

Ein Fuzzymodell der ex-vivo perfundierten Niere

Susanne Kromnik, Marian Gransow, Christine Thiele und Hagen Malberg

Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Kontakt: susanne.kromnik@tu-dresden.de

Einleitung

In Deutschland wurden im Jahr 2015 1550 Nieren nach postmortaler Organspende transplantiert [1]. Die Diskrepanz zwischen verfügbaren Organen und der Zahl der Patienten auf der Warteliste steigt kontinuierlich an. Aus diesem Grund rückt die Nutzung von sogenannten marginalen Organen, Organe von Spendern mit u.a. Hypertonie, Diabetes mellitus oder Herztod, in den Fokus [2]. Die Funktionstüchtigkeit der Organe ist vor Transplantation jedoch unbekannt. Eine mögliche Lösung stellt die normotherme ex-vivo Perfusion mit dem Ziel der Konditionierung der Organe vor Transplantation dar.

Bisherige Systeme ermöglichen eine begrenzte Einschätzung der Qualität der Nierenperfusion anhand eines statischen Parameters. Mit einem makroskopischen Modell der Niere soll es möglich sein, die Systemantwort während der Nierenperfusion vorherzusagen und bei ggf. Abweichungen vom Sollwert Einfluss auf Perfusionsparameter auszuüben. Somit kann die Qualität der Nierenperfusion positiv beeinflusst werden.

In dieser Arbeit werden vom Gefäßwiderstand abhängige Parameter anhand von Perfusionsversuchen identifiziert und in einem ersten Modell mit Hilfe von Lernalgorithmen zusammengeführt.

Methoden und Materialien

Versuchsaufbau

Für die Versuche wurden 19 Nieren aus einem Schlachtprozess von Schweinen entnommen und wie im üblichen Transplantationssetting behandelt, vergl. [3]. Anschließend erfolgten eine Gefäßkanülierung und der Anschluss an den mit heparinisiertem, oxygeniertem autologem Vollblut vorbereiteten Perfusionskreislauf. Die Perfusion erfolgte druck- und temperaturgeregelt bei ca. 36°C für drei Stunden. Parallel wurden im 20-minütigen Takt Blutgasanalysen („ABL80 basic“ von „Radiometer“) durchgeführt. Gewicht und kalte Ischämiezeit (Lagerung auf Eis) der Organe wurden protokolliert. Der Perfusionsdruck wurde zwischen 60 und 120 mmHg mit 2 mmHg Sprüngen variiert.

Modellierungsmethode

Die Wahl der Modellierungsmethode fiel aufgrund des komplexen biologischen Prozesses auf die Fuzzymodellierung. Mithilfe der in Matlab implementierten ANFIS-Toolbox war es weiterhin möglich, Lernalgorithmen auf Basis von Sergeno-Regeln zu nutzen, um effizient und schnell die Regelbasis zu entwickeln. Es wurde eine kaskadierte Struktur der Fuzzymodellierung gewählt, um die

Zahl der Regeln nachvollziehbar zu gestalten. Dabei wurden Fuzzymodelle mit nur je zwei Eingängen in Kaskaden, abhängig von der Gesamtzahl der Parameter, verbunden, vergl. Abb. 1.

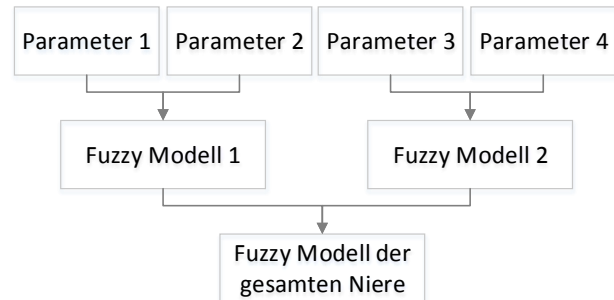


Abb. 1: Kaskadierte Modellstruktur

Die Validierung des Modells erfolgte mit der Leave-One-Out Kreuzvalidierung aufgrund der begrenzten Menge an Datensätzen, der im Vergleich hohen Genauigkeit der Methode und der Nutzung jedes Datensatzes zum Modelltest.

Parameter

Für die Modellierung wurden Nierendaten nach der Anlaufphase, charakterisiert durch einen erhöhten Widerstand und eine verminderte Nierentemperatur, genutzt. Kontinuierlich gemessene Parameter (z.B. Perfusionsdruck) wurden mit einem Butterworth-Tiefpass (1. Ordnung) geglättet. Parameter der Blutgasanalyse wurden linearisiert. Es wurden die Parameter Gewicht, Ischämiezeit, Perfusionsdruck (P), 1. Ableitung des Perfusionsdrucks (dP/dt), Nierentemperatur (T_N), pH-Wert, Sauerstoffpartialdruck (arteriell, p_{O_2}), Base-Excess (cBase) und Hämatokrit (Hct) in verschiedenen Parameterkombinationen als Modelleingang untersucht.

