

Mehrgrößenregelung der normothermen ex-vivo Nierenperfusion

M. Gransow¹, S. Kromnik¹, C. Thiele¹, H. Malberg¹

¹Institut für Biomedizinische Technik, Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik, TU Dresden, Dresden, Deutschland

Kontakt: Marian.Gransow@tu-dresden.de

Einleitung

Für den Fall einer terminalen Niereninsuffizienz bietet eine Organtransplantation häufig die einzige Möglichkeit zur Behandlung. Ein klassisches Problem der Transplantationsmedizin ist jedoch die quantitative Diskrepanz zwischen verfügbaren und notwendigen Transplantaten bei allen Organsystemen. Die Situation wird dramatisiert durch eine zunehmende Marginalisierung der Spenderorgane [1]. Trotzdem sind viele marginale Spenderorgane für Transplantationszwecke ungenutzt, da ihre Funktion bisher nicht evaluierbar ist. Eine potenzielle Lösung des Problems ist die ex-vivo Nierenperfusion zum Zwecke der primären Rekonditionierung eines Organs mit begleitender Evaluierung seiner Vitalität [2].

Die normotherme ex-vivo Nierenperfusion stellt eine Methode bereit, einem isolierten Organ innerhalb eines speziellen Gerätesystems möglichst physiologische Umgebungsbedingungen zu Testzwecken bereitzustellen und das Organ so in einen abgezielten Zustand zu überführen. Dieser Prozess ist ein komplexes biologisch-technisch, nichtlinear dynamisch verkoppeltes Mehrgrößensystem, das von einem Bediener nur schwer über Laufzeiten bis zu 24 Stunden zuverlässig steuerbar ist [3]. In vorangegangenen Arbeiten wurde zur Steigerung der Organ- und Prozessqualität eine Automatisierung mit dezentraler Mehrgrößenregelung empfohlen [3]. In diesem Kontext stellt die ex-vivo Nierenperfusion eine spezielle low-flow-Anwendung der extrakorporalen Lebensunterstützungssysteme dar. Im Rahmen dieser Arbeit präsentieren wir Ergebnisse der ersten Versuchsserienanwendung eines entsprechend entwickelten ex-vivo Nierenperfusionssystems.

Methoden und Materialien

Perfusionssystem

Ein System zur ex-vivo Nierenperfusion umfasst typischerweise Funktionseinheiten zur Nachbildung physiologischer Körperfunktionen in Bezug auf die isolierte Niere. Abbildung 1 zeigt schematisch einen typischen Prozessaufbau. Ausgehend von einem Perfusatreervoir wird autologes Vollblut in einem künstlichen Kreislauf von einer Rollenpumpe zunächst durch einen Wärmetauscher und anschließend in einem Blutgasaus-tauscher geleitet. Hier wird das Blut als Konvektionsmedium derart konditioniert, dass dieses der dann nachfolgenden Niere entsprechend zugeführt werden kann. Der venöse Rückstrom der Nieren wird erneut dem Reservoir zugeführt. Mittels des Thermostats wird nun ein externes Wärme-

konvektionsmedium derart temperiert, dass das Blut nicht mit mehr als $T_{th} = 40^{\circ}\text{C}$ kontaktiert wird.

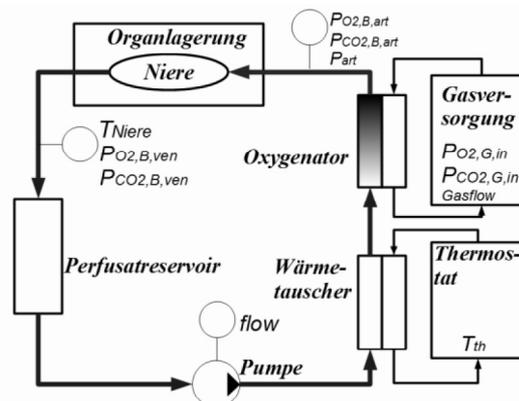


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines typischen Nierenperfusionssystems. (kursiv: Funktionseinheiten, T: Temperaturen, P_{O_2} / P_{CO_2} : Sauerstoff- / Kohlendioxidpartialdruck, P_{art} : Perfusionsdruck, flow: Blutvolumenstrom)

