1963 και προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Charles Kirby, έναν αγγειοχειρουργό, στην προεδρική ομιλία του στο ASAIO το 1961 όπου ανέφερε «Ίσως αυτό που χρειαζόμαστε είναι μια μονάδα κατ' οίκον αιμοκάθαρσης που θα τοποθετηθεί από τον δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς, έτσι ώστε να μπορεί να συνδεθεί για 8 ώρες μία ή δύο φορές την εβδομάδα.» (Kirby, 1961).

Στις αρχές του 1964, η ομάδα του Merrill στη Βοστώνη χρησιμοποιούσε συσκευές διάλυσης διπλού πηνίου στο σπίτι, 5 ώρες δύο φορές την εβδομάδα, σε 4 άνδρες ασθενείς βοηθούμενοι από τις συζύγους τους και περιστασιακά παρακολουθούμενοι από γιατρό ή νοσοκόμα (Merrill et al, 1964).

Το 1960, οι αρχικοί ασθενείς του Σιάτλ έκαναν αιμοκάθαρση μία φορά κάθε 5 έως 7 ημέρες, όταν τα συμπτώματα της ουραιμίας επανεμφανίζονταν. Αυτό σύντομα άλλαξε σε 12 έως 20 ώρες δύο φορές την εβδομάδα όταν άρχισαν να εμφανίζονται σοβαρή υπέρταση και περιφερική νευροπάθεια. Οι πρώτοι ασθενείς στο σπίτι έκαναν αιμοκάθαρση δύο φορές την εβδομάδα για πολλές ώρες το απόγευμα και το βράδυ, αλλά άλλαξαν σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα για ευκολία (Blagg, 2007).

Ο Shaldon, στο Λονδίνο, ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε αιμοκάθαρση για διανυκτέρευση στο σπίτι τον Οκτώβριο του 1964 ενώ το Σιάτλ υιοθέτησε ένα παρόμοιο πρόγραμμα 6 έως 8 ωρών τη νύχτα τρεις φορές την εβδομάδα μετά την επίσκεψη του εκεί τον Δεκέμβριο. Λίγο αργότερα, το Σιάτλ δρομολόγησε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα για σχεδόν όλους τους ασθενείς, και μέχρι το 1973 αυτό είχε γίνει η συνήθης πρακτική στις Ηνωμένες Πολιτείες (Blagg, 2007).

Το 1952, ο Γάλλος ανατόμος Robert Aubaniac, είχε περιγράψει την παρακέντηση της υποκλειδίας φλέβας. Μετά την πρώτη χρήση της υποκλειδίας οδού για πρόσβαση στην αιμοκάθαρση από τον Shaldon το 1961, αυτή η τεχνική προσαρμόστηκε από τον Josef Erben, χρησιμοποιώντας την υποκλειδία οδό. Επιπλέον, αυτός ο καθετήρας επέτρεπε τον έλεγχο της κεντρικής φλεβικής πίεσης σε αφυδατωμένους ασθενείς αιμοκάθαρσης. Κατά

τις επόμενες δύο δεκαετίες η υποκλείδια προσέγγιση ήταν η προτιμώμενη οδός για την προσωρινή αγγειακή πρόσβαση με κεντρικό φλεβικό καθετηριασμό. Σήμερα, έχουμε εγκαταλείψει σε μεγάλο βαθμό τους υποκλείδιους σωληνίσκους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, καθώς οι φλεβογραφικές μελέτες αποκάλυψαν 50% στένωση ή ποσοστό απόφραξης στο σημείο της σωληνώσεως (Konner, 2005).

Ο Thomas Fogarty το 1963, εφηύρε έναν ενδοαγγειακό καθετήρα με ένα φουσκωτό μπαλόνι στο περιφερικό άκρο του σχεδιασμένο για εμβολεκτομή και θρομβεκτομή μια απαραίτητη συσκευή έως και στην σημερινή εποχή (Konner, 2005).

Το 1966, το SAKC ξεκίνησε επίσης ένα πρόγραμμα αιμοκάθαρσης στο σπίτι, επειδή τα πλεονεκτήματα ήταν ξεκάθαρα, ιδιαίτερα η ευκαιρία για αποκατάσταση και το χαμηλότερο τρέχον κόστος μετά την εκπαίδευση, που ήταν λιγότερο από το μισό κόστος του κέντρου αιμοκάθαρσης. Η εξοικονόμηση επέτρεψε πολλούς περισσότερους ασθενείς να θεραπευθούν και έτσι το 1967 το SAKC και το Spokane Kidney Center καθιέρωσαν μια πολιτική σύμφωνα με την οποία όλοι οι ασθενείς της Πολιτείας της Ουάσιγκτον πρέπει να μεταμοσχευθούν ή να πάνε σπίτι τους. Η επιτυχής αποκατάσταση των περισσότερων κατ' οίκον ασθενών εντυπωσίασε τόσο το Κρατικό Τμήμα Επαγγελματικής Αποκατάστασης που παρείχαν χρηματοδότηση για εξοπλισμό και προμήθειες ασθενών, με αποτέλεσμα η επιλογή ασθενών να καταστεί σύντομα περιττή (Blagg, 2007).

Το 1965, οι Maher και Schreiner δημοσίευσαν μια σημαντική εργασία που αφορούσε τις τότε αναγνωρισμένες επιπλοκές της αιμοκάθαρσης. Η ηπατίτιδα άρχισε να εμφανίζεται σε μονάδες αιμοκάθαρσης περίπου την ίδια εποχή, με αποτέλεσμα θανάτους τόσο στους ασθενείς όσο και στο προσωπικό. Επιδημίες σημειώθηκαν στο NKC και το Downstate Medical Center, και σε πολλές άλλες μονάδες. Η επίγνωση αυτού του μολυσματικού κινδύνου οδήγησε στην υιοθέτηση προφυλάξεων και όταν ο έλεγχος αντιγόνων της Αυστραλίας έγινε διαθέσιμος το 1965, η επιδημιολογία του προβλήματος έγινε καλύτερα κατανοητή. Η ανάπτυξη ενός εμβολίου κατά της ηπατίτιδας Β ουσιαστικά εξάλειψε αυτό το πρόβλημα (Blagg, 2007).

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, ο Buselmeier και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια συμπαγή προσθετική AV διακλάδωση σχήματος U με μία ή δύο πρίζες συνδεδεμένες με τεφλόν που επικοινωνούσαν με το εξωτερικό του σώματος. Το τμήμα σχήματος U θα μπορούσε να εμφυτευθεί πλήρως ή μερικώς υποδοριώς. Αυτή η τροποποίηση του Scribner

AV shunt κέρδισε κάποια αποδοχή τα επόμενα χρόνια, ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς αιμοκάθαρσης (Konner, 2005).

Το 1972, ο Πρόεδρος των ΗΠΑ Ρίτσαρντ Νίξον υπέγραψε νομοθεσία που εξουσιοδοτεί την κάλυψη του Medicare (πρόγραμμα υγείας) για το κόστος των θεραπειών νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης και της μεταμόσχευσης νεφρού, για όλους τους επιλέξιμους Αμερικανούς. Οι νομοθέτες ενέκριναν το νόμο με την αντίληψη ότι η αιμοκάθαρση θα παρείχε υψηλού επιπέδου αποκατάσταση και κοινωνικό όφελος σε σχετικά μικρό αριθμό ατόμων με χαμηλό κόστος. Από το 1972 έως σήμερα, η ραγδαία αύξηση στον αριθμό των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχει διευρύνει το πεδίο εφαρμογής του Προγράμματος Medicare (Himmelfarb and Ikizler, 2010).

Η αιμοκάθαρση είναι πλέον ουσιαστικά πιο ασφαλής από ότι ήταν αρχικά και οι θάνατοι που σχετίζονται άμεσα με τη διαδικασία αιμοκάθαρσης είναι σπάνιοι. Τα βελτιωμένα συστήματα χορήγησης του αιμοκάθαρσης, οι πιο αξιόπιστες συσκευές παρακολούθησης και οι αυτοματοποιημένοι μηχανισμοί ασφάλειας έχουν μειώσει τον κίνδυνο επιπλοκών. Τα επόμενα χρόνια ήρθαν πολλές τεχνικές βελτιώσεις που περιλαμβάνουν την τυπική χρήση του φυσιολογικού προϊόντος διάλυσης με βάση τα διττανθρακικά, καλύτερα πρότυπα ποιότητας νερού, ογκομετρικούς ελέγχους υπερδιήθησης και ελεγχόμενη από υπολογιστή μοντελοποίηση νατρίου και καλίου και τέλος αρκετές συσκευές σε σειρά επιτρέπουν πλέον δυναμική παρακολούθηση του ρυθμού ροής αίματος μέσω της αγγειακής πρόσβασης (Himmelfarb and Ikizler, 2010).

2.9 Η εξέλιξη της αγγειακής πρόσβασης.

Ο Capodicasa το 1971 αναρωτήθηκε εάν είναι το shunt μια απαραίτητη προϋπόθεση για επαναλαμβανόμενη αιμοκάθαρση και παρουσίασε την τεχνική του κινητοποίησης και στερέωσης της ακτινικής αρτηρίας κάτω από το δέρμα σε όλο το μήκος του κατά μήκος του αντιβραχίου. Η πρώτη ιδέα για την εμφύτευση μιας πλαστικής βαλβίδας ως πρόσβαση στην κυκλοφορία αναφέρθηκε από τον Brittinger όπου σε ένα ζωικό μοντέλο, εισήγαγε έναν τεράστιο κύλινδρο με Dacron από άκρη σε άκρη σε μια καρωτίδα προβάτου. Η εμφύτευση αυτής της συσκευής σε μια ανθρώπινη επιφανειακή μηριαία αρτηρία σχεδιάστηκε, αλλά δυστυχώς δεν πραγματοποιήθηκε (Konner, 2005).

Το 1972 παρουσιάστηκαν τρία νέα υλικά αγγειακής προσπέλασης, ένα βιολογικό και δύο συνθετικά. Ένα τροποποιημένο βιολογικό μόσχευμα καρωτιδικής αρτηρίας βοοειδών, εισήχθη για την κατασκευή αγγειακής προσπέλασης σε οκτώ ασθενείς σε αιμοκάθαρση από τον Chinitz et al (1972).

Το 1976, ο Baker παρουσίασε τα πρώτα αποτελέσματα με διευρυμένα μοσχεύματα PTFE σε 72 ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η πλειονότητα αυτών των μοσχευμάτων είχε διάμετρο 8 mm. Πολυάριθμες δημοσιεύσεις τα επόμενα χρόνια κατέδειξαν την αξία και τους περιορισμούς αυτού του προσθετικού υλικού, το οποίο παραμένει η πρώτη επιλογή μοσχευμάτων για πρόσβαση στην αγγειακή αιμοκάθαρση ακόμη και σήμερα (Baker et al, 1976).

Ο Irving Dunn είχε επιλέξει ένα αγγειακό μόσχευμα dacron velor για τη δημιουργία μοσχευμάτων AV γέφυρας, αρχικά σε πειράματα σε ζώα και στη συνέχεια σε μια ουραιμική γυναίκα ασθενή. Στη συνέχεια, αυτό το υλικό δεν απέδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα για την αγγειακή πρόσβαση, αν και σε άλλους τομείς της αγγειοχειρουργικής έχει γίνει ευρέως αποδεκτό ως υλικό μοσχεύματος (Konner, 2005).

Ο Gracz και οι συνεργάτες του (1977) δημοσίευσαν ένα άρθρο σχετικά με το εγγύς συρίγγιο του αντιβραχίου για αιμοκάθαρση συντήρησης, μια παραλλαγή μιας κολποκοιλιακής αναστόμωσης. Πρόσφατα, μια τροποποίηση αυτού του τύπου κολποκοιλιακού συριγγίου απέκτησε κάποια σημασία ως αγγειακή πρόσβαση στους ηλικιωμένους, υπερτασικούς και διαβητικούς ασθενείς, επειδή επιτρέπει μια εγγύς αναστόμωση με χαμηλό κίνδυνο υπερκυκλοφορίας, καθώς η ροή του αίματος περιορίζεται από την πεπερασμένη διάμετρο της διάτρησης.

Η λειτουργική αγγειακή πρόσβαση είναι το κλειδί για την παροχή επαρκούς θεραπείας αιμοκάθαρσης. Πρόσφατα, σημαντικές καινοτομίες σε συσκευές και τεχνολογία για την αιμοκάθαρση φροντίδα αγγειακής πρόσβασης έχουν αλλάξει γρήγορα το τοπίο. Οι νέες ενδαγγειακές συσκευές για τη δημιουργία αρτηριοφλεβικών συριγγίων μπορεί να προσφέρουν μια λύση στα εμπόδια που συναντώνται κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης συντήρησης με μόνιμη αγγειακή πρόσβαση και όχι με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC). Επιπλέον, στον επικρατούντα πληθυσμό αιμοκάθαρσης, η ελάχιστη επεμβατική διαδικασία του ενδαγγειακού αρτηριοφλεβικού συριγγίου συμβάλει στη βελτίωση των μεγάλων χρόνων αναμονής για τη δημιουργία αγγειακής προσπέλασης, η οποία παραμένει ένα σημαντικό εμπόδιο στη μείωση της εξάρτησης από CVC. Βιομηχανικά μοσχεύματα

αναπτύσσονται και μπορεί να προσφέρουν μια άλλη επιλογή στα μοσχεύματα πολυτετραφθοροαιθυλενίου. Οι πρώιμες μελέτες με αυτά τα βιοσυμβατά μοσχεύματα είναι πολλά υποσχόμενες, καθώς πρόσθετες μελέτες συνεχίζουν να αξιολογούν τα κλινικά τους αποτελέσματα σε σύγκριση με κρυοσυντηρημένες ή συνθετικές επιλογές. Η παράταση της βατότητας της αγγειακής πρόσβασης με κατάλληλη χρήση συσκευών όπως μπαλόνια επικαλυμμένα με φάρμακο μπορεί να συμπληρώσει τις νέες τεχνικές δημιουργίας αρτηριοφλεβικής πρόσβασης. Τέλος, καινοτόμες λύσεις για τη θεραπεία των στενωμένων και αποφραγμένων θωρακικών κεντρικών φλεβών μπορούν να προσφέρουν μια προσέγγιση για τη δημιουργία αγγειακής πρόσβασης και να επιτρέψουν σε ασθενείς με εξαντλημένα αγγεία να παραμείνουν σε αιμοκάθαρση. Οι ισχυρές εξελίξεις στην αγγειακή πρόσβαση στην αιμοκάθαρση είναι πιθανό να αλλάξουν τα πρότυπα πρακτικής στο εγγύς μέλλον (Vachharajani et al, 2021).

