10. Workshop Automatisierungstechnische Verfahren für die Medizin vom 29. bis 30. März 2012 in Aachen



"Regelungstechnische Aspekte zum Entwurf der warmen Organperfusion"

Ralf Zeckay, Grzegorz Sliwinski, Christine Thiele, Hagen Malberg Institut für Biomedizinische Technik, Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland E-Mail: Ralf.Zeckay@tu-dresden.de

Copyright: VDI Verlag GmbH

Band: Fortschritt-Bericht VDI Reihe 17 Nr. 286 "Automatisierungstechnische

Verfahren für die Medizin"

Editors: Prof. Dr.-Ing. Dr. med. Steffen Leonhardt, Prof. Dr.-Ing. Dirk Abel, Prof. Dr.-

Ing. Klaus Radermacher, Christian Brendle, Henry Arenbeck, Kurt Gerlach-

Hahn, Kirsa Dannenberg

ISBN: 978-3-18-328617-1

Pages: 26-27

Regelungstechnische Aspekte zum Entwurf der warmen Organperfusion

Ralf Zeckay, Grzegorz Sliwinski, Christine Thiele, Hagen Malberg

Technische Universität Dresden, Institut für Biomedizinische Technik, Dresden, Deutschland Ralf.Zeckay@tu-dresden.de

Einleitung

Bei der klassischen kalten Perfusion zur Organkonservierung ist die Organaktivität reduziert. Gezielte physiologische Untersuchungen sowie Applikationen am Organ sind somit nur begrenzt möglich. Um die Stoffwechselvorgänge extrakorporal aufrecht zu erhalten, ist eine warme maschinelle Versorgung notwendig. In einem normothermen System sind dabei organinterne Mechanismen aktiv, welche die Organdurchblutung autoregulieren. Eine möglichst konstante Versorgung wird daher erschwert. Die Entwicklung einer Regelung des maschinellen Perfusionsdrucks bzw. des Volumenstromes kann die Simulation der Verhältnisse in vivo und somit die Organaktivität verbessern. Betrachtet werden Leber und Niere.

Methoden und Materialien

Der Entwurf des Reglers beruht auf der Modellbildung der Organe sowie auf den Randbedingungen für die Perfusion. Für die Simulation einer möglichst körperähnlichen Umgebung müssen die Verhältnisse in den Konnektorgefäßen zwischen Organ und Körper definiert werden. Dazu sind folgende Aspekte für die Regelgrößen zu untersuchen: Modus, zeitl. Verlauf, notwendiger Wertebereich ex vivo sowie organinterne Mechanismen. Auf diesen beruht die Auswahl der Hardware für die Perfusion sowie die regelungstechnische Modellierung der Organe und die einzusetzende Reglerstruktur.

Modus: Die Regelgröße kann Volumenstrom oder Druck sein. Die Auswahl folgt aus der Lage des entsprechenden Gefäßes im Körperkreislauf.

Zeitl. Verlauf: Bedingt durch den Herzschlag werden die Organe in vivo einem pulsatilen Druck bzw. Volumenstrom ausgesetzt. Für die Perfusion ex vivo ist die Rentabilität einer Pulsation der Regelgröße für das Organ gegenüber einem erhöhten maschinellen und regelungstechnischen Aufwand zu prüfen.

Wertebereich: Die Grenzen der Wertebereiche von Perfusionsdruck und Volumenstrom folgen zur Dimensionierung der Pumpen aus publizierten Perfusionsstudien.

Organinterne Mechanismen: Sowohl Niere als auch Leber verfügen über Automatismen, um ihre Durchblutung zu regulieren. Diese haben eine statische Abhängigkeit der Kennlinie zwischen Perfusionsdruck und Gefäßwiderstand sowie eine dynamische Reaktion auf Änderungen der Eingangsgrößen. Die Aufgaben wurden durch theoretische Betrachtungen gelöst.

