

Technische Universität Dresden

**Identifikation und Mehrgrößenregelung von isolierten
Organen in Perfusionssystemen mit nichtlinear
dynamischen und wissensbasierten Methoden**

Marian Gransow

von der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik der Technischen Universität
Dresden

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktoringenieurs

(Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr.-Ing. habil. K. Röbenack

Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. H. Malberg

Prof. Dr.-Ing. R. Riener

Tag der Einreichung: 02.11.2016

Tag der Verteidigung: 31.03.2017

Kurzfassung

Die Transplantation eines Organes ist in der Medizin oftmals die letzte Möglichkeit zur Behandlung einer terminalen Organinsuffizienz. Das grundlegende Problem der internationalen Transplantationsmedizin ist die stetig wachsende Diskrepanz zwischen Bedarf und Angebot von Transplantaten. Die Situation wird dramatisiert durch einen Trend der Marginalisierung von Spenderorganen. Marginale Spenderorgane werden häufig aufgrund mangelnder Möglichkeiten zur Funktionsbewertung verworfen. Die Technik der ex-vivo Organperfusion kann maschinell physiologienahere Bedingungen bereitstellen, um ein isoliertes Transplantat zu rekonditionieren und sogar eine Bewertung seines Zustands zu ermöglichen. Perfusionsprozesse sind organ-systemindividuell durch eine hohe Komplexität ihrer biologisch-technisch verkoppelten Vorgänge gekennzeichnet. Für nutzer- und sicherheitsorientierte, klinisch taugliche Perfusionssysteme ist eine Prozessautomatisierung unumgänglich. Hier sind in klassischer anwendungsindividueller Entwicklung hohe Kosten die Folge.

Auf Basis von Recherchen zum aktuellen Stand von Medizin und Technik konnten Eigenschaften von Perfusionsprozessen für die Organsysteme Herz, Lunge, Leber und Niere bestimmt werden. Aus ähnlichen Anwendungen der extrakorporalen Lebensunterstützung sind Erkenntnisse zur Systemautomatisierung zusammengetragen worden.

In Fortführung der Arbeit sind die Organperfu-sionsprozesse abstrahiert und verallgemeinert worden. Beteiligte Prozessgrößen, sowie deren funktioneller Verkopplungen wurden identifiziert und evaluiert, um schließlich eine generalisierte, organunabhängige Strategie zur dezentralen Mehrgrößenregelung abzuleiten.

Die abgeleitete Regelungsstrategie wurde folgend speziell für die ex-vivo Nierenperfusion umgesetzt. Dazu wurde zunächst auf Basis des generalisierten Organperfu-sionsprozesses ein Gerätesystem zur Nierenperfusion abgeleitet, entwickelt und aufgebaut. Für das entstandene Perfusionssystem wurden Modellbildungen und Parameteridentifikationen des Temperatursystems, des hämodynamischen Systems und des Blutgassystems durchgeführt. Die entstandenen Zustandsraummodelle wurden jeweils in Simulink implementiert und mittels realer Perfusionsexperimente an Schweinenieren im Tiermodell validiert. Simulativ und analytisch wurden für die drei Subsysteme Regelungsstrategien zur robusten Einzelgrößenregelung entwickelt und im realen Perfusionssystem implementiert.

Im Zuge von weiteren Perfusionsexperimenten im Tiermodell konnten die Regelungen ebenfalls validiert und deren Robustheit im Mehrgrößenfall evaluiert werden. Die Erkenntnisse der speziellen Umsetzung des generalisierten Mehrgrößenregelungsansatzes zur Organperfusion wurden auf die Organsysteme Herz, Lunge und Leber projiziert. Die Hypothese dieser Arbeit, dass eine organübergreifende generalisierte Regelungsstrategie zur ex-vivo Perfusion bei Nutzung mit verschiedenen speziellen Organsystemen tauglich ist, konnte bestätigt werden. Auf dieser Basis ist eine vereinfachte und kostenreduzierte Entwicklung von Perfusionssystemen für verschiedene Organsysteme möglich.

Abstract

In many cases the transplantation of an organ is the last way to treat a terminal organ insufficiency. The basic problem of international transplant medicine is a continuously increasing gap between the demand and the proposal of sufficient organ grafts. The situation is compounded by the actual trend of marginalization of organ grafts. Marginal donor grafts often are discarded due to absent options to test their vitality and viability. The technique of ex-vivo organ perfusion provides near physiologic conditions in order to recondition and even to evaluate the state of an isolated organ graft. Perfusion processes are organ individual characterized by highly complex coupled biological-technical processes. For achieving an user- and safety-focussed, clinical suitable perfusion system, an automation of the system is inavoidable. Within classical development of technologies, high costs were following. On the base of research according to the actual status quo of medicine and technology, characteristics of the perfusion processes for the heart, the lungs, the liver and the kidneys could be determined. Knowledge about similar processes of extracorporeal life support were gathered.

Subsequently the organ perfusion processes were abstracted and generalized. Participating process values, as well as their couplings, were identified and evaluated in order to extract a generalized, organ independent strategy for decentral multivariable control.

The extracted control strategy was then transferred specifically for ex-vivo kidney perfusion. Therefore a device for ex-vivo kidney perfusion was developed and built from the generalized organ perfusion process. According to the implemented device, the temperature system, the hemodynamic system and the blood gas system were modeled mathematically and parameter estimations were performed. The resulted state space models were implemented to Simulink and validated by comparing simulations to the results of experiments on real porcine kidneys. Within the simulations and based on analytical methods, robust single variable control strategies for the control of the three subsystems temperature, hemodynamic and blood gases were developed and implemented into the real kidney perfusion device.

During further perfusion experiments within the large animal model, the control strategies could be validated and their robustness could be evaluated in the multivariable case. The findings of the special implementation of the generalized multivariable

approach for organ perfusion were projected on the organ systems heart, lungs and liver.

The hypothesis of this work, in detail, that a generalized, organ independent control strategy for organ perfusion processes is suitable for the use with several special organ systems, could be confirmed. On this basis, simplified and cost reduced developments of perfusion systems for different organ systems are possible.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und verwendete Formelzeichen	V
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund und Motivation	1
1.2 Ziel und Aufbau der Arbeit	3
2 Medizinische und klinische Grundlagen	5
2.1 Hintergrund zum Stand der Organtransplantation	5
2.1.1 Reguläre Transplantationen	5
2.1.2 Zielbereich der Organperfusion	11
2.2 Organperfusion - Herz	14
2.2.1 Perfusionstechniken des Herzens	14
2.2.2 Stand der Anwendung der Herzperfusion	16
2.3 Organperfusion - Lunge	17
2.3.1 Perfusionstechniken der Lunge	17
2.3.2 Stand der Anwendung der Lungenperfusion	18
2.4 Organperfusion - Leber	20
2.4.1 Perfusionstechniken der Leber	20
2.4.2 Stand der Anwendung der Leberperfusion	20
2.5 Organperfusion - Niere	21
2.5.1 Perfusionstechniken der Niere	22
2.5.2 Stand der Anwendung der Nierenperfusion	23
3 Stand der Technik	25
3.1 Technologische Einordnung der ex-vivo Organperfusion	25
3.2 Regelungstechnischer Hintergrund	29
3.2.1 Systeme und Signale	29
3.2.2 Der Regelkreis	32
3.2.3 Unbestimmtheiten und Robustheit	34

3.2.4	Gütebewertung	37
3.2.5	Ausgewählte Strategien zur robusten Regelung	38
3.3	Automatisierung extrakorporaler Zirkulation	40
3.3.1	Stand der Automatisierung der ex-vivo Organperfusion	40
3.3.2	Vorarbeiten im Bereich der Herz- und Lungenunterstützungs- systeme	41
3.4	Zusammenfassung zum aktuellen Stand	43
4	Generalisierte Ansätze zur Perfusion von Organen	45
4.1	Organperfusion allgemein	45
4.2	Ableitung des Regelungsproblems	50
4.2.1	Identifikation der Prozessstruktur und Analyse der Prozess- größen	51
4.2.2	Verkopplung der Prozessgrößen	53
4.3	Diskussion der Regelungsstrategien	56
4.4	Zusammenfassung	59
5	Spezielle Ansätze zur Perfusion der Niere	61
5.1	Aufbau des Nierenperfusionssystems	61
5.2	Regelung der Systemtemperaturen	65
5.2.1	Anforderungen und Strategie	65
5.2.2	Modellbildung des Temperatursystems	67
5.2.3	Validierung des Modells des Temperatursystems	73
5.2.4	Reglerentwurf zur Temperaturregelung	75
5.3	Regelung des hämodynamischen Systems	79
5.3.1	Anforderungen an die Druckregelung	79
5.3.2	Modellbildung des hämodynamischen Systems	79
5.3.3	Validierung des Modells des hämodynamischen Systems	83
5.3.4	Reglerentwurf zur Druckregelung	88
5.4	Regelung des Blutgassystem	94
5.4.1	Anforderungen und Strategien zur Blutgasregelung während ex-vivo Nierenperfusion	94
5.4.2	Modellbildung des Blutgassystems	97
5.4.3	Regelungsentwürfe zur Blutgasregelung	102
5.5	Reglertests des Mehrgrößensystems Nierenperfusionssystem	104
5.5.1	Bewertung des geregelten Drucksystems	105
5.5.2	Bewertung des geregelten Temperatursystems	107
5.5.3	Bewertung der Blutgasregelungen	108
5.5.4	Bewertung des generalisierten Ansatzes	112

5.6	Auswertung und Zusammenfassung des speziellen Ansatzes	113
6	Zusammenfassung	115
6.1	Überblick zur Arbeit	115
6.2	Ableitung von Erkenntnissen dieser Arbeit	116
6.2.1	Generalisierter Ansatz	116
6.2.2	Spezieller Ansatz	117
6.3	Generalisierung der Ergebnisse von Niere auf andere Organe	118
6.4	Ausblick zur Arbeit	119
	Literaturverzeichnis	121
	Publikationsverzeichnis - Teil A - Journalbeiträge	141
	Publikationsverzeichnis - Teil B - sonstige Publikationen	143
A	Übersicht der Hersteller und Geräte	145
B	Randbedingungen für die Anwendung von automatisierten medizinischen Systemen	149
B.1	Hintergrund regulatorischer Anforderungen	149
B.2	Anforderungen an closed loop Systeme	150
C	Bestimmung der Schlauchparameter zur Modellierung des hämodynamischen Systems	153
D	Bestimmung der Diffusionskapazitäten des verwendeten Oxygenators	155
E	Vollständiges Zustandsraummodell Temperatur	157
F	Kurzdarstellung eines Perfusionsversuches	159
G	Wissenschaftlicher Werdegang des Autors	161

Abkürzungen und verwendete Formelzeichen

Abkürzungen

G_0	Verallgemeinerte nominelle Regelstrecke
ATP	Adenosine-Triphosphat
DBD	Donor After Brain Dead, dt.: Spender nach Hirntot
DCD	Donor After Cardiac Death, dt.: Spender nach Herztot
DGF	Delayed Graft Function, dt.: Verzögerte Transplantatfunktion
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECCO2R	Extracorporeal-CO2-Removal, dt.: Extrakorporale CO2-Entfernung
ECD	Extended Criteria Donor, dt.: Spender mit erweiterten Kriterien
ECLS	Extracorporeal Life Support, dt.: Extrakorporale Lebensunterstützung
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation, dt.: Extrakorporale Membranoxygenierung
EGF	Early Graft Function, dt.: Zeitige Transplantatfunktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ET	Eurotransplant International Foundation
EU	Europäische Union
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTK	Histidine-Tryptophan-ketoglutarate
IAE	Intergrated Absolute Error, dt.: Absoluter Summenfehler
ISE	Integrated Squared Error, dt.: Quadrierter Summenfehler
K	verallgemeinerter Regler
LA	Linkes Atrium

LFT	Linear Fractionized Transformation, dt.: Linear Gebrochene Darstellung
LV	Linker Ventrikel
MIMO	Multiple Input Multiple Output, dt.: Mehrfacheingang, Mehrfachausgang
OEM	Original Equipment Manufacturer, dt.: Erstausrüster
PTC	Positive Temperature Coefficient, dt.: Kaltleiter
PWM	Pulsweitenmodulation
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
SISO	Single Input Single Output, dt.: Einzeleingang, Einzelausgang
TPG	Transplantationsgesetz
UK	United Kingdom, dt.: Vereinigtes Königreich
US	United States, dt.: Vereinigte Staaten
VA	Veno-Arteriell
VV	Veno-Venös

Formelzeichen

$[[C]] = 1 M$	Konzentration
$[\alpha_{WT}] = 1$	Wärmetauscherwirkungsgrad
$[\alpha_{CO_2}] = 1$	Bunsenscher Absorptionskoeffizient für Kohlendioxid in Wasser
$[\alpha_{O_2}] = 1$	Bunsenscher Absorptionskoeffizient für Sauerstoff in Wasser
$[\Delta T] = 1 K$	Temperaturdifferenz
$[\dot{m}] = 1 g/s$	Massestrom
$[\dot{Q}] = 1 W$	Wärmestrom
$[\dot{V}_{CO_2}] = 1 ml/min$	Kohlendioxiddiffusionsrate
$[\dot{V}_{O_2}] = 1 ml/min$	Sauerstoffdiffusionsrate
$[\epsilon_{max}] = 1$	Relativer maximaler Simulationsfehler
$[\eta_{th}] = 1$	Thermischer Wirkungsgrad
$[\gamma] = 1$	Gütemaß der H_∞ -Synthese
$[\kappa] = 1 W/(m \cdot K)$	Wärmeleitfähigkeit
$[\rho] = 1 g/cm^3$	Dichte
$[\Theta] = 1 ^\circ C$	Temperatur in Grad Celsius
$[\vec{v}] = 1 m/s$	Strömungsgeschwindigkeit
$[A_{DS}] = 1 K$	Amplitude der Temperaturdauerschwingung

$[A_f] = 1 m^2$	Austauschfläche
$[A_{N,V}] = 1 m^2$	Abstrahlfläche der Niere
$[A_{S,G}] = 1 m^2$	Speichergrundfläche
$[C_{CO_2}] = 1 ml/l$	Kohlendioxidkonzentration
$[C_{EL}] = 1 mg/l$	Elektrolytkonzentration
$[C_{Niere}] = 1 m^3/mmHg$...	Hydraulische Nierenkapazität
$[C_{O_2}] = 1 ml/l$	Sauerstoffkonzentration
$[C_{Schlauch}] = 1 m^3/mmHg$.	Hydraulische Schlauchkapazität
$[c_{th}] = 1 J/(K \cdot Kg)$	Spezifische Wärmekapazität
$[D] = 1 ml/min/mmHg$..	Diffusivität von Gasen durch die Oxygenatormembran
$[d_{S,G}] = 1 m$	Speicherbodendicke
$[E] = 1 W/s$	Energiestrom
$[F] = 1$	Gasfraktion
$[Fit] = 1$	Fit-Wert als Gütemaß
$[flow_{ac}] = 1 ^\circ C$	Coronarvolumenstrom
$[flow_{AH}] = 1 ml/min$	Leberarterienvolumenstrom
$[flow_{AL}] = 1 ml/min$	Nachlastvolumenstrom
$[flow_{VP}] = 1 ml/min$	Portalvenenvolumenstrom
$[H] = 1 J/s$	Enthalpiestrom
$[h] = 1 W/l$	Thermische Kapazität
$[h_S] = 1 m$	Speicherhöhe
$[j\omega = s] = 1 1/s$	Laplace-Operator
$[K_P] = 1$	P-Anteil der Reglerverstärkung
$[l_R] = 1 m$	Schlauchlänge
$[L_{Niere}] = 1 mmHg/m^4$...	Hydraulische Niereninduktivität
$[NRMSE] = 1$	Gewichteter quadratischer mittlerer Fehler
$[P_{50}] = mmHg$	Sauerstoffpartialdruck, der 50% Sättigung erzeugt.
$[P_{abs}] = 1 mmHg$	Absolutdruck
$[P_{AH}] = 1 mmHg$	Leberarteriendruck
$[P_{Art}] = 1 mmHg$	Arterieller Perfusionsdruck
$[P_{CO_2,B}] = 1 mmHg$	Kohlendioxidpartialdruck in Blut
$[P_{CO_2,G}] = 1 mmHg$	Kohlendioxidpartialdruck in Gas
$[P_{Heiz}] = 1 W$	Heizleistung
$[P_{O_2,alv.}] = 1 mmHg$	Alveolarer Sauerstoffpartialdruck
$[P_{O_2,B}] = 1 mmHg$	Sauerstoffpartialdruck in Blut
$[P_{O_2,G}] = 1 mmHg$	Sauerstoffpartialdruck in Gas
$[P_{St}] = 1 mmHg$	Statischer Förderdruck der Gasförderung
$[P_{therm.}] = 1 W$	Thermische Leistung

$[P_{VP}] = 1 \text{ mmHg}$	Portalvenendruck
$[pH] = 1$	pH-Wert
$[Q_B] = 1 \text{ ml/min}$	Blutvolumenstrom
$[Q_G] = 1 \text{ ml/min}$	Gasvolumenstrom
$[Q_{H_2O}] = 1 \text{ ml/min}$	Wassrvolumenstrom
$[Q_{rbc}] = 1 \text{ ml/min}$	Volumenstrom roter Blutzellen
$[r] = 1 \text{ m}$	Radius
$[R_{Niere}] = 1 \text{ mmHg/l/min}$		Hydraulischer Nierenwiderstand
$[R_{Oxy}] = 1 \text{ mmHg/l/min}$.	Hydraulischer Widerstand des Oxygenators
$[R_{PTC}] = 1 \Omega$	Heizelementwiderstand
$[R_{th}] = 1 \text{ K/W}$	Thermischer Widerstand
$[RPM] = 1 \text{ 1/s}$	Umdrehungszahl
$[S_{CO_2}] = 1$	Kohlendioxidsättigung
$[S_{O_2}] = 1$	Sauerstoffsättigung
$[T] = 1 \text{ s}$	Zeitkonstante, sofern keine explizite Benennung als Temperatur
$[t] = 1 \text{ s}$	Zeit
$[T_N] = 1 \text{ s}$	Nachstellzeitkonstante eines PI-Reglers
$[T_{Ansprech}] = 1 \text{ s}$	Ansprechzeit
$[T_{Anstieg}] = 1 \text{ s}$	Anstiegszeit
$[T_{Einregel}] = 1 \text{ s}$	Einregeldauer
$[T_{Gewebe}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Gewebetemperatur
$[T_{Lager}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Lagerungstemperatur
$[T_{Niere}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Nierentemperatur
$[T_{Organ}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Allgemeine Organtemperatur
$[T_{perf}, T_{Oxy}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Perfusattemperatur, Perfusattemperatur im Oxygenator
$[T_{sample}] = 1 \text{ s}$	Samplingzeit
$[T_{Tauscher}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Temperatur des Heizelements
$[T_{th}] = 1 \text{ }^\circ\text{C}$	Thermostattemperatur
$[U] = 1 \text{ W}$	Innere Energie
$[U_{St}] = 1 \text{ V}$	Steuerspannung
$[V] = 1 \text{ }^3$	Volumen
$[W_{Pl}] = 1$	Korrekturfaktor von Wasser zu Blutplasma
$[Z_{Organ}, Z_N] = 1 \frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min}}$...	Organimpedanz, Nierenimpedanz
Δ	Unbestimmtheit
$\mu_{\Delta s}$	Strukturierter Singulärwert
$A_{th}, B_{th}, C_{th}, D_{th}$	Systemmatrizen des Temperatursystems

$cap_B = ml/ml$	Sauerstofftransportkapazität in Blut
d	Störgröße
e	Regelabweichung
$R_{HCO_3} = 1$	Reaktionsgeschwindigkeitskoeffizient für Bikarbonat
u_{th}	Eingangswert des Temperatursystems
w	Sollwert
W_1, W_2	Wichtungsfunktionen
W_e, W_u	Wichtungsfunktionen zur Güteforderung
w_Δ	Generalisierter Unbestimmtheitsausgang
x_{hydr}	Zustandsvektor des hydraulischen Systems
x_{th}	Zustandsvektor des Temperatursystems
y	Ist-Wert
y_{th}	Ausgangswert des Temperatursystems
z	Z-Operator
z_Δ	Generalisierter Unbestimmtheitseingang

Indices

<i>Anlauf</i>	Bzgl. der Anlaufphase
<i>art</i>	Arteriell
<i>B</i>	Bzgl. Blut
<i>carb</i>	Carbamino
<i>CO2</i>	Kohlendioxid
<i>end</i>	Zum Ende
<i>G</i>	Bzgl. Gas
<i>Gasflow</i>	Bzgl. des Gasvolumenstroms
<i>H2O</i>	Bzgl. Wasser
<i>HCO3</i>	Bikarbonat
<i>in</i>	Am Eingang
<i>Luft</i>	Bzgl. Luft
<i>MFM</i>	Bzgl. des Massenflussmessers
<i>mix</i>	Bzgl. des Gasmischers
<i>nom</i>	Nominell
<i>O2</i>	Sauerstoff
<i>out</i>	Am Ausgang
<i>oxy</i>	Bzgl. Oxygenator
<i>perf</i>	Bzgl. des Perfusates
<i>R</i>	Rohr
<i>rbc</i>	Bzgl. roten Blutzellen

<i>real</i>	Gemessene Werte
<i>sim</i>	Simulierte Werte
<i>soll</i>	Sollwert
<i>start</i>	Zu Beginn
<i>stat</i>	Stationär
<i>sys</i>	Bzgl. des Systems
<i>Temp</i>	Temperatur
<i>ven</i>	Venös

Konstanten

$\beta_{Pl} = 6e - 3 \text{ mol/pH}$	Plasma-Pufferkapazität
$\beta_{rbc} = 57,7e - 3 \text{ mol/pH}$.	Pufferkapazität der roten Blutzellen
$cat = 13000$	Carboanhydrase-Katalysefaktor
$g = 9,81 \text{ m/s}^2$	Erdbeschleunigung
$k = 5,5e - 4 \text{ M}$	Kohlensäurelöslichkeitskonstante
$k_a = 5000 \text{ 1/(M} \cdot \text{s)}$	CO ₂ -Hb Vorwärtskonstante
$k_c = 2,4e - 5$	Carbamat-Ionisationskonstante
$k_u = 0,12 \text{ 1/s}$	CO ₂ -Hydratations Vorwärtsratenkonstante
$k_v = 89 \text{ 1/s}$	CO ₂ -Hydratations Rückwärtsratenkonstante
$k_{Z0} = 8,4e - 9 \text{ M}$	Oxyhämoglobin-amino-Ionisationskonstante
$n_0 = 1,7$	Hill-Koeffizient
$r = 0,69$	Rate
$T_{CDI} = 20 \text{ s}$	CDI-Messzeitkonstante
$T_{pH} = 0,01 \text{ s}$	pH-Zeitkonstante
$T_{VQ} = 1,5 \text{ s}$	Zeitkonstante der Volumenstromquelle zur Gasförderung

Abbildungsverzeichnis

2.1	Darstellung des Eurotransplant-Raumes	6
2.2	Ablauf einer regulären Organtransplantation	7
2.3	Zeitliche Entwicklung des Durchschnittsalters von Organspendern im Eurotransplant-Raum	10
2.4	Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Herzperfusion mit antegradem flow	15
2.5	Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Herzperfusion mit retrogradem flow nach Langendorff	16
2.6	Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Lungenperfusion	18
2.7	Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Leberperfusion	21
2.8	Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Nierenperfusion	22
3.1	Übersicht extrakorporaler Lebensunterstützung	26
3.2	Schematische Darstellung einer Herz-Lungen-Maschine	27
3.3	Schematische Darstellung einer VA-ECMO	28
3.4	Verallgemeinertes System	30
3.5	Klassischer Regelkreis	32
3.6	Übergangsverhalten mit ausgewählten Kenngrößen	33
3.7	Veranschaulichung von Robustheit	34
3.8	LFT eines Standardregelkreises mit Unbestimmtheit	36
3.9	Standardregelkreis mit Hilfsausgängen für H_∞ -Synthese	39
4.1	Mikroskopische Darstellung der porösen Struktur einer Oxygenatormembran und Illustration der Funktionsweise eines Oxygenators	47
4.2	Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Teilfunktionen	50
4.3	Abstrahierter Organperfusionsprozesses als Mehrgrößenregelungsproblem	51
4.4	Verkopplung der Prozessgrößen	54
4.5	Schematische Darstellung der Intensität einzelner Verkopplungen der Prozessgrößen	57
4.6	Allgemeine Systemstruktur zur dezentralen Mehrgrößenregelung der ex-vivo Organperfusion	58

5.1	Nierenperfusionssystem	62
5.2	Schematische Darstellung des neu entwickelten Nierenperfusionssystems	63
5.3	Schematische Darstellung der für die Modellbildung des Temperatursystems relevanten Komponenten	68
5.4	Verläufe der simulierten Nierentemperatur und Thermostattemperatur während Systemerwärmung zur Modellvalidierung	74
5.5	Verläufe der simulierten Nierentemperatur und Perfusatemperatur bei PI-Regelung	77
5.6	Schematische Darstellung der Kaskadenstruktur der Temperaturregelung	77
5.7	Verläufe der simulierten Nierentemperatur und Thermostattemperatur während initialer Systemerwärmung für verschiedene Perfusatvolumenströme mit Kaskadenregelung	78
5.8	Schematische Darstellung der relevanten Komponenten des hydraulischen Subsystemes im ex-vivo Nierenperfusionprozess	80
5.9	Dreielementiger elektrischer Vierpol zur Darstellung einer allgemeinen Übertragungsleitung mit eingetragenen analogen Größen der Hydraulik	82
5.10	Gesamte elektrische Analogie des Perfusionskreislaufes mit relevanten Prozessgrößen	82
5.11	Vereinfachte elektrische Analogie des Perfusionskreislaufes mit relevanten Prozessgrößen	83
5.12	Zeitverläufe der hydraulischen Prozessgrößen während eines Perfusionsversuches zur Modellvalidierung.	85
5.13	Exemplarischer Vergleich von Messdaten und Simulationsdaten zur Parameteridentifikation der Nierenparameter	86
5.14	Darstellung des Regelungsproblems der robusten arteriellen Perfusionsdruckregelung als klassischer Standardregelkreis mit Wichtungsfunktionen und unbestimmter Strecke	90
5.15	Bode-Diagramm zur Darstellung der Wichtungsfunktionen zur Integration der Güteforderungen	91
5.16	Sprungantwortenschar mit synthetisiertem H_∞ -Regler bei Variation der unbestimmtheitsbehafteten Nierenparameter nach Solldrucksprung	92
5.17	Sprungantwortenschar mit PI-Regler bei Variation der unbestimmtheitsbehafteten Nierenparameter nach Solldrucksprung	93
5.18	Schematische Darstellung der Kohlendioxidregelung bei Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle	101
5.19	Schematische Darstellung der vollständigen Gasmischung	102
5.20	Simulierte Zeitverläufe der Partialdrücke nach Führungsgrößensprüngen	104

5.21	Exemplarische Zeitverläufe der wichtigsten Prozessgrößen zur Darstellung einer Nierenperfusion	105
5.22	Gegenüberstellung von Sprungantworten der Druckregelungen	106
5.23	Exemplarische Zeitverläufe der Blutgaspartialdrücke und des Gasvolumenstroms bei Führungsgrößenänderung	109
5.24	Exemplarische Zeitverläufe der Prozessgrößen bei Änderung des Perfusatvolumenstromes bei Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle	110
5.25	Zeitverläufe der Prozessgrößen bei Führungsgrößenänderungen bei vollständiger Gasmischung	111
5.26	Zeitverläufe der Prozessgrößen bei Änderung des Perfusatvolumenstromes bei vollständiger Gasmischung	112
B.1	Schematische Darstellung der Typen von rückgekoppelten medizinischen Systemen	151
C.1	Schematischer Versuchsaufbau zur Bestimmung der Schlauchkapazität	154
D.1	Schematischer Versuchsaufbau zur Bestimmung der Diffusionskapazitäten	155

Tabellenverzeichnis

2.1	Richtwerte für maximal tolerable kalte Ischämiezeiten	8
2.2	Zahlen zur Transplantation (2009 - 2013)	9
2.3	Risikofaktoren marginaler Spendern	11
2.4	Nutzbarkeit von Transplantaten abhängig von ihrer DCD-Kategorie . .	12
2.5	Übersicht multizentrischer Studien und klinischer Erfahrung zur Herz- perfusion	17
2.6	Übersicht multizentrischer Studien und klinischer Erfahrung zur Lun- genperfusion	19
2.7	Übersicht verschiedener Leberperfuionsprotokolle	21
2.8	Übersicht verschiedener Nierenperfuionsprotokolle	23
4.1	Physiologischer Sauerstoffbedarf verschiedener Organe	46
5.1	Kenndaten der Validierungsexperimente des Temperaturmodells . . .	73
5.2	Darstellung der Analogien generalisierter Größen der Domänen Hy- draulik und Elektrotechnik	81
5.3	Identifizierte Wertebereiche der Nierenparameter während ex-vivo Nie- renperfusion	87
5.4	Festgelegter Sicherheitsbereich der Nierenparameter zum Entwurf von Druckregelungen	88
5.5	Wertebereiche für venöse und arterielle Blutgaspartialdrücke	94
5.6	Gütemaße zum Vergleich der Druckregelalgorithmen	107

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Motivation

Die Transplantation eines Organes ist in der Medizin oftmals die letzte Möglichkeit zur Behandlung einer terminalen Organinsuffizienz. Dabei wird ein Transplantat von einem Spenderpatienten an einen passenden Empfängerpatienten übertragen. Das grundlegende Problem der internationalen Transplantationsmedizin ist die stetig wachsende Diskrepanz zwischen der Anzahl von nutzbaren Organen für Transplantationszwecke und der Zahl von Patienten, die eine Organtransplantation benötigen [34]. So standen Ende 2014 allein in Deutschland 7717 Patienten auf der Warteliste für eine Spenderniere lediglich 2128 transplantierte Nieren gegenüber. 2014 wurden in Deutschland 3096 neue Patienten für eine Spenderniere gelistet [35]. Die Entwicklung wird zusätzlich verschärft durch eine wachsende Marginalisierung von Spenderorganen. Die Zahl verfügbarer Organspender ist dabei trotzdem ausreichend zur prinzipiellen Deckung des Bedarfs [123]. Viele Spenderorgane sind aufgrund fehlender Möglichkeiten zur Funktionsbewertung oder unzureichender Vitalerhaltung während des Organtransports nicht transplantierbar [22]. Ein umfassender Überblick zur Thematik soll in Abschnitt 2 gegeben werden.

Hieraus erwächst ein dringender Bedarf an Technologien und Verfahren, die es ermöglichen, bisher nicht zur Transplantation zugelassene oder verworfene Spenderorgane zu rekonditionieren, ihre Funktionalität zu bewerten und ihre Vitalität während Transportvorgängen besser zu erhalten.

Dazu steht die Technik der ex-vivo Organperfusion seit vielen Jahren im Fokus der Forschung und Entwicklung [86, 128, 102]. Die Technik bietet Möglichkeiten zur Lösung der klassischen, großen Probleme der Transplantationsmedizin. Die ex-vivo Organperfusion hat zum Ziel, einem isolierten Organ innerhalb eines speziellen Gerätesystemes eine Umgebung bereitzustellen, um so Organvitalität und Organfunktionalität zu erhalten. Bisher liegt der Anwendungsfokus auf der ex-vivo Perfusion der Organsysteme Herz, Lunge, Leber und Niere. Dabei sind sowohl mobile Systeme für einen verbesserten Organtransport, als auch stationäre Systeme für eine Organrekonditionierung in der Diskussion. Alle bisher bekannten Gerätesysteme sind individuell spezialisierte Entwicklungen (siehe A).

In jedem Fall ist die spezielle Umsetzung eines ex-vivo Perfusionssystemes ein komplexes biologisch-technisches System. Mobil und auch über lange Laufzeiten ist es für einen Nutzer nur schwer möglich den zeitvarianten Prozess einer ex-vivo Organperfusion optimal zu führen [45]. Hinzu kommen die Probleme des demographischen Wandels. Nutzer und Endanwender in der Gesundheitsversorgung sind mit immer mehr Aufgaben und Informationen konfrontiert. All dies führt zu einer Verschwerung der Nutzung von komplexen Technologien, wie insbesondere der ex-vivo Organperfusion.

Die Automatisierung und Regelung von medizinischen Systemen ist seit vielen Jahren ein grundlegender Trend der Medizintechnik [98]. Ein automatisiertes und geregeltes System ist einfacher zu bedienen und kann schneller erlernt werden [72]. Insbesondere vor dem Hintergrund des aktuellen demographischen Wandels wird dieser Nutzen intensiviert. Immer weniger medizinisches Personal versorgt mehr und mehr Patienten [17]. Dies steigert sich in höhere Gesundheitskosten. Automatisierte Therapiesysteme helfen Personalaufwand und Kosten zu reduzieren. So verspricht auch der Ansatz automatisiert geregelter ex-vivo Organperfusionen wesentliche Vorteile. Bisher gab es keine umfassende organübergreifende Betrachtung zur Automatisierung und Regelung von ex-vivo Organperfusionen. Erste spezielle wissenschaftliche Betrachtungen existieren [120]. Ebenfalls beinhalten erste kommerzielle Gerätesysteme zur Organperfusion spezialisierte Einzelgrößenregelungen (nähere Informationen dazu, siehe 3.3.1), jedoch verzichtet man hier auf stets auf einen übergreifenden Mehrgrößenansatz. Gleichzeitig stellen Gesetzgeber international individuelle regulatorische Anforderungen an automatisierte Medizinprodukte [2]. Diese Entwicklungsumstände führen zu hohen Entwicklungs- und Testkosten der Hersteller für Gerätetechnik zur ex-vivo Organperfusion und somit zu hohen Geräte- und Verfahrenskosten der Endnutzer. Dies resultiert in einer langsameren Verbreitung der Technologie, wiederum höheren Gesundheitskosten und ggf. einer kostenbegründeten schlechteren Gesundheitsversorgung, als technisch möglich. Das Aufzeigen von generalisierten Prozesseigenschaften der ex-vivo Organperfusion kann die sichere, vereinfachte Konzipierung und Automatisierung von wiederum spezialisierten Gerätesystemen zur ex-vivo Organperfusion vorantreiben. Dies eröffnet den Weg hin zu bezahlbarer und den vorherrschenden demographischen Bedingungen angepasster Medizintechnik.

Vor diesem Hintergrund erwächst für die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass es einen generalisierten ex-vivo Organperfusionenprozess gibt, der die Organsysteme Herz, Lunge, Leber und Niere umfasst, der sich mit einer generalisierten Regelungsstrategie teilautomatisieren lässt, welche wiederum am Beispiel der speziellen Umsetzung der automatisiert geregelten ex-vivo Nierenperfusion validierbar ist. Einzelne

Ergebnisse der speziellen Umsetzung und Validierung lassen sich auf den generalisierten Ansatz übertragen.

1.2 Ziel und Aufbau der Arbeit

Ziel dieser Arbeit auf Basis der zuvor abgeleiteten Arbeitshypothese wird nun zunächst sein, einen generalisierten ex-vivo Organperfusionsprozess abzuleiten. Für diesen generalisierten Prozess wird eine allgemeine Regelungsstrategie abgeleitet. Prozess und Regelungsstrategie werden am speziellen Beispiel der ex-vivo Nierenperfusion umgesetzt und evaluiert. Dabei wird in dieser Arbeit besonderes Augenmerk auf die Prozesssicherheit und Regelungsrobustheit gelegt, um Anforderungen an medizinische automatisierte Systeme entgegenzukommen.

Um einen thematischen Einstieg in die Arbeit zu geben wird in Abschnitt 2 zunächst die Situation der Transplantationsmedizin näher erläutert. Anschließend werden klinische Hintergründe zu den einzelnen Organperfusionsprozessen dargestellt.

Abschnitt 3 wird den Prozess der Organperfusion thematisch und technologisch einsortieren. Zur Abgrenzung dieser Arbeit werden bereits bekannte und auf die Organperfusion übertragbare Sachverhalte dargestellt und diskutiert. Anschließend werden Methoden zur Automatisierung und Regelung einleitend dargestellt.

In Abschnitt 4 werden zunächst auf Basis von Anatomie und Physiologie der Organe Anforderungen an einen allgemeinen ex-vivo Organperfusionsprozess abgeleitet. Teilprozesse werden mitsamt Regel- und Stellgrößen identifiziert. Zusätzlich werden technische Umsetzungen und Stellstrategien dargestellt. Für den abgeleiteten generalisierten Perfusionsprozess werden anschließend beteiligte Prozessgrößen auf gegenseitige Verkopplungen analysiert. Auf Basis der Ergebnisse werden Regelungsstrategien zur Lösung des Mehrgrößenproblems diskutiert und eine allgemeine Regelungsstrategie wird abgeleitet.

Abschnitt 5 wird sich nun mit der Umsetzung des generalisierten Perfusionsprozesses inklusive Mehrgrößenregelung am speziellen Beispiel der ex-vivo Nierenperfusion befassen. Zunächst wird der allgemeine Prozess für die Nierenperfusion topologisch konzentriert. Auf dieser Basis wird ein Nierenperfusionssystem funktionell und technisch umgesetzt. Für die wichtigsten Teilprozesse werden mathematische Modelle hergeleitet, validiert und für Simulationszwecke implementiert. Anschließend werden Regelungsalgorithmen anwendungsorientiert entwickelt, in das erstellte Perfusionsystem implementiert und im Zuge realer ex-vivo Nierenperfusionsexperimente validiert.

Die im speziellen erarbeiteten Ergebnisse werden auf den generalisierten Ansatz projiziert, sodass dieser abschließend diskutiert werden kann.

2 Medizinische und klinische Grundlagen

2.1 Hintergrund zum Stand der Organtransplantation

In diesem Abschnitt werden einige Statistiken betrachtet, um einen Überblick über den Anwendungsfall der künstlichen ex-vivo Organperfusion zu bekommen. Zusätzlich wird ein Überblick über den Inhalt und Ablauf sowie den Stand der Organspende gegeben.

2.1.1 Reguläre Transplantationen

In Deutschland ist seit dem 1.12.1997 das Transplantationsgesetz (TPG) in Kraft. Dieses regelt die Spende, Entnahme, Vermittlung und Übertragung von Organen, die nach dem Tod oder zu Lebzeiten gespendet werden [27]. Mit Hinblick auf den Fokus dieser Arbeit auf der Technik der maschinellen Organperfusion soll im Weiteren die postmortale Organspende im Mittelpunkt stehen.

Um die an einer Organtransplantation beteiligten Mechanismen nachvollziehen zu können, wird der Prozess der postmortalen Organspende nachfolgend beschrieben.

Beteiligte Institutionen Am Ablauf einer Organtransplantation sind zunächst Kliniken in Form eines sogenannten Entnahmekrankenhauses und eines Transplantationszentrums beteiligt.

Zur Organisation der Aufgaben beauftragen der Spitzenverband Bund der Krankenkassen, die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft bzw. die Bundesverbände der Krankenhausträger gemeinsam eine Koordinierungsstelle [15]. In Deutschland ist dies die *Deutsche Stiftung Organtransplantation* (DSO). Die DSO hat Aufgaben der Beratung für Patienten und Kliniken sowie den Dialog gegenüber der Öffentlichkeit für Aufklärung und mehr Anerkennung der Organspende [26]. Zusätzlich ist Deutschland Mitglied des *Eurotransplant-Raumes*. Die *Eurotransplant International Foundation* (ET) hat die Aufgaben, gemeinsam mit der DSO gemel-

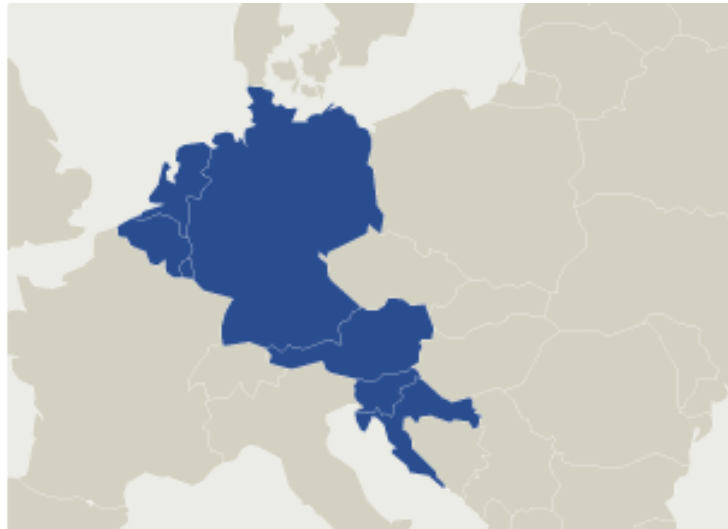


Abbildung 2.1: Darstellung des Eurotransplant-Raumes [33]

dete Spenderdaten zu nutzen, um eine Allokation¹ von verfügbaren Spenderorganen im ET-Raum (siehe Abbildung 2.1) nach festgelegten Kriterien durchzuführen.

Ablauf einer postmortalen Transplantation Der klassische Prozess einer postmortalen Organtransplantation (siehe Abbildung 2.2) beginnt in allen Fällen mit dem Versterben eines Patienten.

Dabei ist gesetzlich festgelegt, dass als Organspender nur Patienten in Frage kommen, bei denen der Hirntod eindeutig festgestellt wurde. Während bzw. nach der Feststellung des Todes, wird der potenzielle Spender, sofern er in Deutschland verstorben ist, an die *DSO* gemeldet. Seit dem 1.11.2012 gilt nach dem TPG in Deutschland die sogenannte Zustimmungslösung. Dies bedeutet, dass ein jeder Bundesbürger seine eigene Bereitschaft zur Organspende schriftlich festhalten kann. Ist der Wille eines Organspenders nicht dokumentiert, so entscheiden seine nächsten Angehörigen über Spendebereitschaft. Der Wille des Verstorbenen zu Lebzeiten hat im Falle des Todes Vorrang [27]. Im Prozess der Transplantation erfolgt nun ein sogenanntes Angehörigengespräch. Besteht die Einwilligung zur Organspende erfolgt die medizinische Untersuchung des Verstorbenen Spenders. Zur Protektion der Organe und Erhaltung der individuellen Organfunktionen ist der potenzielle Organspender seit der Hintotdiagnose einer organprotektiven Intensivbehandlung unterzogen worden [28]. Im Rahmen der medizinischen Untersuchung des potenziellen Spender wird eine Vielzahl von zur Allokation der Organe notwendigen Informationen erhoben. Gleichzeitig wird auf das Vorhandensein von Kontraindikationen zur Organspende geachtet. Auf die einzelnen Kriterien soll hier jedoch nicht genauer eingegangen wer-

¹Allokation umfasst den Prozess der Zuordnung eines Spenderorgans zu einem Wartelistenpatienten.

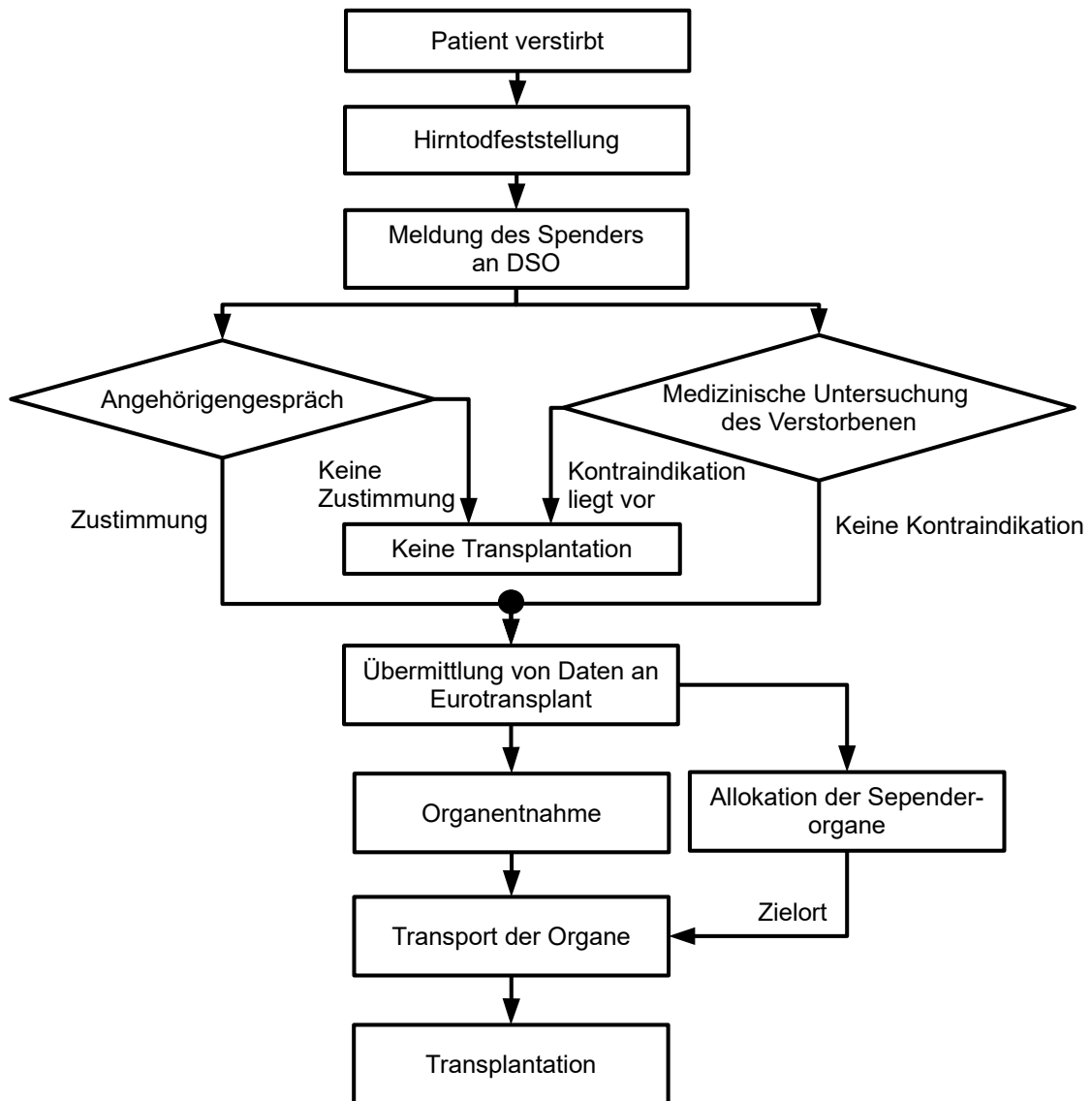


Abbildung 2.2: Ablauf einer regulären Organtransplantation nach [30]

den. Dem geneigten Leser sei [97] empfohlen.

Die ermittelten Patientendaten werden von der DSO an ET vermittelt. Dort wird auf Basis festgelegter Kriterien, wie z.B. der Blutgruppe, der Übereinstimmung von Gewebemerkmale (sog. HLA-Match), der Dringlichkeit einer Empfängersituation, der Wartezeit eines Wartelistenpatienten, der kalten Ischämiezeit, usw., eine Allokation vorgenommen. Es wird also entschieden, wer ein Spenderorgan bekommt. Es folgt der Transport und die individuelle Transplantation der jeweiligen Organe [30].

Organtransport und Implantation Insbesondere die Transportdauer ist für die jeweiligen Organe individuell. Richtwerte sind in Tabelle 2.1 dargestellt. Die ange-

gebenen Werte stellen die maximal tolerable kalte Ischämiezeit dar.

Tabelle 2.1: Richtwerte für maximal tolerable kalte Ischämiezeiten

Organ	maximale Ischämiezeit
Herz	4Std. [5]
Lunge	4Std. [148]
Leber	4Std. [131]
Niere	36Std. [18]

Während der Entnahme von Organen aus dem Spender erfolgt ein Kreislaufstillstand. Hier beginnt die warme Ischämiezeit, d.h. die Organe befinden sich normotherm unter Sauerstoffmangel. Im Weiteren werden die Organe *in situ*² mittels spezieller gekühlter Konservierungslösungen blutleer gespült. Dabei kommt in vielen Fällen sogenannte *Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate-Lösung* (HTK-Lösung) zum Einsatz [18]. Das Spülen erfolgt meist zweistufig. Zunächst wird eine individuelle Menge Lösung als Druckinfusion verwendet. Anschließend folgt als zweite Stufe eine individuelle Schwerkraftinfusion. Mit dem Spülen der Organe beginnt die sogenannte kalte Ischämiezeit. Die blutleeren und nun gekühlten Organe werden einzeln dreistufig in Lösung lagernd steril verpackt und nach Richtlinien auf Eis bei einer Lagertemperatur von $T_{Lager} = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert [39]. Eine Reduktion der Zelltemperatur um $\Delta T = 10\text{ K}$ verursacht allgemein eine Halbierung des Metabolismus [131]. Eine erniedrigte Organtemperatur erlaubt also eine deutliche Verlängerung der Organtransportzeiten. Ungeachtet dessen finden weiterhin verlangsamt Stoffwechselprozesse statt. Mit fortschreitender Ischämiezeit sinken die Vitalität und Viabilität der Organe. So bewirkt beispielsweise eine Verlängerung der kalten Ischämiedauer von 15 Minuten bereits einer Erniedrigung der statistischen 30-Tages-Überlebensrate nach Herztransplantationen von etwa 1,5% [5]. Während einer Ischämie werden Spenderorgane maßgeblich geschädigt. Auf die exakten Mechanismen des Ischämieschadens soll an dieser Stelle nicht genauer eingegangen werden. Dem interessierten Leser sei [56] empfohlen. Die kalte Ischämiezeit endet mit Beginn der Reperfusion, also der Wiederdurchblutung, im Organempfänger.

Nach Eintreffen eines Spenderorganes im Transplantationszentrum wird dieses prinzipiell dem Empfänger zugeführt. Das Spenderorgan wird aus der Eislagerung entnommen und einer optischen sowie olfaktorischen³ Kontrolle unterzogen. Die Kontrolle findet gemäß eines rechtsgültigen Protokolles statt. Es existieren hierbei jedoch keine standardisierten Bewertungsmaßstäbe [29]. Nach Kontrolle des jeweiligen Or-

²Im Körper

³Lat.: geruchlich

Tabelle 2.2: Zahlen zur Transplantation (2009 - 2013) [34]

Jahr	2009	2010	2011	2012	2013
Herz					
Warteliste	1191	1226	1277	1287	1283
Neueinträge	1123	1091	1020	1026	1053
Transplantationen	578	631	589	604	587
Lunge					
Warteliste	1011	1004	1026	844	800
Neueinträge	844	818	883	817	829
Transplantationen	538	593	636	694	688
Leber					
Warteliste	2641	2695	2614	2406	2111
Neueinträge	2942	3072	2959	2926	2603
Transplantationen	1791	1930	1905	1809	1695
Niere					
Warteliste	11010	10768	10622	10525	11120
Neueinträge	5840	6159	6224	6134	6883
Transplantationen	4711	4969	4922	4813	4584

ganes erfolgt eine vorbereitende chirurgische Präparation bevor das Organ in den Empfänger implantiert wird.

Nach Implantation des jeweiligen Spenderorganes erfolgt die Freigabe der in-vivo Perfusion im Patienten. In diesem Stadium erleidet das Transplantat einen sogenannten Ischämie-Reperfusionsschaden⁴. Das Auftreten und die Intensität dieser Schädigung sind unmittelbar korreliert mit dem Risiko des Auftretens eines Transplantatversagens. [3, 56]

Statistik Eurotransplant veröffentlicht jährlich einen Statusbericht zur Organtransplantation im ET-Raum. Im Folgenden wird die derzeitige Situation beschrieben. Zunächst soll Tabelle 2.2 einen Überblick über die Zahl der derzeit auf ein Spenderorgan wartenden Menschen geben.

Aus den Wartelistenzahlen wird ersichtlich, dass für die Organe Herz, Lunge und Leber leichte Rückgänge zu beobachten sind. Diese rückläufigen Zahlen sind jedoch

⁴Der Ischämie-Reperfusionsschaden umfasst alle Schädigungen, die ein Organ im Zuge kalter und warmer Ischämie erfährt. Dazu gehören insbesondere absterbende Gewebeteile, Schwellungen, Sauerstoffradikalbildung. Nach Reperfusion im Empfänger verteilen und verstärken sich viele der Schadstoffe.

von einer leeren Warteliste weit entfernt. Für die Warteliste der Nierentransplantationen ist im Fünf-Jahres-Verlauf keine Änderung zu verzeichnen. Den Zahlen der Wartelisten stehen die Zahlen der Neueinträge auf den Wartelisten gegenüber (siehe Tabelle 2.2). Insgesamt ist ein Wachstum der Neuzugänge gegenüber 2012 um 4,2% zu verzeichnen. Die Zahl der durchgeführten Transplantationen von Herzen und Lungen ist im Mittel der letzten fünf Jahre weitgehend stabil. In den Fällen von Leber- und Nierentransplantationen sind seit 2010 deutliche Rückgänge der Fallzahlen zu beobachten. Außer im Falle der Niere sind auch die Zahlen der Sterbefälle auf der Transplantationswarteliste leicht rückläufig [34].

Insgesamt ist eine stetige deutliche Diskrepanz der Spenderzahlen gegenüber den Wartelistenzahlen erkennbar. Gleichzeitig ist zu beobachten, dass das Durchschnittsalter eines Organspenders stetig steigt (siehe Abbildung 2.3). Die durchschnittliche Wartezeit bis zur Transplantation eines Organes wächst ebenfalls, was die Behandlungskosten sowie die sogenannte Wartelistenmortalität gleich erhöhen wird.

Aufgrund der Entwicklungen bestehen in Bezug auf Lungen-, Leber- und Nierentransplantationen intensive Forschungen in Hinblick auf die notwendige Verbesserung und Erweiterung des bisherigen Spenderpools [56, 34, 131, 103]. Dazu gehört insbesondere die Nutzbarkeit bisher unnutzbarer Organspender. In diesem Bereich sind die sogenannten marginalen Organspender und auch Organspender mit irreversiblen kardiozirkulatorischem Versagen, sogenannte *Donor after cardiocirculatory death* (DCD) zu nennen [103]. Gleichzeitig bestehen insbesondere im Bereich der Herz- und Lungentransplantationen Bestrebungen zur Verbesserung von Transport und Lagerung von Spenderorganen [96, 87].

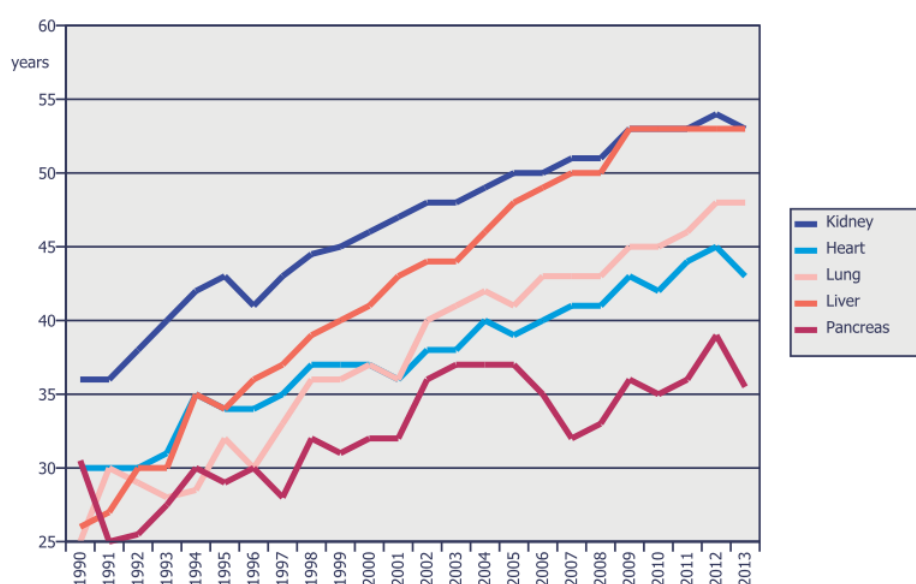


Abbildung 2.3: Zeitliche Entwicklung des Durchschnittsalters von Organspendern im Eurotransplant-Raum [34]

2.1.2 Zielbereich der Organperfusion

Marginale Organspender Statistische Auswertungen in der Transplantationsmedizin werten neben Spender- und Wartelistenzahlen auch die Qualität der Organtransplantationen bzw. deren Erfolg aus [155, 83]. Einige der wichtigsten Kriterien zur statistischen Bewertung der Qualität und des Erfolges von Organtransplantationen sind die sogenannten Überlebensraten nach bestimmten Zeitintervallen, die jeweilige sogenannte zeitige Transplantatfunktion bzw. *Early Graft Function* (EGF) sowie die verzögerte Transplantatfunktion⁵ bzw. *Delayed Graft Function* (DGF) [152, 143, 135].

Im klinischen Bereich gibt es seit vielen Jahren Bestrebungen, den Erweiterungs- und Spenderpools bei hoher Behandlungsqualität und Patientensicherheit zu erweitern [123]. Dabei sollen bisher nicht nutzbare Organspender im Mittelpunkt stehen. Dies betrifft vor Allem sogenannte marginale Spender bzw. *Extended Criteria Donors* (ECD) und DCD. Insbesondere für die Organe Leber und Niere ist diese Entwicklung sehr deutlich [105].

Die Klassifikation von ECD's ist international nicht einheitlich. Ein Spender gilt allgemein als marginal bei Vorliegen eines oder mehrerer Risikofaktoren, die je nach Organ unterschiedlich ausfallen können (siehe Tabelle 2.3)⁶.

Tabelle 2.3: Risikofaktoren marginaler Spendern

Faktor	Herz [73]	Lunge [87]	Leber [43]	Niere [108]
Alter > 55 Jahre	x	x	x	x
DCD		x	x	x
Kalte Ischämiezeit >	12 Std.			36 Std.
Arterielle Hypertonie	x	x	x	x
Diabetes mellitus	x	x	x	x

Ein Spender gilt als DCD, sofern er aufgrund kardio-respiratorischer Kriterien für tot erklärt wurde. Problematisch an der Verwendung herztoter Spender für die Organtransplantation ist die unweigerlich auftretende warme Ischämie. Diese verursacht vor einer Transplantation bisher nicht evaluierbare Schäden an den potenziellen Transplantaten. DCD gliedern sich gemäß offizieller Kriterien in die sogenannten *Maastricht-Kategorien* [70]. Die Einteilung der Kategorien findet nach dem Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes ab. Die Kategorisierung repräsentiert also allgemein die Dauer der warmen Ischämie und das Risiko von daraus herrührenden Organ- und Gewebeschäden.

