

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL' ELABORATO

**Utilizzo e controllo del sodio in emodialisi: verso la
dialisi isonatrice**

Elaborato in

Laboratorio di Bioingegneria L-A

Relatore

Prof. Stefano Severi

Presentata da

Claudia Valdinocci

Correlatori

Ing. Claudia Perazzini

Ing. Alessandro Surace

Ing. Paolo Rovatti

Sessione II°

Anno Accademico 2012/2013

“ Un grande ideale dà sempre la forza di dominare il proprio corpo, di soffrire la fatica, la fame, il freddo. Che importano le notti bianche, il lavoro opprimente, gli affanni o la povertà! L'essenziale è avere in fondo al proprio cuore una grande forza che rianima e spinge avanti, che rinsalda i nervi, che fa pulsare a forti battiti il sangue stanco, che infonde negli occhi il fuoco ardente e conquistatore.

Allora più nulla dà sofferenza, il dolore stesso diviene gioia perché esso è un mezzo di più per elevare il suo dono, per purificare il suo sacrificio.”

(Léon Joseph Marie Degrelle, Militia)

Indice

Introduzione..... 8

CAPITOLO 1.....12

1.1 Le funzioni del rene e l'insufficienza renale.....12
1.2 La terapia dialitica.....15
1.2.1 I principi fisici dell'emodialisi.....18
1.2.2 Le membrane di dialisi.....23
1.2.3 Il bagno dialisi.....26
1.2.4 Le tecniche dialitiche.....30
1.3 Le complicazioni della terapia dialitica.....38
1.4 L'evoluzione delle tecniche dialitiche.....41

CAPITOLO 2.....50

2.1 Il ruolo del sodio.....50
2.1.1. Il ruolo fisiologico del sodio a livello cellulare.....50
2.1.2. I compartimenti corporei.....52

2.1.3. Le variazioni di pressione arteriosa in funzione della concentrazione di sodio plasmatica.....	54
2.1.4. Sodio ed ultrafiltrazione a livello glomerulare.....	60
2.2. Il flusso di sodio attraverso la membrana di dialisi.....	62
2.3 Il set point di sodio.....	65
2.4. Cronologia ed analisi dei differenti profili di sodio adottati in dialisi.....	68
2.4.1 Il contenuto di sodio nel dialisato.....	68
2.4.2 Dal dialisato iponatrivo a quello ipernatrivo: valutazione degli effetti ottenuti.....	70
2.4.3 Utilizzo di profili della concentrazione di sodio nel dialisato (Sodium profiling).....	78
2.5 Le tecniche di misura della concentrazione di sodio nel plasma e nel dialisato.....	83
2.6 Modellistica del sodio e della conducibilità in emodialisi.....	87
2.6.1 Introduzione dei modelli cinetici del sodio.....	87
2.6.2. Modelli della conducibilità in emodialisi.....	90
2.6.3 Modelli del sodio e della conducibilità in HDF: Paired Filtration Dialysis (PFD).....	94

CAPITOLO 3.....95

3.1 I principi della terapia isonatrice.....95

3.2. Dispositivi clinici con tecnologia biofeedback adatti ad effettuare una terapia isonatrice.....100

3.2.1. Il dispositivo HFR Aequilibrium di Bellco (BELLCO s.r.l.).....100

3.2.2. Diascan-Diacontrol (GAMBRO): sistema di biofeedback sulla conducibilità plasmatica106

3.2.3 Un modello di medical device per la misurazione della concentrazione di soluto di Fresenius (Medical Care).....108

CAPITOLO 4.....110

4.1. Applicazioni del concetto di dialisi isonatrice nella pratica clinica.....110

4.1.1. Individualizzazione della prescrizione della concentrazione di sodio nel dialisato (Volumetric Dialysis machine BAXTER).....110

4.1.2. Applicazione clinica dei sistemi Diascan e Diacontrol (GAMBRO).....115

4.1.3. Applicazione clinica del sistema HFR-Aequilibrium
(BELLCO).....119

Conclusioni.....124

Indice delle immagini.....126

Bibliografia.....132

Ringraziamenti.....141

Introduzione

Lo scenario della dialisi di oggi si presenta con un progressivo invecchiamento della popolazione dialitica sia in termini di età media dei pazienti in trattamento sostitutivo renale, sia in termini di età media dei nuovi pazienti che entrano in dialisi. La stabilità cardiovascolare è il problema che presenta la maggiore incidenza in sala dialisi.

Nello stesso tempo la popolazione dei pazienti in dialisi è notevolmente cambiata: si è innalzata l'età media, sono aumentate le patologie collaterali come il diabete, le cardiopatie, le vasculopatie. Inoltre si sono modificate le esigenze. La terapia dialitica non è più vista solo come un mezzo di sopravvivenza ma piuttosto come un bio-supporto in grado di assicurare al paziente una soddisfacente qualità di vita ed un buon grado di riabilitazione.

Ciò che verrà analizzato nel presente elaborato è il progressivo evolversi delle terapie dialitiche, concentrandosi sul ruolo svolto dallo ione sodio nella terapia. La continua evoluzione dei trattamenti ha posto in essere i paragoni fra i risultati ottenuti in diversi studi clinici, operazione tuttavia non semplice per le molteplici variabili di ordine fisiologico, strutturale, tecnologico che entrano in gioco e che, tuttora, non ha condotto a conclusioni perfettamente chiare e definitive.

