

Flussgesteuerte pH-Regulierung in einem automatisierten Nierenperfusionssystem

M. Buglowski^{1*}, C. Bleilevens², G. Fabry^{2,3}, S. Kowalewski¹ und A. Stollenwerk¹

¹ Informatik 11 – Embedded Software, RWTH Aachen

² Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Fakultät, RWTH Aachen

³ Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Medizinische Fakultät, RWTH Aachen

* Korrespondenzautor, E-mail: buglowski@embedded.rwth-aachen.de

Zusammenfassung: Normotherme Maschinenperfusion (NMP) ist eine Konservierungsmethode für Nierentransplantate, die Ischämie- und Reperfusionsschäden des Nierengewebes im Vergleich zu hypothermen Ansätzen reduziert und die Beurteilung der Nierenfunktion vor der Transplantation ermöglicht. Die Pufferkapazität des Perfusats und die Regelkapazität der Niere können während der Nieren-NMP unzureichend sein. Wir haben eine pH-Wert Führung entwickelt, die saure (HCl) oder basische Lösungen (NaOH) während einer Episode von Alkalose (>7,45) oder Azidose (<7,35) injiziert. Die Injektion ist mit dem pulsatilem Fluss des Perfusats synchronisiert, um Zellschäden durch lokal zu hohe Säure- / Base-Konzentrationen aufgrund einer unzureichenden Verdünnung zu reduzieren. In einer ersten in vitro Versuchsreihe an explantierten Schweinenieren konnten wir das Konzept unter Beweis stellen.

© 2020 Corresponding Author; licensee Infinite Science Publishing GmbH

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Einleitung

Es ist dringend notwendig, den Organspenderpool zu vergrößern [1]. In den letzten Jahren stand die normotherme Maschinenperfusion (NMP) von Nierentransplantaten im Mittelpunkt der experimentellen Forschung und konnte als vorteilhaft für die Nierenfunktion und besser als die bisherigen klinischen Standardmethoden nachgewiesen werden [2][3]. Darüber hinaus ermöglicht ein gut etabliertes NMP-System eine Beurteilung der Funktion abgelehnter Nierentransplantate [4].

Das vorliegende Beispiel basiert auf der Automatisierung eines zuvor etablierten NMP-Systems. Bei dieser Anordnung verließ der arterielle pH-Wert während der NMP in allen Fällen (n=10) innerhalb von 6 Stunden Versuchsdauer den physiologischen Zielbereich für den pH-Wert [5]. Die selbst gefertigte Diagonalspumpensteuerung (Informatik 11, RWTH Aachen) wurde um einen pulsatilem Druckregler erweitert, der hier nicht weiter beschrieben wird. Ziel der in dieser Arbeit vorgeschlagenen Methode ist es, den arteriellen pH-Wert durch kontinuierliche Messung und ggf. Injektion von Säure oder Base zu regulieren, um den Abweichungen des pH-Wertes entgegenzuwirken.

II. Methoden

Das automatisierte NMP-System basiert auf Standardkomponenten von extrakorporalen Perfusionssystemen, wie z.B. Herz-Lungen-Maschinen (Reservoir, Diagonalspumpe, Oxygenerator, Wärmetauscher). Die online Blutgasanalyse erfolgt mit einem Terumo CDI 500 Monitor (Terumo CV Group, Ann Arbor, USA), der unter anderem kontinuierliche Messungen des arteriellen pH-Wertes als Regelgröße in der pH-Wert Führung liefert. Mit entsprechender Kalibrierung weichen die pH-Werte laut Benutzerhandbuch durchschnittlich um 0,006 (SD: 0,015) von herkömmlichen Blutgasanalysen ab. Zwei Spritzenpumpen (Cole-Parmer GmbH, Wertheim, Deutschland) sind über die venöse Rückflussleitung eingebunden und treten kurz vor

dem Reservoir in den Kreislauf ein, wodurch eine ausreichende Durchmischung der zugeführten Säure bzw. Base mit dem Perfusat, das im zuvor etablierten NMP-System zur Nierenperfusion eingesetzt wurde [5], erreicht wird. Ein Ultraschall-Durchflusssensor (SonoTT, em-tec GmbH, Finning, Deutschland) überwacht den Perfusatfluss durch die Niere. Die einzelnen Komponenten sind über einen CAN-Bus und eine Mikrocontroller-Plattform (ASMO Board) [6] verbunden. Alle Algorithmen werden auf diesen ASMO-Boards ausgeführt.