2.10 Η ιστορία των μεμβρανών της αιμοκάθαρσης.

Η υλοποίηση της αιμοκάθαρσης ως θεραπείας ρουτίνας για αρκετές εκατοντάδες χιλιάδες ασθενείς δεν εξαρτάται μόνο από την έρευνα στη φυσιολογία και την ιατρική. Τα βιομηχανικά επιτεύγματα όσον αφορά την τεχνολογία παραγωγής και την οικονομική διαθεσιμότητα συμβάλλουν σημαντικά σε νέες ιατρικές θεραπείες όπως η αιμοκάθαρση. Η αναζήτηση κατάλληλων υλικών μεμβράνης, η ταυτοποίησή τους και η αξιολόγηση των χημικών ιδιοτήτων και των ιδιοτήτων απόδοσης είναι ουσιαστικής σημασίας όταν οι ιδιότητες της μεμβράνης προσαρμόζονται στις ανάγκες των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Επιπλέον, τα υλικά μεμβράνης πρέπει να μπορούν να υποβάλλονται σε τυπικές διαδικασίες αποστείρωσης και θα πρέπει να είναι διαθέσιμα σε μεγάλες και αναπαραγώγιμες ποσότητες.

Ο Thomas Graham είχε φτιάξει τις πρώτες του μεμβράνες από μια κύστη βοδιού, αργότερα χρησιμοποίησε μεμβράνες από λαδόκολλα. Ο Adolph Fick (1829–1901), δημοσίευσε τους περίφημους νόμους του για τη διάχυση το 1855, ένα χρόνο μετά τον Thomas Graham. Τα θεμελιώδη πειράματά του είχαν τονωθεί από προηγούμενες παρατηρήσεις του Robert Brown το 1827 σχετικά με τις κινήσεις των μορίων αερίου, τα αποτελέσματα αυτά ονομάστηκαν αργότερα «κίνηση Brownian». Ο Fick απέδωσε την παθητική μεταφορά διαλυμένων ουσιών μέσω των μεμβρανών σε διεργασίες διάχυσης ως

συνέπεια των διαφορών στη συγκέντρωσή τους και στις δύο πλευρές της μεμβράνης (Fick, 1855),

Οι φυσικές μεμβράνες, όπως η κύστη βοδιού, το περιτόναιο προβάτου ή το χαρτί περγαμινής, έχουν πολλά μειονεκτήματα: η διαπερατότητα και η απόδοσή τους δεν είναι πάντα αναπαραγωγίμες. Η απόδοση και η σταθερότητα των μεμβρανών από ζωικές πηγές εξαρτάται από την προέλευσή τους και από τις διαδικασίες παρασκευής τους. Με τις τεχνητές μεμβράνες που κατασκευάζονται από χημικά πολυμερή αυτά τα προβλήματα ξεπερνιούνται, επειδή αυτά τα υλικά μπορούν να κατασκευαστούν με ελεγχόμενες φυσικές και χημικές διεργασίες. Ανάλογα με αυτές τις διαδικασίες μπορούν να παρασκευαστούν μεμβράνες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά απόδοσης, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται ιδιότητες υλικού σύμφωνα με τις θεραπευτικές ανάγκες. Το ιστορικό σημείο εκκίνησης μιας τέτοιας τεχνητής μεμβράνης ήταν το κολλόδιο. Το κολλόδιο είναι ένα υγρό που σχηματίζει ένα πορώδες φιλμ όταν στεγνώσει. Από χημική άποψη, το κολλόδιο είναι ισοδύναμο με την τρινιτρική κυτταρίνη, τον εστέρα της κυτταρίνης του νιτρικού οξέος. Υπό τυπικές συνθήκες προετοιμασίας το κολλόδιο έχει βαθμό υποκατάστασης 2.7, που σημαίνει ότι περισσότερο από το 90% των ελεύθερων υδροξυλομάδων της κυτταρίνης είναι υποκατεστημένες (Vienken et al, 1999).

Μεμβράνες από νιτρική κυτταρίνη παράγονται εύκολα. Όταν διαλύεται σε μείγματα είτε ακετόνης είτε αιθέρα/αιθανόλης, η νιτρική κυτταρίνη καθιζάνει υπό συνθήκες ξήρανσης και σχηματίζει ένα πορώδες φιλμ με τις ιδιότητες μιας μεμβράνης. Ο Adolph Fick χρησιμοποίησε τέτοιες επίπεδες μεμβράνες στις *in vitro* μελέτες του για τη διάχυση, ωστόσο, μόνο με περιορισμένη επιτυχία: δεν ήταν σε θέση να παράγει επίπεδες μεμβράνες κολλοδίου που ήταν αρκετά λεπτές ώστε να επιτρέπουν τη διάχυση των διαλυμένων ουσιών υπό ελεγχόμενες συνθήκες (Vienken et al, 1999).

Ο W. Schumacher, επιβεβαίωσε τις παρατηρήσεις του Fick και εφάρμοσε τον όρο «διάχυση μεμβράνης» το 1860 στη μεταφορά διαλυμένων ουσιών μέσω μεμβρανών και χρησιμοποίησε αυτόν τον όρο στον τίτλο της δημοσίευσής του. Ο Schumacher ξεκίνησε με σάκους κολλοδίων, αλλά έκανε το μεγαλύτερο μέρος των πειραμάτων του σχετικά με τις οσμωτικές δυνάμεις και τη διάχυση μεμβράνης με σωλήνες κολλοδίου μήκους 80 mm με εσωτερική διάμετρο 17-18 mm.

Ενώ οι συσκευές του Thomas Graham και του Schumacher για τη μελέτη των διεργασιών διάχυσης θα μπορούσαν ήδη να θεωρηθούν ως στοιχειώδης συσκευή

διάχυσης, η πρώτη συσκευή που ενσωματώνει όλα τα βασικά στοιχεία που είναι κοινά στους σημερινούς συσκευές διάχυσης αναπτύχθηκε στις αρχές του 1900 όπως προαναφέρθηκε από τον Abel και τους συνεργάτες του. Ακόμη, τα εύσημα για την πρωτοπορία της πρώτης αιμοκάθαρσης σε ασθενείς ανήκουν, στον Georg Haas (Vienken et al, 1999).

Το 1937, ο Thalhimer ανακάλυψε ότι μια μεμβράνη που χρησιμοποιείται στη βιομηχανία αλλαντικών, το σελοφάν, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αφαίρεση διαλυμένων ουσιών από το αίμα. Οι μεμβράνες σελοφάν αποδείχθηκαν ομοιόμορφες σε πάχος, ισχυρές και μπορούσαν να παραχθούν σε μεγάλες ποσότητες. Ο Thalhimer πειραματίστηκε με αίμα σκύλου και χρησιμοποίησε για πρώτη φορά στην αιμοκάθαρση ηπαρίνη ως αντιπηκτικό (Todd et al, 2012).

Επιπρόσθετα όπως έχει αναφερθεί το σελοφάν χρησιμοποιήθηκε από τον Kolff στον τεχνητό νεφρό του με περιστρεφόμενο τύμπανο. Σε αυτή την πολύ αποτελεσματική συσκευή όμως ασκήθηκε υψηλή μηχανική καταπόνηση στο υλικό της μεμβράνης με συνέπεια συχνές διαρροές και ρήξεις. Η λύση βρέθηκε από τον Frederik Kiil όταν ανέπτυξε τη συσκευή διάλυσης παράλληλων πλακών του. Φαίνεται ότι ο Kiil ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε μια νέα μεμβράνη κυτταρίνης, που ονομάζεται Cuprophane. Οι μεμβράνες Cuprophane είχαν μεγαλύτερο πορώδες για τις διαλυμένες ουσίες και το νερό από άλλα υλικά. Επιπλέον, υπήρξαν μόνο πολύ λίγες περιπτώσεις ρήξης μεμβράνης στο σύστημα του Kiil. Εκείνη την εποχή, το Cuprophane, όπως και το σελοφάν, παρήχθη για τη βιομηχανία αλλαντικών και συσκευασίας και διατίθεται μόνο σε επίπεδο φύλλου (Vienken et al, 1999).

Παράλληλα με τον Kiil ο B. Watchinger και ο W. Kolff πειραματίστηκαν με έναν τεχνητό νεφρό διπλής σπείρας σε ένα νοσοκομείο στο Wuppertal της Γερμανίας. Αυτό το νοσοκομείο βρισκόταν κοντά στο εργοστάσιο παραγωγής της εταιρείας Enka, η οποία ήταν η κατασκευάστρια του Cuprophane και δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ξεκίνησε μια γόνιμη συνεργασία. Ως αποτέλεσμα, η Enka, εκπροσωπούμενη από τον γενικό διευθυντή της Werner Bandel, αποφάσισε να επενδύσει στην παραγωγή μεμβρανών αιμοκάθαρσης. Η εταιρεία μπόρεσε να επωφεληθεί από τη χημική και τεχνολογική της τεχνογνωσία στη μεγάλης κλίμακας παραγωγή υφαντικών ινών και ξεκίνησε την πρώτη τυποποιημένη βιομηχανική παραγωγή μεμβρανών αιμοκάθαρσης (επίπεδα φύλλα) στον κόσμο το 1966. Ένα χρόνο αργότερα, επιτεύχθηκε παγκόσμιος όγκος πωλήσεων ενός

εκατομμυρίου DEM. Αυτή η επιτυχία προκάλεσε την έναρξη της παραγωγής της σωληναριακής μεμβράνης Cuprophane το 1969 (Todd et al, 2012).

Η αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση κατά τα επόμενα χρόνια σχετίζεται στενά με την τυποποιημένη μαζική παραγωγή και συνεπώς με τη γενική διαθεσιμότητα μεμβρανών αιμοκάθαρσης Cuprophane. Οι μεμβράνες που χρησιμοποιήθηκαν σε συσκευές διαπίδυσης μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο ήταν όλες σε σωληνοειδές ή επίπεδο φύλλο. Μια σημαντική ανακάλυψη στην ανάπτυξη των σύγχρονων τεχνητών νεφρών ήρθε με την εισαγωγή των εξαιρετικά λεπτών τριχοειδών ινών, όπου το τοίχωμα των ινών αντιπροσώπευε τη μεμβράνη αιμοκάθαρσης. Η διαθεσιμότητα μεμβρανών κοίλης ίνας αντιπροσωπεύει ένα άλλο ορόσημο της μαζικής παραγωγής συσκευής διάλυσης. Η εσωτερική διάμετρος 200 μm και το πάχος του τοιχώματος της μεμβράνης έως 5,0 μm τριχοειδών μεμβρανών επιτρέπουν την παραγωγή μάλλον εύχρηστων συσκευών με μικρό όγκο ασταρώματος (Vienken et al, 1999).

Τα εύσημα για την ανάπτυξη του πρώτου τριχοειδούς αιμοκάθαρσης ανήκουν στον Richard Stewart από το Μίσιγκαν των ΗΠΑ και στην Dow Chemical Company για την πρώτη τους συσκευή διαπίδυσης με μεμβράνες κοίλης ίνας οξικής κυτταρίνης. Η έκδοση που χρησιμοποιήθηκε τελικά στην πρώτη κλινική δοκιμή το 1967 πλησιάζει πολύ τον σχεδιασμό των συσκευών διαπίδυσης σήμερα. Περιείχε 11.000 ίνες, οι οποίες παρείχαν επιφάνεια περίπου 1 m^2 . Τα άκρα των ινών ήταν εγκλεισμένα σε καουτσούκ σιλικόνης κοντά στις θύρες, που παρείχαν ένα φράγμα μεταξύ των οδών εισόδου και εξόδου του αίματος. Η Enka ακολούθησε την Dow Chemical Company και ξεκίνησε την παραγωγή της τριχοειδούς μεμβράνης Cuprophane το 1974 με μεγάλη επιτυχία: το 1976 επιτεύχθηκε κύκλος εργασιών σε πωλήσεις μεμβρανών ύψους 54 εκατομμυρίων DEM. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η ιδέα μιας συσκευής αιμοκάθαρσης με τριχοειδή μεμβράνη ήταν η σωστή ιδέα για τη σύγχρονη θεραπεία αιμοκάθαρσης. Το φιλτράρισμα των ουραιμικών τοξινών μέσω των μεμβρανών δεν θεωρούνταν πάντα επαρκώς αποτελεσματικό για την απομάκρυνση όλων των ουραιμικών τοξινών. Οι παρατηρήσεις ότι οι τιμές κάθαρσης για μικρές διαλυμένες ουσίες δεν αθροίζονται ποτέ στο 100% και μεγάλα μόρια των οποίων το μοριακό βάρος δεν επιτρέπει την αφαίρεση της μεμβράνης λόγω πολύ μικρού μέσου μεγέθους πόρων οδήγησαν σε νέες ιδέες με την χρήση ενεργού άνθρακα (Vienken et al, 1999).

Κατά συνέπεια, έχουν αναπτυχθεί και παραχθεί συσκευές που ενσωματώνουν και τις δύο μεμβράνες και προσροφητικά σωματίδια. Μια τέτοια μεμβράνη, είναι σχεδιασμένη ως

ένα σάντουιτς δύο μεμβρανών που είναι γεμάτες με σωματίδια ενεργού άνθρακα. Αυτή η μαύρη μεμβράνη αιμοκάθαρσης κυκλοφορούσε στο εμπόριο για αρκετά χρόνια. Παρόλα αυτά, η παραγωγή αυτών των συστημάτων εγκαταλείφθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 λόγω δυσκολιών κατασκευής. Οι κυτταρινικές μεμβράνες σε όλες τις διαμορφώσεις έχουν συμβάλει σημαντικά στην τελειοποίηση της θεραπείας αιμοκάθαρσης και αντιπροσωπεύουν τις κύριες προϋποθέσεις για την αύξηση του αριθμού των ασθενών από τη δεκαετία του 1960 έως τη δεκαετία του 1980 αυτού του αιώνα (Vienken et al, 1999).