⁵Die Transplantatfunktion wird innerhalb der ersten drei Tage nach Implantation bewertet.

⁶Hypertonie: Hochdruck

- Kategorie I: *Dead on arrival* bzw. Tot bei Ankunft - Kategorie 1 umfasst alle vor Ankunft von medizinischer Hilfe verstorbenen Patienten. Die warme Ischämiedauer ist nicht bezifferbar. Der Herztot erfolgte nach offizieller Nomenklatur unkontrolliert.
- Kategorie II: *Unsuccessful resuscitation* bzw. erfolglose Wiederbelebung - Kategorie II umfasst alle Patienten, die durch medizinische Hilfe nicht wiederbelebt werden konnten. Die warme Ischämiedauer ist auch hier nicht bezifferbar. Auch Kategorie II stellt einen unkontrollierten Herztot dar.
- Kategorie III: *Awaiting cardiac arrest* bzw. Herzstillstand zu erwarten - Kategorie III beinhaltet hauptsächlich Patienten, die irreversible Hirnschäden erlitten, jedoch aufgrund der Kriterien zur Feststellung eines Hirntod nicht hirntot sind. Hier kann es zum Herzkreislaufstillstand kommen, wenn aufgrund individueller Entscheidungen lebenserhaltende Systeme deaktiviert werden. Die Entscheidung zur Deaktivierung von Lebensunterstützungssystemen muss dabei unabhängig von der Option der Organspende getroffen werden [105]. In Kategorie III handelt es sich um Fälle eines kontrollierten bzw. beobachteten Herztodes. Die Dauer der warmen Ischämie ist bezifferbar und kann minimiert werden.
- Kategorie IV: *Cardiac arrest in brain-dead donor* bzw. Herzstillstand in hirntotem Spender. Patienten der Kategorie IV sind bereits im Vorfeld aufgrund irreversibler Hirnschäden für hirntot befunden worden, erleiden jedoch in weiteren Verlauf einen Herzkreislaufstillstand. Kategorie IV stellt analog zu Kategorie III einen kontrollierten Herztot dar. Die Dauer der warmen Ischämie ist bezifferbar und kann minimiert werden.

Tabelle 2.4: Nutzbarkeit von Transplantaten abhängig von ihrer DCD-Kategorie [103]

Kategorie	Herz	Lunge	Leber	Niere
I				
II				x
III		x	x	x
IV		x	x	x

Innerhalb der Kategorien können verschiedene Organe eines DCD genutzt werden (siehe Tabelle 2.4). Die Herzen herztoter Spender kommen als Transplantat allgemein nicht in Frage. Lediglich die Nieren von Patienten der Kategorie II sind unter Umständen zur Transplantation nutzbar. Im Falle eines Transplantatversagens kann

ein Patient notfalls per Dialyse gerettet werden. Im Falle von Lebern und Lungen kommen wegen des Fehlens von Notfallvarianten nur Spenderorgane von Patienten der Kategorien III und IV in Frage. Die Nutzung von ECD, insbesondere von DCD ist kontrovers diskutiert [105, 123, 9, 103]. Besonders ethische Aspekte der Organspende müssen berücksichtigt werden. Das Potenzial von marginalen Spenderorganen bleibt unumstritten, das Risiko von irreversiblen nicht handhabbaren Organschäden auch. Allgemein fehlt es an Möglichkeiten zur Bewertung der Vitalität und Viabilität der marginalen Organe [88].

Anwendung der Organperfusion Die Technologie der ex-vivo Organperfusion hat an dieser Stelle ein großes Potenzial. Ein Organ kann im Rahmen des Transplantationsprozesses in ein extrakorporales künstliches Perfusionssystem integriert werden. Das Perfusionssystem hat dabei jeweils den Zweck, dem integrierten Organ möglichst physiologische Umgebungsbedingungen bereitzustellen und es zu versorgen. Aus diesem Hintergrund heraus entstehen mehrere Anwendungsmöglichkeiten:

- **Transportsystem:** Ein Perfusionssystem kann im Rahmen des Transplantationsprozesses als Lagerungs- und Transporteinheit funktionieren. Das Transplantat kann je nach Organ, Szenario und Anwendung hypotherm oder normotherm perfundiert werden.
- **System zur Konditionierung und Charakterisierung:** Die Anwendung eines ex-vivo Organperfusionssystemes bietet sich sowohl im Fall von Standard-, als auch ECD-Organen an. Im Zuge des Transplantationsprozesses kann ein Organ in das jeweilige Perfusionssystem integriert werden. Das Organ wird während des Perfusionsprozesses zunächst konditioniert, also in einen physiologischen Zustand überführt. Hat es einen solchen physiologischen Zustand erreicht, kann das jeweilige Organ nach individuellen Kriterien auf seine Vitalität und Viabilität getestet werden. Stellt sich ein Transplantat als valide heraus, setzt sich der Transplantationsprozess normal fort.
- **Experimentalsystem:** Im Falle von medizinischer bzw. pharmazeutischer Forschung kann ein Organ innerhalb eines Perfusionssystemes individuell untersucht werden. Es ist in diesem Szenario möglich einzelne physiologische Effekte zu untersuchen. Zusätzlich können Auswirkungen von Pharmazeutika individuell untersucht werden.

Mehr Informationen zu den Szenarien sind in Abschnitten 2.2, 2.3, 2.4 und 2.5 zu finden.

2.2 Organperfusion - Herz

Bereits im Jahr 1866 ist die erste künstliche Perfusion eines isolierten Froschherzens von *Elias Cyon* durchgeführt worden. *Oscar Langendorff* war es schließlich, der im Jahr 1897 als erster ein isoliertes Säugetierherz retrograd künstlich perfundierte [126]. Im Jahr 1939 wurde die Technik nach Langendorff von *Katz* um eine Pumpeneinheit erweitert. Diese ermöglichte erstmals die Einstellung des Perfusionsdruckes, um anschließend den Einfluss vasoaktiver⁷ Substanzen zu testen [14]. In den nachfolgenden Jahrzehnten konnte mit Hilfe der warmen ex-vivo Perfusion die Physiologie eines Herzens ausführlich erforscht werden [126].

Heute sind zwei Methoden zur warmen Herzperfusion üblich. Hypotherme Herzperfusion hingegen findet kaum Anwendung.

2.2.1 Perfusionstechniken des Herzens

Physiologische Perfusion Die physiologische Perfusion eines Herzens folgt der Funktion des Herzens im Organismus. Bei dieser Perfusionstechnik wird dem isolierten Herzen der physiologische Perfusatvolumenstrom dem linken Atrium (LA) über präparierte Enden der Vena pulmonalis zugeführt. Eine schematische Darstellung des Prozesses ist in Abbildung 2.4 zu finden. Mittels der Pumpfunktion des Herzens wird das Perfusat anschließend durch den linken Ventrikel (LV) in den präparierten Aortenbogen geleitet. Wegen der Nutzung der herzeigenen Pumpfunktion wird diese Technik auch als *beating heart mode* bezeichnet. Je nachdem wieviel Perfusatfluss vom Herzen bereitgestellt werden kann, muss zusätzlich eine Pumpe als Unterstützung dienen. Hier wird nun unterschieden zwischen dem *working mode* und dem *non working mode*. [41]

Vom Aortenbogen zweigen die Arteriae coronariae ab. Über diese wird das Herz maßgeblich versorgt [124]. Der Pumpvolumenstrom des Herzens übersteigt den Perfusatbedarf der Koronarien erheblich. Das überschüssige Perfusat wird analog zur physiologischen Funktionalität im Organismus einem sogenannten Nachlastüberlauf zugeführt. Die eigentliche Nachlast, wie sie aus der Literatur bekannt ist, schließt die Koronararterien ein [124]. Die Nachlast stellt zusammen mit dem Nachlastvolumenstrom ($flow_{al}$) die hydraulische Grundlage für das Entstehen des Perfusionsdruckes in den Koronarien dar [52, 120, 41].

Retrograde Perfusion Die retrograde Perfusion eines isolierten Herzens erfolgt nach Langendorff [126]. Hier wird dem Herzen das Perfusat entgegen der physiologischen Richtung zugeführt. Abbildung 2.5 zeigt eine schematische Darstellung des

⁷Blutgefäßbeeinflussend

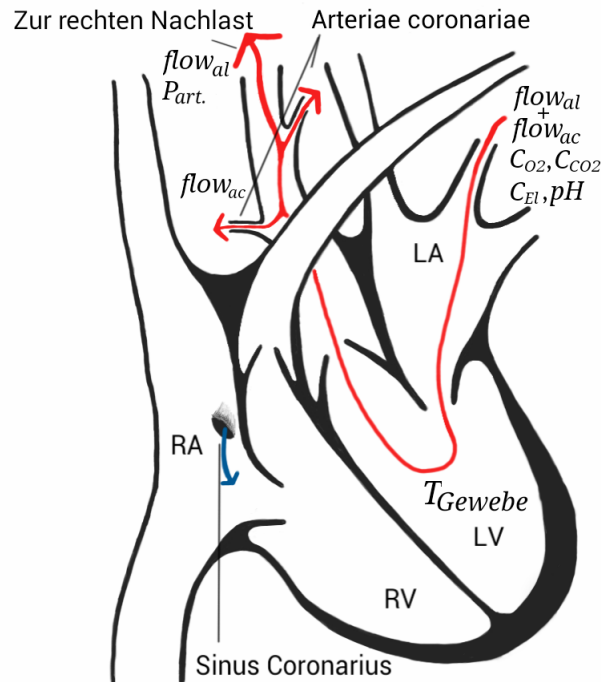


Abbildung 2.4: Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Herzperfusion mit anterogradem flow

Prozesses. Das Perfusat wird über die präparierte Aorta in die abgehenden Arteriae coronariae geleitet. Der aufgebrachte Perfusionsdruck entgegen der physiologischen Strömungsrichtung führt dazu, dass die Flügel der Aortenklappe geschlossen gehalten werden [7]. Der zugeführte Perfusatvolumenstrom muss dem Bedarf des Herzens angepasst sein, da hier kein Überlauf ähnlich der Nachlast des Herzens existiert. Die Pumpfunktion des Herzens spielt bei dieser Perfusionstechnik keine weitere Rolle. Somit existiert lediglich ein *non beating non working mode*.

Funktionelle Besonderheiten Sowohl bei der physiologischen Perfusion, als auch bei einer retrograden Perfusion nach Langendorff erfolgt der venöse Rückstrom des Perfusates über den Sinus coronarius. So wird das Perfusat dem rechten Atrium (RA) zugeführt.

Für die künstliche Perfusion eines isolierten Herzens müssen unabhängig von der verwendeten Technik der Perfusion physiologische Besonderheiten der Funktion des Herzens bedacht werden. Zunächst ist hier die sogenannte koronare Autoregulation zu nennen. Dies beschreibt den Effekt, dass die Arteriae coronariae den Volumenstrom durch sich selbst in einem individuellen Druckbereich regulieren [124].

Ein zweiter besonderer physiologischer Effekt der Herzfunktion ist der *Frank-Starling-Mechanismus*. Dieser Effekt beschreibt eine funktionelle Kopplung der Kontraktilität der Herzmuskelzellen zum Füllvolumen eines Ventrikels. Der *Frank-Starling-*

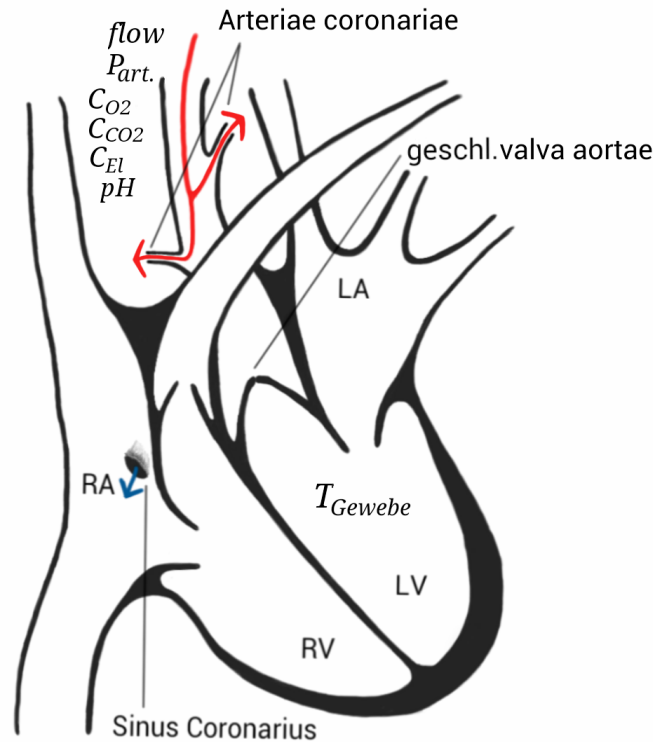


Abbildung 2.5: Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Herzperfusion mit retrogradem flow nach Langendorff

Mechanismus sorgt dafür, dass die Schlagvolumina von rechtem (RV) und linkem Ventrikel (LV) nahezu gleich sind [124].

2.2.2 Stand der Anwendung der Herzperfusion

Im bisher normalen Fall des Transportes eines Spenderherzens, wird dieses statisch hypotherm in HTK-Lösung gelagert. Im Bereich von Herztransplantationen wird die normotherme Perfusion als bessere Alternative zur statischen kalten Lagerung gesehen. Erste klinische Studien zum Nutzen der Technik sind bekannt. Dazu zählen diverse Einzelzentrumsstudien [69], genauso wie erste multizentrische Studien (siehe Tabelle 2.5). Im allgemeinen kommt dabei das einzig bisher verfügbare kommerzielle Perfusionssystem *Organ Care System Heart* (siehe Abschnitt A) zum Einsatz.

In den bisherigen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Organkonservierung mittels normothermer Herzperfusion eine geeignete bessere Alternative zur statischen kalten Lagerung ist. Höhere Überlebensraten und erniedrigte Risiken primären Transplantatversagens waren zu beobachten. Höhere Kosten und eine erschwerte Durchführung mit deutlich erhöhten Kosten des Transplantationsprozesses sind dabei zu berücksichtigen [96].

Tabelle 2.5: Übersicht multizentrischer Studien und klinischer Erfahrung zur Herzperfusion nach [96]

Ursprung	Zeitraum	Transplantate	Spender
<i>PROTECT I</i> (EU)	2006-2007	22	Standard Criteria Donor (SCD)
<i>PROTECT II</i> (EU)	2007-2008	20+	SCD
<i>PROCEED I</i> (US)	2007-2008	15	SCD
<i>PROCEED II</i>	2011-2013	62	SCD
Berlin	2009-2013	20	ECD
Deutschland (andere)	2012-jetzt	13+	ECD
Harefield <i>EXPAND</i>	2013-jetzt	17	ECD
Australien	2013-jetzt	4	ECD

2.3 Organperfusion - Lunge

Die ex-vivo Lungenperfusion kam ursprünglich auf, um die Lungenphysiologie zu erforschen und später um verschiedene Lungenkrankheiten zu behandeln. Die erste klinische Anwendung ist erst 2001 von *Steen et al.* beschrieben worden [87]. 2005 konnte erstmals eine zuvor abgelehnte Spenderlunge rekonditioniert werden [133]. In den letzten Jahren wurde die Technik der normothermen künstlichen ex-vivo Lungenperfusion im Bereich der Organtransplantation populärer [21]. Die hypotherme Lungenperfusion spielt mittlerweile eine untergeordnete Rolle.

2.3.1 Perfusionstechniken der Lunge

Aufgrund des alleinigen Vorhandenseins eines organzuführenden und eines organabführenden Gefäßes impliziert die Anatomie einer Lunge, dass es nur eine Anschlussmöglichkeit zur Perfusion des Organs gibt. In Abbildung 2.6 ist der Prozess der Lungenperfusion schematisch dargestellt. Perfusat wird über die präparierte *Arteria pulmonalis* zur Lunge zugeführt. Der venöse Rückstrom erfolgt über die *Vena pulmonalis*. Im Gegensatz zu allen anderen hier betrachteten Organen muss die Lunge mit deoxygeniertem⁸ und karboxyliertem⁹ Perfusat versorgt werden, da die perfundierte Lunge selbst die Oxygenierung übernimmt.

Die Lunge zeigt in Hinblick auf ihre Perfusion ebenfalls einen charakteristischen Effekt. Dieser wird auch als *Euler-Liljestrand-Reflex* bezeichnet. Dies beschreibt einen Zusammenhang zwischen der lokalen alveolaren Sauerstoffkonzentration und dem

⁸Mit Sauerstoff abgereichert

⁹Mit Kohlendioxid angereichert

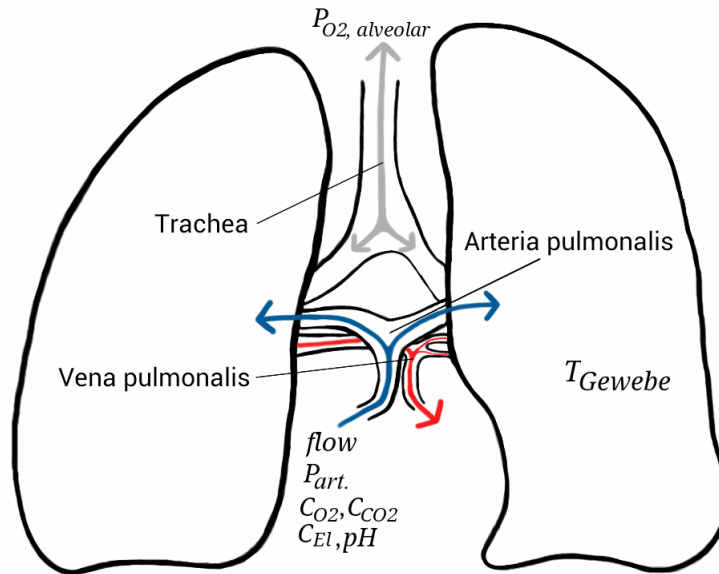


Abbildung 2.6: Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Lungenperfusion

Perfusionswiderstand der angrenzenden Kapillargefäße. Sinkt die Sauerstoffkonzentration ab, so erhöht sich lokal der Perfusionswiderstand und der lokale Perfusatvolumenstrom nimmt ab. Steigt die Sauerstoffkonzentration hingegen, so steigt auch der lokale Perfusatvolumenstrom wieder an. Auf diese Weise sind besser ventilerte und sauerstoffreiche Alveolaregebiete besser perfundiert, als schlechter ventilerte und sauerstoffarme Gebiete. So wird die Sauerstoffzufuhr bestmöglich durchgeführt. Die ex-vivo Lungenperfusion umfasst dementsprechend auch eine maschinelle und kontrollierte Ventilation der perfundierten Lunge [87].

2.3.2 Stand der Anwendung der Lungenperfusion

International gibt es im klinischen Umfeld im Wesentlichen drei Anwendungsvarianten der ex-vivo Lungenperfusion für Transplantationszwecke [4].

Lund-Protokoll In Weiterführung der Erfahrungen von *Steen* wurde in Lund, Schweden ein Protokoll zur ex-vivo Lungenperfusion entwickelt. Das *Lund-Protokoll* wurde entwickelt, um einem Transplantat möglichst Bedingungen zu bieten, die es nach Transplantation im Empfänger bekommen wird. Das Einsatzszenario sieht vor, dass grenzwertige Spenderorgane, die bisher für Transplantationen nicht mehr in Frage gekommen wären, zunächst am Perfusionssystem getestet werden. Perfusionszeiten von ein bis zwei Stunden sind bisher berichtet worden [80]. Während dieser Perfusionsdauer geschieht eine Ausdehnung von Atelektasen¹⁰, eine Reduktion in-

¹⁰Kollabierte Lungenabschnitte

Tabelle 2.6: Übersicht multizentrischer Studien und klinischer Erfahrung zur Lungenperfusion nach [4]

Ursprung	Zeitraum	Protokoll	Inhalt
<i>NOVEL Lung Trial</i> (USA)	2011-2014	Toronto	ex-vivo perfundierte rekonditionierte Lungen vs. SCD
<i>OCS Lung INSPIRE Trial</i>	2011-2014	mobile	OCS gelagerte SCD vs. static cold stored SCD
<i>DEVELOP-UK Trial</i> (UK)	2012-jetzt	Lund	ex-vivo perfundierte rekonditionierte Lungen vs. SCD
<i>EXPAND Lung Pivotal Trial</i>	2013-jetzt	mobile	OCS gelagerte ECD

flammatorischer Last¹¹ durch Leukozytenfilter, die Zirkulation von Pharmazeutika und eine Reduktion von Ödemflüssigkeit im Lungenparenchym durch hyperonchotisches Perfusat [4]. Die Durchführung des *Lund-Protokolles* ist maßgeblich an das Perfusionssystem *Vivoline®LS1* gebunden (siehe Abschnitt A). Erste multizentrische Studien zum Nutzen des *Lund-Protokolles* sind abgeschlossen (siehe Tabelle 2.6) [36].

Toronto Protokoll Parallel zur Anwendung des *Lund-Protokolls* ist das *Toronto Protokoll* entstanden. Dieses wurde maßgeblich von *Keshavjee et al.* entwickelt, um nicht nur eine Entscheidung über die Güte eines Transplantates zu treffen, sondern um vielmehr auch die Perfusionszeiten zu erweitern. So ist man in der Lage eine bessere Organkonditionierung marginaler Spenderlungen durchzuführen [24]. Über die *Toronto-Technik* sind bisher Perfusionszeiten von bis zu vier Stunden in Humanstudien berichtet worden [23]. In diesem Rahmen kommt das kommerzielle Perfusionssystem *XPS_{TM}* zum Einsatz (siehe Abschnitt A). Auch im Falle des *Toronto-Protokolls* sind erste multizentrische Studien angelaufen (siehe Tabelle 2.6).

Portable ex-vivo Lungenperfusion Als dritte Anwendungsform der ex-vivo Lungenperfusion entwickelte sich die mobile Technik. 2012 wurde über die ersten Fälle einer transportablen ex-vivo Lungenperfusion in der klinischen Anwendung berichtet [149]. Für diesen Anwendungsfall kommt das kommerzielle Perfusionssystem *Organ Care System Lung* zum Einsatz (siehe Abschnitt A). Als Protokoll kommt hier eine Mischung des *Lund-Protokolls* und des *Toronto-Protokolls* zum Einsatz. Derzeit wird auch die portable ex-vivo Lungenperfusion in ersten multizentrischen

¹¹Ausmaß von Entzündungsreaktionen in Gewebe

Studien evaluiert (siehe Tabelle 2.6) [139].

2.4 Organperfusion - Leber

Eine der ersten erfolgreichen normothermen Perfusionen einer isolierten Leber für Transplantationszwecke ist 1968 von *Brettschneider et al.* durchgeführt worden [13]. Die Technik ist schnell von *Starzl et al.* für die Transplantation von elf humanen Lebern adaptiert worden [132]. Hypotherme ex-vivo Perfusion von isolierten Lebern ist bisher nur von geringem Erfolg gewesen [102].

2.4.1 Perfusionstechniken der Leber

Die Perfusion einer isolierten Leber erfordert nicht nur die Zufuhr von Perfusat zur *Arteria hepatica*, sondern auch zur *Vena portae hepatis*. Beiden präparierten Gefäßen wird ein aufeinander abgestimmter Perfusatstrom zugeführt. Hier liegt eine funktionelle Charakteristik der Leberphysiologie zu Grunde. Die Volumenströme von *Arteria hepatica* und *Vena portae hepatis* sind funktionell durch die sogenannte *hepatic arterial buffer response* gekoppelt. Der gesamte zur Leber zugeführte Perfusatstrom wird durch diese funktionelle Beziehung nahezu konstant gehalten [76]. Abbildung 2.7 zeigt schematisch den Prozess der Leberperfusion.

Die Leber muss mit unterschiedlich konditioniertem Perfusat versorgt werden. Arterialisierendes¹² Blut wird der *Arteria hepatica* zugeführt. Der *Vena portae hepatis* hingegen muss gemischtvenöses¹³ Perfusat zugeführt werden [76]. Gleichzeitig ist die Einstellung eines suffizienten pH-Wertes notwendig [146]. Eine zusätzliche oszillierende Druckapplikation auf das perfundierte Organ zur Simulation physiologischer Zwerchfellbewegungen kann die hepatische Mikrozirkulation verbessern [142].

2.4.2 Stand der Anwendung der Leberperfusion

Trotz zeitiger erfolgreicher klinischer Anwendungen der Leberperfusion konnte sich die Technik lange Zeit nicht gegen eine statische kalte Lagerung durchsetzen. Diese zeigte sich für die Lagerung von SCD-Lebern valide. Erst in den letzten 15 Jahren erkannte man die Notwendigkeit einer Erweiterung des klassischen Spenderpools. Im Zuge dessen zeigte sich, dass besonders ECD-Lebern oft nicht mittels statischer kalter Lagerung konserviert werden können [102].

Mittlerweile haben sich drei Perfusionsprotokolle entwickelt, die sich im Wesentlichen durch die Temperatur unterscheiden (siehe Tabelle 2.7).

¹²Mit Sauerstoff angereichert und mit Kohlendioxid abgereichert

¹³Mischung von arteriellem und venösem Blut

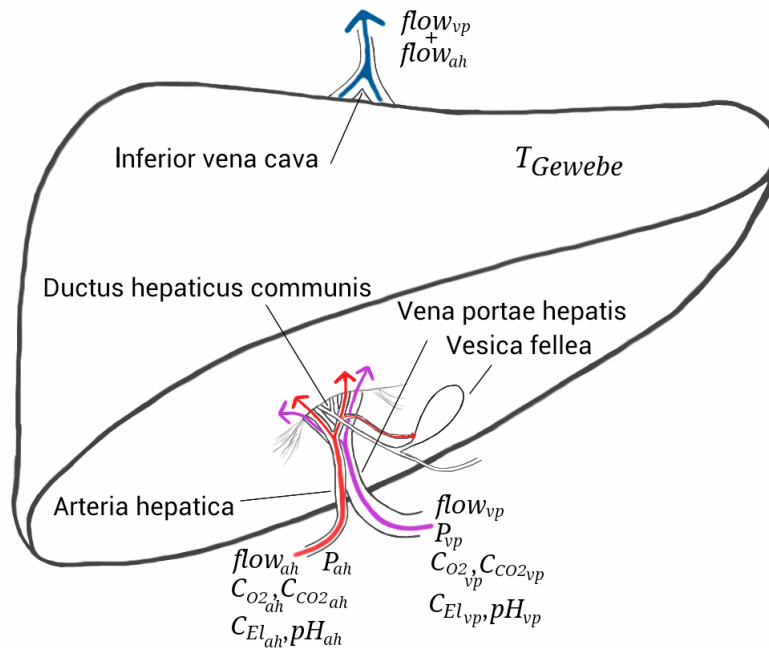


Abbildung 2.7: Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Leberperfusion

Tabelle 2.7: Übersicht verschiedener Leberperfuisionsprotokolle [102]

Wert	Hypotherm	Normotherm	Subnormotherm
Temperatur	4-6°C	32-39°C	20°C
Perfusat	Azellulär	Sanguinös	Azellulär/Sanguinös
Perfusionsdruck	Hypoton	Physiologisch	nicht definiert

Der Nutzen von ex-vivo Leberperfusion, insbesondere des normothermen Protokolls konnte in ersten Großziersversuchen nachgewiesen werden [61, 130]. Unter Nutzung des kommerziellen Perfusionssystemes *OrganOx®metra_{TM}* (siehe Abschnitt A) werden derzeit erste multizentrische Studien geführt [19].

2.5 Organperfusion - Niere

Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts konnten erstmals isolierte Organe mittels oxygeniertem Serum perfundiert werden [109]. 1963 gelang es *Starzl et al.* bei einer Temperatur von 12 bis 15 °C eine Hundeniere mit autologem¹⁴ Vollblut für bis zu sechs Stunden funktionell zu erhalten [90]. Später konnten Nieren mittels kalter Perfusion mit oxygeniertem Plasma bis zu 72 Stunden konserviert werden [8]. Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Umsetzung setzte sich bis heute die statische kalte Lagerung von SCD-Nierentransplantaten durch [131].

¹⁴Körpereigenes

Aufgrund einer gestiegenen Notwendigkeit zur Erweiterung des Spenderpools, ist die ex-vivo Nierenperfusion für Transplantationszwecke in den letzten Jahren erneut in den Fokus gerückt.

2.5.1 Perfusionstechniken der Niere

Verglichen mit der ex-vivo Perfusion von Lungen, Herzen und Lebern, ist die Nierenperfusion weniger komplex. Dies ist der meist einfacheren Anatomie einer Niere geschuldet. Eine Niere wird über ihre *Arteria renalis* (*flow*) perfundiert. Der Rückfluss der Niere entstammt der *Vena renalis*. Abfiltrierter Urin entstammt dem *Ureter* (*Urin*). Abbildung 2.8 illustriert die Zugänge einer isolierten Niere und zeigt beteiligte Prozessgrößen.

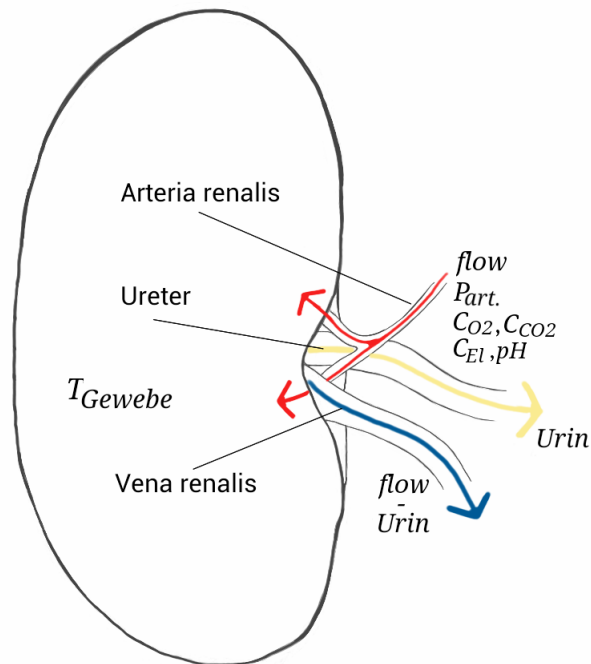


Abbildung 2.8: Zugänge und Prozessgrößen während ex-vivo Nierenperfusion

Eine Niere muss mit suffizientem Perfusionsdruck beaufschlagt werden ($P_{art.}$), um die Nierenglomeruli vor Schäden zu bewahren und gleichzeitig einer adäquate Urinproduktion zu sichern. Bei normothermer Perfusion ist eine Niere innerhalb eines bestimmten Bereiches des Perfusionsdruckes in der Lage, den durch sie strömenden Flow weitgehend konstant zu halten. Dieser Effekt wird auch als *renale autoregulation* bezeichnet. Diese basiert auf zwei wesentlichen Effekten, dem *tubulo-glomeruläre Feedback* und dem *Bayliss Effekt* [124].

2.5.2 Stand der Anwendung der Nierenperfusion

Im Bereich der ex-vivo Nierenperfusion haben sich im Wesentlichen zwei Methoden entwickelt (siehe Tabelle 2.8). Dies sind die hypotherme und die normotherme Perfusion. Die subnormotherme Nierenperfusion spielt als dritte Variante eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 2.8: Übersicht verschiedener Nierenperfuptionsprotokolle

Wert	Hypotherme Perfusion	Normotherme Perfusion
Temperatur	4-6°C	32-39° [64]
Perfusat	Azellulär	Sanguinös

Die hypotherme Perfusion von Nieren zu Transplantationszwecken ist mittlerweile weit verbreitet. Insbesondere unter Nutzung des kommerziellen Systemes *LifePort* (siehe Abschnitt A) ist die Technik einer breiten klinischen Anwendung zugeführt worden. Erste klinische Studien sind erfolgreich durchgeführt worden [40, 101]. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der hypothermen ex-vivo Nierenperfusion ist bei erniedrigter Temperatur nicht möglich eine aussagekräftige Bewertung der Organfunktionalität zu führen. Aus diesem Grund ist die normotherme Nierenperfusion ebenfalls in der explorativen Entwicklung. Bisher sind lediglich klinische und universitäre Forschungsgruppen bekannt [57]. 2013 wurde eine erste klinische Studie zum Einsatz der normothermen Nierenperfusion im Transplantationsfall publiziert [106]. Im Falle der ex-vivo Nierenperfusion gibt es erste Erfahrungen zur funktionellen Bewertung isolierter Nieren [64, 45].

3 Stand der Technik

3.1 Technologische Einordnung der ex-vivo Organperfusion

Organperfusion im Kontext extrakorporaler Lebensunterstützung Extrakorporale Lebensunterstützung (engl.: Extracorporeal Life Support - ECLS) umfasst nach Definition von *Skinner* Methoden, Techniken und Systeme, die im Rahmen medizinischer Interventionen eine äußere Unterstützung von physiologischen Lebensprozessen bereitstellen, während pathophysiologische Prozesse abklingen oder behandelt werden. Dabei geschieht eine Heilung spontan, unter medizinischer bzw. chirurgisch-therapeutischer Intervention oder durch Transplantation. [125]

In diesem Technologiebereich gibt es eine Vielzahl von Systemen, deren Aufgaben darin bestehen, die Funktionen einzelner oder mehrerer Organe zu unterstützen oder zu ersetzen. Abbildung 3.1 zeigt eine prinzipielle Übersicht.

Als berühmte Beispiele sind hier die Dialyse, als extrakorporaler Ersatz der Nierentätigkeit, die *Herz-Lungen-Maschine* (HLM) oder die *Extrakorporale Membranoxygenierung* (engl.: Extracorporeal Membrane Oxygenation - ECMO), als Unterstützung oder Ersatz von Herz und/oder Lunge zu nennen.

In diesem Umfeld kann die künstliche ex-vivo Organperfusion ebenfalls in den Bereich der extrakorporalen Lebensunterstützungssysteme (engl.: Extracorporeal Life Support - ECLS) bzw. der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) eingeteilt werden. Hier besteht die Besonderheit, dass die Technik keinen funktionellen Ersatz einzelner Organe für einen Patienten, sondern vielmehr eine Simulation der funktionellen Umgebung eines isolierten Organs bereitstellt.

Im Gebiet des ECLS gibt es erste Betrachtungen zur Automatisierung und Mehrgrößenregelung vieler stattfindenden Prozesse. Der Untersuchungsumfang reicht dabei von Konzepten für die Mehrgrößenregelung bis hin zu umgesetzten Einzelgrößenregelungen. Mit Fokus auf die Automatisierung und Mehrgrößenregelung während ex-vivo Organperfusion sind dabei insbesondere die Techniken des ECLS unter Nutzung extrakorporaler Blutoxygenierung von Interesse. In den folgenden Abschnitten soll dazu zunächst ein Einstieg in das Umfeld gegeben werden.

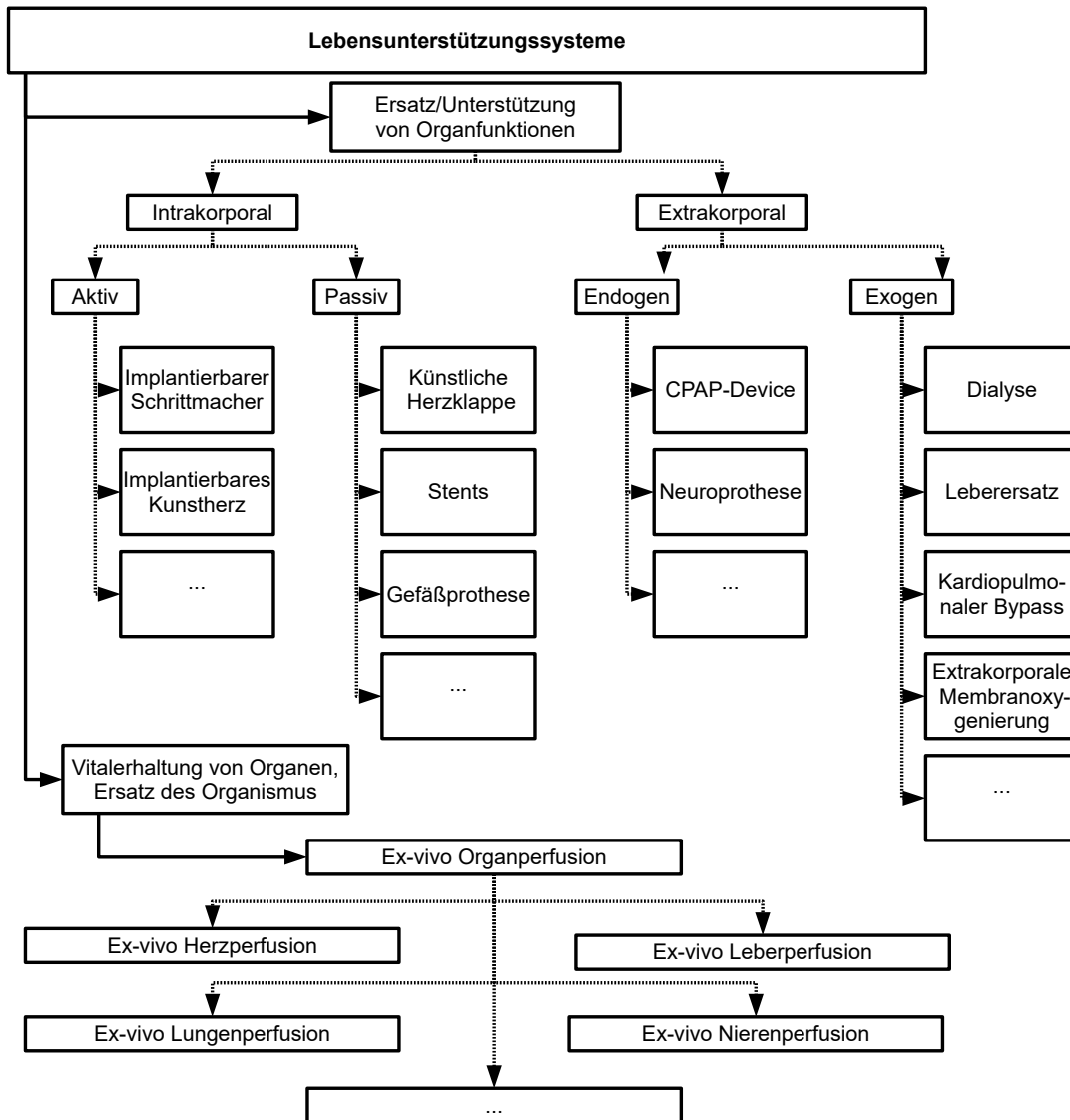


Abbildung 3.1: Übersicht extrakorporaler Lebensunterstützung (ECLS)

Herz-Lungen-Maschine Bereits 1812 hatte *Le Gallois* erstmals die Idee, ein Herz durch eine Blutpumpe zu ersetzen. 1885 schließlich wurde die erste Herz-Lungen-Maschine (HLM) von *Frey* und *Gruber* in Straßburg gebaut. Erst 1953 konnte erstmalig eine HLM unter Leitung von *Gibbon* erfolgreich eingesetzt werden [140].

Heute ist eine HLM ein multifunktionales, dezentral modulares Gerätesystem zum Einsatz während Operationen und Behandlungen. Dabei werden mittels eines extrakorporalen Kreislaufes die Funktionen von Herz und Lunge des Patienten ganz oder teilweise ersetzt (siehe Abbildung 3.2). Dazu besteht eine HLM im Wesentlichen aus einer Blutpumpe und einem sogenannten Oxygenator. Die Blutpumpe, welche in der Regel je nach Anwendung als Zentrifugal- oder als Peristaltikrollenpumpe

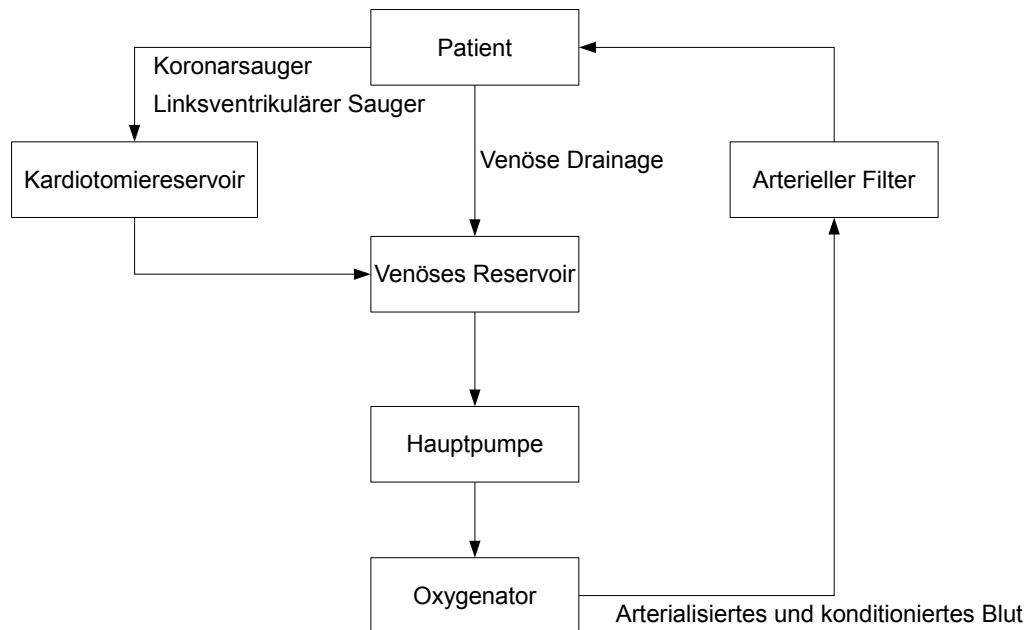


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung einer Herz-Lungen-Maschine nach [140]

ausgeführt ist, ersetzt die Funktion des Herzens. Blut wird mittels einer venösen Drainage über den rechten Vorhof oder die Vena Cava superior und inferior aus dem Patienten abgeleitet. Der Oxygenator ersetzt als extrakorporaler Blutgasaustauscher die Funktion der Lunge. Sauerstoff und Kohlendioxid werden durch Diffusion zwischen dem Patientenblut und einem Prozessgas ausgetauscht. Dies geschieht in dem meisten Fällen durch eine mikroporöse Membran. Mittels eines im Oxygenator befindlichen Wärmetauschers kann das Patientenblut zusätzlich temperiert werden. Nach der Arterialisierung wird das konditionierte Blut dem Patienten mittels einer Perfusionskanüle in die Aorta ascendens zurückgeführt. Zusätzlich zur Hauptpumpe kommen anwendungsabhängig noch weitere Pumpen zum Einsatz. Diese dienen der Rückführung des aus dem Sinus coronarius und den Pulmonalvenen ausströmenden Blutes in ein sogenanntes Kardiotomiereservoir. Hieraus wird venöses Blut für die Arterialisierung entnommen. Vor dem Patienten befindet sich ein arterieller Filter, der die Rückführung von Zellfragmenten verhindert. [140]

Extrakorporale Membranoxygenierung Im Gegensatz zur HLM dient die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) nicht nur dem kurzzeitigen Vollersatz von Herz und Lunge. Die Anwendung der ECMO dient vielmehr der Unterstützung von Herz und/oder Lunge zur Überbrückung akuter kritischer Zustände während bestimmter Erkrankungen. Der Umfang eines Systemes für die ECMO ist deutlich kompakter im Vergleich zur HLM. Dabei kommen je nach Anwendung pumpenlose oder pumpengetriebene Systeme zur Anwendung. Allgemein wird dem Patienten

venöses Blut abgeführt. Dieses wird in einem extrakorporalen Zweig konditioniert, bevor es dem Patienten arterialisiert zugeführt wird. Dabei wird das Patientenblut ähnlich zur HLM in einem Oxygenator oxygeniert und dekarboxyliert. Es wird zwischen Verschiedenen Formen der ECMO unterschieden [125].

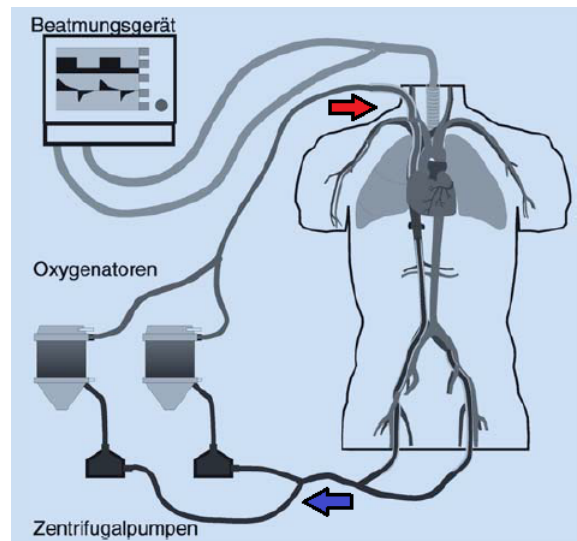


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung einer VA-ECMO nach [71]

- VA-ECMO: Bei der veno-arterielle-ECMO (siehe Abbildung 3.3) wird sauerstoffarmes Blut aus dem Rechtsherzen oder einem größeren venösen Gefäß über eine Kanüle entnommen [10]. Zurückgeleitet wird das oxygenierte Blut in die rechte Arteria carotica interna [125]. Das Verfahren wird in den meisten Fällen genutzt, um ein akutes Herz- oder Lungenversagen zu behandeln. Eine der häufigsten Anwendungen ist hierbei die Behandlung von Neugeborenen, bei denen noch keine ausreichende Herz- bzw. Lungenfunktion vorliegt.
- VV-ECMO: Die veno-venöse-ECMO wird in den meisten Fällen bei einem Ausfall der Lungenfunktionen angewandt. Als Quelle für sauerstoffarmes Blut dient für diese Form der ECMO die Vena femoralis. Das oxygenierte Blut wird dem Körper in die rechte Vena jugularis interna zurückgeführt. Die VV-ECMO kann nicht genutzt werden, um einen Verlust der Herzaktivität auszugleichen [10].
- ECCO2R: Die extrakorporale CO₂-Entfernung (ECCO₂R) ist eine spezielle Unterform der ECMO. Sie dient der Unterstützung der Lungentätigkeit. Es gibt hier weitere Unterformen, wie die veno-venöse-ECCO₂R (pumpengetrieben) und die arterio-venöse ECCO₂R (pumpenlos) [136].

Arten von Organperfusionssystemen Ausgehend von den Anwendungsmöglichkeiten aus Abschnitt 2.1.2 zeigen sich zwei Typengruppen für Perfusionssysteme auf:

- transportables System,
- stationäres System.

Transportable Systeme dienen primär der Vitalerhaltung des perfundiert transportierten Organs. Ein stationäres System hingegen dient der Konditionierung und Prüfung des perfundierten Organs.

Die Anwendungen stellen individuelle Anforderungen an die technische Umsetzung eines Perfusionssystemes. Im Umfeld der Gerätetechnik für ex-vivo Organperfusion sind in den vergangenen Jahren einige wenige kommerzielle Systeme entstanden. Das Gerätespektrum erstreckt sich über alle vier relevanten Organgruppen: Herz, Lunge, Leber und Niere. Die Entwicklungsstände dieser Systeme reichen dabei von Designstudien bis hin zu fertigen, als Medizinprodukt in mehreren Ländern zertifizierten Produkten. Insbesondere für die Organsysteme Herz, Lunge und Leber sind in den letzten Jahren Gerätesysteme zur warmen bzw. normothermen Perfusion entstanden. Für die ex-vivo Perfusion der Niere sind vorrangig Systeme zur hypothermen Erhaltung entstanden.

Eine ausführliche Darstellung der bekannten Systeme zur ex-vivo Organperfusion ist im Anhang dieser Arbeit unter Abschnitt A zu finden.

Keines der aufgezeigten Perfusionssysteme ist ganzheitlich automatisiert. In vereinzelten Systemen finden sich lediglich vereinzelte Einzelgrößenregelungen.

3.2 Regelungstechnischer Hintergrund

Zum Zwecke der automatisierten Regelung der ex-vivo Organperfusion ist es im Rahmen dieser Arbeit wichtig, einen theoretischen Hintergrund zur verwendeten Methodik zu Grunde zu legen. Nachfolgend soll ein kurzer Einstieg in Grundlagen der Regelungstechnik gegeben werden, bevor anschließend mit Fokus auf Anforderungen dieser Arbeit ein Hintergrund zu Prozessunbestimmtheiten und Methoden zur Regelung von Prozessen mit Unbestimmtheiten gegeben wird.

3.2.1 Systeme und Signale

Als Ausgangspunkt der hiesigen Ausführungen soll eine abstrakte Darstellung eines Übertragungssystemes dienen. Ein Übertragungssystem ist dabei eine allgemein

repräsentative modellhafte Darstellung eines jeden physikalischen Systems bzw. Teilsystems. Zur Unterstützung soll Abbildung 3.4 als Blockschaltbilddarstellung dienen.

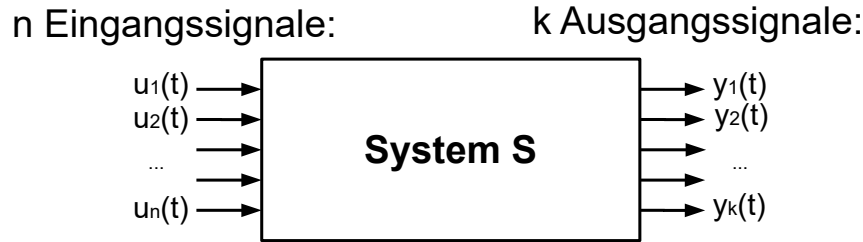


Abbildung 3.4: Verallgemeinertes System

Allgemein ist ein System im hiesigen Sinne als ein dynamisches Übertragungsglied zu interpretieren, das ausgehend von einer Menge von Eingangssignalen eine Menge von Ausgangssignalen erzeugt [84]. Signale, im Folgenden verallgemeinert x sind dabei Abbildungen aus einer Zeitmenge in die Menge der reellen Zahlen [122]:

$$x : \text{dom}(x) \subseteq \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R}. \quad (3.1)$$

Den betrachteten Signalen sind nun unter anderen wichtige Eigenschaften zugeordnet.

Kontinuierliche und Diskrete Signale Zeitkontinuierliche Signale besitzen in ihrem Definitionsbereich ein Kontinuum, genauer $\text{dom}(x) = \{t : t \geq 0\} = \mathbb{R}_+$. Ein zeitdiskretes Signal hingegen kann bei realer Betrachtung unter Nutzung eines Abtastgliedes mit der Abtastzeit T aus einem zeitkontinuierlichen Signal diskretisiert werden. Der Definitionsbereich des diskreten Signals x_{diskret} bildet nun eine diskrete Teilmenge des kontinuierlichen $\text{dom}(x) = \{t : t = t_0 + k \cdot \Delta t; \Delta t > 0\}$. [122]

Energiebeschränktheit Realitätsnah beschriebene Signale sind als sogenannte *energiebeschränkte* Signale alle quadratisch integrierbaren reellwertigen Signale. Sie sind im sogenannten Hilbertraum \mathbb{L}_2 zusammengefasst. Dieser bildet nun den Signalraum der quadratisch integrierbaren Signale

$$\mathbb{L}_2(\mathbb{R}) = \{x : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{R} \text{ mit } \int_{-\infty}^{\infty} |x(t)|^2 dt < \infty\}, \quad (3.2)$$

in dem ein Skalarprodukt $\langle x_1, x_2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} x_1(t)x_2(t)dt$ erklärt ist. [122]

Weitere Signaleigenschaften sind [122] entnehmbar.

Neben den beschriebenen Eigenschaften sind an dieser Stelle auch einige Systemeigenschaften von zentralem Interesse.

Einzel- und Mehrgrößensysteme Besitzt ein System ein Eingangssignal und ein Ausgangssignal, so stellt es ein Einzelgrößensystem (engl. SISO - Single Input Single Output) dar. Besitzt es hingegen mehrere Eingangssignale und Ausgangssignale, so stellt es ein Mehrgrößensystem (engl. MIMO - Multiple Input Multiple Output) dar. Mehrgrößensysteme können nun intern aus mehreren unabhängigen Einzelgrößensystemen bestehen, zum Beispiel $y_1 = f_1(u_1), y_2 = f_2(u_2), \dots$ oder auch intern verkoppelt sein, zum Beispiel $y_1 = f_1(u_1, u_2, \dots, u_n), y_2 = f_2(u_1, u_2, \dots, u_n), \dots$. Ein SISO-System ist in dem Sinne ein Spezialfall eines MIMO-Systems.

Zeitvarianz und Linearität Im Rahmen dieser Arbeit sollen insbesondere lineare und nichtlineare Systeme mittels Modellen mit konzentrierten Parametern betrachtet werden.

Gilt, dass sich zwei linear überlagerte Eingangssignale $u(t) = k \cdot u_1(t) + l \cdot u_2(t)$ am Ausgang eines Systems $y(t) = k \cdot y_1(t) + l \cdot y_2(t)$ in gleicher Weise linear überlagern, so ist das betrachtete System linear [84]. Eine geschlossene und universell einsetzbare Theorie existiert nur für lineare Systeme [151].

Sind nun in einem betrachteten System die konzentrierten Modellparameter im Verlauf der Zeit konstant, so ist das System zeitinvariant. Andernfalls handelt es sich bei betrachtetem System um ein System mit Unbestimmtheiten (siehe Abschnitt 3.2.3).

Auch neben den hier dargestellten Systemeigenschaften existieren noch weitere. Zu diesem Thema werden [84] und [158] empfohlen.

Beschreibung von Systemen Zur eigentlichen Beschreibung von dynamischen Systemen existieren verschiedene Formen. Primär werden dynamische Systeme in Form von Differentialgleichungen (DGL) dargestellt, welche die Realität modellhaft und näherungsweise abbilden. Auf die Hintergründe von DGL soll an dieser Stelle im Einzelnen nicht näher eingegangen werden. Weiterführende Literatur ist in [158] empfohlen.

Üblich ist auf Basis von DGL'n nun die Beschreibung eines linearen dynamischen Systems als Zustandsraumdarstellung:

$$\frac{d\vec{x}(t)}{dt} = \mathbf{A} \cdot \vec{x}(t) + \mathbf{B} \cdot \vec{u}(t), \quad (3.3)$$

$$\vec{y}(t) = \mathbf{C} \cdot \vec{x}(t) + \mathbf{D} \cdot \vec{u}(t), \quad (3.4)$$

$$x(0) = x_0. \quad (3.5)$$

Hierin stellt der Vektor $\vec{x}(t)$ den aktuellen internen Systemzustand dar. Die Systemmatrizen \mathbf{A} , \mathbf{B} , \mathbf{C} und \mathbf{D} beschreiben nun das System [84].

Möchte man nun auf Basis eines Eingangssignalvektors den Ausgang eines bekannten Systems bestimmen, so wäre es an dieser Stelle notwendig, die Systemdifferentialgleichungen zu lösen. Um diese Berechnung einfacher zu gestalten, hat sich die Methode der *Laplace-Transformation* bewährt. Vereinfacht wird dabei ein Signal $f(t)$ in eine unendlich große Zahl von Exponentialsignalen $F(s) \cdot \frac{ds}{2\pi j} \cdot e^{st}$ mit $s = \delta + j\omega$, wobei $\delta = const.$ und $\omega = -\infty \dots \infty$, zerlegt. Die lineare Zustandsraumdarstellung als Systembeschreibung im Zeitbereich kann damit in den sogenannten Bildbereich bzw. *Laplace-Bereich* transformiert werden. Für eine ausführlichere Beschreibung der Zusammenhänge sei an dieser Stelle [85] empfohlen.

Unter Nutzung der Eigenschaften der *Laplace-Transformation* kann nun eine Systembeschreibung als Übertragungsfunktion $G(s)$ im SISO-Fall bzw. als Übertragungsfunktionsmatrix $\mathbf{G}(s)$ im MIMO-Fall genutzt werden. Im Einzelgrößenfall bestimmt sich der Systemausgang beispielhaft nun als $Y(s) = U(s) \cdot G(s)$. Hierbei sind $U(s)$ und $Y(s)$ die Laplace-Transformierten der Eingangs- und Ausgangssignale und $G(s)$ die Übertragungsfunktion.

Für den Fall zeitdiskreter Systeme existiert als Pendant zur DGL die sogenannte Differenzgleichung. Mit dieser ist ebenfalls eine lineare zeitdiskrete Zustandsraumdarstellung möglich. [122]

3.2.2 Der Regelkreis

Unter Nutzung der zuvor beschriebenen System- und Signaleigenschaften können nun mehrere Übertragungssysteme zu einem sogenannten Regelkreis kombiniert werden. Ein klassischer Regelkreis ist in Abbildung 3.5 zu finden. Die zentrale Eigenschaft einer Regelung ist die Rückkopplung der aktuell gemessenen Regelgröße. Dabei liegen drei wesentliche Teilfunktionen zugrunde: Messen der Regelgröße, Vergleichen dieser mit einem Sollwert und Stellen des Aktuators. [122]

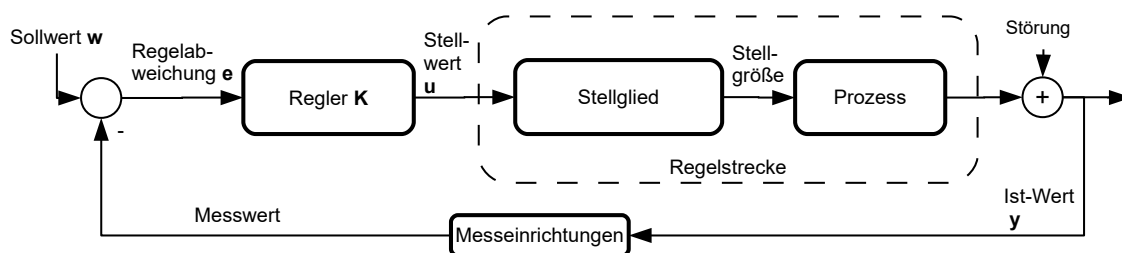


Abbildung 3.5: Klassischer Regelkreis

Im Allgemeinen besteht die Aufgabe eines Reglers innerhalb eines Regelkreises darin, einem Prozess derart Eingangssignale bereitzustellen, dass der Prozessausgang mit einem dem Regelkreis zugeführten Sollwert übereinstimmt. Dabei existieren vier Hauptforderungen an einen geschlossenen Regelkreis, die sich mit den Eigenschaften

einer Regelung decken. Auf die Robustheit einer Regelung wird dabei erst in Abschnitt 3.2.3 eingegangen. Weiterführende ausführliche Informationen sind an dieser Stelle in [122] empfohlen.

