

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA
SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

**ANALISI MODELLISTICA DELLA CINETICA DEL
SODIO IN TECNICHE EMODIALITICHE MISTE
CONVETTIVE-DIFFUSIVE**

Elaborato in

Laboratorio di Bioingegneria

Relatore

Prof. Stefano Severi

Presentato da

Antonia Gervasio

Correlatore

Dott.ssa Claudia Perazzini

Sessione III

Anno Accademico 2010-2011

SOMMARIO

Introduzione **1**

Capitolo 1: L'emodialisi e la teoria dei modelli compartimentali **5**

1.1	Anatomia e fisiologia dei reni.	7
1.2	Liquidi corporei ed elettroliti.	11
1.2.1	Compartimenti liquidi.	11
1.2.2	Importanza della regolazione dei volumi.	13
1.2.3	Ruolo di elettroliti ed urea.	15
1.2.3.1	Il sodio.	15
1.2.3.2	Il potassio.	15
1.2.3.3	Il calcio.	16
1.2.3.4	Lo ione idrogeno.	17
1.2.3.5	L'urea.	17
1.3	I compartimenti corporei.	18
1.3.1	Proteine plasmatiche.	18
1.3.2	Legge Debye-Huckel ed effetto Gibbs-Donnan.	20
1.3.3	Metodi di misura del sodio plasmatico.	23
1.4	Insufficienza renale e trattamenti clinici.	26
1.4.1	L'insufficienza renale.	26
1.4.2	L'emodialisi.	27
1.4.2.1	Il circuito extracorporeo.	27
1.4.2.2	Il circuito del dialisato.	29
1.4.3	Le tecniche dialitiche.	36
1.4.4	Teoria dei modelli compartimentali.	41
1.4.4.1	Modelli a compartimenti in dialisi.	42

Capitolo 2 : Strumenti e metodi **47**

2.1	Sviluppo del modello matematico a due compartimenti.	49
2.2	Implementazione del modello in Simulink.	57
2.3	Simulazioni effettuate.	70

Capitolo 3 : Risultati	73
3.1 Validazione modello.	75
3.2 Confronto con il modello bicompartimentale	80
3.3 Simulazioni studi presenti in letteratura.	83
3.4 Simulazione AFB-AFBK-BD.	87
Conclusioni	95
Appendice A : Implementazione in Simulink dei sottosistemi del modello	99
Appendice B : Codice m.file delle simulazioni effettuate con il modello	101
Appendice C : Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” di sodio per le simulazioni degli studi presenti in letteratura	113
Bibliografia	119

INTRODUZIONE

La dialisi, sia perché è una malattia cronica molto diffusa sia perché presenta degli aspetti che nonostante il progresso tecnologico rimangono problematici per il benessere dei pazienti, è un argomento di studio attuale e importante.

I reni svolgono un ruolo fondamentale nel controllo del volume e della composizione dei liquidi corporei attraverso la rimozione dei prodotti di rifiuto e dei liquidi in eccesso e la regolazione della concentrazione di elettroliti e del pH. Quando la funzionalità renale è seriamente compromessa l'omeostasi garantita dall'azione dei reni viene meno e quindi nasce la necessità di un trattamento clinico che la compensi o in parte sostituisca: il più diffuso è l'emodialisi.

Il principio base della pratica dialitica è quello di depurare il sangue del paziente, carico di scorie da eliminare e di sostanze da riequilibrare, mettendolo a contatto attraverso un circuito extracorporeo con una soluzione detta "dialisato", composta da elettroliti ed altri soluti, diluiti in opportune concentrazioni in acqua pre-trattata.

Le tecniche dialitiche si distinguono in base al principio fisico che ne determina il funzionamento; in emodialisi HD i soluti vengono rimossi dal sangue principalmente per diffusione, invece nelle tecniche di emodiafiltrazione HDF il processo convettivo, in grado di garantire la rimozione di soluti di maggiori dimensioni, svolge un ruolo importante.

Attualmente in una seduta dialitica si assicura una depurazione del sangue che permette al paziente di sopravvivere, ma la sfida è di aumentare la tollerabilità al trattamento e di garantire un'alta qualità della vita. Ancora oggi i pazienti non sono esenti da sintomi e da complicazioni che si possono manifestare nel periodo intra e interdialitico; infatti con l'emodialisi si riescono a sostituire le principali funzioni svolte dai reni, ma non si può correggere l'insufficienza renale.

Le principali complicazioni a cui sono soggetti i pazienti uremici sono dovute alla variazione del volume dei liquidi corporei che può aumentare, manifestandosi con lo sviluppo di ipertensione e di edemi, e può diminuire provocando ipotensione e crampi. Il volume dei fluidi è regolato dall'osmolarità che è una misura della concentrazione dei soluti in essi disciolti; fra questi uno dei più importanti è senz'altro il sodio. Esso determina la distribuzione di acqua attraverso la membrana cellulare e di conseguenza influisce sul volume del sangue e sulla pressione sanguigna.

Quindi, un aspetto molto delicato della terapia dialitica è quello di assicurare un'adeguata regolazione della concentrazione del sodio e dei principali elettroliti in modo da garantire al paziente stabilità cardiovascolare e tolleranza alla seduta di dialisi.

L'ingegneria applicata al campo clinico può costituire un supporto notevole per l'ottimizzazione dei trattamenti clinici con l'obiettivo di migliorare sempre più le condizioni di vita dei pazienti uremici. Nota l'importanza degli elettroliti nei liquidi biologici, risulta significativo poter controllare e regolare, a seconda delle esigenze del singolo paziente, le loro concentrazioni. In questo senso la teoria dei modelli compartimentali fornisce uno strumento molto utile per lo studio della cinetica dei soluti.

Il corpo umano è composto da un numero virtualmente infinito di compartimenti fisici. Quando questi compartimenti tendono a comportarsi nello stesso modo, per il fenomeno osservato, è possibile darne una descrizione macroscopica considerando un unico volume. I modelli monocompartimentali rappresentano l'intero organismo con un solo compartimento; se invece si fa una distinzione fra più volumi si parla di modelli multicompartimentali.

Nel presente studio viene presentato un modello matematico bicompartimentale elaborato con l'obiettivo principale di fornire una descrizione realistica e dettagliata dei soluti sodio, potassio e urea. Si considerano i due compartimenti extracellulare e intracellulare; inoltre si tiene conto dello stato di ionizzazione dei soluti nel plasma. Come afferma la teoria di Gibbs-Donnan, la presenza di proteine plasmatiche cariche negativamente limita la capacità di ioni quali il sodio e il potassio di diffondere attraverso le membrane; il che spiega l'evidenza sperimentale riportata da studi sull'emodialisi [1] secondo cui la concentrazione di sodio nell'ultrafiltrato risulta minore se confrontata con quella della soluzione acquosa del plasma.

L'elemento innovativo del modello qui presentato, rispetto ai modelli presenti in letteratura e che hanno costituito il nostro punto di partenza [2] [3], è non solo l'aver considerato i volumi extracellulare, plasmatico e della fase acquosa del plasma, ma aver distinto il sodio ionizzato non complessato e il sodio totale.

Tale modello viene utilizzato per la simulazione di sedute dialitiche con diverse tecniche: HD, HDF, HDF on-line. Le simulazioni sono state effettuate per la validazione del modello e per la verifica della sua efficienza con tecniche sia diffusive che convettive.

Lo studio si articola in 3 capitoli.

Nel primo capitolo viene presentato l'ambito generale di applicazione del modello sviluppato, quindi vengono illustrati i principi fondamentali della dialisi, a partire dalla fisiologia del rene fino all'utilizzo della modellistica.

Nel secondo capitolo viene dettagliatamente descritto il modello sviluppato, vengono presentate le equazioni su cui si basa e la corrispondente implementazione in Simulink, spiegando in particolare tutte le simulazioni effettuate.

Nel terzo capitolo viene riportata la validazione del modello attraverso il confronto con i modelli a due compartimenti [2] [3] e con il modello monocompartimentale [28]; a seguire vengono riportati i risultati delle simulazioni di sedute dialitiche presentate in lavori di letteratura [4,5,6,7] o monitorate durante studi precedentemente svolti presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell'Università e il confronto tra il modello e i dati sperimentali.

Nelle conclusioni infine vengono riassunti i risultati trovati grazie al modello, commentandone i limiti e indicandone i possibili sviluppi futuri.

In appendice sono riportati gli schemi in Simulink dei sottosistemi del modello, il codice m.file delle simulazioni effettuate con il modello e l'implementazione in Simulink del sottosistema "Profilo" del sodio per le simulazioni degli studi presenti in letteratura.

CAPITOLO 1

L'emodialisi e la teoria dei modelli compartimentali

Nel primo capitolo vengono presentate le conoscenze di base da cui si è partiti per elaborare il lavoro di tesi.

E' indispensabile, per comprendere i meccanismi di funzionamento dei trattamenti clinici a cui i pazienti affetti da insufficienza renale cronica vengono sottoposti, conoscere l'anatomia e la fisiologia dei reni.

Si sono studiati i compartimenti liquidi dell'organismo, ponendo particolare attenzione al ruolo che macromolecole, quali le proteine, hanno nel determinarne la composizione elettrolitica. A questo proposito le basi teoriche sono state la legge di Debye-Huckel e la teoria di Gibbs-Donnan. Tra i principali elettroliti biologici emerge l'importante ruolo del sodio per il quale è risultato interessante fare un approfondimento sui metodi di misura della concentrazione nel plasma.

Ad una descrizione dell'insufficienza renale segue la presentazione del trattamento clinico dell'emodialisi, di cui si presentano i componenti, i principi fisici, le modalità di funzionamento e le differenti tecniche dialitiche.

Infine si descrive la teoria della modellistica a compartimenti e il suo utilizzo nello studio della dialisi.

1.1 Anatomia e fisiologia dei reni

La funzionalità dell'apparato renale va ben oltre la sola formazione di urina, è complessa ed ha implicazioni sull'omeostasi dell'intero organismo. I reni si occupano della regolazione del volume extracellulare, dell'osmolarità del sangue e del mantenimento del bilancio ionico assicurando in questo modo la stabilità cardiovascolare. Inoltre regolano il pH e gestiscono la rimozione di prodotti metabolici di scarto e di sostanze estranee. Non ultima è la funzione endocrina dei reni che si realizza nella produzione dell'ormone renina, eritropoietina e calcitriolo. L'anatomia riflette e spiega le funzionalità svolte dai reni.

I reni sono due grossi organi ghiandolari retroperitoneali posti sulla parete posteriore dell'addome ai due lati della colonna vertebrale. Nell'uomo adulto ogni rene pesa da 115 a 170 g, è lungo 11 cm, largo 6 cm con spessore di 3cm. Il rene destro è meno voluminoso del sinistro e normalmente si trova più in basso a causa della presenza del fegato. L'asse maggiore è leggermente obliquo infatti le estremità inferiori sono tra di loro più distanti rispetto a quelle superiori.

Dal lato mediale e concavo di ogni rene emergono: l'arteria e la vena renale, i nervi, i vasi linfatici e la pelvi che si collega alla vescica tramite l'uretere. I reni ricevono circa il 25% della portata cardiaca, ovvero 1.25 L/min di sangue trasportati attraverso l'arteria renale. Questa si ramifica in arterie secondarie sempre più piccole fino alle arteriole afferenti; da ognuna di queste ha origine una rete sferoidale di capillari, il glomerulo. Il sangue in uscita dal glomerulo entra nella arteriola efferente ed in seguito in una seconda rete di capillari, detti peritubulari, che si raccolgono in vene fino a confluire nella vena renale. Una sezione trasversale del rene presenta una struttura interna organizzata in due regioni: una più esterna e chiara, chiamata corticale e una più interna chiamata midollare.

Questa differenziazione in strati deriva dall'organizzazione di tubuli microscopici chiamati nefroni, di cui l'80% è contenuto nella corteccia, il restante 20% nella midollare. Il nefrone è l'unità funzionale dei reni, ovvero la parte più piccola dell'organo in grado di svolgere tutte le funzioni dell'organo stesso.

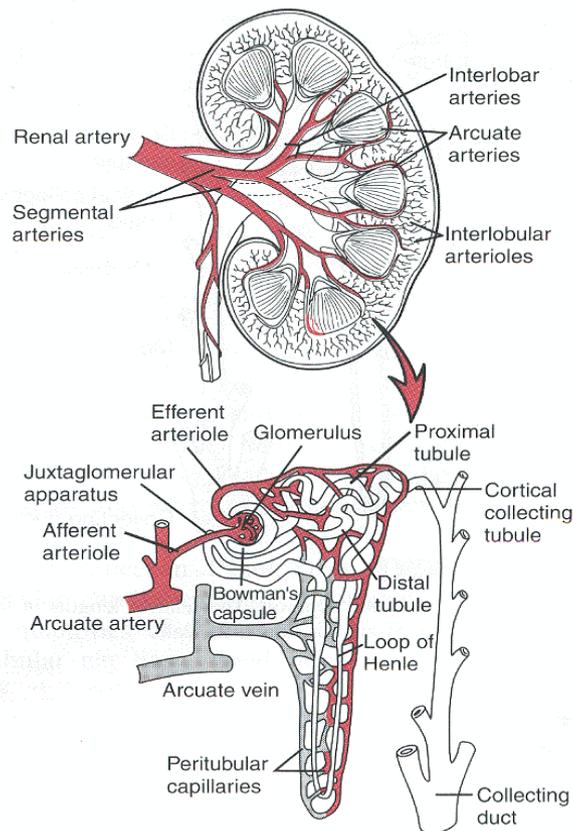


Figura 1.1 Sezione del rene, il nefrone e la microcircolazione

Le parti principali di un nefrone sono: la capsula di Bowman, il tubulo prossimale, l'ansa di Henle, il tubulo distale e il dotto collettore. Esse sono le sedi di processi fisici che modificano in maniera differente la composizione del liquido che li attraversa e che a fine percorso sarà escreto come urina.

La capsula di Bowman è una struttura sferica cava che circonda il glomerulo e con esso costituisce il corpuscolo del Malpighi. L'epitelio della capsula si fonde con l'endotelio del glomerulo e questa particolare struttura permette il movimento passivo di liquidi dal sangue al lume del nefrone, ovvero l'ultrafiltrazione. Ciò che ultrafiltra nel nefrone deve avere le dimensioni e la carica elettrica giuste per poter attraversare tre barriere: l'endotelio dei capillari, la membrana basale e l'epitelio della capsula. I capillari glomerulari sono di tipo fenestrato, cioè presentano grandi pori che lasciano passare i maggiori costituenti del plasma, acqua, piccoli soluti (sodio, glucosio, urea), piccole proteine ma non le sue cellule. La membrana basale è uno strato acellulare che essendo formato prevalentemente da collagene e

da proteine cariche negativamente riesce ad impedire il passaggio delle proteine plasmatiche . L'ultima barriera è costituita dai pedicelli che sono le estensioni citoplasmatiche dei podociti, cellule specializzate dell'epitelio capsulare. La loro disposizione intrecciata attorno alla membrana basale crea delle fessure di filtrazione che ostacolano il passaggio di proteine e macromolecole. La composizione dell'ultrafiltrato è simile a quella del plasma a meno delle proteine plasmatiche e degli elementi corpuscolati; infatti si dice che il liquido della capsula di Bowman e il plasma sono isoosmotici con osmolarità di circa 300 mOsm. La filtrazione è un processo passivo che ha come forze propulsive le forze di Starling. La pressione idrostatica del sangue, di circa 55 mmHg, tende a promuovere il passaggio attraverso l'endotelio capillare; la pressione colloidale-osmotica che è quasi nulla nel lume capsulare, ma è circa 30 mmHg all'interno dei capillari a causa della presenza delle proteine, favorisce il rientro dei liquidi. La pressione idrostatica dovuta al liquido che si accumula nella capsula è di circa 15 mmHg e agisce opponendosi alla filtrazione. Ne risulta che la pressione netta è di circa 10 mmHg a favore della filtrazione.

La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) indica il volume di liquido filtrato nell'unità di tempo; dipende dalla pressione di filtrazione netta, dalla permeabilità e dall'area della superficie dei capillari. Essa viene mantenuta costante attorno ad un valore di 180 L/giorno, cioè 125 mL/min, attraverso due principali meccanismi di autoregolazione.

Il primo è la risposta miogena che si basa sulla proprietà della muscolatura liscia vascolare di contrarsi o di dilatarsi in seguito ad un aumento o una diminuzione della pressione. Ciò si traduce in una variazione della resistenza al flusso dell'arteriola e quindi una variazione della velocità del flusso. Il secondo meccanismo è il feedback tubulo-glomerulare che ha luogo nell'apparato juxtaglomerulare costituito dalla porzione del tratto ascendente dell'ansa di Henle che passa tra l'arteriola afferente ed efferente (macula densa) e dalle cellule granulari. Se si ha un aumento della velocità di filtrazione, la concentrazione di NaCl nel liquido tubulare a livello della macula densa risulta più elevata del normale; ciò viene rilevato da elementi sensori della macula densa che inviano segnali paracrini alla vicina arteria afferente provocando vasocostrizione e quindi la necessaria riduzione della velocità di filtrazione.

La parte del nefrone che segue la capsula di Bowman è il tubulo prossimale, qui il liquido viene modificato tramite il processo di riassorbimento pur mantenendo pressochè invariata la sua osmolarità. Si è detto che l'ultrafiltrato ha la stessa osmolarità del plasma, quindi affinché i soluti possano fuoriuscire dal tubulo ed entrare nel liquido extracellulare, è necessario che si

creino dei gradienti elettrochimici. Il trasporto attivo del sodio è la forza propulsiva per il riassorbimento della maggior parte dei soluti; il sodio entra nelle cellule tubulari passivamente perché fra queste e il lume vi è un gradiente elettrochimico favorevole, invece raggiunge il liquido extracellulare utilizzando il trasportatore attivo $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$. Di conseguenza avviene in successione che: il lume diventa più negativo dell'ambiente esterno e si crea un gradiente elettrico che induce gli anioni a seguire il sodio; la concentrazione nel lume diminuisce e per osmosi viene riassorbita anche l'acqua; l'aumentata concentrazione di soluti nel lume favorisce il loro spostamento per diffusione.

Complessivamente nel tubulo prossimale viene riassorbito circa il 70% di ciò che viene filtrato (tra cui acqua, sali minerali ed importanti nutrienti); i rimanenti 54 L/giorno passano nella successiva porzione del nefrone, l'ansa di Henle.

Esso è un segmento tubulare a forma di forcina costituito dal tratto retto del tubulo prossimale, da un tratto discendente sottile e da due tratti ascendenti, uno sottile e uno spesso. La lunghezza dell'ansa di Henle dipende dal tipo di nefrone a cui appartiene, superficiale o juxtamidollare. Il primo tipo di nefrone ha il corpuscolo renale nella regione esterna della corticale e un'ansa molto breve; il secondo tipo presenta il corpuscolo al confine tra corticale e midollare, l'ansa che penetra più in profondità nella midollare e ha i capillari peritubulari che proseguono a formare i vasa recta. Quest'ultimi oltre a rifornire le cellule tubulari di ossigeno e nutrienti, trasportano le sostanze che devono essere secrete e contribuiscono al meccanismo di concentrazione e diluizione delle urine.

Nel tratto discendente, l'ansa è impermeabile ai soluti ma non all'acqua che quindi fuoriesce per osmosi poiché l'ambiente extracellulare nella midollare è sempre più concentrato rispetto al lume tubulare; quindi il liquido contenuto nel tubulo diventa iperosmotico raggiungendo i 1200 mOsM all'apice dell'ansa.

La parte sottile del ramo ascendente invece è poco permeabile ad acqua e urea, ma lo è ai sali che escono dal filtrato per diffusione. Poiché l'acqua non può seguirli, il filtrato diventa meno concentrato dell'ambiente circostante. La porzione spessa del ramo ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua e all'urea; i sali minerali abbandonano il filtrato che in uscita dall'ansa risulta quindi iposmotico rispetto al plasma (100 mOsM).

Si giunge ora al tubulo distale, dove viene eliminata una quantità di sali minerali ancora maggiore e poiché questa porzione di nefrone è permeabile all'acqua, quest'ultima segue i sali minerali per osmosi. Il tubulo distale è la sede della secrezione tubulare, meccanismo molto

selettivo con cui dal sangue vengono rimosse sostanze come K^+ , H^+ , NH_3 , alcuni farmaci e tossine e vengono aggiunte al liquido tubulare tramite un trasporto attivo.

Raggiunto il dotto collettore, rimangono pochissimi sali minerali, mentre il 99% circa dell'acqua è stato riassorbito nel circolo sanguigno. Quando è presente l'ormone antidiuretico (ADH), tutto il dotto collettore diventa permeabile all'acqua per cui essa fuoriesce per osmosi in seguito all'aumento della concentrazione del liquido esterno. Se invece l'ormone antidiuretico è assente, il dotto collettore rimane impermeabile all'acqua e l'urina resta diluita e acquosa. Inoltre la parte inferiore del dotto collettore è permeabile anche all'urea, quindi quando il filtrato avanza ulteriormente, una parte di urea diffonde all'esterno, contribuendo alla pressione osmotica del liquido circostante.

Il dotto collettore confluisce nella pelvi renale proseguendo poi nell'uretere; dei 180 L ultrafiltrati in un giorno ne rimangono solo 1.5 L che verranno sottoposti ad un ultimo processo, l'escrezione. [8]

1.2 Liquidi corporei ed elettroliti

1.2.1 Compartimenti liquidi

Una delle funzioni dei reni è la regolazione del bilancio idroelettrolitico, cioè il mantenimento entro valori fisiologici sia del volume dei liquidi corporei sia della concentrazione degli ioni.

I liquidi rappresentano circa il 50-70% del peso corporeo; l'esatta percentuale dipende dall'età, dalla percentuale di tessuto adiposo e dal sesso. Essa diminuisce con l'età e con la quantità di grasso corporeo; in genere è minore nelle femmine e nei soggetti obesi e maggiore nei maschi e nei bambini. L'acqua entra nell'organismo attraverso l'intestino con i liquidi e gli alimenti ingeriti e viene eliminata principalmente attraverso urine, feci, processi di evaporazione a livello cutaneo e dalle mucose delle vie respiratorie. Sebbene le entrate e le uscite di acqua siano soggette a variazioni, la diluizione e la concentrazione delle urine a livello renale intervengono nel ripristinare livelli normali del volume e dell'osmolarità dei liquidi.

L'acqua corporea totale si distribuisce principalmente in due compartimenti, separati dalle membrane cellulari: il compartimento liquido intracellulare (LIC), che ne contiene i 2/3 e

quello extracellulare (LEC). Quest'ultimo rappresenta il 20% del peso corporeo ed è a sua volta costituito da plasma, liquido interstiziale e liquido transcellulare.

Le percentuali sono riassunte nel seguente schema:

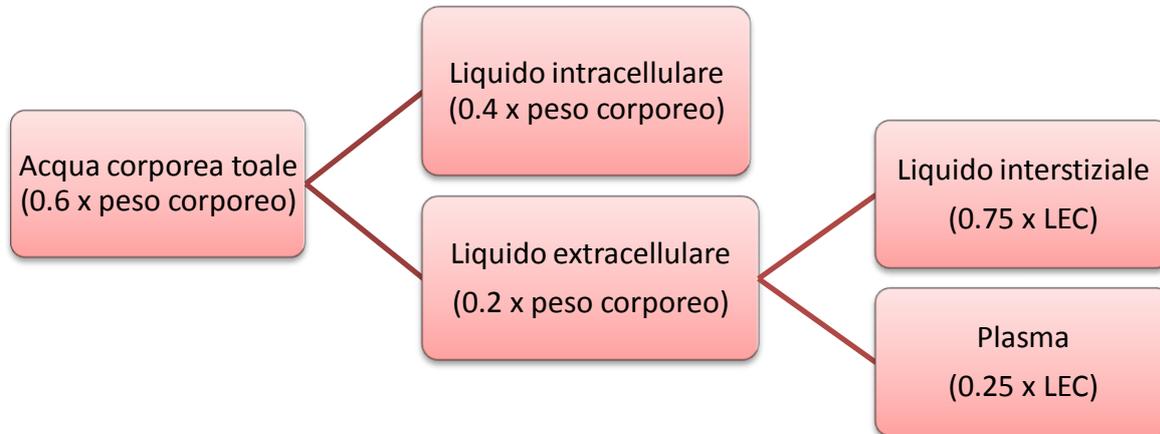


Figura 1.2 Schema ripartizione liquidi corporei

Il plasma è il principale componente del sangue ed è una soluzione in cui sono sospesi i suoi elementi corpuscolati: i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine. Esso rappresenta il 55% del sangue ed è costituito per il 93% da acqua, per il 6% da proteine e il restante 1% da sostanze organiche e inorganiche.

Il liquido interstiziale è quello che bagna direttamente le cellule e permette la comunicazione, ovvero lo scambio di elettroliti, ormoni, sostanze nutritive e di scarto, fra queste e le componenti cellulari dei vasi sanguigni vicini. Di conseguenza la sua composizione e la percentuale di acqua, zuccheri, aminoacidi, neurotrasmettitori varia in base al tipo di tessuto che si considera.

Il liquido transcellulare comprende le secrezioni del sistema digerente e tutti i liquidi che si trovano all'interno delle cavità come il liquido pleurico, cerebrospinale, intraoculare, peritoneale.

I liquidi dei compartimenti intracellulari ed extracellulari si distinguono per una diversa composizione elettrolitica. Nell'ambiente interno alle cellule i cationi prevalenti sono il potassio K^+ e il magnesio Mg^+ , mentre gli anioni predominanti sono il fosfato organico PO_4^{n-} e le proteine. Quindi le concentrazioni di sodio, cloro e bicarbonato sono molto basse.

Il liquido extracellulare, invece, è ricco di sodio, anioni cloruro e bicarbonato e di proteine. A causa della sua abbondanza, il sodio è il principale determinante dell'osmolarità del LEC che approssimativamente può essere calcolata come il doppio della sua concentrazione nel plasma.

Questa distribuzione asimmetrica del sodio e del potassio ai due lati della membrana cellulare viene mantenuta grazie al trasporto attivo della pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$, la quale contro i loro rispettivi gradienti di concentrazione, espelle tre ioni sodio e ne immette due di potassio. [9]

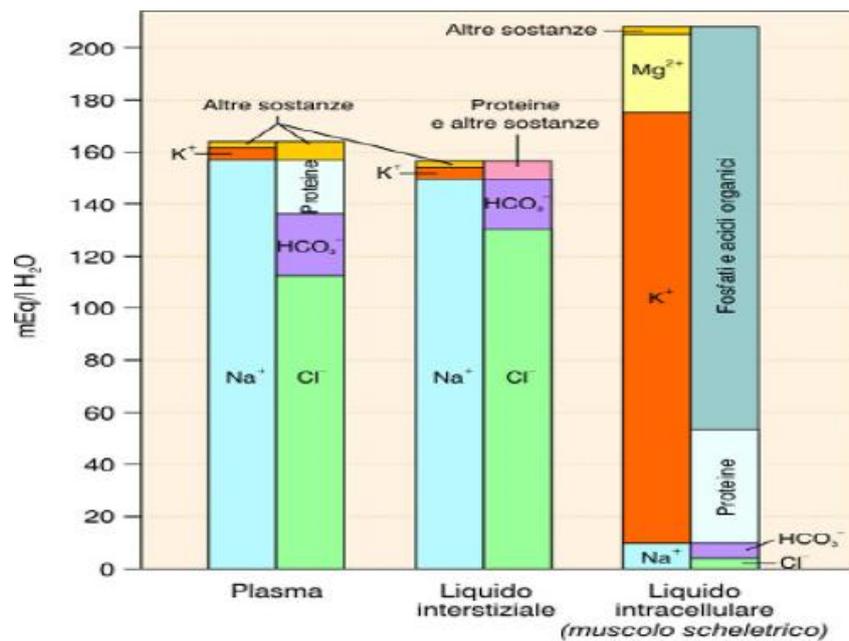


Figura 1.3 Distribuzione dei principali elettroliti nei compartimenti liquidi corporei

1.2.2 Importanza della regolazione dei volumi

Il mantenimento del volume dei liquidi corporei entro valori normali è fondamentale per l'integrità e la funzionalità cellulare. Se ad esempio il volume intracellulare aumenta, la cellula si rigonfia e alcuni canali ionici si aprono, con la conseguente modifica del potenziale di membrana il che può seriamente compromettere meccanismi vitali.

Data l'importanza della regolazione dei volumi, molte cellule sono in grado di modificare il proprio in modo autonomo. Ad esempio, le cellule del tubulo renale nella regione midollare, pur essendo esposte ad un ambiente altamente osmotico, riescono a conservare il proprio volume interno perché sintetizzano soluti organici (aminoacidi e glucidi alcolici) che aumentano l'osmolarità intracellulare la quale diventa pari a quella dell'ambiente esterno. Avendo modificato l'osmolarità fino ad azzerarne il gradiente tra ambiente intra e extracellulare, il volume risulta immune da variazioni.

L'osmolarità è una misura della concentrazione di soluzioni biologiche ed è definita come numero di particelle (ioni o molecole) per litro di soluzione. Se due soluzioni separate da una membrana semipermeabile, cioè liberamente attraversata dall'acqua com'è la membrana cellulare, hanno diversa osmolarità, l'acqua si muove per osmosi, ovvero si sposta verso l'ambiente più concentrato. La condizione di equilibrio verrà raggiunta quando ai due lati della membrana si avrà stessa osmolarità; i volumi finali risulteranno però diversi da quelli iniziali. Quindi ad una variazione dell'osmolarità del liquido extracellulare segue un movimento dell'acqua dentro e fuori le cellule che provoca una modifica dei volumi dei due compartimenti. L'osmolarità del LEC aumenta per l'assunzione di sale e diminuisce con l'ingestione di acqua.

Oltre al fenomeno dell'osmosi che avviene localmente alle cellule, ci sono meccanismi omeostatici molto complessi che rispondono ad un aumento dell'osmolarità.

Il sistema nervoso, in particolare l'ipotalamo, attiva il centro della sete che induce ad assumere più acqua e sempre l'ipotalamo agisce come ghiandola endocrina producendo maggiori quantità dell'ormone antidiuretico ADH. Quest'ultimo agisce a livello del dotto collettore rendendolo permeabile all'acqua e quindi favorendone il riassorbimento. Con entrambi i meccanismi, il volume extracellulare aumenta e di conseguenza anche il valore della pressione arteriosa media. Essa ne risulta influenzata sensibilmente, infatti sono sufficienti incrementi minimi di volume per causare notevoli aumenti di pressione.