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 έως τη δεκαετία του 1980 αυτού του αιώνα, η αιμοκάθαρση έχει εξελιχθεί από έναν πειραματικό τρόπο θεραπείας σε μια θεραπεία ρουτίνας. Ωστόσο, εντατική έρευνα σχετικά με τις φυσιολογικές συνέπειες της αλληλεπίδρασης αίματος-υλικού αποκάλυψε ότι η κλασική μεμβράνη Cuprophane υπέφερε από δύο σημαντικά μειονεκτήματα, δηλαδή την έλλειψη αιμοσυμβατότητας και τη διαθεσιμότητά της μόνο σε διαμόρφωση χαμηλής ροής. Οι κυτταρινικές μεμβράνες ενεργοποιούν τον καταρράκτη του συμπληρώματος και διεγείρουν την ενεργοποίηση των κυττάρων του αίματος. Έρευνα για την αλληλεπίδραση αίματος-υλικού έχει δείξει ότι η χημική επιφάνεια μπορεί να προκαλέσει επιβλαβή φυσιολογικά γεγονότα και ότι μια τροποποίηση της χημικής δομής επιφάνειας μιας τέτοιας μεμβράνης αιμοκάθαρσης μειώνει αυτές τις επιδράσεις. Κατά συνέπεια, έχουν αναπτυχθεί τροποποιήσεις κυτταρινικής μεμβράνης, όπως αρκετοί τύποι μεμβρανών εστέρων κυτταρίνης (π.χ. οξική κυτταρίνη) και αιθέρες κυτταρίνης, όπως το Hemophan. Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτά τα υλικά παρουσιάζουν καλύτερο πρότυπο αιμοσυμβατότητας από την μη τροποποιημένη κυτταρίνη (Vienken et al, 1999).

Παράλληλα με την ανάπτυξη βελτιωμένης τεχνολογίας παραγωγής μεμβρανών κυτταρινικής διάλυσης, άλλοι τύποι υλικών έχουν επιλεγεί για να χρησιμεύσουν ως πολυμερή μεμβράνης. Η βασική ιδέα αυτής της εξέλιξης ήταν η μίμηση των ιδιοτήτων του ανθρώπινου σπειραματικού υπογείου που έχει υψηλότερη διαπερατότητα και μεγαλύτερο συντελεστή υπερδιήθησης από τις κλασσικές κυτταρινικές μεμβράνες. Το πολυμερές πολυσουλφόνη (PSu) επιλέχθηκε για το σκοπό αυτό. Οι εταιρείες Berghoff και Fresenius συνεργάστηκαν για την παραγωγή της πρώτης μεμβράνης αιμοδιήθησης και αιμοφίλτρου το 1978 και την ίδια χρονιά πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες κλινικές δοκιμές με μια τέτοια μεμβράνη στη Στουτγάρδη της Γερμανίας. Ακολούθησαν περαιτέρω βελτιώσεις όταν η Fresenius αγόρασε όλα τα δικαιώματα από την Berghoff και συνέχισε να κατασκευάζει μεμβράνη PSu στα δικά της εργαστήρια. Τα πλεονεκτήματα και τα θετικά κλινικά

αποτελέσματα αυτού του νέου πολυμερούς μεμβράνης όσον αφορά την υψηλή υπερδιήθηση, τους μεγάλους συντελεστές κοσκινίσματος για την ινουλίνη και τη β2-μικροσφαιρίνη αναφέρθηκαν από τους Streicher και Schneider το 1983. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αιμοκάθαρση με μεμβράνες PSu περαιτέρω δεν προκάλεσε ενεργοποίηση του συμπληρώματος και λευκοπενία και έτσι ξεπέρασε τις ανησυχίες της έλλειψης αιμοσυμβατότητας (Streicher and Schneider, 1983).

Παράλληλα με την ανάπτυξη του PSu παρήχθησαν νέοι τύποι μηχανημάτων αιμοκάθαρσης αιμοφίλτρου που επέτρεψαν υπερδιήθηση ελεγχόμενου όγκου με τη βοήθεια θαλάμου εξισορρόπησης. Με αυτή την τεχνολογία, οι μεμβράνες PSu θα μπορούσαν επίσης να εφαρμοστούν σε τυπική αιμοκάθαρση και αιμοδιαδιήθηση. Δύο χρόνια αργότερα, το 1985, ανακαλύφθηκε, μια μεμβράνη χαμηλής ροής η οποία υποβλήθηκε επιτυχώς σε κλινικές δοκιμές το 1987. Εκτός από το πλεονεκτικό πρότυπο αιμοσυμβατότητας, αυτό το υλικό PSu παρουσίασε επίσης μια προσροφητική ικανότητα για τις ενδοτοξίνες και τα μοριακά της θραύσματα και, ως εκ τούτου, συνάδει με τις πραγματικές απαιτήσεις για τα σύγχρονα μηχανήματα αιμοκάθαρσης. Η χρήση ενός μόνο πολυμερούς για πολλαπλούς σκοπούς εξηγεί την επιτυχία του στην αγορά, καθώς περισσότερο από το 55% όλων των συσκευών διαπίδυσης που πωλήθηκαν στις ΗΠΑ το 1997 κατασκευάζονταν από PSu (Vienken et al, 1999).

Από την εμφάνιση της τεχνολογίας, αρκετές πτυχές της αιμοκάθαρσης έχουν βελτιωθεί. Ωστόσο, με βάση τις αναφορές, το ποσοστό θνησιμότητας στους ασθενείς εξακολουθεί να είναι υψηλό. Το πιο σημαντικό είναι ότι οι ασθενείς υποφέρουν από επιπλοκές υγείας μεταξύ και μετά την αιμοκάθαρση, όπως καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλοαγγειακή νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Ένα σημαντικό μερίδιο των σημερινών μεμβρανών αιμοκάθαρσης είναι κατασκευασμένο από PSu (με κατανομή 22% PES και 77% PSF). Μια έρευνα που παρατήρησε περισσότερους από 139.000 ασθενείς αποκάλυψε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας αποδίδεται στις μεμβράνες PSF. Η έρευνα ανακοίνωσε ότι οι μεμβράνες PMMA έχουν τη χαμηλότερη αναλογία κινδύνου (Abe et al, 2017).

Οι τρέχουσες μεμβράνες αιμοκάθαρσης δημιουργούν φλεγμονώδεις αποκρίσεις λόγω της βιοασυμβατότητάς τους κατά την αλληλεπίδραση του αίματος με τις συντιθέμενες πολυμερικές δομές. Κάθε συγκεκριμένη αλληλεπίδραση (επαφή των πρωτεϊνών του αίματος με την επιφάνεια της μεμβράνης που προκαλεί διαφορετικές αντιδράσεις και έχει ως αποτέλεσμα την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος), θεωρείται ως ζήτημα για

τις μεμβράνες αιμοκάθαρσης. Επιπλέον, εκτός από τέσσερις κύριες αλληλεπιδράσεις (επιφανειακή ενεργοποίηση (πήξη), αιμοπετάλια, συμπλήρωμα και ενεργοποίηση λευκοκυττάρων), οι λοιμώξεις, οι αλλεργικές αντιδράσεις, η πλήρης απολύμανση του προϊόντος διάλυσης και τέλος η αντίστροφη ροή μολυσμένων ενώσεων θα μπορούσαν να αναφερθούν ως άλλοι φραγμοί της αιμοκάθαρσης (Mollahosseini et al, 2020).

Ένα άλλο εμπόδιο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η ανεπαρκής απομάκρυνση μοριακών προϊόντων μεσαίου μεγέθους και ουραιμικών τοξινών. Η ρύπανση και η προσρόφηση πρωτεΐνης, τα παραδείγματα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την αλληλεπίδραση αίματος-πολυμερούς, αποτελούν εμπόδια για τη διαδικασία αιμοκάθαρσης. Η μείωση της απόδοσης, ειδικά για την κοινή συνεδρία αιμοκάθαρσης με διάρκεια όχι περισσότερο από 5 ώρες, θα μπορούσε να επηρεάσει την ευεξία των ασθενών και να οδηγήσει σε θνησιμότητα. Επιπλέον, υψηλότερος βαθμός ρύπανσης σημαίνει πιο έντονη ανοσολογική απόκριση του σώματος. Συνεπώς, η αντιρρυπαντική συμπεριφορά (χαμηλότερη προσρόφηση πρωτεΐνης) των μεμβρανών πολυμερούς αιμοκάθαρσης έχει μεγάλη σημασία για την εξάλειψη της αρχικής αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πολυμερούς επιφάνειας και κατά συνέπεια της φυσιολογικής απόκρισης των ασθενών. Τα επίπεδα αιμοσυμβατότητας τροποποιούνται ελαφρώς καθώς δεν αναφέρεται τόση ενεργοποίηση συμπληρώματος για την τρέχουσα μεμβράνη, σε σύγκριση με τις μεμβράνες αναγεννημένης κυτταρίνης που χρησιμοποιήθηκαν στη δεκαετία του 1960. Οι παράγοντες κάθαρσης βελτιώθηκαν επίσης από τη δεκαετία του 1970 με την εισαγωγή των διαμορφώσεων κοίλων ινών για αιμοκάθαρση και τη χρήση αντίθετης ροής μονάδων μεμβράνης κοίλων ινών (Mollahosseini et al, 2020).

Αρκετές βελτιώσεις των μεμβρανών αιμοκάθαρσης για υψηλότερα χαρακτηριστικά αιμοσυμβατότητας έχουν επιτευχθεί πειραματικά, όπως αναφέρθηκε από διάφορες μελέτες. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά ερωτήματα που δεν απαντώνται ούτε αξιολογούνται. Για παράδειγμα, έχουν εισαχθεί αρκετές τεχνικές ακινητοποίησης, αλλά δεν υπάρχει σαφής σύγκριση που θα μπορούσε να προτείνει μια τελική καλύτερη μέθοδο για την τροποποίηση της επιφάνειας. Το πιο σημαντικό, δεν λαμβάνουν όλες οι μελέτες αιμοσυμβατότητας μεμβράνης όλες οι τυπικές πτυχές της αξιολόγησης της αιμοσυμβατότητας. Με άλλα λόγια, τα διαθέσιμα έγγραφα αναφέρουν λίγους παράγοντες αξιολόγησης της αιμοσυμβατότητας. Η βελτίωση του υλικού μαζί με την προσαρμογή του μεγέθους των πόρων και τις διαφορετικές μεθόδους των συστημάτων καθαρισμού του αίματος έχουν οδηγήσει σε υψηλότερη αιμοσυμβατότητα των μεμβρανών και σε ευρύτερο

φάσμα προϊόντων για συνεδρίες αιμοκάθαρσης στο νοσοκομείο και στο σπίτι. Παρά τις βελτιώσεις σε διάφορες πτυχές της αιμοκάθαρσης, η ποιότητα ζωής του ασθενούς εξακολουθεί να μην είναι αποδεκτή. Κατά συνέπεια, πρέπει να καταβληθούν περισσότερες προσπάθειες σε θέματα ασυμβατότητας των μεμβρανών (Mollahosseini et al, 2020).

2.11 Έλεγχος της πίεσης του αίματος

Η υπόταση εμφανίζεται σε περίπου 20% των θεραπειών αιμοκάθαρσης. Η κλινική ανοχή μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης εξαρτάται από τον ρυθμό υπερδιήθησης (αφαίρεση εξωκυτταρικού υγρού) που εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης και από την αιμοδυναμική απόκριση του ασθενούς (π.χ. ρυθμός αγγειακής επαναπλήρωσης, προσαρμογή περιφερειακής αγγειακής αντίστασης και αύξηση της καρδιακής παροχής). Σήμερα, η επέκταση της διάρκειας αιμοκάθαρσης και η αύξηση της συχνότητας των συνεδριών φαίνεται να είναι ορθολογικές, φυσιολογικές προσεγγίσεις για τη βελτίωση της αγγειακής σταθερότητας, τη διατήρηση της ποιότητας ζωής και τη μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (Tetta et al, 2011).

Μελέτες της δεκαετίας του 1980 κατέδειξαν ότι η αρτηριακή πίεση μπορεί να σταθεροποιηθεί με ψύξη του διηθήματος σε αιμοκάθαρση (Maggiore et al, 1981). Παράλληλα με την έννοια των ελεγχόμενων θερμικών ισορροπιών, έγινε όλο και πιο σαφές ότι τα συστήματα υπερδιήθησης ελεγχόμενου όγκου αίματος θα ήταν η τελική λύση στο επαχθές πρόβλημα της υπότασης που προκαλείται από την αιμοκάθαρση. Για την εξουδετέρωση των συνεπειών της ταχείας απομάκρυνσης υγρών κατά τη διάρκεια τυπικών θεραπειών αιμοκάθαρσης 4 ωρών, έχει προταθεί η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και σε περίπτωση επερχόμενου συμβάντος υπότασης η αυτόματη μείωση του ρυθμού υπερδιήθησης και η αύξηση της αγωγιμότητας του διηθήματος (Tetta et al, 2011).

Ένα σημαντικό βήμα στην πρόοδο της τεχνολογίας των μηχανών αιμοκάθαρσης ήταν ο πιο ακριβής και αξιόπιστος έλεγχος υπερδιήθησης που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας είτε σύστημα εξισορρόπησης ογκομετρικού θαλάμου είτε ανιχνεύοντας αλλαγές στην υπερδιήθηση με οπτικό αισθητήρα ή με συσκευές που βασίζονται στη δύναμη Coriolis ή σε η μαγνητοϋδροδυναμική αρχή (Tetta et al, 2011).