Stabilität Ein stabiler Regelkreis bzw. ein stabiles System reagiert auf eine endliche bzw. energiebeschränkte Erregung durch Führungs- bzw. Sollwertsignale oder durch Störsignale mit einem endlichen bzw. energiebeschränkten Ausgangssignal. Das Regelkreisverhalten ist für Zeiten $t \rightarrow \infty$ durch sein stationäres Verhalten bestimmt. Sowohl freie Bewegung und Übergangsverhalten klingen ab. Wird ein Regelkreis durch eine Störung angeregt, so kehrt er in seine stationäre Ruhelage zurück. Ein instabiler Regelkreis wird am Ausgang bzw. in seinen inneren Zuständen bei Anregung über alle Maßen ansteigen.

In der realen Umsetzung von Regelkreisen ist die Stabilität aus physikalisch-technischer Sicht die zentrale Entwurfsforderung an einen Regler. [122]

Sollwertfolge Die Forderung nach dem Erreichen eines gewünschten stationären Sollwertes des Regelkreises ist nicht für beliebige Eingangssignale erfüllbar. Vielmehr kann eine Regelung nur für vorgegebene Klassen von Signalen der Führungs- und Störgrößen die Regelgröße der Führungsgröße asymptotisch folgen lassen, sodass $\lim_{t \rightarrow \infty} (w(t) - y(t)) = 0$ gilt. An dieser Stelle ist insbesondere auch die stationäre Genauigkeit von Bedeutung. Erlaubt man im Entwurf des Reglers eine tolerable stationäre Regelabweichung Δe , so ist der geschlossene Regelkreis stationär genau, wenn $\lim_{t \rightarrow \infty} e(t) = \Delta e$. [84]

Dynamik An den Regelkreis werden nicht nur Forderungen des stationären Verhaltens gestellt. Vielmehr entscheidet für viele technische Anwendungen der dy-

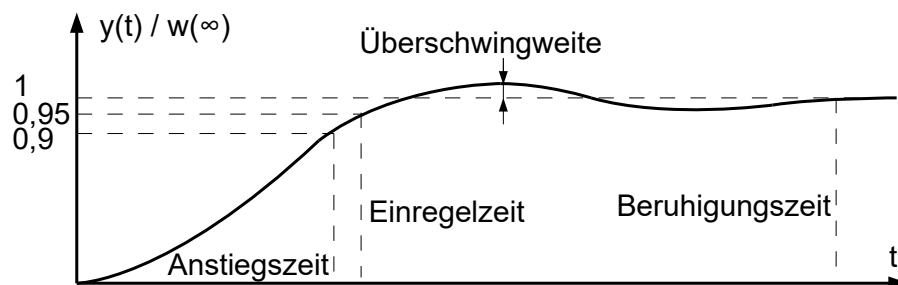


Abbildung 3.6: Übergangsverhalten mit ausgewählten Kenngrößen

namische Zusammenhang zwischen Führungsgröße $w(t)$ bzw. Störgröße $d(t)$ und Regelgröße $y(t)$ über den Nutzen der Regelung. Betrachtet man modellhaft das Übergangsverhalten eines *PT-2-Glieds*, als einfachstes schwingungsfähiges System (siehe Abbildung 3.6), so lassen sich relevante Kenngrößen verdeutlichen [84]. Das

Regelkreisverhalten kann unter Zusammenfassung der Begriffe Dynamik und Sollwertfolge auch als Güte zusammengefasst werden. Neben den gezeigten Kenngrößen existieren noch weitere Charakteristika, auf die hier nicht genauer eingegangen werden soll.

3.2.3 Unbestimmtheiten und Robustheit

Unbestimmtheiten im Kontext der Regelungstechnik beschreiben Abweichungen des modellierten Prozessverhaltens von der Realität. Im Folgenden sollen sowohl der Begriff der Robustheit eines Regelkreises, als auch der Unbestimmtheit inklusive der Modellierung von Unbestimmtheiten näher betrachtet werden.

Robustheit einer Regelung Die Robustheit eines Regelkreises beschreibt im Allgemeinen seine Toleranz gegenüber Unbestimmtheiten, bevor das Verhalten der Regelung intolerabel wird. Dabei kann zwischen robuster Stabilität und robuster Güte unterschieden werden. Ein Regler wird im Falle einer zeitinvarianten Regelstrecke auf eine sogenannte nominelle Güte stabil ausgelegt. Ein Regelkreis kann ohne robuste Güte robust stabil sein. Ein Regelkreis mit robuster Güte muss robust stabil sein. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 3.7. [158]

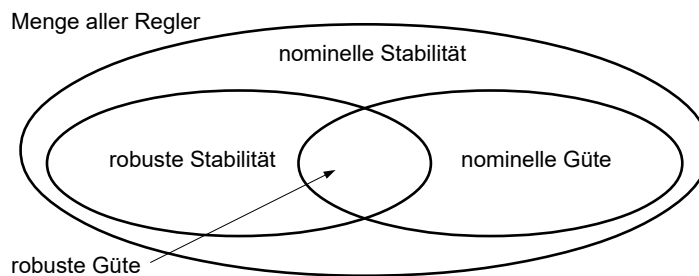


Abbildung 3.7: Veranschaulichung von Robustheit

Zunächst sollen auftretende Unbestimmtheiten näher betrachtet werden.

Unbestimmtheiten Im Rahmen dieser Arbeit spielen insbesondere Prozessmodelle mit konzentrierten Parametern eine Rolle. Solche Prozessmodelle unterliegen Abweichungen von der Realität. Diese Abweichungen können dabei sowohl in der Struktur des Modells auftreten, als auch in den Modellparametern. Abweichungen der Modellstruktur sind meist auf während der Modellierung notwendigerweise getätigte Vereinfachungen zurückzuführen. Parameterabweichungen hingegen begründen sich meist in unmodellierten weiteren Abhängigkeiten oder Messunsicherheiten. [158]

Unbestimmtheiten lassen sich mathematisch in strukturierte und unstrukturierte

Unbestimmtheiten unterteilen. Unstrukturierte Unbestimmtheiten stellen hierbei eine allgemeinere Variante dar. Sie lassen sich im regelungstechnischen Kontext durch eine vollbesetzte Übertragungsfunktionsmatrix $\Delta \in \mathbb{RH}_\infty$ mit beschränkter H_∞ -Norm beschreiben. Dabei beschreibt die Mengenzugehörigkeit von Δ , dass es zur Menge der stabilen, properen Übertragungsfunktionsmatrizen gehört. Durch unstrukturierte Unbestimmtheiten lassen sich unter Nutzung von zusätzlichen Wichtungsfunktionen zur Formung des Unbestimmtheitsverhaltens verschiedene Strukturen abbilden. So stellt sich beispielsweise eine additive Unbestimmtheit wie folgt dar:

$$G \in \{G_{nom} + W_1 \cdot \Delta \cdot W_2 | \Delta \in \mathbb{RH}_\infty; \|\Delta\|_\infty \leq 1\}. \quad (3.6)$$

Hierin stellt G_{nom} das nominelle Prozessmodell dar. W_1 und W_2 sind Gewichtsmatrizen. Auf weitere mögliche Strukturen soll hier nun nicht genauer eingegangen werden. Mehr Details zu den Hintergründen sind in [158] zu finden.

Ist die Modellstruktur hinreichend bekannt und liegen Unbestimmtheiten nur in Form von Parameterschwankungen vor, so liegt eine strukturierte Unbestimmtheit vor. Diese äußert sich in Form einer strukturiert besetzten Übertragungsfunktionsmatrix [158].

Robustheitsmaße und Kriterien Zur Beschreibung bzw. Quantifizierung der Robustheit eines Regelkreises existieren verschiedene Robustheitsmaße. Klassisch werden vereinfachend in der Regelungstechnik für SISO-Standardregelkreise die Maße der sogenannten Phasen- und Betragsreserve verwendet. Diese beiden Maße lassen sich im *Bode-Diagramm*, einer graphischen Darstellungsform der Frequenzabhängigkeit des Betrags- und Phasenverhalten eines Übertragungssystems, darstellen. Der Frequenzgang eines Systems bestimmt sich neben anderen Möglichkeiten aus der Übertragungsfunktion im Zeitbereich $G(s)$. Wird der Laplace-Operator in Hinblick auf die Fourier-Transformation $s = j\omega$ substituiert, so ergibt sich der Frequenzgang des Systems $G(j\omega)$, dessen Betragsverlauf $|G(j\omega)|$ und Phasenverlauf $\arg(G(j\omega))$ von Interesse sind. Die Betragsreserve und Phasenreserve, die im Frequenzgang des sogenannten offenen Regelkreises (Messeinrichtung = 0) definiert sind, bestimmen sich nach [122]:

$$\text{Phasenreserve} = 180^\circ + \arg(G_0(j\omega_D)), \text{ wobei } |G_0(j\omega_D)| = 1 \quad (3.7)$$

und

$$\text{Betragsreserve} = \frac{1}{|G_0(j\omega_\pi)|}, \text{ wobei } \arg(G(\omega_\pi)) = -180^\circ. \quad (3.8)$$

Allgemein geben die beiden Reserven die mögliche tolerable Betragsverstärkung bzw. die mögliche tolerable Phasendrehung an, die eine Unbestimmtheit zusätzlich einbringen darf, bevor das betrachtete System instabil wird. Unter Nutzung dieser Robustheitsmaße, ist es möglich mittels empirischer Reglereinstellung auch einfache Regler, wie zum Beispiel den PI-Regler robust auszulegen. [85]

Die Frequenzgangreserven sind an dieser Stelle nun jedoch nur Indizien zur Beschreibung der Robustheit eines Systems, sie sind keine hinreichenden Indikatoren [158]. Eine alternative Quantifizierung der Robustheit eines Systems liefert hier genauere Aussagen.

Stellt man einen unbestimmtheitsbehafteten Standardregelkreis als *Linear-Fractional-Transformation* (LFT) dar, so zeigt sich dieser gemäß Abbildung 3.8. Dabei stellen P das verallgemeinerte Prozessmodell und K den verallgemeinerten Regler dar. Mit Bezug auf Abbildung 3.5 ist w der Regelkreiseingang, u die Stellgröße, y der Systemausgang, e die Regelabweichung. w_Δ ist nun der Unbestimmtheitsanteil der Streckenanregung, z_Δ ist die Unbestimmtheitsanregung.

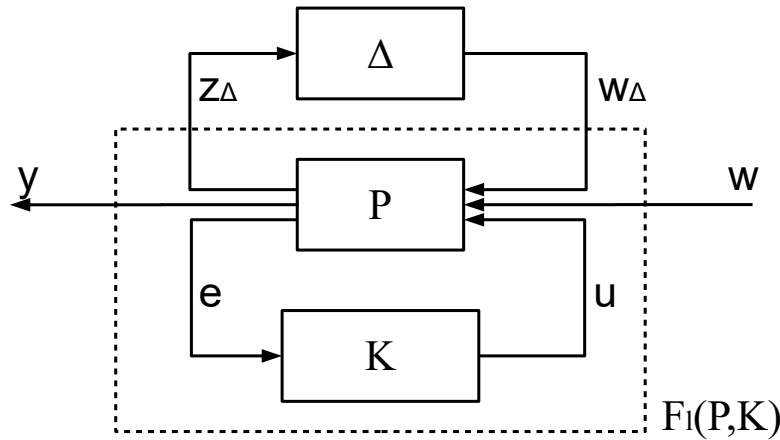


Abbildung 3.8: LFT eines Standardregelkreises mit Unbestimmtheit $\mathbb{F}_u(\mathbb{F}_l(P, K), \Delta)$

In diesem Kontext lässt sich nun ein Kriterium für robuste Stabilität auf Basis des sogenannten *Satz der kleinen Kreisverstärkungen* formulieren [158]:

$$\mathbb{F}_u(\mathbb{F}_l(P, K), \Delta) \text{ ist robust stabil} \Leftrightarrow \mathbb{F}_l(P, K) \text{ intern stabil und} \\ \|\mathbb{F}_l(P, K)\|_\infty < \frac{1}{\alpha}, \text{ mit } \mathbb{F}_u(\mathbb{F}_l(P, K), \Delta) \text{ intern stabil } \forall \Delta : \|\Delta\|_\infty \leq \alpha; \alpha > 0. \quad (3.9)$$

3.2.4 Gütebewertung

Bewertung der Modellgüte Für komplexe Prozesse oder bei Forderung eines modellbasierten Regelungsentwurfes ist es nötig, den zu regelnden Prozess mathematisch zu modellieren. Anhand des Modelles können nun Regelungsalgorithmen abgeleitet werden oder Simulationen zur Beurteilung des Prozesses durchgeführt werden. Eine Voraussetzung für die methodische Korrektheit ist, dass das identifizierte Prozessmodell validiert, also auf Korrektheit geprüft wurde.

Eine gängige Methode zur Modellvalidierung ist, das jeweilige Prozessmodell mit realen Eingangs-Daten anzuregen und den Modellausgang mit dazugehörigen realen Ausgangsmessdaten zu vergleichen [42, 121, 156, 60]. Hier existieren nun eine Vielzahl von Gütemaßen zur Modellbewertung [81]. Für regelungstechnische Zwecke üblich ist hier die Nutzung des sogenannten *Fitness*-Wertes oder *Goodness of Fit*. Hier gibt es nun anwendungs- bzw. datenabhängig zwei Ausprägungen des Gütemaßes. Für normalverteilte Prozessausgänge, also statistische Modelle bzw. für Rauschprozesse berechnet sich der Wert zu:

$$Fit = 1 - \frac{\|y_{real} - y_{sim}\|}{\|y_{real} - \bar{y}_{real}\|} = 1 - \sqrt{\frac{\sum_{j=j_{start}}^{j_{end}} (y_{real}(j) - y_{sim}(j))^2}{\sum_{j=j_{start}}^{j_{end}} (y_{real}(j) - \bar{y}_{real})^2}}. \quad (3.10)$$

Hierin stellen $y_{real}(j)$ einen Messwert der realen Vergleichsdaten, $y_{sim}(j)$ einen Modellwert zum Abtastschritt j dar. $\bar{y}_{real} = \sum_{j=h_{start}}^{j_{end}} y_{real}(j)$ ist der Mittelwert über alle realen Vergleichsdaten [82]. Für zeitkontinuierliche Modelle bzw. Zeitverläufe derer Zustände und Ausgänge wird hier nun der Mittelwert der Realdaten weggelassen:

$$Fit = 1 - \frac{\|y_{real} - y_{sim}\|}{\|y_{real}\|} = 1 - \sqrt{\frac{\sum_{j=j_{start}}^{j_{end}} (y_{real}(j) - y_{sim}(j))^2}{\sum_{j=j_{start}}^{j_{end}} (y_{real}(j))^2}}. \quad (3.11)$$

In den Gleichungen repräsentiert die Notation $\|...\| = \sqrt{\sum_{j=j_{start}}^{j_{end}} (...)^2}$ die euklidische Norm eines Vektors mit den Element-Indizes j_{start} bis j_{end} . Die euklidische Norm eines Vektors, respektive eines Signals ist ein Maß für dessen Energieinhalt. $NRMSE = 1 - Fit$, also der normalisierte mittlere quadratische Fehler, wichtet nun also den Energieinhalt des Modellfehlers über den Energieinhalt eines Referenzverlaufes. Der *Fit* stellt dazu die normalisierte mittlere quadratische Güte dar.

Bewertung der Regelgüte Im Vergleich verschiedener Regelalgorithmen an einem Prozess ist es notwendig diese objektiv miteinander vergleichen zu können. An dieser Stelle sind insbesondere die beiden Werte des *Integral absolute error* (IAE)

und des *Integral square error* (ISE) zu nennen. Diese berechnen sich zu:

$$IAE = \int_0^{t_1} e(t) dt \quad (3.12)$$

und

$$ISE = \int_0^{t_1} e(t)^2 dt. \quad (3.13)$$

Hierbei wird für den IAE die Summe der Fläche unter dem Regelfehlerzeitverlauf berechnet. Dies gibt ein Maß über die gesamte gerichtete Abweichung zum Sollwert. Beim ISE wird das Quadrat dieser Fläche aufsummiert. Hier kann ein Maß über die Nähe bzw. die Entfernung zwischen Soll- und Ist-Wert gewonnen werden. Gemeinsam ist so eine Aussage zu Mittlerer Gesamtabweichung und Sollwertfolge möglich.

3.2.5 Ausgewählte Strategien zur robusten Regelung

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten eine allgemeine Einführung zur System- und Signaldarstellung sowie zur Problematik einer Regelung gegeben wurde, soll der Fokus nun auf ausgewählte Strategien zur Regelung gelegt werden. Die dargestellten Strategien werden im Rahmen dieser Arbeit, insbesondere in Kapitel 5 verwendet.

Die robuste Auslegung und die Synthese von robusten Regelungen für verschiedene Anwendungen ist eine der Kerndisziplinen der Regelungstheorie. In einer Vielzahl existierender Regelungsstrategien für verschiedene Probleme, existieren auch vielversprechende Ansätze zur robusten Regelung. In dieser Arbeit spielen neben der empirischen Einstellung eines klassischen PI-Reglers mit zusätzlichem Anti-Windup die Methoden der H_∞ -Synthese und der μ -Synthese eine herausragende Rolle.

Robuste PI-Regelung Der PI-Regler bildet die einfachste Reglerstruktur, welche eine verschwindende bleibende Regelabweichung nach sprungförmiger Anregung eines Systems verspricht. Hier existieren viele Erfahrungen, einen PI-Regler robust zu parametrieren und entsprechend hohe Betrags-, sowie Phasenreserven zu erreichen (siehe Abschnitt 3.2.3), die bereits in Softwareplattformen zur Reglersynthese, wie zum Beispiel der *Matlab - robust control toolbox* [138] oder der *Matlab - control system toolbox* [137] implementiert sind. Eine übliche Umsetzungsvariante ist die Implementierung als Parallelstruktur:

$$K(s) = K_P + \frac{K_P}{T_N \cdot s}. \quad (3.14)$$

Hierin bilden K_P und K_P/T_N die Reglerparameter. In der realen Anwendung eines Reglers ist der mögliche Bereich der Stellgröße meist beschränkt. Diese Stellgrößenbeschränkung führt dazu, dass reale Umsetzungen einer Regelung entgegen Ihrer theoretischen Umsetzung meist nichtlinear sind. In diesem Fall kann es zum sogenannten *Windup*-Effekt kommen. Kann die Stellgröße aufgrund Ihrer Beschränkung keine ausreichende Streckenreaktion erzeugen, so summiert sich der I-Anteil des Reglers auf. Dies kann im Falle von Regelfehleränderungen eine erhebliche Trägheit des Regelkreises bis hin zu Instabilität erzeugen. Zur Unterbindung dieses Verhaltens gibt es Methoden des sogenannten *Anti-Windup*, die ein Aufsummieren des I-Anteils im Regler verhindern. Ein Anti-Windup kann somit positiv zur Robustheit eines Systems beitragen. [85]

H_∞ -Synthese Das Verfahren der H_∞ -Synthese basiert im Wesentlichen darauf, dass ein Regler für einen gegebenes verallgemeinertes Prozessmodell numerisch iterativ so ausgelegt wird, dass der verallgemeinerte Regelkreis intern stabil ist und die größte Eingangs-Ausgangs-Verstärkung von $\mathbb{F}_l(P, K)$ über alle energiebeschränkten Signale minimiert wird (siehe Abbildung 3.8). Dabei ist es möglich mittels der Einführung von virtuellen Systemausgängen und Wichtungsfunktionen (W_e und W_u) im Entwurfsprozess bereits gewünschte Güteforderungen an den Regelkreis einzubringen (siehe Abbildung 3.9). Dabei ist zu berücksichtigen, dass Güteforderungen durchaus konträr sein werden. Werden strenge Forderungen an die Sollwertfolge bzw. die Störunterdrückung gestellt und werden gleichzeitig strenge Forderungen an die Stellwertbegrenzung gestellt, so besteht die Gefahr, dass es keinen entsprechenden Regler geben kann.

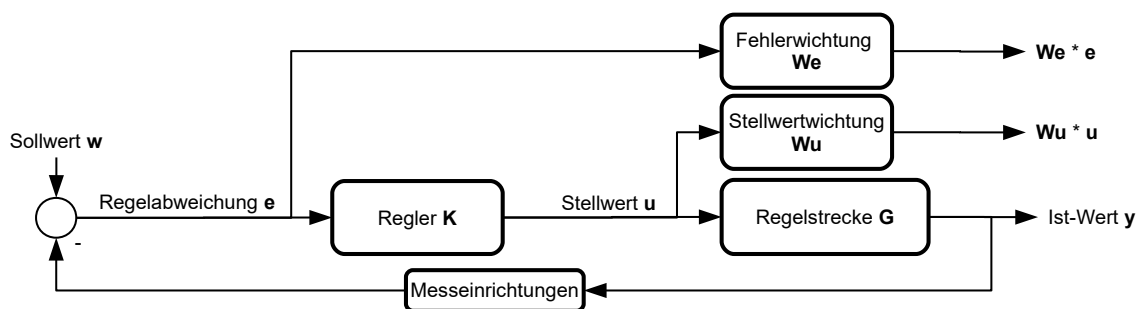


Abbildung 3.9: Standardregelkreis mit Hilfsausgängen für H_∞ -Synthese

Gleichzeitig ist es mittels dieser Methode auch möglich, Unbestimmtheiten der Regelstrecke nach Abschnitt 3.7 zu adressieren. Dabei muss die Unbestimmtheit im verallgemeinerten Prozessmodell modelliert sein. Für weitergehende Informationen wird an dieser Stelle [158] empfohlen.

μ -Synthese Existieren Informationen über die Art bzw. die Struktur der Unbestimmtheit, so lässt sich die Methode der μ -Synthese nutzen. Dabei wird (mit Rückblick auf Abbildung 3.8) der strukturierte Singulärwert eines robusten Regelproblems möglichst minimiert. Das Regelungsproblem wird analog zur H_∞ -Synthese beschrieben. Der strukturierte Singulärwert

$$\mu_{\Delta_S} = \frac{1}{\inf\{\bar{\sigma}(\Delta) : \Delta \in \Delta_S, \det(I - M \cdot \Delta) = 0\}} \quad (3.15)$$

beschreibt mit Bezug zu einer blockdiagonal strukturierten Menge von Unbestimmtheitsmatrizen Δ_S die maximale Eingangs-Ausgangs-Verstärkung, die eine Matrix M unter Einwirkung der Unbestimmtheit Δ ausüben darf, bevor das Gesamtensemble unter Berücksichtigung aller Güteforderungen instabil wird. Mit Ausnutzung dieser Zusammenhänge bietet die μ -Synthese nun eine numerisch iterative Approximation eines Reglers, der den strukturierten Singulärwert minimiert [158]. Vereinfacht wird numerisch iterativ ein Regler synthetisiert, der für alle modellierten Unbestimmtheiten robuste Güte und damit einhergehend robuste Stabilität garantiert. Im Gegensatz zur H_∞ -Synthese verstärkt sich hier das Risiko konträrer Güteforderungen, da durch das Einbringen der robusten Güte hier eine kleinere Menge an Reglern existiert. Die Gefahr des Nichtfindens eines passenden Reglers ist höher. An dieser Stelle ist abzuwägen, ob strengere Güteforderungen oder geringere Güteforderungen mit entsprechender Umsetzung für alle modellierten Unbestimmtheiten wichtiger sind.

3.3 Automatisierung extrakorporaler Zirkulation

3.3.1 Stand der Automatisierung der ex-vivo

Organperfusion

¹ Im Umfeld der kommerziell erhältlichen Perfusionssysteme aus Abschnitt A sind aktuell keine übergreifenden Konzepte zur Mehrgrößenregelung bzw. zur jeweiligen Prozessführung bekannt. In den meisten Systemen sind lediglich Einzelgrößenregelungen implementiert. Weiterhin existieren aktuell wenige wissenschaftliche Ansätze. Der Hersteller *Transmedics, Inc.* schützt in Patentschriften eine Pumpenantriebseinheit, die unter Nutzung einer Zentrifugalpumpe eine Druckregelung und insbesondere einen pulsatilen Volumenstrom bereitstellen kann [52]. Zusätzlich wird in benannter Patentschrift eine Heizvorrichtung zur direkten elektrischen Wärmung des Perfusates benannt, doch nicht näher beschrieben.

Auch der Hersteller *OrganOx, Ltd.* bewirbt eine Druckregelung unter Nutzung einer

¹Ex-vivo: lateinisch für „außerhalb des Körpers“

Zentrifugalpumpe, was eine Ähnlichkeit zu *Transmedics, Inc.* nahelegt. Eine Sauerstoffkonzentrationssteuerung wird mittels Mischung von konzentriertem Sauerstoff und Luft bei variablem Gasvolumenstrom realisiert [115]. Eine ausführlichere Beschreibung von Stellstrategien zur Blutgasregelung ist in Abschnitt 5.4 zu finden. Auch die Gerätesysteme der Hersteller *Vivoline MEDical, AB.* und *Xvivo, AB.* beinhalten einfache Volumenstromregelungen im Rahmen der verbauten OEM-Zentrifugalpumpen [145] [154].

Systeme zur ex-vivo Nierenperfusion, speziell der Hersteller *OrganAssist, Organ Recovery Systems* und der *IGL Group* sind passiv mittels Kältereservoir temperiert. Neben einfachen Druckregelungen zur Perfusion sind jeweils keine weiteren Regelungen implementiert [113] [112] [59]. Es ist zum Zeitpunkt der Recherchen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, keine übergreifende Mehrgrößenbetrachtung der Automatisierung eines Systems zur ex-vivo Organperfusion bekannt.

Im Bereich wissenschaftlicher Vorarbeiten existieren von Hexamer et al. individuelle Untersuchungen zur Regelung der Perfusion isolierter Herzen. Hierbei wurden Druckregelungen für den arteriellen Perfusionsdruck und die Herznachlasten, eine Temperaturregelung, sowie eine Blutgasregelung mit Gasmischung implementiert. Dabei wurden isolierte Einzelgrößenregelungen entwickelt, die maßgeblich eine Blutgasregelung zum Ziel haben [120]. Der Ansatz zur Blutgasregelung findet sich in [99] wieder.

3.3.2 Vorarbeiten im Bereich der Herz- und Lungenunterstützungssysteme

In Bezug auf die Systemautomatisierung sind sich die Techniken der HLM und der ECMO sehr ähnlich. Die enthaltenen Systemkomponenten und auch die Anwendungsziele sind weitgehend gleich.

Während eines Einsatzes eines extrakorporalen Lebensunterstützungssystemes sind viele der Teilfunktionen im klinischen Alltag unbemerkt automatisiert. Einzelgrößenregelungen finden sich in den einzelnen Systemmodulen. Verwendete Blutpumpen funktionieren unter Nutzung von Drehzahlregelungen zur Ansteuerung der verwendeten Elektromotoren [129].

Eine Einstellung der im Oxygenator transportierten Mengen von Sauerstoff und Kohlendioxid kann durch automatisierte Variation der Gaspartialdrücke im Prozessgas stattfinden. Auch dies ist im klinischen Alltag nicht üblich. Die Einstellung des Prozessgases erfolgt manuell [99]. Weiterhin wird das Blut im extrakorporalen Zweig innerhalb des Oxygenator temperiert. Dazu wird ein Wärmetauscher mit einem externen Thermostatkreislauf verbunden. Innerhalb dieses Thermostatkreis-

laufes erfolgt eine Regelung der Temperatur des Konvektionsmediums [140]. Der Umfang der Berücksichtigung anwendungsspezifischer Besonderheiten, wie Grenzwerten, Sättigungen, etc. ist nicht bekannt. Gründe für die bisherige mangelhafte Etablierung der Automatisierungstechnik liegen in regulatorischen Sicherheitsanforderungen für medizinische Gerätetechnik.

Im internationalen Umfeld gab es in der Vergangenheit überschaubare Bemühungen zur Automatisierung der Herz-Lungen-Maschine. Auf Basis der Modellierung des Austauschverhaltens in der menschlichen Lunge [53] konnte von *Hexamer et al.* zunächst ein mathematisches Zwei-Kompartimente-Modell adaptiert werden, um den Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlendioxid in einem Oxygenator zu modellieren. Dabei wurden für die Kompartimente Blut und Prozessgas jeweils Volumenbilanzen als Basis der Modellbildung genutzt. Im Rahmen dieser Arbeit wird dieses Modell ebenfalls genutzt. Daher wird für eine ausführlichere Modelldarstellung auf Abschnitt 5.4 verwiesen.

Im Rahmen einer Promotion wurden später von *Misgeld* in Bochum vielversprechende Einzelregelungen für den Blutfluss einer Zentrifugalpumpe, dem arteriellen Blutdruck am Patienten und der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid im Patienten entwickelt. Eine Ausführliche Diskussion, was automatisiert werden muss, wurde getätigt. Auf Basis einer ausführlichen Modellbildung und Simulation konnten verschiedene konservative robuste Regelungsansätze evaluiert werden. Aufgrund der starken nichtlinearen Eigenschaften der Prozesse zeigte sich eine Überlegenheit statischer Entwurfsmechanismen, wie H_∞ -loop shaping und robuste PI-Regelung gegenüber modellbasierten adaptiven Verfahren. Gleichzeitig konnte dem klassischen PI-Regler kein nennenswerter Nachteil gegenüber komplexen Regelungsansätzen nachgewiesen werden. [99]

In Aachen beschäftigten sich *Kopp et al.* auch mit der Entwicklung automatisierter Therapiesysteme. Hier stand die Patientensicherheit im Fokus der Anwendung. Man betrachtet hier das Vorhandensein einer Systemautomatisierung als Voraussetzung für eine prozessbegleitende, modellbasierte Fehlerdiagnose. So wurde ein Konzept zur Eigenüberwachung eines automatisierten ECMO-Systems vorgestellt [72]. Ebenfalls in Aachen beschrieben *Walter et al.* eine Lösung zur Langzeitautomatisierung eines ECMO-Systems. Man testete im porcinen Tierversuch eine Blutgasregelung auf Basis von PI-Reglern mit Anti-Windup jeweils für Sauerstoff und Kohlendioxid. Um einer Verkopplung des Blutgastransportes mit dem Systemblutvolumenstrom zu begegnen, integrierte man hier ebenfalls ein statisches Gain-Scheduling, also ein stufenweises Anpassen der jeweiligen Reglerparameter an aktuellen Volumenstrombereich. Als Stellstrategie kam der Ansatz nach *Misgeld* zu Anwendung [147]. Neben diesen konservativen Ansätzen zur Automatisierung der extrakorpora-

len Zirkulation gab es auch Ansätze auf Basis wissensbasierter unscharfer Methoden von *Mendoza et al.* [94]. Hier nutzte man einen adaptiven Fuzzy-Regelungsansatz für die Einstellung des Volumenstromes von Blut und Prozess im Oxygenator während eines ECMO-Einsatzes zur Einstellung des mittleren arteriellen Druckes und der arteriellen Konzentration von Sauerstoff des Patienten. Hinzu kommt der Vergleich verschiedener Regelungsansätze von *Baumgartner et al.*. Hier wurden für einen Patienten, der als dreielementiger Windkessel dargestellt wurde, im Fall der Regelung des mittleren arteriellen Blutdruckes die Ansätze der PI-Regelung, ein H_∞ -Regler und ein PI-Fuzzy-Regelungsansatz verglichen [6]. Allgemein zeigte sich, dass der wissensbasierte Ansatz einfach zu erstellen ist. Jedoch konnten die modellbasierten Ansätze eine bessere Performance zeigen. So zeigte die klassische PI-Regelung die beste Regelgüte. Ein Fuzzy-Ansatz wird im Falle der unmöglichen Modellierbarkeit empfohlen [95].

3.4 Zusammenfassung zum aktuellen Stand

Im den vorangegangenen Abschnitten wurden die klinischen Randbedingungen zur Organtransplantation, sowie eine intensive Hintergründe zur Organperfusion dargestellt. Im Anschluss wurde eine Einführung in die für diese Arbeit wichtigsten Aspekte der Regelungstheorie gegeben. Bis dahin dienen die Informationen als Wissensbasis für diese Arbeit. In der Fortführung wurde schließlich der Stand der aktuellen Gerätetechnik zur Organperfusion dargestellt. Daraus ließen sich technologische und wissenschaftliche Lücken aufzeigen, die in den folgenden Abschnitten dieser Arbeit explorativ bedient werden. Schließlich wurden Parallelen zu anderen Techniken der extrakorporalen Lebensunterstützung aufgezeigt, wobei hier ebenfalls ein Stand der Automatisierung dargestellt wurde. Daraus lässt sich nun eine Eingrenzung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Methoden zur Prozessautomatisierung ableiten.

4 Generalisierte Ansätze zur Perfusion von Organen

Dieses Kapitel wird sich mit allgemeinen Ansätzen zur Automatisierung der künstlichen ex-vivo Perfusion isolierter Organe beschäftigen. Dazu werden zunächst ausgehend von der Physiologie des Organismus benötigte technische Funktionseinheiten eines Perfusionssystems hergeleitet. Dazu werden beteiligte Prozessgrößen verallgemeinert für verschiedene Perfusionstechniken (vgl. Abschnitte 2.2.1, 2.3.1, 2.4.1, 2.5.1) in Kontext gesetzt. In Fortführung dessen wird das verallgemeinerte Regelungsproblem des Prozesses der Organperfusion aufgezeigt. Rahmenbedingungen zur Automatisierung werden abgeleitet. Anschließend wird eine Strategie zur Prozessregelung der ex-vivo Organperfusion entwickelt.

4.1 Organperfusion allgemein

Ein Organismus besteht aus vielen funktionellen Komponenten. Diese besitzen komplexe und individuelle Funktionen und Funktionalitäten (vgl. Abschnitte 2.2.1, 2.3.1, 2.4.1, 2.5.1). Gleichzeitig besitzen alle Komponenten bzw. Organe eines Organismus ähnliche physiologische und anatomische Bedürfnisse. Ein inneres Organ ist im Rahmen der Entwicklung von Perfusionstechnik als Bedürfnisträger zu betrachten. Zu den gemeinsamen Bedürfnissen eines Organs gehören die primären Funktionen der Bereitstellung geeigneter spezifischer Konzentrationen der Blutgase Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie verschiedener essentieller Nährstoffe, der Temperierung, der Blutversorgung und Organlagerung. Die Funktionen und mögliche technische Umsetzungen sind nachfolgend kurz umrissen.

Oxygenierung/Dekarboxylierung Die Zellen eines Organismus bzw. eines Organs benötigen eine Energiezufuhr in Form von Adenosin-Tri-Phosphat (ATP), um ihrer Bestimmung gemäß zu funktionieren. ATP wird unter Verbrauch von Sauerstoff innerhalb der Atmungskette in Mitochondrien¹ gebildet. Dieser Prozess erfordert die

¹Teil des Energiestoffwechsels in Zellbestandteilen (Mitochondrien).

kontinuierliche Versorgung von Gewebe mit ausreichend Sauerstoff. In engen Grenzen können Zellen unter Verbrauch von Energiereserven einen kurzzeitigen Ausfall der Sauerstoffversorgung kompensieren. Im weiteren Verlauf der Sauerstofflosigkeit bezieht die Zelle ihre Energie aus anaerober Glykolyse. Dabei tritt ein erhöhter Glukosebedarf auf und es wird Lactat gebildet. Dieses kann nur unzureichend abtransportiert werden und führt zu einer nicht-respiratorischen Azidose². Nach einer Phase der Funktionsbeeinträchtigung stirbt die Zelle. Ist die Zufuhr von Sauerstoff überhöht, entstehen freie Sauerstoffradikale, welche durch schnelle Reaktion mit Zellbestandteilen die Zelle schädigen.

Während der Bildung von ATP entsteht Kohlendioxid, welches als Stoffwechselprodukt abgeführt werden muss. Geschieht dies nicht oder unzureichend, führt dies zu einer respiratorischen Azidose, da sich Kohlendioxid in Wasser löst und Kohlensäure entsteht. Diese Situation führt letztlich ebenfalls zum Zelltod. Wird zu viel Kohlendioxid entfernt, führt dies zu einer respiratorischen Alkalose, was die Zellfunktionen bis hin zum Zelltod beeinträchtigt.[75]

Die Zufuhr von Sauerstoff (Oxygenierung) und Abfuhr von Kohlendioxid (Dekarboxylierung) zum bzw. vom Gewebe geschieht physiologisch durch konvektiven Stofftransport über das Perfusat. Diese Funktionalität kann für die ex-vivo Perfusion von Organen übernommen werden. Der Transport der Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid von einem Prozessgas zum Perfusat kann durch einen Blutgasauswechsler durchgeführt werden [140]. Eine auf das perfundierte Organ abgestimmte Zu- bzw. Abfuhr der Atemgase ist gemäß der oben gezeigten Randbedingungen der Physiologie unabdingbar. Nachfolgende Tabelle 4.1 soll den Bedarf verschiedener Organe darstellen.

Tabelle 4.1: Physiologischer Sauerstoffbedarf verschiedener Organe

Organ	Sauerstoffbedarf in ml/min/100g
Herz (in Ruhe)	10 [54]
Herz (unter Last)	bis 50 [54]
Lunge	-
Leber	5 [55]
Nierenrinde	9 [119]
Nierenmark	0,4 [119]

Technisch umsetzbar ist die Gasaustauschfunktion einer Lunge durch einen sogenannten Oxygenator als Gasaustauscher. Es gibt im Wesentlichen drei verschiedene

²Übersäuerung.

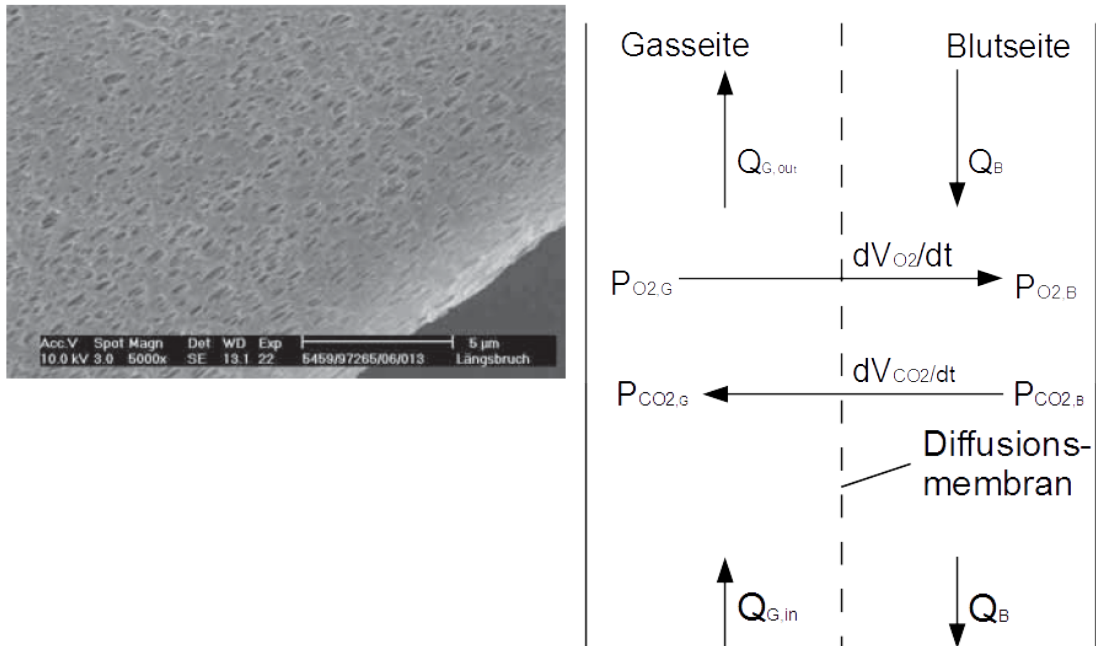


Abbildung 4.1: (links) Mikroskopische Darstellung der porösen Struktur einer Oxygenatormembran [134]; (rechts) Illustration der Funktionsweise eines Oxygenators

Funktionsprinzipien. Dazu zählen der Blasenoxxygenator, der Filmoxygenator und der Membranoxygenator. Mittlerweile finden fast ausschließlich Hohlfasermembranoxygenatoren Anwendung [62]. Diese bestehen aus einem Bündel von mikroporösen gaspermeablen Polyethylen- bzw. Polymethylpentenhohlfasern [93]. Im Inneren der Hohlfasern strömt ein Prozessgas durch den Oxygenator. Das Perfusat umströmt die Fasern im Oxygenator. Das grundlegende Funktionsprinzip und eine mikroskopische Darstellung der Fasern sind in Abbildung 4.1 abgebildet. Die meisten Modelle besitzen einen in den Oxygenator integrierten Wärmetauscher zur Temperierung des Perfusates [62].

Stoffwechselbezogene Versorgung Die stoffwechselbezogene Versorgung eines Organs umfasst allgemein betrachtet zunächst die Zufuhr von Energieträgern und funktionswichtigen Stoffen zu Zellen. Zu den Energieträgern zählen neben ATP auch Glukose als Basis für die Erzeugung von ATP. Funktionswichtige Stoffe sind verschiedene Ionen und Enzyme sowie Hormone. Primär wichtig im Rahmen der Perfusions-technik sind hier Energieträger und bestimmte Ionen im Perfusat. Der Energiebedarf verschiedener Organe kann Tabelle 4.1 entnommen werden. Ohne Energieträger kann eine Zelle und somit auch ein Organ seine Funktionalität und das Leben nicht aufrechterhalten.

Die wichtigsten Ionen sind Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Chlorid-, Bi-

karbonat- und Phosphationen. Natrium, Kalium und Chloridionen sind maßgeblich an der Funktionsweise der Elektrophysiologie einer Zelle und somit an der grundlegenden interaktiven Funktionsweise eines Organes beteiligt. Der Mechanismus des aktiven Ionentransportes von Natrium und Kalium sowie an vielen Stellen auch Calcium ist die Grundlage dafür [124]. Gleichzeitig sind alle Stoffe, die im Perfusat transportiert werden beteiligt an der Aufrechterhaltung der Osmolarität einzelner Flüssigkeitsräume. Entgleist die Osmolarität an einer Stelle, so führt dies je nach Richtung der Abweichung zu einer Hypo- bzw. Hyperhydratation. Ersteres lässt Zellen austrocknen und sterben. Letzteres lässt Zellen anschwellen oder führt zu Embolien, was wiederum auch zum Zelltod führt. [118]

Eine technische Umsetzung der Zufuhr und Abfuhr von Stoffen zu einzelnen Gewebeabschnitten basiert hauptsächlich auf der Zugabe von Ionen, der Verdünnung von bereits vorhandenem Perfusat und der Verteilung der Stoffe durch einen Antrieb. Die Zufuhr von Ionenlösungen in das Perfusat erfolgt mittels hoch genauer elektrischer Dosiereinrichtungen, insbesondere Spritzenpumpen [140]. Die Verdünnung des Perfusates erfolgt hingegen durch die Zufuhr von reinem Wasser. Um lokal überhöhte bzw. unterschrittene Stoffkonzentrationen im Perfusat zu vermeiden, ist es zweckmäßig die Nachdosierung in ein temporäres Perfusatreervoir vorzunehmen.

Temperierung Eine der Hauptaufgaben eines Organismus ist die Temperierung der einzelnen Organismusbestandteile. Jedes Organ hat seine individuelle Arbeitstemperatur [117]. Ist die Temperatur erniedrigt, laufen chemische Stoffwechselprozesse verlangsamt oder gar nicht ab. Die Erniedrigung der Temperatur um 10 K bewirkt im Mittel eine Reduktion der Stoffwechselaktivität von Gewebe um den Faktor 2 [39]. Dies führt im Weiteren zum Aussetzen lebenswichtiger Muskelfunktionen und ferner zum Tod des Organismus. Außerdem laufen notwendige chemische Reaktionen zum Abbau von toxischen Stoffwechselendprodukten verlangsamt oder nicht mehr ab. Ist die Temperatur erhöht, droht ab einer Temperatur von ca. 42°C die Denaturierung³ von Proteinen. Dies führt zum Zelltod [140].

Im allgemeinen besteht die Notwendigkeit, jedem Organ bzw. Gewebe eine individuell optimale Temperatur zur Verfügung zu stellen.

Die technische Umsetzung der Temperierungsfunktion eines Organismus kann unterschiedlich ausfallen. Die Wärmezufuhr bzw. abfuhr mit Nutzung des Perfusates als konvektivem Transportmedium liegt hier am nächsten. Die Wärme kann mittels Wärmetauschern aus einem externen Thermostat oder direkt mit Heiz- bzw.- Kühlaggregaten ausgetauscht werden. Externe Wärmetauscher zur Perfusatemperierung sind in den meisten modernen Oxygenatoren bereits enthalten. Alternativ kann Ge-

³Irreversible, zerstörende strukturelle Veränderung von Proteinen.

webe mittels elektrischer Heiz- bzw. Kühlgeräte durch direkte Integration in eine Lagerungseinheit temperiert werden.

Blutversorgung In den vorangegangenen Abschnitten wurde allgemein die Notwendigkeit der Versorgung von Gewebe innerhalb eines Organismus mit Stoffen und Energie beschrieben. Der Stoff- bzw. Wärmetransport kann dabei makroskopisch betrachtet diffusiv oder auch konvektiv geschehen. Lediglich der konvektive Transport im Perfusat als Transportmedium reicht aus, um die benötigten Mengen an Stoffen und Wärme zur Verfügung zu stellen [65]. Erst im mikroskopischen Maßstab spielen diffusive Transportvorgänge eine größere Rolle.

Im menschlichen Organismus ist die Menge des geförderten Perfusates bzw. des Blutes unter anderem abhängig vom Bedarf des Organismus. Die Blutversorgung funktioniert adaptiv in Abhängigkeit verschiedener Prozessgrößen [124]. Gleichzeitig wirkt die Menge des geförderten Perfusates massiv auf den lokal herrschenden Perfusionsdruck. Um diesen Einfluss zu kompensieren, haben viele Arterien die Funktionalität, ihren Strömungswiderstand zu verändern und sich so an geänderte Bedingungen anzupassen [12].

Zur technischen Umsetzung der Perfusatversorgung gehören funktionell zwei Funktionskomponenten. Die erste Komponente ist ein Reservoir, das es ermöglicht, größere Mengen an Perfusat zwischenspeichern. Für diese Komponente gibt es bereits viele verschiedene Modelle auf dem Markt, die primär für den Einsatz während einer ECMO bzw. eines kardiopulmonalen Bypass ausgelegt sind. Moderne sogenannte Kardiotomiereservoirs beinhalten neben einer Strömungsführung zur Reduzierung von Hämolyseeffekten auch Filtereinrichtungen zur Vermeidung von Embolien [140]. Die zweite Funktionskomponente zur Umsetzung der Perfusatversorgung ist eine hämokompatible Pumpe. Hierbei gibt es zwei grundlegende Funktionsprinzipien. Rotationspumpen oder auch Zentrifugalpumpen basieren auf einem schnell drehenden Rotor innerhalb eines perfusatführenden Pumpenkopfes. Geringe Reibungskräfte zwischen Perfusat und Rotor beschleunigen das Perfusat. Dieser Effekt wird als Antrieb genutzt [100]. Alternativ ist der Einsatz von Verdrängerpumpen möglich. Hierbei gibt es Rollenpumpen, die zyklisch Volumen aus einem perfusatführenden Schlauch pressen [140]. Weiterhin gibt es Membranpumpen, die ähnlich einem menschlichen Ventrikel Perfusat zyklisch ansaugen und auspressen. Der Volumenstrom wird hier durch Rückschlagventile gerichtet [104].

Lagerung Neben der Zu- und Abfuhr von Stoffen und Energie zu bzw. von einem Organ, spielt auch die Lagerung dessen in einem Organismus eine entscheidende Rolle. Im physiologischen Fall hat jedes Organ eine spezielle Art der Lagerung. Im Falle des Herzens, ist dies der Herzbeutel, welcher das Herz fixiert und gleichzeitig

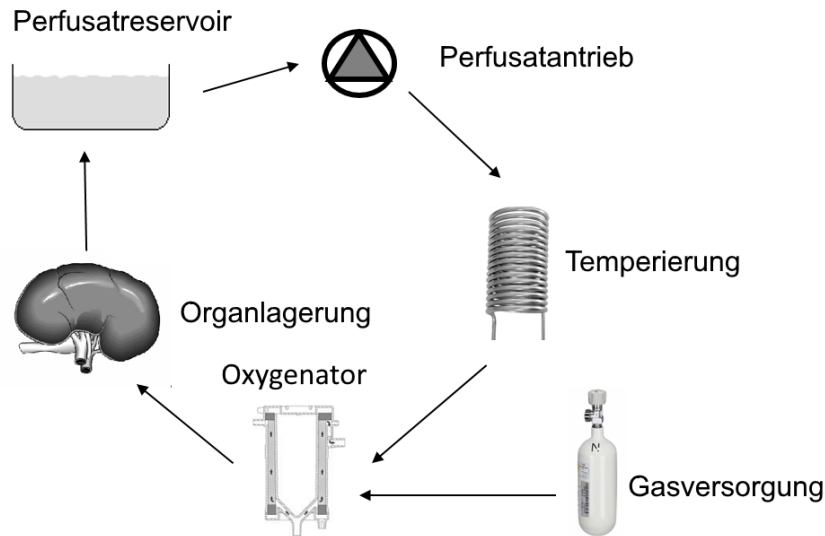


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung des Zusammenwirkens der Teilfunktionen

seine Arbeit ermöglicht [124]. Die Lunge ist durch Lungen- und Rippenfell beweglich gelagert [74]. Die Nieren sind durch die Nierenkapseln und zusätzlich Fettkapseln mechanisch und auch thermisch isoliert [124]. Die Leber ist gleitend bzw. schwebend gelagert und erfährt durch das Zwerchfell eine sanfte zyklische Kompression, welche die hepatische Mikrozirkulation verbessert [127].

Die technische Umsetzung einer Organlagerung stellt technisch betrachtet große Herausforderungen dar. Jedes Organ muss individuell gelagert werden. Kommerziell genutzt werden in den meisten Fällen Hartschalen, die an die Form des gelagerten Organes angepasst sind verwendet. Viele Umsetzungen beinhalten gleichzeitig Siebstrukturen, die ein Abfließen von austretendem Perfusat ermöglichen [52, 153, 107].

Zusammenführung Ausgehend von den hier aufgezeigten allgemeinen Funktionseinheiten kann nun ein organübergreifendes allgemeines Prozessschema mit beteiligten Prozesszustandsgrößen dargestellt werden (Abb. 4.2). Dieses Prozessschema liegt allen Techniken zur Organperfusion zu Grunde. Die Abbildung illustriert zusätzlich zur Struktur bereits die Möglichkeiten zur technischen Umsetzung der einzelnen Bedürfnisse eines Organes.

Die expliziten individuellen Umsetzungen werden sich jedoch später unterscheiden. Auf diese individuelle Problematik soll am Beispiel der Nierenperfusion in Abschnitt 5 exakt eingegangen werden.

4.2 Ableitung des Regelungsproblems

Für die Definition des vorliegenden Regelungsproblems werden im dargestellten Mehrgrößenprozess alle beteiligten physikalischen Größen als Prozessgrößen interpre-

tiert. Jeder physikalische Prozess kann theoretisch durch einen Satz beliebig komplexer Differentialgleichungen mathematisch beschrieben werden. In den meisten Anwendungsfällen genügt eine Differentialgleichung. Ein fundamentales Problem der Regelungstheorie sind unbekannte bzw. mathematisch bisher nicht beschreibbare Prozesse. Zu diesen zählen auch in weiten Bereichen die Organperfusionsprozesse. Eine direkte Ableitung von allgemeinen Zustandsgrößen bzw. Zustandsgleichungen ist daher nicht möglich. Die genaue mathematische Modellierung muss individuell auf die individuelle Systemtechnik und Organperfusionstechnik ausgelegt sein. Nähere Betrachtungen dazu werden beispielhaft für die Nierenperfusion in Abschnitt 5 gegeben. An dieser Stelle erfolgt die abstrakte Darstellung des verallgemeinerten Problems.

4.2.1 Identifikation der Prozessstruktur und Analyse der Prozessgrößen

Nachdem im vorhergehenden Abschnitt allgemein beteiligte Teilprozesse der ex-vivo Organperfusion abgeleitet wurden, sollen nun zunächst die am Gesamtprozess beteiligten Prozessgrößen identifiziert werden. Diese spielen in späteren automatisierungstechnischen Betrachtungen eine wichtige Rolle. Der erste Schritt dazu liegt in der Abstrahierung des verallgemeinerten Prozesses aus dem Aufbau von Abbildung 4.2 und der umstrukturierten Darstellung als verallgemeinertes Mehrgrößenregelungsproblem [50]. Zur Veranschaulichung der Mehrgrößenstruktur eines geregelten verallgemeinerten Organperfusionsprozesses dient Abbildung 4.3. Hierin sind alle relevanten beteiligten physikalischen Größen eingetragen.

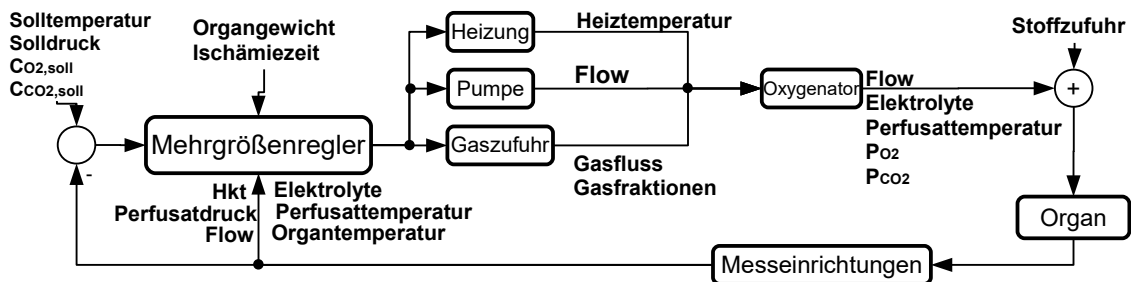


Abbildung 4.3: Abstrahierter Organperfusionsprozesses als Mehrgrößenregelungsproblem

Nachfolgend sollen zur näheren Prozessinterpretation die abgeleiteten Prozessgrößen mit betrachtet werden.

Temperaturen Am Perfusionsprozess sind verschiedene Temperaturen beteiligt, da im Prozess sowohl Wärmequellen, als auch Wärmesenken vorhanden sind. Hier

erfolgt nun eine erste Betrachtung. Genauere Ausführungen zur Thermodynamik der Organperfusion sind in Kapitel 5 enthalten. Üblicherweise werden im Rahmen von Gerätetechnik für die extrakorporale Zirkulation in Oxygenatoren enthaltende Flüssigkeitswärmetauscher verwendet. Der Wärmetauscher überträgt Wärme zwischen Perfusat und einem Konvektionsmedium. Das Konvektionsmedium wird mittels eines Thermostats über Wärmeleitung temperiert. Die Thermostatemperatur T_{th} spiegelt die Arbeitstemperatur einer externen Heizeinheit wieder. Aufgrund des nicht idealen Übertragungswirkungsgrades $\eta_{th} = \frac{T_{perf}}{T_{th}} < 1$ eines Wärmetauschers, kann die Perfusatemperatur praktisch nicht identisch mit der Thermostatemperatur sein. Dabei stellt die Perfusatemperatur T_{perf} die Temperatur des Perfusates unmittelbar nach dem Durchlaufen des Wärmetauschers dar. Die Wärmeverteilung im Gewebe des jeweils perfundierten Organ wird als homogen idealisiert. Eine direkte Messung einer Organtemperatur T_{Organ} würde das Einbringen eines Sensors in das Organ notwendig machen. Betrachtet man das Kapillargeflecht eines Organs als Wärmetauscher mit hohem Wirkungsgrad und nimmt man das Organ als thermisch homogen an, so repräsentiert die Perfusatemperatur unmittelbar nach dem Organaustritt die Organtemperatur.

Aufgrund der funktionellen Wichtigkeit von Perfusat- und insbesondere Organtemperatur, werden diese beiden als Regelgrößen für die Automatisierung eines verallgemeinerten Perfusionsprozesses gesetzt. Stellgrößen für die Regelung der genannten Temperaturen sind prinzipiell Wärmemengen, die dem Prozess durch Heizeinrichtungen zugeführt werden und der Perfusatvolumenstrom, da dieser die Verteilung der Wärme im Perfusionssystem limitieren kann.

Hydraulische Größen Wichtige hydraulische Prozessgrößen sind der Perfusatvolumenstrom $flow$ und der arterielle Perfusionsdruck P_{art} . Je nach Art des perfundierten Organs, kann es hier mehrere Gefäßdrücke geben. In Abschnitt 4.1 ist bereits die besondere Wichtigkeit dieser Größen beschrieben worden. Sie sind daher als weitere Regelgrößen für die Prozessautomatisierung der allgemeinen ex-vivo Organperfusion notwendig. Die Wahl möglicher Stellgrößen ist hier abhängig von der Art der verwendeten Perfusatpumpe. Im Falle einer Zentrifugalpumpe, ist die Stellgröße der Pumpe dessen Förderdruck infolge ihrer Drehzahl. Der Volumenstrom stellt sich dann dem Systemperfusionswiderstand folgend ein. Diese Systemlast ist in Grenzen auch als Stellgröße nutzbar.

Im Falle der Nutzung einer Verdrängerpumpe, ist der Volumenstrom selbst bereits eine Stellgröße infolge der Pumpendrehzahl. Der Perfusionsdruck ist in diesem Fall abhängig vom Perfusionswiderstand des Organes.

Blutgase Die korrekte Einstellung der Konzentrationen von Sauerstoff $C_{O_2,gew}$ und Kohlendioxid $C_{CO_2,gew}$ im Gewebe des perfundierten Organes ist essentiell notwendig zur Durchführung einer Perfusion. Die Konzentrationen der Blutgase im Gewebe lassen sich nur schwer messtechnisch erfassen. Alternativ ist die Messung der Perfusatpartialdrücke von Sauerstoff $P_{O_2,B}$ und Kohlendioxid $P_{CO_2,B}$ einfacher möglich [20]. Erfasst man nun die Blutgaspartialdrücke vor und hinter einem Organ, so kann auf die Menge der zu- bzw. abgeführten Stoffe geschlossen werden.

Mit Hinblick auf die Messung der Blutgaspartialdrücke im Perfusat und einer physiologischen Versorgung des perfundierten Organs, muss die Regelung der arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes erfolgen. Diese sind abhängig vom Perfusativolumenstrom und der Menge der dem Perfusat hinzugefügten bzw. entnommenen Blutgasmengen. Der Gasaustausch geschieht im Oxygenator. Hier lassen sich die Transmembranaustauschraten von Sauerstoff \dot{V}_{O_2} und Kohlendioxid \dot{V}_{CO_2} durch Variation der jeweiligen Partialdrücke im Prozessgas bzw. des Volumenstroms dieses Prozessgases stellen. Als Stellgrößen für die Blutgase kommen also letztendlich der Perfusativolumenstrom, die Gaspartialdrücke von Sauerstoff $P_{O_2,G}$ und Kohlendioxid $P_{CO_2,G}$ sowie der Volumenstrom des Prozessgases in Frage. Eine genauere Beschreibung ablaufender Transportvorgänge im Blutgasaustausch sind in Abschnitt 5.4 beschrieben.