Si comprende dunque, quanto il bilancio idroelettrolitico sia importante per la stabilità cardiovascolare. [9]

1.2.3 Ruolo di elettroliti ed urea

Gli elettroliti sono sostanze che in soluzione non mantengono la propria struttura molecolare ma si dissociano in ioni assumendo una carica positiva (cationi) o una carica negativa (anioni). Fra queste, vi sono i sali, gli acidi e le basi.

Nell'organismo umano gli elettroliti partecipano ad innumerevoli meccanismi fisiologici, quindi ai fini dell'omeostasi è estremamente importante che a livello renale ne sia assicurata un'escrezione o un riassorbimento appropriato.

Gli elettroliti che esamineremo sono: il sodio, il potassio, il calcio, lo ione idrogeno.

1.2.3.1 Il sodio

Il sodio si trova prevalentemente nel liquido extracellulare ad una concentrazione che varia tra i 135-145 mEq/L, mentre nel liquido intracellulare si riduce a circa 15 mEq/L. Quotidianamente ne vengono ingeriti attraverso la dieta 8-9 grammi sottoforma di cloruro di sodio. La sua concentrazione nel liquido extracellulare è molto importante perché determina l'osmolarità e di conseguenza la pressione ematica. Ad un aumento di sodio, l'organismo risponde con lo stimolo della sete e con la secrezione della vasopressina, vasocostrittore che favorisce a livello renale il riassorbimento di acqua. Tramite questi meccanismi il volume dei liquidi aumenta e quindi l'osmolarità viene fatta diminuire ma di contro si ha anche un incremento del volume ematico e della pressione sanguigna. Il riassorbimento del sodio è gestito dal sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'aldosterone è un mineralcorticoide che viene sintetizzato dalle ghiandole surrenali in risposta ad un riduzione della pressione ematica e un aumento della concentrazione di potassio nel liquido extracellulare. Esso invia segnali alle cellule del tubulo distale e del dotto collettore e agisce favorendo l'attività delle pompe antiporto Na^+-K^+ -ATPasi che si trovano sul loro lato basolaterale e che trasportano il sodio nel liquido extracellulare.

1.2.3.2 Il potassio

Il potassio è il catione più abbondante dell'ambiente intracellulare, le concentrazioni medie sono 135 mEq/L nel LIC, 3.5-5 mEq/L nel LEC.

Il fabbisogno giornaliero di potassio è di circa 4 g.

Svolge un ruolo molto importante nell'eccitabilità delle cellule perché ne determina il potenziale di membrana. Condizioni patologiche in cui la concentrazione di potassio va oltre l'intervallo dei valori normali possono essere molto pericolose.

Nell'ipocaliemia il potassio, seguendo il proprio gradiente di concentrazione, tende a fuoriuscire dalla cellula la quale diviene più negativa e si iperpolarizza. I muscoli e i neuroni iperpolarizzati hanno difficoltà ad innescare i potenziali d'azione; consegue la debolezza muscolare e il rischio di insufficienza respiratoria e cardiaca.

In condizione di ipercaliemia, la differenza di concentrazione intra-extracellulare diminuisce e il potassio rimane nella cellula che si depolarizza. In questo caso i tessuti diventano inizialmente più eccitabili, ma poi hanno difficoltà a ripolarizzarsi, quindi i potenziali sono più piccoli o assenti. Il cuore presenta bradicardia e diminuisce l'energia di contrazione.

Anche la concentrazione di potassio viene regolata dall'aldosterone che ne favorisce l'eliminazione renale; quindi nell'insufficienza cortico-surrenale il potassio viene ritenuto nell'organismo causando ipercaliemia.

1.2.3.3 Il calcio

Sebbene il 99% del calcio presente nell'organismo si trovi in modo relativamente stabile nelle ossa, il nostro interesse si concentra sulla percentuale rimanente che è quella a svolgere il ruolo più delicato per l'omeostasi poiché è implicata in molteplici funzioni fisiologiche.

I valori normali del calcio nel sangue 8,4-10,2 mg/100ml.

Il calcio fa parte del cemento intercellulare che tiene unite le cellule a livello delle giunzioni serrate. Inoltre all'interno della cellula il calcio rappresenta un importante segnale molecolare: il suo ingresso nel citoplasma promuove l'esocitosi di vescicole e la contrazione delle fibre muscolari. La concentrazione extracellulare del calcio influenza l'eccitabilità dei neuroni: se diminuisce (ipocalcemia), le membrane neuronali diventano più permeabili al sodio e i neuroni si depolarizzano con la conseguenza di uno stato di ipereccitabilità che può portare a contrazioni prolungate (tetano) dei muscoli respiratori. Nel caso dell'ipercalcemia invece avviene il contrario, iperpolarizzazione e attività neuromuscolare depressa.

Il calcio presente nel liquido extracellulare inoltre partecipa al processo di coagulazione del sangue.

Il fabbisogno giornaliero di calcio è di circa 400 mg , quantità che può aumentare fino a 1-1.2 g per le donne in gravidanza.

1.2.3.4 Lo ione idrogeno

Il livello di acidità dell'organismo è determinato dalla concentrazione di ioni idrogeno H^+ ed è espresso in termini di pH.

Il pH normale del sangue è circa 7.4 quindi è lievemente basico.

E' fondamentale assicurare che il pH non si discosti molto da questo valore perché gli ioni H^+ possono interferire con i legami ad idrogeno e con le forze di Van Der Waals andando quindi a modificare la conformazione delle molecole e di conseguenza alterando la loro capacità funzionale. I sistemi tampone sono costituiti da sostanze che si combinano con gli ioni idrogeno evitando marcate oscillazioni del pH; i più importanti sono le proteine, gli ioni fosfato ed emoglobina (tamponi intracellulari) e gli ioni bicarbonato (tampone extracellulare).

1.2.3.5 L'urea

A livello del fegato i prodotti azotati, provenienti in prevalenza dagli aminoacidi, vengono degradati in urea, $CO(NH_2)_2$. Questa è una sintesi protettiva perché lo ione ammonio è fortemente tossico, mentre l'urea molto meno e inoltre viene facilmente eliminata attraverso l'apparato renale. Poiché il destino dell'urea è appunto l'eliminazione renale, appare chiaro il motivo per cui la sua concentrazione nel sangue è una misura dell'efficienza della funzionalità di quest'organo. L'urea è una sostanza molto diffusibile quindi la sua concentrazione è pressoché la stessa in tutti i liquidi corporei ed è influenzata leggermente dall'apporto proteico della dieta; nei soggetti normali varia tra gli 11-50 mg/dl. La quantità di urea che viene giornalmente escreta con le urine è circa 12-30 gr. Valori elevati della concentrazione di urea nel sangue si hanno in caso di nefropatie ma anche in stati di grave disidratazione e di elevato catabolismo proteico.

1.3 I compartimenti corporei

Il plasma e il liquido interstiziale sono molto simili in termini di composizione ionica ma differiscono principalmente per la concentrazione proteica, maggiore nel plasma.

La presenza delle proteine a sua volta influisce sulla distribuzione degli ioni diffusibili tra i due interstizi e ciò viene spiegato dall'effetto di Gibbs-Donnan.

1.3.1 Proteine plasmatiche

Le sostanze solide disciolte nel plasma sanguigno ne rappresentano il 7-9% e questa percentuale è costituita prevalentemente da proteine.

L'insieme delle proteine plasmatiche è molto eterogeneo, il che rispecchia la loro grande varietà funzionale. Alcune delle categorie con cui si possono riassumere i compiti svolti dalle proteine sono:

- la funzione nutrizionale
- la funzione di trasporto (albumine)
- l'attività enzimatica
- la funzione immunitaria (globuline)
- la regolazione del pH come sistema tampone
- la partecipazione al processo di coagulazione (fibrinogeno)

Inoltre tutte le proteine del sangue hanno un'importante funzione osmotica in quanto, grazie alle grosse dimensioni delle loro molecole, non possono fuoriuscire dalle pareti dei vasi ma richiamano acqua. Essa passa dagli spazi intercellulari all'interno dei vasi diluendo il sangue. L'equilibrio fra la pressione osmotica delle proteine del plasma e la pressione idrostatica del sangue regola la ripartizione dell'acqua fra sangue e liquido intercellulare, garantendo così un volume costante di sangue.

Le sieroproteine più importanti sono le albumine e globuline.

L'albumina rappresenta il 60% del contenuto proteico totale cioè sono presenti 3,6-4,9 g/dl. Una diminuzione dell'albuminemia può avere importanti conseguenze sulla pressione colloidale-osmotica del sangue e sulla distribuzione dei liquidi nei compartimenti interstiziale e vascolare. La manifestazione clinica più evidente dell'ipoalbuminemia è la formazione di

edemi che si ritiene si verifichi quando l'albumina scende al di sotto di 2,5 g/dl. I valori più bassi si osservano in caso di gravi nefropatie che comportano una diminuzione complessiva delle proteine totali ma in particolare una diminuzione dell'albumina fino a 0,5-0,3 g/dl.

Il valore della proteinemia totale del plasma è piuttosto stabile, le variazioni più frequenti sono quelle in difetto che dipendono essenzialmente dalla diminuzione dell'albumina; quelle più rare, in aumento, sono dovute all'aumento delle globuline.

Dal punto di vista diagnostico il valore della proteinemia è indispensabile ma incompleto, perché non è in grado di valutare le alterazioni qualitative della composizione proteica; quindi si ricorre alla misura del rapporto A/G fra albumine e globuline. [10]

Dalla biochimica sappiamo che le proteine sono costituite da catene di aminoacidi e che gli aminoacidi, composti organici quaternari, sono accumulati dall'aver un gruppo carbossilico (COOH) e un gruppo amminico (NH₂) ma differiscono per la struttura delle catene laterali (o gruppi R). Poiché il gruppo amminico è basico e quello carbossilico è acido, sembrerebbe che il comportamento acido-base delle proteine sia determinato da questi terminali, invece sono i gruppi R ad apportare il contributo maggiore e il loro diverso grado di ionizzazione dipende dalla natura dei gruppi R contigui.

Complessivamente la carica netta di una proteina in soluzione dipende dal pH di quest'ultima. Si definisce punto isoelettrico il valore di pH in corrispondenza del quale gli anioni e i cationi si compensano esattamente e quindi la molecola risulta neutra; esso è determinato dalle costanti di dissociazione (pK) dei gruppi R. Se il pH della soluzione è maggiore rispetto al punto isoelettrico della proteina, essa presenta una carica netta negativa; sarà positiva invece con un pH al di sotto di questo valore.

Si può notare dalla tabella fornita in figura (fig 1.4), come il valore del pH isoelettrico delle principali proteine plasmatiche, albumine e globuline, sia ben al di sotto di quello dell'ambiente in cui si trovano, ovvero il sangue, che è lievemente basico (pH circa 7.4) . [11]

Ciò spiega perché le proteine plasmatiche presentino una carica superficiale negativa.

Proteina	pH isoelettrico
Pepsina	< 1
Albumina d'uovo	4.6
Albumina del siero	4.9
Ureasi	5
β – lattoglobulina	5.2
γ_1 globulina	6.6
Emoglobina	6.8
Mioglobina	7

Figura 1.4 Punto isoelettrico di alcune proteine

1.3.2 Legge Debye-Huckel ed effetto Gibbs-Donnan

In una soluzione elettrolitica ideale non ci sono interazioni fra cationi ed anioni; nelle soluzioni reali invece, gli ioni interagiscono con le molecole del solvente ma soprattutto con le altre specie elettrolitiche disciolte. Pur valendo il principio di elettroneutralità, cioè pur essendo il numero complessivo dei cationi uguale a quello degli anioni, una soluzione elettrolitica è sede di locali interazioni fra le cariche. Ioni di cariche opposte si attraggono; si respingono ioni di ugual carica. Un catione, ad esempio, lo si può immaginare circondato prevalentemente da anioni che si distribuiscono a formare una nube ionica; lo stesso catione a sua volta farà parte dell'atmosfera ionica di un altro ione. (fig. 1.5)

Il concetto di nube ionica è, secondo la teoria di Debye-Huckel, ciò che distingue le soluzioni elettrolitiche reali da quelle ideali. [12]

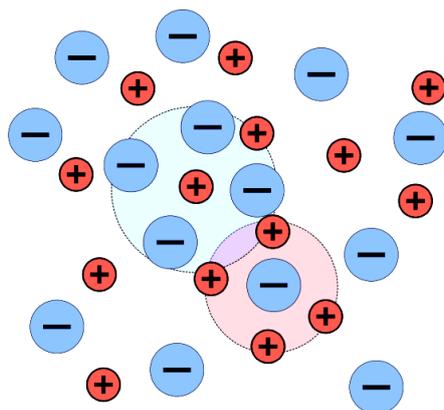


Figura 1.5 Nube ionica

Il raggio dell'atmosfera ionica è quella distanza dallo ione centrale di riferimento che corrisponde al massimo della distribuzione di carica ed è quindi interpretabile come lo spessore di quella porzione di spazio entro la quale le forze elettrostatiche non sono trascurabili.

Dalla teoria di Debye-Huckel, il raggio della nube ionica (r) risulta dipendere dalla natura del solvente (ϵ), dalla forza ionica della soluzione (I) e dalla temperatura assoluta (T) ed è espresso dalla formula:

$$r = \sqrt{\frac{k_B \epsilon T}{2 I e^2}}$$

La forza ionica è una misura della concentrazione totale degli ioni in soluzione ed è definita come: $I = \frac{1}{2} \sum_i c_i z_i^2$

Nelle soluzioni elettrolitiche reali risulta più appropriato parlare in termini di attività ionica piuttosto che di concentrazioni, infatti solo le particelle non complessate e che non interagiscono con il solvente ed altri elettroliti, sono elettrochimicamente attive e quindi possono partecipare ad una reazione chimica.

L'attività ionica (\mathbf{a}) e la concentrazione (\mathbf{c}) sono legate dal coefficiente di attività (γ), come descritto dalla relazione seguente:

$$\mathbf{a} = \gamma \mathbf{c}$$

Per soluzioni infinitamente diluite il coefficiente di attività γ può essere considerato pari ad uno. Esso risulta dipendere dalla composizione della soluzione come afferma la legge limite di Debye-Huckel, secondo la quale il coefficiente medio di attività ionica γ è funzione della forza ionica della soluzione:

$$\log \gamma = -A z_+ z_- \sqrt{I}$$

Il sangue è una soluzione elettrolitica ovviamente non ideale, quindi possiamo estendere il concetto di atmosfere ioniche anche agli elettroliti in esso disciolti, in particolare alle proteine plasmatiche.

Esse, presentando una carica superficiale negativa, sono circondate da una nube ionica di segno opposto, cioè attraggono elettrostaticamente molti cationi tra cui il sodio.

Per motivi di carica e di dimensioni le proteine non possono attraversare la membrana capillare, infatti la loro concentrazione è più elevata nel plasma che nell'ambiente circostante, ovvero il liquido interstiziale. Il potere attrattivo delle proteine nei confronti dei cationi plasmatici limita la capacità di quest'ultimi di diffondere attraverso i capillari e riduce del 4-5% la percentuale di ione sodio diffusibile. [13]

La distribuzione elettrolitica fra plasma e liquido interstiziale segue la legge di Gibbs-Donnan.

Si considerino due soluzioni isoosmotiche A e B, separate da una membrana selettivamente permeabile tali che nella prima siano contenuti ioni diffusibili positivi e negativi e nella seconda ioni positivi e proteine non diffusibili. Per gradiente di concentrazione gli ioni negativi diffondono nella soluzione B; per assicurare che in questa sia rispettato il principio di elettroneutralità dovrebbe seguire uno spostamento in senso inverso degli anioni della soluzione B ma ciò non può avvenire perché la membrana non è permeabile alle proteine. Ciononostante l'elettroneutralità della soluzione B è garantita dal contemporaneo spostamento di una stessa quantità di cationi della soluzione A alla soluzione B.

La soluzione B sarà elettricamente neutra perché dalla soluzione A, contemporaneamente agli anioni, diffonde una stessa quantità di ioni positivi. Ne consegue che, ad equilibrio raggiunto, ai due lati della membrana vi sarà una distribuzione diseguale dei cationi e anioni diffusibili; in particolare la quantità del catione sarà maggiore nella soluzione contenente le proteine.

Tutti gli ioni diffusibili raggiungono un equilibrio elettrochimico; invece le proteine cariche negativamente rimangono nel proprio compartimento determinandone il potenziale negativo.

Infatti in una cellula tipica, gli anioni non diffusibili presenti nel citoplasma contribuiscono al potenziale negativo di membrana per circa -10mV. [9]

Un esempio dell'effetto Gibbs-Donnan è rappresentato in figura 1.6 .

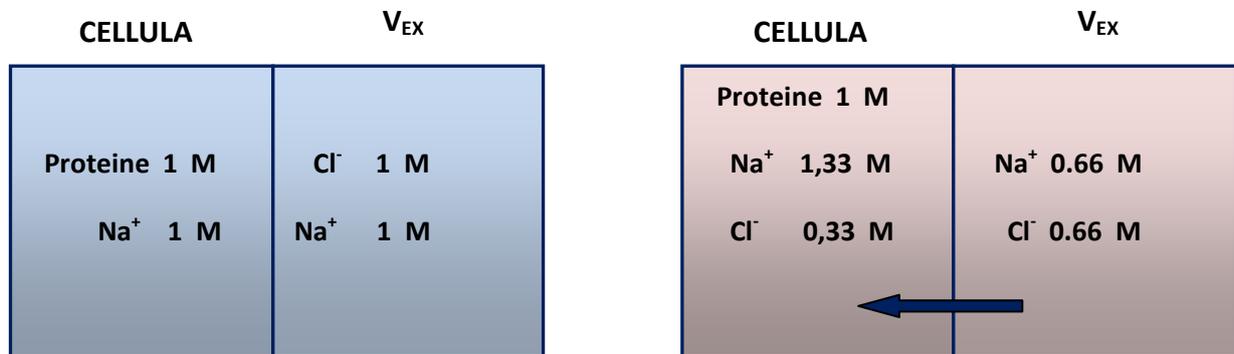


Figura 1.6 Risultato teorico dell'effetto Gibbs-Donnan [14]

L'effetto di Gibbs-Donnan spiega la differente distribuzione elettrolitica nei compartimenti liquidi corporei ed è da prendere in considerazione anche quando si studiano i processi fisico-chimici non unicamente biologici, come la dialisi.

1.3.3 Metodi di misura del sodio plasmatico

La presenza delle proteine plasmatiche in grado di trattenere elettrostaticamente il sodio, pone una delicata questione sulla scelta della metodologia migliore per la misura quantitativa di questo ione.

Legandosi con il sodio, le proteine e i lipidi riducono la quantità di sodio libero; quindi alla domanda “quanto sodio è presente nel plasma?” diversi tecniche possono fornire risultati differenti. La spettrometria di emissione a fiamma (flame photometry) e i metodi D-ISE (direct ion selective electrode) o I-ISE (indirect ion selective electrode) ne sono un esempio.

In condizioni fisiologiche le concentrazioni di sodio misurate con questi tre metodi in media risultano uguali; diversamente accade se il soggetto in esame non è sano, ma ad esempio è un paziente uremico.

La spettrometria di emissione a fiamma è una tecnica analitica che si basa sul fenomeno per cui in un atomo investito da una fonte di energia, gli elettroni eccitati occupano livelli energetici superiori e nel ritornare allo stato fondamentale emettono l'energia assorbita sotto forma di radiazione elettromagnetica. Diversi elementi producono radiazioni con lunghezza d'onda differente. Il campione in soluzione viene nebulizzato in una fiamma dove si atomizza e si eccita, emettendo il proprio spettro di emissione (a righe), che viene scomposto nelle singole radiazioni da un monocromatore e quindi misurate selettivamente da un opportuno rivelatore. [15]

Dalla descrizione del principio di funzionamento si evince che la flame photometry non tiene conto dello stato di ionizzazione dell'elemento indagato ma fornisce una misura della sua concentrazione totale nel campione. Infatti questa tecnica risulta non del tutto corretta qualora si voglia fare una distinzione fra la quantità dell'elemento presente nel campione come ione libero e quella come ione complessato. [16]

Se si sceglie la flame photometry per determinare il sodio ionizzato contenuto nel plasma, si avrà una stima imprecisa, in quanto né si considera che esso si trova in parte legato alle proteine e ad altri anioni disciolti in soluzione, né si considera la frazione acquosa del plasma (93%).

In molti studi risulta più significativo avere una misura dell'attività ionica della soluzione piuttosto che delle concentrazioni; se ad esempio si considerano due soluzioni separate da una membrana selettivamente permeabile, solo gli ioni non complessati e chimicamente attivi possono attraversare la membrana, quindi più che la differenza di concentrazione, è la differenza tra l'attività di ciascun elemento nelle due soluzioni che determina il flusso diffusivo.

Se la tecnica della flame photometry non è adeguata per la misura dell'attività ionica, lo sono invece altre metodologie basate sugli elettrodi iono-selettivi tra cui la D-ISE e la I-ISE.

Gli elettrodi iono-selettivi sono strumenti di analisi potenziometrica che sfruttando la permeabilità selettiva delle membrane costituenti, risultano sensibili ad uno specifico ione.

Nonostante le migliori prestazioni e i minori costi di manutenzione di un fotometro, in ambito clinico spesso risulta da prediligersi l'utilizzo degli elettrodi, soprattutto quando gli oggetti di

indagine sono ioni come il sodio, il potassio e il calcio oppure quando si studiano i potenziali di membrana che sono dipendenti dalle attività ioniche delle soluzioni circostanti.

Anche tra i metodi che utilizzano elettrodi iono-selettivi vi sono delle differenze; infatti diversamente dalla D-ISE, con la I-ISE si ottiene una misura indiretta in quanto il campione viene inizialmente diluito con una soluzione tamponata. [17]

A conferma dell'importanza della scelta del metodo di misurazione, molti studi hanno dimostrato che, soprattutto in certe condizioni patologiche, metodologie diverse possono fornire risultati e quindi portare a conclusioni differenti.

Ad esempio quando in un soggetto si ha un aumento della concentrazione plasmatica di proteine e di lipidi, il metodo I-ISE registra anche una bassa ma artificiale concentrazione di sodio (pseudoiponatriemia). Ciò si verifica perché con questa tecnica si diluisce il campione e il sodio, presente unicamente nell'acqua plasmatica, viene misurato assumendo che il plasma sia normalmente composto dal 93% di acqua, senza però considerare che in condizioni di iperproteinemia e iperlipidemia la fase acquosa del plasma diminuisce. Utilizzando la D-ISE invece, si misura direttamente l'attività del sodio nell'acqua plasmatica, senza dover introdurre un fattore correttivo per la percentuale di fase acquosa. [17]

I valori delle concentrazioni di sodio nel sangue variano a seconda del metodo di misura utilizzato; assumendo che il sangue sia costituito per il 60% da plasma, la flame photometry stima la concentrazione di sodio a circa 140 mmol/L e poiché il 6% del plasma è costituito da proteine e lipidi, la concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica è 149 mmol/L. Se invece, per la stessa misura, si usa la tecnica D-ISE, si ottiene un valore di circa 142 mmol/L. [18]

Si evince dal discorso fin qui fatto, quanto sia delicata la ricerca del metodo di misura più appropriato per il tipo di indagine che si compie, tutt'al più quando si tratta di stimare la bontà di un trattamento clinico. Uno dei parametri che determina l'efficienza di una seduta di dialisi è la quantità di sodio rimosso dal sangue del paziente: un metodo che non considera l'effetto della presenza di proteine e lipidi nel plasma può sovrastimare l'effettiva eliminazione di questo elettrolita.

1.4 Insufficienza renale e trattamenti clinici

1.4.1 L'insufficienza renale

L'insufficienza renale è una condizione patologica per cui la funzionalità renale risulta parzialmente o completamente compromessa. Un'alterazione nella regolazione idroelettrolitica porta alla formazione di edemi e di acidosi; una disfunzione nella depurazione del sangue provoca uno stato di grave intossicazione detto uremia, così come l'albuminuria è conseguente ad un'incapacità nel trattenere le proteine.

La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è un indice per la valutazione della gravità e del decorso della malattia; nella pratica clinica viene misurata calcolando la clearance renale della creatinina. La clearance indica il volume di plasma da cui tutta la sostanza considerata è stata rimossa e poi escreta nelle urine nell'unità di tempo. La creatinina deriva dal metabolismo muscolare della creatina e viene prodotta ad una velocità costante; a livello dei glomeruli ultrafiltra liberamente e lungo l'intero nefrone sostanzialmente non viene né riassorbita né secreta. Per questo motivo, la clearance della creatinina coincide con la velocità di filtrazione glomerulare.

Si possono distinguere diversi gradi di insufficienza renale in base al valore della VFG.

In condizioni fisiologiche, la velocità di filtrazione è di circa 125 mL/min; quando il suo valore scende tra i 90 e i 60 mL/min l'attività renale si trova ridotta del 50% ; al di sotto di 20-30 mL/min la compromissione dei reni è grave, i sintomi sono sempre più evidenti e si parla di sindrome uremica.

Il termine uremia deriva dall'accumulo di urea nel sangue che segue il venir meno della funzionalità depurativa dei reni; esso viene utilizzato per indicare la complessa sintomatologia caratterizzante lo stadio terminale dell'insufficienza renale, sebbene l'urea non sia il più tossico dei metaboliti normalmente eliminati con le urine.[19]

Le manifestazioni cliniche dell'uremia si possono suddividere in :

- sintomi dovuti alle alterazioni del bilancio idroelettrolitico e acido-base:
ipervolemia, ipertensione, iperkaliemia e acidosi

- sintomi dovuti al venir meno delle funzioni endocrine dei reni: anemia, ipertensione e cattivo controllo del metabolismo calcio-fosforico [20]

Nel paziente uremico risulta necessario il ricorso ad un trattamento clinico da scegliersi tra il trapianto renale, la dialisi peritoneale e l'emodialisi. La preferenza di una tra queste terapie è motivata da esigenze diverse, legate sia all'esperienza dei nefrologi e agli aspetti economici e organizzativi, sia alle necessità cliniche del paziente.

Il più diffuso trattamento sostitutivo della funzione renale è senz'altro l'emodialisi.

1.4.2 L'emodialisi [21]

L'emodialisi è un trattamento che ha lo scopo di riprodurre l'azione renale di depurazione del sangue e di bilancio idroelettrolitico in modo da garantire una migliore sopravvivenza e qualità della vita del paziente uremico; non è infatti in grado di correggere la sindrome dell'insufficienza renale.

A differenza della dialisi peritoneale, l'emodialisi è una terapia extracorporea, infatti il sangue del paziente per essere filtrato e depurato viene convogliato fuori dal corpo, all'interno del dializzatore. Si possono individuare due circuiti: il circuito ematico extracorporeo ed il circuito del dialisato. Il primo comprende l'accesso vascolare del paziente, la linea ematica arteriosa che trasporta il sangue nell'apparecchiatura di dialisi, il dializzatore e la linea ematica venosa per il rientro del sangue nel paziente. Il secondo è costituito da una linea esterna che trasporta acqua deionizzata nella macchina di dialisi, dal dializzatore e da una seconda linea per lo scarico a parete o a terra.

1.4.2.1 Il circuito extracorporeo

Nel corso dell'evoluzione tecnologica della dialisi, una tappa importante per la sua diffusione nella pratica clinica, è stata la realizzazione negli anni '60 del primo duraturo accesso vascolare ad opera di Quinton e Scribner e l'utilizzo dell'eparina come anticoagulante.

Il sangue viene prelevato ad una portata compresa tra i 200 e i 400 mL/min, o tramite una fistola artero-venosa creata chirurgicamente nell'arto superiore o tramite il posizionamento di

un catetere nella vena femorale. All'interno della linea ematica arteriosa una pompa peristaltica realizza una pressione negativa in grado di aspirare e far procedere il sangue fino al dializzatore.

Il dializzatore è un filtro attraverso il quale vengono fatti fluire in contro corrente i liquidi dei due circuiti, ovvero il sangue e il dialisato. E' costituito da una membrana semipermeabile la cui permeabilità dipende dai seguenti fattori :

- dimensione e forma molecolare delle sostanze che la attraversano
- dimensione e forma dei pori
- numero dei pori

La permeabilità è inversamente proporzionale allo spessore della membrana, ma può essere influenzata anche dalle deformazioni meccaniche di quest'ultime.

Inoltre, nel corso della dialisi (soprattutto con la tecnica dell'emofiltrazione) , si verifica la formazione di uno strato di proteine sul lato del sangue della membrana, il quale ne riduce la permeabilità cosicché durante il trattamento la clearance del dializzatore diminuisce e si ottiene un ultrafiltrato ricco d'acqua e povero di ioni. L'adsorbimento delle proteine plasmatiche e la loro fissazione sulla superficie della membrana dialitica è il risultato di forze elettrostatiche, forze idrofobiche e legame dei terminali H⁺ delle proteine con quelli presenti sulla superficie della membrana. Inoltre, sulle proteine adsorbite aderiscono cationi (sodio, calcio, magnesio), piastrine e leucociti responsabili a loro volta della trombogenesi e della risposta infiammatoria. Tutti i tipi di membrana hanno mostrato la capacità di formare aggregati di piastrine e leucociti, tuttavia numerosi dati in letteratura indicano come il fenomeno sia più attivo con l'utilizzo di membrane in cuprophan rispetto alle membrane in hemophan o in polisulfone.

Si possono essenzialmente distinguere due tipi di membrane: quelle a base di cellulosa (cuprophan) e quelle sintetiche (polisulfone).

La cellulosa è un polimero semicristallino naturale insolubile in acqua; i gruppi ossidrilici OH sono responsabili della scarsa biocompatibilità della membrana poiché innescano l'attivazione della risposta infiammatoria. Le membrane cellulosiche risultano ben permeabili alle molecole di piccole dimensioni ma poco a quelle medio grandi; per incrementare la permeabilità all'acqua e alle medie molecole si ricorre a membrane cellulosiche modificate ottenute sostituendo i gruppi ossidrilici con residui di acetile (hemophan).