Dabei wird eine kaskadierte Regelung für T_{th} und T_{Niere} unter Nutzung zweier PI-Regler mit Stellgrößenbeschränkung und Anti-Windup verwendet. In einem Gasmischer als Gasversorgungseinheit werden Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid derart gemischt, dass im Blutgasaus-tauscher ein Gastaustausch erreicht wird, der das der Niere zugeführte Blut mit seinen arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck $P_{O_2,B,art}$ und $P_{CO_2,B,art}$ gezielt auf eingestellte Sollwerte konditioniert. Hier werden zwei separate Sauerstoff- und Kohlendioxidregler, jeweils als PI-Regler mit Stellgrößenbeschränkung und Anti-Windup, verwendet. Als Messeinheit wird ein *CDI500* der Firma *Terumo* verwendet. Schließlich wird die im System enthaltene Pumpe verwendet, um mit Hilfe eines arteriellen Drucksensors unmittelbar vor der Niere, den arteriellen Perfusionsdruck P_{art} zu regeln. Die Niere wird als parametervarianter dreielementiger Windkessel interpretiert [4]. Um die Parameterschwankungen zu adressieren, wird hier ein entsprechend ausgelegter robuster PI-Regler mit Anti-Windup verwendet.

Versuchsdurchführungen

Zur weiteren Exploration der Funktionscharakterisierung von isolierten Nieren sind ex-vivo Perfusionen von porcinen Organen durchgeführt worden. Die Nieren wurden den Tieren im Zuge eines laufenden Schlachtprozesses entnommen, innerhalb einer warmen Ischämiezeit

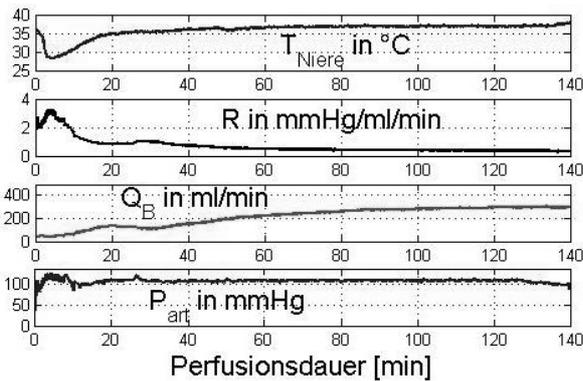


Abbildung 2: Exemplarische Zeitverläufe ausgewählter Prozessgrößen während ex-vivo Nierenperfusion.

von maximal 30 Minuten initial kalt mit HTK-Lösung gespült und schließlich für Transportzwecke auf Eis gelagert. Später erfolgte die Gefäßpräparation zur Vorbereitung des Anschlusses des Organs an das vorhandene Perfusionssystem. Das Vorgehen entspricht in Analogie einem typischen Transplantationsablauf für Nieren. Parallel erfolgte die blasenfreie Befüllung mit autologem Blut als Perfusat inklusive Vorwärmen des Perfusionssystems auf physiologische Zielwerte. Schließlich erfolgte die Konnektierung des Organs an das System. Abb. 2 zeigt exemplarisch typische Verläufe der beteiligten Prozessgrößen für eine Niere. Insgesamt wurden 18 Nierenperfusionsen durchgeführt, bei denen die gegenseitigen Verkopplungen des beteiligten Temperierungssystems, des hydraulischen Systems zur Perfusatversorgung unter Druckregelung und der Blutgaskonditionierung evaluiert werden konnten.