Elektrolytkonzentrationen Die Konzentrationen der am Stoffwechsel beteiligten Ionen sind aufgrund ihrer Wichtigkeit für den Perfusionsprozess ebenfalls als Regelgrößen notwendig. Insbesondere trifft dies hier auf die Gewebekonzentrationen der Ionen zu. Diese entsprechen im Falle eines stationären Zustandes des Perfusionsprozesses etwa den Ionenkonzentrationen im Perfusat. Da die Einstellung der Ionenkonzentrationen im Perfusat durch unmittelbare Zugabe von Ionen im Reservoir erfolgt, ist die Menge der pro Zeiteinheit zugeführten Stoffmenge die jeweilige Stellgröße.

4.2.2 Verkopplung der Prozessgrößen

Bei der ex-vivo Organperfusion handelt es sich um einen biologisch-technischen Prozess. Dieser ist durch eine intensive Verkopplung der beteiligten Prozessgrößen gekennzeichnet. Abbildung 4.4 soll diese Verkopplungen illustrieren.

Im folgenden Abschnitt werden gegenseitige Verkopplungen der Prozessgrößen des verallgemeinerten Perfusionsprozesses näher betrachtet. Allgemeine und bekannte funktionelle Zusammenhänge werden dargestellt. Nicht verallgemeinerbare Zusammenhänge werden qualitativ beschrieben.

Die Temperatur hat eine zentrale Rolle im Perfusionsprozess, da alle anderen be-

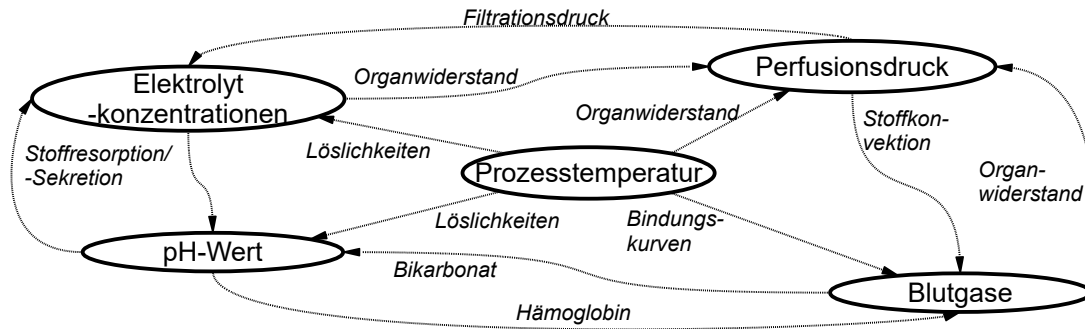


Abbildung 4.4: Verkopplung der Prozessgrößen nach[45]. Knoten stellen Prozessgrößen dar. Pfeile stellen die Mechanismen der Verkopplungen dar.

teiligten Prozessgrößen durch sie beeinflusst werden. Den stärksten Einfluss hat die Prozesstemperatur direkt auf ablaufende Reaktionen im biologischen Teilsystem. So bewirkt eine Absenkung der Prozesstemperatur im Organ zunächst eine Absenkung des Metabolismus (Stoffwechsels). Eine Absenkung um 10 Kelvin bewirkt etwa eine Reduktion der Geschwindigkeiten ablaufender Reaktionen um den Faktor 2 bis 3 [117]. Eine geringere Organtemperatur (T_{Organ}) bewirkt in der Regel auch eine erhöhte Perfusionsimpedanz $|Z_{Organ}|$ von Blutgefäßen [78]. In Abschnitte 5 wird aufgezeigt, dass es sich beim in der Literatur verwendeten Perfusionswiderstand in Analogie korrekt um eine Impedanz handelt.

Dieser Mechanismus ist zurückzuführen auf die Funktion des Organismus zur Temperaturregulierung [150]. Es gilt: $|Z_{Organ}| = f(T_{Organ}, \dots)$, wobei die expliziten funktionellen Zusammenhänge für verschiedene Organe bisher nicht ausreichend bekannt sind. Im Falle einzelner Beispiele gibt es lediglich Indizien [78].

Eine erniedrigte Perfusatemperatur bewirkt veränderte Transportfähigkeiten des Blutes für Sauerstoff und Kohlendioxid. Diese äußern sich insbesondere bei der Temperaturabhängigkeit der Stofflöslichkeitskoeffizienten (α_{O_2} und α_{CO_2}) in Flüssigkeiten

$$\alpha_{O_2}(T) = (1,37 - 0,0137 \cdot (T/^{\circ}C - 37) + 0,00058 \cdot (T/^{\circ}C - 37)^2) \cdot \frac{10^{-6}}{W_{Pl}} \cdot \frac{M}{mmHg} \quad (4.1)$$

und

$$\alpha_{CO_2}(T) = (3,07 - 0,057 \cdot (T/^{\circ}C - 37) + 0,002 \cdot (T/^{\circ}C - 37)^2) \cdot \frac{10^{-5}}{W_{Pl}} \cdot \frac{M}{mmHg}, \quad (4.2)$$

wobei $W_{Pl} = 0,94$ als Korrekturfaktor von Blutplasma zu Wasser dient [25]. Hinzu kommen die Temperaturabhängigkeiten der speziellen Gasbindungscharakteristika

in Blut am Hämoglobin. Im Falle des Sauerstoff betrifft dies die sogenannte Sauerstoffsättigungskurve

$$S_{O_2} = \frac{C_{O_2}^{1+n_0}}{C_{O_2}^{1+n_0} + (\alpha_{O_2}(T) \cdot P_{50}(pH, P_{CO_2}, T, \dots))^{1+n_0}}. \quad (4.3)$$

Hierbei stellen $n_0 = 1,7$ den sog. Hill'schen Parameter, C die Konzentration, S die Sättigung am Hämoglobin und P_{50} den Sauerstoffpartialdruck bei einer Sättigung von 50% dar. Im Falle von Kohlendioxid betrifft dies hauptsächlich die Bindungscharakteristik von Kohlendioxid an Hämoglobin (Carbamino-Verbindung)

$$S_{CO_2} = \frac{C_{CO_2} \cdot K_{Hb,CO_2}(T, C_{O_2}, pH, \dots)}{1 + C_{CO_2} \cdot K_{Hb,CO_2}(T, C_{O_2}, pH, \dots)}. \quad (4.4)$$

Hierin stellt $K_{Hb,CO_2}(T, C_{O_2}, pH, \dots)$ einen Parameter dar, der die verschiedenen Abhängigkeiten ablaufender Reaktionen widerspiegelt [25]. Auf die Mechanismen und Zusammenhänge des Blutgastransportes wird später in Abschnitt 5.4.2 genauer eingegangen.

Im Zuge dieser Problematik hat die Prozesstemperatur auch analogen Einfluss auf die Zusammensetzung des Elektrolyts in Hinblick auf die physikalischen Löslichkeiten der Ionen im Perfusat. Mit niedrigerer Temperatur sinkt die Löslichkeit von Salzen in Wasser [44]. Gleichzeitig verringert sich auch die Diffusivität der Stoffe in Wasser [44]. Die Transportfähigkeit des Perfusates für Elektrolyte und die Verteilung in Gewebe sind für niedrigere Temperaturen verringert. Auch hier sind exakte mathematische funktionelle Zusammenhänge weitgehend unbeschrieben.

Aufgrund der Funktionalität des Perfusates als konvektives Transportmedium spielt der Perfusionsfluss in Kombination mit dem im Kreislauf herrschenden Druck eine weitere wichtige Rolle. Vergrößert man den Perfusatvolumenstrom, so vergrößert man ebenfalls die Menge der dem Organ durch das jeweilige Gefäß maximal zu- bzw. abführbaren Stoffe und Wärme. Es gelten:

$$\dot{Q}_{kon} = c_{th} \cdot flow, \quad (4.5)$$

$$\dot{m}_{i,kon} = c_{m,i} \cdot flow. \quad (4.6)$$

Dabei stellen \dot{Q}_{kon} und $\dot{m}_{i,kon}$ den konvektiven Wärmestrom bzw. Massenstrom des Stoffes i mittels des Perfusates dar. c_{th} und $c_{m,i}$ sind die thermischen und Massenkapazitäten (des Stoffes i) des Perfusates. Der Volumenstrom kann also die Temperatursituation und Stoffverteilung im System maßgeblich limitieren.

Mit steigendem Perfusatvolumenstrom steigt aufgrund der Perfusionsimpedanz der jeweilige Perfusionsdruck. Es gilt:

$$|Z_{Organ}| = \frac{P_{art}}{flow}. \quad (4.7)$$

Der optimale Perfusionsdruck ist durch die jeweilige Physiologie des perfundierten Organs vorgegeben [124].

Weitere wesentliche gegenseitige Abhängigkeiten im Perfusionsprozess sind in den Konzentrationen der Ionen im Perfusat und den Blutgasen vorhanden (vgl. Gleichungen 4.3 und 4.4). Aufgrund der Beeinflussung chemischer Bindungscharakteristika von Sauerstoff und Kohlendioxid am Hämoglobin durch den pH-Wert bestehen auch hier Verkopplungen zu den Ionenkonzentrationen [25].

4.3 Diskussion der Regelungsstrategien

Nachdem zuvor Prozessgrößen diskutiert wurden, soll hier die Strategie zur Behandlung des verallgemeinerten Mehrgrößenproblems diskutiert werden.

Um den Prozess der ex-vivo Organperfusion erfolgreich und sinnvoll zu automatisieren, ist es notwendig, Ziele der Automatisierung zu definieren. Der hier angestrebte Zweck der Perfusionstechnik ist es, einem isolierten Organ möglichst optimale Bedingungen zur Verfügung zu stellen, um dessen Vitalität und Viabilität bestmöglich wiederherzustellen, zu erhalten und vor allem zu bewerten.

Insbesondere die Bewertung der Vitalität und Viabilität eines Organes im Rahmen der Perfusionstechnik muss im Mittelpunkt stehen. Erhaltung und Wiederherstellung können nur anhand einer Bewertungsgrundlage erfolgen.

Die Bewertungsmechanismen fallen für verschiedene Organe unterschiedlich aus. Sie müssen individuell auf den perfundierten Organtyp ausgelegt sein. Allgemein muss im Rahmen der Organbewertung eine Extraktion von entsprechenden Parametern möglich sein. Diese Identifikation kann sinnvoll in die eigentliche Prozessautomatisierung integriert sein.

Die Ziele der Automatisierung der Organperfusion sind also die Schaffung eines Hilfsmittels zur automatisierten Einstellung der am Perfusionsprozess beteiligten Größen auf einen vorgegebenen Wert und die gleichzeitige Extraktion von Parametern und Kennwerten, die eine Bewertung des jeweils perfundierten Organes ermöglichen.

Der allgemeine Prozess der ex-vivo Organperfusion ist nach den Ausführungen der vorangegangenen Abschnitte ein komplexes und stark verkoppeltes Mehrgrößensystem. Die internen Zusammenhänge sind in weiten Teilen mathematisch strukturell und parametrisch unbekannt. Der Entwurf einer klassischen zentralen Mehrgrößenregelung für den Prozess ist somit nicht möglich.

Es existieren im Weiteren verschiedene bewährte Strategien im Umgang mit Mehrgrößensystemen. Vor allem sind hier die Möglichkeiten einer dezentralen Regelung oder eines entkoppelten Systemes zu nennen. Bei einem entkoppelten System werden im Regler ebenfalls Querkopplungen einzelner Prozessgrößen integriert. Diese ha-

ben die Aufgabe die Querverkopplungen der Streckengrößen zu kompensieren und das Mehrgößensystem gewissermaßen zu entkoppeln [85]. Sind jedoch die Zusammenhänge der Streckenverkopplungen nicht hinreichend bekannt, so entfällt auch die Möglichkeit dieser Regelungsstrategie.

Als einziger Ansatz verbleibt nun die Entwicklung einer dezentralen Regelung für die ex-vivo Organperfusion. Dabei werden im Mehrgößensystem einzelne Subsysteme identifiziert, die als Einzelregelungen interpretiert werden. Die bestehenden Verkopplungen der Einzelgrößensysteme ist dann als gegenseitige Störung zu interpretieren [85].

Die gegenseitigen Störungen beziehen sich gemäß Abschnitt 4.2.2 nicht nur auf additive Störeinflüsse auf Prozessgrößen, sondern vielmehr auch auf mathematisch strukturelle und parametrische Änderungen der jeweiligen Prozessstrecken der Subsysteme des Perfusionsprozesses. Um diesen erheblichen Prozessstörungen entgegenwirken zu können, ist es notwendig alle Regelungen des dezentralen Systems robust auszulegen. Eine robuste Reglerauslegung bietet einen weiten Stabilitätsbereich mit einhergehender akzeptabler Reglerperformance trotz Parameterschwankungen der Strecke [84]. Gleichzeitig können die Einflüsse der gegenseitigen Verkopplungen re-

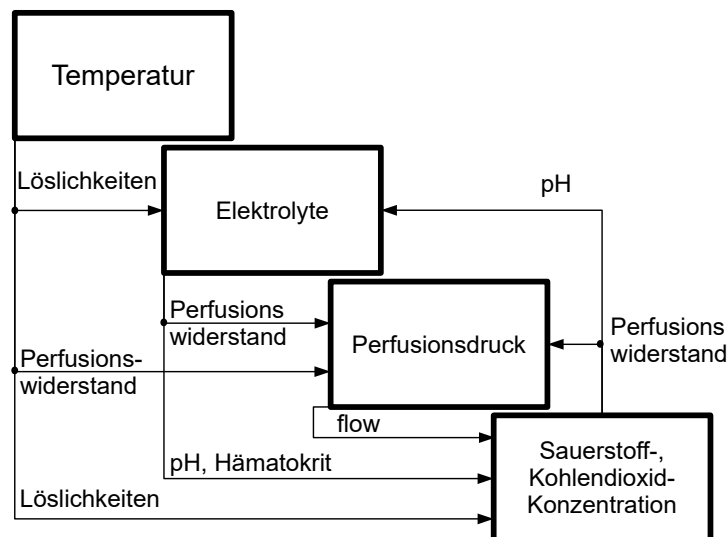


Abbildung 4.5: Schematische Darstellung der Intensität einzelner Verkopplungen der Prozessgrößen. Die Sortierung der Prozessgrößen erlaubt ein Abschätzen der qualitativen Intensität des Einflusses der Prozessverkopplungen.

duziert werden, wenn eine geeignete Struktur der nun verallgemeinerten dezentralen Regelung eingeführt wird.

Basis für die Erstellung einer solchen Systemstruktur ist die qualitative Intensität

der Einflüsse einzelner Prozessgrößen auf die jeweils anderen Subsysteme. Abbildung 4.5 soll dies verdeutlichen.

Gemäß Abschnitt 4.2.2 muss also allgemein eine Temperaturregelung zu Grunde gelegt werden. Die Temperierung stellt einen vergleichsweise trägen Prozess mit Zeitkonstanten im Bereich mehrerer Minuten dar und im stationären Perfusionszustand stellen die Systemtemperaturen nahezu konstante Werte dar.

Nun folgt die Regelung der Ionenkonzentrationen im Elektrolyt, da hier ebenfalls weite Einflüsse auf Gefäßwiderstände und chemische Transportvorgänge der Blutgase vorhanden sind. Der Elektrolytregler muss bei geeigneter Umsetzung lediglich unter dem Störeinfluss der Temperatur arbeiten. Bedingt durch Totzeiten einer Stoffzufuhr und die notwendige Vermischung zugefügter Stoffe im Prozess, weist auch dieser Prozess Zeitkonstanten im Bereich mehrerer Minuten auf, kann also als träge angesehen werden.

Anschließend muss die Regelung des Perfusatvolumenstromes bzw. des Perfusionsdruckes erfolgen. Der Volumenstrom- bzw. Druckregler muss dann unter den Störeinflüssen der Prozesstemperatur und der Elektrolytkonzentrationen arbeiten. Die Regelung der Hämodynamik in einem Organperfusionssystem ist ein vergleichsweise schneller Prozess. Hier sind Zeitkonstanten im Bereich von ca. zehn Sekunden zu erwarten [99].

Abschließend erfolgt die Regelung der Blutgaskonzentrationen im Perfusat bzw. am

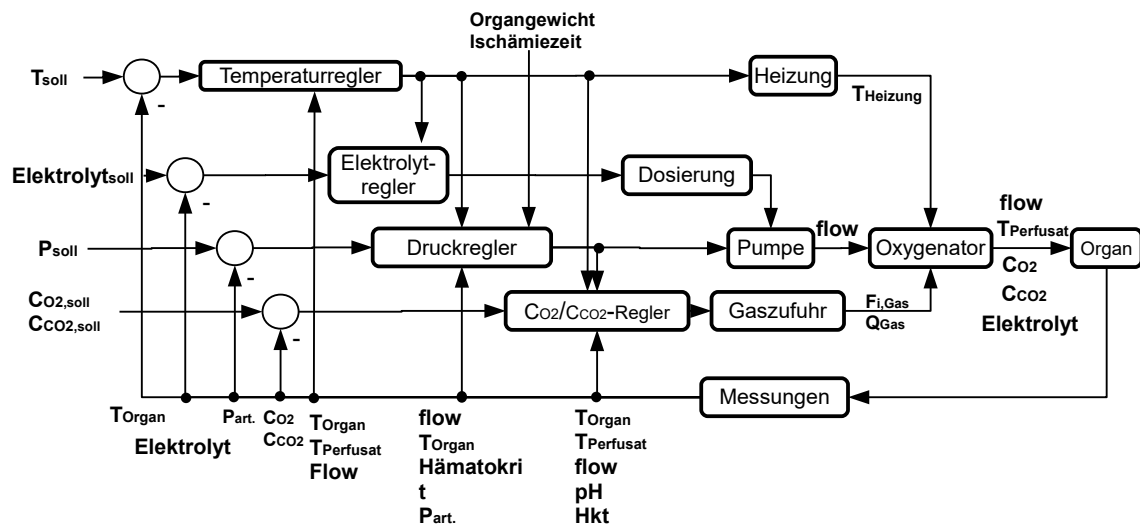


Abbildung 4.6: Allgemeine Systemstruktur zur dezentralen Mehrgrößenregelung der ex-vivo Organperfusion nach [45]

Organ. Die Blutgasregelung ist ein im Vergleich zur Druckregelung träger, im Vergleich zur Temperierung schneller Prozess. Es sind Zeitkonstanten im Bereich von wenigen Minuten zu erwarten [99]. Hier bestehen allerdings die meisten Abhängigkeiten. Die Blutgasregelung muss unter dem Störeinfluss der trägeren Temperierung, der

trägeren Elektrolytregelung und unter dem Störeinfluss der Druckregelung arbeiten. Abbildung 4.6 verdeutlicht die resultierende dezentrale Regelungsstruktur.

Auf Basis der allgemeinen und bisher organunabhängigen Herleitung der vorangegangenen Überlegungen ist auch diese verallgemeinerte Systemstruktur zur ex-vivo Organperfusion als allgemein gültig für alle Organperfusionen zu sehen. Die tatsächlichen Ausgestaltungen der einzelnen Regler sind dann abhängig vom Aufbau des Gerätesystemes zur jeweiligen Organperfusion und somit auch vom Organtyp selbst.

4.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden generische Anforderungen an einen allgemeinen Organperfusionenprozess abgeleitet. Dazu wurden Bedürfnisse aus der Physiologie und Möglichkeiten aus der Technologie diskutiert. Teilprozesse des Organperfusionenprozesses wurden inklusive Prozessgrößen identifiziert. Dabei wurden notwendige Regelgrößen und mögliche Stellgrößen definiert. Zur Entwicklung einer Regelungsstrategie des Mehrgrößenproblems wurden anschließend die gegenseitigen Verkopplungen der Prozessgrößen diskutiert. Abschließend konnte ein allgemeiner Ansatz zur Mehrgrößenregelung der ex-vivo Organperfusion abgeleitet werden.

Im nachfolgenden Kapitel soll dieser allgemeine Ansatz nun am speziellen Beispiel der ex-vivo Nierenperfusion umgesetzt und bewertet werden.

5 Spezielle Ansätze zur Perfusion der Niere

Im vorangegangenen Kapitel sind organübergreifend verallgemeinerte Ansätze und Randbedingungen zur Prozessautomatisierung der ex-vivo Organperfusion entstanden. Im Rahmen dieses Kapitels sollen davon abgeleitet nun spezielle Ansätze zur automatisierten Perfusion einer Niere entwickelt werden. Anschließend wird eine dezentrale Mehrgrößenregelung zur ex-vivo Nierenperfusion entwickelt.

Für die Entwicklung werden zunächst für alle relevanten Subsysteme Modellbildungen durchgeführt. Die Modelle werden jeweils experimentell validiert. Es folgen die Entwürfe von Regelungsalgorithmen für Einzelgrößenregelungen. Abschließend werden die entstandenen Regelungen getestet und bewertet. Dabei wird ein Fokus auf der Robustheit gegenüber gegenseitigen Störungen liegen.

5.1 Aufbau des Nierenperfusionssystems

Normotherme ex-vivo Nierenperfusion Im Rahmen der Transplantationsmedizin ist die statisch-kalte Lagerung von isolierten Nieren Stand des klinischen Alltags [35]. Seit vielen Jahren existieren Ansätze zur Etablierung von Perfusionstechniken. In den letzten Jahren intensivieren sich insbesondere im Falle der Niere die Probleme einer wachsenden Lücke zwischen Organangebot und Organbedarf sowie der Marginalisierung von Spenderorganen [34]. Insbesondere im Fall der Niere kann eine Konditionierung des Organs die Zahl nutzbarer Organe bei gleicher Zahl von verfügbaren Organen erhöhen [57]. Trotz dieses Hintergrundes gab es bisher keine adäquate Verfahrensentwicklung. Auf dieser Basis kann ein Fokus auf der Nierenperfusion in diesem Kapitel eine maximale gesellschaftlich-wissenschaftliche Relevanz erzeugen.

In Kapitel 4 sind allgemeine Ansätze zur Perfusion isolierter Organe entwickelt worden. Dabei entstand ein generalisiertes Prozessschema, welches hier aufgegriffen und auf die Niere angewendet wird.

Beschreibung des Perfusionssystems Das Prozessschema nach Abbildung 4.2 ist eine Grundlage für den Aufbau eines Gerätesystemes für die ex-vivo Nierenperfusion. Unter anderem im Rahmen dieser Arbeit entstand auf ein spezielles Gerätesystem für die normotherme Nierenperfusion (siehe Abbildung 5.1) [47].



Abbildung 5.1: Nierenperfusionssystem

Der Aufbau orientiert sich an Abbildung 4.2. Abbildung 5.2 zeigt den strukturellen Aufbau des Perfusionssystems inklusive der beteiligten Prozessgrößen nach Abschnitt 4.2.1.

Das Perfusionssystem nach Abbildung 5.2 besteht, abstrakt betrachtet, zunächst aus einem einschleifigen Perfusatkreislauf. Ausgehend von einem Reservoir wird das Perfusat mittels einer Pumpe durch einen Wärmetauscher, einen Oxygenator und anschließend durch die Niere geleitet, bevor das Perfusat erneut das Reservoir erreicht. Als Reservoir kommt ein handelsübliches Kardiotomiereservoir für den Einsatz an einer Neonatal-ECMO zum Einsatz. Derartige Reservoirs bieten, abgesehen von der Füllmenge ein geringes Primingvolumen bzw. statisches Füllvolumen. Dies kommt der Problematik zu gute, dass sich Perfusatbestandteile bei niedrigen Volumenströmen im System absetzen können. Als Pumpe kommt eine Verdrängerpumpe bzw. Peristaltikrollenpumpe zum Einsatz. Die eingesetzte Pumpe liefert einen Volumenstrombereich von $flow = 30 \dots 1000 \frac{ml}{min}$ bei einem maximalen Differenzdruck von $P_{Pumpe,max} = 3 \text{ bar} = 2250 \text{ mmHg}$. Die Leistungsgrenzen liegen weit über den für eine Niere physiologisch notwendigen Stellbereichen. Diese liegen bei einem voraussichtlichen Volumenstrombereich von $flow_{phys} = 50 \dots 600 \frac{ml}{min}$ und einem maximalen Perfusionsdruck von voraussichtlich $P_{art,phys} = 150 \text{ mmHg}$ [124]. Aufgrund des Einsatzes einer Peristaltikrollenpumpe, kann die Pumpe als Volumenstromquel-

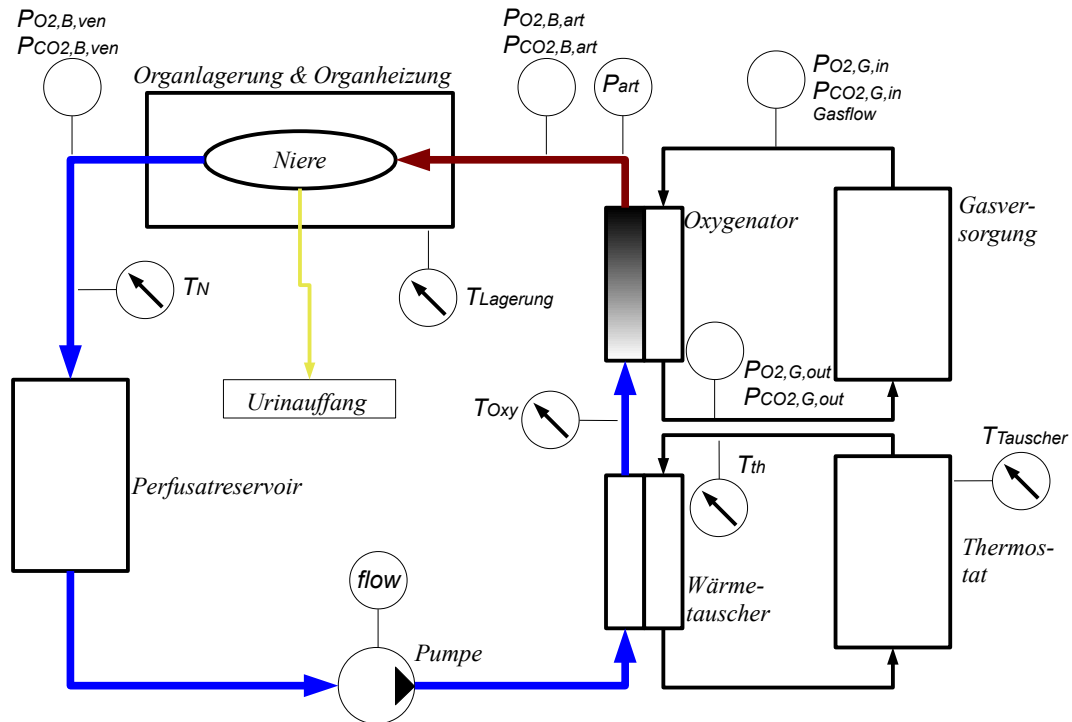


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung des neu entwickelten Nierenperfusionssystems mit enthaltenen Prozessgrößen. (Gerätekomponenten sind kursiv beschriftet, Prozessgrößen sind nicht kursiv beschriftet, P: Drücke, T: Temperaturen, flow: Volumenstrom)

le interpretiert werden. Der im System herrschende Perfusionsdruck stellt sich also in Abhängigkeit des Systemwiderstandes und des Volumenstromes ein. Die integrierte Pumpe wird mittels eines bürsten-behafteten Gleichstrommotor angetrieben. Dieser wiederum wird durch einen handelsüblichen Drehzahlregler auf Basis einer Leistungsstellung mittels Pulsweitenmodulation (PWM) und einer Drehzahlmessung mittels Ermittlung des induzierten Stromes in den PWM-Pausen angesteuert. Die Vorgabe der dem Motor zugeführten Leistung erfolgt auf Basis einer empirisch ermittelten Volumenstrom-Steuerspannungs-Kennlinie über einen integrierten Prozessrechner mit LabVIEW. Die Dynamik der Antriebseinheit wird vom Hersteller des Motorreglers mit weniger als einer Sekunde angegeben. Auf dieser Basis wird die Antriebseinheit als ideale Volumenstromquelle interpretiert [32].

Von der Pumpe wird das Perfusat durch einen Wärmetauscher geleitet, der bereits in handelsüblichen Oxygenatoren vorhanden ist. Der Wärmetauscher wird sekundär mit temperiertem Wasser bedient durch einen externen Thermostatkreislauf. In diesem Thermostatkreislauf sind Messstellen für die Temperatur eines Heizelementes $T_{Tauscher}$ und der Temperatur des Wassers vor Erreichen des Wärmetau-

schers T_{th} vorhanden. Die primäre Temperatur des Perfusates nach Durchlaufen des Wärmetauschers wird durch T_{Oxy} abgebildet. Die Wärmezufuhr im Thermostaten erfolgt mittels eines eigens entwickelten elektrischen Durchlauferhitzers. Hier wird mittels PTC-Heizelementen elektrische Energie in Wärme umgewandelt. Die Dosierung der elektrischen Energiezufuhr erfolgt mittels eines handelsüblichen steuerbaren PWM-Leistungsstellers des Typs *Pololu Simple Motor Controller 24V12*, der wiederum durch den integrierten Steuerrechner bedient wird. Auch hier wird das dynamische Verhalten als ideale Wärmequelle approximiert.

Nach dem Wärmetauscher durchläuft das Perfusat den Gasmembranbereich des Oxygenators. Hier werden Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen dem Perfusat und einem Prozessgas entlang einer mikroporösen Membran ausgetauscht. Der spezifische Gasaustausch entsteht entlang eines jeweiligen Partialdruckgefälles. Das Prozessgas ist charakterisiert durch die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid am Eingang $P_{O_2,G,in}$, $P_{CO_2,G,in}$ und $P_{O_2,G,out}$, $P_{CO_2,G,out}$ am Ausgang des Oxygenators sowie durch den Volumenstrom des Prozessgases Q_G beim Transit durch den Oxygenator. Auf die Mechanismen des Gasaustausches wird später genauer eingegangen in Abschnitt 5.4.2. An dieser Stelle existiert noch keine nutzbare Aktorik. Die Tauglichkeit verschiedener Stellstrategien wird im Rahmen späterer Inhalte dieser Arbeit im Fokus stehen (vgl. Abschnitt 5.4).

Das nun arterialisierete Perfusat wird der Niere zugeführt. Unmittelbar vor der Niere erfolgt die Messung des arteriellen Perfusionsdruckes P_{art} und arterieller Partialdrücke von Sauerstoff $P_{O_2,B,art}$ und Kohlendioxid $P_{CO_2,B,art}$ im Perfusat.

Die Niere ist gelagert in einer Kunststoffhartschale, die speziell für diesen Anwendungsfall entwickelt wurde.

Nach dem Verlassen des Organes erfolgt eine erneute Messung der Partialdrücke von Sauerstoff $P_{O_2,B,ven}$ und Kohlendioxid $P_{CO_2,B,ven}$ im Perfusat. Hierbei handelt es sich nun um venöse Messwerte, da die Niere Sauerstoff aus dem Perfusat aufgenommen und Kohlendioxid an dieses abgegeben hat. Anschließend erfolgt die Messung der Perfusatemperatur nach der Niere T_N . Unter der Annahme, dass die Wärmeverluste zwischen der Niere und der entsprechenden Messstelle klein sind, wird hier die Temperatur des Perfusates nach der Niere als Temperatur des Organes interpretiert.

In Hinblick auf die generalisierte Systemstruktur zur Mehrgrößenregelung der ex-vivo Organperfusion muss im Falle der hiesigen speziellen Anwendung ein Abstrich erfolgen. Mangels einer realistisch einsetzbaren Messmöglichkeit zur kontinuierlichen Erhebung der Perfusatkonzentrationen der Elektrolyte, muss hier auf eine Regelung der Elektrolyte verzichtet werden.

Erweiterung zum Stand der Technik Bereits in Abschnitt 3.3.2 wurde auf die Analogie der ex-vivo Organperfusion zur extrakorporalen Lebensunterstützung ein-

gegangen.

Die ex-vivo Nierenperfusion stellt in ihrer Eigenschaft nun spezielle neue Anforderungen. So sind in allen aufgezeigten Vorarbeiten für die ECLS Zentrifugalpumpen als Kreislaufantrieb eingesetzt worden. Aufgrund dieser Hardwareabweichung zur Nierenperfusion sind die Ergebnisse nicht direkt übertragbar. Weiterhin stellt die Niere in der Volumenstrom- bzw. Perfusionsdruckregelung individuell eine abweichende Regelstrecke dar.

Ebenfalls stellt die ex-vivo Nierenperfusion im Kontext der Regelung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck eine spezielle und vom ECLS abweichende Anwendung dar. Die Besonderheit hier liegt im deutlich niedrigeren Perfusatvolumenstrom. Im ECLS sind hier Zielbereiche von $flow = 2...5\text{ l/min}$ üblich [99]. Hingegen hat die Nierenperfusion hier Zielbereiche von $flow = 50...500\text{ ml/min}$.

Mit Hinblick auf eine Mehrgrößenregelung des Prozesses gab es bisher keine bekannten Betrachtungen die Prozesstemperierung zu integrieren.

Bedingt durch die aufgezeigten erheblichen Abweichungen zum Stand der Technik soll im Rahmen dieser Arbeit eine spezialisierte dezentrale Mehrgrößenregelung des oben erläuterten ex-vivo Nierenperfusionsprozesses erfolgen. Dazu werden für die Subprozesse des Temperatursystems, des hämodynamischen Systems, sowie des Blutgassystems Einzelregelungen auf Basis von Abschnitt 4.3 ggf. inklusive der zu Grunde liegenden Strategien zur Automatisierung diskutiert. Für jedes der Teilsysteme werden Anforderungen und Strategien diskutiert. Auf Basis einer jeweiligen Modellbildung ggf. inklusive Modellvalidierung erfolgen anschließend robustheitsorientiert Reglerentwürfe und Validierungen auf Basis von Simulationen. Abschließend werden die Regelungen im Einzelgrößenfall und im Mehrgrößenfall experimentell getestet und ggf. validiert. Alle Ergebnisse werden in Hinblick auf Tauglichkeit in der Anwendung diskutiert.

5.2 Regelung der Systemtemperaturen

5.2.1 Anforderungen und Strategie

Für den Entwurf von Regelungsalgorithmen zur Temperaturregelung ist es zunächst notwendig Anforderungen aufzustellen. So ergeben sich aus der Nutzung von Vollblut als Perfusat und dem Zusammenwirken mit biologischem Gewebe spezielle Anforderungen. Biologisches Gewebe darf eine maximale Temperatur nicht überschreiten. Andernfalls wird es zu einer Denaturierung von Proteinen und somit zum Absterben betroffenen Gewebes kommen. Es gilt $T_{\text{Gewebe,max}} = 42\text{ }^{\circ}\text{C}$ [140]. Gleichzeitig gilt diese Anforderung auch für Blut $T_{\text{Blut,max}} = 42\text{ }^{\circ}\text{C}$. Um hier eine Sicherheitsreserve

zu schaffen werden darunter liegende Grenzen festgelegt. Zunächst gelten somit

$$T_N \leq 40^\circ C \text{ und } T_{Oxy} \leq 40^\circ C. \quad (5.1)$$

Da im Wärmetauscher des Oxygenator das Perfusat und das Heizmedium thermisch aufeinandertreffen, gilt für die Temperatur des Thermostates die gleiche Grenze. Es gelten weiter

$$T_{th} \leq 40^\circ C \text{ und } T_{Lagerung} \leq 40^\circ C. \quad (5.2)$$

Die Temperatur der Heizung des Thermostatkreislaufes ist lediglich durch Materialbeschränkungen begrenzt. Hier gilt $T_{Tauscher,max} = 80^\circ C$.

Weitere Beschränkungen ergeben sich im Stellbereich der Heizleistung für den Thermostatkreislauf. Die zugeführte Heizleistung

$$0W \leq P_{Heiz} \leq 200W. \quad (5.3)$$

ist direkt proportional einer analogen Steuerspannung

$$0V \leq U_{ST} \leq 5V. \quad (5.4)$$

Die untere Grenze der Steuerspannung macht deutlich, dass die Temperierung nur eine Wärmezufuhr, jedoch keine Wärmeabfuhr bietet. Das System ist also nicht in der Lage aktiv zu kühlen.

Im System treten zwei Volumenströme auf. Hierbei handelt es sich um den Volumenstrom Q_{H_2O} des Thermostatkreislaufes. Dieser weist einen konstanten Wert auf. Im Gegensatz dazu weist der zweite Volumenstrom $flow$, der Perfusatvolumenstrom im Kreislauf einen sich ändernden Wert auf. Dieser Resultiert aus dem Gefäßwiderstand der perfundierten Niere. Für die Regelung der Temperatur bedeutet dies eine variante Strecke.

Die wohl zentrale Anforderung an das Temperatursystem ist, dass die Regelung eine vollständige Erwärmung des Organs innerhalb von $T_{max} = 30 \text{ min}$ bewerkstelligen muss. Diese Anforderung resultiert aus der Annahme, dass ein physiologischer Zustand erst mit Erreichen einer Normaltemperatur herrscht. Bis dahin wird der Zustand des Organs ab Beginn der Erwärmung als warme Ischämie interpretiert. Hieraus entsteht eine maximale Toleranz von 30 min [38].

In Hinblick auf die Struktur der Regelung der Nierentemperatur, stellt dieses System einen physiologisch rückgekoppelten Regelkreis dar, da das biologische System innerhalb der Regelschleife ist. Aus diesem Hintergrund entsteht in Bezug auf die Anwendbarkeit des Systems ein unausweichlicher Fokus auf der Robustheit des Teilsystems.

5.2.2 Modellbildung des Temperatursystems

Die Modellbildung des Temperatursystems basiert auf einer Dekomposition des Perfusionssystems nach Abbildung 5.2. Jedes für die Temperierung relevante Bauteil des Perfusionssystems wird als einzelnes Subsystem behandelt und modelliert. Dazu wird jedes identifizierte Subsystem auf Basis einer allgemeinen Modellgleichung für stoffdurchlässige Systeme mit instationärem Verhalten dargestellt:

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} = P_{therm} + \dot{Q} + \sum_{i=1}^k \left(\underbrace{\dot{m} \cdot h}_{=:\dot{H}_i} + \underbrace{\frac{\dot{m} \cdot v^2}{2} + \dot{m} \cdot g \cdot z}_{=:\dot{E}_i} \right)_i \\ - \sum_{j=k+1}^l \left(\underbrace{\dot{m} \cdot h}_{=:\dot{H}_j} + \underbrace{\frac{\dot{m} \cdot v^2}{2} + \dot{m} \cdot g \cdot z}_{=:\dot{E}_j} \right)_j. \end{aligned} \quad (5.5)$$

Hierin repräsentieren U die innere Energie des aktuellen Systems, P_{therm} die Summe aller übertragenen Leistungen und \dot{Q} die Summe aller Wärmeströme im System zur bzw. von der Umgebung. Die Größen \dot{H}_i und \dot{H}_j repräsentieren über die Systemöffnungen zu- bzw. abgeführten Enthalpieströme [31]. \dot{E}_i und \dot{E}_j stellen die zu- bzw. abgeführten Energieströme dar. g repräsentiert die Erdbeschleunigung, z stellt eine Höhenkomponente dar und v ist die Strömungsgeschwindigkeit des jeweiligen Konvektionsmediums. Wird mit $\frac{dm}{dt} = 0$ die Speicherfähigkeit des jeweiligen Subsystems vernachlässigt, wird ferner ein Subsystem mit lediglich einem Zustrom und Abstrom angenommen und wird angenommen, dass sich im System keine kinetische oder potenzielle Energie ändert, vereinfacht sich der allgemeine Ansatz zu

$$\frac{dU}{dt} = P_{therm} + \dot{Q} + \dot{m}_{ein} \cdot h_{ein} - \dot{m}_{aus} \cdot h_{aus}. \quad (5.6)$$

Hierin stellen h_{ein} und h_{aus} die spezifischen Enthalpien der Massenströme \dot{m}_{ein} sowie \dot{m}_{aus} dar. Weiterhin gilt $h = c_{th} \cdot T$, wobei c_{th} die thermische Kapazität des Konvektionsmediums und T die jeweilige Temperatur darstellt. Wird nun anschließend das jeweilige System als Wärmespeicher betrachtet, der keine Zustandsänderung erfährt und in dem keine Arbeit verrichtet wird, gilt

$$\frac{dU}{dt} = m_{sys} \cdot c_{sys} \cdot \frac{d\theta}{dt}. \quad (5.7)$$

Letztendlich kann Gleichung 5.6 als

$$m_{sys} \cdot c_{sys} \cdot \frac{d\theta_{aus}}{dt} = P_{therm} + \dot{Q} + \dot{m} \cdot c_{th} \cdot (\theta_{ein} - \theta_{aus}) \quad (5.8)$$

geschrieben werden. Hierin stellen m_{sys} die Masse und c_{sys} die thermische Kapazität des jeweiligen Systems dar. $\frac{d\theta_{aus}}{dt}$ ist vereinfachend die Änderung der Temperatur bzw. Ausgangstemperatur des Systems.

Für das Temperatursystem spielen nun alle Elemente des Perfusionskreislaufes und des Temperierungskreislaufes eine Rolle. Gleichung 5.8 kann auf alle diese Komponenten angewandt werden. Zur Beschreibung einer Komponente ist es nun noch nötig die allgemeine Gleichung auf den jeweiligen Fall anzuwenden. Dazu sind alle relevanten Bestandteile des Temperatursystemes identifiziert worden. Abbildung 5.3 zeigt eine schematische Darstellung der hier relevanten Komponenten inklusive der beschreibenden Größen. Vorherrschend in dieser Modellbildung ist der Wärmetransport mittels Wärmekonvektion im System. Effekte der Wärmeleitung sind nur in Umgebungsverlusten modelliert. Weitere Wärmeleitungseffekte, sowie Effekte der Wärmestrahlung wurden vernachlässigt.

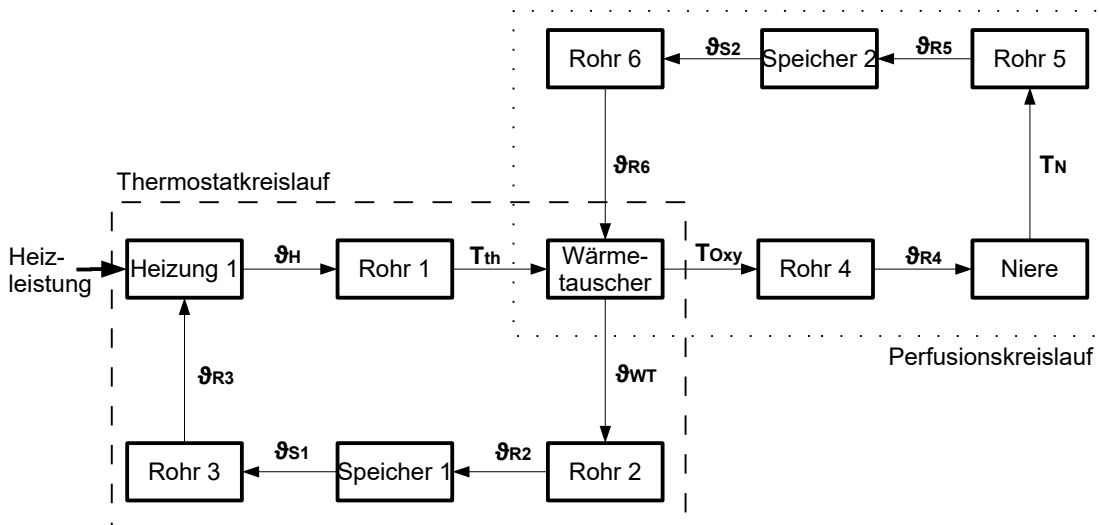


Abbildung 5.3: Schematische Darstellung der für die Modellbildung des Temperatursystems relevanten Komponenten und der dabei beteiligten Temperaturzustandsgrößen θ und T

Heizung Die Heizung stellt einen Durchlauferhitzer dar. Dieser besteht aus einem mäanderförmigen Rohr, das innerhalb eines Aluminiumblockes verläuft. Auf dem Aluminiumblock sind elektrische PTC-Kontaktheizelemente aufgebracht. Es wird eine homogene Temperaturverteilung auf Basis einer guten Wärmeisolierung angenommen. Zur Vereinfachung wird die Heizung als Rohr idealisiert, dessen gesamte Mantelfläche von elektrischen Heizelementen kontaktiert ist. Weiterhin wird angenommen, dass die Heizung keine thermische Kapazität besitzt und die gesamte Heizleistung wegen guter thermischer Isolierung an das durch das Rohr strömende

Konvektionsmedium abgegeben wird. Wenn nun zusätzlich eine turbulente Durchmischung des Mediums Wasser angenommen wird, so ergibt sich Gleichung 5.8 hier zu

$$c_{th,H_2O} \cdot \underbrace{\rho_{H_2O} \cdot V_{Rohr}}_{=:m_{sys}} \cdot \frac{d\theta_H}{dt} = P_{therm} + \dot{m} \cdot c_{th,H_2O} \cdot (\theta_{R3} - \theta_H). \quad (5.9)$$

Die elektrische Leistung wird den Heizelementen in Form einer mittels Pulsweitenmodulation (PWM) erzeugten Eingangsspannung $U_m = \frac{U_{S,heiz}}{U_{ST,max}} \cdot U_{ST}$ zugeführt. Diese wird von einem Spannungssteller erzeugt, der wiederum von einer Steuerungsspannung U_{ST} und einer maximalen effektiven Ausgangsspannung $U_{ST,max}$ bzw. der an ihn angeschlossenen Versorgungsspannung $U_{S,heiz}$ abhängig ist. Wird nun davon ausgegangen, dass die gesamte den Heizelementen zugeführte elektrische Leistung in thermische Verlustleistung umgewandelt wird, so ergibt sich für die Leistung

$$P_{therm} \approx P_{el} = \underbrace{\frac{U_{S,heiz}}{R_{PTC}} \cdot \frac{U_{S,heiz}}{U_{ST,max}}}_{=:K_{ST,1}} \cdot U_{ST} \quad \text{mit } K_{ST,1}, U_{ST} > 0. \quad (5.10)$$

Nach Umstellen ergibt sich schließlich

$$\frac{d\theta_H}{dt} = \frac{Q_{H_2O}}{V_R} (\theta_{R3} - \theta_H) + \frac{K_{ST,1} \cdot U_{ST}}{c_{th,H_2O} \cdot \rho_{H_2O} \cdot V_R}. \quad (5.11)$$

Dabei stellt Q_{H_2O} den Volumenstrom des Konvektionsmediums im Thermostatkreislauf dar.

Rohre Sowohl im Thermostatkreislauf, als auch im Perfusatkreislauf verbinden Schläuche und Rohre alle übrigen Elemente. Hier soll ein beschreibender Ansatz für alle Rohre und Schläuche abgeleitet werden. Unter Annahme einer turbulenten Durchmischung des jeweiligen Konvektionsmediums im Rohr, gilt

$$c_{th} \cdot \underbrace{\rho_{medium} \cdot V_R}_{=:m_{sys}} \cdot \frac{d\theta_R}{dt} = \dot{Q} + \dot{m} \cdot c_{th,Medium} \cdot (\theta_{R,ein} - \theta_R). \quad (5.12)$$

Die Rohre des Thermostatkreislaufes sind thermisch isoliert, während die Leitungen des Perfusionskreislaufes zu Gunsten der Sichtbarkeit unisoliert sind. Gilt nun, dass die äußere Wandtemperatur aller Rohre gleich der Umgebungstemperatur ist, so lässt sich der Wärmestrom für die Rohre des Thermostatkreislaufes als Wärmestrom durch eine zweischichtige Rohrwand

$$\dot{Q} = -\dot{Q}_{R,U} = - \frac{2 \cdot \pi \cdot l_R}{\underbrace{\frac{1}{\kappa_1} \cdot \ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right) + \frac{1}{\kappa_2} \cdot \ln\left(\frac{r_3}{r_2}\right)}_{=: \frac{1}{R_{th,R}}} \cdot (\theta_R - \theta_U) \quad (5.13)$$

und der Wärmestrom für die Rohre des Perfusionskreislaufes als Wärmestrom durch eine einschichtige Rohrwand

$$\dot{Q} = -\dot{Q}_{R,U} = - \underbrace{\frac{2 \cdot \pi \cdot l_R}{\kappa_1 \cdot \ln\left(\frac{r_2}{r_1}\right)}}_{=: \frac{1}{R_{th,R}}} \cdot (\theta_R - \theta_U). \quad (5.14)$$

darstellen [141]. Hierbei sind r_1, r_2, r_3 die Innen- und Außenradien der Rohrwände. κ_1 und κ_2 sind die jeweiligen Wärmeleitfähigkeiten der Rohrwände. $R_{th,R}$ ist allgemein der thermische Widerstand des Rohres R gegenüber der Umgebung. Setzt man nun noch die Förderrate der jeweiligen Pumpen $\dot{m} = \rho_{medium} \cdot Q_{H2O}$ der Kreisläufe und das Volumen der Rohre $V_R = \frac{\pi}{4} \cdot d_R^2 \cdot l_R$ ein, so ergibt sich für alle Rohre

$$\frac{d\theta_R}{dt} = \frac{Q_{H2O}}{V_R} (\theta_{R,ein} - \theta_R) - \frac{(\theta_R - \theta_U)}{R_{th,R} \cdot c_{th,medium} \cdot \rho_{medium} \cdot V_R}. \quad (5.15)$$

Die Gleichungen gelten unter der Annahme, dass die Rohre kurz sind, so dass die Dauer der Erwärmung wesentlich größer als die Transitzeit des Konvektionsmediums durch das jeweilige Rohr ist. In diesem Fall kann eine homogene Temperaturverteilung angenommen werden und Totzeiteffekte im System sind vernachlässigbar.

Wärmetauscher Der Wärmetauscher im Oxygenator wird vereinfachend in zwei Rohre aufgeteilt, deren Mantelflächen sich vollständig kontaktieren, sodass eine thermische Kopplung zwischen beiden Rohren besteht. Es lassen sich nun nach Gleichung 5.8 eine Bilanzgleichung für die Thermostatseite des Wärmetauschers

$$c_{th,H2O} \cdot \underbrace{\rho_{H2O} \cdot V_{WT,th}}_{=: m_{sys,th}} \cdot \frac{d\theta_{WT}}{dt} = \dot{Q}_{th} + \dot{m}_{th} \cdot c_{H2O} \cdot (T_{th} - \theta_{WT}) \quad (5.16)$$

und eine Bilanzgleichung für die Perfusionskreislaufseite des Wärmetauschers

$$c_{th,perf} \cdot \underbrace{\rho_{perf} \cdot V_{WT,perf}}_{=: m_{sys,perf}} \cdot \frac{dT_{Oxy}}{dt} = \dot{Q}_{perf} + \dot{m}_{perf} \cdot c_{perf} \cdot (\theta_{R6} - T_{Oxy}) \quad (5.17)$$

angeben. Die Wärmeströme \dot{Q}_{th} und \dot{Q}_{perf} sind gemäß

$$\dot{Q}_{perf} = -\dot{Q}_{th} = \dot{Q}_{Oxy} := \alpha_{WT} \cdot A_{WT} \cdot (\theta_{WT} - T_{Oxy}) \quad (5.18)$$

verkoppelt. Hierbei stellen A_{WT} die Fläche des Wärmetauschers und α_{WT} den Wirkungsgrad des Wärmetauschers dar. Wärmeverluste werden hier vernachlässigt und es wird von einer turbulenten Durchmischung der Konvektionsmedien ausgegangen. Die Temperaturverteilung wird als homogen angenommen.

Speicher In den Kreisläufen sind jeweils Speicher vorhanden. Im Thermostatkreislauf ist dies ein Ausgleichsbehälter zur Glättung des Volumenstromes Q_{H_2O} und im Perfusatkreislauf ist dies das enthaltene Kardiotomiereservoir. Beide Speicher können allgemein wieder als Rohr modelliert werden. Auch hier werden erneut eine turbulente Durchmischung der Konvektionsmedien und eine homogene Temperaturverteilung angenommen. Die Reservoirs sind unisoliert. Wärmeverluste lassen sich nach

$$\dot{Q} = -\dot{Q}_{S,U} = - \underbrace{\left(\frac{2 \cdot \pi \cdot h_S}{\frac{1}{\kappa_1} \ln \frac{r_2}{r_1}} + \frac{\kappa_1 \cdot A_{S,G}}{d_{S,G}} \right)}_{=: R_{th,S}(h_S)} \cdot (\theta_S - \theta_U) \quad (5.19)$$

darstellen [1]. Hierin stellen κ_1 die Wärmeleitfähigkeit, r_1, r_2 Innen- und Außenradius des Speichers, h_S dem Füllstand des Speichers und $A_{S,G}$ die Grundfläche sowie $d_{S,B}$ die Dicke der Grundfläche des Speichers dar. $R_{th,S}$ ist der thermische Widerstand des jeweiligen Speichers gegenüber der Umgebung. Zusammenfassend gilt für die Speicher

$$\frac{d\Theta_S}{dt} = \frac{Q_{H_2O}}{V_S} (\theta_{S,ein} - \theta_S) - \frac{(\theta_S - \theta_U)}{R_{th,S} \cdot c_{th,medium} \cdot \rho_{medium} \cdot V_S}. \quad (5.20)$$

Niere Im Gegensatz zu allen bisherigen Bestandteilen ist es bei der Niere nicht möglich, sie thermisch als Rohr zu modellieren. Es ist allerdings trotzdem möglich die Niere als stoffdurchlässiges System darzustellen, bei dem die Dichte ρ_{Niere} und die Wärmekapazität c_{Niere} von den Werten des Konvektionsmediums abweichen. Weiterhin wird angenommen, dass innerhalb der Niere keine stoffliche Vermischung auftritt. Es gilt

$$c_N \cdot m_N \cdot \frac{d\theta}{dt} = \dot{Q} + \dot{m}_{perf} \cdot c_{perf} \cdot (\theta_{RA} - T_N). \quad (5.21)$$

Vernachlässigt man zunächst den Beitrag einer in die Organlagerung integrierten Heizeinheit, so ergibt sich die Wärmemenge zu

$$\dot{Q} = -\dot{Q}_{N,U} = \underbrace{\alpha_N \cdot A_{N,U}}_{=: \frac{1}{R_{th,N}}} \quad (5.22)$$

Hierbei entsprechen $A_{N,U}$ der Kontaktfläche der Niere mit Umgebungsluft und α_N dem Wärmeübergangskoeffizienten. $R_{th,N}$ stellt den thermischen Widerstand zwischen Niere und der Umgebung dar.

Zusammenführung In den vorhergehenden Ausführungen sind Modellierungsansätze für alle Elemente des Temperatursystems hergeleitet worden. Lediglich die Heizeinheit in der Organlagerung ist außen vor gelassen worden. Diese soll später als einfache Erhaltungsheizung dienen, um Wärmeverluste in der Lagerung zu eliminieren. Der Einfluss dieser Heizung wird später berücksichtigt werden, indem der thermische Widerstand von der Niere zur Umgebung unendlich groß wird.

Das Gesamtmodell des Temperatursystems soll nun in Form einer Zustandsraumdarstellung

$$\dot{x}_{th} = A_{th} \cdot x_{th} + B_{th} \cdot u_{th} \quad (5.23)$$

$$y_{th} = C_{th} \cdot x_{th} + D_{th} \cdot u_{th} \quad (5.24)$$

erstellt werden. Hierin ist x_{th} der Zustandsvektor des Temperatursystems

$$x_{th} = \left(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12} \right)^T \quad (5.25)$$

$$= \left(\theta_H, T_{th}, \theta_{WT}, \theta_{R2}, \theta_{S1}, \theta_{R3}, T_{Oxy}, \theta_{R4}, T_N, \theta_{R5}, \theta_{S2}, \theta_{R6} \right)^T. \quad (5.26)$$

Der Eingangsgrößenvektor ist hier ein Skalar und beträgt

$$u_{th} = U_{ST}. \quad (5.27)$$

Da die Temperatur der Niere die Regelgröße dieses Systemes sein soll, lautet der Ausgangsvektor

$$y_{th} = T_N. \quad (5.28)$$

Im Temperatursystem gibt es keinen direkten Durchgriff vom Systemeingang auf den Systemausgang. Dementsprechend lautet $D_{th} = 0$. Im Weiteren Verlauf werden nun alle Wärmeverluste an die Umgebung als Störeinfluss auf das Temperatursystem interpretiert und hier für das Nominalmodell zunächst vernachlässigt. Das nominale Gesamtmodell ohne Störungen in Zustandsraumdarstellung zeigt sich zusammenge-

fasst wie folgt:

$$\dot{x}_{th} = \begin{pmatrix} \frac{Q_{H2O}}{V_{Heizung}} (x_6 - x_1) \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{R1}} (x_1 - x_2) \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{WT,th}} (x_2 - x_3) - \frac{\alpha_{WT} \cdot A_{WT} \cdot (x_3 - x_7)}{c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{WT,th}} \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{R2}} (x_3 - x_4) \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{S1}} (x_4 - x_5) \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{R3}} (x_5 - x_6) \\ \frac{flow}{V_{WT,perf}} (x_{12} - x_7) + \frac{\alpha_{WT} \cdot A_{WT} \cdot (x_3 - x_7)}{c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot V_{WT,perf}} \\ \frac{flow}{V_{RA}} (x_7 - x_8) \\ \frac{c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot flow}{c_N \cdot m_N} (x_8 - x_9) \\ \frac{flow}{V_{R5}} (x_9 - x_{10}) \\ \frac{flow}{V_{S2}} (x_{10} - x_{11}) \\ \frac{flow}{V_{R6}} (x_{11} - x_{12}) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{K_{ST}}{c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{R1}} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u_{th} \quad (5.29)$$

mit dem Ausgang

$$y_{th} = x_9. \quad (5.30)$$

Das gesamte Modell inklusive Umgebungsverlusten ist im Anhang dieser Arbeit unter E zu finden.

5.2.3 Validierung des Modells des Temperatursystems

Zur Validierung des zuvor identifizierten mathematischen Modelles des Temperatursystems wird hier der Ansatz genutzt, reale Messdaten mit simulierten Verläufen des Modelles zu vergleichen. Dabei soll es hier genügen, die Validierung auf Basis zweier unabhängig voneinander durchgeführter Experimente durchzuführen.