La gestione del bilancio sodico gioca un ruolo fondamentale nel garantire l'adeguatezza della terapia dialitica ed è argomento attuale di dibattito e ricerca, volti a sviluppare soluzioni in grado di monitorare e personalizzare il trattamento per un corretto mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico.

All'interno dell'organismo, il sodio è il principale responsabile dell'osmolarità del plasma, determina il volume cellulare e conseguentemente la tonicità intracellulare.

Nelle persone sane la concentrazione plasmatica di sodio è mantenuta sostanzialmente costante entro stretti limiti ad un valore specifico individuale

(“sodium set-point”) grazie all’azione di regolazione elettrolitica e rimozione di fluidi svolta dai reni.

Secondo l’ipotesi del set-point di sodio [21][43] anche i pazienti in dialisi affetti da insufficienza renale cronica, mantengono la concentrazione di sodio approssimativamente costante. Data l’impossibilità in tali pazienti di avere eliminazione di fluidi e soluti, ogni quantità di sodio assunta comporta l’ingestione di acqua, dovuta all’aumento del senso di sete, allo scopo di ripristinare la concentrazione relativa al set-point. Ciò è causa frequente dell’aumento del guadagno di peso intradialitico, quindi di sovraccarico idrico, spesso responsabile dell’instaurarsi di una condizione di ipertensione cronica.

In un trattamento di dialisi standard la maggior parte della rimozione del sodio avviene per via convettiva tramite l’ultrafiltrazione, poiché il fluido il cui contenuto elettrolitico corrisponde all’acqua plasmatica, viene rimosso dal paziente [21][44].

Nel caso ideale tale quantità corrisponde alla quantità di sodio che il paziente ha assunto nell’intervallo interdialitico e viene rimossa grazie all’ultrafiltrazione. Il meccanismo di diffusione dei soluti attraverso il dializzatore è invece il maggior responsabile dei cambiamenti di concentrazione degli elettroliti. Se la concentrazione di sodio nel dialisato è superiore a quella nel paziente (dialisato ipernatrico) si instaura un gradiente di concentrazione che fa sì che il sodio sia fornito al paziente per diffusione. Questo fenomeno si presenta spesso nella pratica clinica, sia involontariamente poiché il sodio non viene individualmente adattato al paziente, sia intenzionalmente per migliorare la stabilità emodinamica durante la seduta dialitica. Un dialisato ipernatrico è infatti usato spesso per evitare l’eccessiva rimozione di sodio dovuta all’ultrafiltrazione in modo da prevenire l’instabilità cardiovascolare, ma al contempo è responsabile di un bilancio positivo di sodio con conseguente rischio di sovraccarico idrico e ipertensione [45].

Diversamente, un dialisato iponatrico, in cui il gradiente diffusivo porta alla rimozione di sodio dal paziente, può teoricamente essere utilizzato se il paziente deve perdere sodio per diffusione. Questo però comporta la diminuzione dell’osmolarità plasmatica con serie conseguenze quali l’iperidratazione cellulare

causata dallo shift di fluidi dal comparto extracellulare a quello intracellulare il quale contribuisce al verificarsi della sindrome da disequilibrio e l'ipotensione intradialitica, causata dall'insufficiente refilling del comparto intravascolare [45].

Per una corretta gestione del bilancio sodico il trattamento dialitico dovrebbe consentire di rimuovere l'esatta quantità di sodio accumulato nell'intervallo interdialitico, in modo da ottenere un bilancio sodico nullo.

Al fine di evitare le conseguenze associate all'utilizzo di dialisati ipernatrici o iponatrici, si è imposta dunque la necessità di realizzare un trattamento isonatrivo, ovvero una dialisi in cui il sodio non viene fornito o rimosso per diffusione attraverso il dializzatore e che ottimizzi il bilancio sodico.

L'evoluzione delle tecniche dialitiche ha anche portato all'utilizzo di bagni dialisi con concentrazioni di sodio non costanti ma profilate finalizzati ad una miglior gestione dell'instabilità cardiovascolare. In aggiunta è stato introdotto l'utilizzo di modelli matematici della cinetica dei soluti e della conducibilità del sodio integrati in sistemi di biofeedback allo scopo di ottenere un trattamento isonatrivo e quindi personalizzato.

La finalità del presente elaborato è dunque quella di delineare i principi e le caratteristiche su cui si basa la dialisi isonatriva, mettendo in luce l'evoluzione delle tecnologie finalizzate alla realizzazione di tale terapia.

L'argomentazione è strutturata in due capitoli iniziali in cui viene fatta una panoramica generale riguardante i principi fondamentali della dialisi e si descrive il ruolo del sodio da un punto di vista biologico e clinico. Si descrive infatti il concetto di set-point di sodio e si analizzano i diversi profili di sodio utilizzati nel bagno dialisi con riferimento a studi condotti su pazienti.

Nel terzo capitolo si approfondisce il concetto di dialisi isonatriva: si riportano in particolare le definizioni di dialisato isonatrivo proposte da diversi autori e presenti in letteratura.

Si descrivono inoltre nei vari componenti i sistemi più complessi e basati su biofeedback integrati nel monitor per emodialisi che consentono la realizzazione del trattamento isonatrivo.