2.12 Ο υπολογιστής στην αιμοκάθαρση

Η εμφάνιση των υπολογιστών στην αιμοκάθαρση τροποποίησε βαθιά τον τρόπο με τον οποίο δημιουργήθηκαν τα μηχανήματα αιμοκάθαρσης. Το μηχάνημα αιμοκάθαρσης, βασισμένο μέχρι σήμερα σε υδραυλικά εξαρτήματα με ελάχιστους ηλεκτρονικούς ελέγχους, άρχισε να υλοποιείται με ηλεκτρονικό υλικό και λογισμικό. Με άλλα λόγια, κατέστη δυνατή η τροποποίηση των παραμέτρων της θεραπείας αιμοκάθαρσης καθ' όλη τη διάρκεια της συνεδρίας σύμφωνα με συγκεκριμένες προκαθορισμένες οδηγίες. Έτσι, η υπερδιήθηση θα μπορούσε να προγραμματιστεί με μεταβλητό ρυθμό σε διαφορετικές στιγμές της ρύθμισης της συνεδρίας, για παράδειγμα μέγιστους ρυθμούς στην αρχή και ελάχιστες τιμές στα τελευταία λεπτά. Αυτές οι οδηγίες περιέχονταν σε συγκεκριμένο λογισμικό και ενεργοποιήθηκαν φυσικά μέσω υλικού με τη ρύθμιση της διαμεμβρανικής πίεσης και το σύστημα ελέγχου υπερδιήθησης. Η ίδια προσέγγιση θα μπορούσε να δοκιμαστεί για την αγωγιμότητα του διηθήματος αυξάνοντας τη συγκέντρωση νατρίου του διηθήματος στο τελευταίο μέρος της συνεδρίας όταν είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί υπόταση και η διαδικασία αναπλήρωσης όγκου πλάσματος μπορεί να επιβραδυνθεί όταν ο ασθενής πλησιάζει το ξηρό σωματικό βάρος (Locatelli et al, 1995).

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η αξιολόγηση του ασθενούς συνήθως περιορίζεται στην περιστασιακή μέτρηση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης, με θεραπευτική παρέμβαση μόνο με την εμφάνιση συμπτωμάτων ή παρενεργειών. Μια πιο οξυδερκής παρακολούθηση του ασθενούς από βιοχημική και φυσική άποψη μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη αναγνώριση των σημείων δυσανεξίας στα οποία πρέπει να ληφθούν μέτρα. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας αιμοκάθαρσης και η εκτεταμένη εφαρμογή ηλεκτρονικών και πληροφορικής έχουν ανοίξει το δρόμο για την υλοποίηση συστημάτων και συσκευών που είναι αφιερωμένες σε πραγματικό χρόνο και συνεχή μέτρηση των χημικών-φυσικών σημάτων που προέρχονται από αιμοκάθαρση (Thavarungkul et al, 1991).

Το νόημα της παρακολούθησης μπορεί εύκολα να φανεί στην επακόλουθη δυνατότητα ανάλυσης των συλλεγόμενων δεδομένων, αξιολόγησης της αποδοχής τους και προγραμματισμού οποιασδήποτε πιθανής παρέμβασης για τροποποίηση συνθηκών που δεν θεωρούνται αποδεκτές. Σε αυτά τα χρόνια, οι κλινικές απαιτήσεις και η τεχνολογική πρόοδος οδήγησαν στη δημιουργία μιας σειράς συστημάτων online παρακολούθησης. Η online παρακολούθηση είναι σήμερα δυνατή για διάφορες παραμέτρους όπως η

αγωγιμότητα, η κινητική της ουρίας, οι αλλαγές όγκου αίματος, η θερμική ισορροπία και η ανακυκλοφορία πρόσβασης (Ronco and Greca, 2002).

Η δυνατότητα λήψης μέτρησης ουρίας σε απευθείας σύνδεση είναι μία από τις πιο ενδιαφέρουσες από αυτές που έχουν διερευνηθεί μέχρι τώρα. Ο υπολογισμός της κινητικής της ουρίας, του Kt/V και η αξιολόγηση της διατροφής έχουν μέχρι στιγμής βασιστεί σε μετρήσεις εκτός σύνδεσης σε δείγματα αίματος ή αιμοκάθαρσης. Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, η τεχνολογία των αισθητήρων οδήγησε στην εξέταση της δυνατότητας μέτρησης της ουρίας σε απευθείας σύνδεση, καθιστώντας έτσι την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο των κινητικών παραμέτρων της ουρίας εφικτή για κλινική εφαρμογή (Ronco and Greca, 2002).

Διαφορετικοί αισθητήρες είναι σήμερα διαθέσιμοι και ενσωματωμένοι με μηχανήματα αιμοκάθαρσης. Όλοι αυτοί οι αισθητήρες έχουν επιδείξει υψηλή ακρίβεια και αξιοσημείωτη ικανότητα πρόβλεψης τελικών τιμών ήδη στα 60 ή 90 λεπτά από την αρχή της συνεδρίας. Όλα παρέχουν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με την απομάκρυνση της ουρίας, τον λόγο μείωσης της ουρίας, το Kt/V και την PCR με βάση την κινητική της διπλής δεξαμενής και, ως εκ τούτου, συνυπολογίζουν την πιθανή ανάκαμψη μετά τη διάλυση. Βασίζονται είτε σε μετρήσεις αίματος είτε σε μετρήσεις του χρησιμοποιημένου διαλύματος αιμοκάθαρσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις η τεχνολογία χρησιμοποιεί ακινητοποιημένη ουρεάση και επιτρέπει τον προσδιορισμό, με επιλεκτικά ηλεκτρόδια ή κύτταρα αγωγιμότητας, της συγκέντρωσης ιόντων αμμωνίου που παράγονται από την ενζυματική αποικοδόμηση της ουρίας (Ronco and Greca, 2002).

2.13 Από την αιμοκάθαρση στην αιμοδιήθηση

Οι κλασικές κυτταρινικές μεμβράνες όπως το Cuprophane ήταν τυπικά μεμβράνες χαμηλής έντονα υδρόφιλες και εξαιρετικά λεπτές ώστε να επιτρέπουν τη βέλτιστη χρήση σε διάχυτες θεραπείες όπως η αιμοκάθαρση. Από την άλλη πλευρά, οι κλασικές συνθετικές μεμβράνες υψηλής ροής ήταν αρχικά πλήρως υδρόφοβες, έντονα ασύμμετρες και με παχύ τοίχωμα. Μόνο πρόσφατα έχουν σχεδιαστεί συνθετικές μεμβράνες με μειωμένο πάχος τοιχώματος και μικτή υδρόφοβη-υδρόφιλη δομή. Αυτό επέτρεψε τη χρήση τους σε νέες τεχνικές όπως η αιμοκάθαρση υψηλής ροής και η αιμοδιαδιήθηση στις οποίες η διάχυση και η μεταφορά συνδυάζονται εύκολα. Η σημερινή αιμοκάθαρση χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, την αιμοκάθαρση χαμηλής ροής και την αιμοκάθαρση υψηλής ροής. Η αιμοκάθαρση χαμηλής ροής περιλαμβάνει την τυπική τεχνική αιμοκάθαρσης στην οποία

χρησιμοποιούνται συσκευές αιμοκάθαρσης με χαμηλή υδραυλική διαπερατότητα. Οι ροές αίματος και διηθήματος είναι 250 και 500 ml/min αντίστοιχα και η μέση διάρκεια είναι τέσσερις ώρες. Όταν η επιφάνεια της συσκευής αιμοκάθαρσης αυξάνεται, οι ροές αίματος και διηθήματος αυξάνονται έως και 400 και 800 ml/min αντίστοιχα, η θεραπεία ορίζεται αιμοκάθαρση υψηλής απόδοσης. Σε αυτήν την επεξεργασία η κάθαρση για μικρά μόρια αυξάνεται αξιοσημείωτα και ο χρόνος επεξεργασίας μπορεί γενικά να μειωθεί, αλλά η κάθαρση για μεσαία-μεγάλα μόρια είναι ακόμα πολύ χαμηλή λόγω των χαρακτηριστικών κοσκίνισης της μεμβράνης (Ronco and Greca, 2002).

Όταν χρησιμοποιούνται μεμβράνες υψηλής ροής, μπορούν να επιλεγούν τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις. Πρώτον, η αιμοδιήθηση η οποία είναι μια πλήρως μεταβιβαστική θεραπεία στην οποία παράγονται μεγάλες ποσότητες υπερδιηθήματος και αντικαθίστανται από ένα καθαρό υγρό υποκατάστασης. Δεν υπάρχει υγρό αιμοκάθαρσης. Αυτή η τεχνική προσφέρει το πλεονέκτημα των εξαιρετικών διακένων για μεγάλα μόρια. Ωστόσο, η θεραπεία έχει εφαρμοστεί μόνο στην Ευρώπη λόγω της ανάγκης για μεγάλες ποσότητες υγρού υποκατάστασης σε σάκους που παρασκευάζονται στο εμπόριο. Δεύτερον, η αιμοδιαδιήθηση είναι μια μορφή θεραπείας στην οποία η διάχυση και η μεταφορά συνδυάζονται εύκολα. Το προϊόν διαπίδυσης κυκλοφορεί αντίθετα με το αίμα, αλλά η ποσότητα της υπερδιήθησης υπερβαίνει την προγραμματισμένη απώλεια βάρους του ασθενούς και επομένως η τελική ισορροπία υγρών επιτυγχάνεται με την έγχυση στη φλεβική γραμμή κατάλληλων ποσοτήτων υγρού υποκατάστασης. Διάφορες μορφές αιμοδιαδιήθησης, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης με ζεύγη διήθησης και άλλες έχουν προταθεί για την απόκτηση ειδικών στόχων απόδοσης ή ιδιαίτερων μορφών μεταφοράς διαλυμένων ουσιών (Ronco and Greca, 2002).

Τέλος η αιμοκάθαρση υψηλής ροής είναι μια τεχνική στην οποία χρησιμοποιούνται συσκευές διαπίδυσης υψηλής διαπερατότητας σε συνδυασμό με έναν ακριβή έλεγχο υπερδιήθησης. Λόγω της φύσης της συσκευής διάλυσης κοίλης ίνας, η σωστή ισορροπία νερού επιτυγχάνεται χάρη σε μια εσωτερική διήθηση στο εγγύς τμήμα και μια αντίστροφη διήθηση στο απομακρυσμένο τμήμα του φίλτρου. Με αυτόν τον τρόπο, μέρος των πλεονεκτημάτων της αιμοδιαδιήθησης διατηρείται με απλούστερη και ευκολότερη διάταξη της τεχνικής. Και πάλι, η καθαρότητα του διηθήματος είναι ένα βασικό ζήτημα σε αυτές τις θεραπείες, καθώς μπορεί να επηρεάσει ολόκληρη τη βιοσυμβατότητα του συστήματος (Ronco and Greca, 2002).

3. ΟΙ ΝΕΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗΣ

3.1 Καθημερινή (κατ' οίκον) αιμοκάθαρση και φορητές συσκευές

Η ιδέα της καθημερινής αιμοκάθαρσης προήλθε από τη συνειδητοποίηση ότι οι νεφροί λειτουργούν συνεχώς, και έτσι η πιο συχνή αιμοκάθαρση θα πρέπει να είναι καλύτερη καθώς είναι πιο κοντά στη λειτουργία των φυσικών νεφρών. Οι πρώτες απόπειρες συχνότερων συνεδριών αιμοκάθαρσης για οξεία νεφρική ανεπάρκεια έγιναν από τον Paul Teschan και τους συνεργάτες του στις ΗΠΑ, το 1959 (Teschan et al, 1998).

Ωστόσο, υπήρχαν πολλά εμπόδια για συχνότερη αιμοκάθαρση. Το πιο σημαντικό ήταν η χρονική απαίτηση για τον ασθενή και το κόστος για τον πάροχο. Με πιο συχνή αιμοκάθαρση σε ένα κέντρο, αφιερώνεται περισσότερος χρόνος για τη μεταφορά. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση κατ' οίκον, αφιερώνεται περισσότερος χρόνος για τη ρύθμιση του μηχανήματος, το σκίσιμο και τον καθαρισμό με πιο συχνή αιμοκάθαρση. Εάν οι προμήθειες δεν επαναχρησιμοποιηθούν, το κόστος της αιμοκάθαρσης αυξάνεται σημαντικά με την αυξημένη συχνότητα της αιμοκάθαρσης (Twardowski, 2008).

Ξεκινώντας από τα τέλη της δεκαετίας του 1980, ο Zbylut Twardowski εργάστηκε με τον Rodney Kenley, σε ένα νέο μηχάνημα ειδικά σχεδιασμένο για καθημερινή αιμοκάθαρση στο σπίτι. Το 1991, ο Rod Kenley ίδρυσε μια εταιρεία για να κάνει πράξη την ιδέα. Η ιδέα κατοχυρώθηκε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας στις αρχές της δεκαετίας του 1990 (Twardowski, 1994).

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, ένα μηχάνημα βασισμένο σε αυτές τις ευρεσιτεχνίες κατασκευάστηκε και εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για γενική χρήση χωρίς περιορισμούς στις 26 Μαρτίου 2002. Το μηχάνημα, το σύστημα PHDs, ήταν ένα σύστημα δεξαμενής με σταθερή χωρητικότητα 50L και άμεση μέτρηση υπερδιήθησης. Το ψυχρό διάλυμα αιμοκάθαρσης ελήφθη από τον πυθμένα της δεξαμενής, θερμάνθηκε, παραδόθηκε στη συσκευή αιμοκάθαρσης και επέστρεψε στην κορυφή της δεξαμενής. Λόγω της διαφοράς θερμοκρασίας, η ανάμειξη του προϊόντος διάλυσης με το διάλυμα διαπίδυσης ήταν αργή. Ο ρυθμός υπερδιήθησης ρυθμίστηκε από μια ογκομετρική αντλία και μετρήθηκε απευθείας σε μια δεξαμενή υπερδιήθησης. Το διάλυμα αιμοκάθαρσης παρασκευάστηκε από υπερκαθαρό νερό και ξηρές χημικές ουσίες. Η συσκευή αιμοκάθαρσης και οι γραμμές απολυμάνθηκαν με θερμότητα πριν από την πρώτη

αιμοκάθαρση. Μετά από κάθε αιμοκάθαρση, η συσκευή αιμοκάθαρσης και οι γραμμές καθαρίζονταν και απολυμάνθηκαν και παρασκευάστηκε ένα φρέσκο υπερκαθαρό διάλυμα αιμοκάθαρσης. Οι συσκευές αιμοκάθαρσης και οι γραμμές επαναχρησιμοποιήθηκαν για ένα μήνα με αιμοκάθαρση 6 φορές την εβδομάδα. Το σύστημα PHDs συνδύασε 4 μηχανήματα σε ένα: ένα μηχάνημα αιμοκάθαρσης, μια συσκευή επαναχρησιμοποίησης, μια συσκευή επεξεργασίας νερού και μια συσκευή που κατασκευάζει εξαιρετικά καθαρό διάλυμα ποιότητας έγχυσης (Twardowski, 2008).

