

24. *Van Dyke, D. C.; Garcia, J. F. and Lawrence, J. H.*: Concentration of highly potent erythropoietic activity from urine of anemic patients. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 96: 541 (1957).
25. *Van Dyke, D. C.; Simpson, M. E.; Contopoulos, A. N. and Evans, H. M.*: The separate existence of the pituitary erythropoietic hormone. Blood 12: 539 (1957).
26. *Winkert, J.; Gordon, A. S.; Medici, P. T.; Piliero, S.; Lohby, A. L. and Tannenbaum, M.*: Erythropoietic stimulating activity of urine from anemic human subjects. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 97: 191 (1958).

217

## Natrium Alginatum von niedriger Polymerisation als ein neues Blutersatzmittel

M. TOMODA UND K. INOKUCHI

Fukuoka, Japan

Mit Rücksicht auf die geographische Eigentümlichkeit unseres Landes als Inselreich haben wir ein neues Blutersatzmittel aus Natriumsalz der Alginsäure herstellen können, die ein Bestandteil der Zellmembrane der Braunalge ist.

Das Blutersatzmittel ist aus Natriumsalz der Alginsäure als ein Hochpolymer der Mannuronsäure hergestellt worden. Die Polymerisation dieser Säure als Blutersatzmittel muß bis zum geeigneten Grade herabgesetzt werden. Die zweckmäßige Herabsetzung dieser Polymerisation steht im Mittelpunkt dieses Studiums, wobei es keine Nebenerscheinungen hervorruft und genügende Stabilisierungswirkung auf das Zirkulationssystem bewahren kann. Der Durchschnittswert dieses optimalen Polymerisationsgrades ist ca. 100 (Molekulargewicht ca. 20000) nach der Messung mittels Ultrazentrifuge oder Lichtstreuungsapparates, wobei die Viskositätszahl (intrinsic viscosity) ca. 0,072 (1/g) ist.

Das Rezept unseres neu bedingten Blutersatzmittels lautet folgendermaßen:

Natrium Alginatum (Viskositätszahl 0,072 1/g)	0,4 g
Traubenzucker	5,0 g
NaCl	0,3 g
Wasser	100 cc
(Der kolloid-osmotische Druck dieser Lösung: ca. 9,8 cm H <sub>2</sub> O in 25° C.)	

Um dieses Präparat zu gewinnen, muß das von Braunalge extrahierte und gereinigte Alginatum bis 0,072 (1/g) von der Viskositätszahl depolymerisiert werden.

Nach den mehrfachen tierexperimentellen sowie klinischen Untersuchungen

erbringt dieses Mittel bei intravenöser Infusion von 25 cc/kg morphologisch sowie funktionell keine nennenswerten Veränderungen in den verschiedenen Organen.

Charakteristische biologische Wirkungen sind:

1. Wirkung auf das Zirkulationssystem:

Die intravenöse Infusion von 20 cc/kg dieses Blutersatzmittels bei Kaninchen, wofür der Aderlaß in gleicher Menge vorgenommen worden war, kann den herabgesetzten Blutdruck erfolgreich steigern und längere Zeit erhalten und kann auch vermindertes zirkulierendes Plasma genügend vermehren und normal fortsetzen.

2. Ausscheidungskraft des Verbrennungstoxins:

Es wurden bei Kaninchen nach experimenteller Verbrennung über die Ausscheidung des Histamins Untersuchungen mit Infusion von verschiedenen Blutersatzmitteln angestellt. Die Dauer, während welcher das Histamin noch in Blut und Harn nachgewiesen worden ist, wurde bei Infusion der Blutersatzmittel etwas mehr verringert als diejenige bei Kristalloidlösungen. Nach dem Beschleunigungsgrad der Histaminausscheidung können die Mittel wie folgt geordnet werden: Pereston-N, Alginon, Periston, Algin (mit höherer Polymerisation), Dextran, 5 % Traubenzucker, physiologische Kochsalzlösung. Es ist klargelegt worden, daß das Alginon bei Kollaps nach Verbrennung ausgesprochen wirksam ist.

3. Antihämodynamische Wirkung:

Nach Infusion von Alginon tritt keine Blutverdünnung ein. Dies kann bewiesen werden, wenn man Hb, Ht nach Infusion von 10 cc/kg Alginon bei Hunden untersucht, deren Blut vorher in gleicher Menge entnommen worden war. Dextran und Periston haben bei solchen Versuchen eine ausgesprochene Blutverdünnung hervorgerufen. Nach den Untersuchungsergebnissen über diesen Mechanismus ist anzunehmen, daß das Alginat das Milzblut in die periphere Zirkulation austreibt.

Das Alginon ist für folgende Fälle erfolgreich und empfehlenswert:

1. für Behandlung der akuten massiven Blutung,
2. für Verbesserung des Dehydrationszustandes,
3. zur Stabilisierung des Zirkulationssystems vor und nach der Operation,
4. für Prophylaxie und Behandlung des Schocks verschiedener Art, besonders bei Verbrennung.

Wie in einem Film umfassend demonstriert werden konnte, ist die sehr vorteilhafte Eigenschaft unseres neuen Blutersatzmittels dadurch gekennzeichnet, daß es für das Zirkulationssystem eine ausgezeichnete Stabilisierungskraft besitzt, ferner daß die Blutaustreibungsfunktion der Milz bei Blutung durch dieses Mittel stärker gefördert wird und infolgedessen die Verdünnung des Blutes nach der Infusion dieses Blutersatzmittels bei Blutung geringer eintritt, zum Vergleich mit anderweitigen Mitteln, und ferner, daß die Ausscheidung des Verbrennungstoxins bei Infusion von Alginon sehr beschleunigt werden kann.