Infine nel capitolo 4 si riportano gli studi clinici realizzati in applicazione della modalità di dialisi isonatrice.

CAPITOLO 1.

1.1 LE FUNZIONI DEL RENE E L'INSUFFICIENZA RENALE

I reni adempiono in modo determinante al mantenimento della costanza dei caratteri chimico-fisici del cosiddetto mezzo interno (plasma e liquido interstiziale).

I reni, infatti, provvedono a :

- a. eliminare i prodotti finali del catabolismo azotato (urea, acido urico, creatinina, solfati, ecc.);
- b. regolare il volume del liquido extracellulare e perciò del contenuto idrico dell'organismo;
- c. regolare la pressione osmotica del liquido extracellulare, tramite il riassorbimento del Na^+ e dell'acqua;
- d. regolare il pH ematico entro limiti ristretti, tramite il riassorbimento e la produzione dell' HCO_3^- ;
- e. regolare la concentrazione ematica d'importanti metaboliti e ioni, mantenendola in ambiti normali;
- f. detossificare l'organismo da composti tossici, per poi eliminarli.

Tutte queste funzioni vengono espletate tramite la produzione di *urina*, che viene formata dal rene con tre meccanismi: *l'ultrafiltrazione glomerulare*, il *riassorbimento tubulare*, con passaggio selettivo di sostanze utili (come acqua ed elettroliti) dall'ultrafiltrato al sangue e la *secrezione tubulare*, con passaggio di sostanze dal sangue nell'ultrafiltrato.

I reni hanno anche importanti funzioni endocrine, secernendo diversi ormoni ad azione sistemica, quali:

- a. *renina*, per la regolazione della pressione arteriosa sistemica;
- b. *eritropoietina*, principale regolatore dell'eritropoiesi;
- c. *calcitriolo*, forma attiva della vitamina D_3 , importantissimo ormone regolatore del metabolismo del calcio.

L'insufficienza renale è una patologia che può assumere due forme: acuta, in genere causata da un deterioramento improvviso della funzionalità renale, è caratterizzata da oliguria (ridotta produzione di urina) e se ne possono ricercare le cause in processi infettivi di notevole gravità, terapie farmacologiche invasive e interventi chirurgici; la forma cronica è caratterizzata dal lento e progressivo decadimento della funzione renale che porta alla perdita permanente della funzionalità renale. Nefropatia diabetica, nefropatia policistica, ipertensione arteriosa (nei casi patologici si considerano elevati anche valori che partono da $130/80 \text{ mmHg}$), glomerulo nefriti rientrano fra le cause più comuni: tale patologia comporta uremia, ossia una condizione tossica in cui si ha accumulo nel sangue dei prodotti del metabolismo delle proteine e dell'urea, e squilibrio elettrolitico. La diagnosi, valida per entrambe le forme, si basa principalmente su esami di laboratorio delle urine (in quanto sono proprio le proprietà chimico-fisiche di queste ultime ad essere per prime soggette a variazioni) dalle quali, in caso di patologia presente, si riscontrano:

- tracce ematiche, rilevate per la presenza di emoglobina mediante esame chimico, e microscopico (microematuria);
- albumina (albuminuria) isolata, o associata ad altre proteine del sangue (proteinuria);
- discreta o intensa presenza leucocitaria, indicativa di uno stato di infiammazione del rene o delle vie urinarie, frequentemente riconducibile a fenomeni di origine infettiva;
- elementi corpuscolati (ad esempio cilindri), simili a proteine, detriti cellulari, precipitati nel lume dei tubuli e poi mobilizzati dal flusso delle urine.

Un ulteriore supporto alla diagnosi deriva dall'esame del sangue per rilevare:

- la creatinina, prodotto di scarto derivato dalla scomposizione muscolare, che permette di calcolare il tasso di filtrazione glomerulare, o GFR, un indicatore della funzionalità renale. Valori eccessivamente ridotti del fattore

GFR possono indicare che i reni non sono in grado di rimuovere sufficiente materiale di scarto e liquidi in eccesso dal sangue;

- il potassio, presente principalmente nel fluido intracellulare e costituente il 5% circa del contenuto dei minerali presenti nell'organismo umano, in quanto il livello della funzionalità renale è inversamente proporzionale alla quantità di potassio accumulato nel sangue, raggiungendo quindi valori eccessivi che potrebbero esporre il soggetto a rischio cardiovascolare (la natura del potassio di regolatore dell'attività neuromuscolare comporta un eccessivo rilassamento delle membrane cardiache con conseguente aumento di probabilità di incorrere in arresto cardiaco). I medicinali per la cura dell'ipertensione e per il controllo della funzionalità renale contribuiscono a ridurre i livelli elevati di potassio nel sangue.

Gli esami diagnostici strumentali consistono generalmente in biopsie, urografie e scintigrafie renali.

Come sopra detto, fra le più comuni cause di insufficienza renale, ed è parimenti un fattore predisponente a molti altri tipi di nefropatia, si ricorda l'ipertensione arteriosa: tale condizione determina una elevata pressione del sangue in grado di ledere anche i glomeruli contenuti nel corpuscolo renale rendendo, nel tempo, i reni incapaci di rimuovere dal sangue le scorie solide e liquide in eccesso. Conseguentemente, i liquidi che si accumulano per la non esplicata funzione di filtrazione, possono contribuire ad aumentare la pressione arteriosa occupando volume lungo le pareti dei vasi sanguigni.