Tabelle 5.1: Kenndaten der Validierungsexperimente des Temperaturmodells

Parameter	Niere 1	Niere 2
flow in ml/min	250	250
Umgebungstemperatur in °C	20	19
Nierentemperatur zum Beginn in °C	3,5	2,4
Thermostattemperatur zum Beginn in °C	21,1	23
Heizleistung in Watt	120	60

Zur Bestimmung realer Referenztemperaturverläufe sind im Rahmen von Perfusionsversuchen an zwei isolierten Schweinenieren Referenzversuche durchgeführt worden.

Die Randbedingungen für die Durchführung von Perfusionsversuchen sind im Anhang unter F zu finden. An dieser Stelle soll darauf nicht näher eingegangen werden. Zur Auswertung der Experimente kann auf alle wichtigen gemessenen Temperaturen, sowie Messwerte des Volumenstroms bei einer Samplingzeit von $T_{sample} = 1\text{ s}$ zurückgegriffen werden. Für die Validierungsexperimente sind die zwei Nieren jeweils bei gleichem Volumenstrom perfundiert worden. Zu Beginn eines Versuches, waren die Organe hypotherm bei einer Temperatur von ca. 4°C . In beiden Experimenten sind verschiedene, doch konstante Heizleistungen im Thermostatkreislauf des Perfusionssystems genutzt worden. Die relevanten Kenndaten sind Tabelle 5.1 zu entnehmen.

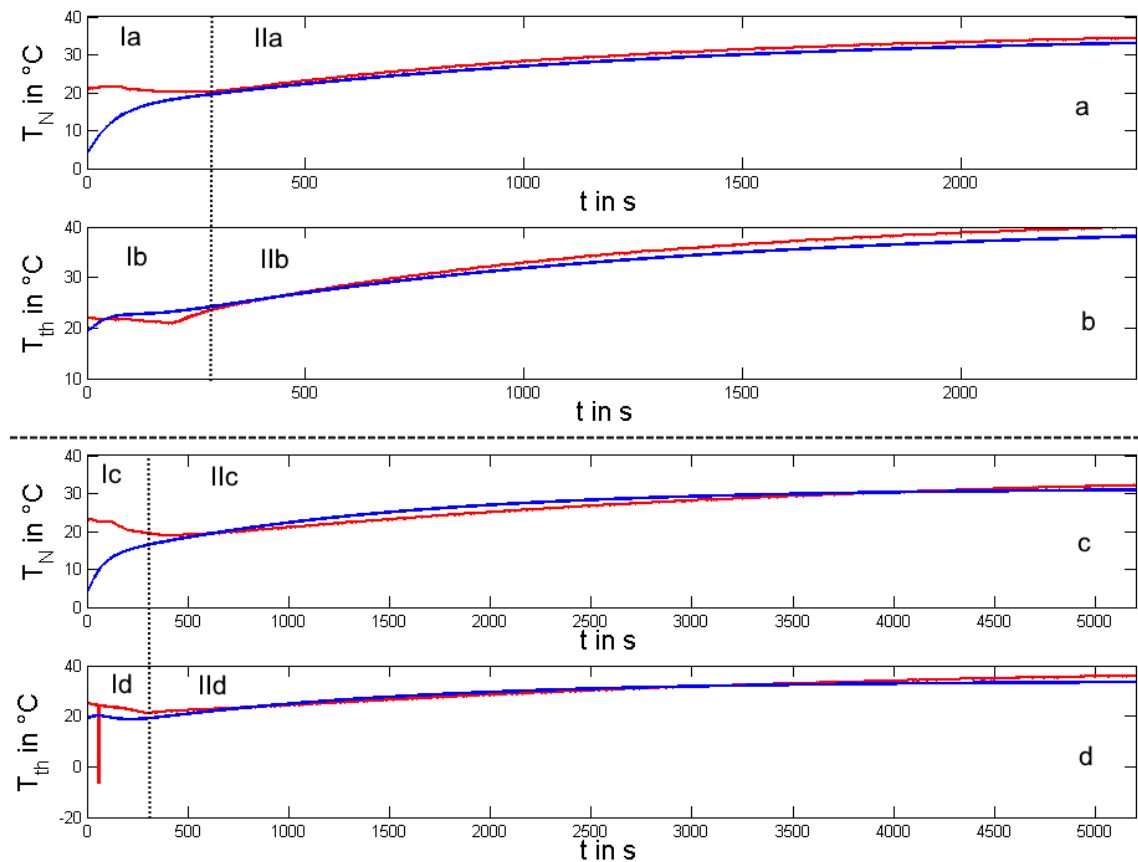


Abbildung 5.4: Verläufe der simulierten (blau) und gemessenen (rot) Nierentemperatur in (Diagramme a und c) und Thermostatterperatur (Diagramme b und d) während Systemerwärmung zur Modellvalidierung bei verschiedenen Heizleistungen (Diagramme a und b: Niere 1 in Tabelle 5.1; Diagramme c und d: Niere 2 in Tabelle 5.1)

Für die Simulation des Temperatursystemes, ist das komplette Zustandsraummodell nach Gleichung E.1 in Simulink implementiert worden. Die Simulation fand unter Nutzung eines Verfahrens mit variabler Schrittweite (ode45) bei einem maximalen

relativen Fehler von $\epsilon_{max} = 10^{-9}$ statt [92]. Die simulierten Daten sind bei einer äquivalenten Samplingzeit von $T_{sample} = 1\text{ s}$ abgetastet worden.

Für den anschließenden Vergleich der Daten wurde der *Fit* nach Gleichung 3.11 als Gütekriterium genutzt. Abbildung 5.4 zeigt die zeitlichen Verläufe der gemessenen und simulierten Temperaturen. Beim Vergleich der jeweiligen Daten zeigten sich zu Beginn der Simulationen jeweils Abweichungen, die jedoch auf Ausgleichsvorgänge in der Simulation zurückzuführen sind. Ursache hierfür sind unbekannte interne Anfangszustände. In Abbildung 5.4 sind diese Anfangsbereiche jeweils links als Abschnitte Ia, Ib, Ic, Id gekennzeichnet. Für die jeweils verbleibenden Bereiche IIa, IIb, IIc und IId konnten Fit-Werte für Niere 1 von $Fit_{IIa} = 0,9552$ und $Fit_{IIb} = 0,9751$, sowie für Niere 2 von $Fit_{IIc} = 0,9611$ und $Fit_{IId} = 0,9431$ erreicht werden. Vergleichbare Arbeiten aus dem Umfeld der Wettersystemmodellierung erreichten Fit-Werte von 0,8 bis 0,86 [42]. *Privara, et al.* erreichten bei thermischer Modellierung von Gebäuden für Temperaturregelungszwecke Fit-Werte von 0,67 bis 0,76 [121], wohingegen *Zacekova, et al.* in gleicher Anwendung Fit-Werte von 0,78 bis 0,9 als ausreichend für Regelungszwecke ansahen.

Das Modell des Temperatursystemes war somit in der Lage, beide unabhängig voneinander durchgeführten Perfusionsexperimente in ihren Temperaturverläufen hinreichend genau darzustellen. Auf dieser Basis wird das hier entwickelt mathematische Modell des Temperatursystemes als validiert betrachtet. Auch in der vorliegenden Arbeit sollen verbleibende Modellabweichungen als Prozessstörung interpretiert werden.

5.2.4 Reglerentwurf zur Temperaturregelung

Strategie Aufgrund der Möglichkeit zweier Stellorte ergeben sich viele Mögliche Strategien zur Temperaturregelung der ex-vivo Nierenperfusion. Aufgrund einer schlechten thermischen Ankopplung der Heizeinheit in der Organlagerung müsste es jedoch zu lokal zu hohen Temperaturen kommen, um eine adäquate Wärmemenge transportieren zu können. Aus diesem Grund soll für die Temperierung des Systems die Lagerungsheizung lediglich als Erhaltungsheizung bzw. Ausfallsicherheit fungieren, die dazu dient, Wärmeverluste in der Lagerung und am Organ selbst zu eliminieren. Auf diese Weise wird im Organ eine homogene Temperaturverteilung begünstigt.

Im Weiteren Verlauf wird folglich eine Temperaturregelung für die Nierentemperatur T_N auf Basis der Steuerspannung U_{ST} der Thermostatheizung entwickelt. Hierbei ist es vorteilhaft, dass in der Modellierung des Temperatursystems die Wärmeverluste an die Umgebung als Störgrößen interpretiert wurden. Das verbleibende nominale Streckenmodell liegt als lineares Zustandsraummodell vor. Dies ermöglicht die An-

wendung von Methoden zum klassischen Entwurf linearer Regler.

Aus der volumenstrombedingten Varianz der Regelungsstrecke resultiert die Notwendigkeit eines robusten Reglerentwurfes [85]. Mit steigendem Volumenstrom erhöht sich die Geschwindigkeit der Wärmeverteilung im System, so dass der Modellierungsansatz besser erfüllt wird. Daraus resultiert, dass mit kleinerem Perfusatvolumenstrom eine langsamere Verteilung zu erwarten ist. Für den Entwurf von Regelungsalgorithmen wird als Worst-Case Szenario ein Volumenstrom von $flow = 50 \frac{ml}{min}$ angesetzt. Die Bewertung der Regelung erfolgt dann bei verschiedenen Volumenströmen zur vollständigen Abdeckung.

Gleichzeitig muss ein Überschießen der Regelung vermieden werden, da das System keine aktive Abfuhr von Wärme bietet. Die Temperaturen im System können nur auf Basis von Verlusten an die Umgebung gesenkt werden.

Reglerentwurf Ein erster Entwurfsansatz für eine Regelung der Nierentemperatur ist die Nutzung eines einfachen PI-Reglers. Der I-Anteil des Reglers garantiert stationäre Genauigkeit, während der P-Anteil die Güte des Reglers verbessern kann [84]. Auf Basis der Control System Toolbox in Matlab konnte zunächst ein robuster Regler entworfen werden, der theoretisch eine Überschwingweite von ca. 4% bei einer Phasenreserve von 65° und einer Betragsreserve von 29dB aufweist. Nun rückt an dieser Stelle jedoch die Problematik der Stellgrößenbeschränkung in den Vordergrund.

Aufgrund der Beschränkung der Heizleistung ist das System real nicht in der Lage, die während des Entwurfes angenommenen Stellzeiten zu erreichen. Eine klassische Einheitsführungssprungantwort ist an dieser Stelle für den Entwurf des Reglers nicht hinreichend aussagekräftig. Vielmehr sollte der Reglerentwurf den realen Einsatz widerspiegeln. Dazu ist als Entwurfsszenario die initiale Erwärmungsphase des Perfusionskreislaufes gewählt worden. Alle Systemkomponenten haben hierbei eine Ausgangstemperatur von $T_{start} = 20^\circ C$. Die Niere besitzt eine Starttemperatur von $T_{N,start} = 4^\circ C$. Als Umgebungstemperatur wurde ein Wert von $\theta_U = 20^\circ C$ festgelegt. Auf Simulationsbasis ist nun ein PI-Regler mit entsprechender Ausgangslimitierung und Anti-Windup entworfen worden, der eine akzeptable Performance aufweist und das Organ schnell genug erwärmt. Abbildung 5.5 zeigt die Erwärmungen für verschiedene Volumenströme zur späteren Bewertung der Robustheit. Die Simulationsverläufe stützen die Aussage, dass das System mit höheren Perfusatvolumenströmen besser arbeitet. Es zeigen sich für höhere Perfusatvolumenströme geringere notwendige Werte in der Thermostat- und Perfusattemperatur. Gleichzeitig zeigt sich, dass bei niedrigem Perfusatstrom deutliches Überschwingen auftritt. Hinzu kommt die Problematik, dass die Anforderungen der Begrenzung der Perfusat- und Thermostattemperatur nicht erfüllt sind. Zur Verdeutlichung dient Abbildung 5.5. Es ist

5.2 Regelung der Systemtemperaturen

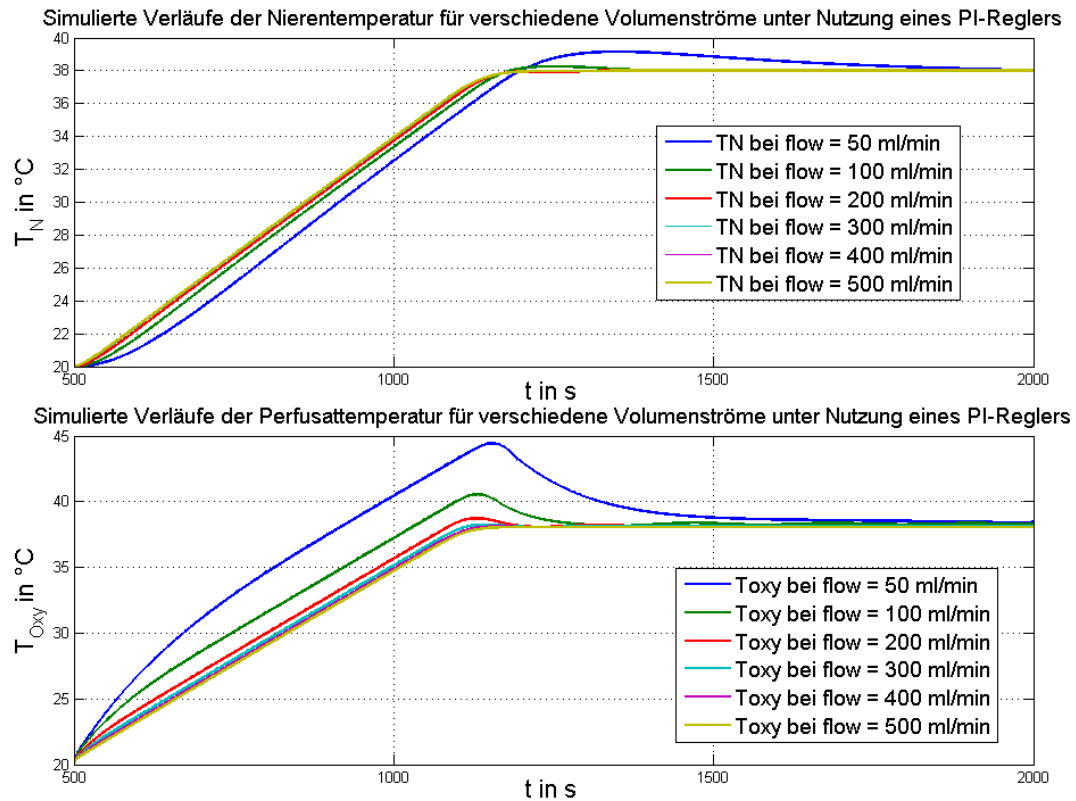


Abbildung 5.5: Verläufe der simulierten Nierentemperatur (oben) und Perfusattemperatur (unten) während initialer Systemerwärmung für verschiedene Perfusatvolumenströme bei PI-Regelung

deutlich erkennbar, dass für niedrige Volumenströme im Perfusionskreislauf inakzeptable Werte der Perfusattemperatur erreicht werden.

Zur Behandlung dieses Problems wird die Regelungsstruktur erweitert auf eine Kaskadenstruktur. Diese ist schematisch dargestellt in Abbildung 5.6.

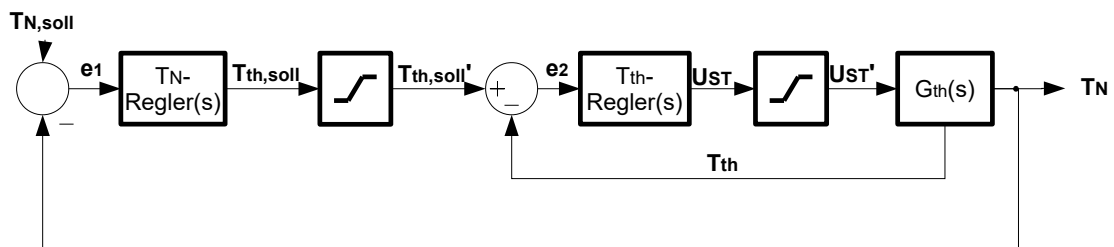


Abbildung 5.6: Schematische Darstellung der Kaskadenstruktur der Temperaturregelung

In einer inneren Regelkreiskaskade wird die Temperatur des Thermostatkreislaufes T_{th} geregelt. Hier kommt ein PI-Regler zum Einsatz, dessen Ausgangsgröße U_{ST} eine Ausgangssättigung zur Darstellung der Begrenzung der Heizeinheit aufweist. In einer

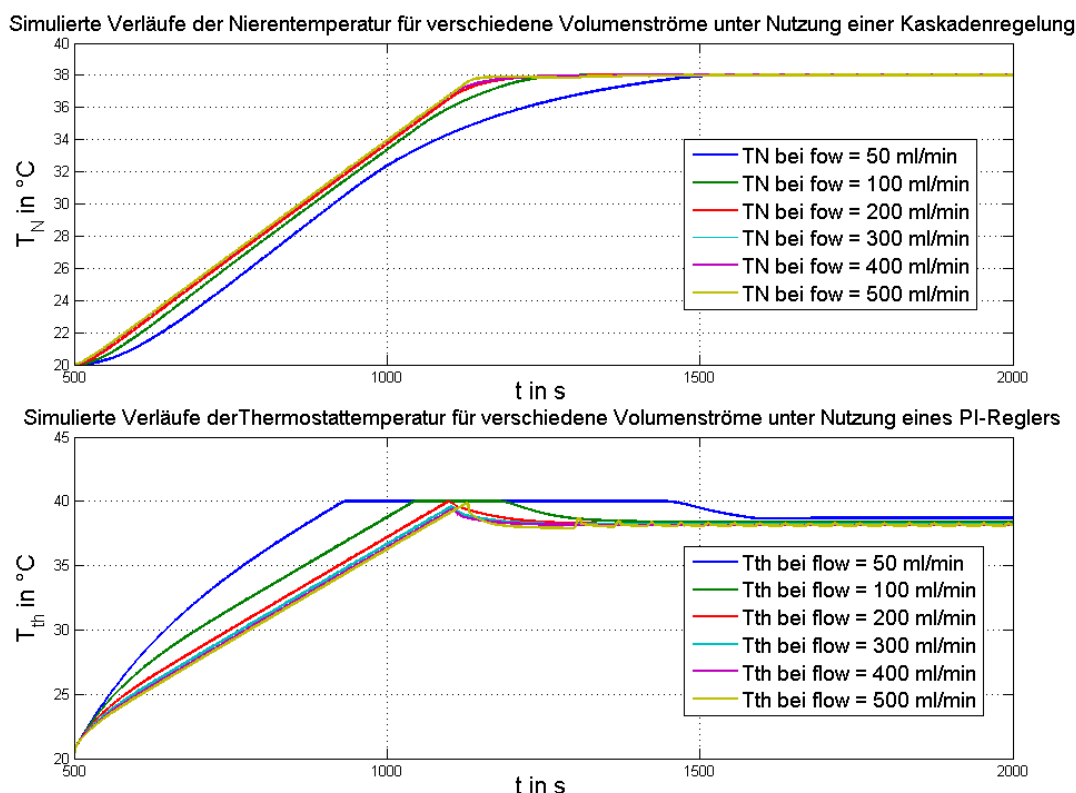


Abbildung 5.7: Verläufe der simulierten Nierentemperatur (oben) und Thermostattemperatur (unten) während initialer Systemerwärmung für verschiedene Perfusativolumenströme mit Kaskadenregelung

übergeordneten äußeren Regelkreiskaskade wird die Nierentemperatur T_N geregelt. Die Reglerausgangsgröße $T_{th,soll}$ ist hier der Sollwert für die innere Regelung. Der hier eingesetzte PI-Regler weist ebenfalls eine Sättigung auf, um die Begrenzung der Thermostattemperatur abzubilden. Beide PI-Regler sind mit einem Anti-Windup ausgestattet. In der Simulation zeigt sich, dass die Kaskadenregelung für kleinen Perfusativolumenstrom ein deutlich kleineres Überschwingen aufweist. Abbildung 5.7 zeigt die Verläufe der Nierentemperatur bei verändertem Perfusatstrom. Gleichzeitig können unzulässig hohe Temperaturen für T_{th} und T_N mittels der integrierten Stellgrößenbeschränkung vermieden werden (siehe Abbildung 5.7). Innerhalb der Simulationsumgebung hat sich der Ansatz der Kaskadenregelung weitgehend robust bewährt. Zur Implementierung in das reale Nierenperfusionssystem wird der entstandene Temperaturregelalgorithmus bei einer Samplingzeit von $T_{sample} = 0,2 \text{ s}$ diskretisiert. Dazu wird der Regelalgorithmus in Laplace-Darstellung mittels der bilinearen Transformation $s = \frac{2}{T_{sample}} \cdot \frac{z-1}{z+1}$ in den Z-Bereich transformiert. Anschließend wird der Algorithmus in Z-Darstellung in den Zeitbereich rücktransformiert. Die resultierende Differenzgleichung wird implementiert [85].

5.3 Regelung des hämodynamischen Systems

5.3.1 Anforderungen an die Druckregelung

Für den Entwurf einer Druckregelung müssen zunächst diverse Anforderungen der Anwendung betrachtet werden. Die Anforderungen entstammen aus der Anatomie und Physiologie einer Niere und des Blutes, sowie der späteren Anwendung der normothermen ex-vivo Perfusion zur Bewertung der Vitalität und Viabilität einer Niere und dem Systemaufbau. Die Druckregelung erfolgt unter Kenntnis des aktuellen mittleren arteriellen Druckes und des aktuellen Blutflusses unter Einstellung eines neuen Blutflusses. Aus der Physiologie stammen dabei zunächst Anforderungen, die den potenziellen Stellbereich eingrenzen. Um eine irreversible Schädigung von Blutzellen zu vermeiden, müssen hohe Perfusionsdrücke von mehr als $P_{art,max} = 200 \text{ mmHg}$ langfristig vermieden werden. Im Falle hoher Drücke verformen sich Erythrozyten kugelförmig, was zellintern zu einer Zerstörung des Cytoskeletts führt. Als Folge des Zerfallsprozesses gehen polymolekulare Assoziate des Hämoglobins in eine diffusible Größe über und verlassen die Zelle. Eine derart geschädigte Zelle nimmt nicht mehr am chemischen Atemgastransport teil [79]. Eine genauere Eingrenzung des Stellbereiches resultiert aus der möglichen Anwendung eines Systemes für die normotherme Nierenperfusion zur Funktionsbewertung. Jüngere Erkenntnisse induzieren, dass die Fähigkeit einer Niere zur Autoregulation ein Indiz auf die Organqualität ist [68]. Zur Evaluierung der Autoregulationstätigkeit einer Niere, muss die Breite des Druckbereiches bekannt sein. Typischerweise liegt der Autoregulationsbereich einer humanen Niere bei [67]:

$$80 \text{ mmHg} \leq P_{art} \leq 180 \text{ mmHg}. \quad (5.31)$$

Es zeigte sich in ersten Experimenten, dass der Bereich im Falle isolierter Schweinenieren mit

$$60 \text{ mmHg} \leq P_{art} \leq 150 \text{ mmHg} \quad (5.32)$$

deutlich darunter liegt [45]. Innerhalb dieses Druckbereiches Aufgrund der Fördergenauigkeit der im Perfusionssystem vorhandenen Peristaltikrollenpumpe von etwa 5%, wird eine ähnliche Regelgenauigkeit von angestrebt.

5.3.2 Modellbildung des hämodynamischen Systems

Die Modellbildung des hydraulischen Subsystemes zum Nierenperfusionssystem erfolgt ansatzlich ähnlich dem Temperatursystem. Auch hier werden alle relevanten

Teile des Systems durch Dekomposition identifiziert. Die am hydraulischen Kreislauf beteiligten Komponenten sind in Abbildung 5.8 schematisch dargestellt.

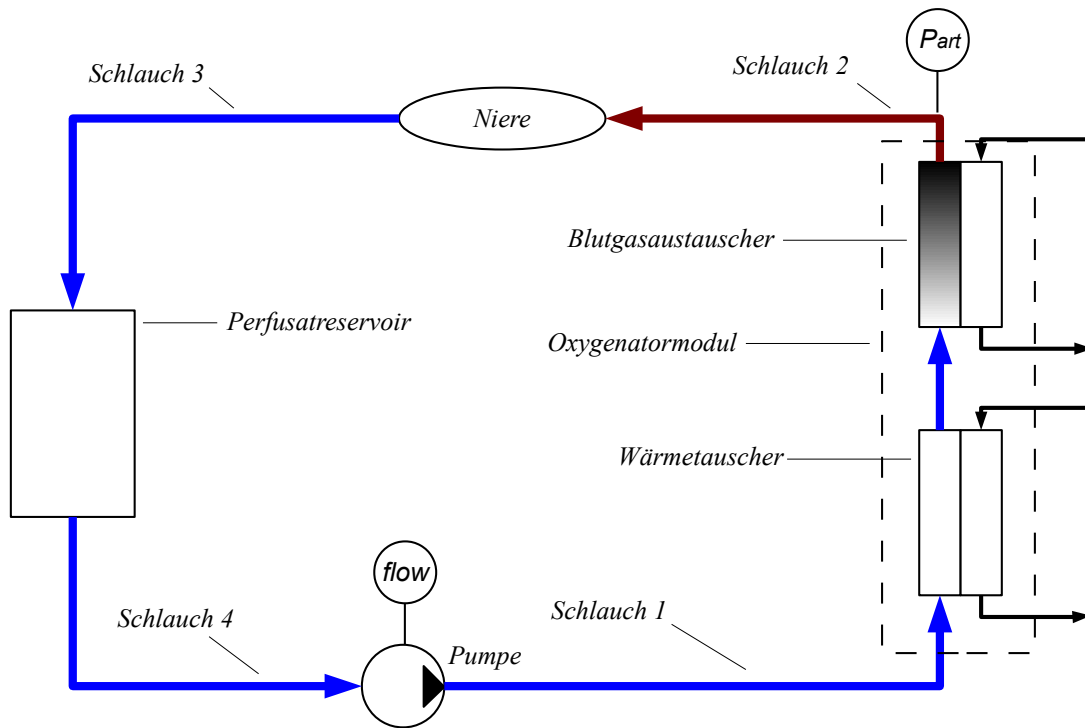


Abbildung 5.8: Schematische Darstellung der relevanten Komponenten des hydraulischen Subsystemes im ex-vivo Nierenperfusionssystem (Gerätekomponenten sind kursiv beschriftet, Prozessgrößen sind nicht kursiv beschriftet, P: Drücke, flow: Volumenstrom)

Für die Modellierung dieses hydraulischen Systemes wird ein generischer Ansatz verwendet, der auf einer Analogie von Leistungs- und Energiegrößen der Elektrotechnik und der Hydraulik basiert [63].

Die meisten physikalischen Modellierungsparadigmen basieren auf allgemeingültigen Energieerhaltungssätzen. Im Rahmen dessen existieren domänenunabhängige generalisierte Größen, die den Energietransport zwischen Teilsystemen beschreiben. Das resultierende generische theoretische Gebilde wird an vereinzelt Stellen innerhalb ausgewählter physikalischer Domänen durch sogenannte konstitutive Gleichungen zu einem vollständigen Rechenapparat ergänzt. Zwischen den expliziten Ausprägungen der generalisierten Größen innerhalb verschiedener physikalischer Domänen existieren Analogien. Tabelle 5.2 zeigt die Analogien ausgewählter, hier relevanter Domänen auf. Auf dieser Basis ist es hier möglich, das hydraulische Subsystem des Nierenperfusionssystems mittels Methoden der Elektrotechnik mathematisch zu modellieren. Als weitere Grundidee gilt der Ansatz, jedes relevante Element des Perfusionskreislaufes als Übertragungsleitung zu interpretieren. In der Elektrotechnik gibt es ver-

Tabelle 5.2: Darstellung der Analogien generalisierter Größen der Domänen Hydraulik und Elektrotechnik (nach [63])

Systemtyp	elektrisch	hydraulisch
General. Koordinate (Auslenkung)	Ladung $[C = As]$ q	Volumen $[m^3]$ V
General. Geschwindigkeit (Flussgröße)	Strom $[A = C(s)]$ $\dot{q} = i$	Volumenstrom $[m^3/s]$ Q
General. Impuls	Flussverkettung $[Vs]$ $\Psi = L \cdot \dot{q}$	Druckimpuls $[Ns/m^2]$ $p_p = I_h \cdot Q \cdot P$
General. pot. Kraft (Potenzialgröße)	Spannung $[V]$ $u = \frac{1}{C} \cdot q$	Druck $[N/m^2]$ $P = \frac{1}{C_h} \cdot V$
General. allg. Kraft (Anregung)	Spannungsquelle $[V]$ u	Druck $[N/m^2]$ P
Kinetische Koenergie	$\frac{1}{2} \cdot L \cdot \dot{q}^2$	$\frac{1}{2} \cdot I_h \cdot Q^2$
Potenzielle Energie	$\frac{1}{2C} \cdot q^2$	$\frac{1}{2C_h} \cdot V^2$

schiedene Repräsentationsformen für Übertragungsleitungen. Ein weit verbreiteter Ansatz in der Medizintechnik ist der dreielementige RLC-Vierpol (siehe Abbildung 5.9) [116, 49].

Die Peristaltikrollenpumpe des Perfusionskreislaufes wird in Analogie als ideale Stromquelle modelliert. Das Perfusatreservoir stellt einen Massenbezugspunkt dar. Gesamt zeigt sich das System wie in Abbildung 5.10.

In bisherigen Literaturstellen wird eine Niere meist als einfacher Strömungswiderstand dargestellt. Diese Darstellung ist hier nicht ausreichend. Auf dieser Basis wurden im Weiteren entsprechende Parameteridentifikationen zur Modellbildung durchgeführt.

In eigenen Untersuchungen zur Bestimmung der Netzwerkelemente konnte ein hydraulischer Kapazitätsbelag von $C_{Schlauch, Belag} = 5,67 \cdot 10^{-3} \frac{ml}{mmHg \cdot m}$ festgestellt werden. Gleichzeitig zeigte sich der Strömungswiderstand der Schlauchleitungen im Vergleich zu den Nierenparametern (siehe Tabelle 5.3) als viel kleiner (Bestimmung siehe Abschnitt C). Weiterhin ist es üblich, einen Oxygenator als reinen resistiven Strömungswiderstand zu modellieren [99]. Vereinfacht man das Netzwerk nun durch

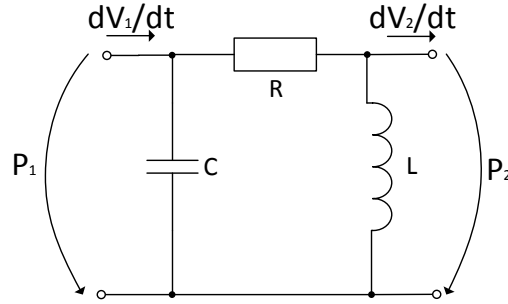


Abbildung 5.9: Dreielementiger elektrischer Vierpol zur Darstellung einer allgemeinen Übertragungsleitung mit eingetragenen analogen Größen der Hydraulik

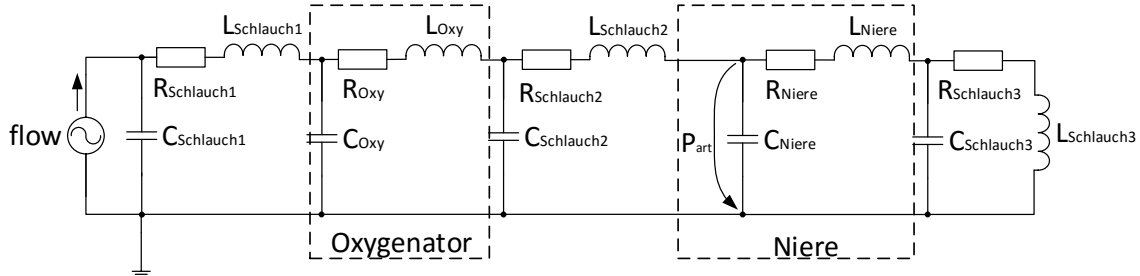


Abbildung 5.10: Gesamte elektrische Analogie des Perfusionskreislaufes mit relevanten Prozessgrößen

Vernachlässigung der Schlauchleitungen und der dynamischen Elemente des Oxygenatormoduls, so zeigt sich der Sachverhalt nach Abbildung 5.11.

Das vereinfachte elektrische Netzwerk kann auch in Form eines Zustandsraummodells dargestellt werden. Dazu werden zunächst die Hilfsgrößen $flow_C$ und $flow_N$ eingeführt. Nach dem ersten Kirchhoff'schen Gesetz zeigt sich

$$flow = flow_C + flow_N. \quad (5.33)$$

Weiterhin gilt:

$$flow_C = C_{Niere} \cdot \dot{P}_{art}. \quad (5.34)$$

Nach Umstellen folgt:

$$\dot{P}_{art} = \frac{1}{C_{Niere}} \cdot flow_N - \frac{1}{C_{Niere}} \cdot flow. \quad (5.35)$$

Nach dem zweiten Kirchhoff'schen Gesetz folgt für Abbildung 5.11:

$$P_{art} = R_{Niere} \cdot flow_N + L_{Niere} \cdot \dot{flow}_N. \quad (5.36)$$

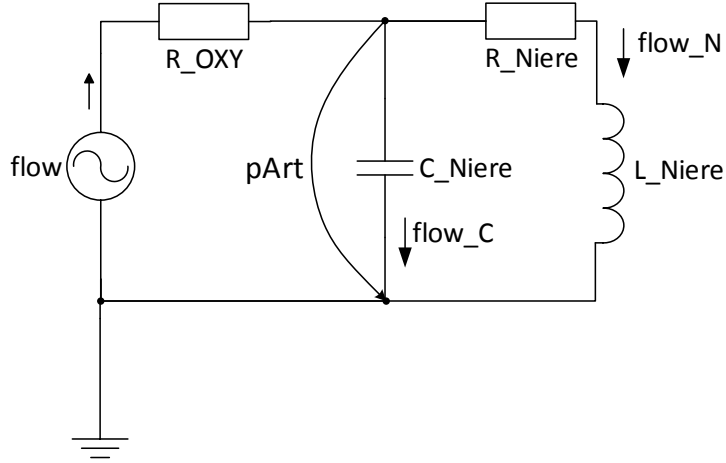


Abbildung 5.11: Vereinfachte elektrische Analogie des Perfusionskreislaufes mit relevanten Prozessgrößen

Nach weiterem Umstellen folgt hier:

$$flow_N = \frac{1}{L_{Niere}} \cdot P_{art} - \frac{R_{Niere}}{L_{Niere}}. \quad (5.37)$$

Der Signaleingang des hydraulischen Subsystemes ist der Pumpenvolumenstrom $u_{hydr} = flow$. Als Systemausgang dient der arterielle Perfusionsdruck $y_{hydr} = P_{art}$. Gleichungen 5.35 und 5.37 lassen sich nun als Zustandsgleichungen in der Form

$$\begin{pmatrix} \dot{P}_{art} \\ flow_N \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{-1}{C_{Niere}} \\ \frac{1}{L_{Niere}} & \frac{-R_{Niere}}{L_{Niere}} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} P_{art} \\ flow_N \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{1}{C_{Niere}} \\ 0 \end{pmatrix} \cdot flow \quad (5.38)$$

darstellen. Hinzu kommt der Systemausgang

$$P_{art} = (1 \ 0) \cdot \begin{pmatrix} P_{art} \\ flow_N \end{pmatrix} + 0 \cdot flow. \quad (5.39)$$

Der Zustandsvektor des hydraulischen Subsystemes lautet $x_{hydr} = (P_{art} \ flow_n)^T$.

5.3.3 Validierung des Modells des hämodynamischen Systems

Das zuvor identifizierte mathematische Modell des hämodynamischen Systems stellt bisher eine Modellstruktur dar. Die Modellparameter fehlen bisher. Im Folgenden werden nun einerseits die Modellstruktur validiert und Modellparameter identifiziert.

Dazu werden Vergleiche von Simulationen mittels des zuvor identifizierten Modelles

mit Messdaten einer ersten Versuchsserie von realen Perfusionen isolierter Schweinen genutzt.

Durchführung der Perfusionsexperimente Die Gewinnung und Vorbereitung der Organe entspricht der Vorgehensweise aus Abschnitt 5.2.3. Nach Anschluss eines Organes an das Nierenperfusionssystem erfolgte zunächst eine Anlaufphase des Systems (siehe Abbildung 5.12, unten). Während dieser Phase erwärmt sich das Organ mittels der Temperaturregelung aus Abschnitt 5.2 auf physiologische Temperaturen. Gleichzeitig erfolgt die Fortsetzung der metabolischen Versorgung, das Organ wird oxygeniert, dekarboxyliert und mit Nährstoffen versorgt.

Die Anlaufphase gilt als beendet, wenn die Zeitverläufe von Perfusionsimpedanz $Z_N = \frac{P_{art}}{flow}$, $flow$ und arteriellem Druck P_{art} weitgehend konstant bleiben (siehe Abbildung 5.12, unten). Die Prozesswerte gelten als konstant, wenn die Varianz der Messwerte letzten 100 Sekunden von Perfusionsdruck und Fluss jeweils einen individuellen Schwellwert unterschreitet. Gleichzeitig musste die Nierentemperatur den eingestellten Temperatursollwert auf $\Delta T = 1 K$ erreichen.

In das Perfusionssystem ist in Vorarbeiten dieser Arbeit zu Versuchszwecken für die Regelung des arteriellen Druckes ein einfacher adaptiver I-ähnlicher Regler zur Stellung der Pumpendrehzahl RPM implementiert worden:

$$RPM(k) = RPM(k-1) + 0,05 \cdot \frac{1}{Z_N} \cdot (P_{art,soll}(k-1)P_{art,ist}(k-1)). \quad (5.40)$$

Auf diesem Weg ist es möglich, trotz der Volumenstromquelle als Systemantrieb, den arteriellen Perfusionsdruck auf einem Sollwert zu halten. Dieser druckgeregelte Modus entspricht einer weitgehend physiologischen Situation. Im Organismus erhält eine Niere als Umgebungsbedingung den systemischen Blutdruck. Auf Basis ihrer autoregulierenden Verhaltensweise stellt die Niere dann durch Veränderung ihrer Perfusionsimpedanz den Volumenstrom durch sie [66].

Unter diesen Bedingungen sind während einer stabilen Perfusionsphase Drucksollwertsprünge unterschiedlich hoher Amplituden durchgeführt worden. Eine ausführliche Experimentaldarstellung ist in Abschnitt F zu finden. Messwerte aller Systemgrößen sind bei einer mittleren Samplingzeit von ca. 3 Sekunden abgetastet und gespeichert worden. Abbildung 5.12 zeigt exemplarisch die Verläufe der hydraulischen Prozessgrößen Perfusatvolumenstrom und Perfusionsdruck.

Vergleichssimulation Parallel zu den Perfusionsversuchen ist der geschlossene experimentelle Druckregelkreis mitsamt des hydraulischen Subsystems als Zustandsraummodell in Simulink implementiert worden. Die identischen Sollwertverläufe

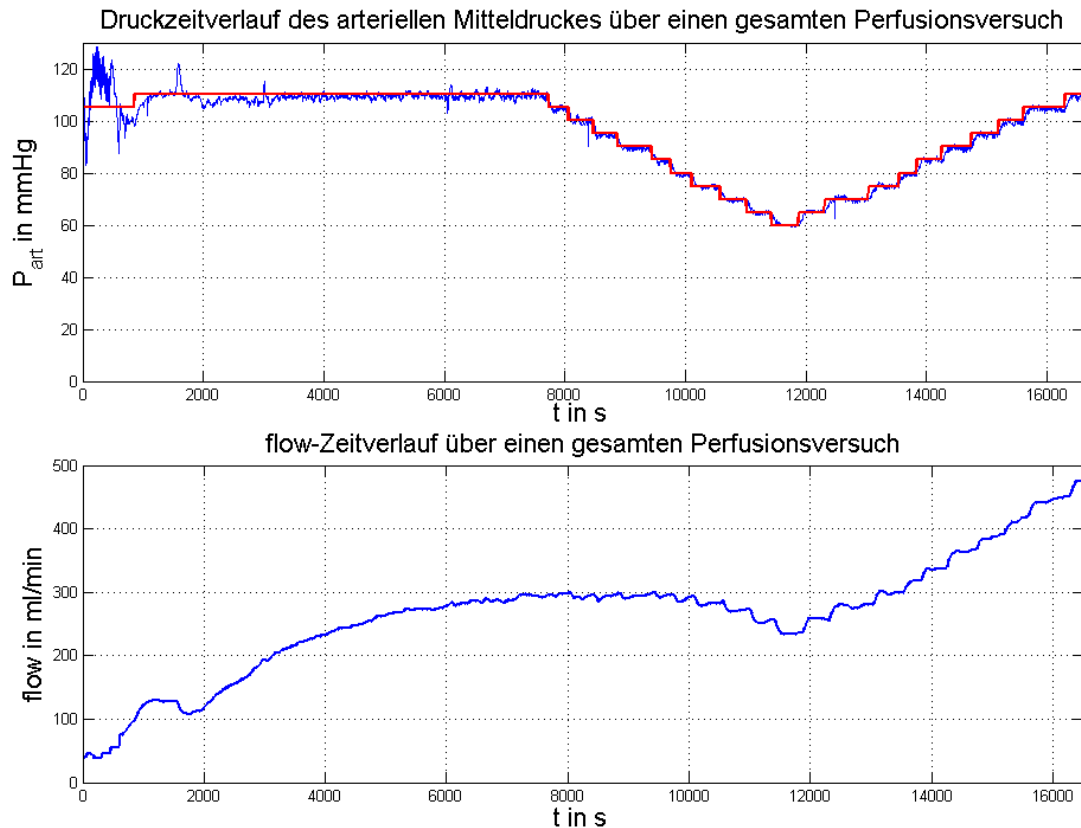


Abbildung 5.12: Zeitverläufe der hydraulischen Prozessgrößen während eines Perfusionsversuches zur Modellvalidierung. rot(oben): Drucksollwert, blau(oben): Druckmesswert, unten: Volumenstrom

der Perfusionsexperimente wurden auf die Simulation angewendet. Die resultierenden Zeitverläufe der Sprungantworten der simulierten und real aufgenommenen hydraulischen Prozessgrößen wurden verglichen. Dieses Vorgehen entspricht im weitesten eine offline-Prozessidentifikation im geschlossenen Regelkreis [63]. Als Gütekriterium galt erneut der *Fit* nach Gleichung 3.11. Ein *Fit* für die Verläufe von P_{art} und $flow$ von jeweils $Fit \geq 0,95$ galt als hinreichend. Der Schwellwert ist hier willkürlich gewählt, doch an die erreichte Modellgüte des Temperatursystems angelehnt. Während der Durchführung der Vergleichssimulationen wurde ein zeitvarianter Charakter des hydraulischen Systems eines Nierenperfusionsprozesses deutlich. Die Prozessparameter des hier hergeleiteten Modelles unterliegen zeitlichen, prozessbedingten Änderungen. Zur Identifikation der Netzwerkparameter, sind die Nierenparameter R_{Niere} , C_{Niere} und L_{Niere} für jeden durchgeführten Drucksollwertsprung manuell und iterativ angenähert worden, um einen möglichst maximalen *Fit* in Perfusionsdruck und Volumenstrom zu erreichen. Dabei wurde folgendes Vorgehen angewandt:

- Identifikation der stationären Endwerte von Perfusionsdruck und Fluss nach

jedem Sprung,

- Berechnung der Resistance $R_{Niere} = \frac{P_{art,stat}}{flow_{stat}}$,
- Anpassen der Compliance C_{Niere} , um einen hinreichenden Anstieg nachzubilden,
- Anpassen der Inertance L_{Niere} , um ein hinreichendes Nachschwingverhalten nachzubilden.

Exemplarisch sind in Abbildung 5.13 Ausschnitte von Sprungantworten dargestellt.

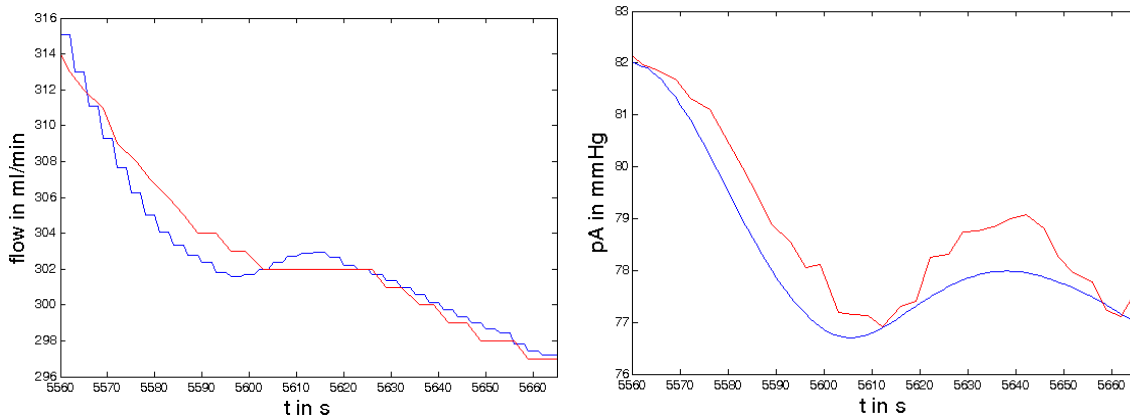


Abbildung 5.13: Exemplarischer Vergleich von Messdaten (rot) und Simulationsdaten (blau) zur Parameteridentifikation der Nierenparameter (links: Volumenstromverlauf; rechts: Verlauf des arteriellen Perfusionsdruckes) [48]

Insgesamt konnten 107 Drucksollwertsprünge von acht Nierenperfusionen ausgewertet werden. Für alle war es möglich, einen hinreichenden Satz an Nierenparametern zu identifizieren, ohne die Bedingung $Fit \geq 0,95$ für den Volumenstrom und den arteriellen Mitteldruck zu verletzen. Als Resultat der Parameteridentifikation entstand für jeden Perfusionsversuch an dieser Stelle eine Folge von Nierenparametersätzen. Innerhalb der einzelnen Folgen ist ein zeitvariantes Verhalten der einzelnen Nierenparameter R_{Niere} , C_{Niere} und L_{Niere} zu beobachten. Diese zeitliche Varianz der Parameter erklärt sich durch die Autoregulationstätigkeit der Nieren und durch eine starke funktionelle Verkopplung der Parameter mit den Prozessgrößen der Nierenperfusion [67], [78]. Die Autoregulation der Niere bewirkt auf Basis von mehreren ineinandergreifenden Effekten, dass der Volumenstrom durch die Niere bei schwankendem Perfusionsdruck nahezu konstant gehalten wird. Dabei wirken hauptsächlich der sogenannte Bayliss-Effekt und das tubulo-glomeruläre Feedback [67]. Der Bayliss-Effekt beschreibt eine muskuläre Kontraktion in Gefäßwänden zur Änderung des

Strömungswiderstandes des jeweiligen Gefäßes und somit zur Regulierung des Volumenstromes in Abhängigkeit von barosensitiven Zellen in der jeweiligen Gefäßwand. Der Bayliss-Effekt reagiert auf lokale Druckänderungen. Ein zweiter Effekt ist das tubulo-glomeruläre Feedback. Hier sind die Gefäßwandkontraktionen in afferenten und efferenten Arteriolen einer Niere in Beziehung zur Natriumkonzentration in speziellen Tubulusabschnitten gesetzt [66]. Dieser Effekt wiederum reguliert die Menge des filtrierten Primärharnes in der Niere. Die Anteile der verschiedenen Regulationseffekte an der zeitlichen Varianz der Nierenparameter während ex-vivo Perfusion sind bisher noch unbekannt. In den meisten hier beobachteten Fällen jedoch geht eine Erniedrigung des Perfusionsdruckes einher mit einer Erniedrigung der Compliance C_{Niere} und einer Erhöhung des Widerstandes R_{Niere} .

Es zeigt sich bei einigen aufeinanderfolgenden Drucksprüngen, dass ein Parametersatz genügt, um hinreichend korrekte Zeitverläufe zu erzeugen.

Das identifizierte Modell aus Abschnitt 5.3.2 ist in der Lage, real aufgenommene Zeitverläufe der hydraulischen Prozessgrößen während einer ex-vivo Nierenperfusion hinreichend genau abzubilden. Der genaue Wert der Nierenparameter ist dabei allerdings wegen des Grundcharakters des Perfusionsprozesses nur als Bereich bekannt, der während dieser Untersuchungen identifiziert werden konnte. Daher werden an dieser Stelle Parameterbereiche angegeben (siehe Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3: Identifizierte Wertebereiche der Nierenparameter während ex-vivo Nierenperfusion

Element	Wertebereich
R_{Niere}	0,425...0,5 <i>mmHg/ml/min</i>
C_{Niere}	0,12...0,67 <i>ml/mmHg</i>
L_{Niere}	0,02...0,15 <i>(mmHg·s)/(ml/min)</i>

Zu beachten ist, dass die hier dargestellten Wertebereiche den Perfusionsprozess nach der Anlaufphase repräsentieren. Die Ermittlung der tatsächlichen Werte der Nierenparameter kann zur Laufzeit des Prozesses geschehen. Identifizierte Verläufe der Nierenparameter können dann der Bewertung des Organes dienen. Das hier identifizierte Modell des hydraulischen Systemes der Nierenperfusion ist in Hinblick auf den Entwurf von Algorithmen zur Regelung des arteriellen Mitteldruckes validiert. Der Umgang mit dem zeitlich varianten Charakter des Prozesses obliegt nunmehr dem robusten Entwurf der Regelungsalgorithmen.

5.3.4 Reglerentwurf zur Druckregelung

Strategien Die Regelung des arteriellen Perfusionsdruckes beinhaltet das Organ als funktionelle Einheit innerhalb der Regelstrecke. Vor diesem Hintergrund handelt es sich hier um ein physiologisch rückgekoppeltes System.

Im Zuge der obigen Identifikation und Validierung des Streckenmodells für die Regelung des arteriellen Mitteldruckes ist der hoch variante Charakter des hydraulischen Subprozesses im Rahmen der ex-vivo Nierenperfusion deutlich aufgezeigt worden. Es konnten Bereiche gezeigt werden, in denen die hydraulischen Prozessparameter einer Niere schwanken (siehe Tabelle 5.3). Um eine möglichst hohe Sicherheit des automatisierten Perfusionsprozesses zu erreichen, wird an dieser Stelle ein Sicherheitsbereich für den Entwurf späterer Druckregler festgelegt (siehe Tabelle 5.4).

Tabelle 5.4: Festgelegter Sicherheitsbereich der Nierenparameter zum Entwurf von Druckregelungen

Element	Wertebereich
R_{Niere}	0, 125...18.75 mmHg/ml/min
C_{Niere}	0, 1...6, 7 m ³ /mmHg
L_{Niere}	0, 02...1, 25 (mmHg·s)/(ml/min)

Die teils starken Abweichungen gegenüber bisherigen Wertebereichen in Tabelle 5.3 resultieren aus dem Verhalten des Prozesses, insbesondere in der Anlaufphase einer Nierenperfusion. Hier zeigen sich, bedingt durch die starke Temperatur- und pH-Wert-Sensitivität des Perfusionsprozesses, besondere Auswirkungen auf die Prozessparameter [78]. Bedingt durch die starken Prozessschwankungen muss die Strategie zur Perfusionsdruckregelung auf Prozesssicherheit bzw. Robustheit gegenüber Prozessschwankungen ausgelegt sein. Instabilität der Druckregelung könnte zum Verlust eines perfundierten Organes führen.

Gleichzeitig spielt die Geschwindigkeit der Regelung eine in Grenzen untergeordnete Rolle. Im physiologischen Fall stellt die kurzfristige Blutdruckregulation auf Basis des Barorezeptorreflexes den schnellsten Stellmechanismus im Organismus dar [89]. An dieser Stelle sind Einregelzeiten von $T_{Einregel} \approx 30s$ zu nennen [11]. Eine Blutdruckregelung soll an dieser Stelle eine zumindest ähnliche Performance erreichen. Überschwingen des arteriellen Mitteldruckes soll vermieden werden, um unerwünschte physiologische Effekte der renalen Autoregulation auszuschließen.

Impedanzadaptive I-Regelung Ein erster Ansatz zur Regelung des arteriellen Mitteldruckes während ex-vivo Nierenperfusion entstand im Vorfeld dieser Arbeit [157]. Auf Basis der Darstellung der Niere als variablem Strömungswiderstand,

entstand ein nichtlineares zeitdiskretes Regelgesetz:

$$RPM(k) = RPM(k-1) + 0,05 \cdot \frac{1}{Z_N} \cdot (P_{art,soll} - P_{art,ist}). \quad (5.41)$$

Hierbei stellt $e(k-1) = (P_{art,soll} - P_{art,ist})$ die Regelabweichung des zuletzt vergangenen Zyklusdurchlaufes dar, während $RPM(k-1)$ die letzte Stellgröße, $K_1 = 0,05$ einen Einstell-Faktor und $Z_N(k) = \frac{P_{art,ist}(k-1)}{flow(k-1)}$ den Impedanzbetrag der Niere darstellt. Für die Betrachtung zeitdiskreter Systeme gibt es gängige Methoden. Diese basieren auf der *Z-Transformation*:

$$F(z) = \sum_{k=0}^{\infty} f(k) \cdot z^{-k}. \quad (5.42)$$

Nähere Informationen zum theoretischen Hintergrund sind empfohlen in [85]. Wendet man die *Z-Transformation* nun auf Stellgesetz 5.41 an, so ergibt sich:

$$K_1 \cdot \frac{1}{Z_N} \cdot E(z) \cdot z^{-1} + RPM(z) \cdot z^{-1} = RPM(z). \quad (5.43)$$

Nach Umstellen in die Form einer Übertragungsfunktion von der Regelabweichung $E(z)$ zur Stellgröße $RPM(z)$, folgt:

$$\frac{RPM(z)}{E(z)} = G_E^{RPM}(z) = \frac{K_1 \cdot Z_N^{-1}}{z-1}. \quad (5.44)$$

Diese Reglerstruktur entspricht theoretisch einem I-Regler mit Vorwärts-Integration.

H_∞-Synthese In der modernen Regelungstheorie ist die Nutzung von Methoden einer automatisierten Reglersynthese unter Minimierung einer H_∞-Norm als Gütemaß Stand der Technik. Dabei sind hier die H_∞-Synthese und die sogenannte μ -Synthese zu unterscheiden. Im Zuge dieser Arbeit werden beide Ansätze für die robuste Regelung des arteriellen Perfusionsdruckes in Betracht gezogen. Beide Methoden sind real nur als numerisch iterative Näherung unter Nutzung der *Robust Control Toolbox* von Matlab umsetzbar.

Dabei ist ein gemeinsamer Modellausgangspunkt nutzbar. Dieser umfasst die Darstellung des vorliegenden Regelungsproblems in einer ähnlichen Form zu Abbildung 3.8. In klassischer Regelkreisdarstellung zeigt sich das Problem nach Abbildung 5.14. Auf Basis der vorangegangenen Modellbildung liegt hier nun ein Prozessmodell mit strukturierter Unbestimmtheit vor. Dies bedeutet im wesentlichen, dass die Übertragungsfunktionsmatrix der modellierten Unbestimmtheit Δ nicht voll besetzt ist.

Güteforderungen an das Verhalten des synthetisierten Reglers werden nun mittels der Wichtungsfunktionen W_e und W_u eingebracht. Die Wichtungsfunktionen geben

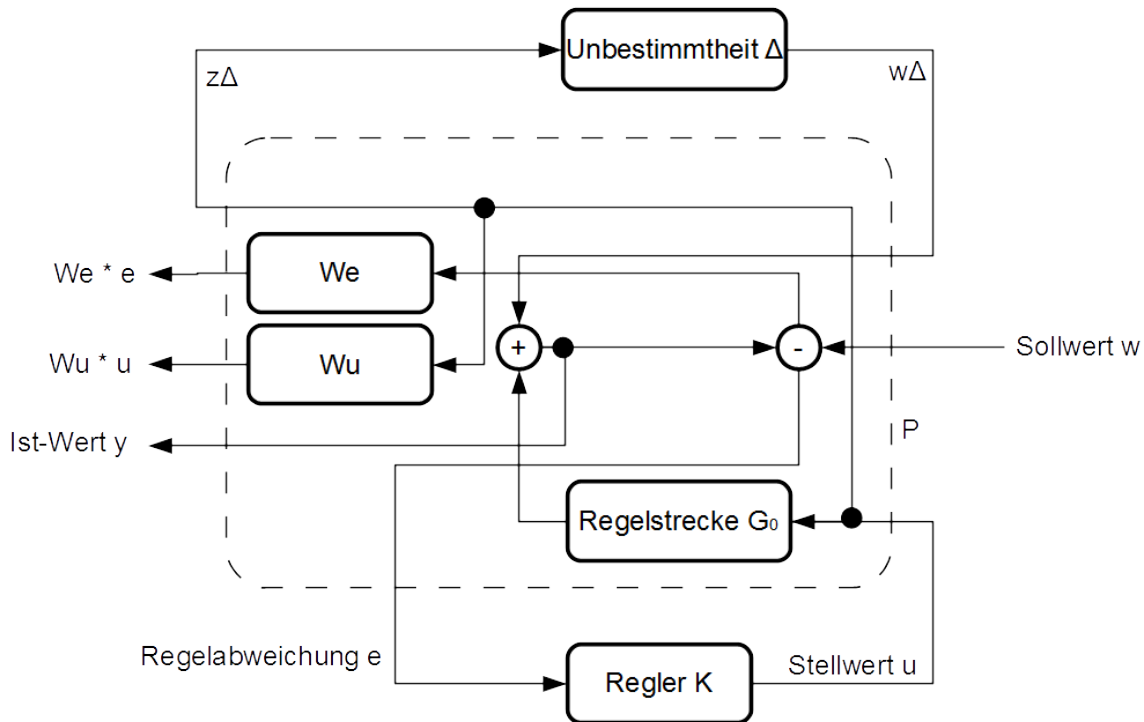


Abbildung 5.14: Darstellung des Regelungsproblems der robusten arteriellen Perfusionsdruckregelung als klassischer Standardregelkreis mit Wichtungsfunktionen und unbestimmter Strecke. Der Regelkreis ist als LFT dargestellt, sodass Regler K und Unbestimmtheit Δ stimmen.

jeweils invers eine obere Betragsgrenze für das gewünschte Übertragungsverhalten von einem beliebigen Systemeingang an den jeweiligen gewichteten Systemausgang vor. An dieser Stelle wurden nach Anforderungen gemäß Abschnitt 5.3.1 Wichtungsfunktionen erstellt:

$$W_e = \frac{(1/M) \cdot s + \omega_0}{s + A \cdot \omega_0} \quad (5.45)$$

$$W_u = \frac{1}{flow_{max}} \quad (5.46)$$

Hierin repräsentieren $M = 1.2$ eine erlaubte Resonanzüberhöhung der Regelabweichung von 20%, $A = 0,01$ eine erlaubte bleibende Regelabweichung von -40 dB und $\omega_0 = 0,2 \frac{1}{s}$ die gewünschte Bandbreite des Systems. Anregungen des Systems, respektive Sollwertänderungen des Perfusionsdruckes schneller als ω_0 , werden vom geregelten System nur noch unzureichend verfolgt. Der maximale Volumenstrom innerhalb der Stellgrößenbeschränkung beträgt hier $flow_{max} = 600 \text{ ml/min}$. Abbildung 5.15 verdeutlicht die Wichtungsfunktionen.