In un trattamento dialitico la rimozione delle sostanze ad alto e medio peso molecolare è fondamentale e da qui nacque la necessità di svilupparne di sintetiche. Esse hanno ottime doti di biocompatibilità perché provocano una minima risposta infiammatoria.

L'efficienza di una membrana dipende anche dalla sua geometria; ne esistono principalmente tre tipi: a rotolo, a piastre e a fibre cave. Attualmente viene utilizzato principalmente il filtro capillare a fibre cave (fig 1.7); esso è formato da un fascio di capillari all'interno dei quali viene fatto scorrere il sangue, all'esterno il dialisato. I vantaggi di questa geometria consistono in un ridotto volume ematico coinvolto, in una migliore rimozione di piccoli soluti e in una semplicità nel processo produttivo e di sterilizzazione.

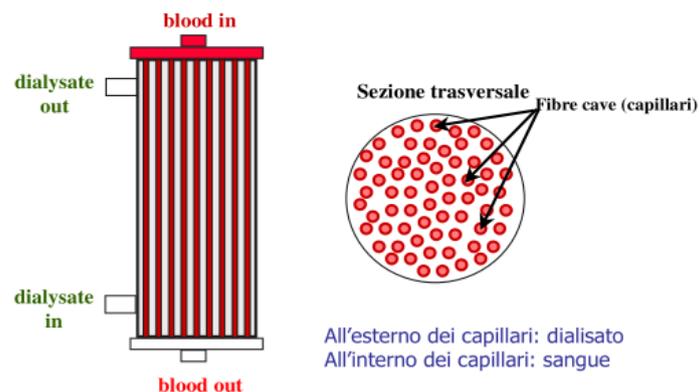


Figura 1.7 Filtro capillare a fibre cave

1.4.2.2 Il circuito del dialisato

Un aspetto molto delicato del trattamento emodialitico è quello della composizione del dialisato; in base alle condizioni cliniche, un bagno di dialisi ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti può invece rivelarsi dannoso per alcuni di essi.

Il dialisato viene creato a partire da acqua deionizzata e dal contenuto di sacche concentrate contenenti elettroliti e altre molecole, come il glucosio, che si desidera introdurre nel paziente. Si chiamano tecniche on-line quelle in cui il dialisato non è già confezionato ma viene prodotto all'interno del dializzatore, in modo così da favorire la personalizzazione del trattamento dialitico e aumentare la biocompatibilità.

Il dialisato viene a contatto con il sangue del paziente all'interno del filtro ed è quindi la sua composizione chimica che determina i fenomeni chimico-fisici che consentono di depurare e ripristinare l'equilibrio idroelettrolitico nel sangue del paziente.

A livello del filtro si possono individuare tre meccanismi di trasporto molecolare [22] :

- diffusione
- ultrafiltrazione
- convezione

La diffusione (figura 1.8) è quel fenomeno per cui quando due soluzioni a diversa concentrazione sono separate da una membrana semipermeabile, i soluti, ma non il solvente, si spostano seguendo il proprio gradiente di concentrazione, ovvero passano dalla soluzione più concentrata a quella meno concentrata. I soluti diffusibili saranno quelli che hanno una dimensione tale da poter attraversare i pori della membrana semipermeabile. La diffusione è un fenomeno efficace e veloce soprattutto su brevi distanze, infatti il tempo richiesto da un processo di diffusione è proporzionale al quadrato della distanza.

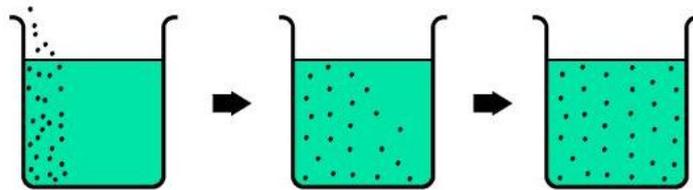


Figura 1.8 Diffusione

La legge di Fick definisce il flusso diffusivo di un soluto (la quantità in massa che attraversa la membrana nell'unità di tempo) come:

$$J_{diff} = -K A \Delta C$$

K : coefficiente di permeabilità della membrana

A : superficie della membrana

ΔC : gradiente di concentrazione

Il segno meno sta ad indicare che il flusso ha verso opposto rispetto al gradiente di concentrazione.

Si deve però precisare che il flusso diffusivo di un soluto, più che dalla differenza di concentrazione dipende dalla differenza dell'attività ionica delle due soluzioni, ciò significa che soluti aventi dimensioni appropriate se sono legati elettrostaticamente ad altre molecole, non possono comunque diffondere.

Nel caso dell'emodialisi, la diffusione è il fenomeno principale che permette la depurazione del sangue dalle piccole molecole ma esso avviene anche in verso contrario, cioè dal dialisato al sangue; ed è ciò che avviene per lo ione calcio e il bicarbonato di sodio.

L'ultrafiltrazione (figure 1.9) è un movimento che riguarda unicamente i fluidi; quando due soluzioni sono separate da una membrana semipermeabile, gli spostamenti dell'acqua da un compartimento all'altro, avvengono sotto la spinta di una pressione esercitata o da una forza idrostatica o da forze osmotiche. Quando le due soluzioni hanno una differente composizione, il fluido, che è libero di attraversare la membrana semipermeabile, si muoverà per osmosi per raggiungere quella più concentrata. La pressione osmotica è definita come quella forza che bisogna esercitare per impedire lo spostamento del fluido e dipende dal numero di particelle presenti in soluzione. Nei fluidi biologici le proteine esercitano una pressione osmotica detta oncologica che nel sangue ha un valore di circa 21 mmHg; durante un trattamento emodialitico la pressione oncologica tende ad opporsi alla pressione idraulica negativa del versante del dialisato. [23]

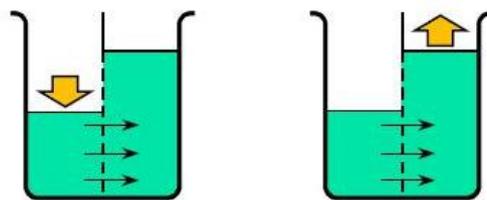


Figura 1.9 Ultrafiltrazione

La definizione di flusso di ultrafiltrazione è:

$$Q_{uf} = K_{uf} A \Delta P$$

A : superficie della membrana

ΔP : gradiente di pressione

K_{uf} : coefficiente di permeabilità idraulica della membrana

La convezione (figura 1.10) è quel processo in base al quale i soluti e il solvente di una soluzione sono forzati ad attraversare la membrana seguendo un gradiente di pressione idrostatica. Il flusso convettivo di un soluto è definito dall'equazione seguente:

$$J_{conv} = SC Q_{uf} C_s$$

SC : coefficiente di Sieving

Q_{uf} : portata di ultrafiltrazione

C_s : concentrazione del soluto nell'acqua plasmatica

Il coefficiente di Sieving è uguale al rapporto tra la concentrazione di soluto nell'ultrafiltrato e quella nell'acqua plasmatica; esprime la capacità di un soluto di attraversare i pori della membrana. Il suo valore va da 0, per i soluti che non attraversano la membrana, a 1 per quelli che passano liberamente. Tutte le membrane da dialisi ad esempio hanno $S = 1$ per l'urea ed $S = 0$ per l'albumina.

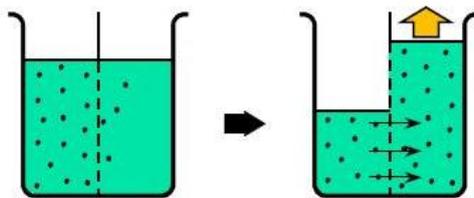


Figura 1.10 Convezione

Nella terapia dialitica il processo della convezione è responsabile della rimozione delle sostanze di medio e grande peso molecolare che altrimenti rimarrebbero nel sangue; per i soluti di tale peso molecolare la clearance convettiva è maggiore rispetto a quella diffusiva ed è tanto maggiore quanto più elevati sono il volume dell'ultrafiltrato e il coefficiente di Sieving. [24]

I processi fisico-chimici che avvengono durante una seduta di dialisi dipendono dal dialisato e dalle tecnica dialitica adoperata.

La composizione del dialisato è uno degli elementi costituenti l'apparecchiatura di dialisi che negli anni ha subito il maggiore sviluppo perché è direttamente responsabile oltre che

dell'efficienza della terapia, anche della stabilità e tolleranza del paziente durante il trattamento.

Inizialmente si usava un dialisato con una bassa concentrazione di sodio (130-135 mEq/L) in modo da ridurre l'ipertensione e le complicanze cardiovascolari dipendenti da un sovraccarico idrico. Ben presto ci si accorse che una tale concentrazione di sodio aumentava il rischio di instabilità intradialitiche, infatti nella fase iniziale della terapia ad un rapido calo dell'osmolarità plasmatica inevitabilmente seguiva la perdita di acqua plasmatica e quindi una diminuzione della pressione arteriosa. Aumentando il livello di sodio nel bagno di dialisi si favoriva una migliore tolleranza all'ultrafiltrazione senza però causare un aumento ponderale del paziente. Tuttora nelle tecniche emodialitiche la concentrazione di sodio è impostata ad un valore di circa 139-144 mEq/L.

In molte sedute dialitiche si usa un livello di sodio non costante ma che viene modificato durante l'intera durata della dialisi, si parla di dialisi profilata. Il sodio può variare seguendo diversi andamenti ma quello che finora sembra il più vantaggioso è un profilo decrescente. Nella prima fase della seduta, quando prevale la diffusione di piccoli soluti nel dialisato, l'osmolarità del plasma cala bruscamente e quindi l'acqua tende ad entrare nel compartimento intracellulare; questo effetto viene arginato se in questa stessa fase, si ha nel dialisato una concentrazione elevata di sodio che quindi può diffondere nel sangue. Successivamente, gli spostamenti diffusivi attraverso la membrana diventano meno bruschi, quindi la concentrazione di sodio nel dialisato può diminuire in modo che anche esso venga correttamente rimosso dal sangue.

I vantaggi nell'utilizzare un profilo di sodio decrescente consistono nel contenere tutti quei sintomi intradialitici come l'ipotensione, i crampi, il senso di nausea e l'emicrania. D'altra parte molti studi affermano che insieme ad una maggiore tolleranza al trattamento clinico, nelle dialisi profilate si riscontra un aumento dei sintomi interdialitici come l'ipertensione, guadagno di peso e sete. [4] [5]

Un importante elettrolita, la cui concentrazione deve essere finemente regolata in emodialisi, è il potassio. Se si usa un dialisato con bassa concentrazione di potassio, la sua rimozione dal sangue può avvenire per diffusione, tenendo conto però che questo ione è prevalentemente presente nel compartimento intracellulare. Per diffondere nel dialisato, il potassio deve passare dall'interno all'esterno della cellula e infine dall'ambiente extracellulare al bagno di dialisi. Gli spostamenti del potassio sono condizionati da diversi fattori tra cui l'equilibrio

acido-base. La pompa H^+,K^+ -ATPasi, posta sulla membrana cellulare, trasporta attivamente lo ione idrogeno e lo ione potassio in direzione opposta; in caso di alcalosi extracellulare la proteina di trasporto favorisce il passaggio di H^+ all'esterno e K^+ all'interno della cellula; in caso di acidosi avviene il contrario.

Pertanto nel corso della dialisi la correzione dell'equilibrio acido-base del paziente, prodotta dall'aggiunta di basi del dialisato, tende a ridurre progressivamente la rimozione del potassio. D'altra parte un elevato gradiente plasma/dialisato della concentrazione di potassio può ridurre lo spostamento degli ioni idrogeno dal compartimento intracellulare determinando una minore diffusione di bicarbonati dal dialisato al compartimento extracellulare.

Nel trattamento dialitico di pazienti con acidosi metabolica severa deve essere attentamente valutata tale condizione.

Anche per il potassio si può avere un profilo di concentrazione nel dialisato; conoscendo la relazione tra potassio e potenziale di membrana e gli effetti sulla stabilità cardiovascolare di una sua riduzione nella prima fase della dialisi, risulta importante un controllo anche di questo ione. Si è visto che in pazienti soggetti a frequenti aritmie intradialitiche, l'aver mantenuto costante il gradiente dialisato/plasma al valore di 1,5 mEq/L ha ridotto l'insorgenza di problemi cardiovascolari. [25] In alternativa, il profilo di potassio può essere impostato decrescente esponenzialmente con concentrazione iniziale 5,5 mEq/L e concentrazione finale 1 mEq/L.

La correzione dell'acidosi metabolica nei pazienti uremici è uno degli obiettivi fondamentali della terapia dialitica e avviene attraverso la somministrazione esogena di una sostanza tampone, che può essere aggiunta nel bagno dialisi o somministrata direttamente per infusione in post-diluizione.

Si definisce tampone (buffer) una sostanza che ha la capacità di liberare o legare ioni H^+ in soluzione mantenendo così costante il pH della soluzione stessa.

I principali tamponi usati in dialisi sono l'acetato e il bicarbonato.

Una delle metodiche più usate in passato per il raggiungimento dell'equilibrio acido-base era l'acetato dialisi (AD), tecnica che prevede l'aggiunta di acetato di sodio nel bagno dialisi e sfrutta principalmente il trasporto diffusivo. L'acetato di sodio passa nel corso della dialisi dal comparto dialisato al comparto sangue, svolgendo la funzione tampone che gli compete.

La scelta dell'acetato come tampone era dovuta al basso peso molecolare di tale sostanza, alla stabilità in soluzione concentrata e alla rapidità di metabolizzazione da parte dell'organismo.

È stato, però, dimostrato che l'acetato presenta numerosi effetti clinici negativi: ipossia, vasodilatazione, depressione miocardica quindi instabilità cardiovascolare.

In alternativa all'acetato si è diffuso l'utilizzo del tampone bicarbonato di sodio che è in grado di garantire una buona correzione dell'acidosi e una soddisfacente stabilità cardiovascolare. Sebbene sia una sostanza più fisiologica, il bicarbonato rappresenta un ottimo terreno di coltura per la crescita batterica, con il conseguente rischio di contaminazione batterica. Un ulteriore svantaggio del bicarbonato è la complessità dell'apparecchiatura richiesta per evitare la precipitazione di sali derivanti dalla reazione chimica di alcuni elettroliti presenti nel bagno dialisi con il bicarbonato stesso. Inoltre, la seppur modesta quota di acetato presente per evitare proprio queste precipitazioni può causare problemi al paziente sottoposto alla dialisi con bicarbonato (BD). Le complicanze dovute all'utilizzo del bicarbonato sono in parte risolte dalla sostituzione del concentrato liquido con quello in polvere, contenuto in cartucce inserite nel circuito idraulico di preparazione del dialisato. [24]

1.4.3 Le tecniche dialitiche [24]

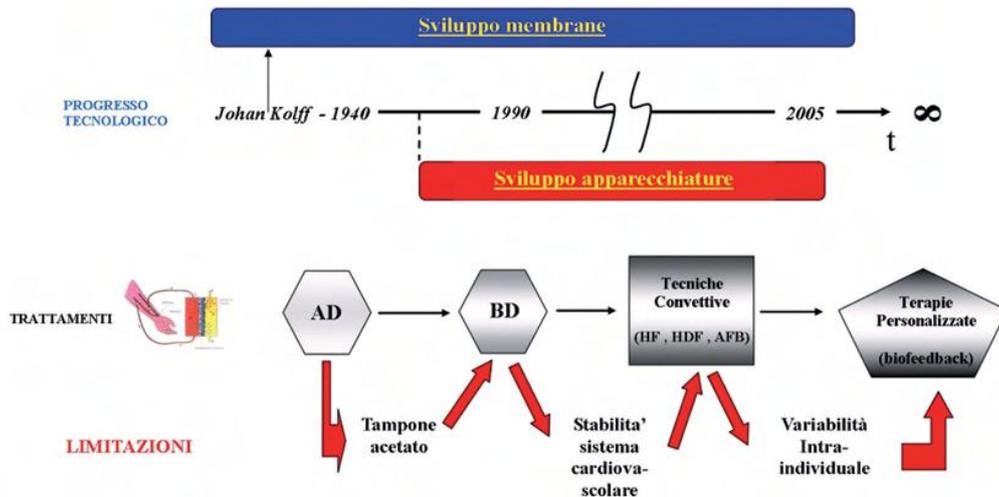


Figura 1.11 Evoluzione delle tecniche dialitiche

Le tecniche dialitiche possono essere suddivise in base al meccanismo di trasporto dei soluti utilizzato in:

- emodialisi (HD) : diffusione
- emofiltrazione (HF) : convezione
- emodiafiltrazione (HDF) : diffusione e convezione

L'emodialisi è un trattamento che si basa sul fenomeno della diffusione e dell'ultrafiltrazione; i principali soluti che vengono rimossi hanno basso e medio peso molecolare, ad esempio l'urea (60 Dalton) e la creatinina (113 Dalton). Il soluto, essendo più concentrato nel sangue, attraversa la membrana del dializzatore seguendo il proprio gradiente di concentrazione e fluisce nel dialisato che scorre ad una portata maggiore e in controcorrente.

L'efficienza dell'emodialisi è influenzata dal tipo di filtro, dal tampone nel dialisato e dal flusso con cui viene fatto scorrere il sangue. Generalmente il flusso del dialisato è circa il doppio o il triplo di quello del sangue.

Si parla di emodialisi ad alto flusso (high-flux) quando la membrana del dializzatore è sintetica ad alta permeabilità e il flusso del sangue è impostato ad un valore più alto dei 300

ml/min. I vantaggi di questo tipo di dialisi sono una riduzione dei tempi di trattamento e un più ampio range dei soluti rimossi ; gli svantaggi consistono nella necessità di flussi ematici elevati non sempre ottenibili per problemi legati all'accesso vascolare e in un rischio di back-filtration. Infatti utilizzando membrane ad alta permeabilità può verificarsi l'adsorbimento di frammenti di endotossine sulla membrana e il loro passaggio nel sangue (retrodiffusione), con un conseguente insorgere di reazioni pirogeniche.

L'emofiltrazione è una terapia dialitica che si basa sul meccanismo della convezione ed è quella che simula al meglio la fisiologia del rene che può riassumersi in due processi fisico-chimici : convezione nel glomerulo e reinfusione nel tubulo.

Tutti i soluti attraversano la membrana alla stessa velocità fino al cut-off della membrana, ovvero fino al limite massimo di peso molecolare in grado di attraversarla.

Durante la convezione anche l'acqua viene rimossa, quindi risulta necessario reinfonderla o in pre-diluizione o in post-diluizione (fig 1.12) , utilizzando una soluzione di sostituzione sterile ed apirogena a composizione controllata. Il volume reinfuso deve essere pari alla differenza tra il volume del liquido ultrafiltrato totale e il volume del liquido in eccesso da sottrarre al paziente nel corso della terapia.

In prediluizione il sangue viene diluito con il liquido di sostituzione prima di giungere all'emofiltro, in questo modo si favorisce la diffusione dei soluti dal compartimento intra al compartimento extracellulare e la loro rimozione. La velocità di infusione è legata alla velocità di ultrafiltrazione piuttosto che a quella del sangue; solitamente si pone la velocità dell'infusione pari all'80-120% del flusso dal sangue.

Nell'emofiltrazione in post-diluizione, i liquidi vengono infusi all'uscita dell'emofiltro in una camera posta sulla linea venosa dove il sangue viene portato al valore desiderato, cioè al volume iniziale meno il calo peso. In questa tecnica il sangue si concentra all'interno dell'emofiltro, limitando così la capacità di ultrafiltrazione; in condizioni di emoconcentrazione e a causa della presenza di proteine e lipidi sulla membrana del filtro, l'unico modo per incrementare la portata di ultrafiltrazione è l'aumento del flusso di sangue e/o l'aumento della durata della seduta dialitica.

Le principali differenze fra la modalità in pre diluizione e quella in post diluizione sono:

- durata della terapia : 3,5-4,5 ore per la pre diluizione, invece per la post diluizione non è determinabile a priori perché dipende dal tempo necessario per raggiungere un determinato volume di ultrafiltrato.
- flusso del sangue : >350 ml/min ; maggiore in postdiluizione
- volume di infusione : 20-30 L in postdiluizione ; 70-80 in prediluizione

La terapia HF assicura una maggiore stabilità emodinamica; il motivo è senz'altro multifattoriale. Il bilancio sodico, meno negativo che in emodialisi per la formazione di un ultrafiltrato iponatrivo rispetto al plasma, determina un maggiore potere osmotico di quest'ultimo che richiamando acqua dal compartimento intracellulare (refilling) è in grado di compensare la riduzione del volume plasmatico. Altri studi ipotizzano che a contribuire alla stabilità emodinamica vi sia anche la rimozione di soluti vasodilatativi fra cui il fattore natriuretico intratriale. L'emofiltrazione ha come altri vantaggi, la rimozione di un ampio range di soluti e il rischio assente di back-filtration. E' evidente però che una tecnica così fatta presenta degli ingenti costi sia per la complessa attrezzatura sia per le grandi quantità di liquido infusionale richieste; ulteriori svantaggi sono gli elevati flussi del sangue e il rischio di contaminazione chimica delle soluzioni sostituzionali.



Figura 1.12 Infusione in post- e in pre- diluizione

L'emodiafiltrazione (HDF) è una tecnica che integra due processi: diffusione e convezione. Associando i due sistemi di trasporto transmembrana, l'HDF ottiene infatti una migliore rimozione di tossine uremiche di medio-alto peso molecolare (quando paragonata alla HD) e di piccolo peso molecolare (quando paragonata alla HF) .

Tuttavia, il trasferimento di soluti ottenibile in HDF non è dato dalla somma della diffusione e della convezione dal momento che per un soluto diffusibile come l'urea, la coesistenza dei

due processi nella stessa membrana provoca un'interferenza negativa. Il trasporto convettivo dei soluti di piccolo peso molecolare viene infatti inibito proprio dal contemporaneo trasporto diffusivo.

Anche nell'emodiafiltrazione il volume di plasma ultrafiltrato viene compensato con l'infusione di un liquido di sostituzione o prima o dopo il filtro dialitico.

I vantaggi dell'HDF risiedono nell'utilizzo di membrane biocompatibili, nella possibilità di personalizzare il trattamento andando a variare la composizione della soluzione infusa, nella riduzione dei tempi di trattamento e in una buona stabilità del sistema cardiovascolare.

Normalmente in postdiluizione, si reinfondono 10-20 litri di liquido provenienti da sacche preconfezionate e prodotte industrialmente; questo tipo di reinfusione richiede però ripetute connessioni alle linee ematiche ed è economicamente costoso. Pertanto si sono sviluppati sistemi alternativi di produzione e di somministrazione del liquido di infusione che hanno portato alla diffusione di nuove metodiche : HDF on-line , HFR, PDF, AFB, AFBK.

Nella tecnica HFR (Hemo Filtrate Reinfusion) il liquido sostituzionale è di origine endogena e viene prodotto a partire dall'ultrafiltrato; la tecnica PDF (Paired Filtration Dialysis) si basa su di un sistema a doppia camera che separa il processo di diffusione e di convezione, evitandone le interferenze negative e il rischio di back-filtration; il liquido viene infuso fra le due camere.

Nell'HDF on-line (fig 1.13) il liquido viene prelevato direttamente dall'impianto idrico del centro di dialisi, reso sterile e ultrapuro grazie all'azione di due o più filtri posti a monte del monitor dell'apparecchiatura. L'infusione può avvenire in prediluizione, in postdiluizione o in modo combinato in base alle specifiche della macchina di dialisi e alla prescrizione medica. Studi clinici hanno mostrato l'elevata biocompatibilità della soluzione di infusione così prodotta (minima attivazione del sistema immunitario del paziente) e una maggiore stabilità del sistema cardiovascolare dovuto alla minore temperatura del liquido di infusione; inoltre, dati i minori costi, permette flussi di reinfusione maggiori rispetto all'HDF.

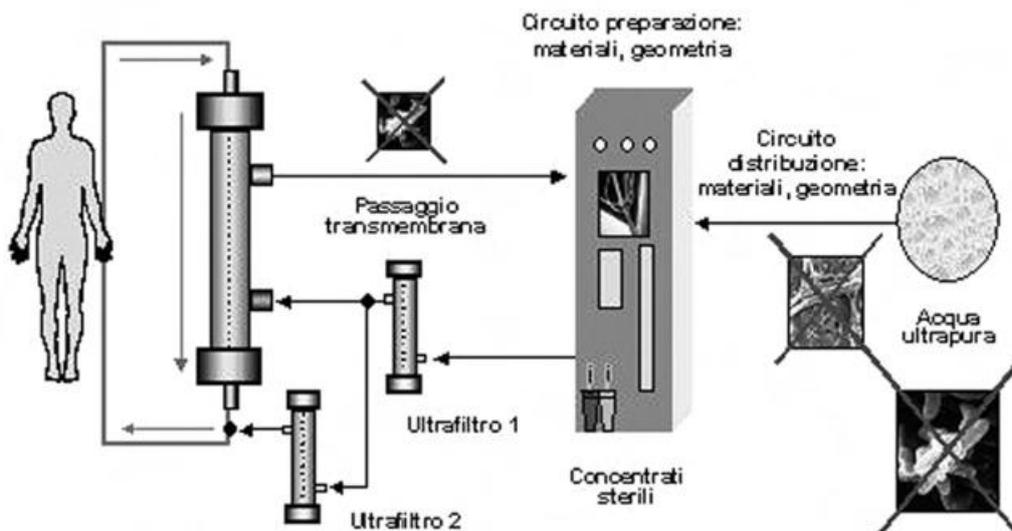


Figura 1.13 Schema HDF on.line

L'AFB (fig 1.14) è un' emodiafiltrazione (HDF) basata principalmente sull'utilizzo di un bagno dialisi completamente privo di tampone acetato, sterile e apirogeno.

La valutazione dei numerosi effetti collaterali dell'acetato, che si accentuano in metodiche dialitiche ad alta efficienza, ha indotto, a partire dagli anni '80, all'utilizzo del bicarbonato come tampone.

La correzione dell'equilibrio acido-base in AFB, avviene pertanto esclusivamente mediante l'infusione, in postdiluzione, di una soluzione sterile di bicarbonato di sodio (NaHCO_3).

Il fatto che il dialisato sia completamente privo di tampone fa sì che in AFB i meccanismi di acquisizione e cessione del bicarbonato siano completamente separabili tra loro. Questo permette di calcolare più facilmente la quantità di HCO_3^- somministrata al paziente e quindi di prevederne la bicarbonatemia al termine del trattamento. In particolare, attraverso il dializzatore si realizza sempre un passaggio di bicarbonato dal sangue al dialisato, grazie ad un gradiente diffusivo ed al trasporto convettivo. Viceversa, il bicarbonato viene acquisito dal sangue esclusivamente attraverso l'infusione in postdiluzione.

Tra gli obiettivi del trattamento dialitico è prioritario riportare le concentrazioni elettrolitiche ed il pH ad un valore prossimo a quello fisiologico. Dato lo stretto legame fra il pH e il potassio, si sono sviluppate tecniche che affrontano questo aspetto.

L'AFBK è una particolare tecnica AFB che oltre ad avere un dialisato privo di tampone, fornisce un profilo di concentrazione di potassio durante il trattamento i cui limiti sono determinati dalla concentrazione di potassio nelle sacche di preparazione del dialisato.

L'aver un profilo di potassio consente una rimozione personalizzata e più graduale di questo ione, il che è utile per l'efficacia e la tolleranza del paziente al trattamento.

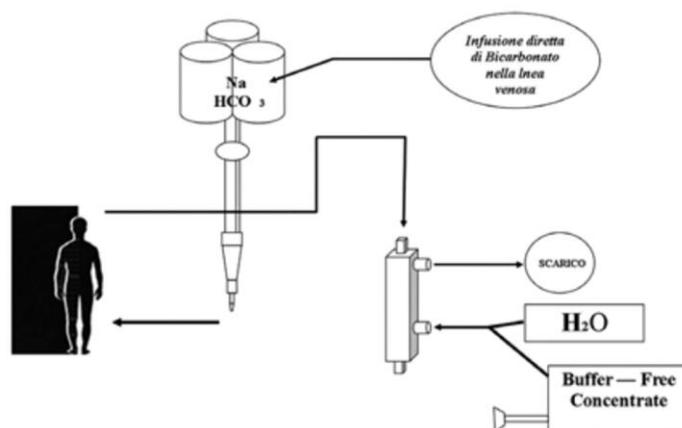


Figura 1.14 AFB: schema funzionale

1.4.4 Teoria dei modelli compartimentali

Il concetto di compartimento è essenzialmente di tipo operativo ed il suo sviluppo costituisce un tentativo di semplificazione e schematizzazione di sistemi biologici anche molto complessi.

Il compartimento può essere definito come una quantità di sostanza che si comporta in un modo caratteristico ed omogeneo dal punto di vista dei fenomeni di trasporto e/o delle trasformazioni chimiche; per omogeneità si intende l'impossibilità di distinguere campioni diversi prelevati nello stesso istante all'interno di uno stesso compartimento.

Non necessariamente il compartimento coincide con una regione di spazio fisiologicamente identificabile, contornato da membrane o altre barriere; infatti il compartimento può anche essere una determinata specie chimica, sia considerata a se stante, sia considerata in una certa regione di spazio che essa occupa. Non si tiene conto di variazioni della quantità di sostanza

e/o di specie chimica legate a coordinate spaziali; l'approccio che si utilizza è essenzialmente macroscopico.

Secondo la Teoria dei Sistemi si potrebbe dire che un compartimento dà origine ad una sola variabile di stato che non tiene conto della distribuzione della sostanza stessa nell'interno del volume considerato.

Operativamente i compartimenti sono schematizzati con blocchi per i quali si definiscono volume e massa o concentrazione ; un sistema a compartimenti è costituito da un numero finito di blocchi collegati da frecce, le quali rappresentano gli scambi di materiale che avvengono tra i compartimenti. Ogni relazione inter-compartimentale è definita da un'equazione matematica.

Le ipotesi semplificative nella definizione di compartimento sono le seguenti :

- costanza del volume di ciascun compartimento
- linearità: la quantità di sostanza che, nell'unità di tempo, esce da un compartimento è proporzionale alla quantità di sostanza presente nel compartimento
- stazionarietà (o tempo invarianza): le relazioni intercompartimentali sono a coefficienti costanti nel tempo

Si ricorre ad un modello a compartimenti quando si vuole schematizzare il funzionamento di un sistema biologico o quando più semplicemente si vuole studiare la cinetica di una sostanza, cioè come varia nel tempo la sua concentrazione nel proprio volume. [26]

Un'applicazione della teoria compartimentale è nello studio della dialisi.