Ergebnisse

Modus: Die Arteria hepatica (AH) ist ebenso wie die Arteria renalis (AR) ein herznaher Abzweig der Aorta. Der bestehende Widerstand ist parallel zum weiteren Körperkreislauf. Der Blutfluss durch die Vena portae (VP) entstammt primär den Organen im Bauchraum. Aus der herznahen Lage beider Arterien kann der Druck als zu regelnde Größe gefolgert werden, da die Organe in dieser Position ihren Perfusionsvolumenstrom durch interne Regelmechanismen selbst bestimmen können. Die abweichende Lage der VP in Serie zu einer Vielzahl paralleler Widerstände im Körper entspricht einer hydraulischen Reihenschaltung. Somit ist der Volumenstrom im Gefäß nahezu unabhängig vom Widerstand und als deren Regelgröße vorzugegeben.

Zeitl. Verlauf: In publizierten Studien zur Leberperfusion wird überwiegend eine Pulsation bevorzugt. Zu deren Vorteilen zählen eine bessere Aufrechterhaltung der Energiegewinnung im Organ sowie eine Verminderung des Gefäßwiderstandes um bis zu 15 %.

Pulsatile Perfusionen der Niere erreichen gegenüber kontinuierlichen Systemen einen geringeren vaskulären Widerstand und somit eine verbesserte Mikrozirkulation. Zusätzlich soll eine Wassereinlagerung im Organ verhindert werden. Andere Studien stellen keinen Unterschied zwischen den beiden Perfusionsarten fest [2].

Wertebereich: Die für isolierte Perfusionen angegebenen Drücke und Volumenströme sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tab. 1: Werte der Regelgrößen bei Perfusionen [3]

Gefäße	AR	AH	VP
Volumenstrom ml/min	> 650	500	1500
Perfusionsdruck mmHg	75-100	60-100	40

Organinterne Mechanismen: Die Niere besitzt die Fähigkeit der aktiven Anpassung ihres Gefäßwiderstandes an Änderungen des renalen Perfusionsdrucks. Dieses Phänomen im Druckbereich zwischen 80 und 180 mmHg wird als Autoregulation bezeichnet [4]. Die statische Kurve des Zusammenhangs ist in Abbildung 1 gezeigt

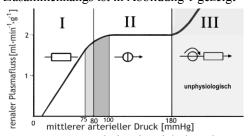


Abb1: Autoregulationsbereich der Niere

Das Verhalten der Niere im Druckbereich I kann als ein nahezu konstanter Widerstand angenommen werden. Im Bereich II ist das begrenzende autoregulative Verhalten aktiv. Der Übergang zwischen diesen Bereichen ist individuell verschieden. Der zeitliche Ablauf der Widerstandsanpassung nach einem Sprung des Perfusionsdrucks ist prozentual in Abbildung 2 gezeigt. Der Verlauf der Anpassung entspricht dem eines PT1-Glieds mit einer Zeitkonstante zwischen vier und sechs Sekunden[1]

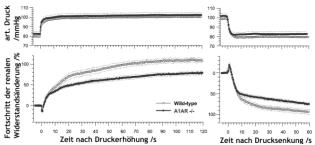


Abb. 2: Dynamisches Verhalten des renalen Widerstands auf Änderungen des arteriellen Drucks [5]

Bei der Leber reguliert eine Modulation der arteriellen Blutversorgung die Gesamtdurchblutung. Die in Abbildung 3A gezeigte Verringerung des Volumenstroms der Vena portae in Abständen von je 20% des Ausgangswertes bedingt eine Dilatation der arteriellen Gefäße. Diese aktive Durchmesseränderung bestimmt den Blutfluss der Arteria hepatica und passt den Strömungswiderstand dem aktuellen Sauerstoffbedarf der Leber an. Der Einfluss der Reduktion des art. Stroms auf den Portalvenösen ist gering vlg. Abb. 3B (ca. 2% bei 20%tiger Variation).

