

# STORIA DELLA DIALISI

S. Brardi, E. Gaggiotti, N. Di Paolo  
U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Senese

Fare una storia della dialisi significa, in primo luogo, raccontare la tenacia, l'impegno e la genialità profusi da pochi uomini, spesso nell'ostilità più generale, al servizio di tanti sfortunati. Ognuna delle fasi che hanno scandito il percorso storico della dialisi dall'ideazione al suo attuale perfezionamento è segnata infatti dall'ingegno pionieristico di un singolo uomo. A Thomas Graham si deve la prima tappa di questo cammino: l'invenzione della dialisi. Thomas Graham, nato nel 1805 in Scozia e divenuto, già all'età di trenta anni, professore di chimica, prima a Glasgow e poi a Londra, si rese conto che la pergamena poteva agire come una membrana semipermeabile. Nel 1861 in un fondamentale esperimento Graham riempì un contenitore di legno, chiuso da un fondo di pergamena e galleggiante sull'acqua, con dell'urina e trovò che da quest'ultima passava nell'acqua solo un materiale cristalloide, composto prevalentemente da urea. A Graham si deve quindi la scoperta ed il nome stesso del fenomeno della dialisi, di cui egli preconizzò, senza però mai spingersi oltre, data la sua formazione di chimico, il possibile utilizzo in campo medico. La fase successiva della storia della dialisi, quella della rimozione sperimentale di soluti dal sangue di animali, ebbe luogo cinquanta anni più tardi, nei laboratori di farmacologia dell'università John Hopkins di Baltimora, e vide brillare la figura di John J. Abel che assieme ai suoi collaboratori Rowntree e Turner realizzò e battezzò con il nome di rene artificiale, il primo rudimentale dializzatore. Abel, utilizzando come anticoagulante l'irudina, fece passare il sangue arterioso di un cane attraverso una serie di otto tubi di celloidina (un derivato della cellulosa), sistemati in un contenitore di vetro, riempito con una soluzione salina, reimmettendo poi il sangue in una vena dello stesso animale. Con questo apparato, di 'vividiffusione', Abel poté dimostrare che era possibile rimuovere dal sangue di cani nefrectomizzati una sostanziale quantità di urea, troppo piccola tuttavia per una applicazione umana di tale tecnica, che era ulteriormente penalizzata dalla tossicità dell'irudina. Così, anche se Abel sperò sempre di poter applicare il suo apparato all'uomo, ciò non fu mai possibile ed egli nel 1914, con l'inizio del primo conflitto mondiale, interruppe i suoi esperimenti. L'onore della prima dialisi sperimentale umana va infatti a Georg Haas un medico tedesco che, terminato il conflitto, venne a conoscenza del lavoro dell'austriaco Pregel, il quale svolgeva studi sulla dialisi utilizzando tubi di celloidina simili a quelli realizzati da Abel. Haas acquisì una grande esperienza nella fabbricazione di questi tubi, riuscendo a realizzarne di molto lunghi (1,20 m), ottenendo così una superficie dializzante sufficiente per l'utilizzo umano. Egli scoprì inoltre che era possibile rendere sterile tale materiale con una soluzione di etanolo al 60% ed infine realizzò una preparazione purificata di irudina a bassa tossicità. Nel 1924 Haas poté così effettuare la prima dialisi sperimentale umana, condotta su di un uremico terminale, che ebbe la durata di 15 minuti e non fu seguita da complicazioni, come pure la seconda che fu effettuata nel 1925 e le successive altre quattro condotte nel 1926. Tutti questi trattamenti, non protrandosi per più di 30 - 60 minuti a causa della tossicità dell'irudina, furono però troppo brevi per avere significativi effetti terapeutici. Il primo successo clinico Haas lo raggiunse infatti nel 1928 quando, potendo disporre per la prima volta dell'eparina, trattò un uremico di 55 kg di peso, prelevando, dializzando 1/2 ora e poi reinfondendo 400 ml di sangue a volta, per complessivi nove cicli, con il risultato di un miglioramento clinico del paziente impressionante che si protrasse per 6 giorni. Haas ottenne in seguito altri successi, tuttavia la sua esperienza si limitò ad un piccolo numero di dialisi ed egli stesso considerò il suo lavoro, che pur fondamentale potremmo definire solo sperimentale, non più che promettente. L'epoca dell'utilizzo clinico della dialisi, favorito dalla disponibilità dell'eparina e di un nuovo materiale semipermeabile quale il cellophane, comincia infatti più tardi con la tenace opera del medico olandese Willem J. Kolff che nel 1943, in piena occupazione nazista, mise a punto con l'ingegnere Hendrik Berk un efficiente dializzatore a tamburo rotante. Tale apparecchiatura era costituita infatti da un tamburo cilindrico, immerso per metà in una vasca contenente il bagno di dialisi, sul quale erano avvolti 30 - 40 metri di tubi di cellophane, del diametro di 2,5 cm, all'interno dei quali scorreva il sangue per effetto della rotazione del tamburo stesso. Con questo rene artificiale Kolff, dopo un primo tentativo fallimentare, riuscì a mantenere in vita una giovane paziente uremica finché la mancanza di accessi vascolari, che allora erano ottenuti con arteriotomie e venosezioni, non lo costrinse a sospendere il trattamento. Kolff indirizzò quindi i suoi sforzi verso i pazienti affetti da