1.4.4.1 Modelli a compartimenti in dialisi

Il trattamento dialitico si pone l'obiettivo di rimuovere le sostanze tossiche e i liquidi in eccesso e di ristabilire l'equilibrio acido-base ed elettrolitico; appare evidente quindi l'utilità di una descrizione quantitativa della terapia. In particolare, ai fini della scelta di una modalità di trattamento e di una prescrizione idonea al raggiungimento degli obiettivi terapeutici prefissati, lo studio della cinetica dei soluti di interesse clinico è senz'altro uno strumento molto utile.

Il primo passo per una descrizione matematica del processo di dialisi è l'individuazione dei compartimenti in gioco.

Il corpo umano è composto da un numero virtualmente infinito di compartimenti fisici. Quando questi compartimenti tendono a comportarsi nello stesso modo, per il fenomeno osservato, è possibile darne una descrizione macroscopica considerando un unico volume (es. acqua intracellulare, acqua extracellulare, plasmatica).

I modelli monocompartimentali (single pool) assumono che l'organismo si comporti come un unico contenitore ben miscelato, cioè che il corpo sia ben perfuso e che lo scambio attraverso la membrana cellulare sia efficiente; quindi si studia come varia temporalmente la concentrazione dei soluti in un unico volume, ovvero l'intero organismo.

I modelli multi-compartimentali distinguono l'organismo in due o più compartimenti, così da consentire uno studio più accurato della dinamica del sistema e la descrizione di fenomeni altrimenti non riproducibili con i modelli monocompartimentali. I modelli multicompartimentali, basandosi su un livello di semplificazione del paziente inferiore rispetto al single-pool, presentano lo svantaggio di richiedere un numero maggiore di parametri fisiologici e anatomici e di conseguenza un aumento degli esami clinici da sottoporre al paziente (anche in postdialisi).

Una volta individuati i compartimenti da esaminare, per studiare la cinetica delle diverse grandezze, è necessario scrivere un sistema di equazioni differenziali che sono espressione dei bilanci della massa e del volume compartimentale.

$$\text{bilancio di massa :} \quad \text{variazione di massa del sistema} = \text{massa in ingresso al sistema} - \text{massa in uscita al sistema}$$

$$\text{bilancio di volume :} \quad \text{variazione di volume del sistema} = \text{volume in ingresso al sistema} - \text{volume in uscita al sistema}$$

Nello studio della dialisi sono stati proposti modelli sia mono che bi-compartimentali.

Il sodio è il principale responsabile dello spostamento e scambio di fluidi nell'organismo in quanto determina le variazioni di osmolarità nel compartimento extracellulare; una sua rimozione eccessiva può portare a crampi e ipotensione, una rimozione insufficiente invece può provocare ipertensione, edema polmonare e insufficienza cardiaca.

Si comprende allora quanto sia necessaria un'accurata descrizione quantitativa (modello cinetico) del sodio.

Il sodio è anatomicamente confinato al volume extracellulare e la sua cinetica dovrebbe essere descritta da un modello bicompartimentale distinguendo tra ambiente intra- ed extra-cellulare; in realtà ogni qualvolta interviene un fattore di squilibrio osmotico nello spazio extracellulare (come accade in situazioni di insufficienza renale) [27] , il tempo di riequilibrio osmotico è pressoché istantaneo. Quindi, il volume di distribuzione del sodio può essere considerato come unico, pari all'acqua corporea totale e la sua cinetica può essere assimilata a quella di un modello monocompartimentale (fig 1.15). [28] [29]

Adottando un tale modello, la cinetica del sodio di un paziente in emodialisi può, quindi, essere rappresentata dallo schema seguente :

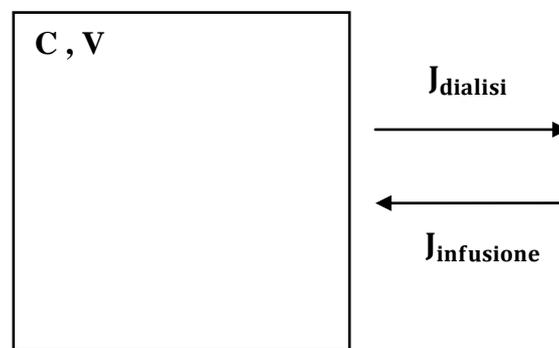


Figura 1.15 Schema a blocchi di un modello monocompartimentale

Il flusso di sodio in uscita dal compartimento verso il dializzatore ($J_{dialisi}$) è causato dall'effetto combinato del movimento di soluti per meccanismo diffusivo (J_{diff}) e convettivo (J_{conv}).

Un sistema di equazioni, basate sul bilancio di massa del sodio (m) e sulla conservazione del volume di distribuzione (V), permette di descrivere il compartimento (ovvero, a livello macroscopico, il paziente sottoposto a emodialisi).

Nel caso in cui il trattamento terapeutico preveda anche l'infusione di un liquido di sostituzione, come avviene per l'emodiafiltrazione, bisogna considerare nei bilanci, gli apporti, in termini sia di volume che di massa, del flusso immesso nel soggetto. La variazione del volume è dovuta alla portata di ultrafiltrazione e ad un eventuale portata di infusione; la

variazione della massa si realizza per mezzo dei flussi diffusivi, convettivi e dell'eventuale infusione.

Traducendo il precedente schema in termini matematici si ottiene:

Conservazione volume di distribuzione:

$$\frac{dV(t)}{dt} = -Q_f(t) + Q_{Inf}(t)$$

Conservazione massa sodio:

$$\frac{dm(t)}{dt} = \frac{d CV(t)}{dt} = -J_{dialisi}(t) + J_{infusione}(t) = -J_{diff}(t) - J_{conv}(t) + J_{infusione}(t)$$

Per uno studio più dettagliato della cinetica dei soluti clinicamente importanti nella dialisi si possono distinguere due compartimenti: intracellulare e extracellulare (plasma + liquido interstiziale).

Un esempio di modello bicompartimentale è quello proposto da Ursino et all [2] in cui si studia la cinetica di tre particolari elettroliti: sodio, potassio e urea.

Lo schema del modello è il seguente:

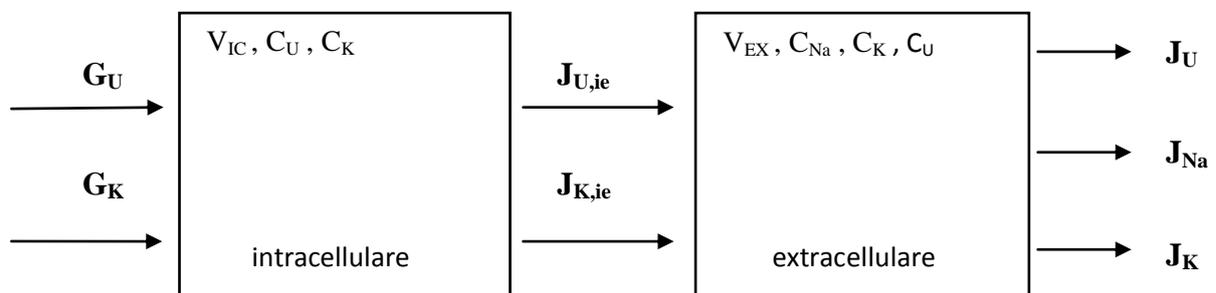


Figura 1.16 Schema a blocchi di un modello bicompartimentale

A partire da tale schema si possono scrivere le corrispondenti equazioni differenziali; considerando un compartimento per volta i flussi entranti nel blocco daranno un contributo al bilancio di massa positivo mentre quelli uscenti un contributo negativo.

Conservazione massa compartimento intracellulare:

$$\frac{dm_{U,ic}(t)}{dt} = -J_{U,ie}(t) + G_U$$

$$\frac{dm_{K,ic}(t)}{dt} = -J_{K,ie}(t) + G_K$$

Conservazione massa compartimento extracellulare:

$$\frac{dm_{U,ex}(t)}{dt} = J_{U,IE}(t) - J_U(t)$$

$$\frac{dm_{K,ex}(t)}{dt} = J_{K,IE}(t) - J_K(t)$$

$$\frac{dm_{Na,ex}(t)}{dt} = -J_{Na}(t)$$

Con i termini G_K e G_U si indica il tasso di produzione dell'organismo rispettivamente del potassio e dell'urea. Considerando un generico soluto s , $J_{s,IE}(t)$ rappresenta lo scambio tra i compartimenti intra ed extracellulare del soluto di interesse; $J_s(t)$ rappresenta il flusso al filtro del soluto.

Considerando il volume totale (V_T) come somma del volume intracellulare (V_{ic}) e del volume extracellulare (V_{ex}), si può scrivere il bilancio del volume:

Conservazione volume:

$$\frac{dV(t)}{dt} = -Q_f(t) + Q_{Inf}(t)$$

CAPITOLO 2

Strumenti e metodi

Attualmente nell'ambito dello studio dell'emodialisi, la rimozione del sodio extracellulare rimane un tema molto sentito perché l'osmolarità extracellulare e la pressione ematica sono sensibilmente influenzate da questo ione, quindi un'insufficiente depurazione del sangue può mettere in discussione la stabilità cardiovascolare e la tolleranza del paziente al trattamento clinico.

Molti studi [1] hanno dimostrato che durante il processo convettivo, l'ultrafiltrato risulta essere iponatrivo rispetto all'acqua plasmatica; il che ridimensiona la reale quantità di sodio che viene rimossa dal sangue del paziente. Questo fenomeno è attribuibile all'effetto Gibbs-Donnan dovuto alla carica negativa delle proteine presenti nel plasma.

Nasce l'esigenza di fornire una descrizione della cinetica del sodio sempre più realistica rispetto a ciò che effettivamente si verifica nel corso di una seduta dialitica.

Obiettivo del presente studio è stato quello di sviluppare, a partire da modelli preesistenti, un modello bicompartimentale in grado di simulare le cinetiche del sodio, del potassio e dell'urea durante quattro differenti tecniche dialitiche: HD, HDF, HDF on-line.

Per la descrizione della cinetica dei soluti si è tenuto conto della distinzione fra volume extracellulare e volume plasmatico e della teoria di Gibbs-Donnan.

2.1 Sviluppo del modello matematico a due compartimenti

Il modello presentato in questo elaborato è stato creato a partire da quello formulato da Ursino et al. [2] e, similmente a quanto viene fatto in un ulteriore modello bicompartimentale [3], sono state apportate modifiche supportate da molti lavori presenti in letteratura.

Si è quindi assunto che:

- La concentrazione di sodio intracellulare, seppur piccola rispetto a quella extracellulare, non sia trascurabile. Quindi il flusso di sodio tra i compartimenti non è stato considerato nullo.
- La percentuale di liquidi corporei sul peso totale, utilizzata per il calcolo del volume iniziale totale, viene imposta a 0.56 anziché 0.58 [2].
- La rimozione dei soluti durante la sessione di dialisi sia effettuata solo dal processo dialitico stesso, trascurando quindi la funzione renale residua, la sudorazione o qualsiasi altro processo fisiopatologico possibile.
- L'assunzione da parte del paziente sia di principi nutritivi che di acqua possa essere trascurata.

Diversamente da quanto sostenuto nel modello [3], si assume che le concentrazioni dei soluti nel volume extracellulare e nel plasma non coincidano e per la descrizione del potassio e dell'urea si segue quanto affermato nel modello di Ursino et al.[2]. La relazione che lega la concentrazione plasmatica ed extracellulare è la seguente:

$$C_{s,pl} = \frac{r}{\alpha} C_{s,ex} \quad (1)$$

dove

r : frazione di acqua plasmatica

α : fattore di Gibbs-Donnan

Anche per il sodio vale la distinzione tra concentrazione extracellulare e plasmatica ma in aggiunta si considera anche lo stato di ionizzazione del soluto; la formulazione di una nuova

relazione che lega le concentrazioni di sodio nei differenti volumi è l'elemento innovativo del nostro modello.

A questo proposito si è preso come riferimento il lavoro di Di Filippo et al. [1]

Nel suddetto studio si parte dalla distinzione fra due concetti: la concentrazione del sodio totale (NaF) e quella ionizzata (NaE). Con la prima definizione si intende sia il sodio ionizzato che quello complessato con gli anioni presenti nel plasma; viene misurata operativamente tramite la tecnica della spettrofotometria (flame photometry). La concentrazione di sodio ionizzato, invece, è una misura della quantità di ione libero ed è ottenuta attraverso le tecniche adoperanti elettrodi ioni selettivi (la ionometria).

Il plasma è il principale componente del sangue ed è una soluzione in cui sono sospesi i suoi elementi corpuscolati; è costituito per il 93% da acqua, per il 6% da proteine e il restante 1% da sostanze organiche e inorganiche. Appare chiaro che il sodio si trova unicamente nella fase acquosa del plasma e che una valutazione della sua concentrazione in volumi diversi (extracellulare, plasma, acqua plasmatica) porta a valori differenti. Data tale percentuale, si pone il coefficiente r (frazione di acqua plasmatica) pari a 0.93.

Nell'articolo di riferimento di Di Filippo et al. le concentrazioni di sodio, plasmatica e nella fase acquosa, sono legate della formula di Waugh, che nel nostro modello viene semplificata in:

$$NaF_{pl} = 0.93 NaF_{pw} \quad (2)$$

dove con:

NaF_{pl} si indica la concentrazione plasmatica di sodio totale

NaF_{pw} si indica la concentrazione di sodio totale nella fase acquosa plasmatica

0.93 è la frazione di acqua plasmatica (r)

La concentrazione del sodio nel plasma risulta minore di quella ottenuta considerando il sodio distribuito in un volume più piccolo quale è la sua fase acquosa.

Inoltre sperimentalmente [1] si è visto che:

$$NaE_{pw} = 1.015 NaF_{pl} \quad (3)$$

dove con:

NaE_{pw} si indica la concentrazione di sodio ionizzato nella fase acquosa plasmatica

NaF_{pl} si indica la concentrazione plasmatica di sodio totale ;

Dalle precedenti relazioni si ricava :

$$NaE_{pw} = 0.93 * 1.015 NaF_{pl} = 0.9439 NaF_{pw} \quad (4)$$

La concentrazione di sodio che per convezione dal sangue del paziente passa al dialisato è detta concentrazione nell'ultrafiltrato (NaF_{uf}) e secondo molti studi è minore rispetto a quella nella fase acquosa. La concentrazione nell'ultrafiltrato viene definita in funzione della concentrazione nel plasma water, come :

$$NaF_{uf} = 0.95 NaF_{pw} \quad (5)$$

Il coefficiente 0.95 deriva da una formula in cui si tiene conto della concentrazione media di proteine che attraversano la membrana .[1]

Il volume extracellulare è sostanzialmente costituito da plasma e liquido interstiziale; nel modello proposto non viene fatto un distinguo fra questi due liquidi in termini di due compartimenti differenti, ma ci si è limitati a considerare un unico compartimento , ovvero il volume extracellulare, all'interno del quale si è fatta però la distinzione fra concentrazione del soluto nel plasma e nell'ambiente extracellulare.

Secondo la teoria di Gibbs-Donnan, la distribuzione di un catione diffusibile risente della presenza delle proteine plasmatiche che non possono attraversare il filtro di dialisi e poiché sono cariche negativamente lo trattengono a sé. Dallo studio di Gilanyi et al [31] si ricava il valore del coefficiente di distribuzione o rapporto Gibbs-Donnan (α) pari a 0.976.

Da ciò deriva la seguente relazione :

$$NaE_{pw} = \frac{NaE_{ex}}{0.976} \quad (6)$$

Nel nostro modello, il coefficiente α per il potassio e per il sodio vale 0.976; l'urea, non essendo un elettrolita, non viene coinvolta dall'effetto Gibbs-Donnan, quindi per questo soluto α è pari ad uno.

Analogamente all'equazione (3) si può scrivere :

$$NaE_{ex} = 0.9439 NaF_{ex} \quad (7)$$

dove NaE_{ex} e NaF_{ex} sono le concentrazioni extracellulari rispettivamente di sodio ionizzato e di sodio totale.

Nelle analisi sperimentali ciò che viene misurato è il sodio plasmatico; la relazione, ricavabile dalle precedenti definizioni, fra sodio nel comparto extracellulare e nel plasma, è :

$$NaF_{ex} = \frac{0.976}{0.93 * 1.015} NaE_{pw} = \frac{0.976}{0.93} NaF_{pl} \quad (8)$$

Da notare che la suddetta equazione ha la stessa forma della (1); ecco perché sebbene per il potassio non venga fatta la distinzione tra la forma libera e la forma complessata, si può scrivere:

$$C_{K,ex} = \frac{0.976}{0.93} C_{K,pl} \quad (9)$$

Il modello proposto è bicompartimentale; i soluti si considerano distribuiti nel volume intracellulare e in quello extracellulare. Di seguito si presenta il suo schema (figura 2.1):

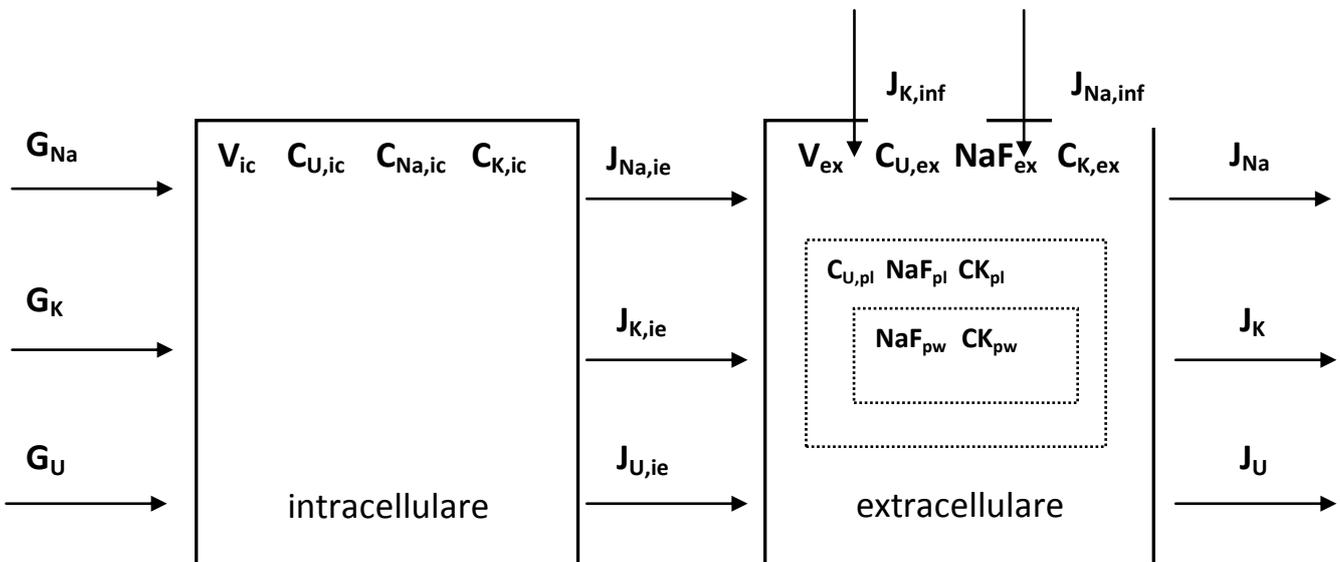


Figura 2.1 Schema a blocchi del modello proposto

Il flusso dei soluti in ingresso al compartimento intracellulare, G_U G_K G_{Na} , rappresenta il tasso di produzione proprio dell'organismo del soluto in esame.

Il flusso dei soluti tra il compartimento intra- ed extra- cellulare ($J_{U,ie}$ $J_{K,ie}$ $J_{Na,ie}$) rappresenta la quantità di soluto scambiata tra i compartimenti. Tale termine rappresenta una delle caratteristiche fondamentali di tale modello in quanto non è quantificabile con modelli a single pool e viene omissso per il sodio dal modello Ursino et al 2006 [2].

Il flusso in uscita dal compartimento extracellulare verso il dializzatore, rappresentato da J_U , J_K , J_{Na} , è causato dall'effetto combinato del movimento di soluti per meccanismo diffusivo, $J_{U,diff}$ $J_{K,diff}$ $J_{Na,diff}$ e convettivo $J_{U,conv}$ $J_{K,conv}$ $J_{Na,conv}$.

Con J_{inf} si indica il flusso del liquido di infusione che viene considerato diverso da zero solo nelle tecniche emodialitiche HDF e HDF on-line.

Un sistema di equazioni, basate sul bilancio di massa dei compartimenti intra- ed extra- cellulare, e sulla conservazione del volume di distribuzione, ($V_T=V_{ic}+V_{ex}$), permette di descrivere matematicamente l'intero modello; ottenendo quindi:

Conservazione della massa dei soluti nei due compartimenti, dove s = Na, K, U

$$\frac{dm_{s,ic}(t)}{dt} = \frac{dC_{s,ic}(t)V_{ic}(t)}{dt} = -J_{s,ie}(t) + G_s$$

$$\frac{dm_{s,ex}(t)}{dt} = \frac{dC_{s,ex}(t)V_{ex}(t)}{dt} = J_{s,ie}(t) - J_{s,diff}(t) - J_{s,conv}(t) + J_{s,inf}(t)$$

Conservazione del volume di distribuzione:

$$\frac{dV_T(t)}{dt} = -Q_{uf}(t) + Q_{inf}(t)$$

dove Q_{uf} rappresenta la portata di ultrafiltrazione e $Q_{inf}(t)$ la portata di infusione (diversa da zero nelle tecniche che prevedono l'infusione).

Definizione dei flussi :

La relazione fra portata (in volume) e flusso (in massa) di infusione è :

$$J_{s,Inf}(t) = Q_{Inf}(t)C_{s,Inf}(t)$$

Per le formule del flusso diffusivo, convettivo e dello scambio intra-extra cellulare si è fatto un distinguo fra quelle riguardanti il sodio e quelle riferite ai restanti soluti.

Il flusso del potassio e dell'urea dall'intra- all'extra- cellulare (o viceversa) è descritto da un'equazione del tipo:

$$J_{s,ie}(t) = \eta_s(C_{s,ic}(t) - g_s C_{s,ex}(t))$$

dove:

η_s è il coefficiente di trasferimento di massa, proporzionale alla velocità del processo di scambio tra intra- ed extra- cellulare

g_s è il rapporto $C_{s,ic}/C_{s,ex}$ all'equilibrio (per l'urea $g=1$ perché viene scambiata solo per diffusione)

Per il sodio tale flusso è definito considerando la concentrazione del sodio ionizzato nel volume extracellulare (NaEex) :

$$J_{Na,ie}(t) = \eta_{Na}(C_{Na,ic}(t) - g_{Na}NaE_{ex}(t))$$

Il flusso diffusivo del potassio e dell'urea ha formula:

$$J_{s,diff}(t) = D_s (C_{s,ex}(t) - C_{s,d}(t)) \left(1 - \frac{Q_{uf}(t)}{Qb(t)}\right)$$

con $C_{s,d}$ si indica la concentrazione di soluto nel dialisato (per l'urea $C_d=0$) e D_s la dialysance che rappresenta il volume di plasma completamente depurato da una certa sostanza nell'unità di tempo, ed è, dunque, un indice della capacità depurativa del filtro per emodialisi.

D_s dipende, oltre che dalle caratteristiche della membrana, dalle condizioni operative di utilizzo del filtro e può essere espressa come una percentuale del flusso sangue ($Q_b(t)$) :

$$D_s = kQ_b(t).$$

Per il flusso diffusivo del sodio si è adoperata la concentrazione di sodio ionizzato nel plasma water:

$$J_{Na,diff}(t) = D_{Na} \left(NaE_{pw}(t) - C_{Na,d}(t) \right) \left(1 - \frac{Q_{uf}(t)}{Q_b(t)} \right)$$

Si è tenuto conto della concentrazione di sodio ionizzato nel plasma water perché nelle soluzioni elettrolitiche possono muoversi per diffusione solo gli ioni non complessati e quindi attivi. Più che a una differenza di concentrazione, il fenomeno della diffusione è dovuto all'attività ionica delle soluzioni.

Nella convezione, il soluto (potassio e urea) è trasportato attraverso la membrana, dall'acqua di ultrafiltrazione:

$$J_{s,conv}(t) = Q_{uf}(t) C_{s,ex}(t) \frac{r}{\alpha}$$

dove ad α e ad r si attribuiscono i valori già definiti nelle equazioni (2) e (6) precedenti.

Nel caso del sodio, il flusso convettivo è scritto come :

$$J_{Na,conv}(t) = Q_{uf}(t) NaF_{uf}$$

Diversamente dagli altri soluti, il flusso non è definito in termini della concentrazione extracellulare ma della concentrazione di sodio nell'ultrafiltrato. Partendo dall'equazione (4) e procedendo per sostituzioni algebriche si ottiene la formula del flusso convettivo in funzione della concentrazione nel comparto extracellulare.

$$J_{Na,conv}(t) = \frac{0.95}{0.976} Q_{uf}(t) NaF_{ex}$$

Effettuando nel bilancio delle masse intra- ed extra- cellulare semplici passaggi matematici si può scrivere:

$$\frac{dC_{s,ex}(t)}{dt} = \frac{J_{s,ie}(t) - J_{s,diff}(t) - J_{s,conv}(t) + J_{s,inf}(t) - C_{s,ex}(t) \frac{dV_{ex}(t)}{dt}}{V_{ex}(t)}$$

$$\frac{dC_{s,ic}(t)}{dt} = \frac{G_s - J_{s,ie}(t) - C_{s,ic}(t) \frac{dV_{ic}(t)}{dt}}{V_{ic}(t)}$$

Si ottengono così due equazioni differenziali che descrivono l'andamento temporale della concentrazione dei soluti nei volumi di distribuzione.

Per il calcolo dei volumi ($V_{ex}(t)$ e $V_{ic}(t)$) oltre all'equazione che rappresenta la conservazione del volume di distribuzione ($V_T(t)$) bisogna ricorrere a delle ipotesi aggiuntive:

- Si considera il volume totale come la somma dei volumi intra- ed extra- cellulare: $V_T(t) = V_{ic}(t) + V_{ex}(t)$
- Si considerano le osmolarità del liquido intracellulare $O_{ic}(t)$ e di quello extracellulare $O_{ex}(t)$ sempre all'equilibrio.

In tal modo il calcolo del volume intracellulare può essere ottenuto con la forma di un inseguitore algebrico:

$$\frac{dV_{ic}(t)}{dt} = \frac{O_{ic}(t) - O_{ex}(t)}{\tau}$$

Definendo:

- τ come la costante di tempo del processo (equilibrio tra le osmolarità)
- $O_{ic}(t) = 0.93[C_{Na,ic}(t) + C_{K,ic}(t) + C_{U,ic}(t) + \frac{M_{eq,ic}}{V_{ic}(t)}]$
- $O_{ex}(t) = 0.93[C_{Na,ex}(t) + C_{K,ex}(t) + C_{U,ex}(t) + C_{eq,ex}]$

dove:

$M_{eq,ic}$ la massa dei restanti soluti, quelli non esplicitamente presi in

considerazione, nel compartimento intracellulare che si considera costante nel tempo [2].

$$C_{eq,ex} = \frac{M_{eq,ex}(t)}{V_{ex}(t)}$$
 la concentrazione dei restanti soluti del liquido

extracellulare costante nel tempo [2].

Il volume extracellulare di conseguenza può essere ricavato come differenza tra il volume totale e il volume intracellulare.

$$\frac{dV_{ex}(t)}{dt} = \frac{dV_T(t)}{dt} - \frac{dV_{ic}(t)}{dt}$$

Infine, la portata di ultrafiltrazione effettiva al filtro $Q_{uf}(t)$ è esprimibile come somma fra flusso di infusione $Q_{inf}(t)$ e velocità di rimozione dei liquidi o velocità di calo peso wlr :

$$Q_{uf}(t) = wlr + Q_{inf}(t)$$

Ovviamente, nel caso in cui la terapia non preveda infusione, la quantità di liquidi rimossa per ultrafiltrazione nell'unità di tempo coincide con la velocità di calo peso.

2.2 Implementazione del modello in Simulink

Le equazioni differenziali, derivanti dalla conservazione della massa dei soluti nei compartimenti e dalla conservazione dei volumi di distribuzione, che descrivono completamente il modello sono state implementate con il pacchetto software Matlab-Simulink.

I parametri utilizzati sono :

- D_s : dialysance di Na, K, U. Costante [l/min].
- η_s (etas): coefficiente di trasferimento di massa di Na, K, U. Costante [l/min].

- g_s : rapporto $C_{s,ic}/C_{s,ex}$ all'equilibrio. Costante [-].
- G_s : tasso di produzione dei soluti (Na,K,U). Costante [mmol/min].
- τ (tao): costante di tempo del processo di equilibrio delle osmolarità. Costante [min].
- IE : controllore scambio intr-extra del Sodio. Costante [-].
Pone $C_{Naic}=0$ se $IE=0$
- $volDist$: percentuale di liquidi corporei. Costante [-].
- O_{ex0} : osmolarità extracellulare, cioè plasmatica, iniziale. Costante [-].
- NaF_{ex0} : concentrazione extracellulare iniziale del sodio totale. Costante [mmol/l].
- C_{sex0} : concentrazione extracellulare iniziale dei soluti potassio e urea. Costante [mmol/l].
- DW : peso secco (dry weight). Costante [l].
- Q_b : flusso sangue. Vettore a valori costanti nel tempo [l/min].
- wlr : rateo di calo peso (weight loss rate). Vettore a valori costanti nel tempo [l/min].
- Q_{Inf} : flusso di infusione (di sodio e potassio). Vettore a valori costanti nel tempo [l/min].
- C_{NaInf} : concentrazione di sodio nel liquido di infusione. Vettore [mmol/l].
- C_{Ud} : concentrazione di urea nel dialisato (pari a zero). Vettore [mmol/l].
- $Profilo$: controllore sul profilo di sodio nel dialisato. Costante [-].
1=costante, 2=a gradino, 3=rampa decrescente.
- U_{Na} : ampiezza gradino per $Profilo=1$. Costante [mmol].
- $ProfiloK$: controllore sul profilo di potassio nel dialisato. Costante [-].
1=costante, 2=andamento esponenziale decrescente
- U_K : ampiezza gradino per $ProfiloK=1$. Costante [mmol]
- $hd, onlNa$: controllori terapia di sodio. Costanti [-]. Ponendo: $hd=1$ e $onlNa=0$ terapia HD, $hd=0$ e $onlNa=0$ terapia HDF, $hd=0$ e $onlNa=1$ terapia HDF-online.
- Td : durata dialisi. Costante [min].