In pazienti affetti da nefropatia in genere o, più in particolare da insufficienza renale, l'ipertensione accresce la probabilità di un aggravarsi della condizione renale già instauratasi determinando complicazioni cardiache. Seguire la terapia e tenere sotto controllo la pressione arteriosa può evitare che la nefropatia si aggravi e può prevenire in modo rilevante il rischio di malattie cardiache.

1.2 LA TERAPIA DIALITICA.

Quell'insieme di patologie che portano alla compromissione, parziale o totale, del complesso sistema renale come l'insufficienza renale acuta o cronica, ha richiesto, e portato a sviluppare nel tempo, l'impiego di terapie mediche specifiche per ripristinare le funzionalità compromesse ed eventualmente sostituirle integralmente, quali appunto l'emodialisi: essa rappresenta, infatti, una delle due principali tecniche di dialisi, insieme alla dialisi peritoneale.

Gli obiettivi primari dell'emodialisi nel lungo periodo sono: mantenere la stabilità dello stato nutrizionale, ridurre la morbilità e mortalità dei pazienti uremici. Tali obiettivi sono resi possibili dagli effetti dell'emodialisi sull'organismo, essenzialmente costituiti da:

- trattamento dei sintomi uremici;
- correzione dell'acidosi metabolica;
- correzione degli squilibri elettrolitici;
- ricostituzione del bilancio dei soluti ematici;
- ricostituzione del bilancio idrico.

Tuttavia, le problematiche determinate dall'emodialisi sono costituite sia dalla risposta infiammatoria del paziente alla biocompatibilità della membrana del dializzatore e delle linee ematiche utilizzate, sia dalle sequele indotte dal trattamento cronico.

La terapia è resa naturalmente possibile dall'utilizzo della macchina di dialisi composta nel seguente modo: il dializzatore o filtro, il circuito del dialisato e il circuito sangue, il monitor di dialisi. La macchina per dialisi convoglia il sangue verso il filtro e lo restituisce al paziente, prepara la soluzione di dialisi e regola lo scambio di liquidi tra sangue e dialisato e verifica correttezza e sicurezza delle operazioni misurando precise grandezze del sangue e del dialisato (Figg. 1 e 2).

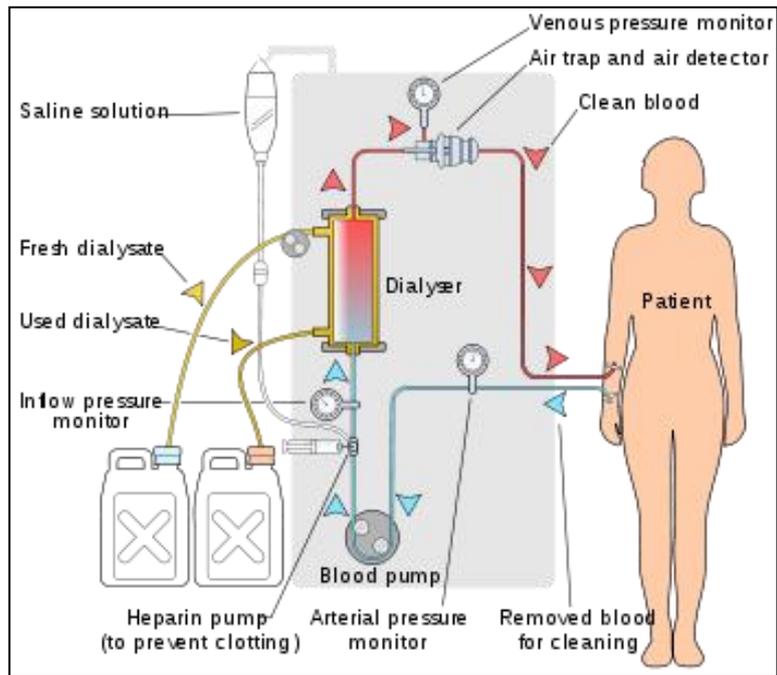


Figura 1: schema di funzionamento dell'emodialisi.



Figura 2: Monitor per dialisi Artis™ (Gambro)

Nello specifico dei singoli trattamenti, in base alla tipologia di meccanismo di trasporto adottato, si distinguono l'emodialisi (HD), che prevede solo trasporto

diffusivo, l'emofiltrazione (HF) in cui è presente solo il trasporto per convezione e l'emodiafiltrazione (HDF), che li prevede entrambi nello stesso processo.

1.2.1 I PRINCIPI DELL'EMODIALISI

Con il termine “ultrafiltrazione” si indica il processo di separazione dei soluti dall'acqua plasmatica mediante il filtraggio del sangue attraverso la membrana semipermeabile che lo separa dal dialisato [1]. E' possibile così eliminare tossine e liquidi in eccesso che si accumulano nel paziente durante il periodo di interdialisi. Quando due differenti soluzioni sono separate da una membrana semipermeabile (come appunto nel caso del sangue e del bagno di dialisi) le forze fisiche che si instaurano garantendo il fenomeno dell'ultrafiltrazione sono il gradiente di pressione osmotica e di pressione idrostatica, la cui somma algebrica determina il gradiente pressorio transmembrana.