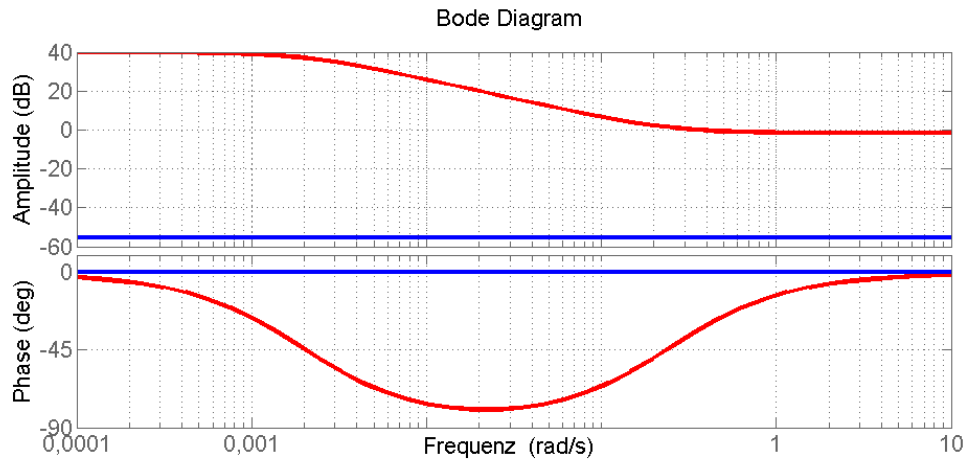


Abbildung 5.15: Bode-Diagramm zur Darstellung der Wichtungsfunktionen zur Integration der Güteforderungen (rot: W_e zur Wichtung der Güte der Regelgröße, blau: W_u Wichtung der Güte der Stellgröße)

Für den Fall der klassischen H_∞ -Synthese wird eine Reglersynthese für das nominale Prozessmodell durchgeführt. Dies ist gleichbedeutend mit $\Delta = 0$. Hier verbleibt die Definition des Nominalfalles innerhalb der Streubereiche der Nierenparameter. Dabei wurde an dieser Stelle aus Sicht der Übertragungseigenschaften der Niere hinsichtlich der Verstärkung der Worst-Case der dynamischen Elemente als Nominalfall angenommen. Für den resistiven Anteil wurde ein mittlerer Wert gewählt, der entsprechend einen großen tolerablen Streubereich mit guter Güte gewährleistet.

Das verallgemeinerte Prozessmodell bestimmt sich in diesem Fall zu:

$$P(s) = \begin{pmatrix} W_1 & -W_1 \cdot G_0(s) \\ 0 & W_2 \\ 0 & W_3 \cdot G_0(s) \\ I & -G_0(s) \end{pmatrix}. \quad (5.47)$$

Hierbei ist $G_0(s) = C \cdot (s \cdot I - A)^{-1} \cdot B + D$ mit der Einheitsmatrix I . Die Matrizen A, B, C, D stellen die Systemmatrizen des Zustandsraummodelles dar:

$$A = \begin{pmatrix} 0 & \frac{-1}{C_{Niere}} \\ \frac{1}{L_{Niere}} & \frac{-R_{Niere}}{L_{Niere}} \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} \frac{1}{C_{Niere}} \\ 0 \end{pmatrix}, \quad C = (1 \ 0), \quad D = 0.$$

Die Reglersynthese lieferte nun eine erreichbare obere Schranke der H_∞ -Norm des geschlossenen Regelkreises von $\gamma = 0,842$. In Betrachtung der Stabilitätsreserven bzgl. der modellierten Unbestimmtheiten zeigte sich kein instabiles Verhalten innerhalb der Zielanwendung. Abbildung 5.16 zeigt exemplarisch eine Schar von simulierten Sprungantworten des modellierten Systems bei Variation der drei unbestimmtheitsbehafteten Parameter.

Die klassische Variante der H_∞ -Synthese liefert keine Synthese eines robusten Reg-

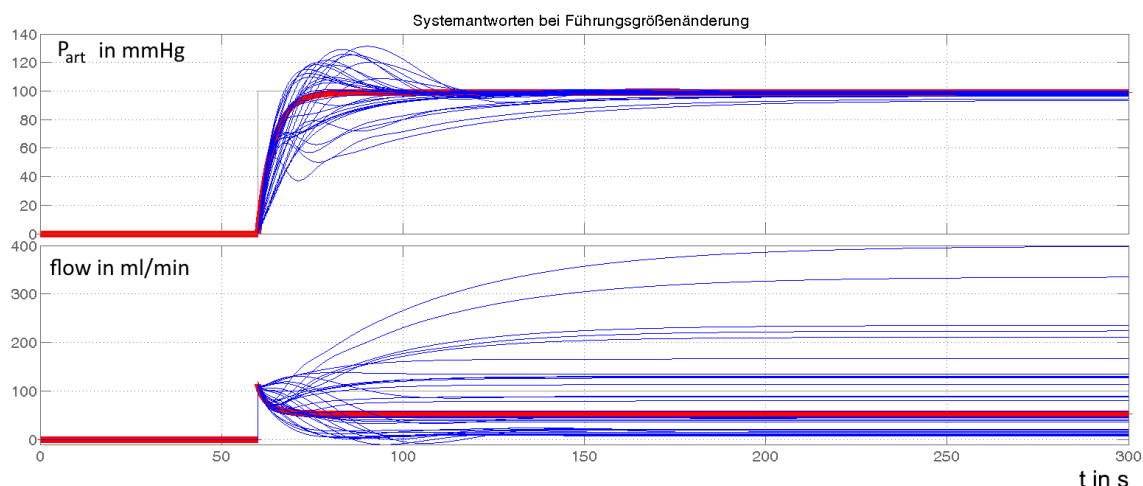


Abbildung 5.16: Sprungantwortenschar mit synthetisiertem H_∞ -Regler bei Variation der unbestimmtheitsbehafteten Nierenparameter nach Soll-drucksprung (oben: Perfusionsdruck, unten: Perfusatvolumenstrom, rot: Nominalmodell, blau: schwankungsbehaftete Parameter, grau: Sollwert)

lers. Die Robustheit des Systems gegenüber der modellierten Unsicherheit kann jedoch mittels numerischer Methoden evaluiert werden. So liefert die Worst-Case-Analyse in Matlab *wcgain* die Aussage, dass das System gegenüber der modellierten Unbestimmtheiten robust stabil ist. Erst für hohe Nierenkapazitäten außerhalb des Streubereiches wird das System instabil.

Bei Anwendung der μ -Synthese wird das gleiche unbestimmtheitsbehaftete Prozessmodell in den entsprechenden Algorithmus eingespeist. Dieser minimiert nun jedoch nicht mehr die H_∞ -Norm des geschlossenen Regelkreises, sondern den strukturierten Singulärwert des Systems bzgl. der modellierten Unbestimmtheit Δ . Es wird also numerisch, iterativ ein Regler synthetisiert, für den die modellierte Unbestimmtheit keine Instabilität des Systems hervorruft. Dabei wird nun auf robuste Güte abgezielt.

In der Umsetzung konnte bei den genutzten Güteforderungen kein Regler synthetisiert werden, da die μ -Synthese bei Nutzung von Güteforderungen in Form von Wichtungsfunktionen nicht nur robuste Stabilität erzeugt, sondern in dieser Form auch robuste Güte erzeugt. Forderungen nach robuster Güte laufen häufig entgegen den eigentlichen Güteforderungen. Die Güteforderungen können hier also nicht robust erreicht werden. Vor diesem Hintergrund wurde der mittels H_∞ -Synthese erzeugte und numerisch auf robuste Stabilität geprüfte Regelalgorithmus verwendet, da dieser zumindest Güte bzgl. der Stellgrößenbeschränkung garantiert. Lediglich die Geschwindigkeit der implementierten Regelung entspricht im Unbestimmtheits-

fall nicht den Güteforderungen der Wichtungsfunktionen. Der Algorithmus wurde mittels der bilinearen Transformation bei einer Samplingzeit von $T_{sample} = 0,2 s$ diskretisiert und in eine Differenzgleichung überführt. Diese wurde im Perfusionssystem implementiert.

Robuste PI-Regelung Während der vorangegangenen H_∞ -Synthese wurde ein Worst-Case-Fall identifiziert. Der Entwurf eines robusten PI-Reglers nimmt diesen als Nominalfall an. Das Streckenmodell wurde in Matlab implementiert. Ein robuster PI-Regler wurde mittels des *PID Tuners* von Matlab parametrieret. Dabei liegt im Falle des hier genutzten Nominalmodells eine numerisch ermittelte Phasenreserve von ca. $phasemargin = 90^\circ$ bei einer Betragsreserve von $gainmargin = \infty$. Auf dieser Basis wird der parametrierete Regler als robust angesehen. Abbildung 5.17 zeigt exemplarisch eine Schar von Führungssprungantworten bei Variation der unbestimmtheitsbehafteten Nierenparameter.

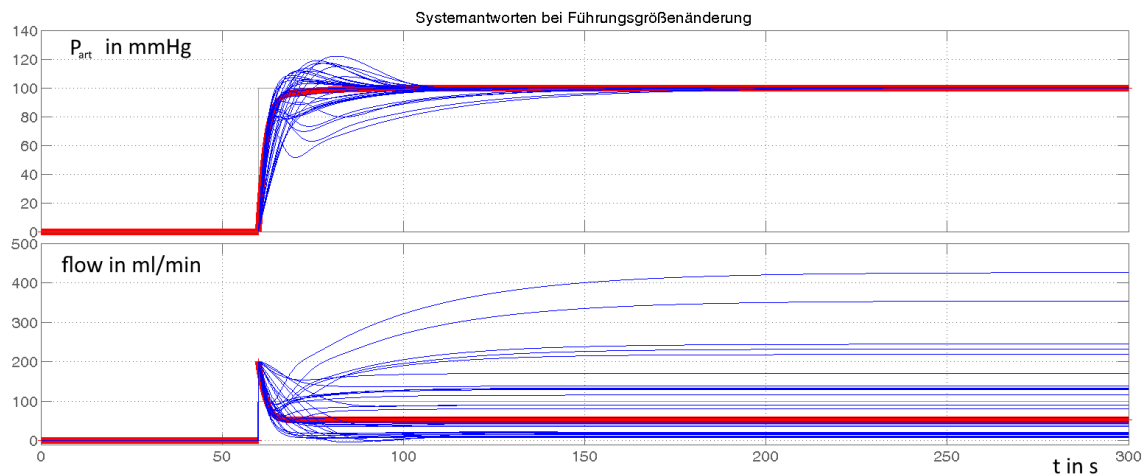


Abbildung 5.17: Sprungantwortenschar mit PI-Regler bei Variation der unbestimmtheitsbehafteten Nierenparameter nach Solldrucksprung (oben: Perfusionssdruck, unten: Perfusatvolumenstrom, rot: Nominalmodell, blau: schwankungsbehaftete Parameter, grau: Sollwert)

Der entwickelte Algorithmus wurde erneut mittels der bilinearen Transformation bei einer Samplingzeit von $T_{sample} = 0,2 s$ diskretisiert und in eine Differenzgleichung überführt. Das Ergebnis wurde im Perfusionssystem implementiert.

Die im vorangegangenen Abschnitt entworfenen Regelungsalgorithmen werden in Abschnitt 5.5 näher beleuchtet und verglichen.

5.4 Regelung des Blutgassystem

5.4.1 Anforderungen und Strategien zur Blutgasregelung während ex-vivo Nierenperfusion

Anforderungen an den Prozess Die Regelung der Partialdrücke der Blutgase im Perfusat ist einer der notwendigen Teilprozesse der ex-vivo Nierenperfusion. Für die Regelung dieses Prozesses ist es an dieser Stelle erneut notwendig, Anforderungen und Randbedingungen zu finden. Im physiologischen Prozess der Gasversorgung von Säugetieren, liegt die Funktionalität der Lunge darin, venöses Blut zu arterialisieren. Arteriell Blut wird dann den Organsystemen zugeführt. Das Ziel des ex-vivo Perfusionsprozesses ist, der isolierten Niere arterialisiertes Perfusat zuzuführen. Im Falle der Blutgase mit Bezug auf die Prozesstopologie aus Abbildung 5.2 bedeutet dies, dass venöses Perfusat aus dem Reservoir mittels der Pumpe durch den Oxygenator geleitet wird. Dort wird das Perfusat oxygeniert und dekarboxyliert. Dabei wird dem Oxygenator ein Prozessgas zugeführt. Das arterialisierte Perfusat wird der Niere zugeführt. Die Kondition des Prozessgases dient als Stellgröße.

Wertebereiche für venöse Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke, sowie Zielbereiche für arterielle Partialdrücke entstammen der Physiologie und sind in Tabelle 5.5 dargestellt.

Tabelle 5.5: Wertebereiche für venöse und arterielle Blutgaspartialdrücke (nach [124])

Partialdruck	Arteriell	Venös
Sauerstoff	$P_{O_2,B,art} = 100...180 \text{ mmHg}$	$P_{O_2,B,ven} = 40...60 \text{ mmHg}$
Kohlendioxid	$P_{CO_2,B,art} = 35...45 \text{ mmHg}$	$P_{CO_2,B,ven} = 55...70 \text{ mmHg}$

Aus den Wertebereichen ist ersichtlich, dass die Zielbereiche weitgefasst sind. Dies ist auf die starke Nichtlinearität der chemischen Transportvorgänge der Blutgase in Blut zurückzuführen. Vor diesem Hintergrund wird die abgezielte Regelgenauigkeit für den arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck mit $\Delta P_{B,art,max} = 5 \text{ mmHg}$ angesetzt.

Das Blutgasregelsystem muss nun gemäß der Gesamtautomatisierungsstrategie nach Abschnitt 4.6 unter den Prozessbedingungen der Systemtemperaturen und des Perfusatvolumenstromes funktionieren. Im Entwurf von Regelungen ist die Prozessrobustheit gegenüber diesen hier als Störungen interpretierten Größen zu berücksichtigen.

Strategie zur Automatisierung bzw. zur gerätetechnischen Umsetzung

Für die Regelungen des Temperatursystemes und des hydraulischen Systemes wur-

den aufgrund der festen Strategie zur Automatisierung vorrangig Regelungsstrategien analysiert. Für das Blutgasregelungssystem können verschiedene Automatisierungsstrategien aufgrund mehrerer möglicher physikalischer Stellmöglichkeiten genutzt werden.

Mit Bezug auf Abbildung 4.1 ist erkennbar, dass die Gastransportraten von Sauerstoff \dot{V}_{O_2} und Kohlendioxid \dot{V}_{CO_2} über die Austauschmembran des Oxygenators entlang eines stoffspezifischen Partialdruckgefälles stattfindet. Vernachlässigt man Grenzflächeneffekte, so können die Transportvorgänge als eindimensionale Diffusionen durch eine Membran dargestellt werden. Die Zusammenhänge ergeben sich für Sauerstoff und Kohlendioxid zu:

$$\dot{V}_{O_2} = k_{O_2} \cdot (P_{O_2,G} - P_{O_2,B}) \cdot A_f, \quad (5.48)$$

$$\dot{V}_{CO_2} = k_{CO_2} \cdot (P_{CO_2,B} - P_{CO_2,G}) \cdot A_f. \quad (5.49)$$

Hierin stellen k_{O_2} und k_{CO_2} Austauschkoeffizienten dar, die die Geometrie des Oxygenators beschreiben, A_f ist die Diffusionsfläche. $P_{O_2,B}$ und $P_{CO_2,B}$ sind die Gaspartialdrücke im Perfusat, respektive Blut. Als einzige beeinflussbare Stellgrößen verbleiben die Gaspartialdrücke im Prozessgas. Diese berechnen sich nach dem *Henry-Gesetz* nun zu [99]:

$$P_{O_2,G} = F_{O_2} \cdot P_{abs}, \quad (5.50)$$

$$P_{CO_2,G} = F_{CO_2} \cdot P_{abs}. \quad (5.51)$$

Hieraus wiederum wird ersichtlich, dass zur Einstellung der Gaspartialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid jeweils der Absolutdruck des Prozessgases und die Stofffraktion zur Verfügung stehen. Hier sind ggf. gegenseitige Verkopplungen zu bedenken.

Neben diesen offensichtlichen Stellmöglichkeiten steht der Gasvolumenstrom Q_G durch den Oxygenator als Stellgröße zur Verfügung. Hinzu kommt der Effekt, dass Kohlendioxid im Oxygenator eine vielfach erhöhte Transmembrandiffusivität gegenüber Sauerstoff aufweist [99]. Vor diesem Hintergrund ist es in Grenzen möglich, den Kohlendioxidaustausch mittels des Gasvolumenstroms eines kohlendioxidfreien Prozessgases einzustellen, ohne den Sauerstoffaustausch zu beeinflussen.

Aus den verfügbaren Stellmöglichkeiten können nun sinnvolle Varianten zusammengestellt werden.

In der Literatur ist für die Anwendung in der ECMO und der Herz-Lungen-Maschine bereits erfolgreich eine Mischvariante entwickelt worden [99, 91]. Dabei wird ein Prozessgas, das ausschließlich aus Sauerstoff und Stickstoff besteht, also einen Kohlendioxidpartialdruck von Null aufweist, verwendet. Der Sauerstoffaustausch wird mittels

Variation der Gasfraktionen von Sauerstoff und Stickstoff eingestellt. Der Kohlendioxidaustausch wird dann mittels Gasvolumenstromvariation eingestellt. Bedingt durch die vergleichsweise kleine Austauschfläche eines Oxygenators im Gegensatz zur menschlichen Lunge, werden abhängig vom Blutvolumenstrom durch den Oxygenator höhere Sauerstofffraktionen, als in Luft, im Prozessgas benötigt [99]. Ebenfalls wurde betrachtet, inwiefern der Absolutdruck des Prozessgases bei Nutzung reinen Sauerstoffs als Prozessgas als Stellgröße tauglich ist. Die prinzipielle Tauglichkeit konnte gezeigt werden [51], die routinemäßige technische Anwendung scheitert bislang an der Druckabdichtung von handelsüblichen Oxygenatoren.

Bei der ex-vivo Nierenperfusion handelt es sich allerdings im Gegensatz zu vorhergehend gezeigten Anwendungen um eine Anwendung mit niedrigem Perfusatvolumenstrom. Gleichzeitig ist das statische Füllvolumen des Oxygenators zweitrangig. Für den Betrieb einer ex-vivo Nierenperfusion genügen Komponenten der Neonatologie [47]. Werden nun Komponenten der allgemeinen Pädiatrie genutzt, so steht eine vergleichsweise übergroße Austauschfläche im Oxygenator zur Verfügung. Diese vergrößerte Diffusionskapazität des Oxygenators ermöglicht nun prinzipiell die Nutzung von Umgebungsluft als Prozessgas. Vor diesem Hintergrund soll in Erweiterung des Literaturstands die Regelung der arteriellen Blutgase auf Basis einer Volumenstromquelle mit Luftversorgung betrachtet werden. Dabei wird der Sauerstoffpartialdruck nicht geregelt. Vielmehr wird sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck passiv in Abhängigkeit des Perfusatvolumenstromes und des Gasvolumenstromes einstellen. Die Weite des Zielbereiches lässt in diesem Fall unter Missachtung der Stellgenauigkeit Abweichungen zu. Diese stellen jedoch kein Problem dar, da oberhalb eines Sauerstoffpartialdruckes von ca. 100 mmHg, aufgrund der Nichtlinearität des Transportprozesses von Sauerstoff am Hämoglobin, bei Partialdruckabweichungen nur noch marginale und vernachlässigbare Konzentrationsänderungen auftreten. Gleichzeitig kann wegen $P_{O_2, Luft} \approx 158 \text{ mmHg}$ kein unzulässig hoher arterieller Sauerstoffpartialdruck auftreten. Die zuvor beschriebene Methode der Umgebungsluftbegasung stellt auch eine verwandte Version der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Blutgasregelung des *OrganOx Metra* dar. Dort wird Umgebungsluft mit reinem Sauerstoff eines Sauerstoffkonzentrators gemischt, um den Sauerstoffpartialdruck des Perfusates über den Oxygenator einzustellen. Eine Kohlendioxidregelung ist im System *OrganOx Metra* nicht näher beschrieben.

Um eine möglichst hohe Performance und Prozessrobustheit zu erreichen steht im Rahmen dieser Arbeit auch die Methode der vollständigen Gasmischung im Fokus. Die Kohlendioxideinstellung mittels Gasvolumenstrom kann unzulässige Prozessverkopplungen mit sich bringen. Wird als Prozessgas nun ein fraktionell variables Gemisch aus Sauerstoff, Kohlendioxid und Stickstoff verwendet, so kann der Sauer-

stofftransport mittels der Sauerstofffraktion, der Kohlendioxidaustausch mittels der Kohlendioxidfraktion eingestellt werden. Der jeweilige Rest des Prozessgases ist nach $P_{abs} = P_{O_2,G} + P_{CO_2,G} + P_{N_2,G} \approx 755 \text{ mmHg}$ Stickstoff.

Die Variation der arteriellen Blutgaspartialdrücke wird einen Einfluss auf die venösen Blutgaspartialdrücke haben. Auf diesem Wege wird eine Rückkopplung von der Niere auf die Regelstrecke entstehen. Diese Rückkopplung wird als Prozessstörung interpretiert. Im Weiteren werden die hier abgeleiteten Strategien umgesetzt und im Kontext zu bereits evaluierten Verfahren diskutiert.

5.4.2 Modellbildung des Blutgassystems

Zur Entwicklung von Regelungsalgorithmen in der Simulation, wird in den nächsten Abschnitten ein mathematisches Prozessmodell hergeleitet. Dazu wird zunächst ein allgemeines den Gasaustausch und Gastransport beschreibendes Modell dargestellt. Das Modell wird für die Stellstrategien jeweils um eine Beschreibung der technischen Umsetzung mit jeweiliger mathematischer Modellierung erweitert.

Blutgastransporte und Messtechnik Das mathematische Modell zur Simulation der Blutgastransport- und Austauschvorgänge entstammt von Hexamer et al. [120]. An dieser Stelle wird das Modell zum Verständnis der Vorgänge beschrieben. Basis der Modellierung der Austauschvorgänge ist ein Drei-Kompartimente-Ansatz. Hier werden für die drei Bereiche Prozessgas, Blutplasma und rote Blutzellen jeweils Volumenänderungsbilanzgleichungen der Form:

$$V_{Komp} \cdot \frac{d[C]_i}{dt} = Q_{Komp} \cdot ([C]_{i,in} - [C]_{i,out}) + D_i \cdot (P_{i,G} - p_i) + R_i. \quad (5.52)$$

Darin stellen V_{mc} das Volumen des Kompartiments Komp, $[C]_i$ die Konzentration des Stoffes i, D_i die Diffusionskapazität des Oxygenators bezüglich des Stoffes i, P_i die Partialdrücke des Stoffes i in Gas und Blut und R_i einen stoffspezifischen Offset dar [99]. Weiterhin stellt Q_{Komp} im Blutkompartiment (Q_B) den Blutfluss und im Gaskompartiment den Gasfluss (Q_G) dar. Daraus lässt sich direkt die Abhängigkeit von beiden Volumenströmen erkennen. Zusätzlich besteht das Modell aus mehreren algebraischen Gleichungen.

Betrachtet man zunächst den Sauerstofftransport im Blut, so wird dieser physikalisch gelöst und chemisch gebunden transportiert:

$$[C]_{O_2,B} = \alpha_{O_2} \cdot P_{O_2,B} + cap_B \cdot S(P_{O_2,virt}). \quad (5.53)$$

Hierin sind α_{O_2} der Stofflöslichkeitskoeffizienten von Sauerstoff in Blutplasma und cap_B die Sauerstoffbindungskapazität am Hämoglobin des Blutes mit dem Hämatokrit

hkt nach $cap_B = hkt \cdot [C]_{Hb,rbc}$, wobei $[C]_{Hb,rbc}$ die Hämoglobinkonzentration innerhalb einer roten Blutzelle darstellt. Die Sauerstoffsättigung berechnet sich hier zu:

$$S(x = P_{O_2,virt}) = \frac{a_1 \cdot x + a_2 \cdot x^2 + a_3 \cdot x^3 + x^4}{a_4 + a_5 \cdot x + a_6 \cdot x^2 + a_7 \cdot x^3 + x^4} \quad (5.54)$$

mit

$$P_{O_2,virt} = P_{O_2,B} \cdot 10^{0,024(37-T)+0,4(pH_{virt}-7,4)+0,06 \cdot \log \frac{40}{P_{CO_2,B}}}. \quad (5.55)$$

In der exponentiellen Abhängigkeit der Sauerstoffsättigungskurve von der Temperatur, dem pH, sowie dem Kohlendioxidpartialdruck zeigt sich die starke Abhängigkeit des Sauerstofftransportes. Die Bilanzgleichung gestaltet sich nun zu:

$$V_B \cdot (\alpha_{O_2} + cap_B \cdot \frac{dS}{dP_{O_2,virt}} \cdot \frac{dP_{O_2,virt}}{dP_{O_2,B}}) \cdot \frac{dP_{O_2,B}}{dt} = \quad (5.56)$$

$$Q_B \cdot ([C]_{O_2,B,in} - [C]_{O_2,B}) + D_{O_2,Oxy} \cdot (P_{O_2,G} - P_{O_2,B}).$$

Hierbei stellt $D_{O_2,Oxy}$ die Diffusionskapazität des verwendeten Oxygenators für Sauerstoff dar. Eine Parameteridentifikation dieser Größe ist in Abschnitt D dargestellt. Für das Kohlendioxid zeigen sich die Bilanzgleichungen nach:

$$V_{Pl} \cdot \alpha_{CO_2} \cdot \frac{dP_{CO_2,Pl}}{dt} = Q_{Pl} \cdot ([C]_{CO_2,Pl,in} - \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2,Pl}) + \quad (5.57)$$

$$D_{CO_2,Oxy} \cdot (P_{CO_2,G} - P_{CO_2,Pl}) + D_{CO_2,rbc} \cdot (P_{CO_2,rbc} - P_{CO_2,Pl}) + V_{Pl} \cdot R_{HCO_3,Pl}$$

für das Kompartiment Blutplasma (Pl) und

$$V_{rbc} \cdot \alpha_{CO_2} \cdot \frac{dP_{CO_2,rbc}}{dt} = Q_{rbc} \cdot ([C]_{CO_2,rbc,in} - \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2,rbc}) + \quad (5.58)$$

$$D_{CO_2,rbc} \cdot (P_{CO_2,Pl} - P_{CO_2,rbc}) + V_{rbc} \cdot R_{HCO_3,rbc} - V_{rbc} \cdot \frac{d[C]_{carb}}{dt}$$

für das Kompartiment der roten Blutzellen (rbc). Dabei stellen $D_{CO_2,Oxy}$ die Diffusionskapazität des verwendeten Oxygenators für Kohlendioxid und $D_{CO_2,rbc}$ für rote Blutzellen bzgl. Kohlendioxid dar. Weiter gelten: $V_{rbc} = hkt \cdot V_B$, $V_{Pl} = (1 - hkt) \cdot V_B$, $Q_{rbc} = hkt \cdot Q_B$ und $Q_{Pl} = (1 - hkt) \cdot Q_B$. Die beteiligten Reaktionen der Dehydratation von Kohlensäure werden zu:

$$R_{HCO_3,Pl} = -k_u \cdot \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2,Pl} + \frac{k_v}{k} \cdot [H]_{Pl} \cdot [HCO_3]_{Pl}, \quad (5.59)$$

$$R_{HCO_3,rbc} = cat(-k_u \cdot \alpha_{CO_2} \cdot P_{CO_2,rbc} + \frac{k_v}{k} \cdot [C]_{H,rbc} \cdot [C]_{HCO_3,rbc} \quad (5.60)$$

berechnet. Hierin stellen k_u, k_v, k empirische Konstanten und cat einen Katalysefaktor dar. $[C]_{H,Pl}$ und $[C]_{H,rbc}$ stellen die Wasserstoffionenkonzentration in den Kompartimenten Plasma (Pl) und rote Blutzellen (rbc) dar. Im Bereich des Kohlendioxid sind viele chemische Reaktionen an den Transportvorgängen beteiligt. Kohlendioxid wird physikalisch gelöst, chemisch gebunden als Bikarbonat und chemisch gebunden als Carbamino-Verbindung transportiert. Im Zuge dieser Transporte spielen der Bikarbonattransfer in Plasma:

$$V_{Pl} \cdot \frac{d[C]_{HCO_3,Pl}}{dt} = Q_{Pl} \cdot ([C]_{HCO_3,Pl,in} - [C]_{HCO_3,Pl}) - D_{HCO_3,rbc} \cdot ([C]_{HCO_3,Pl} - \frac{[C]_{HCO_3,rbc}}{r}) - V_{Pl} \cdot R_{HCO_3,Pl} \quad (5.61)$$

und in den roten Blutzellen:

$$V_{rbc} \cdot \frac{d[C]_{HCO_3,rbc}}{dt} = Q_{rbc} \cdot ([C]_{HCO_3,rbc,in} - [C]_{HCO_3,rbc}) + D_{HCO_3,rbc} \cdot ([C]_{HCO_3,Pl} - \frac{[C]_{HCO_3,rbc}}{r}) - V_{rbc} \cdot R_{HCO_3,rbc} \quad (5.62)$$

eine Rolle. Dabei sind die Reaktionskonstante

$$r = (0,058 \cdot pH_{virt} - 0,437) \cdot S - 0,529 \cdot pH_{virt} + 4,6 \quad (5.63)$$

mit $\frac{dpH_{virt}}{dt} = \frac{1}{T_{pH}} \cdot (-pH_{virt} - \log(r \cdot [C]_{H,rbc}))$ und die Diffusionskapazitäten nach

$$D_{CO_2,rbc} = \frac{0,693 \cdot \alpha_{CO_2}}{\tau_{rbc}} \frac{V_{rbc} \cdot V_{Pl}}{V_{rbc} + V_{Pl}}, \text{ sowie} \quad (5.64)$$

$$D_{HCO_3,rbc} = \frac{0,693 \cdot \alpha_{CO_2}}{\tau_{HCO_3}} \frac{V_{rbc} \cdot V_{Pl}}{V_{rbc} + V_{Pl}}. \quad (5.65)$$

bestimmbar [99]. Hierin sind τ und T Zeitkonstanten. Hinzu kommt neben der Bikarbonatreaktionen auch die Carbamat-Reaktion:

$$V_{rbc} \cdot \frac{d[C]_{carb,rbc}}{dt} = Q_{rbc} \cdot ([C]_{carb,in} - [C]_{carb}) + k_a \cdot [C]_{CO_2,rbc} \cdot V_{rbc} \cdot ([C]_{Hb} - [C]_{carb}) \cdot \left(\frac{k_{Z0} \cdot S}{k_{Z0+[C]_{H,rbc}} + \frac{k_{Zr} \cdot (1-S)}{k_{Zr+[C]_{H,rbc}}}} \right) - V_{rbc} \cdot \frac{k_a \cdot [C]_{carb} \cdot [C]_{H,rbc}}{k_c}. \quad (5.66)$$

Hierbei ist $[C]_{carb}$ die Konzentration des Kohlendioxidtragenden Hämoglobins. Die

Konstanten k_i stellen empirische Parameter dar. Im Bereich des Kohlendioxidtransportes folgt nun noch der Wasserstoffionentransfer für Plasma:

$$V_{Pl} \cdot \frac{d[C]_{H,Pl}}{dt} = Q_{Pl} \cdot ([C]_{H,Pl,in} - [C]_{H,Pl}) - V_{Pl} \cdot \frac{2,303}{\beta_{Pl}} \cdot [C]_{H,Pl} \cdot R_{HCO_3,Pl} \quad (5.67)$$

und rote Blutzellen:

$$V_{rbc} \cdot \frac{d[C]_{H,rbc}}{dt} = Q_{rbc} \cdot ([C]_{H,rbc,in} - [C]_{H,rbc}) + V_{rbc} \cdot \frac{2,303}{\beta_{rbc}} \cdot [C]_{H,rbc} \cdot (-R_{HCO_3,rbc} + 1,5 \cdot \frac{d[C]_{carb}}{dt} - 0,6 \cdot cap_B \cdot \frac{dS}{dt}). \quad (5.68)$$

Hierbei stellen β_{Pl} und β_{rbc} ebenfalls empirische Konstanten dar.

Abschließend folgen die Bilanzgleichungen für das Gaskompartiment von Sauerstoff:

$$V_G \cdot \frac{dF_{O_2}}{dt} = Q_G \cdot (F_{O_2,in} - F_{O_2}) - D_{O_2,Oxy} \cdot (P_{O_2,G} - P_{O_2,B}) \quad (5.69)$$

und Kohlendioxid:

$$V_G \cdot \frac{dF_{CO_2}}{dt} = Q_G \cdot (F_{CO_2,in} - F_{CO_2}) - D_{CO_2,Oxy} \cdot (P_{CO_2,G} - P_{CO_2,B}). \quad (5.70)$$

Das aufgezeigte Modell ist in verschiedenen Anwendungen im Einsatz [99, 94, 147], auf eine erneute Validierung wird an dieser Stelle verzichtet.

Blutgasmessung Zur quasi-kontinuierlichen Blutgasanalyse existiert bereits seit vielen Jahren nur ein System auf dem Markt. Das *CDI 500* von *Terumo* ist in der Lage bei einer Samplingzeit von $T_{sample,CDI} = 6 \text{ s}$ mittels optischer und biochemischer Verfahren die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid zu bestimmen. Um dieses zeitdiskrete Verhalten zeit-kontinuierlich abzubilden, wird die Messung als PT1-Glied mit einer Zeitkonstanten von $T_{CDI} = 20 \text{ s}$ approximiert [99]:

$$P_{O_2,B,mess} = P_{O_2,B} \cdot \frac{1}{T_{CDI} \cdot s + 1} \quad (5.71)$$

$$P_{CO_2,B,mess} = P_{CO_2,B} \cdot \frac{1}{T_{CDI} \cdot s + 1}. \quad (5.72)$$

Um eine Totzeit, die aus dem Schlauchweg vom Oxygenator zur Blutgasmessung resultiert zu vermeiden, ist die Messstelle unmittelbar am Oxygenatorausgang platziert. Daraus resultierende minimale Totzeiten von wenigen Sekunden werden vor dem Hintergrund des trägen Prozesses und der längeren Samplingzeit als vernachlässigbar angenommen.

Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle Die Strategie der Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle beinhaltet zum Ziel, dass zur Regelung des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes der Volumenstrom des Prozessgases Luft durch den Oxygenator ebenfalls geregelt auf einen Wert eingestellt wird. Das Prozessschema entspricht einer kaskadierten Regelung und ist in Abbildung 5.18 dargestellt.

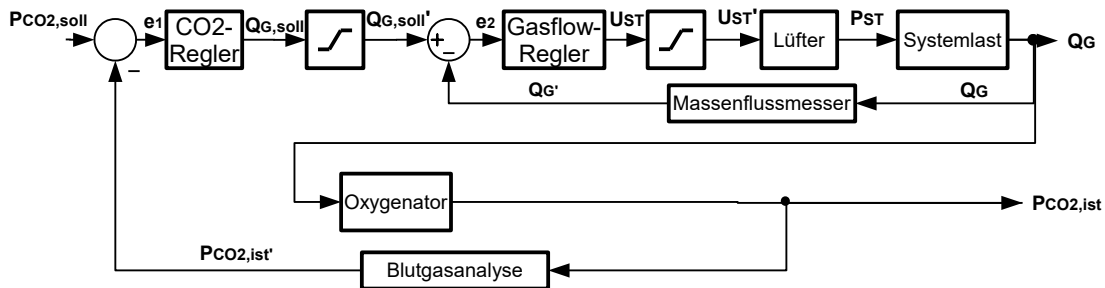


Abbildung 5.18: Schematische Darstellung der Kohlendioxidregelung bei Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle (e : Regelfehler, Q_G : Gasvolumenstrom, P_{CO_2} : Kohlendioxidpartialdruck, U_{ST} : Steuerspannung, P_{ST} : statischer Förderdruck)

Die technische Umsetzung beinhaltet einen handelsüblichen Axiallüfter mit bürstenlosem Gleichstrommotor. Der Motor wird mittels einer steuerbaren Gleichspannung $U_{ST} = 0 \dots 24 \text{ V}$ angesteuert. Abhängig von der Steuerspannung, respektive der Lüfterdrehzahl stellt sich ein statischer Staudruck ein, der einen Gasvolumenstrom durch einen thermischen Massenflussmesser und den unmittelbar folgenden Oxygenator erzeugt. Der Massenflussmesser vom Typ *Sensirion EM1* arbeitet bei einer Abtastzeit von $T_{sample,MFM} = 0,06 \text{ s}$. Der Lüfter ist in seinem Stellbereich beschränkt. Vom Hersteller ist eine Ansprechzeit von maximal $T_{Ansprech,max} = 0,5 \text{ s}$ angegeben. Als Regler $K_2(s)$ wurde hier ein einfacher PI-Regler mit Clamping als Anti-Windup eingesetzt. Der Regler wurde im laufenden Betrieb manuell parametrisiert. Dabei konnte bei einer Samplingzeit von $T_{sample,L} = 0,1 \text{ s}$ eine Einregelzeit der Volumenstromquelle von ca. $T_{Einregel,Gasflow} \approx 2 \text{ s}$ erzeugt werden. Die Volumenstromquelle wird im Weiteren als PT1-Glied mit einer Zeitkonstanten von $T_{VQ} = 1,5 \text{ s}$ approximiert.

Vollständige Gasmischung Für die technische Umsetzung der vollständigen Gasmischung werden drei Gase zum Prozessgas gemischt. Dazu wird ein Gasmischer vom Typ *QCal GMS3*, bestehend aus drei Massenflussreglern verwendet. Abbildung 5.19 verdeutlicht das Prinzip.

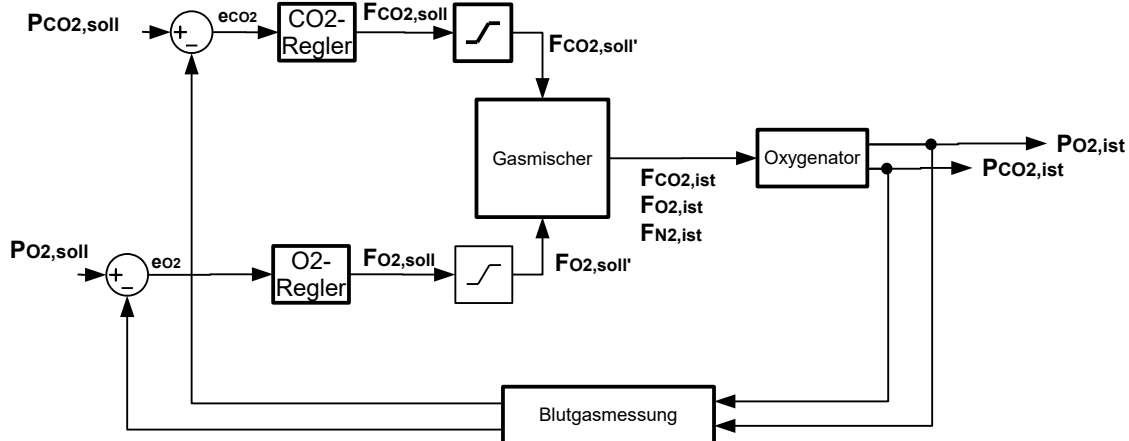


Abbildung 5.19: Schematische Darstellung der vollständigen Gasmischung (e : Regelfehler, F : Gasfraktion, P : Partialdruck)

Zwei dedizierte Regler bestimmen je für Kohlendioxid und Sauerstoff eine entsprechende Zielfraktion als Stellgröße. Hierbei sind die Stellgrößen limitiert auf $F_{O_2,soll} = 0 \dots 0,8$ und $F_{CO_2,soll} = 0 \dots 0,2$. Der Gasmischer liefert bei vorgegebenem Gesamtgasvolumenstrom ein entsprechend konditioniertes Gemisch aus Kohlendioxid, Sauerstoff und Stickstoff gemäß:

$$Q_{G,O_2} = Q_G \cdot F_{O_2} \quad (5.73)$$

$$Q_{G,CO_2} = Q_G \cdot F_{CO_2} \quad (5.74)$$

$$Q_{G,N_2} = Q_G \cdot F_{N_2}. \quad (5.75)$$

Das Gasgemisch wird mit einem Gesamtgasvolumenstrom von $Q_G = 1 \text{ l/min}$ dem Oxygenator zugeführt. Hier tritt bedingt durch die Leitungslänge vom Gasmischer zum Oxygenator eine Totzeit auf. Wird der Gesamtgasvolumenstrom bei kleinem Leitungsquerschnitt wie hier groß gewählt, so liegt die Totzeit bei weniger als einer Sekunde. Gegenüber der viel größeren Verzögerung, die aus der Samplingzeit des Blutgasmonitors resultiert wird diese Totzeit als vernachlässigbar angenommen. Die Einregelzeiten der Massenflussregler des Gasmischers liegen nach Herstellerangaben bei ca. einer Sekunde. Auch diese sind gegenüber dem Verhalten des Blutgasmonitors vernachlässigbar klein.

5.4.3 Regelungsentwürfe zur Blutgasregelung

Strategie Der Entwurf von Regelungsalgorithmen erfolgte aufgrund der erheblichen Nichtlinearitäten des Prozesses simulativ. In vorangegangenen Arbeiten wurden für die Mischung von Stickstoff und Sauerstoff bei variablem Gasvolumenstrom bereits diverse Ansätze diskutiert. Hierbei wurde insbesondere deutlich, dass eine ein-

fache und robust ausgelegte PI-Regelung bei minimalem Entwurfs- und Implementierungsaufwand keine nennenswerten Leistungsnachteile gegenüber deutlich komplexeren Methoden liefert [99]. Vor diesem Hintergrund wurden auch im Rahmen dieser Arbeit robust ausgelegte PI-Regelungen umgesetzt.

Reglerentwürfe Im Falle der Blutgasregelung verhält sich der Prozess ähnlich dem Temperatursystem. Das Perfusat ist das Konvektionsmedium der Blutgase. Für die Parametrierung der Pi-Regler ist an dieser Stelle die einhergehende Prozessabhängigkeit vom Perfusatvolumenstrom besonders zu berücksichtigen. Weitere Prozessabhängigkeiten bestehen insbesondere gemäß Gleichung 5.55 in der temperaturabhängigen Verschiebung der Sauerstoffsättigungskurve. Um die Regelungen nun robust auszulegen, konnten gängige numerische Verfahren zur Bestimmung der Phasen- und Betragsreserve wegen der erheblichen Nichtlinearitäten im Prozess nicht weiter genutzt werden. Linearisierungen, insbesondere modellbasierte Verfahren zur exakten Eingangs-Ausgangs-Linearisierung hätten vor dem Hintergrund der erheblichen Modellunsicherheiten beim Ziel einer robusten Auslegung keinen Mehrwert erbracht.

Für die manuelle Reglerparametrierung wurden an dieser Stelle eine Vielzahl an Simulationen durchgeführt. Dabei lag der Fokus auf einer Kompromissbildung aus Regelungsperformance und Stabilität vor dem Hintergrund varianter Blutvolumenströme. Abbildung 5.20 zeigt exemplarisch die simulierten Zeitverläufe der Regelgrößen bei Führungsgrößensprüngen für einen vergleichsweise niedrigen Perfusatvolumenstrom von $Q_B = 75 \text{ ml/min}$.

Die Regler wurden derart parametrierung, dass kein unzulässiges Überschwingen auftritt und eine vertretbare Einregelzeit von wenigen Minuten erreicht wird.

Besonderheiten zeigten sich im Falle der Umgebungsluftbegasung aufgrund der passiven Abhängigkeit des Sauerstoffaustausches und der niedrigen Perfusatvolumenströme im System. Liegt der Kohlendioxidpartialdruck unterhalb des zugehörigen Sollwertes, so erniedrigt die Regelung den Gasvolumenstrom auf Null. In diesem Fall senkt sich ebenfalls der Sauerstoffpartialdruck in unzulässiger Weise. Dieses Problem wurde durch eine Anpassung der unteren Stellgrößenbeschränkung auf $Q_{G,Luft,min} = 10 \text{ ml/min}$ behoben. Liegt diese untere Schranke nun hoch genug, sinkt der Sauerstoffpartialdruck bei Gasvolumenstromerniedrigung nicht unzulässig ab. Gleichzeitig musste der PI-Regler als langsam parametrierung werden, um einem Überschwingen vorzubeugen.

Im Vergleich der Simulationen beider Ansätze zeigte sich bereits ein erheblicher Unterschied in der Leistungsfähigkeit beider Ansätze. Mit vollständiger Gasmischung konnten die Zielwerte vergleichsweise schnell erreicht werden. Die Güte beider Regelungen ist neben der Einregelzeit ähnlich.

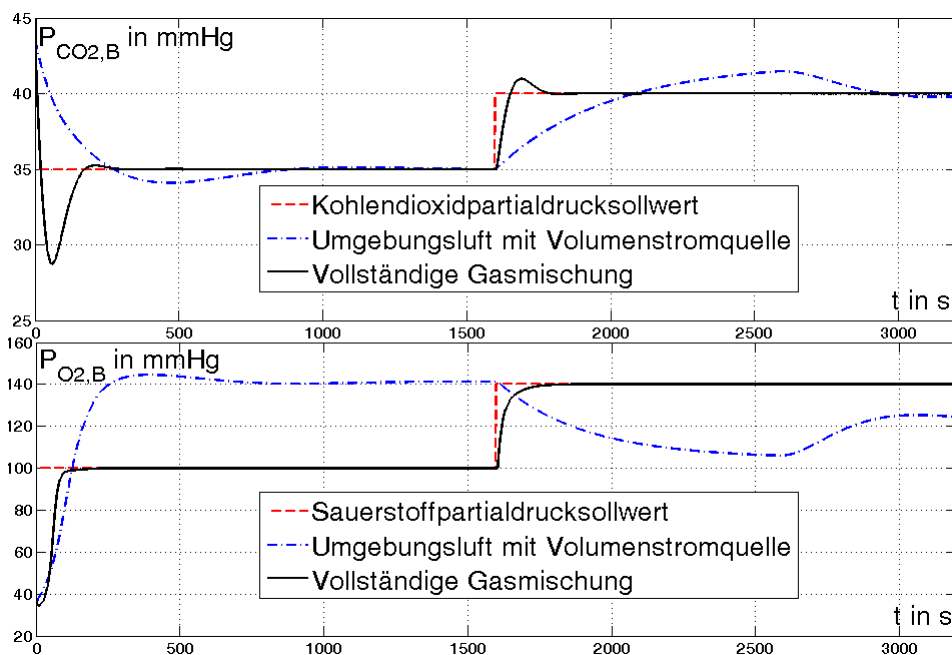


Abbildung 5.20: Simulierte Zeitverläufe der Partialdrücke nach Führungsgrößensprüngen [46]

5.5 Reglertests des Mehrgrößensystems Nierenperfusionssystem

Die in den vorangegangenen Abschnitten simulativ entworfenen und synthetisierten Regelungsansätze sind im Rahmen einer zweiten, erweitertern Serie von Perfusionsexperimenten validiert worden. Dazu wurden alle drei hier betrachteten Teilprozesse innerhalb einzelner Nierenperfusionsen evaluiert. Ziele der Reglertests sind die Bewertung der umgesetzten Algorithmen am echten Prozess und die Evaluierung der Tauglichkeit bzw. Zulässigkeit zuvor getätigter Annahmen.

Die Perfusionsexperimente zur Reglervalidierung liefen in ihrer Vorbereitung erneut nach dem in Abschnitt F dargestellten Vorgehen ab. Zur näheren Darstellung des Ablaufes einer Perfusion dient Abbildung 5.21.

Hierin sind drei charakteristische Perfusionsphasen erkennbar. Die Einteilung kann Abbildung 5.12 entnommen werden. Zunächst findet nach Anschluss einer Niere an das Perfusionssystem eine Anlaufphase statt. Während dieser wird das Organ reperfundiert. Es wird nach statischer kalter Lagerung erwärmt, oxygeniert und dekarboxyliert. In dieser Phase hat das Organ virtuell bis zum Erreichen eines stabilen Zustands erhöhte Werte der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidproduktion. Weiterhin ist die Anlaufphase durch eine besonders starke Varianz der hämodynamischen Nierenparameter gekennzeichnet. Bedingt durch eine untere Stellgrößenbeschränkung des Perfusatvolumenstromes kommt es initial zu einem

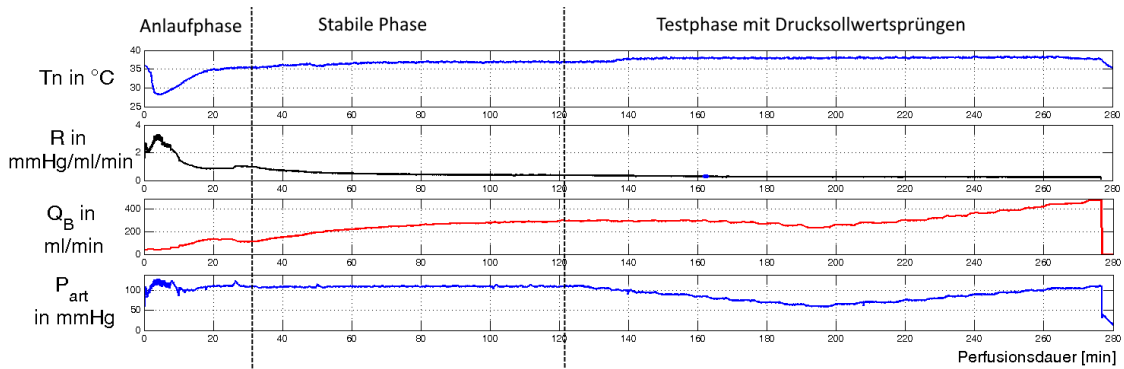


Abbildung 5.21: Exemplarische Zeitverläufe der wichtigsten Prozessgrößen zur Darstellung einer Nierenperfusion. R stellt hier den Impedanzbetrag der Niere dar. T_n ist die Nierentemperatur. Q_B ist der Blutvolumenstrom. P_{art} ist der arterielle Perfusionsdruck.

erhöhten Perfusionsdruck. Definiert wurde das Ende der Anlaufphase durch ein Unterschreiten eines Grenzwerts der Varianz der Nierenimpedanz der letzten 30 Sekunden und ein Überschreiten eines Mindestwertes der Nierentemperatur. Nach der Anlaufphase folgt eine stabile Perfusionsphase. Innerhalb dieser befindet sich das Organ in einem vergleichsweise physiologischen Zustand. In dieser Phase treten kaum organinduzierte Prozessvarianzen auf. Hier wurden zu Testzwecken Druck-sollwertänderungen aufgeprägt. Dies ist als Sprungphase die Dritte der Phasen. Insgesamt wurden im Rahmen der Reglervalidierungen nun 18 Organe beobachtet. Dabei wurden zunächst während der Perfusion einer Niere die Druckregelungen miteinander verglichen. Nach Auswahl eines verbleibenden Druckregelalgorithmus wurde das Temperatursystem für alle Nieren getestet. Schließlich wurden die Blutgasregelungen an exemplarischen Nierenperfusionsen evaluiert.

5.5.1 Bewertung des geregelten Drucksystems

Zur Bewertung der Druckregelungen sind im Rahmen einer ex-vivo Nierenperfusion zunächst während der stabilen Perfusionsphase die Regelungsansätze gegeneinander getestet worden. Dazu wurden bei konstanter Nierensolltemperatur von $T_N = 38^\circ$ Führungsgrößensprünge ausgeprägt. Vergleiche der Sprungantworten sind in Abbildung 5.22 dargestellt. Aufgrund des unterschiedlichen Nierenverhaltens bei Druckerhöhung und Druckerniedrigung (siehe Abschnitt 5.3.2) werden hier beide Fälle dargestellt. Tabelle 5.6 stellt dabei bestimmte relative Gütemaße dar.

Aus dem direkten Vergleich der Ansätze geht hervor, dass die H_∞ -Regelung im vorliegenden Fall die längste Einregelzeit, sowohl bei Erhöhung, also auch bei Erniedrigung des Druckes aufweist. Dieses Verhalten ist im Wesentlichen auf die Güteforderungen bzgl. der maximalen Resonanzüberhöhung bzw. der Regelabweichung zurück-

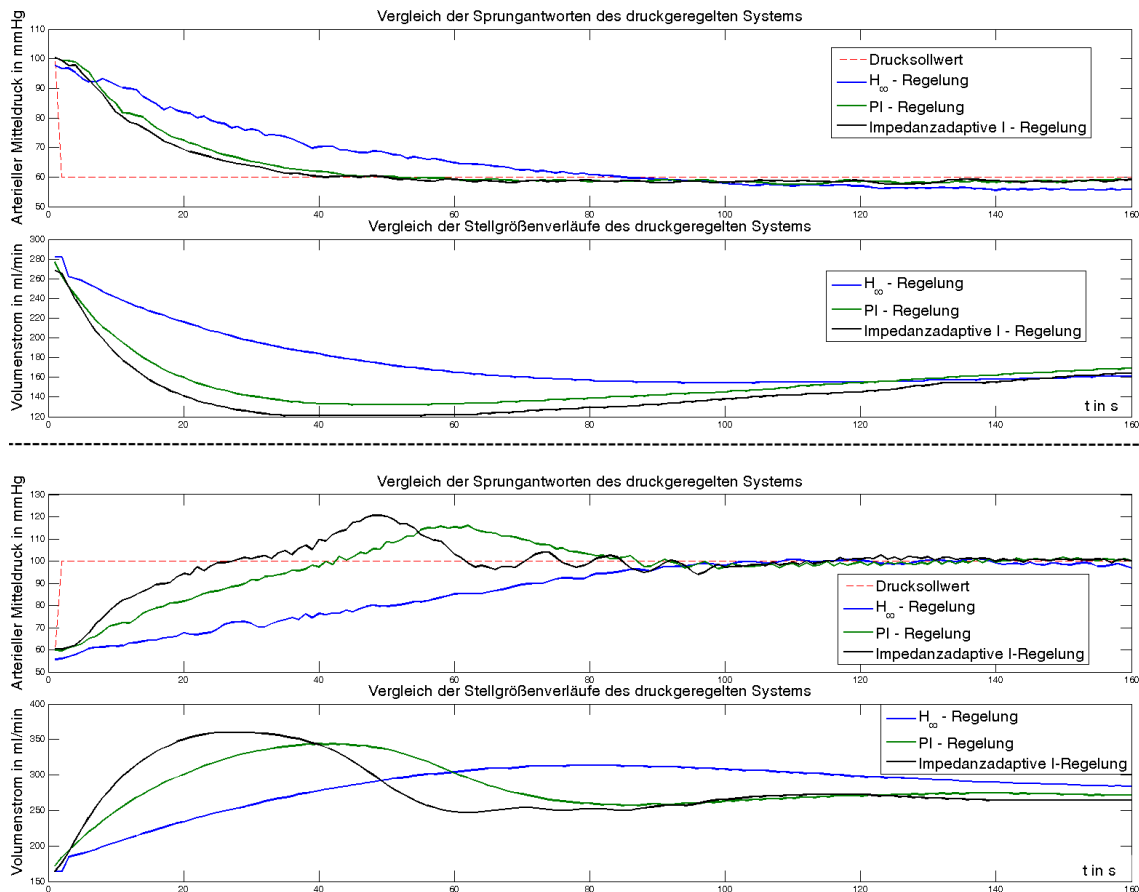


Abbildung 5.22: Gegenüberstellung von Sprungantworten der Druckregelungen (oben: Drucksollwerterniedrigungen, unten: Drucksollwert-erhöhungen)

zuführen. Gleichzeitig zeigt sich jedoch, dass nur die H_∞ -Regelung kein nennenswertes Überschwingen aufweist. Die impedanzadaptive I-Regelung neigt insbesondere bei Druckerhöhung zum Nachschwingen. Im Gegensatz zur H_∞ -Regelung erreichten der PI-Regler und die Z-adaptive Regelung deutlich kürzere Einregelzeiten.

Im Vergleich der Gütemaße zeigt sich auch hier die Z-adaptive Regelung im Vordergrund. Sie zeigt die geringsten summierten Abweichungen, während die Intensität der Abweichungen ebenfalls die kleinste ist. An zweiter Stelle zeigt sich hier die PI-Regelung.

Auf Basis der Reglererstellung sind hier die H_∞ -Regelung und der PI-Regler als robust bzgl. des Perfusionsprozesses zu verstehen. Verkopplungen der Druckregelungen mit der zugrundeliegenden Prozesstemperatur bestehen nur in den varianten Nierenparametern, die den robusten Reglerauslegung zur Basis dienen. Für die Z-adaptive Regelung konnte keine Robustheitsanalyse auf theoretischem Weg erfolgen. In allen Experimenten zeigten sich keine Ausfälle.

Vor dem Hintergrund der Regelgüte bei gegebener Robustheitsforderung zeigt sich

Tabelle 5.6: Gütemaße zum relativen Vergleich der Druckregelalgorithmen

Solldruckerniedrigung			
Algorithmus	Integral Absolute Error (IAE)	Integral Square Error (ISE)	Einregelzeit in s
H_∞	-842	24200	90
PI-Regler	-443	14616	45
Z-adaptiver Regler	-349	12395	40
Solldruckerhöhung			
Algorithmus	Integral Absolute Error (IAE)	Integral Square Error (ISE)	Einregelzeit in s
H_∞	-2007	54475	105
PI-Regler	421	22449	45
Z-adaptiver Regler	121	15955	28

hier, dass der synthetisierte PI-Regler den besten Kompromiss aus Geschwindigkeit, Güte und Robustheit darstellt. Zur Illustration der Robustheit des Ansatzes in der realen Anwendung kann erneut Abbildung 5.21 dienen. Hier wurde während der initialen Aufwärmphase des Perfusionsprozesses die Druckregelung mit PI-Regelung verwendet. Bei starker Änderung der Nierenparameter wird der Perfusionsdruck konstant auf einen Sollwert von $P_{art,soll} = 110 \text{ mmHg}$ geregelt.