Το μηχάνημα χρησιμοποιήθηκε από περισσότερους από 150 ασθενείς αιμοκάθαρσης στο σπίτι με εξαιρετικά αποτελέσματα, αλλά η αξιοπιστία του μηχανήματος ήταν ανεπαρκής. Αυτό αύξησε το κόστος της υπηρεσίας και η εταιρεία δεν μπόρεσε να συνεχίσει τη λειτουργία της. Το 2007, το μηχάνημα παρελήφθη από μια νέα εταιρεία (HHD LLC) που λειτουργεί με την υποστήριξη της Baxter International Inc. (Twardowski, 2008).

Μια ιδέα που δανείστηκε από την περιτοναϊκή κάθαρση και εφαρμόστηκε στην αιμοκάθαρση ενσωματώθηκε στο σύστημα NxStage, ένα σχέδιο της NxStage Medical Inc. Αυτό το σύστημα έχει λάβει άδεια μάρκετινγκ τόσο από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ όσο και από την Health Canada, και ενδείκνυται για αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση και υπερδιήθηση για τη θεραπεία νεφρικής ανεπάρκειας ή υπερφόρτωσης υγρών. Χρησιμοποιείται κυρίως για οικιακή αιμοκάθαρση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το σύστημα χρησιμοποιεί προκατασκευασμένα διαλύματα αιμοκάθαρσης, που παραδίδονται στο σπίτι ή στη μονάδα αιμοκάθαρσης, όπως γίνεται για την περιτοναϊκή κάθαρση. Αντί της περιτοναϊκής μεμβράνης, η τεχνητή μεμβράνη της συσκευής διάλυσης κοίλων ινών χρησιμοποιείται για αιμοκάθαρση και υπερδιήθηση. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν 15L διαλύματος αιμοκάθαρσης για μία μόνο συνεδρία αιμοκάθαρσης, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτεροι όγκοι εάν χρειαστεί. Οι περιοριστικοί παράγοντες της χρήσης υψηλότερου όγκου είναι η τιμή των σακουλών διαλύματος, το κόστος μεταφοράς και οι περιβαλλοντικές επιπτώσεις (Clark and Turk, 2004).

Ένας από τους πρώτους ισχυρισμούς φορητότητας της συσκευής αιμοκάθαρσης έγινε από τον Longmore το 1960. Ο συγγραφέας ισχυρίστηκε ότι η μικρή ποσότητα διαλύματος αιμοκάθαρσης (10L) το καθιστά φορητό. Αυτό το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε σε σκύλους και σε έναν ασθενή, αλλά η αποτελεσματικότητά του δεν ήταν επαρκής (Twardowski, 2008).

Το 1976, ο Eli Friedman και οι συνεργάτες του από το Renal Diseases Division, περιέγραψαν «ένα φορητό, ελαφρύ σύστημα αιμοκάθαρσης» κατάλληλο για ταξίδια. Το σύστημα χρησιμοποιούσε συσκευή διάλυσης κοίλης ίνας και διέθετε δεξαμενή 21L διύλισης, αίμα και αντλίες αιμοκάθαρσης και οθόνες σε μια μικρή βαλίτσα αλουμινίου. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι «οι αποδεκτές αποστάσεις κρεατινίνης και ουρίας διατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας αιμοκάθαρσης 5 ωρών αλλάζοντας στα 120 και 210 λεπτά». Αυτό το μοντέλο παρασχέθηκε με έναν μικροϋπολογιστή για τον έλεγχο των λειτουργιών του συστήματος και τη βελτίωση της αξιοπιστίας. Το μοντέλο ζύγιζε 32 λίβρες. Ένα σημαντικό μειονέκτημα ήταν, και πάλι, η ανάγκη αλλαγής μιας παρτίδας δύο φορές κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης 5 ωρών (Briefel et al, 1976).

Η πιο πρόσφατη αναφορά φορητής συσκευής προέρχεται ως αποτέλεσμα της διεθνούς συνεργασίας των Andrew Davenport et al (2007). Η συσκευή ζυγίζει 5 κιλά και περιέχει συσκευή αιμοκάθαρσης υψηλής ροής, παλμική αντλία για αίμα και αιμοκάθαρση, ένα σύστημα αναγέννησης αιμοκάθαρσης και οθόνες για την ασφαλή λειτουργία. Το σύστημα αναγέννησης διαλύματος διαπίδυσης περιέχει μια σειρά από δοχεία ροφητών που περιλαμβάνουν ουρεάση, ενεργό άνθρακα, οξείδιο του υδροξυλίου ζirkονίου και φωσφορικό ζirkόνιο. Το σύστημα αξιολογήθηκε σε 8 ασθενείς κατά τη διάρκεια συνεδριών 4-8 ωρών. Στους ασθενείς χορηγήθηκε μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για αντιπηκτική αγωγή. Η μέση ωριαία Kt/V ήταν 0,035 σε αυτούς τους 8 ασθενείς. Παρουσιάστηκε πήξη σε 2 ασθενείς και η βελόνα του συριγγίου αποσπάστηκε σε έναν ασθενή. Με βάση αυτά τα προκαταρκτικά αποτελέσματα, οι συγγραφείς προβλέπουν ότι «η φορητή συσκευή αιμοκάθαρσης πρέπει να φοριέται συνεχώς ή για παρατεταμένες περιόδους κάθε μέρα για να αυξηθούν οι ροές και επομένως τα ποσοστά κάθαρσης». ειδικά εάν η συσκευή πρέπει να χρησιμοποιείται συνεχώς.

Τα τελευταία 20 χρόνια, τα μηχανήματα των κορυφαίων εταιρειών έγιναν όλο και πιο περίτεχνα, μεγαλύτερα και βαρύτερα. Ο έλεγχος ανατροφοδότησης των φυσιολογικών παραμέτρων έχει μειώσει τα ενδοδιαλυτικά συμπτώματα και έχει βελτιώσει την ευημερία των ασθενών. Διευκόλυνε επίσης τη ζωή των νοσοκόμων. Η διαδικτυακή αιμοδιαθήκη έχει βελτιώσει τους βιοχημικούς δείκτες, αλλά αυτό δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση της επιβίωσης του ασθενούς. Αν και η ηλεκτρονική μέτρηση των παραμέτρων θεραπείας όπως η κάθαρση και ο υπολογισμός Kt /V και νατρίου πλάσματος, προωθείται σε μεγάλο βαθμό από τους κορυφαίους κατασκευαστές, όλοι προειδοποιούν για τη χρήση αυτών των παραμέτρων για την προσαρμογή των θεραπειών. Ο ακριβής έλεγχος του νατρίου μπορεί

να γίνει πιο σημαντικός ως αποτέλεσμα νέων γνώσεων σχετικά με την ομοιόσταση νατρίου, η οποία μπορεί να αυξήσει το ενδιαφέρον για την ελεγχόμενη με ανατροφοδότηση προσαρμογή του νατρίου του διηθήματος. Η σειρά μηχανών Hospal-Cobe της Gambro, καθώς και τα μηχανήματα 5008 της Fresenius, χρησιμοποιούν αποκλειστικές γραμμές αίματος, οι οποίες παράγονται μόνο από τον κατασκευαστή του μηχανήματος. Ο κίνδυνος που σχετίζεται με την εξάρτηση από μία μόνο πηγή μπορεί να αποτρέψει ορισμένους πελάτες που γνωρίζουν πρόσφατα προβλήματα που σχετίζονται με ιδιότητα εξωσωματικά κυκλώματα. Σε μια περίπτωση, τα μηχανήματα άλλαξαν λόγω προβλημάτων με το ιδιόκτητο σύστημα σωληνώσεων αίματος. Ελλείψει οποιασδήποτε νέας ιδέας που μειώνει τη θνησιμότητα στο πλαίσιο της συμβατικής θεραπείας, των 4 ωρών, τρεις φορές την εβδομάδα, η ανάπτυξη μηχανών έχει επικεντρωθεί στη βελτίωση της διεπαφής χρήστη. Αν και έχει σημειωθεί πρόοδος, τα μηχανήματα απέχουν ακόμη πολύ από το να είναι ανεκτικά σε σφάλματα χρήστη (Polaschegg, 2010).

3.2 Οι νέες εξελίξεις στα μηχανήματα αιμοκάθαρσης

Τα σημερινά μηχανήματα αιμοκάθαρσης είναι το αποτέλεσμα μιας ιστορικής εξέλιξης που χρονολογείται από τα πρώτα μηχανήματα αιμοκάθαρσης που σχεδιάστηκαν το 1966. Αυτές οι μηχανές αποτελούνται από ένα σύστημα αναλογίας για την ανάμειξη του οξικού διαλύματος διαπίδυσης από ένα μόνο συμπύκνωμα και νερό της βρύσης, το οποίο απαερώθηκε από η μηχανή. Το οξικό νάτριο χρησιμοποιήθηκε ως ρυθμιστικό αντί για όξινο ανθρακικό νάτριο προκειμένου να γίνει η αναλογία τεχνικά απλούστερη. Τα μηχανήματα χρησιμοποίησαν συσκευές διαπίδυσης Kiil χαμηλής υδραυλικής αντίστασης, οι οποίες μπορούσαν να λειτουργήσουν με ένα αρτηριοφλεβικό εξωσωματικό κύκλωμα συνδεδεμένο απευθείας με τη διακλάδωση Scribner. Αυτά τα μηχανήματα περιελάμβαναν ήδη μόνιτορ αρνητικής πίεσης στο κύκλωμα διύλισης, ένα μόνιτορ αρτηριακής πίεσης που χρησίμευε ως καθολική οθόνη παρακολούθησης ασφαλείας, που ανέλαβε όχι μόνο τη συστρόφη της γραμμής, αλλά και την υπόταση που προκαλείται από υπερβολική υπερδιήθηση ή απώλεια αίματος στο περιβάλλον (Polaschegg, 2010).

Κατά τη διάρκεια των επόμενων 10 ετών, η βιομηχανία συσκευών αιμοκάθαρσης δημιουργήθηκε για να καλύψει τη ζήτηση του ταχέως αυξανόμενου αριθμού ασθενών. Το συρίγγιο Cimino και οι συσκευές διάλυσης σπείρας έγιναν διαθέσιμα, τα οποία δεν επέτρεπαν πλέον τη χρήση εξωσωματικών κυκλωμάτων χωρίς αντλία. Στα τέλη της δεκαετίας του 1970, αρκετές θεραπευτικές ελλείψεις έγιναν εμφανείς. Η ανεξέλεγκτη

υπερδιήθηση και η χρήση του μη φυσιολογικού ρυθμιστικού οξικού διαλύματος οδήγησαν σε υψηλά ποσοστά ενδοδιαλυτών συμπτωμάτων. Επιπλέον, οι περισσότεροι μακροχρόνιοι ασθενείς υπέφεραν από σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και άλλες εναποθέσεις αμυλοειδούς. Οι εναποθέσεις αμυλοειδούς προκαλούνται από τη β-2-μικροσφαιρίνη, μια ουσία με μοριακό βάρος περίπου 12.000, η οποία αφαιρείται ελάχιστα από την αιμοκάθαρση. Στην Ευρώπη, αναγνωρίστηκε ότι αυτά τα ενδοδιαλυτικά συμπτώματα ήταν λιγότερο συχνά με αιμοδιήθηση και ότι λιγότεροι ασθενείς έπασχαν από αμυλοείδωση, η οποία πιστεύεται ότι ήταν συνέπεια της καλύτερης κάθαρσης υψηλού μοριακού βάρους και της χρήσης αποστειρωμένου υγρού αντικατάστασης με χαμηλή περιεκτικότητα σε ενδοτοξίνες. Κατά συνέπεια, η βιομηχανία άρχισε να αναπτύσσει μια νέα γενιά μηχανημάτων αιμοκάθαρσης.

Μηχανήματα με έλεγχο υπερδιήθησης και διττανθρακικό άλας διαπίδυσης έγιναν διαθέσιμα τη δεκαετία του 1980. Στην Ευρώπη, η αιμοδιαδιήθηση αναπτύχθηκε για να συνδυάσει τα πλεονεκτήματα της αιμοκάθαρσης και της αιμοδιήθησης. Το κόστος δεν ήταν πρόβλημα αυτή τη στιγμή και χρησιμοποιήθηκαν φαρμακευτικά υγρά για το τμήμα αιμοδιήθησης του συστήματος. Η τεχνολογική βάση των σημερινών μηχανημάτων αιμοκάθαρσης καθιερώθηκε την περίοδο αυτή. Σχεδόν όλα τα προηγμένα χαρακτηριστικά των σημερινών μηχανών εφευρέθηκαν ή αναπτύχθηκαν στη δεκαετία του 1980, αν και εισήχθησαν στην αγορά στα τέλη της δεκαετίας του 1990 (Polaschegg, 2010).

Τα περισσότερα από αυτά τα νέα χαρακτηριστικά είναι πλέον κοινά εκτός των Η.Π.Α. και σιγά σιγά εισάγονται εντός των ΗΠΑ. Τα πρώτα 10 χρόνια της νέας χλιετίας είδαν μικρή πρόοδο από τις καθιερωμένες εταιρείες. Τα μηχανήματα ήταν καλλωπισμένα και εξοπλισμένα με ισχυρούς υπολογιστές και μεγάλες έγχρωμες οθόνες. Αρκετές διαδικασίες αυτοματοποιήθηκαν και απλοποιήθηκαν. Από την άποψη της έκβασης του ασθενούς, η εισαγωγή φίλτρων διαλυμάτων για την παραγωγή υπερκαθάρου διαλύματος διύλισης μπορεί να ήταν η πιο σημαντική συμβολή στην Ευρώπη και την Ιαπωνία. Η συμβουλευτική επιτροπή για τη βέλτιστη νεφρική πρακτική συνιστά τη χρήση υπερκαθάρου διαλύματος διαπίδυσης εάν χρησιμοποιούνται μεμβράνες υψηλής ροής. Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα του υπερκαθάρου προϊόντος διαπίδυσης δεν περιορίζονται σε μεμβράνες υψηλής ροής. Η διέλευση των ουσιών που προκαλούν κυτοκίνη μέσω των μεμβρανών της συσκευής διάλυσης δεν εξαρτάται από τη ροή της μεμβράνης, αλλά εξαρτάται από το υλικό της μεμβράνης (Weber et al, 2004).