Die pH-Wert-Führung ist in zwei Subsysteme unterteilt. Ein Subsystem überwacht kontinuierlich den arteriellen pH-Wert und berechnet alle drei Minuten das Volumen des benötigten Säure- oder Basenbolus. Dies entspricht einem Mehrpunktregler mit einer Totzeit von drei Minuten. In Tabelle 1 ist das notwendige Volumen, das durch Versuche mit porcinem Vollblut empirisch ermittelt wurde, in Bezug auf die Differenz zum optimalen pH-Wert von 7,4 dargestellt. Das drei Minuten Intervall wurde auf der Grundlage typischer Mengen an Perfusat im NMP-System sowie typischer Durchflussraten gewählt, um eine ausreichende Durchmischung der zugegebenen Lösungen zu gewährleisten. Bei einer absoluten Abweichung von mehr als 0,3 wird keine Applikation eingeleitet, sondern ein Alarm ausgelöst. Ausgehend von dem so gefundenen Einspritzvolumen berechnet sich der Volumenstrom der Injektion durch

$$r = \min\left(\frac{\hat{Q}}{Q_0}, 1\right) * r_{max}, \quad (1)$$

Tabelle 1: Injektionsvolumen in Abhängigkeit von der Abweichung vom Ziel-pH-Wert von 7,4.

$ \Delta pH $	HCl [μl] $\Delta pH > 0$	NaOH [μl] $\Delta pH < 0$
$ \Delta pH \leq 0,05$	0	0
$0,05 < \Delta pH \leq 0,10$	250	300
$0,10 < \Delta pH \leq 0,15$	600	350
$0,15 < \Delta pH \leq 0,20$	800	500
$0,20 < \Delta pH \leq 0,30$	1000	1000
$0,30 < \Delta pH $	0	0

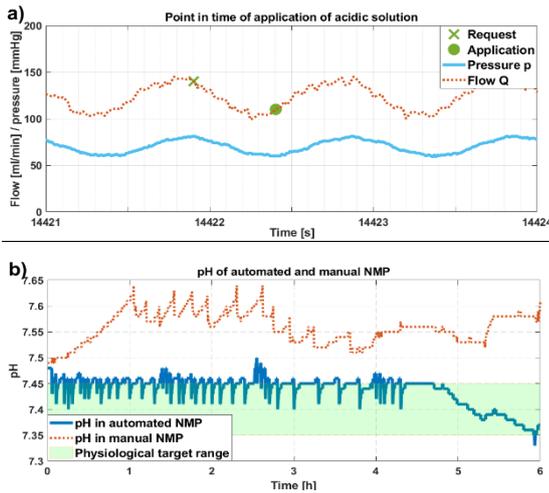


Abbildung 1: a) Die Injektion wird bis zum Beginn der steigenden Halbwellen des Flusses verzögert. b) Der pH-Wert des Perfusats im automatisierten NMP (blau) bewegt sich im Zielbereich (grün), während das manuelle NMP (rot) außerhalb des Bereichs liegt.

wobei $Q_0 = 120 \frac{ml}{min}$ der vordefinierte erwartete Durchfluss und $r_{max} = 59 \frac{ml}{min}$ die Obergrenze für die Injektionsrate ist.

Das zweite Subsystem überwacht den Fluss des Perfusats, synchronisiert die Injektion mit dem pulsatilem Fluss und passt den Zufluss von Säure- oder Basenbolus an. Der Kreislauf wird mit einem mittleren Druck von 70 mmHg bei einer Frequenz von 1 Hz und einer Amplitude von 10 mmHg betrieben. Durch die Elastizität der Schläuche eilt der Druck dem Durchfluss nach. Wenn sich die Druckschwingung ihrem Minimum nähert, hat der Fluss bereits sein Schwingungsminimum überschritten, wie in Abbildung 1 a) zu sehen ist. Die Säure-/Baseninjektion kann bei niedrigen Flussraten durch unzureichende Mischung und lokal zu hohe OH- bzw. H+-Ionenkonzentrationen eine Schädigung der Blutzellen verursachen. Daher wurde der minimale Grenzwert für die Injektion auf $35 \frac{ml}{min}$ festgelegt, wodurch ein Auftreten von lokal zu hohen Säure/Base-Konzentrationen verhindert wird.

```
while  $\beta \geq 0$ : wait; // Rest der steigenden Halbwellen
while  $\beta < 0$ : wait; // fallende Halbwellen
while  $Q < 35 \frac{ml}{min}$ : wait; // unzureichender Fluss
startPump;
```

Synchronisierungsalgorithmus: Die Einspritzsteuerung synchronisiert die Applikation auf den Beginn der steigenden Halbwellen des Perfusatflusses und startet erst dann die Spritzenpumpe.