In den Reglertests konnten mit Bezug auf die zuvor gestellten Anforderungen an die Druckregelung hinreichende stationäre Regelgenauigkeiten erreicht werden. Auf Basis des Vergleiches der Druckregelungen wird in den nachfolgenden Reglertests nur noch die PI-Druckregelung verwendet.

5.5.2 Bewertung des geregelten Temperatursystems

Für die Bewertung der Temperaturregelung steht insbesondere die Anlaufphase und die stabile Perfusionsphase des Perfusionsprozesses im Fokus. In der Anlaufphase erfolgt die Wiedererwärmung des kalten, isolierten Organs bei sich änderndem flow. In der Anlaufphase ist die Verkopplung des Mehrgrößensystems evaluierbar. Nach Erreichen der stabilen Perfusionsphase ändert sich die Systemtemperatur nur noch in Folge von Störungen von außen. In der stabilen Perfusionsphase ist die stationäre Genauigkeit des Temperatursystems bewertbar.

Im Zuge der Betrachtungen konnten nun zunächst die Anlaufphasen von 18 Nierenperfusionen beobachtet werden. Abbildung 5.21 zeigte bereits exemplarisch einen der Verläufe. Das Perfusionssystem ist vor Anschluss der Niere auf einen Wert

$T_{vor} = 36\text{ }^\circ\text{C}$ vorgewärmt. Nach Anschluss der kalten Niere und Freigabe der Perfusion sinkt der Temperaturwert initial ab. Das System erwärmt sich erneut auf einen hier vorgegebenen Sollwert von zunächst $T_{Niere,soll} = 37\text{ }^\circ\text{C}$. Später wurde der Sollwert hier beispielsweise auf $T_{Niere,soll} = 38\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht. Bei Auswertung der 18 Perfusionsversuche zeigte sich eine mittlere Einregelzeit des Temperatursystems nach Abschnitt 5.2 von $T_{Einregel,Temp} = 30,38 \pm 10,79\text{ min}$. Dabei waren variante Volumenströme in den Anlaufphasen von $flow_{Anlauf} = 35\dots450\text{ ml/min}$ zu beobachten. Die starken Volumenstromänderungen stellen eine Abweichung gegenüber den Entwurfssimulationen des Temperatursystems dar. Trotzdem konnten die Entwurfsziele eingehalten werden, da das System in der Lage ist innerhalb von weniger als 30 Minuten eine physiologische Temperatur von mindestens $T_{Niere,min} = 34\text{ }^\circ\text{C}$ zu erreichen, ohne dabei unzulässig hohe Systemtemperaturen aufzuweisen.

Bei Beobachtung der stabilen Perfusionsphasen zeigten sich bei 15 der 18 Nierenperfusionen leichte Dauerschwingungen der Nierentemperatur. Die Dauerschwingungen hatten eine mittlere Amplitude von $A_{DS} = 0,75\text{ K} \pm 0,42\text{ K}$. Dies entspricht einer Abweichung von 0,17 K der stationären Genauigkeit gegenüber den Entwurfsforderungen. Die ungeachtet dessen kleinen Abweichungen erscheinen hinsichtlich physiologischer Effekte als akzeptabel. Zusätzlich wurden im Zuge der Führungsgrößensprünge des hämodynamischen Systems aus dem vorangegangenen Abschnitt keine bemerkenswerten Auswirkungen der Änderungen auf das Temperatursystem beobachtet.

Zusammenfassend zeigte sich eine Robustheit des Temperatursystems bei Verkopplung mit dem hämodynamischen System der Nierenperfusion. Entwurfsforderungen zur Temperaturregelung konnten weitgehend erfüllt werden.

5.5.3 Bewertung der Blutgasregelungen

Zur Bewertung der Regelungen der arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid mussten die technischen Umsetzungen je an verschiedenen Nierenperfusionen getestet werden. Die Experimente verliefen gemäß Kapitel F.

Umgebungsluftbegasung Zunächst wurden während stabiler Perfusionsphasen Führungsgrößensprünge des Kohlendioxidpartialdruckes auf das System aufgeprägt. Die Führungsgrößensprünge des Kohlendioxidpartialdruckes erfolgten innerhalb des Wertebereiches für arterielle Werte von 30 bis 50 mmHg. Ein exemplarischer Verlauf bei einem Perfusatvolumenstrom von $Q_B = 100\text{ ml/min}$ und einer Nierentemperatur von $T_N \approx 37^\circ$ ist in Abbildung 5.23 dargestellt.

Hier zeigt sich, dass der Ansatz mit Umgebungsluftbegasung und Volumenstromquelle in der Lage ist, den Partialdrucksollwert innerhalb einer erzielten Einregel-

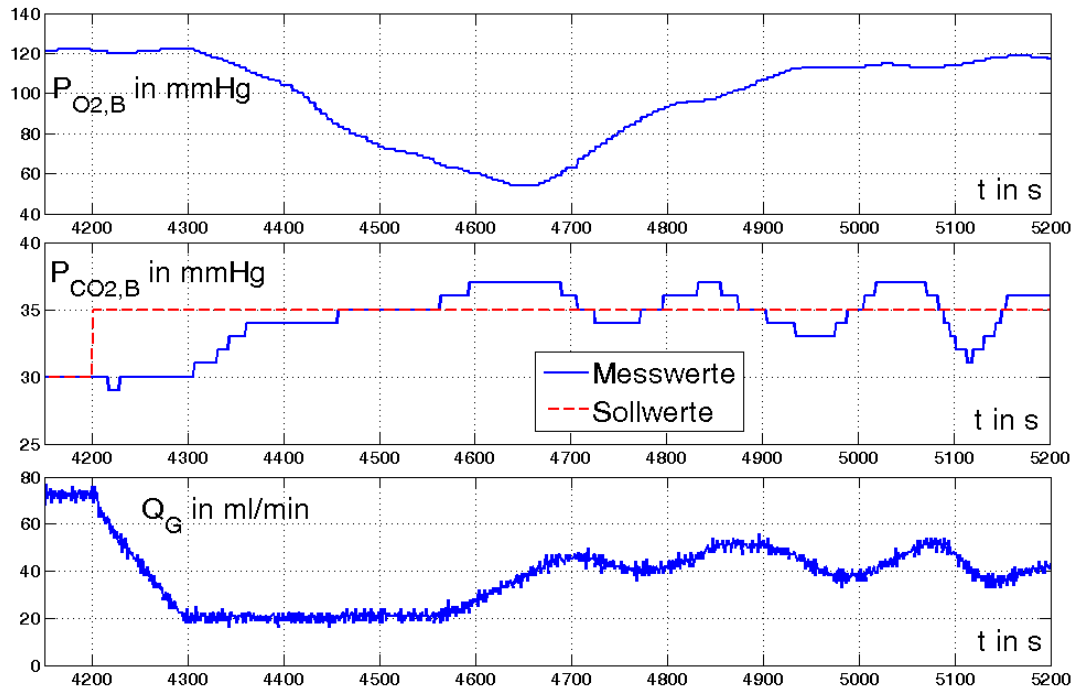


Abbildung 5.23: Exemplarische Zeitverläufe der Blutgaspartialdrücke und des Gasvolumenstroms bei Führungsgrößenänderung bei Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle [46]

zeit von $T_{Einregel,CO_2,luft} \approx 250s$ zu erreichen. Dabei zeigt sich abweichend von der Simulation ein schwingendes Verhalten. Zur Behebung dieses Problems wurde die Nachstellzeit des verwendeten PI-Reglers erhöht. Weiterhin zeigte sich, dass der Sauerstoffpartialdruck kurzzeitig unter den minimal akzeptablen Partialdruckwert von $P_{O_2,art,min} = 100 \text{ mmHg}$ fiel. Eine weitere Begrenzung der Stellgröße würde die Kohlendioxidpartialdruckregelung weiter verlangsamen. Das Verhalten der gasvolumenstrombasierten Kohlendioxidpartialdruckregelung ist vom aktuell vorherrschenden Perfusatvolumenstrom abhängig. Vor diesem Hintergrund wurde die untere Stellgrößenbeschränkung im Zuge der Reglertests funktionell vom Perfusatvolumenstrom abhängig gemacht.

Zur folgenden Bewertung der Robustheit gegenüber Änderungen des Temperatur- bzw. hydraulischen Prozesses wurden während der oben beschriebenen stabilen Perfusionsphase Änderungen des arteriellen Sollperfusiondruckes vorgenommen. Daraus resultierend sind Änderungen des Perfusatvolumenstromes. Eine Änderung der Systemtemperatur war zur Vorbeugung eines Organverlustes nicht möglich. Die Auswirkungen einer Temperaturänderung im System lassen sich weitestgehend durch eine Volumenstromänderung abbilden, da eine Temperaturänderung einen wesentlichen Einfluss auf das hämodynamische System hat. Ein exemplarischer Zeitverlauf ist in Abbildung 5.24 dargestellt.

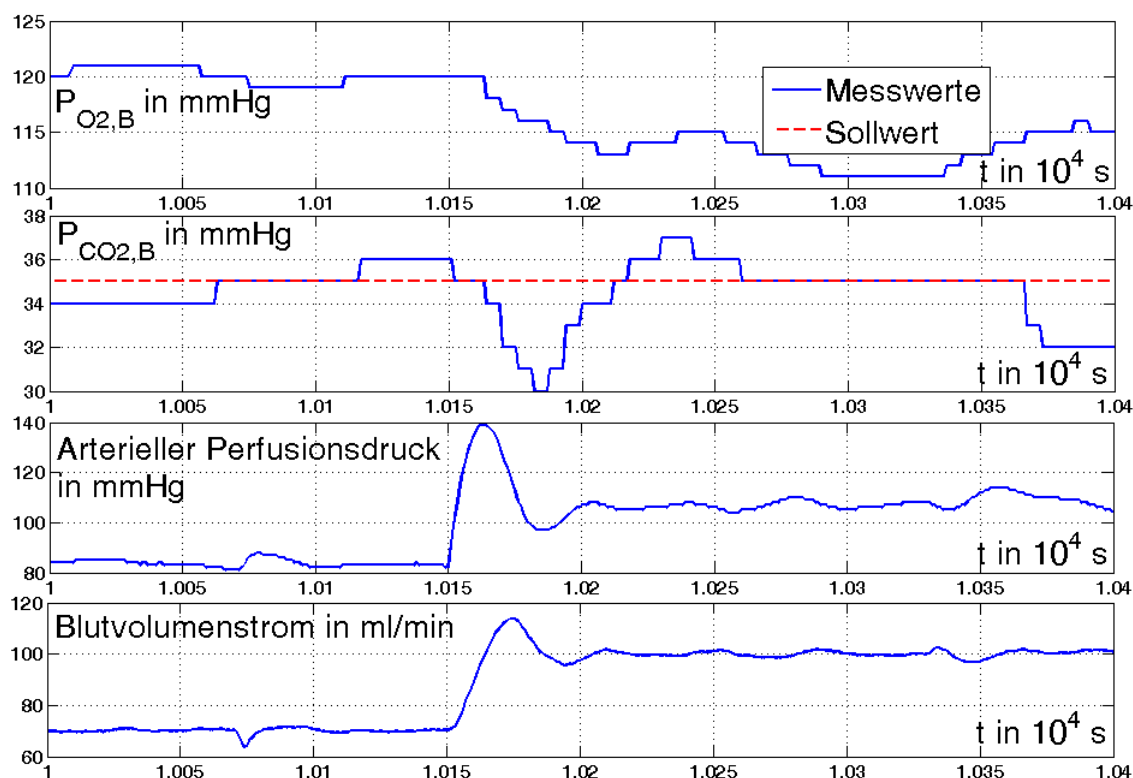


Abbildung 5.24: Exemplarische Zeitverläufe der Prozessgrößen bei Änderung des Perfusatvolumenstromes bei Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle [46]

Hierbei zeigt sich, dass bei erheblicher Volumenstromänderung von ca. 50% nur geringe Abweichungen der Blutgaspartialdrücke von weniger als fünf mmHg entstehen.

Vollständige Gasmischung Analog der Umgebungsluftbegasung wurden auch bei der Methode der vollständigen Gasmischung zunächst Führungsgrößensprünge auf das System eingepreßt. Dabei wurden erneut Sprungweiten innerhalb der Wertebereiche für arterielle Partialdrücke von 30 bis 50 mmHg für Kohlendioxid und 100 bis 150 mmHg für Sauerstoff. Abbildung 5.25 zeigt einen exemplarischen Verlauf bei einem Perfusatvolumenstrom von $Q_B = 100 \text{ ml/min}$ und einer Systemtemperatur von $T_N \approx 37^\circ$.

Für diesen Fall zeigten sich keine unerwarteten Nebeneffekte. Die erstellten Regelungen konnten die Zielwerte erreichen. Es trat kein unerwünschtes Überschwingen auf. Die Einregelzeiten deckten sich mit den simulierten Werten.

Das System konnte Einregelzeiten von $T_{\text{Einregel},O_2,\text{mix}} \approx 200 \text{ s}$ für den Sauerstoffpartialdruck und $T_{\text{Einregel},CO_2,\text{mix}} \approx 100 \text{ s}$ erreichen.

Zur Bewertung der Prozessrobustheit wurden auch in diesem Szenario erneut Druck-sollwertsprünge zur Erzeugung von Perfusatvolumenstromänderungen aufgepreßt. Exemplarische Zeitverläufe sind in Abbildung 5.26 dargestellt.

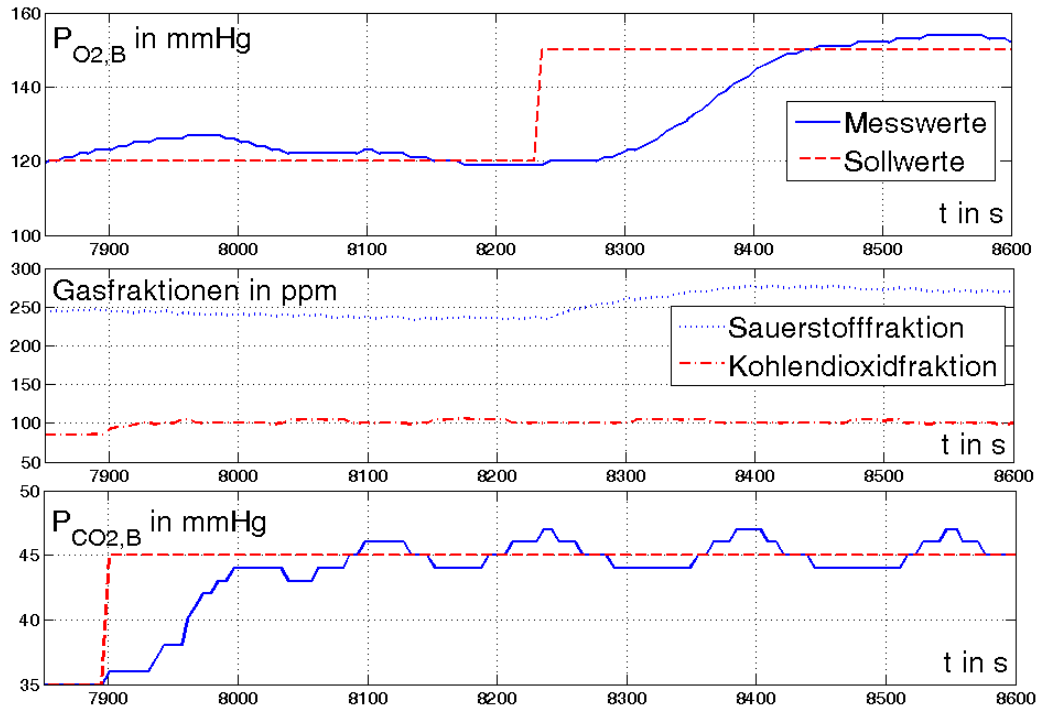


Abbildung 5.25: Exemplarische Zeitverläufe der Blutgaspartialdrücke und des Gasvolumenstroms bei Führungsgrößenänderungen bei vollständiger Gasmischung [46]

Sowohl bei Erhöhung, als auch bei Erniedrigung des Perfusatvolumenstromes um jeweils ca. 50% zeigten sich keine nennenswerten Auslenkungen der arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid. Die Regelungen waren stets in der Lage, Störungen in Form der Prozessverkopplungen auszuregeln.

Vergleich der Ansätze Im Vergleich der Ansätze zur Regelung der arteriellen Blutgaspartialdrücke zeigten sich zunächst erhebliche Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der Strategien. Die Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle erreichte für die Regelung des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes eine Einregelzeit von $T_{Einregel,CO_2,luft} \approx 250s$. Dem gegenüber steht eine Einregelzeit der vollständigen Gasmischung von $T_{Einregel,CO_2,mix} \approx 100s$. Literaturvergleichswerte liegen hier bei $T_{Einregel,CO_2,lit} \approx 120s$ [99].

Für den Fall des Sauerstoff steht der erreichten Einregelzeit der vollständigen Gasmischung von $T_{Einregel,O_2,mix} \approx 200s$ ein Literaturwert von $T_{Einregel,O_2,lit} \approx 400s$ entgegen [99].

Alle erstellten Blutgasregelungen zeigten kein nennenswertes Überschwing- bzw. Nachschwingverhalten. Keine Instabilitäten traten auf. Bei Aufprägen gezielter Störungen durch bekannte Prozessverkopplungen mit dem hämodynamischen System zeigten sich alle Ansätze in der Lage, die Störungen zu kompensieren. Aus Sicht

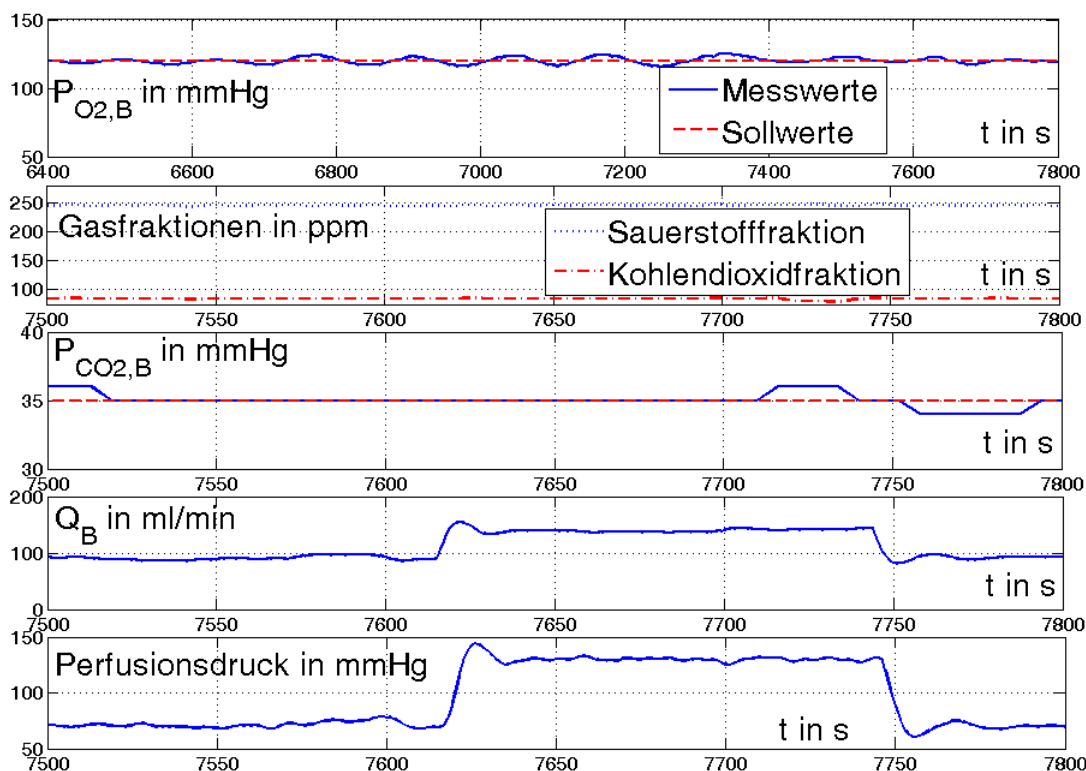


Abbildung 5.26: Exemplarische Zeitverläufe der Prozessgrößen bei Änderung des Perfusatvolumenstromes bei vollständiger Gasmischung [46]

der Regelungsperformance und der Prozessrobustheit stellt hier die Methode der vollständigen Gasmischung den besten Kompromiss dar. Die Nutzung des Gasvolumenstromes zur Stellung des Kohlendioxidaustausches im Oxygenator zeigte sich als schwierig und prozesssensitiv im niedrigen Volumenstrombereich $Q_B \leq 100 \text{ ml/min}$. Ungeachtet dessen erscheint der technische Aufwand zum Aufbau und Betrieb des Prozesses im Falle der Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle vergleichsweise einfach.

5.5.4 Bewertung des generalisierten Ansatzes

Im Rahmen der System- und Regelungsentwürfe wurde der generalisierte Ansatz zur übergreifenden Mehrgrößenregelung aus Abschnitt 4.3 aufgegriffen und für ein neu entwickeltes Nierenperfusionssystem umgesetzt. Im Zuge der Reglertests konnten hier nun Erkenntnisse zur Bewertung gewonnen werden.

Bei Test der umgesetzten Regelung des Temperatursystems zeigte sich, dass dieses gemäß Annahmen des generalisierten Ansatzes weitgehend unempfindlich gegenüber Änderungen der anderen Prozessgrößen ist, sofern der Perfusatvolumenstrom einen systemindividuellen Mindestwert überschreitet. Im Weiteren wurden Regelungsalgorithmen für das hämodynamische System bei Nierenperfusion implementiert und

getestet. Hier zeigte sich, dass eine Druckregelung des hämodynamischen Systems bei Berücksichtigung der Verkopplungen im Prozess stets in der Lage ist, Änderungen der anderen Prozessgrößen nach Auslenkung zu kompensieren. In spezieller Umsetzung zur Nierenperfusion wurden die Verkopplungen in Form von unbestimmten Nierenparametern des Prozessmodells berücksichtigt.

Im Falle der Blutgasregelungen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass die Annahmen des generalisierten Ansatzes für die spezielle Umsetzung zur Nierenperfusion zutreffen. Da die Prozesstemperatur ohne wesentliche Änderungen zur Laufzeit eine Basis darstellt, sind hier nur wenige Prozessstörungen vorhanden. Trotzdem wäre eine Blutgasregelung in der Lage Schwankungen zu kompensieren. Bei Änderungen im hämodynamischen System bestehen ebenfalls die angenommenen Verkopplungen. Auch hier ist eine Blutgasregelung in der Lage, die Prozessstörungen zu kompensieren, sofern eine Anregung des hämodynamischen Systems hinreichend langsam ist. Die rückwärtige Verkopplung des Blutgassystems wiederum zum hämodynamischen System wurde im dortigen Prozessmodell abgebildet.

Es zeigte sich, dass der in dieser Arbeit abgeleitete generalisierte Ansatz zur Mehrgrößenregelung von isolierten Organen in Perfusionssystemen am Beispiel der Nierenperfusion tauglich und korrekt ist. Bedingt durch die Automatisierung des Nierenperfusionssystems waren keine Zustandsverschlechterungen der perfundierten Organe zu beobachten. Alle perfundierten Organe konnten anwenderfreundlich, bzw. einfach erlernbar konditioniert werden. Die Hypothese dieser Arbeit aus Abschnitt 1 konnte insofern bestätigt werden.

5.6 Auswertung und Zusammenfassung des speziellen Ansatzes

Im vorangegangenen Abschnitt wurde der in dieser Arbeit abgeleitete allgemeine Ansatz zur Mehrgrößenregelung der Organperfusion am speziellen Beispiel der ex-vivo Nierenperfusion umgesetzt und evaluiert. Dabei wurde zunächst der generische Ansatz einer Systemtopologie zur Organperfusion gerätetechnisch umgesetzt, sodass ein funktionsfähiges Nierenperfusionssystem entstand. Für das Gerätesystem erfolgten Modellbildungen der am Perfusionsprozess beteiligten Teilprozesse. Für die Teilprozesse der Systemtemperaturen und des hämodynamischen Systems erfolgten robuste Regelungsentwürfe und Vergleiche der Regelungsansätze. Im Falle des Blutgassystems wurden darüber hinaus technische Umsetzungsvarianten diskutiert und Regelungsalgorithmen implementiert. In nachgelagerten Validierungstests am echten Nierenperfusionprozess konnte die Funktionalität der prozessorientiert robusten Mehrgrößenregelung exemplarisch validiert werden.

Der in Kapitel 4 allgemein entwickelte Ansatz erwies sich in der speziellen Umsetzung zur ex-vivo Nierenperfusion als tauglich. Eine ausführliche zusammenfassende Auswertung wird in Abschnitt 6 folgen.

6 Zusammenfassung

6.1 Überblick zur Arbeit

Im dieser Arbeit wurden Ansätze zur Mehrgrößenregelung von Perfusionen isolierter Organe betrachtet. Um einen Einstieg in das Themengebiet zu erhalten, wurden in Abschnitt 2 Einsatzszenarien der ex-vivo Organperfusion von Herz, Lunge, Leber und Niere aufgezeigt. Anschließend wurden auf Literaturbasis die einzelnen physiologischen und anatomischen Eigenschaften der Perfusionsprozesse der Organsysteme herausgearbeitet. Nach der medizinischen Betrachtung der Organperfu-sionsprozesse erfolgte in Abschnitt 3 eine Einsortierung des Perfusionsprozesses in den Kontext der extrakorporalen Lebensunterstützungssysteme. Es wurden rege-lungstheoretische Hintergründe dargestellt und bekannte Vorarbeiten zur Automa-tisierung der Organperfusion und des ECLS analysiert, um bekannte Ergebnisse auf das vorliegende Problem ggf. anzuwenden. Nach den Vorbetrachtungen dieser Arbeit wurden in Abschnitt 4 zunächst die Organperfu-sionsprozesse abstrahiert. Teilprozesse wurden identifiziert, um Gemeinsamkeiten herauszuarbeiten. Auf die-ser Basis wurden im Folgenden Verkopplungen der Teilprozesse des generalisierten Organperfu-sionsprozesses identifiziert und evaluiert. Hier wurden schließlich Mehr-größenregelungsansätze diskutiert. Ein verbleibender Mehrgrößenansatz wurde aus-gewählt. In Abschnitt 5 wurde der generalisierte Ansatz nun für das spezielle Bei-spiel der ex-vivo Nierenperfusion aufgegriffen. Es wurde ein neues Nierenperfu-sionssystem entworfen und unter Nutzung des generalisierten Ansatzes automatisiert. Für das Temperatursystem und das hämodynamische System wurden verschiedene Regelungsansätze hinsichtlich Robustheit und Güte bewertet. Für das Blutgassy-tem wurden verschiedene Automatisierungskonzepte implementiert und hinsicht-lich Tauglichkeit für die spezielle Anwendung bewertet. Am Beispiel der speziellen Umsetzung konnte der generalisierte Ansatz bewertet werden. Im Folgenden sollen nun die Erkenntnisse des speziellen Ansatzes auf die Organsysteme Herz, Lunge und Leber abstrahiert werden.

6.2 Ableitung von Erkenntnissen dieser Arbeit

6.2.1 Generalisierter Ansatz

Alle Organsysteme eines Organismus haben gemeinsam, dass sie funktionell an denselben Organismus gebunden sind. Auf dieser Basis haben sie gemäß Abschnitt 4 gemeinsame generalisierte physiologische Bedürfnisse:

- Eine stoffwechselbezogene Versorgung gewährleistet die Zu- und Abfuhr physiologisch relevanter Stoffe zu und von einzelnen Gewebeabschnitten. Dies umfasst sowohl die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff, als auch den Abtransport von Kohlendioxid und Stoffwechselprodukten.
- Jedes Organsystem benötigt für eine physiologische Funktionalität die Bereitstellung einer entsprechenden Gewebetemperatur.
- Zur Versorgung mit physiologisch relevanten Stoffen, sowie für die Wärmezufuhr benötigen betrachtete Organsysteme die Versorgung mit Perfusat als Konvektionsmedium.
- Ein Organ muss entsprechend seiner individuellen Ausartung mechanisch angepasst gelagert sein. Die Lagerung hat keine Relevanz bezüglich einer Prozessregelung.

Für die Definition eines generalisierten Regelungsproblems zur ex-vivo Organperfusion konnten nun auf Basis der Bedürfnisse der Organsysteme Teilprozesse abgeleitet werden. Für die generalisierten Teilprozesse

- Temperatursystem,
- Hämodynamisches bzw. hydraulisches System,
- Blutgassystem,
- Elektrolytsystem

wurden beteiligte Prozessgrößen identifiziert. Unter diesen wurden jeweils notwendige Regelgrößen und mögliche Stellgrößen identifiziert. Im Zuge dessen wurden auch die funktionellen Verkopplungen der generalisierten Teilprozesse der ex-vivo Organperfusion betrachtet. Schließlich konnte eine generalisierte Regelungsstrategie ausgewählt werden. Diese umfasst die dezentrale Mehrgrößenregelung des Perfusionsprozesses. Alle Teilprozesse werden als robuste Einzelgrößenregelungen ausgelegt. Gegenseitige Verkopplungen werden als Prozessstörungen ausgelegt. Zur Reduktion der möglichen Störungen wurden die Einzelregelungen hierarchisch strukturiert.

6.2.2 Spezieller Ansatz

In einer spezialisierten Fortführung der generalisierten Ansätze, wurden diese auf den Prozess der ex-vivo Nierenperfusion projiziert (siehe Abschnitt 5). Hier wurde der generalisierte Prozess zunächst auf eine Niere fokussiert. Ein spezielles Nierenperfusionssystem wurde geplant, strukturiert und gerätetechnisch so umgesetzt, dass die Bereitstellung aller generalisierten Teilprozesse mit speziellem Fokus möglich ist. Für das nun vorhandene Perfusionssystem wurden nun die Teilprozesse automatisiert.

- Für das Temperatursystem erfolgte zunächst eine individuelle mathematische Modellbildung unter Nutzung des allgemeinen Ansatzes einer Energiebilanz für stoffdurchlässige Systeme. Das aufgestellte Gesamtmodell des Temperatursystems wurde als Zustandsraummodell in Simulink implementiert und konnte in Realexperimenten validiert werden. Dazu wurden reale Zeitverläufe von Aufwärmphasen des Perfusionssystems mit simulierten Verläufen verglichen. Schließlich konnten in Simulationen robuste Regelalgorithmen entwickelt werden. Dabei entstand eine robust ausgelegte Kaskadenregelung, die in ihrer inneren Schleife die Thermostattemperatur mit PI-Regler und Anti Windup regelt. In Ihrer äußeren Kaskade regelt sie die Perfusatemperatur ebenfalls mittels PI-Regler und Anti Windup. In Realtests erwies sich das geregelte Temperatursystem als funktionsfähig gemäß der getätigten Annahmen.
- Das hämodynamische bzw. hydraulische System der ex-vivo Nierenperfusion wurde zunächst ebenfalls mathematisch modelliert. Dabei wurden generische Analogien zwischen Energiegrößen genutzt, um den Perfusionskreislauf mittels elektrotechnischer Methoden darzustellen. Jedes Übertragungselement des Kreislaufes wurde durch ein dreielementiges RLC-Glied dargestellt. Anschließend konnte das dynamische System um nicht relevante Elemente gekürzt werden. Es entstand eine verkürzte, prägnante elektrotechnische Darstellung des Perfusionskreislaufes. Aus dieser wurde ein Zustandsraummodell abgeleitet, das in Simulink implementiert wurde. Mittels Vergleichssimulationen von Zeitverläufen des Modelles mit Zeitverläufen von Realexperimenten konnten Netzwerkparameter zur Beschreibung einer Niere identifiziert werden. Gleichzeitig konnte das Modell validiert werden. Im Zuge der Experimente tat sich ein hoch zeitvarianter Charakter der Nierenparameter auf. Vor diesem Hintergrund wurden mittels des Modelles, der nun bekannten Streubereiche der Prozessparameter und der Leistungsziele einer Regelung Regler synthetisiert, die Robustheit gegenüber der modellierten Unbestimmtheiten versprechen. Dabei zeigte sich, dass eine robuste Leistungsfähigkeit als Zusammenführung der

Designziele und der modellierte Unbestimmtheit nicht erreichbar ist. Robuste Stabilität konnte erreicht werden. Im Vergleich dazu wurde auch ein klassischer einfacher PI-Regler robust ausgelegt und mit Anti Windup aufgewertet. In abschließenden Realexperimenten konnten die implementierten Algorithmen getestet werden. Es zeigte sich erwartungsgemäß, dass die synthetisierte Regelung die vorgegebene Performance erreicht.

- Das Blutgassystem wurde nun auf Basis eines wohlvalidierten Modelles aus der Literatur in Simulink implementiert. Dabei wurden in diesem Fall zwei technische Umsetzungsvarianten - eine Umgebungsluftbegasung mit Volumenstromquelle und eine vollständige Gasmischung von Stickstoff, Sauerstoff und Kohlendioxid - zusätzlich mathematisch modelliert und technisch implementiert. Für beide technischen Stellstrategien zur Blutgasregelung wurden Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckregler auf Basis von PI-Reglern mit Anti Windup ausgelegt. Die entstandenen Blutgasregelungen wurden abschließend in Realexperimenten gegeneinander getestet. Es zeigte sich ein klarer Leistungs- und Robustheitsvorteil der fraktionellen Stellstrategie mit vollständiger Gasmischung gegenüber der Begasung mit Volumenstromquelle. Allerdings stellt letztere Variante technisch wesentlich weniger Umsetzungsaufwand dar. Vor dem Hintergrund einer medizinischen Anwendung mit dem Prozessfokus auf Sicherheit wird die Nutzung der vollständigen Gasmischung empfohlen.

6.3 Generalisierung der Ergebnisse von Niere auf andere Organe

Betrachtet man die Ergebnisse der spezialisierten Ansätze, so lassen sich an dieser Stelle einige Aussagen auf den generalisierten Ansatz verallgemeinern.

- Die technische Umsetzung eines Temperierungssystems unter Nutzung eines Wärmetauschers und der Temperierung des Perfusates lässt sich organübergreifend anwenden. Die entwickelte Kaskadenregelung zeigte für niedrige Perfusatvolumenströme ihre Leistungsgrenzen auf. Hier sinkt die Güte des zugrunde liegenden mathematischen Modelles. Für hohe Perfusatvolumenströme verbessern sich Stabilitätsreserven und Leistung des Temperatursystems. Der hier entwickelte spezielle Ansatz lässt sich direkt generalisiert für Organperfusionen von Herz, Lunge, Leber und Niere verwenden.
- Die Nutzung einer generalisierten Analogie von Energiegrößen zur mathematischen Modellierung des hämodynamischen Systems der ex-vivo Nierenperfu-

sion lässt sich in dieser Form auch auf andere spezielle Umsetzungen von Organperfusionssystemen anwenden. Von zentraler Bedeutung ist hier das Wissen um das spezifische Verhalten des speziellen Organsystems und der technischen Umsetzung des Perfusionssystems. Auf Basis des individuellen Prozessmodells lassen sich nun organspezifisch Performance-Ziele einer Druck- bzw. Volumenstromregelung definieren. Je nach technischer Umsetzung bzw. Perfusionsprozess kann hier erneut eine Rollenpumpe als Volumenstromquelle bzw. nach [99] eine geregelte Zentrifugalpumpe vereinfacht als Volumenstromquelle zum Einsatz kommen. Die Synthese einer robust stabilen Druckregelung ist allgemein möglich. Auch im Falle des hydraulischen bzw. hämodynamischen Systems lässt sich die hier aufgezeigte Methodik allgemein einsetzen.

- In der speziellen Umsetzung der Blutgasregelung für die ex-vivo Nierenperfusion zeigte sich eine weitreichende Prozessunabhängigkeit. Für jeden Organperfusionprozess ist das verwendete Perfusat der Blutgasträger. Das spezifische Organsystem ist lediglich der Verbraucher, der konditioniertes Perfusat zugeliefert bekommt. Die Modellierung des Perfusatverhaltens ist organübergreifend allgemein.
- Im Vergleich verschiedener Stellstrategien zur Blutgasregelung zeigte sich die Nutzung des Gasvolumenstromes zur Einstellung des Kohlendioxidaustausches als benachteiligt. Eine Zufuhr von Kohlendioxid zum Perfusat ist nur unter Nutzung der Kohlendioxidproduktion des Verbrauchers in einem Kreislauf möglich. Insbesondere in der Anwendung einer Blutgasregelung für die ex-vivo Lungenperfusion ist dies nicht möglich. Das Verfahren der vollständigen Gasmischung von Stickstoff, Sauerstoff und Kohlendioxid zeigte hier erhebliche Leistungs- und Robustheitsvorteile. Ähnlich dem Temperatursystem zeigten sich Leistungsgrenzen des Blutgassystems im unteren Perfusatvolumenstrombereich. Für höhere Volumenströme verbessert sich die Stabilitätsreserve des Prozesses. Die Blutgasregelung mittels vollständiger Gasmischung lässt sich vsl. vollständig allgemein für die ex-vivo Organperfusion von Herz, Lunge, Leber oder Niere nutzen.

Auf Basis der hier aufgezeigten Generalisierungen wird die in Abschnitt 1 getätigte Hypothese als bestätigt angesehen.

6.4 Ausblick zur Arbeit

Die im Rahmen dieser Arbeit erreichten Ergebnisse besitzen hohe Relevanz in Bezug auf ihre Anwendbarkeit. Die gefundenen Ergebnisse können direkt in der Entwick-

lung neuer Organperfusionssysteme verwendet bzw. die Methodik kann direkt zur Implementierung von Automatisierungskonzepten in bestehende Perfusionssysteme übernommen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Prozess der ex-vivo Organperfusion erstmals generalisiert analysiert. Erstmals wurde eine generalisierte Regelungsstrategie dokumentiert abgeleitet.

Im weiteren Verlauf der Arbeit konnte ebenfalls erstmalig eine systematisch abgeleitete Prozesstopologie zur warmen ex-vivo Nierenperfusion aufgestellt werden. Weiterhin entstand auf dieser Basis ein neuartiges voll-integriertes ex-vivo Nierenperfusionssystem unter Mitwirkung dieser Arbeit.

Unter Nutzung der Ergebnisse dieser Arbeit ist die Schaffung sichererer, einfacher bedienbarer und schneller erlernbarer Organperfusionssysteme mit geringerem Entwicklungsaufwand möglich. Die Etablierung der Technik der Organperfusion zur Rekonditionierung, Funktionscharakterisierung und ggf. zum besseren Transport von Organen kann schneller und kostengünstiger vorangebracht werden.

Literaturverzeichnis

- [1] *DIN EN ISO 10456:2010-05, Baustoffe und Bauprodukte - Wärme- und feuchtetechnische Eigenschaften - Tabellierte Bemessungswerte und Verfahren zur Bestimmung der wärmeschutztechnischen Nenn- und Bemessungswerte (ISO 10456:2007 + Cor. 1:2009)*. 2010
- [2] *DIN EN 60601-1-10:2016-04, Medizinische elektrische Geräte - Teil 1-10: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale - Ergänzungsnorm: Anforderungen an die Entwicklung von physiologischen geschlossenen Regelkreisen (IEC 60601-1-10:2007 + A1:2013)*. 2016
- [3] ALI, J M. ; DAVIES, S E. ; BRAIS, R J. ; RANDLE, L V. ; KLINCK, J R. ; ALLISON, M E D. ; CHEN, Y ; PASEA, L ; HARPER, S F J. ; PETTIGREW, G J.: Analysis of ischaemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. In: *Liver transplantation* (2014), Dezember. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24072>. – DOI 10.1002/lt.24072. – ISSN 1527–6473
- [4] ANDREASSON, Anders S I. ; DARK, John H. ; FISHER, Andrew J.: Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation–state of the art. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 46 (2014), Nr. 5, S. 779–88. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezu228>. – DOI 10.1093/ejcts/ezu228. – ISSN 1873–734X
- [5] BANNER, Nicholas R. ; THOMAS, Helen L. ; CURNOW, Elinor ; HUSSEY, Julie C. ; ROGERS, Chris A. ; BONSER, Robert S.: The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. In: *Transplantation* 86 (2008), August, Nr. 4, 542-547. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31818149b9>. – DOI 10.1097/TP.0b013e31818149b9. – ISSN 1534–6080
- [6] BAUMGARTNER, Benedikt ; MENDOZA, Alejandro ; EICHHORN, Stefan ; SCHREIBER, Ulrich ; KNOLL, Alois: A comparative study on extra-corporal circulation control. In: *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IE-

- EE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2011* (2011), S. 4287–90. <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091064>. – DOI 10.1109/IEMBS.2011.6091064. – ISBN 9781424441228
- [7] BELL, Robert M. ; MOCANU, Mihaela M. ; YELLON, Derek M.: Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion. In: *Journal of molecular and cellular cardiology* 50 (2011), Nr. 6, S. 940–950. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.02.018>. – DOI 10.1016/j.yjmcc.2011.02.018. – ISSN 1095–8584
- [8] BELZER, F O. ; ASHBY, B S. ; DUNPHY, J E.: 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. In: *Lancet* 2 (1967), S. 536–538. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-196805000-00039>. – DOI 10.1097/00007890-196805000-00039. – ISBN 0140–6736
- [9] BERNHARDT, Alexander M. ; REICHENSPURNER, Hermann: High-risk donors: extending our criteria in times of organ shortage. In: *Current opinion in organ transplantation* 19 (2014), Nr. 5, S. 494–9. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.000000000000118>. – DOI 10.1097/MOT.000000000000118. – ISSN 1531–7013
- [10] BETIT, Peter: Extracorporeal Membrane Oxygenation: Quo Vadis? In: *Respiratory Care* 54 (2009), S. 948–957
- [11] BLEIFELD, W. ; HAMM, W. ; MATHEY, D.: *Herz-Kreislauf: klinische Pathophysiologie*. Springer-Verlag, 1987
- [12] BRANDES, R. ; BUSSE, Rudi: Kreislauf. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978–3–642–01650–9, S. 572–626
- [13] BRETTSCHEIDER, Lawrence ; DALOZE, Pierre M. ; HUGUET, Claude ; PORTER, Kenneth A. ; GROTH, Carl G. ; KASHIWAGI, Noboru ; HUTCHISON, David E. ; STARZL, Thomas E.: THE USE OF COMBINED PRESERVATION TECHNIQUES FOR EXTENDED STORAGE OF ORTHOTOPIC LIVER HOMOGRAFTS. In: *Surgery, gynecology & obstetrics* 126 (1968), Nr. 2, S. 263–274. – ISSN 0039–6087
- [14] BROADLEY, K.J.: The Langendorff heart preparation—Reappraisal of its role as a research and teaching model for coronary vasoactive drugs. In: *Journal of Pharmacological Methods* 2 (1979), Nr. 2, S. 143–156. <http://>

- dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0160-5402(79)90038-X. – DOI
http://dx.doi.org/10.1016/0160-5402(79)90038-X. – ISSN 0160-5402
- [15] BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ: *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben*. <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/>. – abgerufen am 03.01.2015
- [16] BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ: *Gesetz über Medizinprodukte*. <http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/>. – abgerufen am 07.01.2015
- [17] BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT: *Demographischer Wandel*. <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/herausforderungen/demografischer-wandel.html>. Version: 2016. – abgerufen am 07.06.2016
- [18] CATENA, F ; COCCOLINI, F ; MONTORI, G ; VALLICELLI, C ; AMADUZZI, a ; ERCOLANI, G ; RAVAIOLI, M ; DEL GAUDIO, M ; SCHIAVINA, R ; BRUNOCILLA, E ; LIVIANO, G ; FELICIANGELI, G ; PINNA, a D.: Kidney preservation: review of present and future perspective. In: *Transplantation proceedings* 45 (2013), November, Nr. 9, 3170-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.02.145>. – DOI 10.1016/j.transproceed.2013.02.145. – ISSN 1873-2623
- [19] COPE - CONSORTIUM FOR ORGAN PRESERVATION IN EUROPE: *Work Package 2 - Liver trial*. <http://www.cope-eu.org/work-packages/wp2>. – abgerufen am 04.01.2015
- [20] CORPORATION, Terumo Cardiovascular S.: *CDI® Blood Parameter Monitoring System 500*. <http://www.terumo-cvs.com/products/ProductDetail.aspx?groupId=1&familyID=47&country=1>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [21] CYPEL, Marcelo ; KESHAVJEE, Shaf: Extracorporeal lung perfusion. In: *Current opinion in organ transplantation* 16 (2011), Nr. 5, S. 469-75. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e32834ab15a>. – DOI 10.1097/MOT.0b013e32834ab15a. – ISSN 1531-7013
- [22] CYPEL, Marcelo ; KESHAVJEE, Shaf: Strategies for safe donor expansion: donor management, donations after cardiac death, ex-vivo lung perfusion. In: *Current opinion in organ transplantation* (2013), aug, S. 513-517. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e328365191b>. – DOI 10.1097/MOT.0b013e328365191b. – ISSN 1531-7013

- [23] CYPEL, Marcelo ; YEUNG, Jonathan C. ; HIRAYAMA, Shin ; RUBACHA, Matthew ; FISCHER, Stefan ; ANRAKU, Masaki ; SATO, Masaaki ; HARWOOD, Stephen ; PIERRE, Andrew ; WADDELL, Thomas K. ; PERROT, Marc de ; LIU, Mingyao ; KESHAVJEE, Shaf: Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 27 (2008), Nr. 12, S. 1319–1325. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.09.003>. – DOI 10.1016/j.healun.2008.09.003. – ISSN 1557–3117
- [24] CYPEL, Marcelo ; YEUNG, Jonathan C. ; LIU, Mingyao ; ANRAKU, Masaki ; CHEN, Fengshi ; KAROLAK, Wojtek ; SATO, Masaaki ; LARATTA, Jane ; AZAD, Sassan ; MADONIK, Mindy ; CHOW, Chung-Wai ; CHAPARRO, Cecilia ; HUTCHEON, Michael ; SINGER, Lianne G. ; SLUTSKY, Arthur S. ; YASUFUKU, Kazuhiro ; PERROT, Marc de ; PIERRE, Andrew F. ; WADDELL, Thomas K. ; KESHAVJEE, Shaf: Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. In: *The New England journal of medicine* 364 (2011), Nr. 15, S. 1431–40. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1014597>. – DOI 10.1056/NEJMoa1014597. – ISSN 1533–4406
- [25] DASH, RK ; BASSINGTHWAIGHTE, JB: Erratum to: Blood HbO₂ and HbCO₂ dissociation curves at varied O₂, CO₂, pH, 2, 3-DPG and temperature levels. In: *Annals of biomedical engineering* 38 (2010), Nr. 4, S. 1129–1148. <http://dx.doi.org/10.1007/s10439-004-7821-6.Dash>. – DOI 10.1007/s10439-004-7821-6.Dash
- [26] DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION: *Aufgaben und Ziele*. <http://www.dso.de/dso/aufgaben-und-ziele.html>. – abgerufen am 03.01.2015
- [27] DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION: *Das deutsche Transplantationsgesetz*. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/gesetzliche-grundlagen.html>. – abgerufen am 03.01.2015
- [28] DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION: *Organprotektive Intensivtherapie*. <http://www.dso.de/fachinformation/organprotektive-intensivtherapie.html>. – abgerufen am 03.01.2015
- [29] DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION: *Transplantation - Downloads*. <http://www.dso.de/fachinformation/transplantation.html>. – abgerufen am 03.01.2015

- [30] DEUTSCHE STIFTUNG ORGANTRANSPLANTATION: *Vom Spender zum Empfänger*. <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/thema-organspende/vom-spender-zum-empfaenger.html>. – abgerufen am 03.01.2015
- [31] DITTMANN, Achim ; FISCHER, Siegfried ; HUHN, Jörg ; KLINGER, Jochen: *Repetitorium der Technischen Thermodynamik*. Wiesbaden : Vieweg+Teubner Verlag, 1995. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-322-94059-9>. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-322-94059-9>. – ISBN 978-3-519-06354-4
- [32] ELEKTRONIK, EPH: *Technische Beschreibung - 1-Q-Transistorregler digital Typ DLS 24/xx - 460*. 2014
- [33] EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION: *Über Eurotransplant*. https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany. – abgerufen am 03.01.2015
- [34] EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION ; AXEL RAHMEL (Hrsg.): *Annual report 2013*. Leiden, 2014
- [35] EUROTRANSPLANT INTERNATIONAL FOUNDATION ; UNDINE SAMUEL (Hrsg.): *Annual report 2014*. Leiden, 2015
- [36] FISHER, Andrew: *A study of Donor Ex-Vivo Lung Perfusion in United Kingdom lung transplantation (DEVELOP - UK)*. <http://www.ncl.ac.uk/nctu/research/project/4138>. – abgerufen am 04.01.2015
- [37] FISHMAN, Robert ; HAVENER, Robert ; FATTAH, Ihab A. ; ABDELAZIM, Anas ; NEWELL, Scott ; BISHOP, Tom ; KHAYAL, Tamer ; KYI, Stanley ; TAYLOR, Ron ; HARRIOTT, Doug ; DE REMER, Matthew ; MURRAY, Paul ; SULLIVAN, John ; ANDERSON, Mark ; BRINGHAM, Richard ; VAN DRIEL, Michael ; HASSANEIN, Waleed: *Systems and Methods for ex vivo Lung Care*. 2008
- [38] FLORACK, G ; SUTHERLAND, D E. ; ASCHERL, R ; HEIL, J ; ERHARDT, W ; NAJARIAN, J S.: Definition of normothermic ischemia limits for kidney and pancreas grafts. In: *J Surg Res* 40 (1986), Nr. 6, S. 550–563. – ISBN 0022-4804
- [39] FRÜHAUF, Nils R.: *DSO Region Nord - Organspende und Organangebot - 6. Summerschool Transplantationsnephrologie*. <http://www.uni-kiel.de/Nephrologie/events/downloads/2006/Fruehauf2006.pdf>. Version: 2006. – abgerufen am 03.01.2015

- [40] GALLINAT, Anja ; MOERS, Cyril ; SMITS, Jacqueline M. ; STRELNIECE, Agita ; PIRENNE, Jacques ; PLOEG, Rutger J. ; PAUL, Andreas ; TRECKMANN, Jürgen: Machine perfusion versus static cold storage in expanded criteria donor kidney transplantation: 3-year follow-up data. In: *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 26 (2013), Nr. 6, S. E52–53. <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12094>. – DOI 10.1111/tri.12094. – ISSN 1432–2277
- [41] GARBADE, Jens ; KRAUTZ, Christian ; AUPPERLE, Heike ; ULLMANN, Cris ; LEHMANN, Sven ; KEMPFERT, Jörg ; BORGER, Michael A. ; DHEIN, Stefan ; GUMMERT, Jan F. ; MOHR, Friedrich-wilhelm: Functional, metabolic, and morphological aspects of continuous, normothermic heart preservation: effects of different preparation and perfusion techniques. In: *Tissue engineering. Part C, Methods* 15 (2009), Nr. 2, S. 275–283. <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tec.2008.0475>. – DOI 10.1089/ten.tec.2008.0475. – ISSN 1937–3392
- [42] GHOSH, Ramkrishna ; HAEGGBLOM, Kurt E. ; BOELING, Jari M.: Control-relevant input excitation for system identification of ill-conditioned nxn systems with $n > 2$. In: *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)* Bd. 19, 2014. – ISBN 9783902823625, S. 9382–9387
- [43] GODARA, Rajesh ; NAIDU, C S. ; RAO, Pankaj P. ; SHARMA, Sanjay ; BANNERJEE, Jayant K. ; SAHA, Anupam ; VIJAY, Kapileshwer: Use of marginal grafts in deceased donor liver transplant: assessment of early outcomes. In: *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 33 (2014), Nr. 2, S. 136–40. <http://dx.doi.org/10.1007/s12664-013-0379-1>. – DOI 10.1007/s12664-013-0379-1. – ISSN 0975–0711
- [44] GOEDECKE, Ralf: *Fluidverfahrenstechnik : Grundlagen, Methodik, Technik, Praxis*. Wiley, 2008. – ISBN 9783527623648
- [45] GRANSOW, Marian ; KOCH, Susanne ; TETSCHKE, Florian ; ASCHENBRENNER, Ulf ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: Prozessanalyse zur Ex-vivo Nierenperfusion – Fokus: Autoregulation. In: *at-Automatisierungstechnik* 63 (2015), Nr. 1. <http://dx.doi.org/10.1515/auto-2014-1132>. – DOI 10.1515/auto-2014-1132. – ISSN 0178–2312
- [46] GRANSOW, Marian ; KOCH, Susanne ; TETSCHKE, Florian ; JANSSEN, Martin ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: Regelung von arteriellem Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck während normothermer ex-vivo Nierenperfusion. In: *not yet published - submitted to at-Automatisierungstechnik* (2016). – in press

- [47] GRANSOW, Marian ; KOCH, Susanne ; TETSCHKE, Florian ; MARKGRAF, Wenke ; JANSSEN, Martin ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: *Development of a new automated Kidney Perfusion System for Organ Conditioning and Function Monitoring*. 2015
- [48] GRANSOW, Marian ; KOCH, Susanne ; TETSCHKE, Florian ; MARKGRAF, Wenke ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: Validierung eines Streckenmodelles für die Druckregelung während normothermer ex-vivo Nierenperfusion. In: MALBERG, Hagen (Hrsg.): *5. Dresdner Medizintechnik Symposium*, S. 32–33
- [49] GRANSOW, Marian ; KOCH, Susanne ; TETSCHKE, Florian ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: Identification of a plant model for the control of arterial blood pressure during normothermic ex-vivo kidney perfusion. In: *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 59 (2014), Nr. s1. <http://dx.doi.org/10.1515/bmt-2014-4309>. – DOI 10.1515/bmt-2014-4309
- [50] GRANSOW, Marian ; KOCH, Susanne ; THIELE, Christine ; PYRC, Jaroslaw ; MALBERG, Hagen: Ansätze zur Automatisierung der warmen Perfusion isolierter Organe. In: MALBERG, Hagen (Hrsg.) ; DE ABREU, Gama (Hrsg.) ; ZAUNSEDER, Sebastian (Hrsg.): *AUTOMED*. Dresden : Steinbeis-Edition, 2013, S. 26 – 27
- [51] GRANSOW, Marian ; TETSCHKE, Florian ; MARKGRAF, Wenke ; KOCH, Susanne ; ASCHENBRENNER, Ulf ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: Improved automated blood gas control during extracorporeal life support. In: *Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik*. Lübeck, 2015
- [52] HASSANEIN, Waleed ; FISHMAN, Robert ; KYI, Stanley ; OCHS, Burt ; ROURKE, Jonathan ; HAVNER, Robert ; NEWEKK, Scott: *Systems and methods for ex-vivo organ care. Patent, US2006/015435A1*. 04 2006
- [53] HILL, Esther P. ; POWER, Gordon G. ; LONGO, Lawrence D.: Mathematical simulation of pulmonary O₂ and CO₂ exchange. In: *American Journal of Physiology* 224 (1973), Nr. 4, S. 904–917
- [54] HINGHOFFER-SZALKAY, H.: *Koronargefäße, Stoffwechsel des Myokards, Herzmuskelenzyme*. <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VI.4.htm>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015

- [55] HINGHOFER-SZALKAY, H.: *Zusammenspiel von Atmung und Eigenschaften des Hämoglobins, Blutgaswerte*. <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/VIII.7.htm>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [56] HOSGOOD, SA: *Normothermic Perfusion in Renal Transplantation*, University of Leicester, Diss., 2012. <http://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.555470>. – 1–275 S.
- [57] HOSGOOD, Sarah a. ; HEURN, Ernest van ; NICHOLSON, Michael L.: Normothermic machine perfusion of the kidney: Better conditioning and repair? In: *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* (2014). <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12319>. – DOI 10.1111/tri.12319. – ISSN 1432–2277
- [58] IGL GROUP: *Organ preservation by pulsatile perfusion*. <http://watersmed.ntic.fr/media/brochures/brochure-RM3-en.pdf>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [59] IGL GROUP: *Waves*. <http://watersmed.ntic.fr/media/brochures/WAVES-ANG-5-102012.pdf>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [60] ILIE, R ; LIEMOHN, M W. ; KOZYRA, J ; BOROVSKY, J: An investigation of the magnetosphere-ionosphere response to real and idealized co-rotating interaction region events through global magnetohydrodynamic simulations. In: *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical* 466 (2010), S. 3279–3303. <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.2010.0074>. – DOI 10.1098/rspa.2010.0074. – ISSN 1364–5021
- [61] IMBER, Charles J. ; ST PETER, Shawn D. ; LOPEZ DE CENARRUZABEITIA, Inigo ; PIGOTT, Dave ; JAMES, Tim ; TAYLOR, Richard ; MCGUIRE, James ; HUGHES, David ; BUTLER, Andrew ; REES, Michael ; FRIEND, Peter J.: Advantages of normothermic perfusion over cold storage in liver preservation. In: *Transplantation* 73 (2002), S. 701–709. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200203150-00008>. – DOI 10.1097/00007890-200203150-00008. – ISBN 0041–1337
- [62] IWAHASHI, Hidehiko ; YURI, Koichi ; NOSÉ, Yukihiro: *Development of the oxygenator: Past, present, and future*. 2004
- [63] JANSCHKE, Klaus: *Systementwurf mechatronischer Systeme*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2010. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-78877-5>. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-78877-5>. – ISBN 978–3–540–78876–8