insufficienza renale acuta reversibile, proprio per l'impossibilità di rinnovare gli accessi vascolari, con rimarchevoli successi già nel 1945. Così alla fine della guerra Kolff cominciò a diffondere la sua macchina, fornendola a numerosi ospedali negli Stati Uniti ed in Europa, incontrò però in quest'ultima un'opposizione serrata da parte di membri influenti della comunità scientifica, al punto che egli dovette lasciare l'Olanda e stabilirsi negli U.S.A., che si erano invece mostrati ben più favorevoli. E fu proprio negli Stati Uniti, a Seattle, che si compì il passo successivo, e forse più importante, con la geniale messa a punto, principalmente per l'opera di Belding H. Scribner, di quell'accesso vascolare permanente che da sempre limitava il trattamento emodialitico. Dalla fine del secondo conflitto mondiale fino agli anni sessanta c'erano stati infatti vari progressi nel disegno dei dializzatori ma nulla di nuovo era stato escogitato per poter disporre di un accesso vascolare che consentisse di dializzare ripetutamente i pazienti finché nel 1960, Scribner insieme a Quinton e Dillard realizzò l'omonimo 'shunt', utilizzando due cannule di teflon, inserite l'una nell'arteria radiale e l'altra nella vena cefalica, vicino al polso del paziente, e connesse con le altre estremità ad un tubo di teflon incurvato, per mezzo di un sistema di accoppiamento, fissato ad una piastra metallica. Questo rese possibile, per la prima volta, trattare i pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Scribner inoltre mise a punto un nuovo modello di rene artificiale utilizzando come dializzatore una versione modificata e migliorata, soprattutto per l'utilizzo del Cuprophan, del modello a piastre progettato dal norvegese Kiil. Cosicché, nello stesso 1960, Scribner poté iniziare i primi trattamenti emodialitici cronici, all'inizio una volta e poi due volte a settimana, con risultati sorprendentemente buoni. Da allora numerosi miglioramenti sono stati ottenuti in tutti i campi della emodialisi compreso quello degli accessi vascolari, in particolare con la realizzazione della fistola artero-venosa di Brescia e Cimino avvenuta nel 1966, tuttavia non si può negare che l'epoca moderna della emodialisi sia iniziata proprio nel 1960 con Scribner. L'importanza del 1960 nella storia della dialisi è però ancora maggiore per il fatto che pochi mesi prima che Scribner iniziasse i suoi trattamenti emodialitici cronici, per la prima volta, due medici dell'Ospedale della Marina di Oakland in California, i dottori Ruben e Doolan, sottoposero con successo una paziente ad un trattamento dialitico peritoneale intermittente che si protrasse per 6 mesi. Parallelamente allo sviluppo dell'emodialisi un'altra forma di trattamento sostitutiva della funzione renale, la dialisi peritoneale, era infatti progredita dall'ideazione sino alle sue prime applicazioni cliniche. La scoperta della capacità del peritoneo di agire come una membrana semipermeabile si può attribuire agli studi del tedesco Wegner che nel 1877 pubblicò i risultati di una serie di esperimenti, condotti infondendo soluzioni saline nella cavità peritoneale di conigli, durante i quali egli osservò un incremento nel volume delle preparazioni a concentrazione zuccherina concentrata durante il tempo di permanenza nella cavità addominale. Questi studi furono poi ripresi ed ampliati da altri scienziati, nessuno dei quali però si spinse ad una sperimentazione sull'uomo, finché il medico tedesco Ganter, dopo vari esperimenti sugli animali nei quali mise a punto una versione primitiva di quella che poi diverrà la dialisi peritoneale intermittente, nel 1923 effettuò il primo tentativo su di un paziente colpito da insufficienza renale acuta, osservando un leggero quanto transitorio miglioramento. Ganter fece altre dialisi peritoneali sperimentali ma nello stesso 1923 dopo aver pubblicato un fondamentale articolo sul *Münchener Medizinische Wochenschrift*, sospese il suo lavoro per motivi sconosciuti. Successivamente furono effettuate altre dialisi peritoneali, sempre però di tipo sperimentale, finché nel 1946, a Boston, tre medici della Mayo Clinic, Frank, Seligman e Fine, convinti che il peritoneo potesse rappresentare un'efficiente membrana per dialisi, studiarono sistematicamente la composizione della soluzione dializzante e la velocità di infusione necessaria per assicurare, con la tecnica a flusso continuo, un'efficiente azione di rimozione dei soluti tossici. In questo modo il gruppo americano poté trattare con successo un caso di insufficienza renale acuta da farmaci, che si risolse brillantemente dopo quattro giorni di dialisi peritoneale continua, aprendo la strada ad un uso clinico, sebbene ancora pionieristico, di questo tipo di trattamento sostitutivo della funzione renale. Negli anni successivi furono fatti notevoli progressi nella composizione delle soluzioni di dialisi e nella tecnica di accesso al peritoneo che portarono al successivo fondamentale passo avanti, quello della standardizzazione della tecnica, che deve esser ascritto ai gruppi americani di Doolan e Maxwell. Già a partire dal 1959 Doolan e Maxwell cominciarono ad usare soluzioni di dialisi preparate industrialmente contenute in bottiglie da 1 litro che venivano fatte defluire per gravità nel peritoneo attraverso una connessione ad Y con il catetere, e dopo un tempo di permanenza variabile da circa 1/2 h ad 1 h, venivano drenate dall'addome, per mezzo