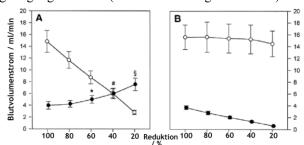


Abb. 3: Kopplung zwischen portalvenösem (o) und arteriellem(•) Volumenstrom der Leber [1]

Eine Zusammenstellung der Bedingungen für die zu realisierenden Regelszenarien ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Übersicht der Regelszenarien für eine Perfusion

	Niere		Leber	
Gefäße	Art.		Art.	Ven.
	Renalis		hepatica	Portae
Druck	Psoll< Pauto	Psoll> Pauto	Psoll	-
Blutfluss	-		-	Vsoll

Diskussion

Aus den Ergebnissen können die regelungstechnischen Aspekte für die warme Perfusion abgeleitet werden. Aufgrund der Studienergebnisse zum Modus wird zunächst die Pulsation von Rollenpumpen empfohlen. Alternativ ist

eine bessere Simulation des Aortendruckverlaufs durch den Betrieb von Rotationspumpen möglich.

Der Perfusionsdruck der Niere ist aufgrund ermittelter Grenzen innerhalb und außerhalb des Autoregulationsbereiches mittels verschiedener Algorithmen zu regeln. Elastizitäten der Organgefäße sowie Schwankungen des Widerstands während der Einregelzeit können einen Einfluss auf die Regelung haben und werden durch einen Tiefpass gedämpft. Der Volumenstrom durch die VP und AH ist einseitig gekoppelt. Während des Perfusionsverlaufes kann der geregelte Fluss durch die VP als nahezu konstant angesehen werden. Eine Störung des schwächer ausgeprägten autoregulativen Vorgangs in der Arterie besteht somit nicht. Bedingt durch einen konstanten Widerstand des Organs ermöglicht der gleiche Regelalgorithmus die Regelung von Volumenstrom und Druck unterhalb des Autoregulationsverhaltens. Das inter- und intraindividuelle Verhalten des Organwiderstands erfordert dabei eine individuelle Anpassung der Regelalgorithmen an den derzeitigen Organzustand. Diese Adaption sollte im Regler durch das Ermitteln des Organwiderstands während der Perfusion erfolgen. Der Reglerentwurf kann auf der Vorgabe des Führungsverhaltens als PT1-Glied basieren. Zu den Vorteilen gehören eine wählbare Einregelzeit, Stabilität für alle Änderungen der Eingangsgröße und kein Überschwingen. Die Zeitkonstante für das PT1-Verhalten des Organwiderstands ist festgelegt.

Schlussfolgerungen

In dieser Untersuchung sind die wichtigsten technischen und physiologischen Informationen zusammengestellt, um eine Regelung für die warme Organperfusion zu entwickeln. Berücksichtigt werden dabei die wesentlichen Kriterien zur Simulation einer möglichst phys. Organversorgung sowie das autoregulative Organverhalten. Ziel ist der Entwurf einer Regelung des pulsatilen Drucks in den arteriellen Gefäßen basierend auf einem möglichst guten Organmodell. Letzteres kann als PT1-Glied angenommen werden. Die aufgeführten Ergebnisse sind durch eine tierexperimentelle Erprobung zu verifizieren.

Literatur

- [1] RICHTER, S.; I. M.: Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 279 (2000), S. G454–G462.
- [2] HYUN, K.; M. H.. Effect of Pulsatile Versus Nonpulsatile Blood Flow on Renal Tissue Perfusion in Extracorporeal Circulation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 38(2005), S. 13-22.
- [3] GROSSE-SIESTRUP, C.; V. U.: A model of isolated auto-logously hemoperfused porcine slaughterhouse kidneys. *Nephron* 92 (2002), S.414-421.
- [4] GRIFFIN, K.; R., H.-A.: Effects of calcium channel blockers on "dynamic" and "steady-state step" renal autoregulation. Am J Physiol Renal Physiol 286 (2004), S. 1136-1143
- [5] JUST, A.; W.K.: A novel mechanism of renal blood flow autoregulation and the autoregulatory role of A1 adenosine receptors in mice. *Am J Physiol* 293 (2007), S. 1489-1500.