Η διαδικτυακή αιμοκάθαρση προωθείται σε μεγάλο βαθμό από τη βιομηχανία, αλλά εξακολουθούν να λείπουν σκληρά κλινικά στοιχεία για καλύτερη επιβίωση των ασθενών.

Τα τελευταία 10 χρόνια, η ιατρική κοινότητα συνειδητοποίησε ότι οι τρέχουσες μέθοδοι θεραπείας δεν βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών παρά τη χρήση πιο περίτεχνου εξοπλισμού. Ο χρόνος θεραπείας είχε μειωθεί τις προηγούμενες δεκαετίες από τρεις φορές την εβδομάδα για 8 ώρες, σε τρεις φορές την εβδομάδα για 4 ώρες ή λιγότερο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η κλινική στο Tassin της Γαλλίας που ιδρύθηκε από τον Guy Laurent, εξακολουθούσε να περιθάλπει ασθενείς για 8 ώρες κατά τη διάρκεια της ημέρας ή κατά τη διάρκεια της νύχτας χρησιμοποιώντας κεντρικά συστήματα χορήγησης αιμοκάθαρσης και συσκευές διάλυσης Kiil στο βαθμό που ήταν ακόμη διαθέσιμα. Αν και η καθημερινή αιμοκάθαρση είχε ήδη δοκιμαστεί, δεν έγινε ποτέ δημοφιλής λόγω του κόστους και των χρονικών περιορισμών (Polaschegg, 2010).

Γενικά θεωρείται ότι οι συχνότεροι και μεγαλύτεροι χρόνοι θεραπείας μπορεί να είναι πιο σημαντικοί για την επιβίωση των ασθενών από την τεχνολογία. Ενώ οι ηγέτες της αγοράς αγνόησαν ως επί το πλείστον αυτήν την εξέλιξη, οι νεοφυείς εταιρείες στις ΗΠΑ εκμεταλλεύτηκαν αυτήν την ευκαιρία. Αρκετές εταιρίες εργάζονται σε φορητές μηχανές και η ιδέα ενός φορητού τεχνητού νεφρού έχει αναβιώσει επίσης. Τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα αυτών των μηχανών σε σύγκριση με τα συμβατικά μηχανήματα είναι: φορητότητα (βάρος μικρότερο από 40 κιλά σε σύγκριση με 70-130 κιλά), λιγότερος θόρυβος, δεν απαιτείται επεξεργασία νερού ή χωριστή παραγωγή αιμοκάθαρσης, ευκολία στη χρήση και πολλαπλή χρήση του εξωσωματικού κύκλωμα συμπεριλαμβανομένης της συσκευής αιμοκάθαρσης. Στα επόμενα χρόνια, οι καθιερωμένες εταιρείες μπορεί όχι μόνο να αντιμετωπίσουν τον ανταγωνισμό από νέες νεοφυείς επιχειρήσεις, αλλά και από την Κίνα, όπου τουλάχιστον τέσσερις εταιρείες προσφέρουν μηχανήματα με χαρακτηριστικά παρόμοια με της παλαιότερης γενιάς μηχανών Fresenius. Τα υπερσύγχρονα μηχανήματα για αιμοκάθαρση συντήρησης στην κλινική παράγονται από τις ακόλουθες εταιρείες:

- ✓ Ευρώπη: Bellco , B Braun, Fresenius και Gambro
- ✓ ΗΠΑ : Fresenius ΗΠΑ
- ✓ Ιαπωνία: JMS, Nikkiso, Nipro και Toray
- ✓ Κίνα: Chengdu Weilisheng Biotech και Chongqing Shanwaishan Science & Technology

Οι βασικές απαιτήσεις για την ασφάλεια και την ουσιαστική απόδοση των μηχανημάτων αιμοκάθαρσης περιγράφονται από τα διεθνή πρότυπα. Στην Ευρώπη, αυτά τα πρότυπα είναι εναρμονισμένα από την ΕΕ. Η εναρμόνιση σημαίνει ότι αυτά τα πρότυπα

αξιολογήθηκαν ως προς τη συμμόρφωση με τις βασικές απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 93/42 (Οδηγία για τα ιατρικά προϊόντα). Όλα τα μηχανήματα περιλαμβάνουν εξωσωματικά κυκλώματα με περιστροφικές περισταλτικές αντλίες αίματος που χρησιμοποιούν δύο ή τρεις κυλίνδρους με ελατήριο και τις οθόνες που απαιτούνται από τα διεθνή πρότυπα: ανιχνευτή αέρα, φλεβικό σφιγκτήρα και αισθητήρα φλεβικής πίεσης. Όλα διαθέτουν αντιπηκτική αντλία (ηπαρίνης) και πρόσθετο αισθητήρα αρτηριακής πίεσης προ-αντλία. Μερικοί έχουν έναν τρίτο αισθητήρα πίεσης μεταξύ της αντλίας αίματος και της συσκευής αιμοκάθαρσης. Το τμήμα διύλισης όλων των μηχανημάτων ενός ασθενούς επιτρέπει τη θέρμανση, την απαέρωση και την ανάμειξη τουλάχιστον δύο συμπυκνωμάτων με το εισερχόμενο νερό. Επίσης, χρησιμοποιούνται συνήθως μέσα για την εξισορρόπηση υγρών και οθόνες ασφαλείας, τα οποία απαιτούνται από τα πρότυπα ασφαλείας. Συγκέντρωση υγρού (συνήθως χρησιμοποιούμενη, αγωγιμότητα), θερμοκρασία, απομάκρυνση καθαρού υγρού (που χρησιμοποιούνται συνήθως αισθητήρες πίεσης) και αίμα στο προϊόν διάλυσης. Τα περισσότερα μηχανήματα στην Ευρώπη και την Ιαπωνία είναι εξοπλισμένα με φίλτρα διαλυμάτων για την παραγωγή υπερκαθαρού προϊόντος διύλισης, και τα περισσότερα μηχανήματα επιτρέπουν την προγραμματισμένη μεταβολή της συγκέντρωσης του διηθήματος και την υπερδιήθηση με το χρόνο. Όλα τα μηχανήματα περιλαμβάνουν μέσα για την απολύμανση του κυκλώματος του διηθήματος με χημικά. Τα περισσότερα μηχανήματα επιτρέπουν επίσης θερμική απολύμανση ή συνδυασμό θερμότητας και χημικών (Polaschegg, 2010).

Τα περισσότερα μηχανήματα εκτός των ΗΠΑ προσφέρουν προαιρετικά ή ολοκληρωμένα μέσα για online αιμοδιαδιήθηση. Αυτή η μέθοδος πρωτοστάτησε από τους Fresenius και Gambro και βασίστηκε σε δύο διαφορετικές φιλοσοφίες ασφαλείας. Η πιο πρόσφατη και ιδιαίτερα διαφημιζόμενη εξέλιξη σε αυτόν τον τομέα είναι ο συνδυασμός της λειτουργίας πριν και μετά την αραίωση και της λειτουργίας μέσης αραίωσης. Τα συμβατικά πιεσόμετρα είναι ένα κοινό αξεσουάρ. Ένα άλλο κοινό εξάρτημα είναι η συσκευή παρακολούθησης όγκου αίματος (BVM). Το BVM επιτρέπει τη μέτρηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Υποτίθεται ότι αυτό αντισταθμίζει την αλλαγή του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος. Το BVM εισήχθη για πρώτη φορά στην αγορά από τη HemaMetrics και την Hospal. Αργότερα, οι περισσότεροι κατασκευαστές μηχανημάτων αιμοκάθαρσης ανέπτυξαν ιδιόκτητους οπτικούς αισθητήρες με εξαίρεση την Fresenius, η οποία χρησιμοποιεί αισθητήρα υπερήχων (Polaschegg, 2010).

Μια συσκευή που προσφέρεται μόνο από τη Fresenius είναι η μονάδα θερμοκρασίας αίματος (BTM). Επιτρέπει τον έλεγχο της θερμοκρασίας του σώματος του ασθενούς και τη μέτρηση της μεταφοράς θερμικής ενέργειας μεταξύ του μηχανήματος αιμοκάθαρσης και του ασθενούς. Το BTM ήταν η πρώτη εμπορικά διαθέσιμη συσκευή για τον έλεγχο ανατροφοδότησης μιας φυσιολογικής παραμέτρου στην αιμοκάθαρση. Μετρά τη θερμοκρασία του αίματος μη επεμβατικά στη γραμμή αρτηρίας (απόσυρσης) και στη γραμμή φλεβικής (επιστροφής). Επιτρέπει τη μέτρηση της ολικής (πρόσβασης και καρδιοπνευμονικής) ανακυκλοφορίας και χρησιμοποιεί αυτά τα δεδομένα για να υπολογίσει τη θερμοκρασία του πυρήνα του ασθενούς από τη θερμοκρασία που μετρήθηκε στην αρτηριακή γραμμή. Η σταθεροποίηση της θερμοκρασίας του σώματος βοηθά στη διατήρηση της αγγειοσύσπασης και της αρτηριακής πίεσης. Η συσκευή μετρά επίσης τη θερμική ισχύ και το συνολικό ισοζύγιο θερμικής ενέργειας για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος σταθερή. Αν και αυτές οι πληροφορίες παρέχουν κάποιες ενδείξεις σχετικά με την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, δεν έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά μέχρι στιγμής (Polaschegg, 2010).

3.3 Περιπατητική αιμοκάθαρση

Το πρόσφατο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη περιπατητικής (φορέσιμης) συσκευής αιμοκάθαρσης υποκινείται σε μεγάλο βαθμό από την επιθυμία να εφαρμοστούν τα οφέλη της κατ' οίκον αιμοκάθαρσης με έναν πιο ασθενοκεντρικό τρόπο. Επομένως, μια ιδανική συσκευή περιπατητικής αιμοκάθαρσης δεν θα ήταν ογκώδης και θα επέτρεπε τη φιλική προς το χρήστη, λειτουργία ρουτίνας από ασθενείς, καθώς και τη διευκόλυνση της εντατικής αιμοκάθαρσης εκτός κλινικού περιβάλλοντος (Hojs et al, 2020).

Οι περιπατητικές διαδικασίες πραγματοποιούνται όταν ο ασθενής είναι ελεύθερος να κινηθεί. Πιο συγκεκριμένα, η περιπατητική αιμοκάθαρση δυνητικά προσφέρει μια προσέγγιση χαμηλού αντίκτυπου για την παράταση των χρόνων θεραπείας χωρίς αύξηση του χρόνου που οι ασθενείς λείπουν από το σπίτι, την οικογένεια και την εργασία τους. Ωστόσο, ο εξοπλισμός για περιπατητική νεφρική αντικατάσταση πρέπει να είναι διαχειρίσιμου μεγέθους και βάρους για τον ασθενή. Στην ιδανική περίπτωση, το προϊόν θα πρέπει να είναι εργονομικό, να εφαρμόζει κάτω από τα ρούχα ή να είναι διακριτικά ενσωματωμένο στη στολή του ασθενούς. Η συσκευή πρέπει επίσης να μπορεί να παρέχει επαρκή κάθαρση από ουραιμικές τοξίνες. Τέλος, η συσκευή πρέπει να είναι ασφαλής και να πληροί τις διάφορες βασικές τεχνικές απαιτήσεις για τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης

αιμοκάθαρσης, την αναγέννηση του υγρού αιμοκάθαρσης, την αγγειακή πρόσβαση και την παρακολούθηση του ασθενούς (Armignacco et al, 2015).

Σε συσκευές περιπατητικής αιμοκάθαρσης, οι μεμβράνες αιμοκάθαρσης μπορεί να εκτεθούν σε χαμηλότερο ρυθμό ροής αίματος για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας από τη συμβατική αιμοκάθαρση στο κέντρο. Η μεμβράνη της συσκευής διάλυσης πρέπει να παρουσιάζει ελάχιστη απορρόφηση πρωτεΐνης και να είναι ανθεκτική στη θρόμβωση για να αποφευχθεί η βιοαπόθεση και η πήξη, αντίστοιχα. Οι συμβατικοί αιμοδιήκτες αποτελούνται από πολυμερείς μεμβράνες κοίλων ινών με τοιχώματα πάχους 30-100 μm και παρουσιάζουν ανομοιόμορφη κατανομή μεγεθών πόρων, γεγονός που περιορίζει την υδραυλική διαπερατότητα και τη μοριακή τους επιλεκτικότητα, αντίστοιχα. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες μεμβρανών βασίζονται σε υλικά ημιαγωγών, όπως το πυρίτιο και το νιτρίδιο του πυριτίου (Kensigner et al, 2016).

Για μια περιπατητική συσκευή, οι μεγάλοι όγκοι αιμοκάθαρσης που χαρακτηρίζουν την αιμοκάθαρση στο κέντρο δεν είναι πρακτικοί. Κατά συνέπεια, απαιτούνται τεχνολογίες ροφητών και ενζύμων για την αναγέννηση του προϊόντος διαπίδυσης. Η πρώτη πραγματικά περιπατητική συσκευή αιμοκάθαρσης που δοκιμάστηκε σε ανθρώπους χρησιμοποίησε όγκο κυκλώματος αιμοκάθαρσης 375 ml (Gura et al, 2016).

Η απομάκρυνση της ουρίας είναι γενικά δύσκολη λόγω του υδρόφιλου χαρακτήρα της και της χαμηλής αντιδραστικότητάς της. Έχουν αποδειχθεί διαφορετικές τεχνικές για την απομάκρυνση της ουρίας με διαφορετικά επίπεδα επιτυχίας. Αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση ουρεάσης, ενός ενζύμου που καταλύει την υδρόλυση της ουρίας σε αμμώνιο και αέριο διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο εφαρμόστηκε στην αρχική μηχανή REDY, ενεργός άνθρακας, ηλεκτροχημική αποικοδόμηση της ουρίας σε διοξείδιο του άνθρακα και αέριο άζωτο και απομάκρυνση με προσροφητικά όπως ζεόλιθοι, ρητίνες, πυρίτιο και χιτοζάνη (Hojs et al, 2020).