La pressione idrostatica è specifica per ogni comparto ed è pari alla media aritmetica della pressione di ingresso e di uscita del comparto stesso; essa incide maggiormente rispetto alla pressione osmotica sul bilancio del gradiente pressorio transmembrana, potendo raggiungere anche valori di 250 mmHg, e ciò è contemplato anche dalla equazione matematica che mette in relazione la portata dell'ultrafiltrato alla pressione idrostatica:

$$Q_f = L_p \cdot TMP \cdot A \quad (1)$$

in cui:

$$Q_f = \text{portata dell'ultrafiltrato} \left[\frac{ml}{min} \right],$$

L_p = costante di permeabilità idraulica, membrana specifica,

TMP = pressione idrostatica transmembrana [mmHg],

NA = area di superficie della membrana [cm²].

E' importante precisare che il valore di TMP rappresenta, a sua volta, la differenza fra il valore della pressione idrostatica media del comparto ematico e quello della pressione idrostatica media del comparto contenente il dialisato. Inoltre, il prodotto

fra la costante di permeabilità idraulica e la superficie della membrana viene più frequentemente espresso dal produttore del macchinario come un unico prodotto, identificato con il coefficiente KUF; quest'ultimo risulterà, quindi, specifico per ogni dializzatore e sarà identificativo della capacità totale di ultrafiltrazione.

La pressione osmotica, invece, è legata alla concentrazione molare di tutti i componenti chimici posti in soluzione. Tuttavia non tutti i soluti esercitano ugualmente la pressione osmotica, in quanto macromolecole quali le proteine esercitano a pieno la loro forza osmotica (in tal caso, più specificatamente pressione oncotica) per quanto limitati (potendo raggiungere circa 25 mmHg) diversamente da quanto accade, ad esempio, per le particelle di sodio che al contrario diffondono facilmente attraverso la membrana semipermeabile, sebbene determinino valori elevati di pressione osmotica, e quindi producono un flusso di acqua minore di quello che si sarebbe previsto a priori. Ciò comporta la difficoltà di potere quantificare con precisione ad un dato istante di tempo il livello di natremia nel paziente.

In regime di HDF, i due processi fisici associati che accompagnano l'ultrafiltrazione sono il trasporto per convezione e per diffusione.

Trasporto convettivo: le particelle di soluto, non superiori ad un determinato peso molecolare, attraversano la membrana, trasportate per attrito dal solvente (acqua) (Figura 3).

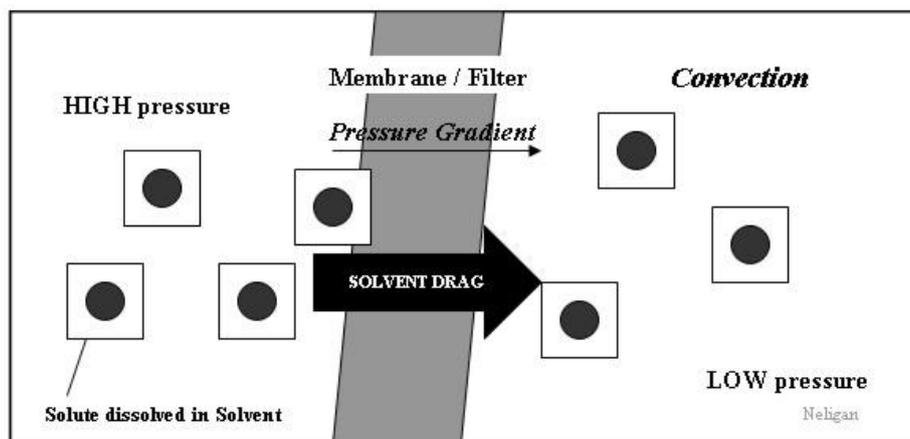


Figura 3. Rappresentazione del trasporto convettivo in emodialisi

E' possibile quantificare il flusso del soluto tramite la formula:

$$N = Q_f \cdot S \cdot C_w \quad (2)$$

dalla quale si evince la diretta proporzionalità tra la portata dell'ultrafiltrato e la concentrazione della soluzione. Nello specifico si ha:

$$N = \text{flusso del soluto attraverso la membrana} \left[\frac{\text{moli}}{\text{min}} \right],$$

$$Q_f = \text{portata dell'ultrafiltrato} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right],$$

$$S = \text{coefficiente di Sieving}, \quad C_w = \text{concentrazione di soluto} \left[\frac{\text{moli}}{\text{ml}} \right].$$

Il coefficiente di Sieving è definito dal rapporto fra la concentrazione di soluto nell'ultrafiltrato (C_f) e quella nella soluzione primitiva (C_w). Dal punto di vista fisico esso esprime la resistenza che la membrana semipermeabile oppone al passaggio dei soluti. In conclusione, nel trasporto convettivo, i fattori che influenzano il passaggio dei soluti sono:

- il coefficiente di Sieving;
- la concentrazione molare di soluto;
- la portata dell'ultrafiltrato.

Trasporto diffusivo: è il fenomeno fisico per cui le particelle disciolte in soluzione si muovono, secondo un andamento casuale determinato dalla loro energia cinetica, dall'area a concentrazione più alta verso quella a minore concentrazione, ovvero seguono la direzione del gradiente di concentrazione (Figura 4): per tale motivo le tossine uremiche, ad esempio, attraversano la membrana che separa il sangue del paziente (in cui sono presenti in elevata concentrazione) in direzione del dialisato, in cui, invece, esse sono assenti.