Dalla conoscenza delle condizioni iniziali delle concentrazioni dei soluti nei compartimenti intra- ed extra- cellulare e dell'osmolarità si calcolano i valori di:

- $C_{eq,ex}$: concentrazione, nel compartimento extracellulare, dei restanti soluti, quelli non considerati esplicitamente. Costante [mmol/l].

- Meq_{ic} : massa, nel compartimento intracellulare, dei restanti soluti, quelli non considerati esplicitamente. Costante [mmol]

In uscita vengono fornite le seguenti grandezze in funzione del tempo:

- C_{sex} : concentrazioni extracellulare dei soluti potassio e urea [mmol/l].
- C_{sic} : concentrazioni intracellulare dei soluti potassio e urea [mmol/l].
- Na_{Eex} : concentrazione extracellulare di sodio ionizzato [mmol/l].
- Na_{Fex} : concentrazione extracellulare di sodio totale [mmol/l].
- Na_{Fuf} : concentrazione di sodio totale nell'ultrafiltrato [mmol/l].
- V_{ex} : volume extracellulare [l].
- V_{ic} : volume intracellulare [l].
- CKd : concentrazione di potassio del dialisato [mmol/l].
- C_{Nad} : concentrazione di sodio del dialisato [mmol/l].
- CK_{Inf} : concentrazione di potassio nel liquido di infusione. Vettore [mmol/l].
- C_{NaInf} : concentrazione di sodio nel liquido di infusione. Vettore [mmol/l].
- O_{ex} : osmolarità extracellulare [mmol/l].
- J_{NaDiff} : flusso di sodio diffusivo [mmol/min].
- J_{NaConv} : flusso di sodio convettivo [mmol/min].
- J_{NaInf} : flusso di sodio infuso [mmol/min].
- J_{NaIE} : flusso di sodio tra i compartimenti [mmol/min].
- $m_{Na_rimDiff}$: massa di sodio rimosso per diffusione [mmol]. Calcolata come l'integrale sul tempo di dialisi del flusso di sodio diffuso, con condizioni iniziali nulle.
- $m_{Na_rimConv}$: massa di sodio rimosso per convezione [mmol]. Calcolata come l'integrale sul tempo di dialisi del flusso di sodio convettivo, con condizioni iniziali nulle.
- m_{Na_Inf} : massa di sodio infusa [mmol]. Calcolata come l'integrale sul tempo di dialisi del flusso di sodio infuso, con condizioni iniziali nulle.
- m_{Na_IE} : massa di sodio scambiata tra i compartimenti [mmol]. Calcolata come l'integrale sul tempo di dialisi del flusso di sodio tra i compartimenti, con condizioni iniziali nulle.

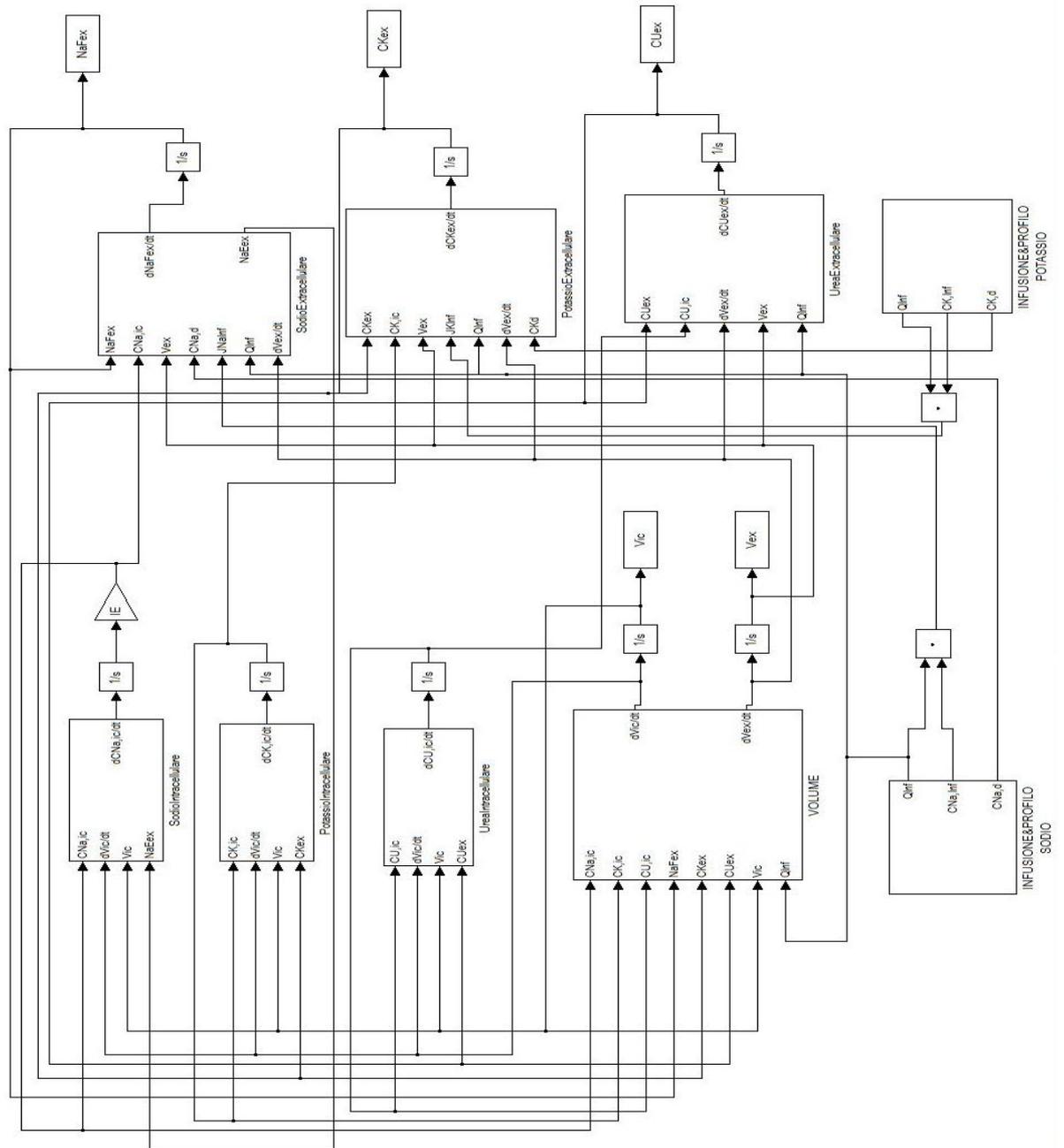
- $mNa_rimConvDiff$: massa rimossa dal filtro, cioè per diffusione e convezione ($mNa_rimConvDiff = mNa_rimDiff + mNa_rimConv$) [mmol].
- $mNa_rimPaziente$: massa totale rimossa dal paziente ($mNa_rimPaziente = mNa_rimConvDiff - mNa_Inf$) [mmol].

Lo schema a blocchi in Simulink è stato concepito come unione di nove blocchi “sottosistema”.

I sottosistemi presenti sono :

- Sodio Extracellulare
- Sodio Intracellulare
- Potassio Extracellulare
- Potassio Intracellulare
- Urea Extracellulare
- Urea Intracellulare
- Volume
- Infusione&Profilo Sodio
- Infusione&Profilo Potassio

Figura 2.2 Implementazione in Simulink del modello proposto



Di seguito sono riportati e descritti alcuni dei sottosistemi più importanti; si rimanda all'Appendice A per ulteriori dettagli.

Sottosistema “SodioExtracellulare”

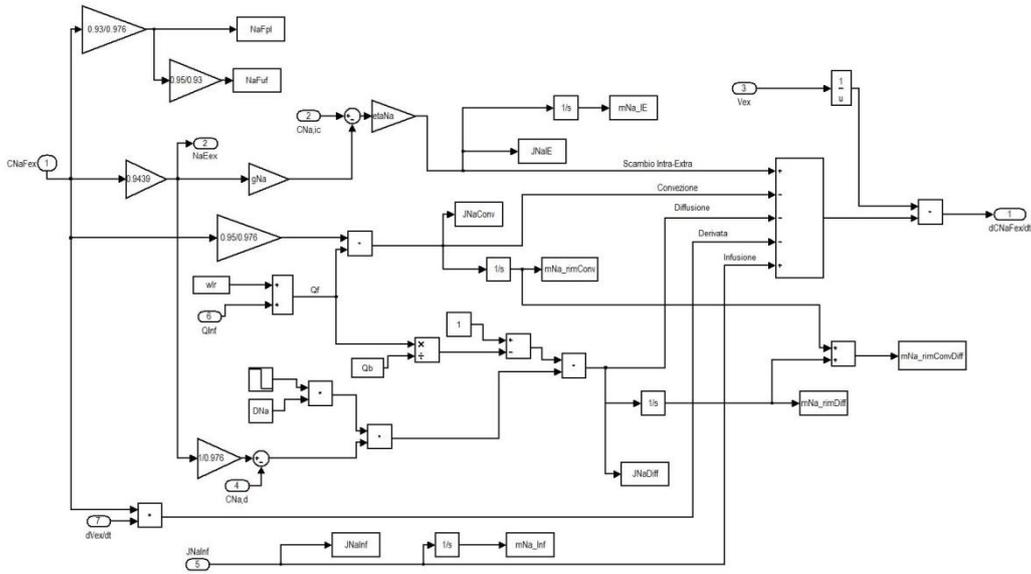


Figura 2.3 Implementazione in Simulink del sottosistema “SodioExtracellulare”

Sottosistema “SodioIntracellulare”

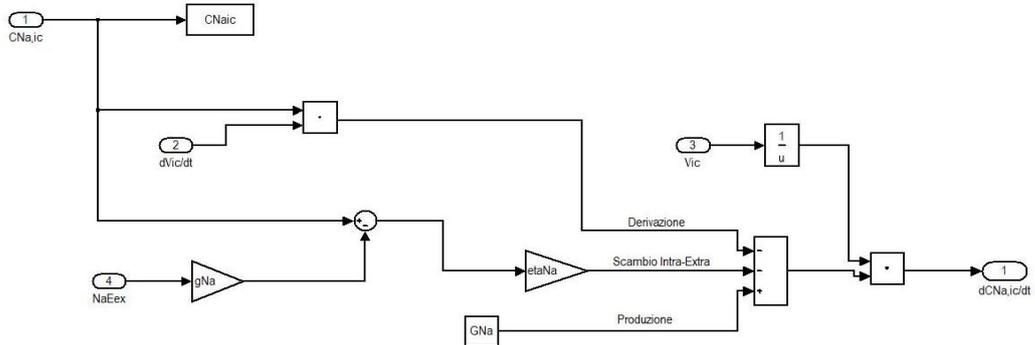


Figura 2.4 Implementazione in Simulink del sottosistema “SodioIntracellulare”

Sottosistema “PotassioExtracellulare”

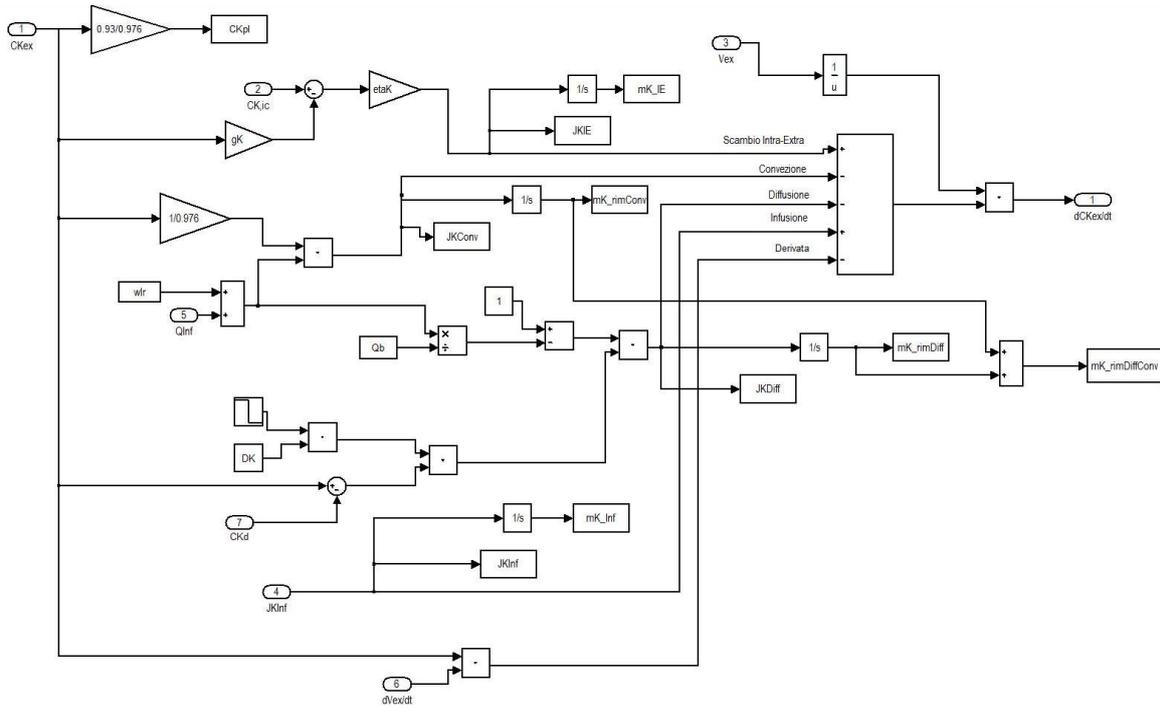


Figura 2.5 Implementazione in Simulink del sottosistema “PotassioExtracellulare”

Sottosistema “PotassioIntracellulare”

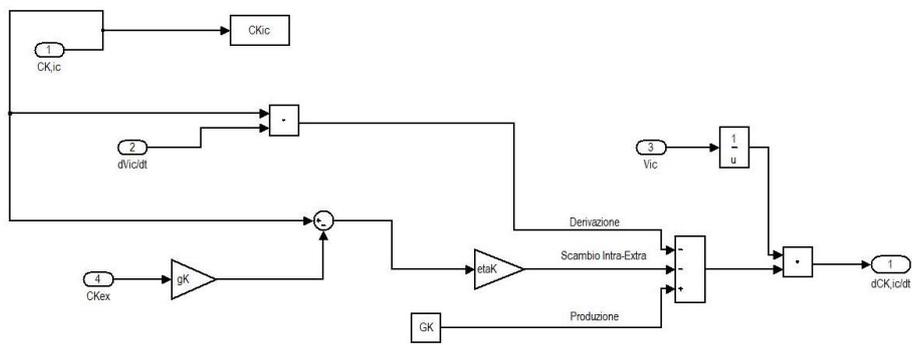


Figura 2.6 Implementazione in Simulink del sottosistema “PotassioIntracellulare”

Sottosistema “Volume”

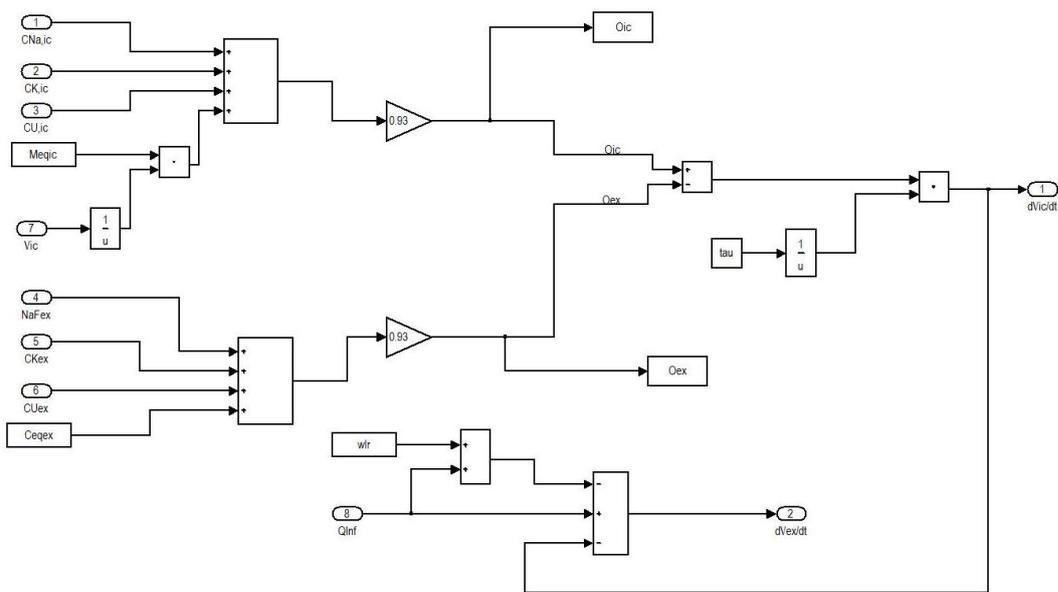


Figura 2.7 Implementazione in Simulink del sottosistema “Volume”

Il sottosistema volume, realizzato per il calcolo di V_{ex} e di V_{in} , è stato implementato a partire dalla conoscenza dei valori di: $C_{s,ex}$; $C_{eq,ex}$; $C_{s,ic}$; Meq,ic ; Vic ; Q_{uf} ; wlr .

Per la determinazione delle condizioni iniziali del volume totale si è imposto:

$$V_{T0} = volDistr DW + TWL$$

Dove:

$$TWL = \int_0^{T_d} wlr dt \quad \xrightarrow{\text{se } wlr = \text{cost}} \quad TWL = wlr T_d$$

Da cui si sono calcolate le condizioni iniziali di V_{ic} e V_{ex} come:

$$V_{ic0} = \frac{5}{8} V_{T0}$$

$$V_{ex0} = \frac{3}{8} V_{T0}$$

Sapendo che:

$$\frac{dV_T(t)}{dt} = -Q_{uf}(t) + Q_{inf}(t)$$

$$\frac{dV_{ic}(t)}{dt} = \frac{O_{ic}(t) - O_{ex}(t)}{\tau}$$

$$Q_{uf}(t) = wlr + Q_{inf}(t)$$

si può ricavare l'espressione per il volume extracellulare, ovvero:

$$\frac{dV_{ex}(t)}{dt} = -\left(wlr + Q_{inf}(t)\right) + Q_{inf}(t) - \frac{O_{ic}(t) - O_{ex}(t)}{\tau}$$

Sottosistema “INFUSIONE&PROFILOSODIO”:

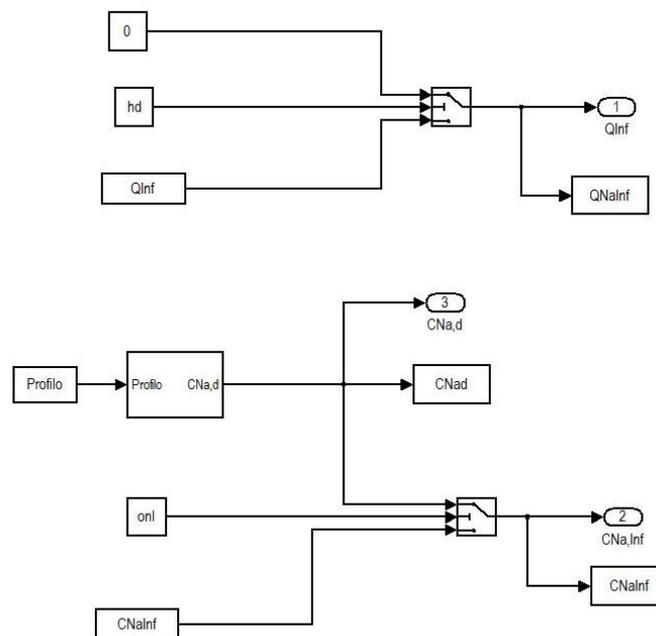


Figura 2.8 Implementazione in Simulink del sottosistema “Infusione&ProfiloSodio”

Si è creato un sottosistema “*Infusione&ProfiloSodio*” che prevede al suo interno due switch per poter adattare il modello ai diversi tipi di terapia, che si prenderanno in considerazione.

I segnali di comando, *hd* e *onl*, controllano la presenza e le modalità di infusione di sodio. Infatti in HD non è presente infusione, che al contrario è prevista in HDF e HDF-online, con la differenza che nella prima, il liquido di reinfusione proviene da sacche, dunque la concentrazione è costante, mentre nella seconda viene infuso liquido di dialisi e quindi la concentrazione varia secondo i profili applicati al liquido di dialisi.

Schematicamente si possono avere le seguenti situazioni:

hd	onl	QNaInf	CNa,Inf	QKInf	CK,Inf	Terapia
1	0	0	0	0	0	HD
0	0	Da workspace	Da workspace	Da workspace	0	HDF
0	1	Da workspace	CNa,Inf=CNa,d	Da workspace	CK,Inf=CK,d	HDF on line

Per quanto riguarda l'ingresso $CNa,d(t)$ si è creato un sottosistema "Profilo".

Tale sistema serve per far variare a seconda delle esigenze di simulazione il profilo di sodio nel dialisato e quindi in caso di terapia HDF on line anche dell'infusione.

Per questo studio i profili sono stati disegnati sulla base della pratica clinica nota .

Si tracciano tre tipi di profili costruiti a partire dallo stesso valor medio della concentrazione di sodio nel dialisato:

- Profilo 1: andamento costante con valore pari a U_{Na} (142 [mmol/l]) , simula una dialisi di tipo tradizionale con concentrazione costante del dialisato durante il trattamento.
- Profilo 2: andamento alternato con valore medio pari a U_{Na} e valore iniziale pari a $U_{Na} + 10\text{mmol/l}$.
- Profilo 3: andamento lineare decrescente nel tempo con valore medio pari a U_{Na} e valore iniziale pari a $U_{Na} + 10\text{mmol/l}$.

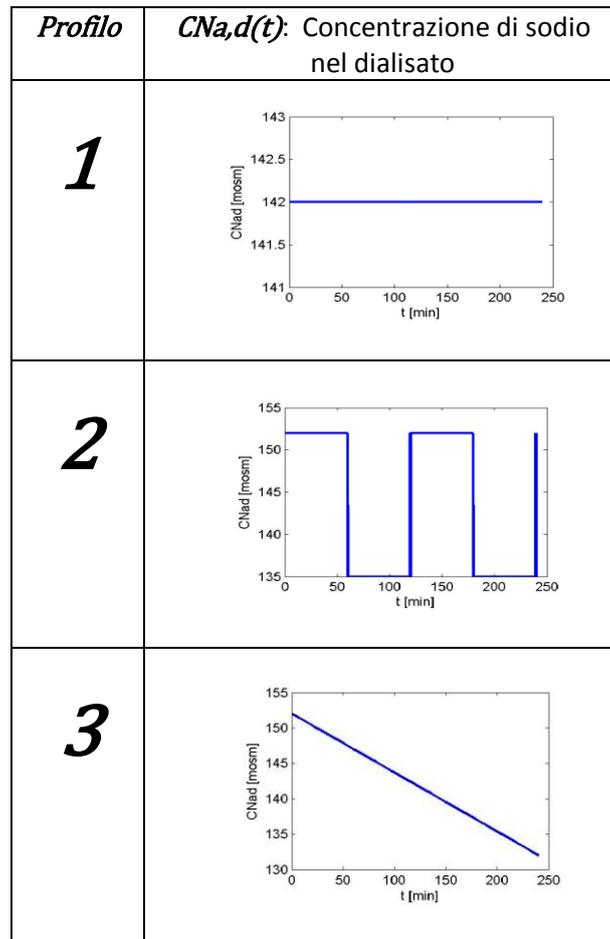


Figura 2.9 Profili del sodio nel dialisato $C_{Na,d}$

Anche per quanto riguarda l'ingresso $CK,d(t)$ si è creato un sottosistema "Profilo".

I profili del potassio possono essere due:

- ProfiloK 1: andamento costante con valore pari a U_k (2 [mmol/l]) in caso di tecniche HD, HDF, HDF on-line
- ProfiloK 2: andamento esponenziale decrescente con valore iniziale pari a 5.5 e valore finale pari a 1 [mmol/l] nel caso particolare di HDF in cui si vuole simulare l'AFBK

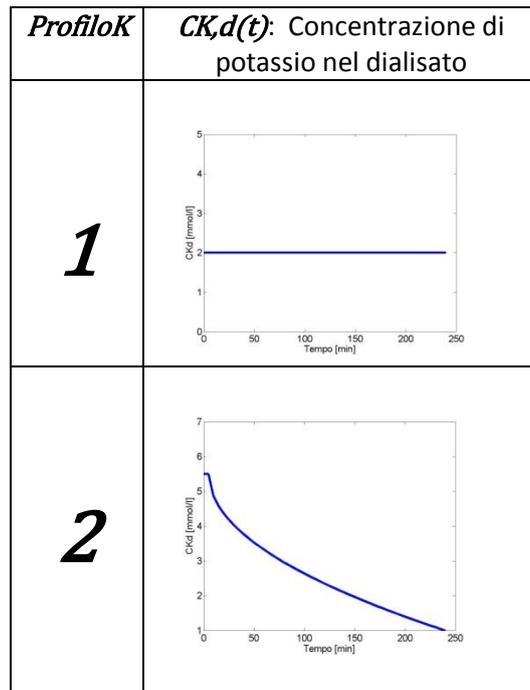


Figura 2.10 Profili del potassio nel dialisato CK,d

I sottosistemi “Profilo”, sia del sodio che del potassio, sono costituiti da un blocco “multiport switch” tale che sia possibile selezionare il profilo desiderato attraverso rispettivamente i controllori Profilo e ProfiloK.

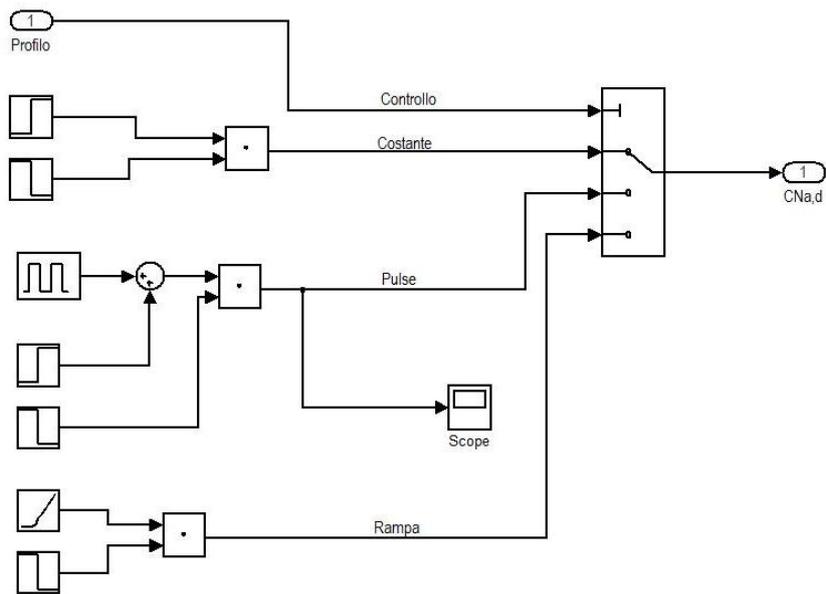


Figura 2.11 Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” del sodio

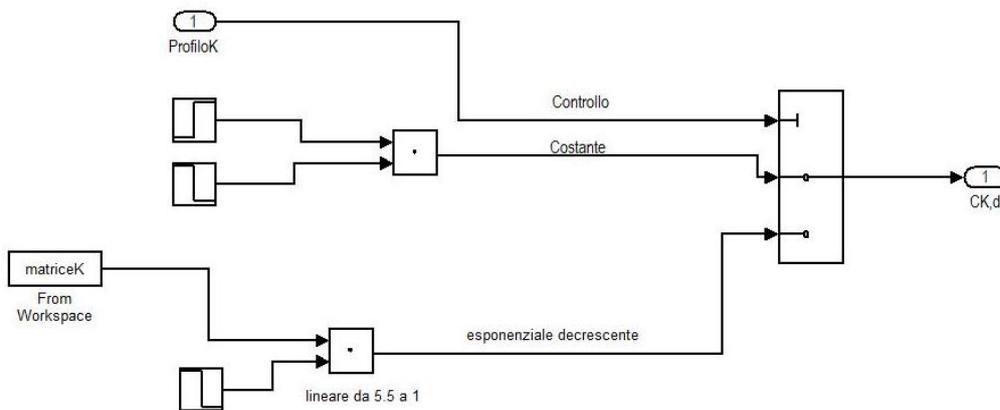


Figura 2.12 Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” del potassio

Il blocco “matriceK” viene utilizzato per trasportare in Simulink il profilo esponenziale decrescente del potassio, caratteristico della terapia AFBK, descritto in un vettore in ambiente Matlab.

Sottosistema “INFUSIONE&PROFILOPOTASSIO”

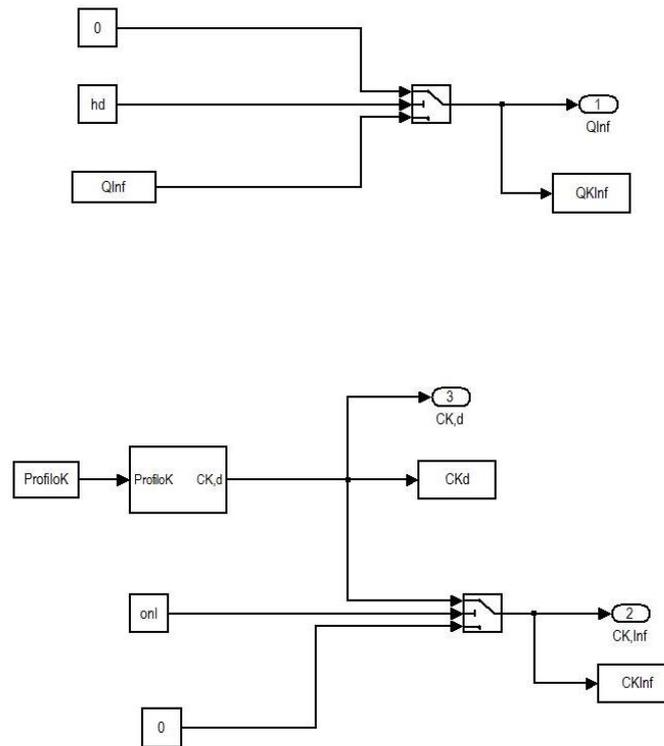


Figura 2.13 Implementazione in Simulink del sottosistema “Infusione&ProfiloPotassio”

2.3 Simulazioni effettuate

Innanzitutto si è voluto validare il modello implementato confrontandone i risultati ottenuti con il modello di Ursino et al. 2006 [2]. Ciò è stato realizzato utilizzando un set di parametri dedotti e coerenti con il modello pubblicato.