- [64] JANSSEN, Martin ; THIELE, Christine ; KOCH, Susanne ; GRANSOW, Marian ; PYRC, J. ; ELSÄSSER, Julia ; HÖLTERS, Sebastian ; SLIWINSKI, G. ; MAHLBERG, Hagen ; SESTER, Urban ; SESTER, Martina ; STÖCKLE, Michael: Mp72-01 Whole-Blood Perfusion in a Porcine Model for Normothermic Extracorporeal Kidney Perfusion (Nekip) – a Model for Immunological Studies. In: *The Journal of Urology* 191 (2014), Nr. 4, S. e823. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.2240>. – DOI 10.1016/j.juro.2014.02.2240. – ISSN 00225347
- [65] JELKMANN, W.: Atemgastransport. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978-3-642-01650-9, S. 740–750
- [66] KELLER, CK ; GEBERTH, SK: Die normale Niere. In: *Praxis der Nephrologie* (2010), 1-12. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-10213-4_1
- [67] KLEINSTREUER, NC: *Mathematical modeling of renal autoregulation*. <http://ir.canterbury.ac.nz/handle/10092/2532>. Version: 2009
- [68] KOCH, Susanne ; GRANSOW, Marian ; TETSCHKE, Faorian ; MARKGRAF, Wenke ; THIELE, Christine ; JANSSEN, Martin ; MALBERG, Hagen: *Detection of Renal Autoregulation in a normothermic extracorporeal Kidney Perfusion System*. 2015
- [69] KOERNER, Michael M. ; GHODSIZAD, Ali ; SCHULZ, Uwe ; EL BANAYOSY, Aly ; KOERFER, Reiner ; TENDERICH, Gero: Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation. In: *The heart surgery forum* 17 (2014), Nr. 3, S. E141–145. <http://dx.doi.org/10.1532/HSF98.2014332>. – DOI 10.1532/HSF98.2014332. – ISSN 1522-6662
- [70] KOOTSTRA, G ; DAEMEN, J H. ; OOMEN, A P.: Categories of non-heart-beating donors. In: *Transplantation proceedings* 27 (1995), Nr. 5, S. 2893–4. – ISSN 0041-1345
- [71] KOPP, R. ; HENZLER, D. ; DEMBINSKI, R. ; KUHLEN, R.: Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen. In: *Anaesthesist* 53 (2004), S. 168–174
- [72] KOPP, Rüdger ; WALTER, Marian ; ARENS, Jutta ; STOLLENWERK, Andre ; LEONHARDT, Steffen ; SCHMITZ-RODE, Thomas ; KOWALEWSKI, Stefan ;

- ROSSAINT, Rolf: [Automatic control and safety concepts for extracorporeal lung support]. In: *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 54 (2009), Nr. 5, S. 289–97. – ISSN 0013–5585
- [73] KORKMAZ, Sevil ; BÄHRLE-SZABÓ, Susanne ; LOGANATHAN, Sivakkanan ; LI, Shiliang ; KARCK, Matthias ; SZABÓ, Gábor: Marginal donors: can older donor hearts tolerate prolonged cold ischemic storage? In: *Aging clinical and experimental research* 25 (2013), Nr. 5, S. 597–600. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-013-0131-9>. – DOI 10.1007/s40520-013-0131-9. – ISSN 1720–8319
- [74] KUNZELMANN, K. ; THEWS, O.: Lungenatmung. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978-3-642-01650-9, S. 697–723
- [75] LANG, F.: Säure-Basen-Haushalt. Version: 2011. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-01651-635>. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – DOI 10.1007/978-3-642-01651-635. – ISBN 978-3-642-01650-9, S. 751–762
- [76] LAUTT, W. W.: *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology*. Bd. 1. San Rafael : Morgan & Claypool Life Sciences, 2009. – 1–174 S. <http://dx.doi.org/10.4199/C00004ED1V01Y200910ISP001>. <http://dx.doi.org/10.4199/C00004ED1V01Y200910ISP001>. – ISBN 9780123868602
- [77] LEONHARDT, S ; MERSMANN, S.: Automatisierungstechnik für die künstliche Beatmung – eine Standortbestimmung. In: *at – Automatisierungstechnik* 55 (2009), S. 244 – 254
- [78] LEVY, M N.: Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic, perfused kidney. In: *The American journal of physiology* 197 (1959), S. 1111–4. – ISSN 0002–9513
- [79] LINDEMANN, B: Zur Morphologie einer mechanischen Hämolyse. In: *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* (1949), Nr. ProL I. <http://www.springerlink.com/index/x868138j61739617.pdf>
- [80] LINDSTEDT, Sandra ; HLEBOWICZ, Joanna ; KOUL, Bansi ; WIERUP, Per ; SJÖGREN, Johan ; GUSTAFSSON, Ronny ; STEEN, Stig ; INGEMANSSON,

- Richard: Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 12 (2011), Nr. 2, S. 162–165. <http://dx.doi.org/10.1510/icvts.2010.244830>. – DOI 10.1510/icvts.2010.244830. – ISSN 1569–9285
- [81] LJUNG, Lennart: System Identification, Report no. LiTH-ISY-R-2809. Version: 2007. <http://www.control.isy.liu.se>. 2007 (1). – Forschungsbericht. – 1–68 S. – -
- [82] LJUNG, Lennart: *System Identification Toolbox*. www.mathworks.com. Version: 2011
- [83] LUND, Lars H. ; EDWARDS, Leah B. ; KUCHERYAVAYA, Anna Y. ; DIPCHAND, Anne I. ; BENDEN, Christian ; CHRISTIE, Jason D. ; DOBBELS, Fabienne ; KIRK, Richard ; RAHMEL, Axel O. ; YUSEN, Roger D. ; STEHLIK, Josef: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report–2013; focus theme: age. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32 (2013), Nr. 10, S. 951–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.006>. – DOI 10.1016/j.healun.2013.08.006. – ISSN 1557–3117
- [84] LUNZE, J ; 7 (Hrsg.): *Regelungstechnik*. Bochum : Springer Berlin Heidelberg, 2002. – ISBN 9783540689072
- [85] LUNZE, J ; LUNZE, Jan (Hrsg.): *Regelungstechnik 2*. 7. Bochum : Springer Berlin Heidelberg, 2010. – ISBN 9783642295614
- [86] MACHUCA, Tiago N. ; CYPEL, Marcelo: Ex vivo lung perfusion. In: *Journal of thoracic disease* 6 (2014), Nr. 8, S. 1054–62. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.12>. – DOI 10.3978/j.issn.2072–1439.2014.07.12. – ISSN 2072–1439
- [87] MACHUCA, Tiago N. ; CYPEL, Marcelo: Ex vivo lung perfusion. In: *Journal of thoracic disease* 6 (2014), aug, Nr. 8, 1054–62. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.07.12>. – DOI 10.3978/j.issn.2072–1439.2014.07.12. – ISSN 2072–1439
- [88] MAGGIORE, Umberto ; CRAVEDI, Paolo: The marginal kidney donor. In: *Current opinion in organ transplantation* 19 (2014), Nr. 4, S. 372–80. – ISSN 1531–7013

- [89] MALBERG, Hagen: *Modellierung, Analyse und Klassifikation von autonomen Regulationsprozessen des Herz-Kreislauf-Systems*, MDC Max-Delbrück-Centrum, Diss., 1999
- [90] MARCHIORO, T L. ; HUNTLEY, R T. ; WADDELL, W R. ; STARZL, T E.: EXTRACORPOREAL PERFUSION FOR OBTAINING POSTMORTEM HOMOGRAFTS. In: *Surgery* 54 (1963), S. 900–911. – ISSN 0039–6060
- [91] MARLOW, S. P.: *A PO₂ regulation system for a membrane oxygenator*, University of Strathclyde, Diss., 1982
- [92] MATHWORKS: *Choosing a Solver*. <http://de.mathworks.com/help/optim/ug/choosing-a-solver.html>. – abgerufen am 06.12.2015
- [93] MEMBRANA GMBH: *Oxygenation Products*. <http://www.membrana.com/index.php/blood-oxygenation-products>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [94] MENDOZA, G a. ; SPRUNK, N ; BAUMGARTNER, B ; SCHREIBER, U ; BAUERNSCHMITT, S Eichhorn R. ; LANGE, R ; KRANE, M ; KNOLL, a: Automation of an extracorporeal support system with adaptive fuzzy controllers. In: *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2011* (2011), S. 1033–6. <http://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090240>. – DOI 10.1109/IEMBS.2011.6090240. – ISBN 9781424441228
- [95] MENDOZA GARCÍA, a. ; KRANE, M. ; BAUMGARTNER, B. ; SPRUNK, N. ; SCHREIBER, U. ; EICHHORN, S. ; LANGE, R. ; KNOLL, a.: Automation of a portable extracorporeal circulatory support system with adaptive fuzzy controllers. In: *Medical Engineering & Physics* 36 (2014), Nr. 8, 981–990. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medengphy.2014.04.009>. – DOI 10.1016/j.medengphy.2014.04.009. – ISSN 13504533
- [96] MESSER, Simon ; ARDEHALI, Abbas ; TSUI, Steven: Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. In: *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* (2014), Mai. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24853906>. – ISSN 1432–2277
- [97] MIDDEL, C.D.: *Organspende und Organtransplantation in Deutschland: Bestandsaufnahme und Bewertung*. Dt. Ärzte-Verlag, 2011 (Transplantationsmedizin im Fokus). – ISBN 9783769134643

- [98] MISGELD, Berno ; SCHAUER, Thomas ; SIMANSKI, Olaf: Automation of medical systems – Current techniques, limitations and challenges. In: *Biomedizinische Technik* 59 (2014), S. 774 – 777
- [99] MISGELD, BJE: *Automatic control of the heart-lung machine*, Ruhr-Universität Bochum, Diss., 2006
- [100] MOAZAMI, Nader ; FUKAMACHI, Kiyotaka ; KOBAYASHI, Mariko ; SMEDIRA, Nicholas G. ; HOERCHER, Katherine J. ; MASSIELLO, Alex ; LEE, Sangjin ; HORVATH, David J. ; STARLING, Randall C.: Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32 (2013), Nr. 1, S. 1–11. – ISSN 1557–3117
- [101] MOERS, Cyril ; SMITS, Jacqueline M. ; MAATHUIS, Mark-Hugo J. ; TRECKMANN, Jürgen ; GELDER, Frank van ; NAPIERALSKI, Bogdan P. ; KASTEROP-KUTZ, Margitta van ; HEIDE, Jaap J H. d. ; SQUIFFLET, Jean-Paul ; HEURN, Ernest van ; KIRSTE, Günter R ; RAHMEL, Axel ; LEUVENINK, Henri G D. ; PAUL, Andreas ; PIRENNE, Jacques ; PLOEG, Rutger J.: Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. In: *The New England journal of medicine* 360 (2009), S. 7–19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802289>. – DOI 10.1056/NEJMoa0802289. – ISBN 0028–4793
- [102] MONBALIU, Diethard ; BRASSIL, John: Machine perfusion of the liver: past, present and future. In: *Current opinion in organ transplantation* 15 (2010), Nr. 2, S. 160–166. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e328337342b>. – DOI 10.1097/MOT.0b013e328337342b. – ISSN 1531–7013
- [103] MORRISSEY, Paul E. ; MONACO, Anthony P.: Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. In: *Transplantation* 97 (2014), Februar, Nr. 3, 258–64. <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000437178.48174.db>. – DOI 10.1097/01.TP.0000437178.48174.db. – ISSN 1534–6080
- [104] NADEY HAKIM: *artificial organs*. London : Springer Berlin Heidelberg, 2009. – 1–183 S. – ISBN 9781848822818
- [105] NEYRINCK, Arne ; VAN RAEMDONCK, Dirk ; MONBALIU, Diethard: Donation after circulatory death: current status. In: *Current opinion in anaesthesiology* 26 (2013), Nr. 3, S. 382–90. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO>.

- 0b013e328360dc87. – DOI 10.1097/ACO.0b013e328360dc87. – ISSN 1473–6500
- [106] NICHOLSON, M L. ; HOSGOOD, S A.: Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 13 (2013), Nr. 5, S. 1246–1252. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12179>. – DOI 10.1111/ajt.12179. – ISSN 1600–6143
- [107] ORGANOX LTD: *The OrganOx®metra™*. <http://www.organox.com/products/>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [108] OJO, A O. ; HANSON, J A. ; MEIER-KRIESCHE, H ; OKECHUKWU, C N. ; WOLFE, R A. ; LEICHTMAN, A B. ; AGODOA, L Y. ; KAPLAN, B ; PORT, F K.: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 12 (2001), Nr. 3, S. 589–97. – ISSN 1046–6673
- [109] OKKELS, Harald: THE CULTURE OF WHOLE ORGANS. In: *The Journal of experimental medicine* 66 (1937), S. 305–316. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-193811000-00036>. – DOI 10.1097/00000441-193811000-00036. – ISSN 0002–9629
- [110] ORGAN ASSIST: *Kidney Assist*. <http://www.organ-assist.nl/products/kidney-assist>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [111] ORGAN ASSIST: *Liver Assist*. <http://www.organ-assist.nl/products/liver-assist>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [112] ORGAN ASSIST: *Kidney Assist Transport*. <http://www.organ-assist.nl/websites/672/images/kidney-assist-transport-brochure.pdf>. Version: 2016. – abgerufen am 10.02.2016
- [113] ORGAN RECOVERY SYSTEMS: *LifePort 1.1 Brochure*. http://www.organ-recovery.com/pdfs/Kidney-Transporter-1-1/LifePort1.1_Brochure.pdf. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [114] ORGAN RECOVERY SYSTEMS: *LifePort: Delivering the Evidence*. http://www.organ-recovery.com/clinical_evidence.php. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015

- [115] ORGANOX LIMITED: *Oxygen Supply for Organ Preservation Systems. Patent, US2015/0004677A1*. 01 2015
- [116] PATER, L. de ; BERG, Jw van d.: An electrical analogue of the entire human circulatory system. In: *Medical Electronics & Biological Engineering 2* (1964), Nr. 2, S. 161–166. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02484215>. – DOI 10.1007/BF02484215. – ISSN 03689271
- [117] PERSSON, P. B.: Energie- und Wärmehaushalt, Thermoregulation. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978-3-642-01650-9, S. 834–853
- [118] PERSSON, P. B.: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978-3-642-01650-9, S. 664–681
- [119] POHL, U.: Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe. In: SCHMIDT, Robert F. (Hrsg.) ; LANG, Florian (Hrsg.) ; HECKMANN, Manfred (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, 2011 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 978-3-642-01650-9, S. 763–777
- [120] PRENGER-BERNINGHOFF, a ; HEXAMER, M ; SCHÜTT, U ; KNOBL, H ; KÖRFER, R ; WERNER, J: Automatic control of isolated organ perfusion. In: *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering 49* (2004), Nr. 11, S. 322–326. <http://dx.doi.org/10.1515/BMT.2004.060>. – DOI 10.1515/BMT.2004.060. – ISSN 0013-5585
- [121] PRIVARA, Samuel ; VANA, Zdenek ; ZACEKOVA, Eva ; CIGLER, Jiri: Building modeling: Selection of the most appropriate model for predictive control. In: *Energy and Buildings 55* (2012), S. 341–350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.enbuild.2012.08.040>. – DOI 10.1016/j.enbuild.2012.08.040. – ISSN 03787788
- [122] REINSCHKE, Kurt: *Lineare Regelungs- und Steuerungstheorie*. Berlin/Heidelberg : Springer-Verlag, 2006. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29331-0>. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29331-0>. – ISBN 3-540-21886-6
- [123] SAIDI, RF ; KENARI, SKH: Challenges of Organ Shortage for Transplantation: Solutions and Opportunities. In: *International journal of organ ... 5* (2014), Nr. 3, S. 87 – 96. ISBN 1401334202

- [124] SILBERNAGL, Stefan ; KLINKE, Rainer ; PAPE, Hans-Cistian ; KURTZ, Armin: *Physiologie*. Thieme, 2009. – ISBN 978–3137960065
- [125] SKINNER, Sean C. ; HIRSCHL, Ronald B. ; BARTLETT, Robert H.: Extracorporeal life support. In: *Seminars in pediatric surgery* 15 (2006), Nr. 4, 242–250. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2006.07.003>. – DOI 10.1053/j.sempedsurg.2006.07.003. – ISSN 1055–8586
- [126] SKRZYPIEC-SPRING, Monika ; GROTHUS, Bartosz ; SZELAG, Adam ; SCHULZ, Richard: Isolated heart perfusion according to Langendorff - still viable in the new millennium. In: *Journal of pharmacological and toxicological methods* 55 (2007), Nr. 2, S. 113–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2006.05.006>. – DOI 10.1016/j.vascn.2006.05.006. – ISSN 1056–8719
- [127] SLIWINSKI, Grzegorz ; SIERON, Aleksander ; POLL, Ruediger ; THIELE, Christine ; SLIWINSKI, Zbigniew: Unpressurized Safekeeping of Transplant Organs Using the TOP-Liver Storage Module. In: *Polish Journal of Environmental Studies* 19 (2010), S. 861–864
- [128] SMAALEN, Tim C. ; HOOGLAND, E R P. ; HEURN, L W E.: Machine perfusion viability testing. In: *Current opinion in organ transplantation* 18 (2013), Nr. 2, S. 168–73. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e32835e2a1b>. – DOI 10.1097/MOT.0b013e32835e2a1b. – ISSN 1531–7013
- [129] SPRING, Eckhard: *Elektrische Maschinen*. Berlin/Heidelberg : Springer-Verlag, 2006 (Springer-Lehrbuch). <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-28242-4>. <http://dx.doi.org/10.1007/3-540-28242-4>. – ISBN 3–540–28241–6
- [130] ST PETER, S. D. ; IMBER, C. J. ; LOPEZ, I. ; HUGHES, D. ; FRIEND, P. J.: Extended preservation of non-heart-beating donor livers with normothermic machine perfusion. In: *British Journal of Surgery* 89 (2002), S. 609–616. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02052.x>. – DOI 10.1046/j.1365–2168.2002.02052.x. – ISBN 0007–1323 (Print)\n0007–1323
- [131] ST PETER, Shawn D. ; IMBER, Charles J. ; FRIEND, Peter J.: Liver and kidney preservation by perfusion. In: *Lancet* 359 (2002), Februar, Nr. 9306, 604–613. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07749-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07749-8). – DOI 10.1016/S0140–6736(02)07749–8. – ISSN 0140–6736
- [132] STARZL, T E. ; GROTH, C G. ; BRETTSCHEIDER, L ; PENN, I ; FULGINITI, V A. ; MOON, J B. ; BLANCHARD, H ; MARTIN, A J. ; PORTER, K A.:

- Orthotopic homotransplantation of the human liver. In: *Annals of surgery* 168 (1968), Nr. 3, S. 392–415. – ISSN 0003–4932
- [133] STEEN, Stig ; INGEMANSSON, Richard ; ERIKSSON, Leif ; PIERRE, Leif ; ALGOTSSON, Lars ; WIERUP, Per ; LIAO, Qiuming ; EYJOLFSSON, Atli ; GUSTAFSSON, Ronny ; SJÖBERG, Trygve: First human transplantation of a non-acceptable donor lung after reconditioning ex vivo. In: *The Annals of thoracic surgery* 83 (2007), Nr. 6, S. 2191–2194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.01.033>. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2007.01.033. – ISSN 1552–6259
- [134] STICKEL, Frank: Aktueller Status von Oxygenator Konstruktionen. In: *Kardiotechnik* 2 (2008), S. 58–59
- [135] TANRISEV, Mehmet ; HOŞCOŞKUN, Cüneyt ; AŞÇI, Gülay ; SÖZBİLEN, Murat ; FIRAT, Ozgür ; ERTILAV, Muhittin ; OZKAHYA, Mehmet ; TÖZ, Hüseyin: Long-term outcome of kidney transplantation from elderly living and expanded criteria deceased donors. In: *Renal failure* (2014), S. 1–5. <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2014.982488>. – DOI 10.3109/0886022X.2014.982488. – ISSN 1525–6049
- [136] TERRAGNI, Pier P. ; BIROCCO, ALberto ; FAGGIANO, Chiara ; RANIERI, V. M.: Extracorporeal CO₂ Removal. In: *Organ Crosstalk in Multiple Organ Dysfunction Syndromes* 165 (2010), S. 185–196
- [137] THE MATHWORKS, Inc.: *Control System Toolbox*. Natick, 2016
- [138] THE MATHWORKS, INC.: *Robust Control Toolbox*. Natick, 2016
- [139] TRANSMEDICS INC.: *OCS Lung INSPIRE Trial*. <http://www.inspireclinicaltrial.com/>. – abgerufen am 04.01.2015
- [140] TSCHAUT, Rudolf J.: *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis*. Lengerich : Pabst Science Publishers, 2005. – 1–648 S. – ISBN 3933151295
- [141] VDI: *VDI-Wärmeatlas*. 10. 2006
- [142] VELASQUEZ, A ; HILL, L ; NOVAK, V ; EISEMAN, B: Improved extracorporeal hepatic assist using intermittent external pressure on the liver. In: *The American surgeon* 36 (1970), Nr. 11, S. 657–61. – ISSN 0003–1348
- [143] VERHOEVEN, Cornelia J. ; FARID, Waqar R R. ; JONGE, Jeroen de ; METSELAAR, Herold J. ; KAZEMIER, Geert ; LAAN, Luc J W. d.: Biomarkers to assess

- graft quality during conventional and machine preservation in liver transplantation. In: *Journal of hepatology* 61 (2014), Nr. 3, S. 672–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.031>. – DOI 10.1016/j.jhep.2014.04.031. – ISSN 1600–0641
- [144] VIVO LINE MEDICAL AB: *What it is*. <http://www.vivoline.se/en/products/what-it-is/>. Version:2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [145] VIVO LINE MEDICAL AB.: *VivoLine - How it works*. <http://www.vivoline.se/en/products/how-it-works/>. Version:2016. – abgerufen am 09.02.2016
- [146] VOGEL, Thomas ; BROCKMANN, Jens G. ; FRIEND, Peter J.: Ex-vivo normothermic liver perfusion: an update. In: *Current opinion in organ transplantation* 15 (2010), Nr. 2, S. 167–172. <http://dx.doi.org/10.1097/MOT.0b013e328337349d>. – DOI 10.1097/MOT.0b013e328337349d. – ISSN 1531–7013
- [147] WALTER, Marian ; WARTZEK, Tobias ; KOPP, Ruedger ; STOLLENWERK, Andre: Automation of long term extracorporeal oxygenation systems. In: *European Control ...* (2009). [#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Automation+of+Long+Term+Extracorporeal+Oxygenation+Systems)
- [148] WARNECKE, Gregor ; MORADIELLOS, Javier ; TUDORACHE, Igor ; KÜHN, Christian ; AVSAR, Murat ; WIEGMANN, Bettina ; SOMMER, Wiebke ; IUS, Fabio ; KUNZE, Claudia ; GOTTLIEB, Jens ; VARELA, Andres ; HAVE-RICH, Axel: Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. In: *Lancet* 380 (2012), November, Nr. 9856, 1851–1858. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61344-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61344-0). – DOI 10.1016/S0140-6736(12)61344-0. – ISSN 1474–547X
- [149] WARNECKE, Gregor ; MORADIELLOS, Javier ; TUDORACHE, Igor ; KÜHN, Christian ; AVSAR, Murat ; WIEGMANN, Bettina ; SOMMER, Wiebke ; IUS, Fabio ; KUNZE, Claudia ; GOTTLIEB, Jens ; VARELA, Andres ; HAVE-RICH, Axel: Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. In: *Lancet* 380 (2012), Nr. 9856, S. 1851–1858. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61344-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61344-0). – DOI 10.1016/S0140-6736(12)61344-0. – ISSN 1474–547X

- [150] WERNER, J: System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation. In: *European Journal of Applied Physiology* 109 (2010), Nr. 1, S. 13–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-009-1216-1>. – DOI 10.1007/s00421-009-1216-1. – ISSN 14396319
- [151] WERNER, Jürgen ; WERNER, Jürgen (Hrsg.): *Biomedizinische Technik - Automatisierte Therapiesysteme*. 1. Bochum : Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston, 2014. – ISBN 978-3-11-025207-1
- [152] WHITSON, Bryan A. ; PREKKER, Matthew E. ; HERRINGTON, Cynthia S. ; WHELAN, Timothy P M. ; RADOSEVICH, David M. ; HERTZ, Marshall I. ; DAHLBERG, Peter S.: Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 26 (2007), Nr. 10, S. 1004–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.018>. – DOI 10.1016/j.healun.2007.07.018. – ISSN 1557-3117
- [153] XVIVO PERFUSION AB: *XPS - XVIVO Perfusion System*. <http://www.xvivoperfusion.com/products/normothermic-perfusion/xps-xvivo-perfusion-system/>. Version: 2015. – abgerufen am 07.01.2015
- [154] XVIVO PERFUSION AB.: *XPS*. <http://www.xvivoperfusion.com/wp-content/uploads/2015/12/XPS-Brochure.pdf>. Version: 2016. – abgerufen am 10.02.2016
- [155] YUSEN, Roger D. ; CHRISTIE, Jason D. ; EDWARDS, Leah B. ; KUCHERYAVAYA, Anna Y. ; BENDEN, Christian ; DIPCHAND, Anne I. ; DOBBELS, Fabienne ; KIRK, Richard ; LUND, Lars H. ; RAHMEL, Axel O. ; STEHLIK, Josef: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report–2013; focus theme: age. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 32 (2013), Oktober, Nr. 10, S. 965–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.007>. – DOI 10.1016/j.healun.2013.08.007. – ISSN 1557-3117
- [156] ZACEKOVA, Eva ; PRIVARA, Samuel ; KOMAREK, Josef: On dual control for buildings using persistent excitation condition. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control* (2012), Nr. 3, S. 2158–2163. <http://dx.doi.org/10.1109/CDC.2012.6426282>. – DOI 10.1109/CDC.2012.6426282. – ISBN 9781467320641

- [157] ZECKAY, Ralf ; SLIWINSKI, Grzegorz ; THIELE, Christine ; MALBERG, Hagen: Regelungstechnische Aspekte zum Entwurf der warmen Organperfusion. In: LEOONHARDT, Steffen (Hrsg.) ; ABEL, Dirk (Hrsg.) ; RADERMACHER, Klaus (Hrsg.) ; BRENDLE, Christian (Hrsg.) ; ARENBECK, Henry (Hrsg.) ; GERLACH-HAHN, Kurt (Hrsg.) ; DANNENBERG, Kirsa (Hrsg.): *10. Workshop Automatisierungstechnische Verfahren für die Medizin*, 2012, S. 26–27
- [158] ZHOU, Kemin ; DOYLE, John C. ; GLOVER, Keith: *Robust and Optimal Control*. 1. Prentice Hall, 1 https://books.google.de/books/about/Robust_and_Optimal_Control.html?id=RPSOQgAACAAJ&pgis=1. – ISBN 0134565673

Publikationsverzeichnis - Teil A - Journalbeiträge

- [1] Marian Gransow, Susanne Koch, Florian Tetschke, Ulf Aschenbrenner, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Prozessanalyse zur Ex-vivo Nierenperfusion – Fokus: Autoregulation. *at - Automatisierungstechnik*, 63(1), jan 2015.

- [2] Marian Gransow, Susanne Koch, Florian Tetschke, Ulf Aschenbrenner, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Blutgasregelung in low-flow-Anwendungen, speziell während normothermer ex-vivo Nierenperfusion. *at - Automatisierungstechnik*, 64(11), Nov 2016.

Publikationsverzeichnis - Teil B - sonstige Publikationen

- [3] Marian Gransow, Susanne Kromnik, and Christine Thiele. System und Verfahren zur extrakorporalen Perfusion von Organen, 2016. Patentanmeldung: 102016117901.9.
- [4] Marian Gransow and Christine Thiele. Vorrichtung und Verfahren zur Dämpfung von Druck- und/oder Volumenschwankungen in einem Fluidstrom, 2016. Offenlegungsschrift: WO002016023542A1.
- [5] Marian Gransow, Susanne Kromnik, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Mehrgrößenregelung der normothermen ex-vivo Nierenperfusion, 2016. Vortrag auf Workshop: AUTOMED (30.09.2016, Wismar).
- [6] Marian Gransow, Susanne Kromnik, Florian Tetschke, Wenke Markgraf, Marting Janssen, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Development of a new automated Kidney Perfusion System for Organ Conditioning and Function Monitoring, 2015. Vortrag auf Workshop: 23. Jahrestagung des Arbeitskreises Nierentransplantation der Deutschen Gesellschaft für Urologie (14.11.2015, Homburg(Saar)).
- [7] Marian Gransow, Susanne Kromnik, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Improved automated blood gas control during extracorporeal life support, 2015. Vortrag auf Tagung: 49. Jahrestagung der DGBMT (18.09.2015, Lübeck).
- [8] Marian Gransow, Ulf Aschenbrenner, Andreas Strauß, and Christine Thiele. Verfahren und Vorrichtung zum Einstellen der Mengenanteile unterschiedlicher Gase in einer Flüssigkeit, 2015. Offenlegungsschrift: DE102013112523A1.
- [9] Marian Gransow, Günther Hohmann, Bernard Krüsemann, and Christine Thiele. Verfahren und Vorrichtung zur Einstellung der Mengen oder der Partialdrücke zweier Gase in einer Flüssigkeit, 2014. Offenlegungsschrift: WO002014012536A1.

- [10] Marian Gransow, Susanne Koch, Florian Tetschke, Wenke Markgraf, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Validierung eines Streckenmodelles für die Druckregelung während normothermer ex-vivo Nierenperfusion. In Andreas Förster, Jens Füssel, Michael Gelinsky, Edmund Koch, Hagen Malberg, and Winfried Vonau, editors, *5. Dresdner Medizintechnik Symposium*, pages 32 – 34, Dresden, 2014. Steinbeis-Edition.
- [11] Marian Gransow, Susanne Koch, Florian Tetschke, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Identification of a plant model for the control of arterial blood pressure during normothermic ex-vivo kidney perfusion. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, 59(s1), 2014.
- [12] Marian Gransow, Susanne Koch, Christine Thiele, Jaroslav Pyrc, and Hagen Malberg. Ansätze zur Automatisierung der warmen Perfusion isolierter Organe. In Hagen Malberg, Gama De Abreu, and Sebastian Zaunseder, editors, *AUTOMED*, pages 26 – 27, Dresden, 2013. Steinbeis-Edition.
- [13] Marian Gransow, Susanne Koch, Christine Thiele, and Hagen Malberg. Konzept zur Steuerung des Gasaustausches in Oxygenatoren. In Jens Füssel, Edmund Koch, Hagen Malberg, and Winfried Vonau, editors, *4. Dresdner Medizintechnik Symposium*, pages 249 – 250, Dresden, 2012. TUDpress.

A Übersicht der Hersteller und Geräte

Transmedics, Inc.

Die Firma *Transmedics, Inc.* entstand 1998 in Andover, Massachusetts, USA. Seitdem hat das Unternehmen nach bisherigem Stand zwei Systeme für die normotherme künstliche ex-vivo Perfusion von Herzen und Lungen entwickelt. Beide Systeme basieren auf einer gemeinsamen Trägerplattform [52].

Das Organ Care System (OCSTM) Heart dient dabei der Herzperfusion. Mit diesem System können isolierte Herzen sowohl physiologisch als auch retrograd perfundiert werden (vgl. Abschnitt 2.2). Zu diesem Zwecke ist im Perfusionssystem eine sogenannte Nachlast-Säule integriert, welche als Perfusatzufuhr zum Herzen und als Perfusatabfuhr vom Herzen funktionieren kann.

Das OCSTM ist als System zur normothermen Perfusion ausgelegt. Perfusat wird mittels eines Wärmetauschers, wie er in den meisten kommerziellen Oxygenatoren vorhanden ist vorgewärmt und dem Herzen zugeführt. Im Oxygenator wird das Perfusat mit Sauerstoff angereichert und Kohlendioxid wird entfernt [52]. Analog zum OCSTM Heart funktioniert auch das OCSTM Lung normotherm. Perfusat wird vorgewärmt, deoxygeniert und karboxyliert, bevor es zur isolierten Lunge geleitet wird. Das Organ ist mit einer gewöhnlichen trachealen Intubation versehen und kann extern ventiliert werden (vgl. Abschnitt 2.3.1) [37]. In beiden Systemen, OCSTM Heart und OCSTM Lung, ist das jeweilige Organ konnektiert gelagert in einer sterilen Folie, die wiederum innerhalb einer schützenden Hartschale liegt.

Beide, sowohl das (OCSTM) Heart, als auch das (OCSTM) Lung sind in klinischen Studien in Erprobung (siehe Abschnitt 2.2 und 2.3).

Xvivo AB.

Im Bereich der normothermen und subnormothermen Perfusion isolierter Lungen sowie der Zellkonservierung ist das Unternehmen *Xvivo AB.* angesiedelt. Das Unternehmen stammt aus Göteborg, Schweden. Zum Portfolio gehören neben einer speziellen Perfusionslösung für Lungen und einer individuellen Lungenlagerkammer

für ex-vivo Perfusion auch das Perfusionssystem *XPSTM*. Das System basiert im Wesentlichen auf handelsüblichen Komponenten verschiedener etablierter Hersteller von Komponenten und Geräten der Kardiotechnik [153].

Integriert sind eine Zentrifugalpumpe *Maquet CardioHelp* als Antrieb des Perfusionskreislaufes, eine Temperierungseinheit *Hamilton C2* sowie eine Einheit zur Ventilation der perfundierten Lunge. Hinzu kommt ein Subsystem zur Überwachung der Perfusatoxygenierung und eine Doxygenierungseinheit. Das *XPSTM* kann zentral über einen Touch-Monitor bedient werden. Im Jahr 2014 hat das System sowohl eine *CE*-, als auch eine *FDA*-Zertifizierung erhalten.

Organ Recovery Systems

Organ Recovery Systems ist einer der größten Hersteller von Produkten für die hypotherme Perfusion isolierter Nieren. Die Hauptsitze des Unternehmens liegen in Chicago, USA, Zaventem, Belgien und Sao Paulo, Brasilien. Zentrale Produkte des Unternehmens sind die Perfusionssysteme LifePort 1.0 und LifePort 1.1 sowie azelluläre Perfusionslösungen für die hypotherme Nierenperfusion. Die isolierten Organe können in den Systemen mittels einer Rollen-Peristaltikpumpe pulsatil und konstant perfundiert werden. Perfusat wird gekühlt, oxygeniert und dekarboxyliert. Anschließend wird das Perfusat über spezielle Organverbinder in das Organ geleitet. Die Organlagerung dient gleichzeitig als Perfusatreservoir. Mittels integrierter Druck- und Temperatursensoren kann der Verlauf einer Nierenperfusion überwacht werden. Gleichzeitig ist auf Basis der Auswertung rheologischer und hydraulischer Parameter im Rahmen der Hypothermie eine Bewertung des perfundierten Organs möglich [114].

Organ Recovery Systems ist mittlerweile weltweit agierend. Die Perfusionssysteme sind sowohl *CE*-, als auch *FDA*-zertifiziert.

IGL Group bzw. Waters Medical Systems

Seit 1961 existiert die Firma *Waters Medical Systems* (ehemals *Waters Instruments*) mit Sitz in Rochester, MN, USA. Die Firma entwickelte und vertreibt das System *RM3* zur hypothermen künstlichen ex-vivo Perfusion von isolierten Nieren. In diesem System werden Nieren mit oxygeniertem und dekarboxyliertem Perfusat pulsatil versorgt [58]. Mittlerweile gehört das Unternehmen zur *IGL-Group*, die weltweit agiert. In den vergangenen Jahren ist das Nierenperfusionssystem *Waves* entstanden. Hierin können isolierte Nieren ähnlich zum *RM3* hypotherm perfundiert werden. Die Perfusion erfolgt pulsatil mittels einer Membranpumpe und soll eine Bewertung der Organviabilität unter hypothermen Bedingungen erlauben [59].

OrganOx, Ltd.

In Großbritannien entstand im Jahr 2008 als Ausgründung der *University of Oxford* das Unternehmen *OrganOx Ltd.* Gegenstand des Portfolios ist primär das System *OrganOx* ®*metra*TM. Dieses dient der normothermen Perfusion von isolierten Lebern. Dabei setzt man beim System auf eine physiologische Perfusion über Arteria hepatica und Vena portae [107]. Der Kreislauf wird angetrieben mittels einer handelsüblichen Zentrifugalpumpe. Sanguinöses Perfusat wird konditioniert und aufgeteilt. Arterialisiertes Perfusat wird der Arteria hepatica direkt zugeführt. Der restliche Perfusatstrom wird in ein Reservoir zur Erzeugung von gemischtvenösen Verhältnissen geleitet. Dieses Perfusat wird der Vena portae zugeführt. Parallel dazu wird die Galle-Produktion überwacht und ausgewertet. Zusätzlich ist im System eine Messeinrichtung zur Blutgasanalyse vorhanden. [107]

Organ Assist

Das niederländische Unternehmen *OrganAssist* ist als einziger der bekannten kommerziellen Akteure im Bereich der Lungen-, Leber- und Nierenperfusion vertreten. Dazu gibt es die Systeme *Kidney Assist*, *Lung Assist* und *Liver Assist*. Das System *Kidney Assist* dient ähnlich der Systeme *Waves*, *RM3* und *LifePort* der hypothermen Perfusion isolierter Nieren [110]. Im Gegensatz dazu sind die Systeme *Lung Assist* und *Liver Assist* für Perfusionen im hypothermen bis zum normothermen Bereich ausgelegt. Dazu beinhalten die Systeme neben Pumpenantrieben auch Temperiermodule [111]. Zur Oxygenierung und Decarboxylierung kommen handelsübliche Komponenten aus der Kardiotechnik zum Einsatz.

Vivoline Medical

Im Bereich der ex-vivo Lungenperfusion ist *VivoLine Medical AB* angesiedelt. Das Unternehmen stammt aus Lund, Schweden. Für die Lungenperfusion existieren die zwei Systeme *LS1* und *LS2* im Portfolio. In beiden Fällen handelt es sich um Systeme mit integrierter Rollenperistaltikpumpe, einer Temperiereinrichtung und einem Gasversorgungssystem. Für den Perfusionskreislauf selbst kommen sogenannte disposable-kits bestehend aus handelsüblichen Kardiotechnik-Komponenten zum Einsatz. Die Lungenperfusionssysteme besitzen zusätzlich Druck- und Temperatursensoren sowie eine zentrale Bedien- und Überwachungseinheit. Das *VivoLine LS1* ist CE-zertifiziert [144].

B Randbedingungen für die Anwendung von automatisierten medizinischen Systemen

B.1 Hintergrund regulatorischer Anforderungen

Geräte, Software und Produkte, die in medizinischem Kontext zur diagnostischen oder therapeutischen Behandlung eines Patienten bestimmt sind und genutzt werden, gelten in Deutschland als Medizinprodukte (MP) [16]. Dabei ist ein aktives Medizinprodukt, ein solches MP, dessen Betrieb eine externe vom Patienten verschiedene Energiequelle erfordert. Zum Schutz von Patienten, Anwendern und Dritten ist es nach dem *Gesetz über Medizinprodukte* als nationale Umsetzung der europäischen Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über MP verboten, aktive MP in Verkehr zu bringen, über deren Nutzung ein begründeter Verdacht einer Unsicherheit besteht. Daher ist es eine Voraussetzung für das Inverkehrbringen von MP, diese mittels einer *CE*-Kennzeichnung zu versehen und dementsprechend ein Konformitätsbewertungsverfahren zur Einhaltung grundlegender Anforderungen zu durchlaufen. Ist ein aktives MP übereinstimmend mit harmonisierten Normen oder gleichsinnigen Monografien konform, so wird angenommen, dass ein entsprechendes MP alle grundlegenden Anforderungen erfüllt. [16]

Viele Normen und Standards beziehen sich weniger auf die Anforderungen an die MP selbst, als vielmehr auf die Art und Weise des Designs, der Entwicklung und die Herstellung. Wichtige harmonisierte Normen an dieser Stelle sind:

- *DIN EN 60601*: Hierbei handelt es sich um eine Normenreihe bestehend aus sogenannter Basisnorm *60601-1: Medizinische Elektrische Geräte - Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale*, diversen Ergänzungsnormen *60601-1-...* sowie besonderen anwendungsspezifischen Nebenstandards *60601-2-...*

- *DIN EN ISO 13485: Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke:* Diese Norm legt fest, welche Erfordernisse an ein Managementsystem zum Design und der Herstellung eines MP bestehen.
- *DIN EN ISO 14971: Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*
- *DIN EN 62366: Medizinprodukte - Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte*

B.2 Anforderungen an closed loop Systeme

Im Kontext regulatorischer Randbedingungen an MP spielt die Betrachtung von sogenannten *Closed-Loop-Control*-Systemen (CLC) sowie von sogenannten *Physiologic-Closed-Loop-Control*-Systemen (PCLC) in dieser Arbeit eine herausragende Rolle. Im Bereich medizinischer Systeme werden rückgekoppelte Regelungen bzw. Automatisierungslösungen in drei wesentliche Klassen eingeteilt (siehe Abbildung B.1) [77]:

- Typ 1: Die Rückkopplung befindet sich innerhalb des medizinischen Systemes. Es gibt keine Rückwirkung des Patienten auf die Automatisierungseinrichtung. Hierbei handelt es sich um eine Variante der CLC.
- Typ 2: Der Patient übt eine Rückwirkung auf die ihm zugeführte Prozessgröße aus. Der Patient wird somit nur als unbestimmte Störgröße in das geregelte System eingekoppelt. Dieser Typ stellt eine weitere Variante einer CLC dar.
- Typ 3: Der Patient ist vollständiger Bestandteil der Regelstrecke. Die Patientenreaktion wird als Regelgröße rückgekoppelt. Dieser Typ stellt direkt eine PCLC dar.

Als harmonisierte europäische Norm gilt in diesem Kontext die *EN 60601-1-10: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale – Ergänzungsnorm: Anforderungen an die Entwicklung von physiologischen geschlossenen Regelkreisen* [2]. Diese Norm definiert eine PCLC sowie beteiligte abstrakte Prozessgrößen und legt fest, in welcher Art und in welchem Umfang PCLC in Hinblick auf die Prozesssicherheit zu prüfen sind.

Ein geschlossener Regelkreis jedoch, der eine physiologische Größe auf Basis einer nicht an einem Patienten gemessenen Rückführgröße regelt, liegt außerhalb des Geltungsbereiches der Norm [2].

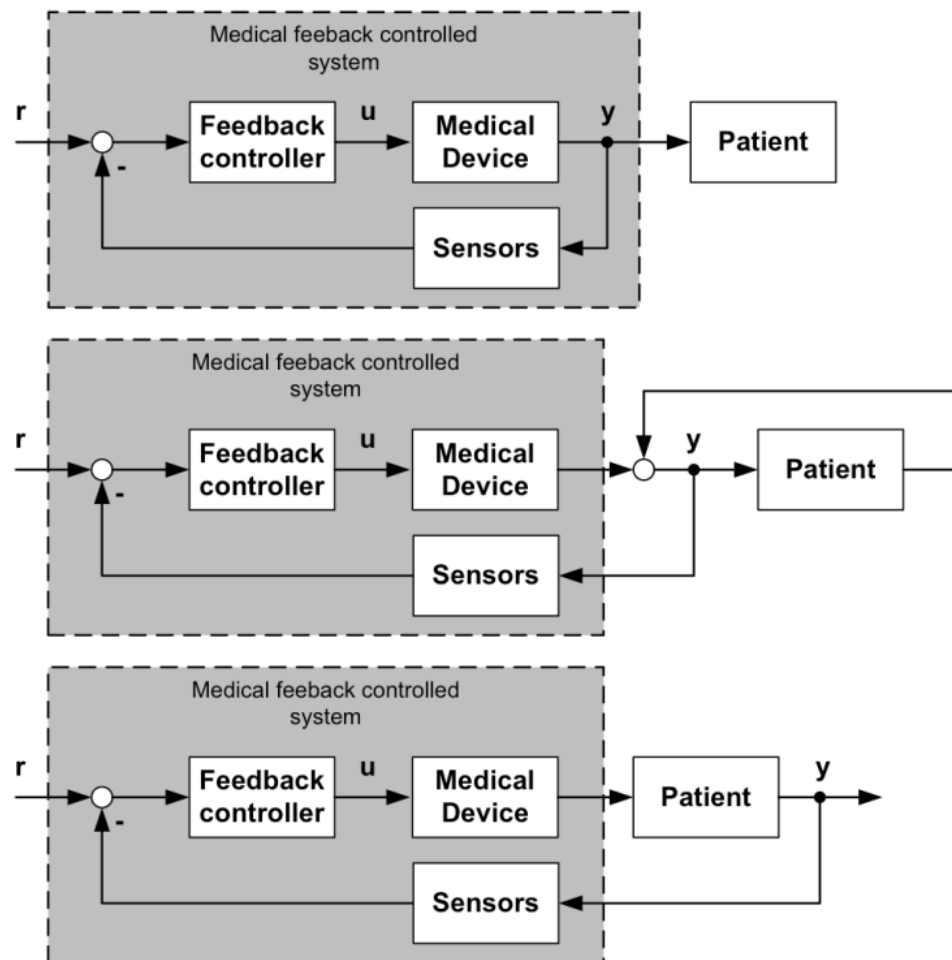


Abbildung B.1: Schematische Darstellung der Typen von rückgekoppelten medizinischen Systemen; oben: Typ 1; mittig: Typ 2; unten: Typ 3 [98]

C Bestimmung der Schlauchparameter zur Modellierung des hämodynamischen Systems

Einleitung, Hypothese und Vorbetrachtungen Zur Bestimmung der dynamischen Netzwerkparameter der verwendeten Perfusatleitungsschläuche wurden individuelle Betrachtungen durchgeführt. Das Ziel der Untersuchung ist die quantitative Bestimmung der dynamischen Schlauchparameter pro Längeneinheit der Leitung. Dabei liegt die Versuchshypothese zu Grunde, dass eine Silikonschlauchleitung einen berechenbaren Strömungswiderstand besitzt, dass dessen Dehnbarkeit messbar ist und dass die Massenträgheit der im Schlauch befindlichen Flüssigkeit bestimmbar ist.

Nimmt man die Strömung einer Flüssigkeit innerhalb eines Schlauches als laminare Strömung an, so berechnet sich der Strömungswiderstand des Schlauches nach dem Gesetz von *Hagen-Poiseulle*:

$$R_{Schlauch} = \frac{128 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot d^4}. \quad (C.1)$$

Die dynamische Viskosität von verdünntem Blut beträgt berechnet sich zu:

$$\eta_B / (Pa \cdot s) = 1/1000 \cdot e^{-5,64 + \frac{0,18 \cdot 10^4}{T/K}} \cdot e^{2,31 \cdot Hkt}. \quad (C.2)$$

Hierbei stellt T die Temperatur in Kelvin dar. Hkt ist der Hämatokrit des Perfusates. d ist nun der Innendurchmesser des betrachteten Schlauches.

Für ein langes gerades Rohr- bzw. Schlauchstück bestimmt sich die Induktivität, die im hydraulischen Fall die Massenträgheit des Systems abbildet zu:

$$L_{Schlauch} = \rho \cdot \frac{l}{A}. \quad (C.3)$$

Hierbei stellt A den Leitungsquerschnitt dar. ρ ist die Dichte des Perfusates.

Versuchsaufbau und Berechnungsgrundlage Für die Bestimmung der Schlauchkapazitätsbeläge bzw. dessen Dehnbarkeit ist ein einfacher hydrostatischer Versuch durchgeführt worden. Abbildung C.1 verdeutlicht den Aufbau.

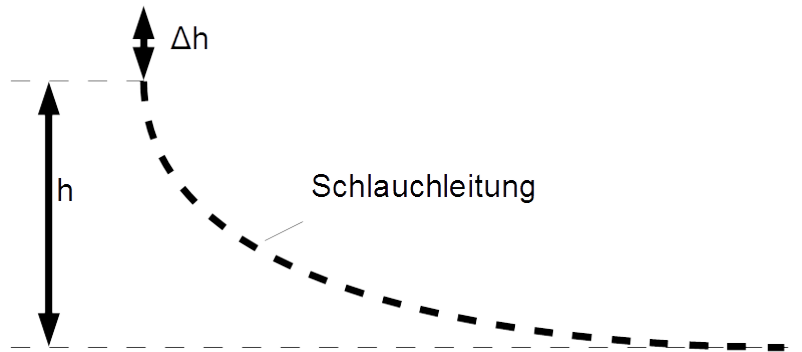


Abbildung C.1: Schematischer Versuchsaufbau zur Bestimmung der Schlauchkapazität

Mittels der Einstellung der Höhe h im Versuchsaufbau konnte der hydrostatische Druck ΔP auf den Schlauch aufgeprägt werden. Nimmt man nun einen linearen Druckabfall entlang der Höhe an und hält die Leitung weitgehend gerade vertikal, so lässt sich mittels der Abnahme der Flüssigkeitssäule Δh und dem mittleren Druck $\bar{\Delta P} = 1/2 \cdot \Delta P$ der Kapazitätsbelag des Schlauches der Gesamtlänge eines Meters bestimmen:

$$C'_{\text{Schlauch}} = \frac{\bar{\Delta P}}{\Delta h} \cdot 1/m \quad (\text{C.4})$$

Im Rahmen dieser Arbeit kamen ECC-Silikonschläuche des Hersteller *Raumedic* mit einem Innendurchmesser von $R_i = 0,25\text{Zoll}$ und einer Wandstärke von $D_w = 1/16\text{Zoll}$ zum Einsatz.

D Bestimmung der Diffusionskapazitäten des verwendeten Oxygenators

Einleitung und Zielsetzung Die Austauschleistung eines Oxygenators wird mittels dessen Diffusionskapazitäten für Sauerstoff und Kohlendioxid bestimmt. An dieser Stelle wurden dazu experimentell Werte ermittelt. Dieser Untersuchung lag das Ziel zu Grunde, Werte der Diffusionskapazitäten für Sauerstoff und Kohlendioxid für einen Oxygenator vom Typ *Medos - Hilite 2800*.

Aufbau und Durchführung Der Versuchsaufbau zur Bestimmung der Diffusionskapazitäten richtet sich nach Abbildung D.1.

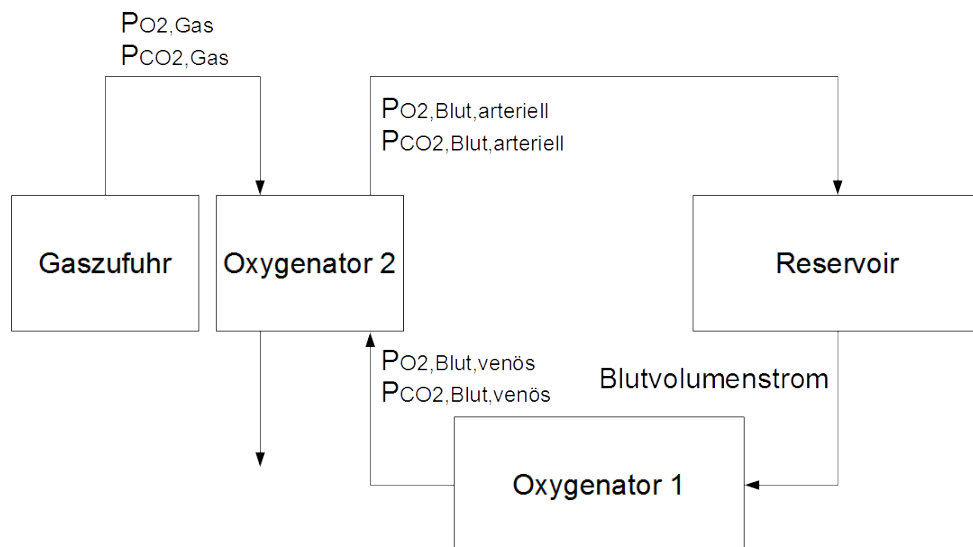


Abbildung D.1: Schematischer Versuchsaufbau zur Bestimmung der Diffusionskapazitäten

Der Versuchsaufbau besteht im Wesentlichen aus einem Perfusatkreislauf mit zwei Oxygenatoren. Oxygenator 1 dient der Konditionierung des Perfusates auf gleichbleibende venöse Werte. Oxygenator 2 wird mittels eines Gases bekannter Zusammensetzung begast. Die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid werden vor

und hinter Oxygenator 2 mittels eines *Terumo - CDI 500* gemessen. Zur Versuchsdurchführung wurde heparinisiertes porcines Vollblut mit einem Hämatokrit von $Hkt = 0,3$ verwendet. Nach den Gleichungen 5.53 und

$$C_{CO_2,Blut} = 0,128 \cdot (P_{CO_2,Blut}/mmHg)^{0,369} \quad (D.1)$$

lassen sich aus den arteriellen und Venösen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücken jeweils die arterio-venösen Konzentrationsdifferenzen bestimmen. Hieraus ist die Menge der im Oxygenator transportierten Gasmengen nach

$$\dot{V}_{O_2} = Q_B \cdot (C_{O_2,Blut,Ausgang} - C_{O_2,Blut,Eingang}) \quad (D.2)$$

$$\dot{V}_{CO_2} = Q_B \cdot (C_{CO_2,Blut,Eingang} - C_{CO_2,Blut,Ausgang}) \quad (D.3)$$

bestimmbar. Die Diffusionskapazitäten für Sauerstoff und Kohlendioxid bestimmen sich nun nach

$$D_{O_2} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{P_{O_2,Gas} - P_{O_2,Blut,Eingang}} \quad (D.4)$$

$$D_{CO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{CO_2,Blut,Eingang} - P_{CO_2,Gas}}. \quad (D.5)$$

Es wurden Werte von $D_{CO_2} = 1,42 \cdot 10^{-5} \frac{l/s}{mmHg}$ und $D_{O_2} = 3,33 \cdot 10^{-7} \frac{l/s}{mmHg}$ bestimmt.

E Vollständiges Zustandsraummodell Temperatur

Nachfolgend ist zur Übersichtlichkeit das vollständige nominelle Zustandsraummodell des Temperatursystems der speziellen Umsetzung zur ex-vivo Nierenperfusion abgebildet.

$$\dot{x}_{th} = \begin{pmatrix} \frac{Q_{H2O}}{V_{H1}} (x_6 - x_1) \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{R1}} (x_1 - x_2) - \frac{(x_2 - \theta_U)}{R_{th,R,1} \cdot c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{R1}} \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{WT,th}} (x_2 - x_3) - \frac{\alpha_{WT} \cdot A_{WT} \cdot (x_3 - x_7)}{c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{WT,th}} \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{R2}} (x_3 - x_4) - \frac{(x_4 - \theta_U)}{R_{th,R,2} \cdot c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{R2}} \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{S1}} (x_4 - x_5) - \frac{(x_5 - \theta_U)}{R_{th,S,1} \cdot c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{S1}} \\ \frac{Q_{H2O}}{V_{R3}} (x_5 - x_6) - \frac{(x_6 - \theta_U)}{R_{th,R,3} \cdot c_{H2O} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{R3}} \\ \frac{flow}{V_{RWT,perf}} (x_{12} - x_7) + \frac{\alpha_{WT} \cdot A_{WT} \cdot (x_3 - x_7)}{c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot V_{WT,perf}} \\ \frac{flow}{V_{R4}} (x_7 - x_8) - \frac{(x_8 - \theta_U)}{R_{th,R,4} \cdot c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot V_{R4}} \\ \frac{c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot flow}{c_N \cdot m_N} (x_8 - x_9) \\ \frac{flow}{V_{R5}} (x_9 - x_{10}) - \frac{(x_{10} - \theta_U)}{R_{th,R,5} \cdot c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot V_{R5}} \\ \frac{flow}{V_{S2}} (x_{10} - x_{11}) - \frac{(x_{11} - \theta_U)}{R_{th,S,2} \cdot c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot V_{S2}} \\ \frac{flow}{V_{R6}} (x_{11} - x_{12}) - \frac{(x_{12} - \theta_U)}{R_{th,R,6} \cdot c_{perf} \cdot \rho_{perf} \cdot V_{R6}} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{K_{ST}}{c_{H2O}} \cdot \rho_{H2O} \cdot V_{H1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} u_{th} \quad (E.1)$$

F Kurzdarstellung eines Perfusionsversuches

Im Rahmen dieser Arbeit sind zwei Serien von Perfusionsexperimenten mit isolierten Schweinenieren durchgeführt worden. Wesentliche Unterschiede der beiden Serien bestanden darin, dass die erste Versuchsserie bis auf die bereits implementierte Z-adaptive Druckregelung nicht automatisiert durchgeführt wurde. Im Zuge der ersten Serien erfolgten die Modellvalidierungen und Parameteridentifikationen. In der zweiten Serie erfolgten die Reglertests im komplett automatisierten Perfusionssystem. Im Folgenden soll dazu der Experimentelle Rahmen zur Gewinnung, Aufbereitung und Vorbereitung der Organe aufgezeigt werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Organe entstammen Schweinen der deutschen Landrasse. Die Nieren wurden im Zuge eines laufenden Schlachtprozess isoliert. Zur Nutzung als Perfusat, ist im Zuge dessen das autologe Vollblut aufgefangen und unter Zugabe von Antikoagulanzen bei ca. 4° gelagert worden. Nach Entnahme aus den Tieren wurden zunächst die Nierengefäße freigelegt. Die nach einer durchschnittlichen warmen Ischämiezeit von ca. 15 Minuten entnommenen Organe sind initial mit 50 ml heparinierter HTK-Lösung (Custodiol) arteriell gespült worden. Anschließend erfolgte eine Schwerkraftinfusion mit ca. 300 ml gekühltem Custodiol. Abschließend sind die Organe bei ca. 4° für den Transport zum Perfusionssystem auf Eis gelagert worden.

Im Zuge einer kalten Ischämiezeit von bis zu 12 Stunden sind die gelagerten Nieren an ihren Gefäßen derart präpariert worden, dass die Organe mit dem neu entwickelten Perfusionssystem aus Abschnitt 5 konnektiert werden können. Dabei wurden Arterie, Vene und Ureter kanüliert. Gleichzeitig wurde das Gerätesystem zur Nierenperfusion initial mit Ringer-Lösung vorgefüllt. Anschließend wurde Blut eingefüllt und konditioniert, sodass ein Hämatokrit von $Hkt = 0,3$ bei einem pH-Wert von $pH = 7,45$ vorlag. Schließlich wurden Organ und System verbunden. Die Perfusion konnte gestartet werden [47].

G Wissenschaftlicher Werdegang des Autors

Studium

10.2007 - 07.2012 Studiengang Elektrotechnik, Studienrichtung Automatisierungs-, Mess- und Regelungstechnik, TU Dresden

Seit 10.2012 Promotion an der Fakultät Elektrotechnik und Informationstechnik

Wissenschaftliche Prüfungen

Diplomarbeit zum Thema *Untersuchung von Kompartimentstrukturen in Oxygenatoren* am Institut für Biomedizinische Technik, TU Dresden, Note: Sehr gut

Diplom im Studiengang Automatisierungs-, Mess- und Regelungstechnik, TU Dresden, Gesamtnote: Gut

Wissenschaftliche Tätigkeit seit Abschluss des Studiums

08.2012 - 11.2014

- Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biomedizinische Technik, TU Dresden
- Projektingenieur im ZIM-Kooperationsprojekt *NephroProtect*

Seit 03.2015

- Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biomedizinische Technik, TU Dresden
- Projektingenieur im ZIM-Kooperationsprojekt *Organ Life Box*

Mitgliedschaften

- Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT)
- AUTOMED (Fachausschuss der DGBMT)