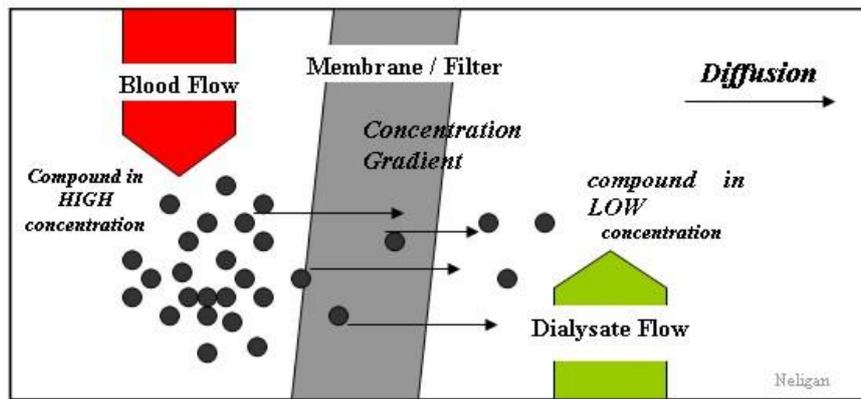


Figura 4. Il trasporto diffusivo in emodialisi.

Possiamo esprimere il flusso diffusivo del soluto sulla base della legge di Fick:

$$J = -D \cdot A \cdot \left(\frac{dc}{dx}\right) \quad (3)$$

dove:

$$J = \text{flusso diffusivo} \left[\frac{mg}{min}\right],$$

$$A = \text{superficie del fronte di diffusione} [cm^2],$$

$$D = \text{coefficiente di diffusione} \left[\frac{cm^2}{sec}\right],$$

$$\frac{dc}{dx} = \text{gradiente di concentrazione} \left[\frac{mg}{ml}/cm\right]$$

Dalla (3) si evince che il flusso diffusivo dipende secondo una proporzionalità diretta dalla differenza di concentrazione della soluzione fra i due estremi della distanza infinitesima dx (assimilabile in modo intuitivo con lo spessore della

membrana), dalla superficie della barriera attraverso la quale avviene il fenomeno fisico e dal coefficiente di diffusione.

La dipendenza da quest'ultimo denota come la natura del soluto stesso sia in grado di influenzare il flusso diffusivo: il coefficiente D è caratteristico del binomio soluto-solvente preso in esame ad una specifica temperatura ed è inversamente proporzionale al peso molecolare del soluto. Inoltre, la presenza del segno negativo nell'equazione (3) è dovuta al fatto che la concentrazione di soluto decresce seguendo la direzione del flusso, matematicamente si traduce in $\frac{dc}{dx} < 0$.

1.2.2 LE MEMBRANE DI DIALISI

Esistono alcune caratteristiche ideali in riferimento alle membrane semipermeabili, che nella realtà non possono essere perfettamente riprodotte. Una prima caratteristica, necessaria, data la produzione industriale, è che tutti i lotti di produzione siano assolutamente uguali tra di loro e mostrino, quindi, proprietà e caratteristiche costanti. Inoltre, la membrana ideale dovrebbe avere una elevata efficacia depurativa nonché selettiva: la priorità è di presentare una selettività biologica, tale da permettere l'eliminazione delle tossine uremiche e trattenere sostanze utili all'organismo; nessuna membrana di dialisi risponde perfettamente a tali caratteristiche.

In secondo luogo, deve essere prodotta in materiale biocompatibile, che mostri ovvero la capacità di essere metabolizzato dall'organismo senza produrre alcun effetto dannoso sulle funzioni vitali; l'ultrafiltrazione deve essere graduale, in modo da poter ben modulare l'equilibrio elettrolitico, secondo la necessità del paziente; infine, deve presentare una buona resistenza in modo da evitare episodi di rottura.

Per le membrane semipermeabili si definisce il flusso di acqua rimossa tramite la formula:

$$J_{UF} = \frac{Q_{UF}}{A} \quad (4)$$

Le membrane utilizzate per la dialisi possono essere naturali od artificiali. La membrana naturale più utilizzata è quella peritoneale, ma esclusivamente in ambito di dialisi peritoneale. In terapia emodialitica, le membrane artificiali possono essere cellulosiche (derivate dalla cellulosa) o da polimeri artificiali. In ogni caso tutte le membrane attualmente utilizzate sono costituite da polimeri.

1. Membrane a base di cellulosa rigenerata

La cellulosa é un polimero naturale del cellulobiosio, costituente del legno e molto diffuso in natura. Poiché il polimero naturale é insolubile, per la preparazione delle membrane si adoperano dei derivati acetilati, utilizzando complessi amminici con il rame (metodo cuprammonium). La membrana tipica di questo gruppo é il *cuprophane*, a base di cellulosa solubilizzata e riprecipitata. E' la membrana che ha permesso la diffusione del trattamento dialitico, quasi esclusivamente applicate in emodialisi e con la quale vengono trattati oltre il 60% dei pazienti che seguono la suddetta terapia. Il *cuprophane* viene utilizzato per dializzatori a rotolo, a piastra e capillare. Lo spessore di membrana varia da 11 a 18 micron. Tale membrana e' altamente idrofila e presenta un grado di ultrafiltrazione relativamente ridotto (inferiore a $8 \text{ ml/cm}^2/\text{h/mmHg}$). L'efficienza dialitica é buona per sostanze a basso peso molecolare (diffondono più facilmente), ma molto scarso per le medie molecole. Il *cuprophane* non ha ottime proprietà di biocompatibilità, limitazione che rientra fra i diversi svantaggi della terapia emodialitica, ma generalmente non presenta rischi di retrodiffusione.