Di seguito sono state effettuate le simulazioni descritte nel modello [3]; le evidenti differenze nei risultati hanno permesso di confermare la validità teorica del modello proposto.

Sono stati inoltre riprodotti i risultati degli studi presenti in letteratura. [4, 5, 6, 7]

Infine si è voluto confrontare il modello nelle modalità HD e HDF con dati sperimentali corrispondenti a pazienti rispettivamente in terapia BD e AFB o AFBK.

I dati sperimentali provengono da un database del Laboratorio di Ingegneria Biomedica dell’Università dove vengono registrati pazienti afferenti a diversi centri dialisi e soggetti a differenti terapie dialitiche.

Per confrontare i dati dell'analisi modellistica con i dati sperimentali sono state simulate 18 sedute dialitiche (corrispondenti ad altrettanti pazienti) in modalità AFB e AFBK (HDF) e 9 sedute dialitiche in modalità BD (HD).

Per quantificare il grado di concordanza tra il modello e i dati sperimentali, per il sodio e per il potassio si è calcolata la deviazione media (AD) tra le concentrazioni plasmatiche derivanti dal modello e quelle misurate in vivo. La formula adoperata è :

$$AD = \sqrt{\sum_{i=1}^n (C_{modello} - C_{sperimentale})^2 / (n - 1)}$$

dove:

n = numero delle misure effettuate; durante la seduta dialitica vengono presi sei campioni di sangue, all'istante 0 e in corrispondenza dei minuti 30, 60, 120, 180, 240

In terapia BD le misure delle concentrazioni plasmatiche sono state effettuate unicamente ad inizio e fine dialisi; quindi la formula della deviazione media AD, definita sopra, si riduce al calcolo della scarto esistente fra la concentrazione finale dei soluti misurata in vivo e quella risultante dalla simulazione del modello.

CAPITOLO 3

Risultati

Quest'ultimo capitolo è riservato all'esposizione dei risultati ottenuti da simulazioni effettuate sia per validare il modello proposto, sia per verificare la sua efficienza nel simulare sedute dialitiche diffusive e convettive.

Il primo passo è stato il confronto con il modello di Ursino et al.[2] e quello bi compartimentale [3] che hanno costituito la base da cui si è partiti per il nostro studio ma da cui però ci si è allontanati con l'obiettivo di affinare la descrizione dei principali soluti in gioco. Si dimostra la corretta implementazione del modello qui presentato e si evidenziano i suoi principali elementi innovativi.

A partire dagli studi presenti in letteratura [4, 5, 6, 7] e dai dati sperimentali raccolti durante trattamenti dialitici effettuati in tre diversi centri di dialisi, sono state simulate terapie di tipo diffusivo e di tipo misto convettivo-diffusivo : BD, AFB, AFBK.

Dai risultati di tali simulazioni sono emerse le buone capacità di simulazione del modello ma anche punti di criticità che richiedono uno studio ulteriore e che possono costituire un possibile sviluppo futuro.

3.1 Validazione del modello

Per la formulazione del nuovo modello proposto, si è partiti da due modelli [2] e [3] da cui ci si è allontanati con l'obiettivo di fornire una migliore e più realistica descrizione della cinetica dei soluti, in particolare del sodio.

Un confronto con i due suddetti modelli è utile per validare e per confermare la base teorica del lavoro qui presentato.

Innanzitutto è necessario verificare se il nuovo modello sia in grado di riprodurre i risultati forniti nell'articolo Ursino et al. [2]

Di seguito vengono riportati i grafici pubblicati nell'articolo [2] relativi a due pazienti: Paziente 2 e Paziente 5.

Per ognuno di essi si sono dedotti dai grafici e dall'articolo le concentrazioni plasmatiche iniziali dei soluti, l'osmolarità, i volumi e si è fatta partire una simulazione con il nostro modello, riportata in Appendice B.

Per il Paziente 5 le concentrazioni plasmatiche iniziali di sodio, di potassio e di urea sono rispettivamente 138, 5, 24 mmol/l ; quindi a partire da questi si sono calcolate, attraverso le equazioni del nostro modello, le concentrazioni iniziali extracellulari. L'osmolarità iniziale è pari a 294 mmol/l e i volumi intracellulari ed extracellulari sono 23.9 e 14.3 litri.

Per il Paziente 2 le concentrazioni plasmatiche iniziali di sodio, di potassio e di urea sono rispettivamente 143, 4.8, 22 mmol/l ; l'osmolarità iniziale è pari a 303 mmol/l e i volumi intracellulari ed extracellulari sono 20.5 e 12.3 litri.

La tecnica dialitica simulata nel modello di Ursino et al. è un HFR , ovvero una emodiafiltrazione basata sull'utilizzo di due filtri distinti per la convezione e per la diffusione e sull'infusione di un liquido endogeno; quindi nel nostro modello i valori dei controllori hd e onl sono posti entrambi a zero. Nell'articolo [2] i valori dei principali parametri sono raccolti in una tabella; per quelli di cui non si fa esplicito riferimento sono state fatte delle assunzioni in base alla pratica clinica.

Si considera :

- il flusso di ultrafiltrazione w_{lr} pari a $10 \cdot 10^{-3}$ [l/min]).
- la concentrazione di sodio nel dialisato C_{Na} pari a 145,5 [mmol/l]
- la concentrazione di potassio nel dialisato C_{Kd} pari a 2,5 [mmol/l]

I grafici nell'articolo di Ursino et al. si riferiscono al volume plasmatico; quindi nelle simulazioni effettuate dal nostro modello si rappresentano le grandezze : NaFpl, CKpl, CUpl.

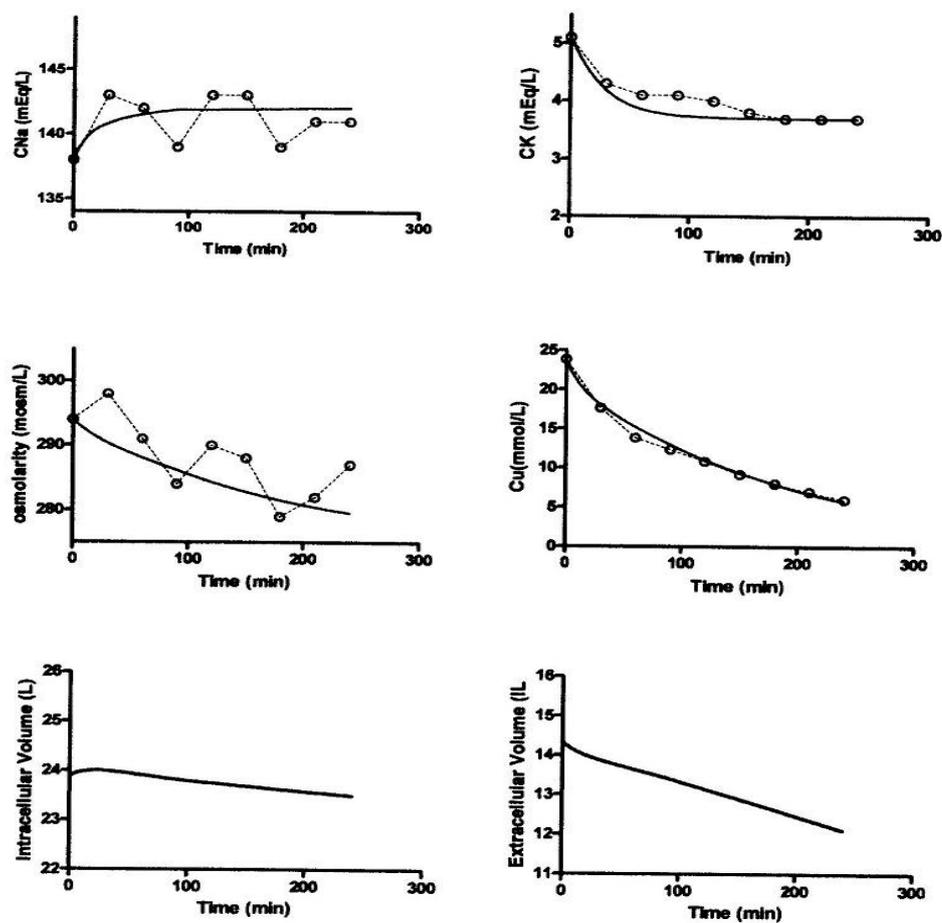


Figura 3.1 Concentrazioni plasmatiche, osmolarità e volumi Paziente 5 [2]

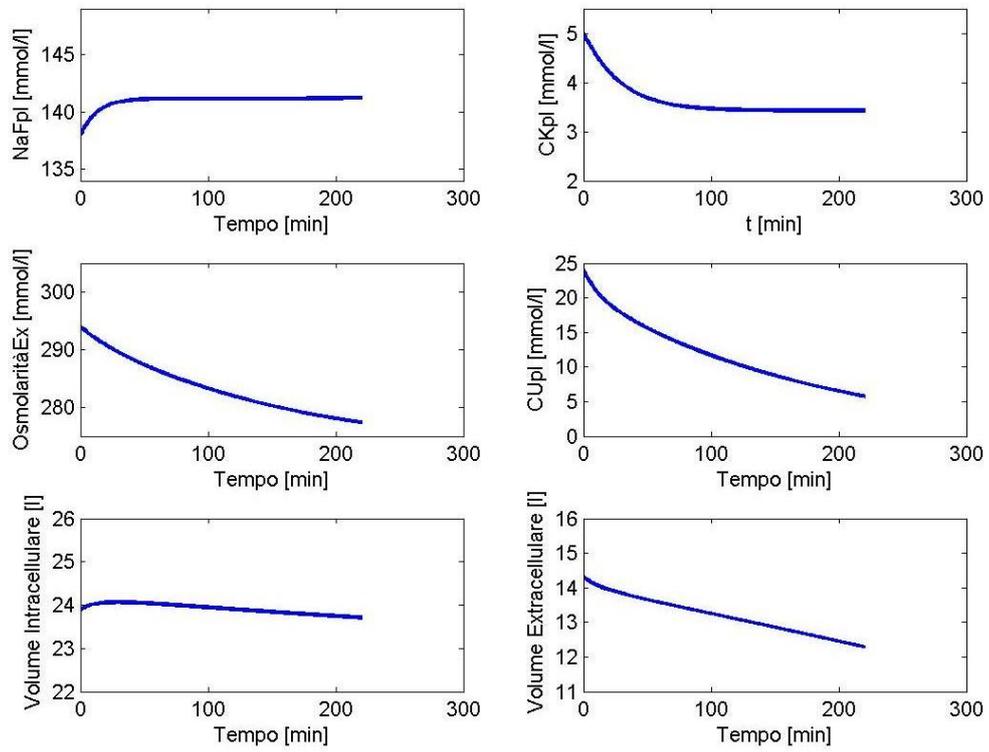


Figura 3.2 Riproduzione dati Paziente 5 con il modello proposto

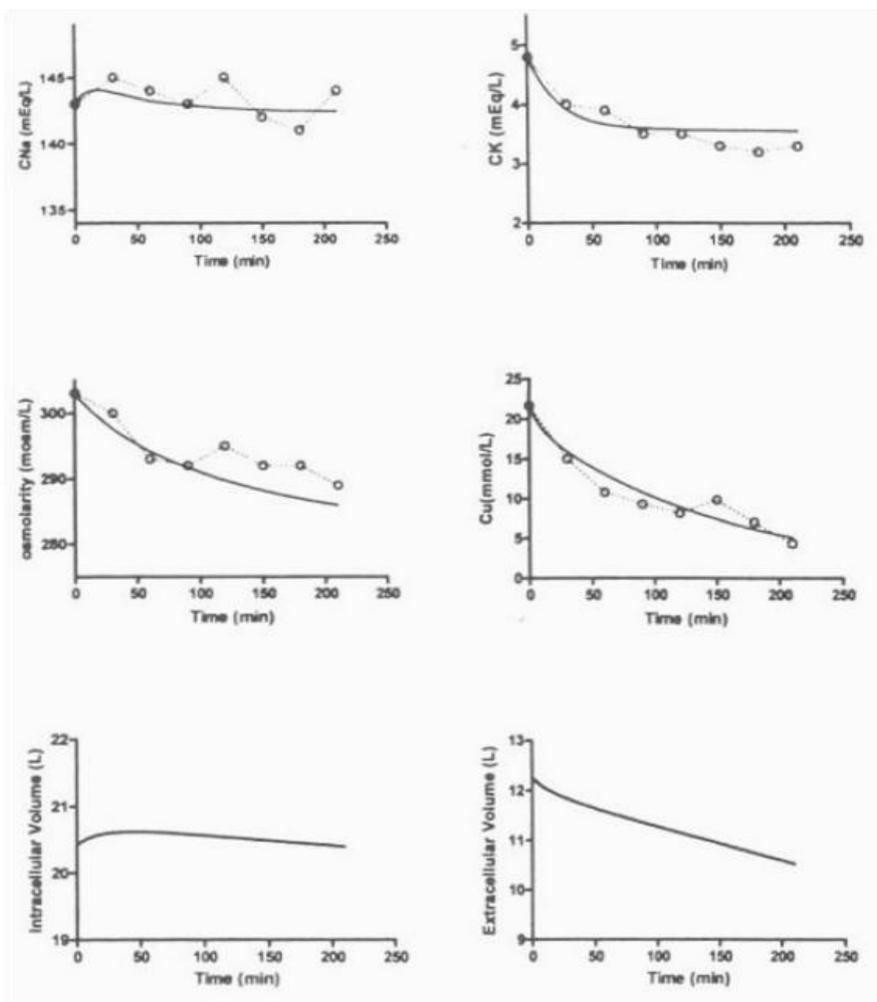


Figura 3.3 Concentrazioni plasmatiche, osmolarità e volumi Paziente 2. [2]

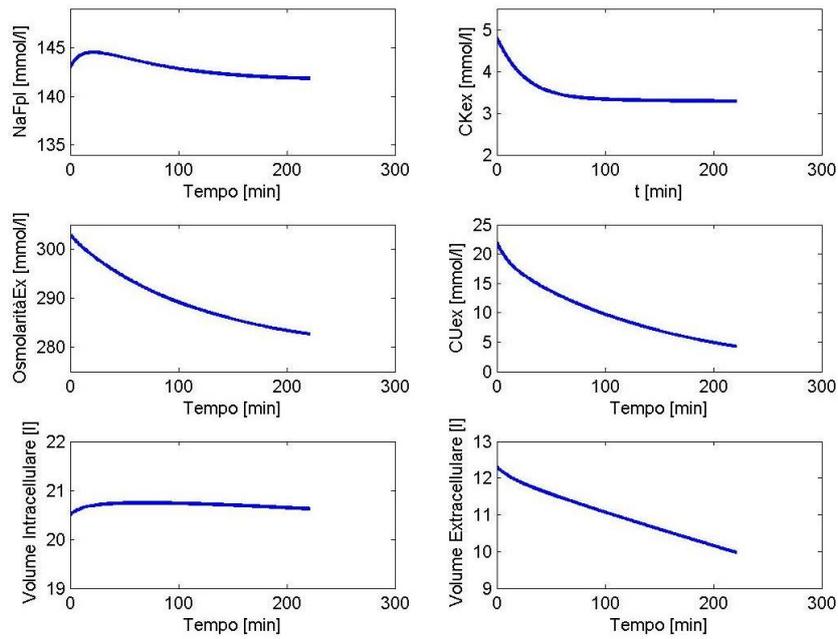


Figura 3.4 Riproduzione dati Paziente 2 con il modello proposto

Per tutte le grandezze e in entrambi i pazienti, il modello implementato produce risultati di poco discostanti da quello di partenza. Il dato importante da evidenziare è che questa somiglianza riguarda anche il sodio, sebbene proprio la descrizione della sua cinetica abbia costituito un elemento di discontinuità con il modello Ursino et al. [2]

3.2 Confronto con il modello bicompartimentale

L'elemento innovativo del nostro modello rispetto al [3] è essenzialmente la distinzione delle concentrazioni di sodio nei volumi : extracellulare, plasmatico e della fase acquosa del plasma. Inoltre nella formulazione delle equazioni dei flussi che descrivono la cinetica del soluto si è considerato sia il sodio ionizzato che il sodio totale.

Sono state effettuate le stesse simulazioni del modello [3], ovvero sono state simulate tre terapie dialitiche (HD, HDF, HDF on-line) sottoposte a tre pazienti virtuali caratterizzati da diversi valori iniziali di NaFex (142, 138, 146) utilizzando tre profili di sodio nel dialisato (costante, pulse, rampa). In Appendice B si riporta il codice m.file utilizzato per la simulazione. Il nostro lavoro si è allontanato dalla descrizione fatta nel modello [3] con l'intento di simulare con più precisione e realismo la cinetica del sodio. Avendo considerato la presenza delle proteine plasmatiche cariche negativamente, si è tenuto conto dell'effetto Gibbs-Donnan e cioè del fatto che il sodio viene in parte trattenuto dalle proteine, le quali non lo rendono del tutto libero di attraversare il filtro di dialisi.

Appare evidente che a parità di condizioni iniziali le simulazioni effettuate con il nostro modello portano a risultati differenti e in particolare ci si aspetta che il sodio totale rimosso dal paziente sia minore. Questa quantità viene calcolata tenendo conto del flusso diffusivo e del flusso convettivo; la differenza sostanziale fra i modelli emerge confrontando la massa rimossa per diffusione.

Qui di seguito si mostrano i risultati delle simulazioni con le tre tecniche dialitiche e con i tre profili di sodio sul paziente con concentrazione CNaFex pari a 142 mmol/l.

In aggiunta sono stati inseriti i risultati delle stesse simulazioni effettuate con un modello ad un compartimento [28] riproducibili ponendo a zero il valore del controllore IE; così facendo si annulla la concentrazione del sodio intracellulare e si considera un unico compartimento.

Per la terapia emodialitica HD i risultati con i tre profili costante, pulse e rampa, sono riassunti nelle tabelle seguenti:

Terapia HD	Profilo sodio costante	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-85.55	36.6	0
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			425	429	426
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			339.5	465	426
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			339.5	465	426

Terapia HD	Profilo sodio pulse	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-29.9	96.2	53
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			427.9	432	481
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			398	528	534
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			398	528	534

Terapia HD	Profilo sodio rampa	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-14.6	112	67
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			428.7	432	427
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			414	544	497
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			414	544	497

Per la terapia emodialitica HDF si ha:

Terapia HDF	Profilo sodio costante	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-69.9	29.9	0
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			2690.9	2714	2698
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			2620.9	2743	2698
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			345	468	426

Terapia HDF	Profilo sodio pulse	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-38.1	79.7	46
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			2704.8	2729	2713
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			2666.7	2809	2758
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			391	533	487

Terapia HDF	Profilo sodio rampa	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-28	91.5	58
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			2709.8	2732	2717
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			2681.8	2824	2775
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			402.9	548	503

Per la terapia emodialitica HDF on-line si ha:

Terapia HDF on-line	Profilo sodio costante	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-69.5	30.6	0
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			2690.8	2714	2698
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			2621	2744	2698
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			348.2	471	426

Terapia HDF on-line	Profilo sodio pulse	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-26	96.3	58
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			2710.8	2734	2717
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			2684.7	2827	2776
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			411.5	554	503

Terapia HDF on-line	Profilo sodio rampa	CNaex0=142	2 Pool	2 Pool [3]	1 Pool [28]
<i>mNa_rimDiff [mmol]</i>			-14.4	108	74
<i>mNa_rimConv [mmol]</i>			2715	2738	2722
<i>mNa_rimConvDiff [mmol]</i>			2701	2847	2796
<i>mNa_rimPaziente [mmol]</i>			427.8	523	523

Si osserva che :

- la massa rimossa complessivamente è minore se confrontata con quella risultante dal modello precedente; ciò a conferma della corretta implementazione della teoria da cui si è partiti
- la massa rimossa per convezione si differenzia dai valori dell'altro modello di 3-4 mmol in HD e di 20-30 mmol nelle restanti tecniche
- la massa rimossa per diffusione costituisce la più evidente differenza con il modello [3] : è molto più bassa ed inoltre ci sono casi in cui presenta un segno negativo il che significa

che non c'è sodio rimosso ma piuttosto infuso; ciò evidenzia che in realtà con il precedente modello il sodio rimosso per diffusione veniva sovrastimato

- anche in rapporto al modello monocompartimentale [28], il nostro modello ridimensiona la quantità di sodio rimosso, soprattutto per diffusione
- anche nel nostro modello la migliore terapia in termini di rimozione del sodio risulta l'HDF on-line

3.3 Simulazione studi presenti in letteratura

Numerosi sono gli studi in letteratura che pongono particolare attenzione ai sintomi intra e inter dialitici e alla relazione fra questi e il profilo di sodio nel dialisato.

Negli studi [4,5,6,7] vengono proposti differenti profili con cui poter far variare la concentrazione di sodio nel dialisato e viene valutato l'impatto che questi hanno sui sintomi dei pazienti facendo poi un confronto con quanto avviene utilizzando una concentrazione costante. In generale, con il sodio profilato i sintomi vengono avvertiti in misura minore.

Con il presente modello sono state simulate le sedute emodialitiche descritte nei suddetti lavori; sono tutte emodialisi standard che però si distinguono per il profilo di sodio adoperato. Nelle simulazioni il valore iniziale della variabile di stato Na_{Fex} è impostato in base alla concentrazione iniziale di sodio plasmatico riportata in ogni articolo.

Lo studio di Levin&Goldstein [6] ha messo a confronto la dialisi con il sodio nel dialisato ipertonico e profilato (RHSD) con quella standard, mostrando un incremento nel benessere dei pazienti (riduzione di crampi, mal di testa e gonfiore). Il profilo del sodio nel dialisato parte da una concentrazione iniziale di 155 mM e si riduce ogni ora fino ad arrivare al valore di 140 mM mantenuto nell'ultima ora del trattamento. In dialisi standard, invece, la concentrazione di sodio nel dialisato è posta a 140 mM.

Lo schema in Simulink del sottosistema "Profilo" del sodio utilizzato nella simulazione effettuata è riportato in Appendice C insieme agli altri parametri utilizzati.

Qui di seguito vengono riassunti i risultati delle simulazioni effettuate con il profilo costante e con quello a rampa, confrontandoli con i valori presentati nell'articolo di Levin&Goldstein.

Le concentrazioni plasmatiche di sodio vengono misurate e quindi simulate all'inizio e alla fine della dialisi, ma anche dopo un'ora dal suo inizio.

PROFILO COSTANTE (dialisi standard)	2 Pool	Levin&Goldstein [6]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	136	136±0.4
<i>Concentrazione plasmatica sodio dopo 1 ora [mmol/l]</i>	138.2	136±0.7
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	137.5	136±0.5

PROFILO RAMPA STEPWISE (RHSD)	2 Pool	Levin&Goldstein [6]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	137	137±0.4
<i>Concentrazione plasmatica sodio dopo 1 ora [mmol/l]</i>	143.1	142±0.7
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	142.5	140±0.5

Nello studio di Lam Sui Sang et al. [5] si è messo a confronto la dialisi standard con due tipi di dialisi profilata, lineare e a gradini. I risultati hanno mostrato che utilizzando una concentrazione di sodio profilata si ha una diminuzione dei casi di ipotensione e di crampi, sebbene persistano i problemi interdialitici dell'ipertensione e del guadagno di peso.

Nel caso della dialisi standard si usa un dialisato con concentrazione di sodio costante e pari a 140 mM. Con il profilo a rampa lineare la concentrazione di sodio è inizialmente 155 mM e decresce fino a raggiungere i 140 mM; con il profilo a gradino è pari a 155 mM per le prime tre ore e nell'ultima 140 mM.

L'implementazione in Simulink dei tre profili è presentata in dettaglio in Appendice C.

I risultati delle simulazioni in termini di concentrazioni all'inizio e alla fine della dialisi sono:

PROFILO COSTANTE (dialisi standard)	2 Pool	Lam Sui Sang et al [5]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	137	137±5
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	137.7	139±2

PROFILO RAMPA LINEARE	2 Pool	Lam Sui Sang et al [5]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	137	137±5
<i>Concentrazione finale sodio [mmol/l]</i>	142.2	143±0.4

PROFILO STEPWISE	2 Pool	Lam Sui Sang et al [5]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	138	138±4
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	145.6	145±3

Oggetto di studio di Movilli et al [4] è la valutazione degli effetti di tre differenti profili di sodio nel dialisato sul volume del sangue del paziente. I tre profili utilizzati sono:

1. costante (CHD) con concentrazione pari a 141 mEq/L
2. high-low (H-LHD) con concentrazione iniziale pari a 160 mEq/L nella prima ora e 133 mEq/L fino al termine della seduta
3. low-high (L-HHD) con concentrazione iniziale pari a 133 mEq/L nella prima ora e 142 mEq/L fino al termine della seduta

Risulta che si ha la minore percentuale di riduzione del volume sanguigno con il profilo H-LHD.

Lo schema di Simulink usato per le simulazioni con il nostro modello è riportato in Appendice C.

Il confronto fra i risultati ottenuti con le simulazioni del nostro modello e i dati provenienti dall'articolo [4] è riassunto nelle seguenti tabelle:

PROFILO COSTANTE	2 Pool	Movilli et al [4]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	138	138±1.7
<i>Concentrazione plasmatica sodio dopo 1 ora [mmol/l]</i>	-	-
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	137.9	138±1.8

PROFILO STEPWISE H-LHD	2 Pool	Movilli et al [4]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	138	138±1.2
<i>Concentrazione plasmatica sodio dopo 1 ora [mmol/l]</i>	145.3	144±2.1
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	135.2	138±1.7

PROFILO STEPWISE L-HHD	2 Pool	Movilli et al [4]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	138	138±2
<i>Concentrazione plasmatica sodio dopo 1 ora [mmol/l]</i>	137.4	134±2.4
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	138.6	138±2.2

Nello studio di Oliver et al [7] a differenza dei precedenti si introduce anche un profilo della portata di ultrafiltrazione. La terapia standard prevede una concentrazione di sodio nel dialisato 142 mM e una portata di ultrafiltrazione costante; nella dialisi profilata si parte con una concentrazione di 152 mEq/L che nei primi 150 minuti decresce esponenzialmente fino a raggiungere 142 mEq/L , dopodiché rimane costante. L'ultrafiltrazione in questo caso diminuisce anch'essa esponenzialmente in modo che si abbia la maggiore rimozione del fluido quando vi è un'alta concentrazione di sodio, quindi nel primo periodo.

I profili delle concentrazioni di sodio nel dialisato sono stati implementati in Simulink come riportato in Appendice C.

Per simulare l'ultrafiltrazione nei due distinti casi di emodialisi, nel nostro modello si è utilizzato un diverso valore del rateo calo peso. Nell'articolo [7] viene riportata l'ultrafiltrazione netta che nella dialisi standard è pari a 2.6 litri, mentre è 2.9 litri nella dialisi profilata. In questo modo abbiamo potuto definire il vettore wlr del rateo calo peso come $2.9/(4*60)$ l/min nella tecnica profilata e $2.6/(4*60)$ l/min in quella standard.

I risultati delle simulazioni del nostro modello sono:

PROFILO COSTANTE	2 Pool	Oliver et al [7]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	137	137
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	139.3	139.7

PROFILO RAMPA LINEARE	2 Pool	Oliver et al [7]
<i>Concentrazione plasmatica iniziale sodio [mmol/l]</i>	137.3	137.3
<i>Concentrazione plasmatica finale sodio [mmol/l]</i>	140.4	141

Analizzando i risultati ottenuti dalle simulazioni precedentemente descritte si evince quanto siano vicini ai valori sperimentali riportati nei lavori di letteratura, potendo quindi affermare che il modello presenta una buona capacità di simulazione per le tecniche di emodialisi standard.

3.4 Simulazione AFB-AFBK-BD

La parte finale del lavoro di tesi ha previsto la simulazione di sedute dialitiche in modalità AFB, AFBK e BD effettuate negli ospedali di Rimini, Bologna e Cagliari.

Sono stati selezionati 18 pazienti sottoposti ad entrambe le terapie AFB e AFBK.

Le terapie hanno tutte durata di quattro ore.

Per ogni paziente e per ogni seduta dialitica si conoscono:

- il peso iniziale P_i
- il flusso del sangue Q_b
- il flusso di infusione Q_{inf}
- rateo di calo peso wlr
- la concentrazione iniziale di sodio plasmatico; nel nostro modello è rappresentata dalla grandezza $NaFpl$
- la concentrazione iniziale di potassio plasmatico; nel nostro modello è rappresentata dalla grandezza $CKpl$
- il peso secco DW ; in realtà non per tutti i pazienti è noto esplicitamente; conoscendo però il peso iniziale del paziente, la durata del trattamento (Td) e il rateo calo peso, viene ricavato dalla seguente formula :

$$DW = P_i - wlr * Td$$

Nel nostro modello la variabile di stato è $NaFex$; il suo valore iniziale viene ricavato a partire dalla concentrazione iniziale di sodio plasmatico, utilizzando le equazioni del modello come segue:

$$NaFex0 = \frac{0.976}{0.93} NaFpl0$$

Allo stesso modo per il potassio si ha:

$$CKex0 = \frac{0.976}{0.93} CKpl0$$

Per i restanti parametri di simulazione sono stati utilizzati valori provenienti dalla pratica clinica; per il dettaglio si rimanda all'Appendice B.

L'AFB e l'AFBK sono terapie di emodiafiltrazione ; quindi i controllori hd e onl sono posti a zero. La differenza tra i due trattamenti consiste nella presenza di un profilo di potassio nel dialisato: nel primo caso il potassio viene mantenuto ad una concentrazione costante e pari a 2 mmol/l, in AFBK si impone un andamento variabile di tipo esponenziale decrescente, già descritto nel secondo capitolo di questo elaborato.