Klinische Experimente haben einen ganz niedrigen Prozentsatz von Nebenwirkungen gezeigt: in 434 Fällen war bei ungefähr 2 % Fieber und in 1 % Frösteln zu verzeichnen, sonstige Komplikationen waren gering. Die Hautpurpura,

die bei Alginatum von ziemlich höherer Polymerisation bisweilen aufgetreten war, trat bei unserem Mittel, dank niedriger Polymerisation, fast nicht in Erscheinung.

Der Fortschritt auf dem Gebiete der Bluttransfusion in den letzten Jahren hat zu der Entwicklung der modernen Chirurgie bedeutend beigetragen. Es ist aber wünschenswert, daß Operationen, wo sonst Bluttransfusionen nötig sind, ohne diese erfolgreich ausgeführt werden können.

Bei Bauchoperationen ist es uns gelungen, dieses Ziel durch Herabsetzung der Blutung bei Operation in Lumbalanästhesie mit potenziertem Narkose und gleichzeitig durch aktiven Gebrauch von unserem neuen Blutersatzmittel zu erreichen. Dabei ist die gleichzeitige Anwendung von Lachgas empfehlenswert. Die Lumbalanästhesie mit potenziertem Narkose ruft eine langsame und gefahrlose Verminderung des Blutdruckes hervor, wobei man den Blutdruck während der Operation mit Noradrenalin ungefähr in der Höhe von 90 mm Hg erhalten soll. Die von uns empfohlene Operation unter Einschränkung der Bluttransfusion ist besonders bei Bauchoperationen, wie Magenresektion wegen Geschwürs, geeignet und empfehlenswert. Die Blutung bei solchen Eingriffen entspricht etwa der Hälfte oder einem Drittel der bei gewöhnlichen Operationen, und die verlorene Blutmenge betrug in solchen Fällen durchschnittlich weniger als 100 g, wobei sie von der Operationsart unabhängig war.

93 von den gesamten 116 Fällen dieser Operation konnten ganz erfolgreich und ohne Bluttransfusion vor, während und nach dem Eingriff vorgenommen werden. In den übrigen 23 Fällen war die Transfusion von kleinen Mengen Blut vor oder nach dem Eingriff notwendig. Die direkte Operationsmortalität war unterhalb 1 %. Bei solcher Operation soll, zur Stabilisierung des Zirkulationssystems nach der Operation, eine Menge von 600 bis 900 cc unseres Alginons intravenös infundiert werden.

Die Blutbefunde wie Hämoglobin, Plasmaeiweiß u. a., und die zirkulierende Blutmenge zeigten trotz keiner Verabreichung von Bluttransfusion nie abnorme Veränderung. Elektrokardiogramm, Funktion der Leber und Niere sowie Myelogramm waren ebenfalls belanglos.

Bei der Operation unter Einschränkung der Bluttransfusion müssen natürlich die Kontraindikationen berücksichtigt werden.

Das Alginon ist im Auslande leider noch nicht genug bekannt, obwohl im deutschen Schrifttum darüber kurz berichtet wurde. Allenfalls möchten wir es für die weitere klinische Anwendung auch im Ausland empfehlen.

### Summary

Since 1944 we have been occupied with the problem of finding a new plasma expander from the alginate which is extracted from brown algae, abundant in Japan. We later (1955) succeeded in producing a plasma expander known as recently isolated "lower polymerized sodium alginate".

In view of the adequate degree of polymerization of the alginate, we could fulfil two extremely important requirements: on the one hand the elimination of side-effects, particularly of cutaneous hemorrhages following massive infusions, and on the other the production of a stabilizing action on the circulatory system.

The clinical experiments have revealed a low percentage of side-effects: out of 434 cases, only 1.8% complained of fever and 1.16% of shivering, whilst the other complications are not worth mentioning. This solution gave encouraging results because of its positive pressure action and the increase in the volume of circulating plasma, against shock in burns, hemorrhages and other various causes. Even the elimination of burn toxin was speeded up. We were also able to demonstrate the characteristic action of the solution against dilution of the blood. Finally, administration of this remedy kept the circulation stable during operations, so that it could be used also during normal surgical operations as an antishock prophylaxis. In some cases where blood transfusions would have been necessary, this plasma expander allowed operations to be performed without blood transfusions. 273 operations on the abdomen, neck and thorax were performed in this way, obtaining worthwhile results.

Summarizing, it may be stated that our "recently isolated lower polymerized sodium alginate" which is an original product of our Clinic, has already given such favourable results that it may be favourably compared with Dextran and Periston. It also costs much less than other plasma expanders.

We hope that this new plasma expander may meet with world-wide acceptance.

218

## Preparation and Clinical Use of a Pasteurized Plasma Protein Solution (Pasteurisierbare Plasmaprotein-Lösung, PPL)

P. KISTLER, K. STAMPFLI AND HS. NITSCHMANN  
Berne, Switzerland

### 1. Method of Preparation

A method for the preparation of a pasteurized plasma protein solution has been reported previously<sup>1</sup>. In general this method has remained unchanged. By complete desalting the euglobulins are precipitated from plasma. The proteins re-

Table I  
Method of Preparation of PPL

---

Starting material:	ACD- or EDTA-plasma
Desalting column:	Filled with a mixture of cation-exchanger (H <sup>+</sup> ) and anion-exchanger (OH <sup>-</sup> )
Desalted plasma:	pH 5.0–5.2 $\omega/cm$ 10 <sup>4</sup> –10 <sup>6</sup>
Filtration:	Through "Filtercel", fine grade, at pH 5.3
Additives:	5% glucose, 0.012% ascorbic acid, 0.004 m Na-caprylate, pH 7.5
Sterile filtration:	Through bacterial filters directly into the final containers
Heat treatment:	In the closed containers for 10 hours at 60° C

---