2. Membrane derivate dalla cellulosa

Alcune membrane di dialisi vengono ottenute esterificando la cellulosa. La più comune è l'acetato di cellulosa. Altra membrana di tale gruppo é l'*emophane*, in cui gruppi OH- sono sostituiti dal radicale dietilanoetilico, e che viene utilizzata solo per le dialisi. Tali membrane sono utilizzate per la costruzione di dializzatori a piastre o capillari, e presentano caratteristiche molto simili al *cuprophane*. Generalmente però lo spessore della membrana è più elevato ed esiste una maggiore permeabilità, anche se la rimozione delle medie molecole é molto ridotta. L'ultrafiltrazione si assesta su valori di circa $5-10 \text{ ml/cm}^2/\text{h/mmHg}$). Non presentano rischi di retrodiffusione e presentano una migliore biocompatibilità.

Tipologie di membrane semipermeabili.

1. Membrane sintetiche idrofobiche

Le membrane sintetiche sono costituite da polimeri non esistenti in natura. Presentano oltre alla membrana una struttura reticolare di sostegno, spugnosa, per cui anche se il loro spessore é elevato, l'ultrafiltrazione non ne risente eccessivamente. Infatti lo spessore é 3-5 volte superiore a quello delle membrane cellulosiche, ma la parte filtrante vera e propria ha uno spessore molto ridotto. Membrane tipiche di questa classe sono il polisulfone, il polimetilmetacrilato (PMMA) ed il poliacrilonitrile (sulfonato o non sulfonato). Tali membrane presentano una buona depurazione per le medie molecole e possono arrivare ad una permeabilita' di 40.000 di peso molecolare, molto vicina alla dimensione della proteina. L'ultrafiltrazione é molto elevata (varia da 20 a 80 $ml/cm^2/h/mmHg$), rendendo tali membrane efficaci per le tecniche dialitiche che utilizzano l'infusione (emofiltrazione, biofiltrazione ...), ma aumenta di molto la retrodiffusione della soluzione di dialisi. Inoltre, la loro idrofobicitá rende necessario l'uso di umidificanti che vengono parzialmente rilasciati successivamente. Presentano una buona biocompatibilitá.

2. Membrane sintetiche idrofiliche

Queste membrane presentano caratteristiche generali molto simili a quelle composte da cellulosa, anche se é stata rilevata una migliore biocompatibilitá. Le membrane tipiche di questa categoria sono il policarbonato (*gambrane*) e l'etilvinil-alcool (*eval*). Presentano una ultrafiltrazione media (circa 10 $ml/cm^2/h/mmHg$) con buona rimozione delle piccole molecole, ma scarsa delle medie molecole. Con tali membrane il rischio della retrodiffusione é molto ridotto.

1.2.3 IL BAGNO DIALISI

Il bagno dialisi è una soluzione preparata a partire da acqua deionizzata in modo tale da risultare il più simile possibile all'acqua plasmatica fisiologica, ed è pertanto costituito da elettroliti, introdotti in concentrazioni funzionali al ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico.

[<i>mmol/l</i>]	Acetato-dialisi	Bicarbonato-dialisi
<i>Na</i> ⁺	132-145	137-144
<i>K</i> ⁺	0-3.0	0-3.0
<i>Ca</i> ²⁺	1.5-2.0	1.25-2.0
<i>Mg</i> ²⁺	0.75	0.25-0.75
<i>Cl</i> ⁻	99-110	98-112
Bicarbonato	-	27-35
Acetato	31-45	2.5-10
Glucosio	0-5.5	0-5.5

Nella Tabella (Tab. 1) soprastante vengono indicati i valori di riferimento relativi alle concentrazioni dei singoli ioni presenti nella soluzione del bagno dialisi prima dell'inizio della terapia ed al termine della stessa. [11]

E' evidente che lo ione sodio è quello con la maggiore concentrazione perché maggiormente presente nel liquido extracellulare, ed è su di esso che, nel corso dell'evolversi delle tecniche di medicina, si sono applicate le principali modifiche

ed è aperto il dibattito sulla concentrazione ideale di sodio nel dialisato (questo aspetto sarà approfondito nel Capitolo 2).

Per quanto riguarda il potassio, la sua rimozione a livello ematico si ottiene scegliendone un basso dosaggio da diluire nel dialisato (nell'ordine di 2 – 3 *mEq/L*), affinché si generi un gradiente di concentrazione favorevole alla diffusione del potassio dal sangue al liquido di dialisi. Tuttavia, tale rimozione presenta una notevole variabilità da paziente a paziente legata alla diversa distribuzione dello ione potassio (prevalentemente intracellulare) rispetto allo ione sodio (prevalentemente extracellulare).

Il trasferimento del potassio, infatti, dal LIC al LEC e quindi dal liquido extracellulare al dialisato, è condizionato da:

- equilibrio acido-base;
- concentrazione di glucosio;
- concentrazione di insulina (essa infatti favorisce l'incorporazione del potassio da parte delle cellule ne può condizionare la rimozione del potassio durante il trattamento dialitico);
- attività delle catecolamine;
- osmolalità plasmatica.