dell'effetto sifone, ponendo le bottiglie stesse al di sotto del letto del paziente. Il sistema era semplice e facile da operare ma poiché l'integrità del circuito doveva esser interrotta ogni ora c'era un'elevata incidenza di contaminazioni batteriche e conseguentemente di peritoniti. Proprio per superare almeno in parte il problema delle interruzioni del circuito, in questo periodo s'iniziò la messa a punto dei primi sistemi semi-automatici di rifornimento, costituiti da 15 o più contenitori di soluzione dialitica, connessi tra loro per mezzo di tubature sterili in polietilene, in sostanza i precursori dei moderni "cyclers", che garantirono un miglioramento in termini di prevenzione delle infezioni batteriche rispetto alle tecniche manuali allora utilizzate. Agli inizi degli anni sessanta la dialisi peritoneale era ormai divenuta un valido trattamento sostitutivo della funzione renale in caso di insufficienza renale acuta, da preferire soprattutto in caso di pazienti con rischi emorragici, mentre era considerata una seconda scelta come trattamento cronico. A partire dalla seconda metà degli anni sessanta vari gruppi americani intrapresero comunque programmi sperimentali di dialisi peritoneale domiciliare, in pazienti affetti da insufficienza renale cronica, ma in tutti i casi i risultati furono deludenti, soprattutto per l'alta incidenza di peritoniti che determinavano una elevata mortalità. Un significativo passo avanti fu però effettuato nell'ultimo scorcio di quel decennio con l'introduzione nel 1968 del catetere di Tenckhoff. Sebbene già il catetere a stiletto, presentato nel 1965, avesse rappresentato un significativo miglioramento nella realizzazione degli accessi peritoneali, il catetere progettato da Henry Tenckhoff costituì e costituisce tuttora, soprattutto con le sue versioni più recenti (capaci di ovviare al problema della dislocazione) quale quella 'autolocante' messa a punto da Di Paolo, una pietra miliare nel campo della dialisi peritoneale, per la sua capacità di garantire una via d'accesso permanente ed affidabile al peritoneo. Tale catetere, insieme alla diffusione di sempre più efficienti "Cyclers", spostò l'attenzione sulla necessità di migliorare l'efficienza della dialisi peritoneale in particolare nella rimozione delle piccole molecole (urea, creatinina, ed acido urico), molto più bassa di quella ottenibile con l'emodialisi. Particolarmente brillante si rivelò a questo proposito la soluzione escogitata da Di Paolo nel 1978, che prevedeva l'impiego di un semplice dispositivo ad ago singolo, attraverso il quale, dopo aver riempito la cavità peritoneale con 1 - 1,5 l di soluzione di dialisi, ogni minuto venivano drenati 100 ml di dialisato ed immessi altrettanti millilitri di soluzione di dialisi fresca. Il risultato era che con questa tecnica, conosciuta anche come 'tidal', in 8 h potevano esser scambiati fino a 50 l di soluzione di dialisi e tre sessioni a settimana di questo tipo di dialisi intermittente 'semi-continua' erano capaci di eguagliare le due sedute settimanali convenzionali, ciascuna della durata di 24 h, di dialisi peritoneale intermittente. Nello stesso 1978 venne poi interamente pubblicato il lavoro di due medici di Austin nel Texas, Popovich e Moncrief lavoro che non era stato accettato al congresso dell'ASAIO tenutosi a San Francisco nel 1976 e che rilanciava la tecnica manuale nella dialisi peritoneale, reinventata dai due medici e chiamata: "Dialisi Peritoneale Deambulante. Continua" ovvero, dalle iniziali della sigla inglese, CAPD. Non credo a questo punto sia il caso di dilungarsi su tale tecnica, ormai universalmente conosciuta, né sui suoi sviluppi successivi, tuttavia ritengo doveroso sottolineare come con questa metodica la dialisi peritoneale si sia definitivamente affrancata dal ruolo di sorella minore dell'emodialisi, acquisendo pari dignità nell'immane compito di sostituire la funzione renale.