Per quanto riguarda il sodio, in entrambe le terapie si mantiene un profilo nel dialisato costante e uguale a 139 mmol/l.

Le simulazioni sono state effettuate per ogni singolo paziente in entrambe le terapie; qui di seguito riportiamo i grafici delle concentrazioni di sodio e di potassio plasmatico per un paziente in AFB e in AFBK.

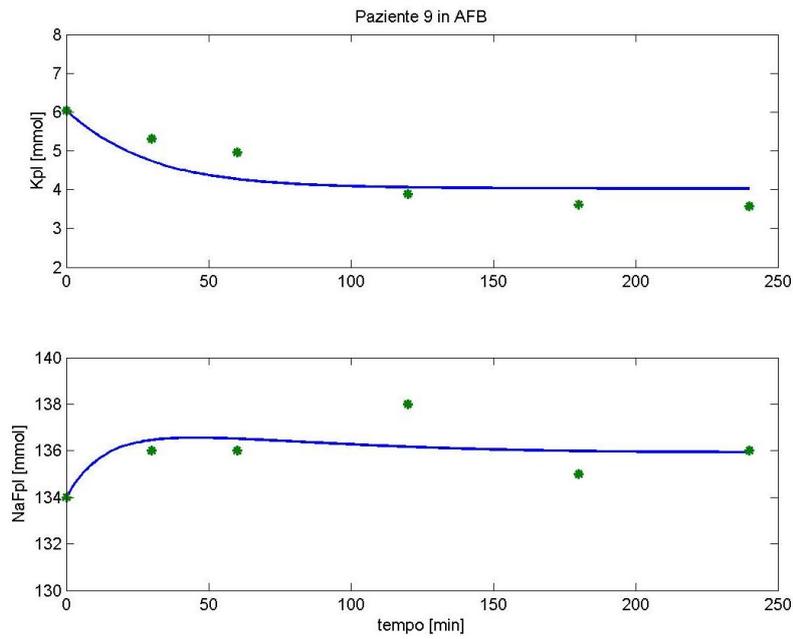


Figura 3.5 Riproduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio e di potassio per il Paziente 9 sottoposto alla dialisi AFB

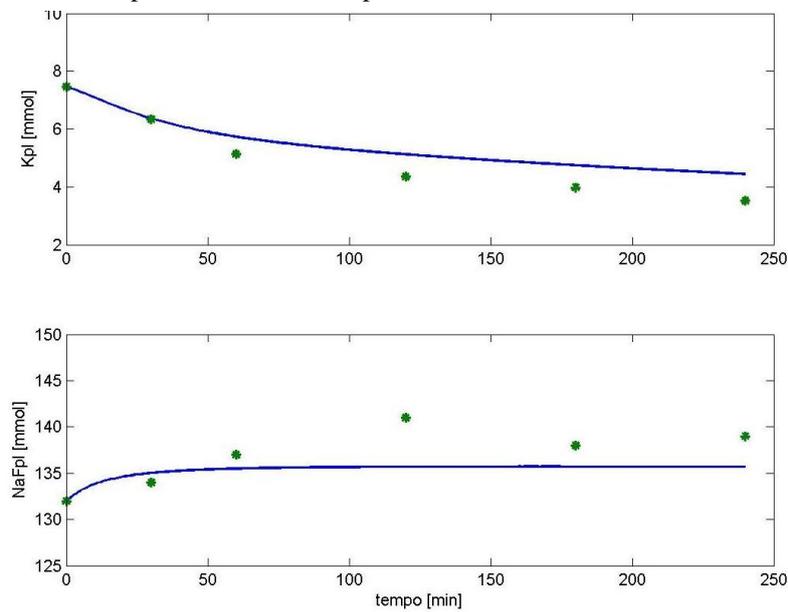


Figura 3.6 Riproduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio e di potassio per il Paziente 10 sottoposto alla dialisi AFBK

Per poter fare valutazioni in merito alla capacità di simulazione del modello qui presentato, è necessario considerare un paziente medio.

Viene simulata una seduta dialitica in AFB e in AFBK per un paziente ideale che abbia la media aritmetica calcolata sui 18 pazienti come valore delle grandezze:

- peso secco DW
- flusso sangue Qb
- flusso di infusione Qinf
- rateo calo peso wlr
- concentrazione iniziale di sodio plasmatico
- la concentrazione iniziale di potassio plasmatico

I grafici per il paziente medio in modalità AFB e AFBK sono:

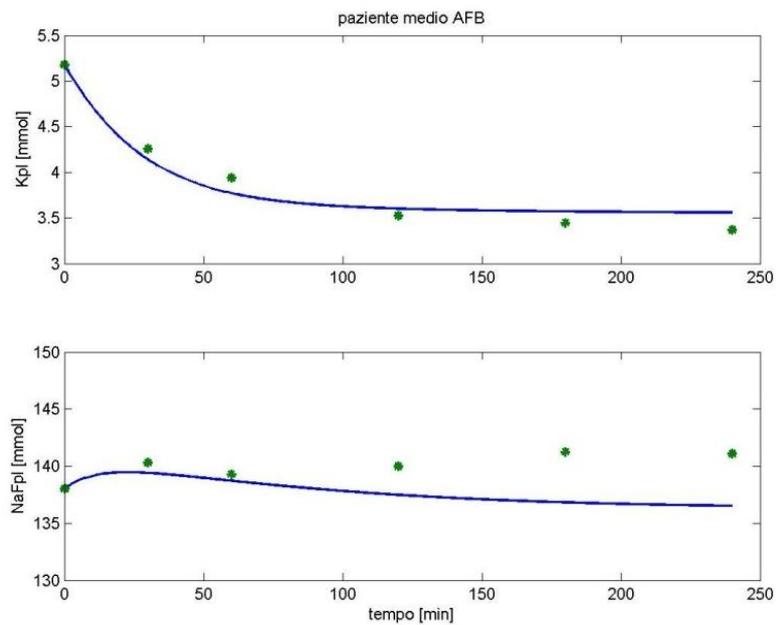


Figura 3.7 Riproduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio e di potassio per il Paziente medio sottoposto ad AFB

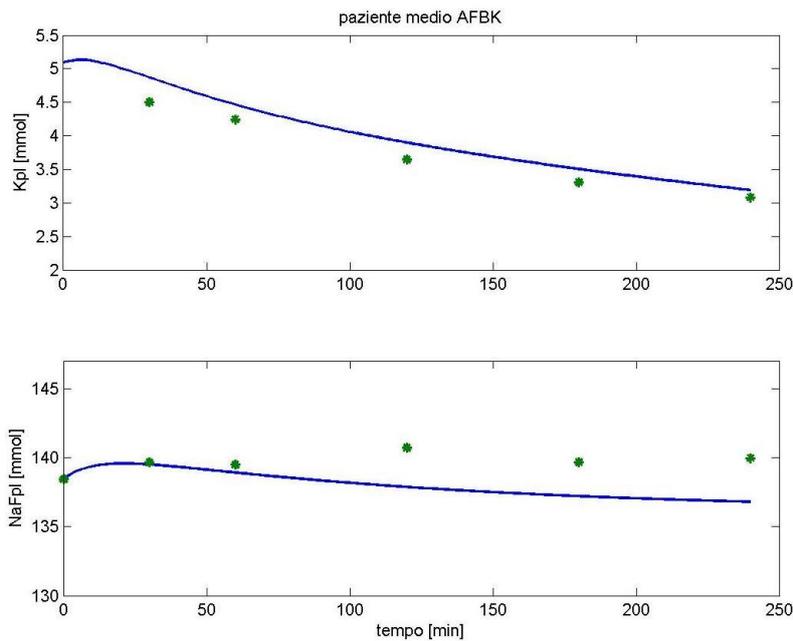


Figura 3.8 Riproduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio e di potassio per il Paziente medio sottoposto ad AFBK

Calcolando la deviazione media (AD) sui 18 pazienti si ha che:

- per la terapia AFB il modello si discosta dai dati sperimentali di 0.14 mmol/l per il potassio e di 3.09 mmol/l per il sodio
- per la terapia AFBK il modello si discosta dai dati sperimentali di 0.24 mmol/l per il potassio e 2.21 mmol/l per il sodio

La terapia BD è un'emodialisi in cui si utilizza il tampone bicarbonato nel bagno di dialisi.

Sono stati selezionati nove pazienti sottoposti a questo trattamento nell'ambito di un protocollo chiamato "BD vs AFB +HC" in cui si adoperava il sistema di Biofeedback dell'Hemocontrol. Preliminarmente alla seduta dialitica AFB il paziente veniva trattato con una dialisi di tipo BD. Le misure delle concentrazioni plasmatiche degli elettroliti venivano effettuate unicamente all'inizio e a fine dialisi; quindi per ogni paziente abbiamo due dati sperimentali.

Come per la simulazione delle terapie AFB e AFBK si è considerato il paziente medio derivante dalla media dei nove pazienti di cui si conoscono:

- peso secco DW
- flusso sangue Qb

- flusso di infusione Q_{inf}
- rateo calo peso wlr
- concentrazione iniziale di sodio plasmatico
- la concentrazione iniziale di potassio plasmatico

Il dialisato ha le concentrazioni costanti di sodio e di potassio rispettivamente pari a 140 mmol/l e 2 mmol/l.

I dettagli della simulazione sono riportati in Appendice B.

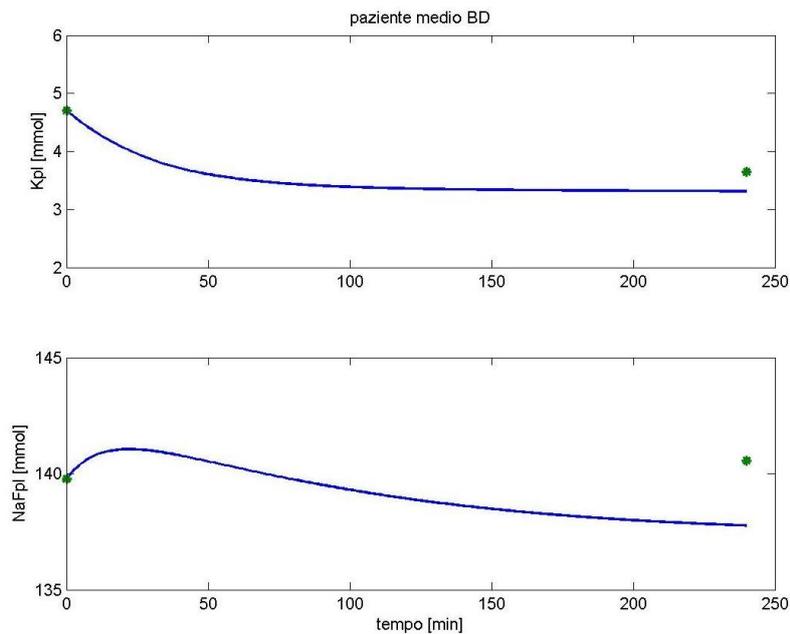


Figura 3.9 Riproduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio e di potassio per il Paziente medio sottoposto a BD

Avendo due misure delle concentrazioni plasmatiche, la formula della deviazione media AD si riduce al calcolo della scarto esistente fra la concentrazione finale dei soluti misurata in vivo e quella risultante dalla simulazione del modello.

Per il potassio il modello si discosta dai dati sperimentali di 0.33 mmol/l; per il sodio di 2.79 mmol/l.

A questo punto per confrontare il comportamento del modello nelle diverse tecniche dialitiche qui descritte, si calcola anche per AFB e AFBK la differenza tra la concentrazione derivante dal modello e quella misurata sperimentalmente a fine dialisi.

Quindi riassumendo si ha:

Differenza Media su 2 misure : iniziale e finale	BD	AFB	AFBK
AD_K	0.33	0.19	0.11
AD_Na	2.79	4.56	3.16

Dal precedente confronto emerge che si ha il valore più basso di differenza media, per il sodio con la terapia emodialitica BD, per il potassio con la terapia AFBK, sebbene in generale tutti i valori rimangano in un intervallo accettabile.

Quindi si può affermare che il modello presentato in questo lavoro riesce a simulare con precisione maggiore le terapie emodialitiche standard rispetto a quelle convettive come AFB e AFBK; il che è supportato da quanto dimostrato nel precedente paragrafo nel confronto con i lavori in letteratura [4, 5, 6, 7] .

Ciò che potrebbe spiegare questo comportamento del modello è l'implementazione che è stata fatta del flusso convettivo; per il sodio l'espressione della convezione è :

$$J_{Na,conv}(t) = Q_{uf}(t) NaF_{uf} \quad (1)$$

dove NaF_{uf} è definita come:

$$NaF_{uf} = 0.95 NaF_{pw} = \frac{0.95}{0.976} NaF_{ex} \quad (2)$$

Quindi una possibile e futura modifica del modello può riguardare l'espressione del flusso convettivo e in particolare della concentrazione di sodio nell'ultrafiltrato in modo da riuscire a quantificare con maggiore precisione tale grandezza.

CONCLUSIONI

Uno degli obiettivi primari del trattamento dialitico è il ripristino di un equilibrio idro-elettrolitico che nei pazienti uremici risulta alterato a causa dell'insufficienza renale.

Regolare la concentrazione degli elettroliti, così come dei soluti in generale, è importante in quanto vi è un forte legame tra l'osmolarità e il volume dei liquidi corporei, che dal punto di vista clinico si riflette sulla stabilità del sistema cardiovascolare.

Con il presente lavoro di tesi si è voluto proporre un modello bicompartimentale in grado di descrivere la cinetica dei soluti sodio, potassio e urea. I due compartimenti afferiscono al volume extracellulare e intracellulare tra i quali si è considerato vi sia uno scambio dei suddetti soluti. All'interno del compartimento extracellulare si sono considerate le concentrazioni in volumi differenti: extracellulare, plasmatico e dell'acqua plasmatica.

Per il sodio si è fatto uno studio ancora più accurato; si è partiti da studi in letteratura [1] che riportano l'evidenza sperimentale di un ultrafiltrato iponatrivo rispetto all'acqua plasmatica sottoposta ad ultrafiltrazione. Per una descrizione più dettagliata e realistica della cinetica dei soluti, si è tenuto conto della presenza delle proteine plasmatiche cariche negativamente e della loro influenza sulla libera diffusione degli ioni, come affermato dalla teoria di Gibbs-Donnan. Il sodio è stato distinto in base al suo stato di ionizzazione in: sodio ionizzato, misurato con la tecnica della ionometria, e sodio totale, che comprende anche quello complessato, rilevato dalla spettrofotometria.

Il modello è stato utilizzato per effettuare simulazioni di dialisi in differenti modalità, sia diffusive che convettive.

Nel confronto fatto con un modello bicompartimentale [3], in cui vi è una descrizione semplificata della cinetica dei soluti, è emerso che il considerare all'interno del compartimento extracellulare i volumi del plasma e del plasma water e l'effetto Gibbs-Donnan, permette di avere una stima più realistica delle dinamiche che avvengono durante una seduta dialitica. In particolare si è visto che con il nuovo modello la massa di sodio rimossa per diffusione è significativamente più bassa; il che è spiegato dalla presenza delle proteine plasmatiche che limitano la quantità di sodio che può partecipare al flusso diffusivo e convettivo.

Nell'ambito delle tecniche di emodialisi HD, i risultati ottenuti dalle simulazioni effettuate con il nostro modello risultano confrontabili con quelli forniti dagli studi in letteratura [4,5,6,7].

Si è indagata inoltre l'efficienza del modello qui proposto nel simulare dialisi che prevedono anche il trasporto convettivo quali le terapie AFB e AFBK. Sono state simulate 18 sedute dialitiche per ognuno dei trattamenti. Considerando un paziente medio e calcolando la deviazione media (AD: average deviation) tra modello e dati sperimentali, per il potassio si sono ottenuti valori di 0.14 e 0.24 mmol/l e per il sodio 3.09 e 2.21 mmol/l rispettivamente in AFB e AFBK .

Quindi si è potuto affermare che il modello simula bene la cinetica del potassio, mentre per il sodio rimangono dei punti di criticità . Sebbene la stima del sodio rimosso sia migliorata rispetto a quanto veniva fatto in un modello precedente [3], risulta ancora un po' sovrastimata confrontandola con i dati sperimentali anche se rimane entro un intervallo accettabile.

L'ultima fase del lavoro di tesi è stata la simulazione di 9 sedute di dialisi BD; anche in questo caso si considera un paziente medio.

Calcolando la deviazione media tra modello e dati sperimentali su uno stesso numero di misure a disposizione, si è potuto confrontare il modello nelle tre tecniche AFB, AFBK e BD. Il modello si discosta dalle misure effettuate in vivo, per il potassio di 0.33 , 0.19, 0.11 mmol/l ; per il sodio di 2.79, 4.56, 3.16 mmol/l rispettivamente nella tecnica BD, AFB e AFBK. Ciò ci permette di affermare che il modello fornisce una descrizione della cinetica del sodio più efficiente nelle tecniche emodialitiche rispetto a quelle in cui è prevista anche la convezione. Questo comportamento potrebbe essere dovuto all'implementazione fatta per il flusso convettivo e in particolare per la concentrazione del sodio nell'ultrafiltrato.

Nel modello qui proposto, la portata di ultrafiltrazione viene definita come la somma del rateo di calo peso e la portata di infusione; si ipotizza che un ulteriore punto critico del modello sia il non aver considerato il punto, all'interno del circuito del sangue del paziente, in cui viene infuso il liquido di sostituzione. Le tecniche AFB e AFBK generalmente prevedono l'infusione in postdiluizione ; il modello non fa distinzione fra la linea ematica pre- e post-filtro dialitico ma considera che ad interfacciarsi con il liquido del dialisato sia un volume extracellulare unico e omogeneo. Nel caso di tecniche che prevedono l'infusione di una soluzione di sostituzione, può risultare significativo considerare anche il punto in cui avviene la somministrazione del liquido sostituzionale. Si delinea quindi un possibile sviluppo futuro del modello in cui si distingue la linea ematica pre- e post- filtro.

Con la presente tesi si conclude che per una descrizione sempre più dettagliata delle cinetiche dei soluti in dialisi, è indispensabile valutare le concentrazioni nei differenti volumi

extracellulari, distinguendo il plasma e il plasma water, e considerare la presenza di macromolecole quali le proteine plasmatiche.

APPENDICE A

Implementazione in Simulink dei sottosistemi del modello

APPENDICE B

Codice m.file delle simulazioni effettuate con il modello

Codice m.file per la simulazione del Paziente 2 nel confronto con Ursino et al [2].

```

clear all;
close all;
clc;
t=[0:1:240]';
load profilok

%-DIALISI
DNa=241*10^(-3);           % Dialysance Sodio           [l/min]
DK=241*10^(-3);           % Dialysance Potassio        [l/min]
DU=250*10^(-3);           % Dialysance Urea            [l/min]
etaNa=0.01;                % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaK=0.01;                 % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaU=0.77;                 % Mass-transfer coefficient Urea
[l/min]
gNa=0.064;                 % Ratio CNa,ic/CNa,ex at equilibrium [-]
]
gK=28.2;                   % Ratio CK,ic/CK,ex at equilibrium [-]
]
gU=1;                      % Ratio CU,ic/CU,ex at equilibrium [-]
]
GNa=0.107;                 % Production rate Sodio
[mmol/min]
GK=0.07;                   % Production rate Potassio
[mmol/min]
GU=0.075;                  % Production rate Urea
[mmol/min]
tau=0.01;                  % Time costant (Equilibrium of osmolarity)
[min]
IE=1;                      % Controllo Scambio Intra-Extra (Pone CNa,ic=0
se IE=0)

%-PAZIENTE
volDist=0.58;              % Percentuale di liquidi corporei [-]
Oex0=303;                  % Osmolarità plasmatica iniziale
[mmol/l]
NaFex0=143*0.976/0.93;     % Concentrazione di sodio extracellulare
iniziale
[mmol/l] (Vale:medio=142,max=146,min=138)
CKex0=4.8*0.976/0.93;     % Concentrazione di potassio extracellulare
iniziale
[mmol/l]
CUex0=22/0.93;            % Concentrazione di urea extracellulare
iniziale
[mmol/l]
DW=61.6;                  % Peso secco [l]

%-SEDUTA
Qb=[t 0*t+300*10^(-3)];    % Flusso sangue [l/min]
%Definizione a tratti dei vettori: wlr, QInf, CNaInf, CKd e CKInf. Da 1 a
%241 dialisi attiva, da 242 a 301 dialisi inattiva.
wlr_i(1:241,1)=10*10^(-3);
wlr_i(242:361,1)=0;
QInf_i(1:241,1)=66.7*10^(-3);
QInf_i(242:361,1)=0;
CNaInf_i(1:241,1)=142;
CNaInf_i(242:361,1)=0;
wlr=[t wlr_i];            % Rateo di calo peso
[l/min]

```

```

QInf=[t QInf_i]; % Flusso di infusione
[1/min]
CNaInf=[t CNaInf_i]; % Concentrazione di sodio infusa in HDF
[1/min]
CUd=[t 0*t+0]; % Concentrazione di urea nel dialisato
[mmol/l]
Profilo=1; % Controllo su profilo di sodio nel dialisato:
1=cost, 2=impulso, 3=retta decrescente [-]

U_Na=145.5; % Ampiezza Gradino (profilo 1)
hd=0; % Controlli(hd e onl)Terapia: HD(hd=1 onl=0)
onl=0; % HDF(hd=0 onl=0) HDF-on line (hd=0 onl=1)
Td=240; % Durata dialisi [min]
TWL=wlr(1,2)*Td; % Calo peso totale [l]
ProfiloK=1; % Controllo su profilo di potassio nel
dialisato: 1=cost, 2=impulso, 3=retta decrescente [-]
U_K=2.5; % Ampiezza Gradino Potassio(profilo 1)

%-CONDIZIONI INIZIALI
CNaic0=NaFex0*gNa; % Concentrazione di sodio intracellulare iniziale
[mmol/l]
CKic0=CKex0*gK; % Concentrazione di potassio intracellulare iniziale
[mmol/l]
CUic0=CUex0*gU; % Concentrazione di urea intracellulare iniziale
[mmol/l]
Vt0=volDist*DW+TWL; % Volume totale iniziale [l]
Vic0= 20.5; % Volume intracellulare iniziale[l]
Vex0=12.3; % Volume extracellulare finale [l]

%-ASSEGNAZIONI
Meqic=[t 0*t+(Oex0/0.93-CNaic0-CKic0-CUic0)*Vic0]; % Massa dei rimanenti soluti
nell'intracellulare [mmol]
Ceqex=[t 0*t+(Oex0/0.93-NaFex0-CKex0-CUex0)]; % Concentrazione dei rimanenti
soliti nell'extracellulare [mmol/l]

%COMANDI

sim('mioModello');
mNa_rimPaziente=(mNa_rimConvDiff-mNa_Inf);

indicetout=find(tout>=240,1)

%GRAFICI

figure('Name','NaFpl, CKex, Oex, CUex, Vic, Vex')
subplot(3,2,1);
plot(tout((1:241),1),NaFpl((1:241),1),'Linewidth',2);
xlabel('Tempo [min]');
ylabel('NaFpl [mmol/l]');
axis([0 300 134 149]);
subplot(3,2,2);
plot(tout((1:241),1),CKpl((1:241),1),'Linewidth',2);
xlabel('t [min]');
ylabel('CKex [mmol/l]');
axis([0 300 2 5.5]);
subplot(3,2,3);
plot(tout((1:241),1),Oex((1:241),1),'Linewidth',2);
xlabel('Tempo [min]');
ylabel('OsmolaritàEx [mmol/l]');
axis([0 300 275 305]);
subplot(3,2,4);
plot(tout((1:241),1),CUpl((1:241),1),'Linewidth',2);
xlabel('Tempo [min]');
ylabel('CUex [mmol/l]');

```

```

axis([0 300 0 25]);
subplot(3,2,5);
plot(tout((1:241),1),Vic((1:241),1),'Linewidth',2);
axis([0 300 19 22]);
xlabel ('Tempo [min]');
ylabel ('Volume Intracellulare [l]');
subplot(3,2,6);
plot(tout((1:241),1),Vex((1:241),1),'Linewidth',2);
axis([0 300 9 13]);
xlabel ('Tempo [min]');
ylabel ('Volume Extracellulare [l]');
saveas(1,'Validazione2FIG.fig');
saveas(1,'Validazione2FIG.jpeg');

```

Codice m.file utilizzato nel confronto con il modello bicompartimentale [3].

```

clear all;
close all;
clc;
t=[0:1:360]';
load profilok

%-DIALISI
DNa=250*10^(-3);           % Dialysance Sodio
[l/min]
DK=250*10^(-3);           % Dialysance Potassio
[l/min]
DU=250*10^(-3);           % Dialysance Urea
[l/min]

etaNa=0.01;                % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaK=0.01;                 % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaU=0.77;                 % Mass-transfer coefficient Urea
[l/min]
gNa=0.064;                 % Ratio CNa,ic/CNa,ex at equilibrium
[-]
gK=28.2;                   % Ratio CK,ic/CK,ex at equilibrium
[-]
gU=1;                      % Ratio CU,ic/CU,ex at equilibrium
[-]
GNa=0.107;                 % Production rate Sodio
[mmol/min]
GK=0.07;                   % Production rate Potassio
[mmol/min]
GU=0.075;                  % Production rate Urea
[mmol/min]
tau=0.01;                  % Time costant (Equilibrium of
osmolarity) [min]
IE=1;                      % Controllo Scambio Intra-Extra (Pone
CNa,ic=0 se

```

```

IE=0)      [-]

%-PAZIENTE
volDist=0.56;      % Percentuale di liquidi corporei [-]
Oex0=294;          % Osmolarità plasmatica iniziale
[mmol/l]
NaFex0=142;       % Concentrazione di sodio extracellulare
iniziale          [mmol/l] (Vale:medio=142,max=146,min=138)
CKex0=5;          % Concentrazione di potassio extracellulare
iniziale          [mmol/l]
CUex0=24;         % Concentrazione di urea extracellulare
iniziale          [mmol/l]
DW=80;           % Peso secco [l]

%-SEDUTA
Qb=[t 0*t+300*10^(-3)];      % Flusso sangue
[l/min]
%Definizione a tratti dei vettori: wlr, QInf, CNaInf, CKd e CKInf. Da 1 a
%241 dialisi attiva, da 242 a 301 dialisi inattiva.
wlr_i(1:241,1)=12.5*10^(-3);
wlr_i(242:361,1)=0;
QInf_i(1:241,1)=66.7*10^(-3);
QInf_i(242:361,1)=0;
CNaInf_i(1:241,1)=142;
CNaInf_i(242:361,1)=0;
wlr=[t wlr_i];      % Rateo di calo peso
[l/min]
QInf=[t QInf_i];    % Flusso di infusione
[l/min]
CNaInf=[t CNaInf_i]; % Concentrazione di sodio infusa in HDF
[l/min]
CUd=[t 0*t+0];      % Concentrazione di urea nel dialisato
[mmol/min]
Profilo=1;           % Controllo su profilo di sodio nel
dialisato:          1=cost, 2=impulso, 3=retta decrescente [-]
U_Na=142;           % Ampiezza Gradino Sodio (profilo 1)
ProfiloK=1;         % Controllo su profilo di potassio nel
dialisato:          1: costante      2:AFBK
U_k=2;             % Ampiezza Gradino Potassio (profilo 1)
hd=1;              % Controlli(hd e onl) terapia.
                    Terapia: HD(hd=1 onl=0)HDF(hd=0 onl=0)
onl=0;             % HDF-on line (hd=0 onl=1)
Td=240;            % Durata dialisi [min]
TWL=wlr(1,2)*Td;   % Calo peso totale [l]

%-CONDIZIONI INIZIALI
CNaic0=NaFex0*gNa; % Concentrazione di sodio intracellulare
iniziale           [mmol/min]
CKic0=CKex0*gK;   % Concentrazione di potassio intracellulare
iniziale           [mmol/min]

```

```

CUic0=CUex0*gU;           % Concentrazione di urea intracellulare
iniziale                  [mmol/min]

Vt0=volDist*DW+TWL;      % Volume totale iniziale [l]
Vic0=5/8*Vt0;           % Volume intracellulare iniziale[l]
Vex0=3/8*Vt0;           % Volume extracellulare finale [l]

%-ASSEGNAZIONI
Meqic=[t 0*t+(Oex0/0.93-CNaic0-CKic0-CUic0)*Vic0]; % Massa dei rimanenti
soluti                                                         nell'intracellulare
                                                                [mmol]
Cegex=[t 0*t+(Oex0/0.93-NaFex0-CKex0-CUex0)]; % Concentrazione dei
rimanenti                                                       soluti
                                                                nell'extracellulare[mmol/min]

%COMANDI

sim('mioModello');
mNa_rimPaziente=(mNa_rimConvDiff-mNa_Inf);

indicetout=find(tout>=240,1)

%BILANCIO MASSE SODIO: ponendomi nel compartimento extracellulare
%deltaMasseSodio(intra+extra)=produzione-diffusione-convezione+infusione
%dBilancio=produzione-diffusione-convezione+infusione-
deltaMasseSodio(intra+extra)
mBilancioSODIO=GNa*Td-mNa_rimDiff(indicetout)-
mNa_rimConv(indicetout)+mNa_Inf(indicetout)+...
NaFex0*Vex0+CNaic0*Vic0-NaFex(indicetout)*Vex(indicetout)-
CNaic(indicetout)*Vic(indicetout);

%BILANCIO MASSE POTASSIO: ponendomi nel compartimento extracellulare
%deltaMassePotassio(intra+extra)=produzione-diffusione-convezione+infusione
%dBilancio=produzione-diffusione-convezione+infusione-
deltaMassePotassio(intra+extra)
mBilancioPOTASSIO=GK*Td-mK_rimDiff(indicetout)-
mK_rimConv(indicetout)+mK_Inf(indicetout)+...
CKex0*Vex0+CKic0*Vic0-CKex(indicetout)*Vex(indicetout)-
CKic(indicetout)*Vic(indicetout);

%BILANCIO VOLUMI: considerando un unico volume (Vt=Vic+Vex)
%deltaVolumeTotale=-TWL
%VBilancio=deltaVolumeTotale+TWL
VBilancio=Vex(length(tout))+Vic(length(tout))-Vex0-Vic0+TWL;

%Grafici

xlimvalue=[0 360];
xtickvalue=[0 60 120 180 240 300 360];
figure('Name','Concentrazioni di sodio e Volumi')
subplot(2,2,1);
plot(tout,NaFex,'Linewidth',2);
xlabel('Tempo [min]');
ylabel('NaF,ex [mmol/l]');
set(gca,'xlim',xlimvalue,'xtick',xtickvalue);
axis([0 400 136 152]);