Ergebnisse

In Abb. zeigt sich ein typischer Verlauf einer Mehrgrößengeregelten ex-vivo Nierenperfusion. Das Organ wird gekühlt mit ca. 4°C an das System angeschlossen. Initial hat die Niere einen großen Perfwiderstand, was bei Druckregelung zu einem niedrigen Blutvolumenstrom führt. Das Organ wird auf einen Sollwert von ca. 37°C temperiert. Der Widerstand sinkt stark, wobei die Druckregelung ohne Probleme nachstellt. Abb. 3 zeigt nun die Auswirkungen von Änderungen des hämodynamischen Systems auf die Blutgasregelung von Sauerstoff und Kohlendioxid. Sowohl nach Druck- bzw. Volumenstromerhöhung, sowie nach entsprechender Erniedrigung zeigen sich keine nennenswerten Auslenkungen der Blutgaspartialdrücke. Während 18 Nierenperfusionsen konnte ein stabiles Systemverhalten der Temperierung beobachtet werden. Trotz erheblicher Änderungen der Hämodynamik zeigte sich hier keine nennenswerte Störreaktion. Gleichzeitig konnte der arterielle Perfusionsdruck stets mit einer geforderten Genauigkeit von 5 mmHg geregelt werden. Änderungen der Systemtemperatur und der Blutgase konnten kompensiert werden.

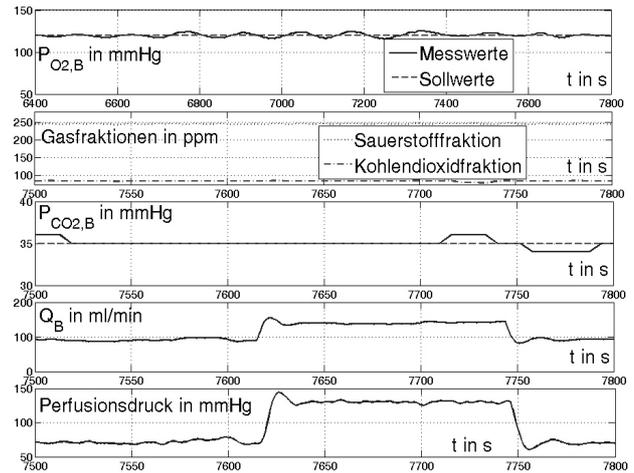


Abbildung 3: Exemplarische Zeitverläufe der relevanten Prozessgrößen bei Änderungen der Hämodynamik im Perfusionssystem zur Demonstration der Auswirkungen auf die Blutgasregelung.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Verwendung einer dezentralen Mehrgrößengeregelung für die ex-vivo Nierenperfusion basiert auf der Annahme, dass gegenseitige Störverkopplungen der Einzelgrößengeregelungen durch geschickte Wahl der jeweiligen Regler kompensiert werden können. Die größte Prozessvarianz zeigt sich im hämodynamischen Verhalten der Nieren. Für die low-flow-Anwendung der Nierenperfusion zeigte sich der Regelungsansatz als tauglich und einfach umsetzbar.

Literatur

- [1] D. Nasralla, P. Kocabayoglu, C. Boffa, A. Brat, S. Knight, R. Ploeg, O. T. Centre, U. Kingdom, T. Surgery, C. E. Unit, U. Kingdom, C. Author, I. Jochmans, and A. T. Surgery, "Past, present and future of dynamic kidney and liver preservation and resuscitation," 2016.
- [2] S. A. Hosgood, A. D. Barlow, J. Dormer, and M. L. Nicholson, "The use of ex-vivo normothermic perfusion for the resuscitation and assessment of human kidneys discarded because of inadequate in situ perfusion.," *J. Transl. Med.*, vol. 13, no. 1, p. 329, 2015.
- [3] M. Gransow, S. Koch, F. Tetschke, U. Aschenbrenner, C. Thiele, and H. Malberg, "Prozessanalyse zur Ex-vivo Nierenperfusion – Fokus: Autoregulation.," *Autom.*, vol. 63, no. 1, Jan. 2015.
- [4] M. Gransow, S. Koch, F. Tetschke, C. Thiele, and H. Malberg, "Identification of a plant model for the control of arterial blood pressure durin normothermic ex-vivo kidney perfusion.," *Biomed. Tech. (Berl.)*, vol. 59, no. s1, 2014.