Ausgehend vom Massenstrom $Q(t)$ zum Zeitpunkt t und des durchschnittlichen Durchflusses \bar{Q} während einer Periode T des pulsierenden Flusses mit der durchschnittlichen Zeit \hat{t} , kann die Steigung β einer linearen Regressionsgeraden nach der Methode der kleinsten Quadrate ausgedrückt werden als

$$\beta = \frac{\sum_{\hat{t}=0}^T (Q(\hat{t}) - \bar{Q})(\hat{t} - \bar{\hat{t}})}{\sum_{\hat{t}=0}^T (\hat{t} - \bar{\hat{t}})^2}. \quad (2)$$

Für die Entscheidung des Injektionszeitpunkts ist die Steigung β der Regressionsgeraden auf einem Abschnitt der Halbwellen von Interesse. Daher wurde $T = 0,25 \text{ s}$ gewählt, sodass eine viertel Periode betrachtet wird, wodurch die errechneten Werte um eine Achtel Periode verschoben sind. Abhängig vom Wert

von β erfolgt die Einspritzung nach dem Synchronisierungsalgorithmus. Dieser Algorithmus kann zu einem arbiträren Zeitpunkt betreten werden und hat das Ziel die Applikation von Säure/Base erst beim Beginn der steigenden Halbwellen einzuleiten und somit die mögliche Dauer einer sicheren Injektion zu maximieren. Wird der Algorithmus aufgerufen während die Steigung zunimmt, werden keine Säure- oder Basenbolus appliziert, da nicht klar ist an welchem Punkt der steigenden Halbwellen sich der Fluss befindet.

III. Resultate

Ein Experiment umfasst die Perfusion beider Nieren eines Tieres in parallel betriebenen NMP-Systemen. Eine Niere wird, wie hier beschrieben, automatisiert und die andere Niere mittels manueller NMP perfundiert, wie in [5] beschrieben. Der pH-Wert der manuell perfundierten Niere verließ den Zielbereich zu Beginn und sank dann ab, ohne erneut in den Zielbereich zurückzukehren, während der pH-Wert der automatisiert perfundierten Niere die meiste Zeit an der oberen Grenze des Zielbereichs von $7,45$ gehalten wurde, wie in Abbildung 1 b) zu sehen ist. Abbildung 1 a) zeigt eine beispielhafte synchronisierte Einspritzung. Der pulsatile Fluss befand sich zum Zeitpunkt der Anforderung der Säure-Injektion in der fallenden Halbwellen. Daher wurde die Injektion ausgesetzt bis der Fluss in die steigende Halbwellen gewechselt hat. Im hier gezeigten Beispiel, bzw. dem gesamten Evaluationsversuch, war das Kriterium des minimalen Flusses durchgängig erfüllt, da der Fluss kontinuierlich über $35 \frac{ml}{min}$ lag, jedoch zeigen unsere Erfahrungen aus der Vergangenheit, dass dieses Kriterium eintreten kann und entsprechend wichtig ist um ein Gerinnen des Blutes zu vermeiden.

IV. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die generelle Möglichkeit während einer pulsatilem druckkontrollierten NMP einer Niere den pH-Wert des Perfusats zu kontrollieren. Es wurde eine Vorschrift für die Säure/Base-Injektionen erarbeitet, welche Injektionen bei niedrigen Strömungsphasen der pulsatilem Perfusion verhindert. Die Anwendbarkeit der Algorithmen wurde in einem Tierversuch mit Schweinenieren demonstriert. Zur Validierung der gefundenen Parameter sind weitere Versuche geplant. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass die automatisierte pH-Wert-Führung einem manuellen Eingriff überlegen ist.

ERKLÄRUNG DER AUTOREN

Forschungsförderung: Die vorgestellte Arbeit wurde durch eine Förderung des BMBF (Förderkennzeichen: 031L0134) ermöglicht. Interessenkonflikt: Die Autoren geben keinen Interessenkonflikt an. Ethische Zustimmung: Die vorliegende Forschungsarbeit entspricht allen relevanten nationalen Vorschriften.

REFERENCES

- [1] Deutsche Stiftung Organtransplantation, *Jahresbericht 2018, 2019*, retrieved from <https://www.organspende-info.de/mediathek/infomaterialien/artikeldetail/organspende-und-transplantation-in-deutschland-2018.html>, pp. 52-56, 79, 84-85.
- [2] Blum, M. F. et al. (2017). Comparison of normothermic and hypothermic perfusion in porcine kidneys donated after cardiac death. *J Surg Res* 216, 35–45
- [3] Kathis, J. M. et al. (2017). Continuous Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion Improves Graft Function in Donation After Circulatory Death Pig Kidney. *Transplantation* 101(4), 754–763
- [4] Hosgood, S. A. et al. (2018). Normothermic machine perfusion for the assessment and transplantation of declined human kidneys from donation after circulatory death donors. *British Journal of Surgery*, 105(4), 388–394.

- [5] Fabry, G., et al. (2019). Cold Preflush of Porcine Kidney Grafts Prior to Normothermic Machine Perfusion Aggravates Ischemia Reperfusion Injury. *Scientific reports*, 9(1), 1-9
- [6] Stollenwerk, A. (2013). Ein modellbasiertes Sicherheitskonzept für die extrakorporale Lungenunterstützung, PhD Thesis, Aachen