```

```

subplot(2,2,2);
plot(tout,CNaic,'Linewidth',2);
xlabel ('Tempo [min]');
ylabel ('CNa,ic [mmol/l]');
set(gca,'xlim',xlimvalue,'xtick',xtickvalue);
axis([0 400 8 12]);
subplot(2,2,3);
plot(tout,Vex,'Linewidth',2);
xlabel ('Tempo [min]');
ylabel ('Volume Extracellulare [l]');
set(gca,'xlim',xlimvalue,'xtick',xtickvalue);
axis([0 400 13 18]);
subplot(2,2,4);
plot(tout,Vic,'Linewidth',2);
xlabel ('Tempo [min]');
ylabel ('Volume Intracellulare [l]');
set(gca,'xlim',xlimvalue,'xtick',xtickvalue);
axis([0 400 29 31]);
saveas(1, 'MinHDCost.fig');
saveas(1, 'MinHDCost.jpeg');
saveas(1, '142HDCost.jpeg')

```

Codice m.file utilizzato per la simulazione della terapia AFB per il paziente medio, similmente è stata implementata la simulazione per il singolo paziente e per la terapia AFBK.

```

clear all;
close all;
clc;
t=[0:1:360]';
load pazientiAFB           % AFB : ProfiloK=1 ; AFBK : ProfiloK=2
load profilok

%-DIALISI
DNa=250*10^(-3);           % Dialysance Sodio           [l/min]
DK=250*10^(-3);           % Dialysance Potassio        [l/min]
DU=250*10^(-3);           % Dialysance Urea            [l/min]

etaNa=0.01;                % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaK=0.01;                 % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaU=0.77;                 % Mass-transfer coefficient Urea
[l/min]
gNa=0.064;                 % Ratio CNa,ic/CNa,ex at equilibrium   [-]
gK=28.2;                   % Ratio CK,ic/CK,ex at equilibrium     [-]
gU=1;                       % Ratio CU,ic/CU,ex at equilibrium     [-]
GNa=0.107;                 % Production rate Sodio
[mmol/min]

```

```

GK=0.07; % Production rate Potassio
[mmol/min]
GU=0.075; % Production rate Urea
[mmol/min]
tau=0.01; % Time costant (Equilibrium of osmolarity)
[min]
IE=1; % Controllo Scambio Intra-Extra (Pone CNa,ic=0
se IE=0) [-]

%-PAZIENTE
volDist=0.56; % Percentuale di liquidi corporei [-]
Oex0=294; % Osmolarità plasmatica iniziale
[mmol/l]
CUex0=24; % Concentrazione di urea extracellulare
iniziale [mmol/min]
DW=DW_pazm; % Peso secco medio
[1]

%-SEDUTA

NaFex0= 0.976*Na_medio(1)/0.93; % Concentrazione di sodio
extracellulare iniziale media [mmol/min]
CKex0 = 0.976*K_medio(1)/0.93; % Concentrazione di potassio
extracellulare iniziale media [mmol/min]
Qb=[t 0*t+Qb_pazm*10^(-3)]; % Flusso sangue medio [l/min]

%Definizione a tratti dei vettori: wlr, QInf, CNaInf, CKd e CKInf. Da 1 a
%241 dialisi attiva, da 242 a 301 dialisi inattiva.
wlr_i(1:241,1)=wlr_pazm*10^(-3);
wlr_i(242:361,1)=0;
QInf_i(1:241,1)=Qinf_pazm*10^(-3);
QInf_i(242:361,1)=0;
CNaInf_i(1:241,1)=145;
CNaInf_i(242:361,1)=0;
wlr=[t wlr_i]; % Rateo di calo peso medio
[l/min]
QInf=[t QInf_i]; % Flusso di infusione medio
[l/min]
CNaInf=[t CNaInf_i]; % Concentrazione di sodio infusa in HDF
[l/min]
CUd=[t 0*t+0]; % Concentrazione di urea nel dialisato
[mmol/min]
Profilo=1; % Controllo su profilo di sodio nel dialisato:
1=cost, 2=impulso, 3=retta decrescente [-]
U_Na=139; % Ampiezza Gradino Sodio(profilo 1)
hd=0; % Controlli(hd e onl) terapia.
onl=0; % HDF(hd=0 onl=0)
Td=240; % Durata dialisi [min]
TWL=wlr(1,2)*Td; % Calo peso totale [l]
ProfiloK=1; % Controllo su profilo di potassio nel
dialisato:
1: costante 2:AFBK
U_k=2; % Ampiezza Gradino Potassio (profilo 1)

```

```

%-CONDIZIONI INIZIALI
CNaic0=NaFex0*gNa;           % Concentrazione di sodio intracellulare
iniziale                     [mmol/min]

CKic0=CKex0*gK;             % Concentrazione di potassio intracellulare
iniziale                     [mmol/min]

CUic0=CUex0*gU;             % Concentrazione di urea intracellulare iniziale
                              [mmol/min]

Vt0=volDist*DW+TWL;         % Volume totale iniziale [l]
Vic0=5/8*Vt0;               % Volume intracellulare iniziale[l]
Vex0=3/8*Vt0;               % Volume extracellulare finale [l]

%-ASSEGNAZIONI
Mecic=[t 0*t+(Oex0/0.93-CNaic0-CKic0-CUic0)*Vic0]; % Massa dei rimanenti
soliti nell'intracellulare [mmol]
Ceqex=[t 0*t+(Oex0/0.93-NaFex0-CKex0-CUex0)]; % Concentrazione dei
rimanenti soliti nell'extracellulare [mmol/min]

%COMANDI
sim('mioModello');
mNa_rimPaziente=(mNa_rimConvDiff-mNa_Inf);
indicetout=find(tout>=240,1)
t30=find(tout>=30,1);
t60=find(tout>=60,1);
t120=find(tout>=120,1);
t180=find(tout>=180,1);
t240=find(tout>=240,1);

%Grafico
figure(1)
subplot(2,1,1)
plot(tout(1:indicetout,1),CKpl(1:indicetout,1),tM, K_medio, '*'
,'linewidth',1.5);
title('paziente medio AFB')
ylabel('Kpl [mmol]')
subplot(2,1,2)
plot(tout(1:indicetout,1),NaFpl(1:indicetout,1), tM, Na_medio,
'*, 'linewidth',1.5);
ylabel('NaFpl [mmol]')
axis([0 250 130 150]);
xlabel('tempo [min]');

s_k0=(CKpl(1)-K_medio(1))^2;
s_k30=(CKpl(t30)-K_medio(2))^2;
s_k60=(CKpl(t60)-K_medio(3))^2;
s_k120=(CKpl(t120)-K_medio(4))^2;
s_k180=(CKpl(t180)-K_medio(5))^2;
s_k240=(CKpl(t240)-K_medio(6))^2;
s=s_k0+s_k30+s_k60+s_k120+s_k180+s_k240;
AD_K=sqrt(s/5);
AD_K_2misure=sqrt((s_k0+s_k240));

```

```

s_na0=(NaFpl(1)-Na_medio(1))^2;
s_na30=(NaFpl(t30)-Na_medio(2))^2;
s_na60=(NaFpl(t60)-Na_medio(3))^2;
s_na120=(NaFpl(t120)-Na_medio(4))^2;
s_na180=(NaFpl(t180)-Na_medio(5))^2;
s_na240=(NaFpl(t240)-Na_medio(6))^2;
s=s_na0+s_na30+s_na60+s_na120+s_na180+s_na240;
AD_Na=sqrt(s/5);
AD_Na_2misure=sqrt((s_na0+s_na240));

```

```

saveas(1, 'figmediapaz.fig');
saveas(1, 'figmediapaz.jpeg');

```

Codice m.file con cui viene simulata la terapia dialitica BD sul paziente medio.

```

clear all;
close all;
clc;
t=[0:1:360]';
load pazientiBD3
load profilok

%-DIALISI
DNa=250*10^(-3);           % Dialysance Sodio
[l/min]
DK=250*10^(-3);           % Dialysance Potassio
[l/min]
DU=250*10^(-3);           % Dialysance Urea
[l/min]

etaNa=0.01;                % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaK=0.01;                 % Mass-transfer coefficient Sodio o Patassio
[l/min]
etaU=0.77;                 % Mass-transfer coefficient Urea
[l/min]
gNa=0.064;                 % Ratio CNa,ic/CNa,ex at equilibrium
[-]
gK=28.2;                   % Ratio CK,ic/CK,ex at equilibrium
[-]
gU=1;                       % Ratio CU,ic/CU,ex at equilibrium
[-]
GNa=0.107;                 % Production rate Sodio [mmol/min]
GK=0.07;                   % Production rate Potassio [mmol/min]
GU=0.075;                  % Production rate Urea [mmol/min]
tau=0.01;                  % Time costant (Equilibrium of osmolarity)
[min]
IE=1;                       % Controllo Scambio Intra-Extra (Pone CNa,ic=0 se
IE=0) [-]

%-PAZIENTE
volDist=0.56;              % Percentuale di liquidi corporei [-]
Oex0=294;                  % Osmolarità plasmatica iniziale [mmol/l]
CUex0=24;                  % Concentrazione di urea extracellulare iniziale
[mmol/min]
DW=DW_m;                   % Peso secco medio [l]

```

```

%-SEDUTA

NaFex0= 0.976*na_0m/0.93;      % Concentrazione di sodio extracellulare
iniziale                       media [mmol/min]

CKex0 = 0.976*k_0m/0.93;      % Concentrazione di potassio extracellulare
iniziale                       media [mmol/min]

Qb=[t 0*t+Qb_m*10^(-3)];      % Flusso sangue medio [l/min]

%Definizione a tratti dei vettori: wlr, QInf, CNaInf, CKd e CKInf. Da 1 a
%241 dialisi attiva, da 242 a 301 dialisi inattiva.
wlr_i(1:241,1)=wlr_m*10^(-3);
wlr_i(242:361,1)=0;
QInf_i(1:241,1)=10^(-3);
QInf_i(242:361,1)=0;
CNaInf_i(1:241,1)=139;
CNaInf_i(242:361,1)=0;
wlr=[t wlr_i];                % Rateo di calo peso medio
[l/min]
QInf=[t QInf_i];              % Flusso di infusione
[l/min]
CNaInf=[t CNaInf_i];          % Concentrazione di sodio infusa in HDF
[l/min]
CUd=[t 0*t+0];                % Concentrazione di urea nel dialisato
[mmol/min]
Profilo=1;                      % Controllo su profilo di sodio nel
dialisato:                      1=cost, 2=impulso, 3=retta decrescente

[-]
U_Na=140;                       % Ampiezza Gradino (profilo 1)
hd=1;                            % Controlli(hd e onl) terapia.
onl=0;                            % HD(hd=1 onl=0)
Td=240;                          % Durata dialisi [min]
TWL=wlr(1,2)*Td;                 % Calo peso totale [l]
ProfiloK=1;                       % Controllo su profilo di potassio:
                                1: costante    2:AFBK
U_k=2;                            % Kd COSTANTE

%-CONDIZIONI INIZIALI
CNaic0=NaFex0*gNa;              % Concentrazione di sodio intracellulare
iniziale                         [mmol/min]
CKic0=CKex0*gK;                 % Concentrazione di potassio intracellulare
iniziale                         [mmol/min]
CUic0=CUex0*gU;                 % Concentrazione di urea intracellulare
iniziale                         [mmol/min]

Vt0=volDist*DW+TWL;            % Volume totale iniziale [l]
Vic0=5/8*Vt0;                  % Volume intracellulare iniziale[l]
Vex0=3/8*Vt0;                  % Volume extracellulare finale [l]

%-ASSEGNAZIONI
Meqic=[t 0*t+(Oex0/0.93-CNaic0-CKic0-CUic0)*Vic0]; % Massa dei
rimanenti soluti nell'intracellulare [mmol]
Ceqex=[t 0*t+(Oex0/0.93-NaFex0-CKex0-CUex0)];      %
Concentrazione dei rimanenti soluti nell'extracellulare [mmol/min]

%COMANDI

```

```

sim('mioModello');
mNa_rimPaziente=(mNa_rimConvDiff-mNa_Inf);
indicetout=find(tout>=240,1)

s_k0=(CKpl(1)-k(1))^2;
s_k240=(CKpl(indicetout)-k(2))^2;
s=s_k0+s_k240;
AD_K=sqrt(s);
s_na0=(NaFpl(1)-na(1))^2;
s_na240=(NaFpl(indicetout)-na(2))^2;
s=s_na0+s_na240;
AD_Na=sqrt(s);
scarto_na=na(2)-NaFpl(indicetout);
scarto_k=k(2)-CKpl(indicetout);

%Grafici
figure(1)
subplot(2,1,1)
plot(tout(1:indicetout,1),CKpl(1:indicetout,1),tM, k, '*'
,'linewidth',1.5);
title('paziente medio BD')
ylabel('Kpl [mmol]')
axis([0 250 2 6]);
subplot(2,1,2)
plot(tout(1:indicetout,1),NaFpl(1:indicetout,1), tM, na,
'*, 'linewidth',1.5);
ylabel('NaFpl [mmol]')
axis([0 250 135 145]);
xlabel('tempo [min]');
saveas(1, 'paz_medio.fig');
saveas(1, 'paz_medio.jpeg');

```

APPENDICE C

Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” di sodio per le simulazioni degli studi presenti in letteratura

I parametri di simulazione comuni a tutti gli studi in letteratura sono:

- Dialysance D (Sodio,Potassio,Urea) = $250 \cdot 10^{-3}$ [l/min];
- Coefficiente di trasferimento di massa η (sodio e potassio)= 0.01 [l/min];
- Coefficiente di trasferimento di massa η_U (urea)= 0.77 [l/min];
- Rapporto concentrazione intracellulare-extracellulare all'equilibrio del sodio g_{Na} =0.064;
- Rapporto concentrazione intracellulare-extracellulare all'equilibrio del potassio g_K =28.2;
- Rapporto concentrazione intracellulare-extracellulare all'equilibrio dell'urea g_U =1;
- Tasso di produzione sodio G_{Na} =0.107 [mmol/min];
- Tasso di produzione potassio G_K =0.07 [mmol/min];
- Tasso di produzione urea G_U =0.075 [mmol/min];
- Costante di tempo τ =0.01;
- Controllo scambio intra-extra IE =1;
- Percentuale di liquidi corporei v_{dist} =0.56;
- Peso secco DW = 80[l];
- Flusso sangue Q_b = $300 \cdot 10^{-3}$ [l/min];
- Flusso di infusione Q_{inf} = $66.7 \cdot 10^{-3}$ [l/min];
- Durata dialisi T_d = 240 [min];

Simulazione dello studio Levin&Goldstein [6]

Si pone:

- Osmolarità plasmatica iniziale $Osm = 310$ [mmol/l];
- Concentrazione di sodio extracellulare iniziale $CNaFex0 = 0.976 * 136 / 0.93$ (in SD)
 $CNaFex0 = 0.976 * 137 / 0.93$ (in RHSD) [mmol/min] ;
- Concentrazione di potassio extracellulare iniziale $CKex0 = 5$ [mmol/min]
- Concentrazione di urea extracellulare iniziale $CUex0 = 26$ [mmol/min]
- Ampiezza gradino profilo costante di sodio $U_Na = 140$;
- Rateo di calo peso $wlr = 12.5 * 10^{-3}$ [l/min];

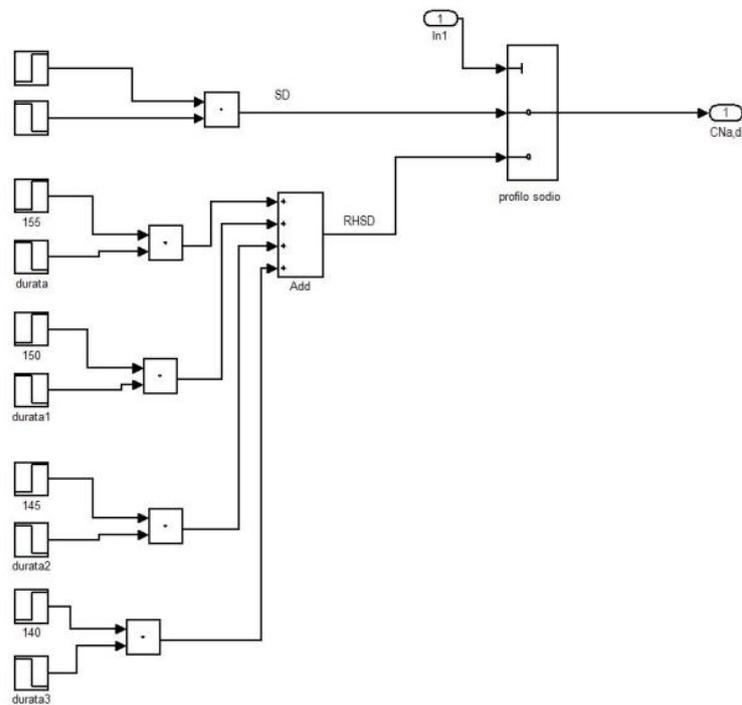


Figura C.1 Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” del sodio per Levin&Goldstein [6]

Simulazione dello studio Lam Sui Sang et al. [5]

Si pone:

- Osmolarità plasmatica iniziale $Osm = 294$ [mmol/l];
- Concentrazione di sodio extracellulare iniziale $CNaFex0 = 0.976 \cdot 138 / 0.93$ (in stepwise ramping); $CNaFex0 = 0.976 \cdot 137 / 0.93$ (in SD e linear ramping) [mmol/min] ;
- Concentrazione di potassio extracellulare iniziale $CKex0 = 5$ [mmol/min] ;
- Concentrazione di urea extracellulare iniziale $CUex0 = 24$ [mmol/min] ;
- Ampiezza gradino profilo costante di sodio $U_{Na} = 140$;
- Rateo di calo peso $wlr = 12.5 \cdot 10^{-3}$ [l/min];

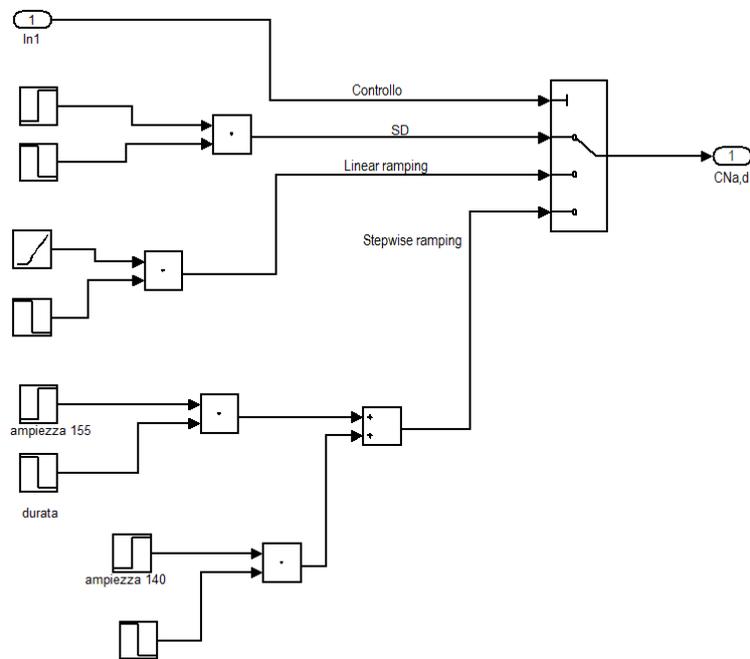


Figura C.2 Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” del sodio per Lam Sui Sang et al.[5]

Simulazione dello studio Movilli et al. [4]

Si pone:

- Osmolarità plasmatica iniziale $Osm = 294$ [mmol/l];
- Concentrazione di sodio extracellulare iniziale $CNaFex0 = 0.976 * 138 / 0.93$ [mmol/min];
- Concentrazione di potassio extracellulare iniziale $CKex0 = 5$ [mmol/min];
- Concentrazione di urea extracellulare iniziale $CUex0 = 24$ [mmol/min];
- Ampiezza gradino profilo costante di sodio $U_{Na} = 140$;
- Rateo di calo peso $wlr = 12.5 * 10^{-3}$ [l/min];

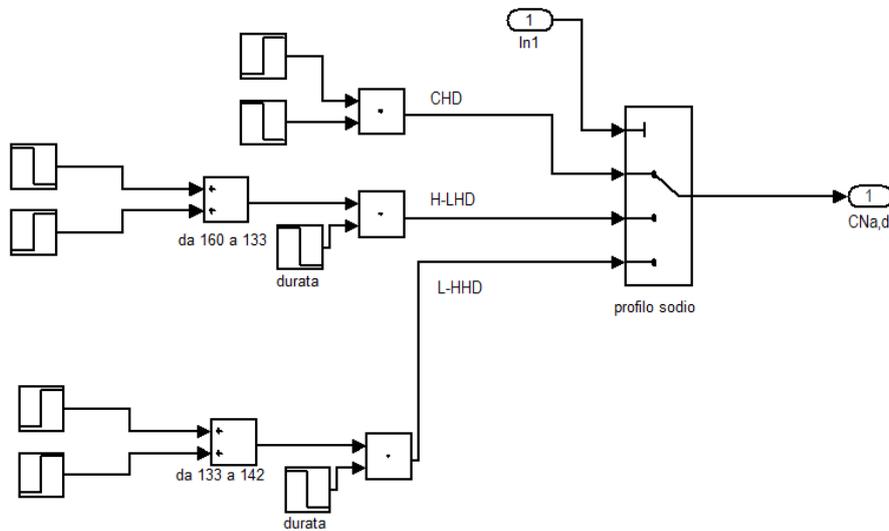


Figura C.3 Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” del sodio per Movilli et al. [4]

Simulazione dello studio Oliver et al. [7]

Si pone:

- Osmolarità plasmatica iniziale $Osm = 294$ [mmol/l];
- Concentrazione di sodio extracellulare iniziale $CNaFex0 = 0.976 * 137 / 0.93$ (in SD) ;
 $CNaFex0 = 0.976 * 137.3 / 0.93$ (in linear ramping) [mmol/min];
- Concentrazione di potassio extracellulare iniziale $CKex0 = 5$ [mmol/min] ;
- Concentrazione di urea extracellulare iniziale $CUex0 = 24$ [mmol/min] ;
- Ampiezza gradino profilo costante di sodio $U_{Na} = 142$;
- Rateo di calo peso $wlr = 2.6/4 * 60$ (in SD) ; $wlr = 2.9/4 * 60$ (in linear ramping) [l/min];

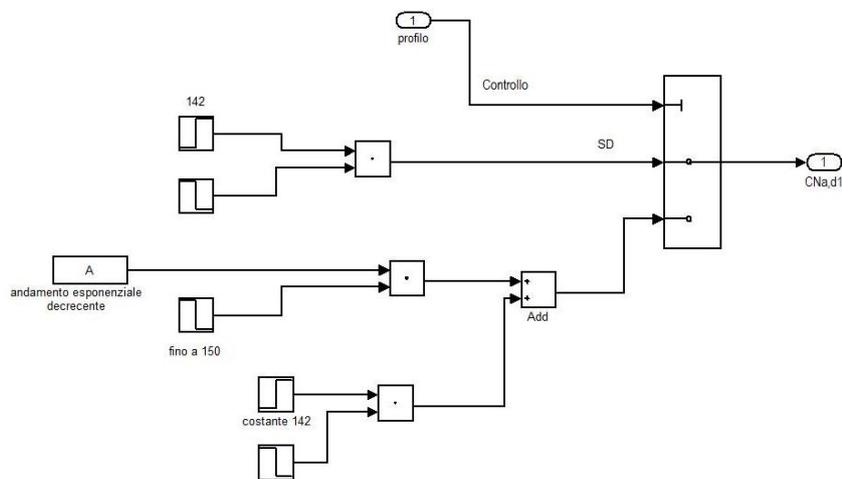


Figura C.4 Implementazione in Simulink del sottosistema “Profilo” del sodio per Oliver et al. [7]

BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Di Filippo, C. Manzoni, S. Andrulli, F. Tentori, F. Locatelli. “*Sodium removal during pre-dilution haemofiltration*” Department of Nephrology and Dialysis, A. Manzoni Hospital, Lecco, Italy. European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association 2003
- [2] M. Ursino, L. Coli, E. Magosso, P. Capriotti, A. Fiorenzi, P. Baroni, S. Stefoni .
 “*A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolarity and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR)*”
 M. Ursino L. Coli, E. Magosso, P. Capriotti, A. Fiorenzi, P. Baroni, S. Stefoni .
 The International Journal of Artificial Organs/Vol. 29/no.11,2006/pp 1031 1041
- [3] P. Tamburini “*Analisi modellistica della cinetica del sodio durante terapia con diverse tecniche dialitiche*”. Tesi triennale in Ingegneria Biomedica 2011
- [4] E. Movilli, C. Camerini, BF Viola, N. Bossini , A. Strada, R. Maiorca “*Blood volume changes during three different profiles of dialysate sodium variation with similar intradialytic sodium balances in chronic hemodialyzed patients.*” Division of Nephrology, School of Medicine, Spedali Civili and University of Brescia, Italy.
- [5] George Lam Sui Sang, Carl Kovithavongs . “*Sodium ramping in hemodialysis: A study of beneficial and adverse effects*” Received 26 August 1996; accepted 7 January 1997.
- [6] A. Levin, M.B. Goldstein. “*The Benefits and Side Effects of Ramped Hypertonic Sodium Dialysis*” 1996
- [7] Matthew J. Oliver , Lloyd J. Edwards and David N. Churchill . “*Impact of Sodium and Ultrafiltration Profiling on Hemodialysis-Related Symptoms*” 2001
- [8] D.U. Silverthorn “*FISIOLOGIA- Un approccio integrato*” TERZA EDIZIONE Casa Editrice Ambrosiana

[9] Robert M.Berne, Matthew N.Levy, Bruce M.Koeppen, Bruce A.Stanton “*FISIOLOGIA*”
Quinta Edizione Casa Editrice Ambrosiana

[10] Filippo Pasquinelli “*Diagnostica e tecniche di laboratorio*” Edizione Rosini Firenze

[11] Albert L.Lehninger “*Biochimica*” Zanichelli

[12] <http://www.chimica.uniba.it/files/elettrochimica%20conducibilit%C3%A0.pdf>

[13] Sergio F. F. Santos and Aldo J. Peixoto “*Sodium Balance in Maintenance Hemodialysis*”

Seminars in Dialysis—Vol 23, No 6 (November–December) 2010 pp. 549–555

[14] <http://b-log-ia20.blogspot.com/2011/10/fisiologia-del-agua-y-los-electrolitos.html>

[15] <http://www.webalice.it/claudio.casalino/emissione.pdf>

[16] F.A.Gotch, M. C. Evans and M.L.Keen “*Measurement of the effective dialyzer Na diffusion gradient in vitro and in vivo*” Trans Am Soc Artif Intern Organs 1985;31:354-8

[17] Minhtri K.Nguyen, Vahram Ornekian, Anthony W.Butch, and Ira Kurtz
“*A new method for determing plasma water content: application in pseudohyponatremia*”
Departments of Medicine and Pathology and Laboratory Medicine, University of California,
Los Angeles, California. Submitted 13 December 2006 accepted in final form 11 February
2007

[18] Michael J.Flanigan. “*Role of sodium in hemodialysis*” 2000

[19] <http://www.fondazioneitalianadelrene.org/>

[20] http://www.sifoweb.it/eventi/pdf/interventi/2006/20061026_caprioli.pdf

Le Tecniche Dialitiche. Dr. Raffaele Caprioli. Divisione Nefrologica –Pisa

- [21] Sandro De Angelis. “*Principi generali dell’Emodialisi-Scelta della tecnica e della membrana*” 2007
- [22] Francesco Fontanazzi. Corso di Organi Artificiali III^ parte “ *Filtri per la terapia di sostituzione renale*” . Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica. II Facoltà di Ingegneria. Università degli Studi di Bologna
- [23] Stefano Condò “*Principi generali dell’Emodialisi- Principi fisico-chimici dell’emodialisi*” 2007
- [24] Luigi Iorio, Paolo Ghezzi, Sandro De Angelis, Giuseppe Nacca, Gennaro Iengo. “*Principi generali dell’Emodialisi-Tecniche ad alta efficienza convettive e diffusivo-convettive*” 2007
- [25] Sandro De Angelis “*Principi generali dell’Emodialisi- Il dialisato*” 2007
- [26] G. Gnudi. “*Modelli matematici a compartimenti*” Corso di BIOINGEGNERIA II Facoltà di Ingegneria. Università degli Studi di Bologna
- [27] Petitclerc, Man, Funck-Brentano. “*Sodium modeling during hemodialysis: a new approach*” Artificial Organs, 1984 vol 8 n.4: pp 418-422.
- [28] G.Munaro “*Studio modellistico della cinetica del sodio in dialisi a conducibilità profilata con preparazione on-line della soluzione di infusione*” Tesi specialistica in Ingegneria Biomedica 2007 Capitoli 1-2 pp 9-37
- [29] Pedrini, Ponti, Faranna, Cozzi; Locatelli. “*Sodium modeling in Hemodiafiltration*”. Kidney International, 991 vol. 40 :pp.525-532
- [30] M.Ursino, L.Coli, G.La Manna, M. Grillini Cicilioni, V.Dalmastri, A.Giudicissi, P. Masotti, G. Avanzolini, S.Sieponi, V.Bonomini. “*A simple mathematical model of intradialytic sodium kinetics: “in vivo” validation during hemodialysis with constant or variable sodium*”.

The International Journal of Artificial Organs /vol.19/no. 7, 1996/pp.393-403 Artificial
Kidney and Dialysis

[31] M.Gilanyi, C. Ikrenyi, J.Fekete, K.Ikrenyi and G.B.Kovach “*Ion concentrations in
subcutaneous interstitial fluid:measured versus expected values*” 1988