

Detektion von transplantablen Nieren während normothermer ex vivo Nierenperfusion

S. Kromnik^{1*}, W. Markgraf¹, R. Mühle¹, M. Gransow², C. Thiele¹, H. Malberg¹ und M. Janssen³

¹ Institut für Biomedizinische Technik, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

² VIVE-MedTech GmbH, Cottbus, Deutschland

³ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland

* Corresponding author, email: susanne.kromnik@tu-dresden.de

Abstract: Die normotherme ex vivo Perfusion von Nieren bietet die Möglichkeit zur Konditionierung und Bewertung der Organfunktionalität vor Transplantation. Innerhalb dieser Arbeit wird eine Methode zur Klassifikation von Nieren anhand von hämodynamischen, Blutgasanalyse- und IR-Parametern vorgestellt. Auf dieser Basis soll es möglich sein, bisher ungenutzte Organe für die Transplantation zur Verfügung zu stellen. Dafür wurden 19 Nieren von Schweinen über vier Stunden perfundiert. Die histologische Bewertung von Nierenbiopsien nach Perfusion dient als Zielvariable für den Klassifikationsalgorithmus. Mithilfe der logistischen Regression wurde ein Klassifikationsmodell der Nierenfunktionalität aufgestellt. Eine Evaluation der Güte des Algorithmus erfolgte anhand von Cohens Kappa.

© 2020 Corresponding Author; licensee Infinite Science Publishing GmbH

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

I. Einleitung

Das Arbeitsgebiet der Transplantationsmedizin wird im Kontext des demografischen Wandels bei gleichzeitiger zurückgehender Spendebereitschaft immer prekärer. Dabei steigt die Zahl der Neuregistrierungen auf der Wartliste für Nierentransplantationen stetig an. Gleichzeitig nimmt das Alter der Organspender zu und beträgt aktuell 55 Jahre für die Nierenspende [1]. Folglich steigt auch das Risiko von Begleiterkrankungen der Spender wie Diabetes Mellitus oder Hypertonie [2]. Man spricht von einer zunehmenden Marginalisierung der Spender. Zusätzlich kann die Funktionalität dieser Organe im Empfänger aktuell nicht vorhergesagt werden.

Um dieser Problematik entgegenzuwirken kann die normotherme ex vivo Perfusion genutzt werden. Dabei wird das Organ mit einem blutbasierten Perfusat in einer angepassten Umgebung konditioniert. Es können Nierentemperatur, Perfusionsdruck und Partialdrücke von Sauerstoff- und Kohlendioxid geregelt werden [3]. Darüber hinaus soll es ermöglicht werden, die Qualität der Nieren vor Transplantation anhand hämodynamischer, optischer oder Blutparameter (Elektrolyte und Blutgase) zu beurteilen. Durch diese Präevaluation sollen für die Transplantation ungenutzte Organe zukünftig zur Verfügung gestellt werden.

Innerhalb dieser Arbeit präsentieren wir einen Clusteralgorithmus zur Entwicklung eines Goldstandards auf Grundlage von entnommenen Biopsien nach ex vivo Perfusion von Schweinenieren. Im Anschluss daran werden Parameter der Nierenperfusion genutzt, um die Organqualität anhand von einem Klassifikationsalgorithmus zu bestimmen.

II. Material und Methoden

Im Folgenden werden zunächst die Nierenpräparation und Perfusion beschrieben. Im Anschluss daran erfolgt die Beschreibung der Histologischen Bewertung der Nieren und die Umsetzung eines Klassifikationsalgorithmus.

II.1. Ex vivo Nierenperfusion

Für diese Untersuchung wurden 19 Nieren und autologes Blut von Schweinen im tierexperimentellen Setup entnommen. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterschiedlicher warmer Ischämie geteilt, vergl. Abbildung 1. So war es möglich eine Marginalisierung in der Hälfte der Nieren hervorzurufen. Die Nieren wurden anschließend mit Custodiol gespült, die Gefäße präpariert und bis zur Perfusion, entsprechend dem aktuellen Transplantationsablauf, kalt auf Eis gelagert.

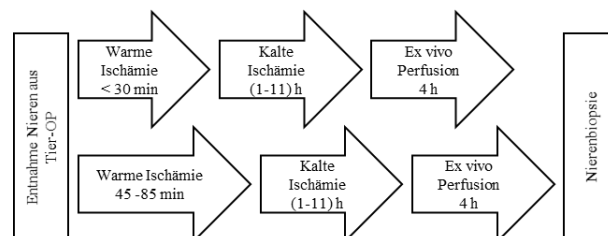


Abbildung 1: Versuchsplanung der ex vivo Perfusionsexperimente

In dem anschließenden 4-stündigen Setup wurden die Nieren kontinuierlich mit Blut durchspült. Das Perfusionssystem bestand aus einem Blutreservoir, Oxygenator, Schlauchset sowie der Organlagerung. Zielwerte der Nierenperfusion waren ein arterieller Perfusionsdruck von 100 mmHg, eine Bluttemperatur von 38 °C, sowie eine arterielle Sauerstoffsättigung von 100%. Blutparameter wurden in 20-minütigen und Aufnahmen mit einer IR-Kamera

in 60-minütigen Intervallen aufgenommen. Für die Klassifikation wurden aus den vorliegenden Daten 32 verschiedene Parameter bestimmt.