Μια δυνητικά ελκυστική τεχνολογία αφαίρεσης ουρίας χρησιμοποιεί μια νέα κατηγορία νανοϋλικών που ονομάζεται MXenes. Πρόκειται για μια οικογένεια δισδιάστατων καρβιδίων και νιτρίδιων μετάλλων μεταπτώσεως. Τα δισδιάστατα νανοφύλλα MXene αποτελούνται από μερικά ατομικά στρώματα ενός μετάλλου μεταπτώσεως που παρεμβάλλονται με άνθρακα ή άζωτο με επιφανειακές απολήξεις συνδεδεμένες στα εξωτερικά μεταλλικά στρώματα. Η προκαταρκτική εργασία δείχνει ότι το MXene με βάση το καρβίδιο του τιτανίου είναι ένα πολλά υποσχόμενο προσροφητικό για την αφαίρεση της

ουρίας από το προϊόν διαπίδυσης χωρίς να προκαλεί κυτταροτοξικότητα (Menh et al, 2018).

Η προσπέλαση είναι η «αχίλλειος πτέρνα» όλων των θεραπειών αιμοκάθαρσης και οι περιπατητικές διαδικασίες δεν θα αποτελούν εξαίρεση. Τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια, τα μοσχεύματα και οι καθετήρες κινδυνεύουν από λοίμωξη, τυχαία αποσύνδεση αίματος, αιμορραγία, θρόμβωση και εισαγωγή αέρα στα αγγεία και εμβολή αέρα. Για περιπατητικές συσκευές, η αγγειακή πρόσβαση με βελόνες σε συρίγγια και μοσχεύματα θα είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη. Οι πρόσφατες προσπάθειες για την αντιμετώπιση των συνεπειών της απομάκρυνσης της φλεβικής βελόνας για οικιακή αιμοκάθαρση επικεντρώθηκαν στη χρήση στρατηγικών σωληνώσεων με μία βελόνα. Σε αυτήν την εφαρμογή, χρησιμοποιείται μία μόνο βελόνα για αγγειακή πρόσβαση και σε περίπτωση αποσύνδεσης, η μέγιστη ποσότητα απώλειας αίματος περιορίζεται στον όγκο στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης (Haroop and Davenport, 2018).

Η αγγειακή πρόσβαση μέσω καθετήρων ελαχιστοποιεί την απόσπαση της βελόνας και μπορούν να εφαρμοστούν μηχανισμοί ασφάλισης για να μειωθεί ο κίνδυνος αποσύνδεσης. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων διπλού αυλού με σήραγγα συνδέεται με υψηλό κίνδυνο μόλυνσης και θρόμβωσης (Hojs et al, 2020).

Οι έννοιες των φορητών συσκευών για περιπατητική αιμοκάθαρση έχουν προταθεί ήδη από τη δεκαετία του 1960. Για παράδειγμα, ο Newhart πρότεινε μια συσκευή στην οποία το προϊόν διάλυσης θα αντλείται από παλμούς που παράγονται από τον ασθενή, όπως αρτηριακοί και αναπνευστικοί παλμοί, χρησιμοποιώντας ένα διάφραγμα ελεγχόμενο με βαλβίδα ελέγχου (Hojs et al, 2020).

Οι Lande et al. (1977) πρότεινε έναν φορητό τεχνητό νεφρό (WAK) που βρίσκεται στο αντιβράχιο κοντά στον καρπό. Σε αυτήν την εφαρμογή, το αίμα θα διοχετευόταν μέσω μιας μικροσκοπικής συσκευής διαπίδυσης κλείνοντας περιοδικά το συρίγγιο και δημιουργώντας έτσι μια πτώση πίεσης μεταξύ της αρτηριακής και της φλεβικής πλευράς του συριγγίου. Το WAK είναι μια περιπατητική συσκευή αιμοκάθαρσης που έχει υποβληθεί πρόσφατα σε δοκιμές σε ανθρώπους. Η πιο πρόσφατη έκδοση του WAK (Blood Purification Technologies, Inc.) είναι μια φορεμένη συσκευή που μοιάζει με ζώνη, που ζυγίζει έως και 5 kg και συνδέεται με την αγγείωση μέσω καθετήρων. Αποτελείται από ένα μικροσκοπικό σύστημα αιμοκάθαρσης που μπορεί να φορεθεί με βάση ροφητή που χρησιμοποιεί μια συσκευή αιμοκάθαρσης που διατίθεται στο εμπόριο με αποτελεσματική

επιφάνεια 0,6 m². Μια παλμική αντλία που τροφοδοτείται από μια επαναφορτιζόμενη μπαταρία με διαχωρισμένα κυκλώματα δύο καναλιών ωθεί το αίμα και τη διήθηση με αντίθετο ρεύμα μέσω της συσκευής αιμοκάθαρσης. Το προϊόν διαπίδυσης αναγεννάται χρησιμοποιώντας τρία φυσίγγια που περιέχουν ροφητή συνδεδεμένα σε σειρά με μια κλίνη αντιδραστήρα ακινητοποιημένης ουρεάσης και περιέχουν, κατά σειρά, ουρεάση, φωσφορικό ζirkόνιο, ένυδρο οξειδίο του ζirkονίου και ενεργό άνθρακα. Το ροφητικό σύστημα χρησιμοποιεί ουρεάση για να μετατρέψει την ουρία σε αμμωνία και ανθρακικό, το οποίο, παρουσία ιόντων υδρογόνου, σχηματίζει διοξειδίο του άνθρακα. Η αμμωνία στη συνέχεια προσροφάται από το στρώμα φωσφορικού ζirkονίου μαζί με άλλα κατιόντα, όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο και το κάλιο, σε αντάλλαγμα για νάτριο και υδρογόνο, τα οποία απελευθερώνονται. Το διοξειδίο του άνθρακα εξαερίζεται στην ατμόσφαιρα ως αέριο μέσω ενός ημιπερατού συστήματος αφαίρεσης φυσαλίδων απαέρωσης. Το ενυδατωμένο στρώμα οξειδίου του ζirkονίου αφαιρεί βαρέα μέταλλα όπως ο χαλκός και ο μόλυβδος, εάν υπάρχουν, και επίσης προσροφά ανιόντα όπως το φωσφορικό άλας, σε αντάλλαγμα για οξικό. Άλλες μεσαίου μεγέθους διαλυμένες ουσίες και οργανικές ενώσεις απορροφώνται από άνθρακα στην τελική στήλη ροφητή. Ο κατά προσέγγιση συνολικός όγκος του κυκλώματος αίματος είναι 65 ml και αυτός του κυκλώματος διύλισης είναι 375 ml (Gura et al, 2016).

3.4 Η εξέλιξη της τεχνολογίας στην αιμοκάθαρση των παιδιών

Οι θεραπείες νεφρικής υποκατάστασης στα παιδιά είναι επί του παρόντος καθιερωμένες διαδικασίες, τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια νοσήματα. Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, η περιτοναϊκή κάθαρση άρχισε να χρησιμοποιείται για την οξεία νεφρική βλάβη σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ τα πρώτα προγράμματα χρόνιας περιτοναϊκής κάθαρσης ξεκίνησαν στις αρχές της δεκαετίας του 1970. Η περίοδος από το 1960 έως το 1970, τη λεγόμενη πρώτη δεκαετία ανάπτυξης, είδε επίσης προκαταρκτικές εμπειρίες στην κλινική χρήση της χρόνιας αιμοκάθαρσης σε παιδιά μέσω συστημάτων χωρίς αντλία. Έκτοτε, έχει σημειωθεί πρόοδος στα παιδιά, αν και όχι με τον ίδιο ρυθμό με τους ενήλικες. Παρά τη βελτίωση με την πάροδο των ετών στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των διαδικασιών αιμοκάθαρσης στα παιδιά, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένα προβλήματα όταν η τεχνολογία ενηλίκων προσαρμόζεται στα παιδιά, και αυτό τονίζεται περαιτέρω κατά τη θεραπεία βρεφών. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη νεογνική αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα στις οξείες εξωσωματικές θεραπείες, όπου οι

περισσότερες καινοτομίες έχουν συγκεντρωθεί και είναι πιθανό να συμβεί μια επιστημονική επανάσταση (Parolin et al, 2023).

Η χρήση της αιμοκάθαρσης σε μικρά παιδιά σχετίζεται με μια σειρά κλινικών προκλήσεων, όπως δυσκολίες αγγειακής πρόσβασης, υπόταση κατά τη σύνδεση, υποθερμία λόγω ανώριμου ελέγχου της θερμοκρασίας του σώματος και θρομβοπενία (Sohn et al, 2012).

Η αγγειακή πρόσβαση σε πολύ μικρά παιδιά, μπορεί να είναι δύσκολο να τοποθετηθεί. Επιπλέον, τα ποσοστά μολυσματικών και μηχανικών επιπλοκών είναι πολύ υψηλά. Η διάμετρος πρόσβασης επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση του κυκλώματος. Οι επιπλοκές του καθετηριασμού είναι πιο συχνές σε μικρά βρέφη λόγω τεχνικών προκλήσεων και επειδή το διαμέτρημα του καθετήρα που χρησιμοποιείται σε αυτούς τους μικρούς ασθενείς είναι αναλογικά μεγαλύτερο από ότι στα μεγαλύτερα παιδιά (Parolin et al, 2023).

Η επανάσταση στη διαχείριση της νεογνικής νεφρικής ανεπάρκειας ξεκίνησε πρόσφατα με την ανάπτυξη νέων μηχανών αιμοκάθαρσης προσαρμοσμένων ή ειδικά σχεδιασμένων για μικρά παιδιά. Οι νέες οθόνες έχουν μικρότερα κυκλώματα που μειώνουν τον εξωσωματικό όγκο και περιορίζουν την ανάγκη για πλήρωση αίματος, διαθέτουν πιο ακριβή συστήματα ελέγχου που ελαχιστοποιούν τα σφάλματα του μηχανήματος, παρέχουν πιο ομαλή ρύθμιση του ρυθμού ροής και επιτρέπουν τη χρήση καθετήρων μικρότερου μεγέθους. Το 1995, οι Everdell et al. ανέφερε τα αποτελέσματα μιας χειροκίνητης τεχνικής με σύριγγα για τη θεραπεία 3 μωρών που ζυγίζουν 630, 808 και 1140 g, χρησιμοποιώντας μια γραμμή πρόσβασης ενός αυλού και χωρίς την ανάγκη εκκίνησης αίματος. Αυτό το κύκλωμα είναι πολύ απλό και αποτελείται από δύο σύριγγες, μια μικρή συσκευή διάλυσης και ένα σετ τριοδικών στρόφιγγων. Η πρώτη σύριγγα λειτουργεί ως δεξαμενή, η οποία επιτρέπει την αργή απόσυρση του αίματος από τον ασθενή αλλά, ταυτόχρονα, τη γρήγορη ροή του μέσα από το φίλτρο. Η δεύτερη σύριγγα συγκρατείται σε αναρρόφηση από μια ελαστική ταινία, η οποία δημιουργεί θετική διαμεμβρανική πίεση για την επίτευξη UF (Rinat et al, 2014).

Αυτό το χειροκίνητο σύστημα ήταν αποτελεσματικό αλλά εξαιρετικά απαιτούσε εργασία και στη συνέχεια ενσωματώθηκε σε μια πρώτη αυτοματοποιημένη συσκευή, η οποία θα οδηγούσε το σύστημα. Αυτή η συσκευή αναπτύχθηκε στη συνέχεια στο σύστημα αιμοκάθαρσης και υπερδιήθησης βρεφών Newcastle (NIDUS, Allmed, UK), σχεδιασμένο να παρέχει αιμοκάθαρση σε παιδιά με βάρος μεταξύ 800 και 8 kg (Coultharf et al, 2014).

Το μηχάνημα έκτακτης ανάγκης καρδιονεφρικής παιδιατρικής αιμοκάθαρσης (Carpediem) έχει σχεδιαστεί για τη θεραπεία ασθενών μεταξύ 2,5 και 10 kg με φίλτρα 3 διαφορετικών μεγεθών (0,075, 0,17 και 0,29 m²), με όγκο εκκίνησης 26, 32, και 41 ml, αντίστοιχα. Η οθόνη Carpediem παρέχει αργή συνεχή υπερδιήθηση (SCUF), συνεχή φλεβική-φλεβική αιμοδιήθηση πριν ή μετά την αραίωση (CVVH), συνεχή φλεβική-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD) και ανταλλαγή πλάσματος, με σφάλμα υπερδιήθησης 1 g/h. Το αίμα, η αιμοκάθαρση ή το υγρό αντικατάστασης και τα απόβλητα ωθούνται από μια πρόσφατα σχεδιασμένη περισταλτική αντλία μικρογραφίας 3 κυλίνδρων με μεγάλη ακρίβεια, περιορίζοντας την αιμόλυση και τραυματικό τραυματισμό των γραμμών μικρών κυκλωμάτων. Η εισαγωγή της μικροποιημένης αντλίας αίματος έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των μικρών κεντρικών φλεβικών γραμμών, αποφεύγοντας τις κορυφές πίεσης σε χαμηλές ροές, αλλά επιτρέποντας συγκρίσιμους όγκους διαδρομής σε σύγκριση με τις αντλίες ενηλίκων, ελαχιστοποιώντας έτσι τον κίνδυνο φαινομένων πήξης του κυκλώματος (Ronco et al, 2014).

Το Aquadex είναι μια συσκευή που αναπτύχθηκε για ενήλικες ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια για τον έλεγχο της υπερφόρτωσης υγρών σε κατάσταση αντίστασης στα διουρητικά. Αυτό το μηχάνημα έχει αναπτυχθεί για να εκτελεί μόνο SCUF, χωρίς διάκενο, επιτρέποντας την απλοποίηση του κυκλώματος, το οποίο, επομένως, έχει ελάχιστο όγκο εκκίνησης (33 mL). Το 2013, δεν υπήρχαν συσκευές ειδικά σχεδιασμένες για μικρούς παιδιατρικούς ασθενείς στις ΗΠΑ και ο Askenazi και οι συνεργάτες του επέλεξαν το Aquadex ως τη μικρότερη εξωσωματική συσκευή βασισμένη σε ενήλικες για να την προσαρμόσουν για νεογνά και βρέφη. Ως εκ τούτου, αναπτύχθηκε μια τροποποιημένη έκδοση με την προσθήκη ενός υγρού αντικατάστασης προφίλτρου, που χορηγείται με μια αντλία έγχυσης μέσω της γραμμής πρόσβασης, το οποίο αφαιρέθηκε πλήρως ως υπερδιήθημα. Παρά το γεγονός ότι αυτή η συσκευή έχει την ίδια ακρίβεια με τις άλλες μηχανές που βασίζονται σε ενήλικες το τροποποιημένο Aquadex έχει δείξει καλή απόδοση και ασφάλεια, αποτελώντας μια νέα επιλογή για μικρά παιδιά (Menon et al, 2019).