Ergebnisse

Parameterabhängigkeiten

Zunächst wird die Abhängigkeit des Perfusionswiderstands von den konstanten Eingangsparametern kalte Ischämiezeit und Gewicht untersucht, siehe Abb. 2. Es ist die Abhängigkeit der beiden Parameter als Quotient zum Perfusionswiderstand für die Nieren dargestellt. Zwei Nieren werden mit einem Perfusionswiderstand größer 1,5 als Ausreißer definiert und gehen nicht in die Berechnung der linearen Regression ein.

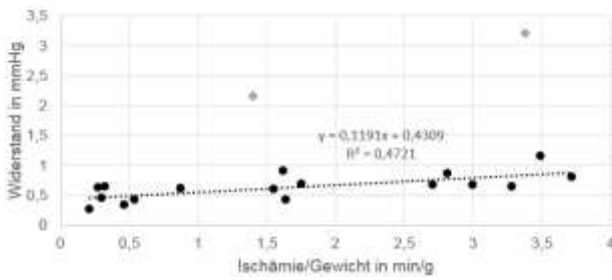


Abb. 2: Abhängigkeit der kalten Ischämie und des Nierengewichts vom Perfusionswiderstand

Fuzzymodell

Hier wird ein Fuzzymodell mit vier Eingangsparametern gewählt, die verschieden kombiniert werden können. Zusätzlich werden zum ersten Teilmodell die Parameter Ischämie und Gewicht in einem Korrekturfaktor zusammengefasst. Eine Auswahl verschiedener Kombinationen von Parametern sind in Tab. 1 entsprechend dem Mittelwert der mittleren quadratischen Abweichung aller Trainings- und Testdatensätze dargestellt. Das Modell mit den Parametern Perfusionsdruck, pH-Wert, arterielle Sauerstoffsättigung, sowie 1. Ableitung des Perfusionsdrucks weist die kleinste Abweichung im Testdatensatz auf.

Tab. 1: Modellierung für verschiedene Parameterkombinationen

Parameterkombination				MSE Training	MSE Test
P	dP/dt	pH	T _N	0,013	0,274
P	dP/dt	T _N	Hct	0,015	0,587
P	dP/dt	pH	pO ₂	0,019	0,141
P	T _N	cBase	Hct	0,013	5,23

In Abb. 3 sind der exemplarische Verläufe des Perfusionswiderstands und -flusses einer Niere für diese Parameterkombination dargestellt.

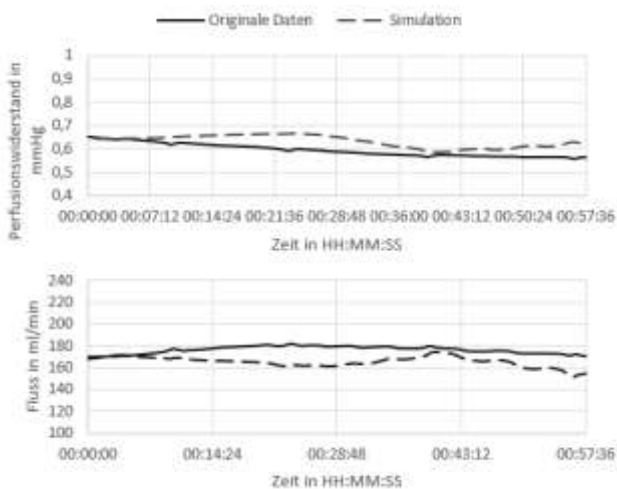


Abb. 3: Darstellung des realen und simulierten Perfusionswiderstands und -flusses einer Niere

Diskussion und Schlussfolgerung

Es gibt eine Vielzahl von Parametern, die Einfluss auf den Perfusionswiderstand einer Niere haben. In diesem Beitrag konnten abhängige Parameter identifiziert, sowie ein Modell der Niere mithilfe der Fuzzy-Logik aufgebaut werden. Es ist nun möglich, das Verhalten einer Niere während der ex-vivo Perfusion voraussagen. Die Verbesserung der Modellgüte kann voraussichtlich durch eine Online-Blutgasanalyse erreicht werden und soll in kommenden Arbeiten untersucht werden.

Literatur

- [1] DSO: *Anmeldungen und Nierentransplantationen 2015* <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/nierentransplantation.html> (29.06.2016)
- [2] Ojo, A. O. *Expanded Criteria Donors: Process and Outcomes*. Seminars in Dialysis, 2005, Nr. 18(6), S. 463-468
- [3] Koch, S., Gransow, M., Thiele, C., Malberg, H.: *Systemkonzept für die normotherme Perfusion der Niere*. In: Füssel, J., Koch, E., Malberg, H., Vonau, W. (Hrsg.): *4. Dresdner Medizintechnik Symposium*, TUDpress, 2012, S. 247-248

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Förderung aus dem Europäischen Sozialfond (ESF) im Freistaat Sachsen.