II.II. Histologische Bewertung

Nach Perfusion wurden Biopsien von drei Bereichen der Organe entnommen und präpariert. Dabei wurden histologische Färbungen mit Peridic-Acid-Schiff (PAS)-Reaktion und Masson-Goldner-Trichrom realisiert. Die Auswertung ergibt neun verschiedenen funktionale und morphologische Parameter. Eine Clusteranalyse auf Grundlage von hierarchischen und Fuzzy C-Means Clustering-Methoden wird favorisiert, um Klassenanzahl und Zugehörigkeitswerte jeder Niere zu einer Klasse zu erhalten [4].

II.III. Klassifikationsalgorithmus

Das Ergebnis der histologischen Bewertung geht als Zielvariable in die Klassifikation ein. Der Klassifikationsalgorithmus ist entsprechend Abbildung 2 umgesetzt. Mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests ($\alpha < 0,5\%$) soll eine Parameterreduktion erfolgen, um wesentliche Merkmale zur Unterscheidung von transplantablen und nicht transplantablen Nieren zu identifizieren. Zusätzlich wird eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei werden abhängige Datensätze, die ein Bestimmtheitsmaß größer 0,4 haben, entfernt. Die anschließende Hauptkomponentenanalyse dient der Vereinfachung und Strukturierung der Daten.

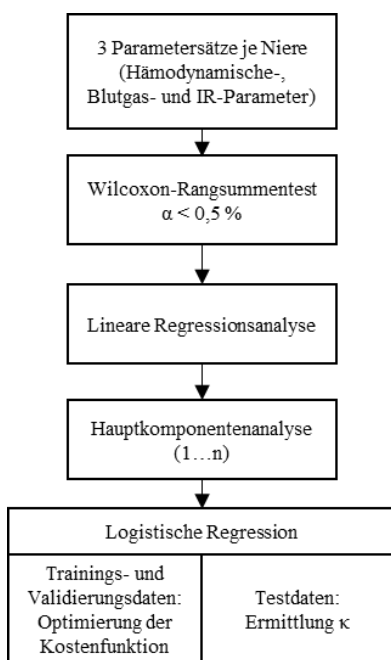


Abbildung 2: Ablauf des Klassifikationsalgorithmus

Für die logistische Regression wird eine stratifizierte Kreuzvalidierung zur Ermittlung von Trainings-, Validierungs- und Testdatensatz durchgeführt. Die Optimierung des Modells erfolgt nach Minimierung der Kostenfunktion.

Als Güteparameter für die Klassifikation dient das Cohens Kappa. Dieser Güteparameter ist bei nicht ausbalancierten Klassen, wie sie in dieser Arbeit vorliegen, von Vorteil. Er berechnet sich zu:

$$\kappa = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c} \tag{1}$$

mit

$$p_0 = \frac{TP+TN}{N} \tag{2}$$

und

$$p_c = \frac{(TP+FN)*(TP+FP)+(TN+FP)*(TN+FN)}{N^2} \tag{3}$$

III. Ergebnisse und Diskussion

Innerhalb der histologischen Bewertung ergeben sich die Gruppierungen transplantabel (n=14) und nicht transplantabel (n=5). Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass 44,5% der marginalen Organe und 100% der akzeptablen Organe als transplantabel eingestuft sind.

Für die Entwicklung des Klassifikationsalgorithmus erfolgt mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentest eine Datenreduktion auf neun relevante Parameter. Zusätzlich werden innerhalb der linearen Regressionsanalyse abhängige Parameter detektiert (Elektrolyte: Calcium, Natrium, Chlorid sowie die hämodynamischen Parameter: Widerstand, Perfusionsfluss und -druck), sodass insgesamt fünf Parameter für die Hauptkomponentenanalyse genutzt werden. Innerhalb des Trainings und der Validierung der logistischen Regression wurde ein maximales $\kappa=0,6$ erzielt. Die Güte des Klassifikators ist mit einem $\kappa=0,63$ bemessen. Dabei liegt die Trefferquote (Accuracy) für diesen Klassifikator bei 85 % mit einer Sensitivität von 73 % und einer Spezifität von 90 %.

IV. Zusammenfassung

Diese Arbeit präsentiert einen Algorithmus zur Detektion von transplantablen Nieren während der normothermen ex vivo Perfusion auf Grundlage von hämodynamischen Parametern und Parameter der Blutgasanalyse. Somit wird eine fundierte Vorauswahl der Nieren vor Transplantation ermöglicht. Mit diesem Verfahren können in Zukunft marginale Organe für die Transplantation erschlossen und damit die Anzahl zur Verfügung stehender Organe für die Transplantation vergrößert werden. Zukünftig ist eine Optimierung der Klassifikation unter Nutzung von anderen Klassifikationsalgorithmen, wie z. B. Support Vector Machine, geplant.

AUTHOR'S STATEMENT

Conflict of interest: Authors state no conflict of interest. Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Förderung aus dem Europäischen Sozialfond (ESF) im Freistaat Sachsen.

REFERENCES

- [1] Eurotransplant (2018): *Annual Report 2018*. Unter Mitarbeit von Peter Branger und Undine Samuel. (Hrsg.): Eurotransplant International Foundation.
- [2] Gopalakrishnan, G.; Gourabathini, S. P.: *Marginal kidney donors*. In: Indian journal of urology 32(3):286-293, 2007
- [3] Gransow, M.; Kromnik, S.; Tetschke, F.; Janssen, M.; Thiele, C.; Malberg, H.: *Blood gas control in low flow applications, focussed on normothermic ex-vivo kidney perfusion*. In: at - Automatisierungstechnik 54(11):894-904, 2016
- [4] Kromnik, S.; Thiele, C., Malberg, H., Janssen, M.: *Clustering algorithms for ex vivo perfused kidneys in normothermic machine perfusion*. In: Transplant International vol. 32(Suppl.3): 29-43, 2019.