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε, για πρώτη φορά στην ιστορία, η σύλληψη, η δοκιμή και η έγκριση συσκευών αιμοκάθαρσης ειδικά αφιερωμένες σε μικρά παιδιά. Αυτά τα νέα μηχανήματα έχουν εγκριθεί με ποικίλες χρονικές γραμμές στις περισσότερες δυτικές χώρες, εισχωρούν στον παιδιατρικό κόσμο, αλλάζουν γρήγορα την κλινική πρακτική. Οι νέες συσκευές αιμοκάθαρσης χρησιμοποιήθηκαν αρχικά σε ασθενείς στους οποίους η

περιτοναϊκή κάθαρση αποδείχθηκε αναποτελεσματική, με επαρκή αποτελέσματα στην κάθαρση, την αφαίρεση υγρών και την ασφάλεια. Οι κλινικοί γιατροί συνειδητοποίησαν γρήγορα την ευελιξία και την ακρίβεια αυτών των εξωσωματικών θεραπειών, οι οποίες παρείχαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αιμοκάθαρσης από την περιτοναϊκή και επέτρεψαν τον σχεδιασμό διαχείρισης υγρών (Parolin et al, 2023).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abe, M., Hamano, T., Wada, A., Nakai, S., Masakane, I., & Renal Data Registry Committee, Japanese Society for Dialysis Therapy. (2017). Effect of dialyzer membrane materials on survival in chronic hemodialysis patients: Results from the annual survey of the Japanese Nationwide Dialysis Registry. *PloS One*, 12(9), e0184424.
- Abel, J. J., Rowntree, L. G., & Turner, B. B. (1990). On the removal of diffusable substances from the circulating blood by means of dialysis. Transactions of the Association of American Physicians, 1913. *Transfusion Science*, 11(2), 164–165.
- Armignacco, P., Lorenzin, A., Neri, M., Nalesso, F., Garzotto, F., & Ronco, C. (2015). Wearable devices for blood purification: Principles, miniaturization, and technical challenges. *Seminars in Dialysis*, 28(2), 125–130.
- Baker, L. D., Johnson, J. M., & Goldfarb, D. (1976). Expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) subcutaneous arteriovenous conduit: An improved vascular access for chronic hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 22, 382–387.
- Benedum, J. (2003). [The early history of the artificial kidney]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 38(11), 681–688.
- Blagg, C. R. (2007). The Early History of Dialysis for Chronic Renal Failure in the United States: A View From Seattle. *American Journal of Kidney Diseases*, 49(3), 482–496.
- Blagg, C. R. (2010). The first dialysis for chronic renal failure 50 years ago. *Hemodialysis International*, 14(1), 1–2.
- Cameron, J. S. (2012). Thomas Graham (1805–1869)—The “Father” of Dialysis. Στο T. S. Ing, M. Rahman, & C. M. Kjellstrand, *Dialysis* (σσ. 19–25). WORLD SCIENTIFIC.

- Clark, W. R., & Turk, J. E. (2004). The NxStage System One. *Seminars in Dialysis*, 17(2), 167–170.
- Coulthard, M. G., Crosier, J., Griffiths, C., Smith, J., Drinnan, M., Whitaker, M., Beckwith, R., Matthews, J. N. S., Flecknell, P., & Lambert, H. J. (2014). Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): Comparison with peritoneal and conventional haemodialysis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 29(10), 1873–1881.
- Davenport, A., Gura, V., Ronco, C., Beizai, M., Ezon, C., & Rambod, E. (2007). A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: A pilot study. *Lancet (London, England)*, 370(9604), 2005–2010.
- DEVELOPMENT OF AN ARTIFICIAL KIDNEY: Experimental and Clinical Experiences | JAMA Surgery | JAMA Network. Ανακτήθηκε 5 Νοέμβριου 2023,
- Dogliotti, A. M., Battezzati, M., & Taddei, C. (1957). [The artificial kidney; description of a new apparatus for extracorporeal hemodialysis]. *Minerva Nefrologica*, 4(2), 29–37.
- Eknoyan, G. (2009). *The History of Dialysis: The Wonderful Apparatus of John Jacob Abel Called the “Artificial Kidney”*. *Seminars in Dialysis*, 22(3), 287–296.
- Fishman, A. P., Kroop, I. G., Leiter, H. E., & Hyman, A. (1949). Experiences with the Kolff artificial kidney. *The American Journal of Medicine*, 7(1), 15–34.
- Gracz, K. C., Ing, T. S., Soung, L. S., Armbruster, K. F., Seim, S. K., & Merkel, F. K. (1977). Proximal forearm fistula for maintenance hemodialysis. *Kidney International*, 11(1), 71–75.
- Guarino, J. R., & Guarino, L. J. (1952). An Artificial Kidney—A Simplified Apparatus. *Science (New York, N.Y.)*, 115(2985), 285–288.

- Gura, V., Rivara, M. B., Bieber, S., Munshi, R., Smith, N. C., Linke, L., Kundzins, J., Beizai, M., Ezon, C., Kessler, L., & Himmelfarb, J. (2016). A wearable artificial kidney for patients with end-stage renal disease. *JCI Insight*, 1(8), e86397, 86397.
- Haroon, S., & Davenport, A. (2018). Haemodialysis at home: Review of current dialysis machines. *Expert Review of Medical Devices*, 15(5), 337–347.
- Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2010). Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1833–1845.
- Hojs, N., Fissell, W. H., & Roy, S. (2020). Ambulatory Hemodialysis-Technology Landscape and Potential for Patient-Centered Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 15(1), 152–159.
- Ing, T. S., Rahman, M., & Kjellstrand, C. M. (2012). *Dialysis: History, Development And Promise*. World Scientific.
- Jacobs, C. (2009). La suppléance de la fonction rénale par l'hémodialyse. Un siècle et demi d'histoire. *Néphrologie & Thérapeutique*, 5(4), 306–312.
- JI, C., T, T., R, B., & C, S. (1972). Self-sealing prosthesis for arteriovenous fistula in man. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 18(0).
- Kensinger, C., Karp, S., Kant, R., Chui, B. W., Goldman, K., Yeager, T., Gould, E. R., Buck, A., Laneve, D. C., Groszek, J. J., Roy, S., & Fissell, W. H. (2016). First Implantation of Silicon Nanopore Membrane Hemofilters. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 62(4), 491–495.
- Kiil, F. (1960). Development of a parallel-flow artificial kidney in plastics. *Acta Chirurgica Scandinavica. Supplementum, Suppl 253*, 142–150.
- Kirby, C. (1961). Presidential Address of ASAIO. *Trans ASAIO*, 7, 153-155.

- Kolff W.J., Berk H.T.J, Terwelle M., Van Der Ley A.J.W., Van Dijk E.C, Van Noordwijk J. (1944). The artificial kidney: a dialyser with a great area. *Acta Medica Scandinavica*. 134, 117–21.
- Kolff W.J, Watschinger B. (1956). Further development of a coil kidney. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 47, 969.
- Konner, K. (2005). History of vascular access for haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(12), 2629–2635.
- Kurkus, J., Nykvist, M., Lindergård, B., & Segelmark, M. (2007). Thirty-Five Years of Hemodialysis: Two Case Reports as a Tribute to Nils Alwall. *American Journal of Kidney Diseases*, 49(3), 471–476.
- Lande, A. J., Roberts, M., & Pecker, E. A. (1977). In search of a 24 hours per day artificial kidney. *Journal of Dialysis*, 1(8), 805–823.
- Lindholm, D. D., Burnell, J. M., & Murray, J. S. (1963). Experience in the treatment of chronic uremia in an outpatient community hemodialysis center. *ASAIO Journal*, 9(1), 3.
- Locatelli, F., Di Filippo, S., Manzoni, C., Corti, M., Andrulli, S., & Pontoriero, G. (1995). Monitoring sodium removal and delivered dialysis by conductivity. *The International Journal of Artificial Organs*, 18(11), 716–721.
- Maggiore, Q., Pizzarelli, F., Zoccali, C., Sica, S., Nicolò, F., & Parlongo, S. (1981). Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. European Dialysis and Transplant Association*, 18, 597–602.
- Maher, J. F., & Schreiner, G. E. (1965). Hazards and complications of dialysis. *The New England Journal of Medicine*, 273(7), 370–377.
- Meng, F., Seredych, M., Chen, C., Gura, V., Mikhalovsky, S., Sandeman, S., Ingavle, G., Ozulumba, T., Miao, L., Anasori, B., & Gogotsi, Y. (2018). MXene Sorbents for

Removal of Urea from Dialysate: A Step toward the Wearable Artificial Kidney. *ACS Nano*, 12(10), 10518–10528.

- Menon, S., Broderick, J., Munshi, R., Dill, L., DePaoli, B., Fathallah-Shaykh, S., Claes, D., Goldstein, S. L., & Askenazi, D. J. (2019). Kidney Support in Children using an Ultrafiltration Device: A Multicenter, Retrospective Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 14(10), 1432–1440.
- Merrill, J. P., Schupak, E., Cameron, E., & Hampers, C. L. (1964). Hemodialysis in the home. *JAMA*, 190, 468–470.
- Misra, M. (2005). The basics of hemodialysis equipment. *Hemodialysis International*, 9(1), 30–36.
- Mollahosseini, A., Abdelrasoul, A., & Shoker, A. (2020). Challenges and Advances in Hemodialysis Membranes. *Advances in Membrane Technologies*. IntechOpen.
- Murray, J. S., Tu, W. H., Albers, J. B., Burnell, J. M., & Scribner, B. H. (1962). A community hemodialysis center for the treatment of chronic uremia. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 8, 315–320.
- Parolin, M., Ceschia, G., & Vidal, E. (2023). New perspectives in pediatric dialysis technologies: The case for neonates and infants with acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*.
- Pendras, J. P., & Pollard, T. L. (1970). Eight years' experience with a community dialysis center: The Northwest Kidney Center. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 16, 77–84.
- Polaschegg, H.-D. (2010). Hemodialysis machine technology: A global overview. *Expert Review of Medical Devices*, 7(6), 793–810.

- Rinat, C., Ben-Shalom, E., Becker-Cohen, R., Feinstein, S., & Frishberg, Y. (2014). Complications of central venous stenosis due to permanent central venous catheters in children on hemodialysis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 29(11), 2235–2239.
- Rivett, G. (2003). J S Cameron, A history of the treatment of renal failure by dialysis, Oxford University Press, 2002, pp. Xiv, 353, illus, £45.00 (hardback 0-19-851547-2). *Medical History*, 47(4), 536–537.
- Ronco, C., Fabris, A., Feriani, M., Chiaramonte, S., Brendolan, A., Bragantini, L., Milan, M., Dell'Aquila, R., Conz, P., & Frigato, G. (1988). Technical and clinical evaluation of a new system for ultrafiltration control during hemodialysis. *ASAIO Transactions*, 34(3), 613–616.
- Ronco, C., Garzotto, F., Brendolan, A., Zanella, M., Bellettato, M., Vedovato, S., Chiarenza, F., Ricci, Z., & Goldstein, S. L. (2014). Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: Development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM). *Lancet (London, England)*, 383(9931), 1807–1813.
- Ronco, C., & Greca, G. (2002). The role of technology in hemodialysis. *Contributions to nephrology*, 137, 1–12.
- Sohn, Y. B., Paik, K. H., Cho, H. Y., Kim, S. J., Park, S. W., Kim, E. S., Chang, Y. S., Park, W.-S., Choi, Y.-H., & Jin, D.-K. (2012). Continuous renal replacement therapy in neonates weighing less than 3 kg. *Korean Journal of Pediatrics*, 55(8), 286–292.
- Stewart, R. D., Lipps, B. J., Baretta, E. D., Piering, W. R., Roth, D. A., & Sargent, J. A. (1968). Short-term hemodialysis with the capillary kidney. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 14, 121–125.
- Streicher, E., & Schneider, H. (1983). Polysulphone membrane mimicking human glomerular basement membrane. *Lancet (London, England)*, 2(8359), 1136.

- Teschan, P. E., Baxter, C. R., O'Brien, T. F., Freyhof, J. N., & Hall, W. H. (1998). Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Annals of Internal Medicine*, 53:992-1016, 1960. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 9(12), 2384–2397.
- Tetta, C., Roy, T., Gatti, E., & Cerutti, S. (2011). The rise of hemodialysis machines: New technologies in minimizing cardiovascular complications. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 9(2), 155–164.
- Thavarungkul, P., Håkanson, H., Holst, O., & Mattiasson, B. (1991). Continuous monitoring of urea in blood during dialysis. *Biosensors & Bioelectronics*, 6(2), 101–107.
- *The hollow fibr artificial kidney : ASAIO Journal*. Ανακτήθηκε 1 Νοέμβριου 2023, από https://journals.lww.com/asaiojournal/Citation/1967/04000/THE_HOLLOW_FIBR_ARTIFICIAL_KIDNEY.47.aspx
- Twardowski, Z. J. (2003). PHD1: The technological solution for daily haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant*.
- Twardowski, Z. J. (2008). History of hemodialyzers' designs. *Hemodialysis International*, 12(2), 173–210.
- *Ueber Diffusion—Fick—1855—Annalen der Physik—Wiley Online Library*. Ανακτήθηκε 5 Νοέμβριου 2023, από <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/andp.18551700105>
- Vachharajani, T. J., Taliercio, J. J., & Anvari, E. (2021). New Devices and Technologies for Hemodialysis Vascular Access: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, 78(1), 116–124.
- Vienken, J., Diamantoglou, M., Henne, W., & Nederlof, B. (1999). Artificial Dialysis Membranes: From Concept to Large Scale Production. *American Journal of Nephrology*, 19(2), 355–362.

- Weber, V., Linsberger, I., Rossmanith, E., Weber, C., & Falkenhagen, D. (2004). Pyrogen transfer across high- and low-flux hemodialysis membranes. *Artificial Organs*, 28(2), 210–217.
- Wizemann, V., & Ritz, E. (2007). Georg Haas: A forgotten pioneer of haemodialysis. *Nephrology*, 4, 229–234. X. *Liquid diffusion applied to analysis* | *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. Ανακτήθηκε 31 Οκτώβριου 2023, από <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstl.1861.0011>