Il movimento del potassio dallo spazio intracellulare all'extracellulare dipende altresì dai disequilibri indotti dal trattamento dialitico: una alcalosi extracellulare favorisce il passaggio del potassio all'interno della cellula, al contrario una acidosi ne favorisce il passaggio inverso. Pertanto, nel corso della dialisi la correzione dell'equilibrio acido-base del paziente, prodotta dall'aggiunta di sostanze basiche nel dialisato, comporta una riduzione progressiva della rimozione del potassio.

La presenza del calcio nel dialisato si assesta su un massimo di 1.5 *mmol/l* , poiché un eccesso di tale ione porterebbe ad una inevitabile ipercalcemia che si ripercuoterebbe sul metabolismo minerale, inoltre la variazione della concentrazione del calcio nel dialisato può influenzare la stabilità emodinamica del paziente nel corso della dialisi.

Studi scientifici dimostrano [26], infatti, una minore incidenza di episodi ipotensivi con concentrazioni maggiori di 3.0 mmol/l di calcio nella soluzione dializzante rispetto ai pazienti trattati con concentrazioni di $2,5 \text{ mmol/l}$. Tali considerazioni diventano di più rilevante importanza per quella categoria di pazienti che integrano la propria alimentazione con calcio come chelante dei fosfati.

Si aggiunge che, essendo anche il magnesio utilizzando come chelante del fosforo, anch'esso deve essere monitorato e mantenuto nel range di valori sopra elencati, evitandone una eccessiva concentrazione.

Il dialisato contiene anche un tampone che può essere acetato o bicarbonato: l'utilizzo del primo si è oggi nettamente ridotto, poiché è stato osservato che un eccessivo accumulo di acetati durante la terapia provocava malesseri e danni cardiocircolatori al paziente. Il bicarbonato, al contrario, è da considerarsi un tampone più vicino all'equilibrio fisiologico: a tal proposito risulta utile introdurre la considerazione sul movimento bidirezionale che avviene a livello del dializzatore, ovvero il flusso di tamponi e soluti dal dialisato al sangue, in virtù del quale si ha il passaggio di bicarbonato dal liquido di dialisi al compartimento ematico, e di conseguenza si ha l'innalzamento del valore del pH plasmatico. L'utilizzazione del bicarbonato comporta, inoltre, difficoltà tecniche dovute al fatto che lo ione bicarbonato è instabile e tende a dissociarsi in ambiente acquoso in anione carbonato; inoltre, il calcio e il magnesio possono interagire con il bicarbonato dando luogo alla formazione di complessi insolubili che sono la principale causa delle incrostazioni all'interno del circuito idraulico dell'apparecchiatura. Una soluzione è l'utilizzo di due contenitori: uno per soluzione acida e uno per soluzione di bicarbonato.

Altre difficoltà dovute alla scelta del tampone bicarbonato sono:

- il bicarbonato puro non può essere concentrato oltre all' $8,4\%$ (limite di solubilità):
ma tale valore si abbassa notevolmente in presenza di elevate concentrazioni di altri sali di sodio;
- l'accumulo eccessivo di CO_2 porterebbe la pressione parziale a 900 mmHg , un valore che non solo risulta praticamente irraggiungibile in sede di

produzione, ma trasformerebbe anche i recipienti in contenitori per elevate pressioni, incompatibili con taniche di plastica. Per queste ragioni il concentrato viene diviso in soluzione acida e soluzione basica.

Fra le soluzioni possibili, si sceglie generalmente di aggiungere al contenitore della soluzione acida una quantità di acido acetico che, reagendo al momento della preparazione, assesta il pH al valore prestabilito.

L'aggiunta di stabilizzanti sodio-acetato non apporta sostanziali modifiche, tuttavia ha l'effetto di arrestare la mobilità del Ca^{2+} impedendo la formazione di $CaCO_3$, e ne riduce altresì la disponibilità verso il paziente, comportandosi da chelante del calcio. Essendo il prodotto della trasformazione del bicarbonato un gas (anidride carbonica), quindi volatile, è necessario che i contenitori del dializzato siano chiusi ermeticamente, costruiti con un materiale impermeabile ai gas e che i contenitori aperti non vengano utilizzati per un periodo superiore alle 12 ore. Per ciò che concerne le unità di misura impiegate in dialisi (espresse nella quasi totalità dei casi nei loro sottomultipli), esse sono essenzialmente di tipo fisico e di tipo chimico. Le unità fisiche sono riassumibili in:

- “per cento” in peso, che esprime i grammi di soluto per 100 grammi di soluzione;
- “per cento” in volume, che esprime i grammi di soluto per 100 millilitri di soluzione;

Le unità chimiche sono:

- la molarità, che esprime il numero di moli contenute in un litro di soluzione [mol/l];
- la normalità, che esprime il numero di equivalenti per litro di soluzione [$equiv/l$];
- la molalità, il numero di moli disciolte in un chilogrammo di solvente [mol/kg].

1.2.4 LE TECNICHE DIALITICHE.

Come precedentemente esposto, lo scopo fondamentale della dialisi è quello di eliminare le tossine uremiche e i liquidi in eccesso, ma anche quello di ripristinare l'equilibrio elettrolitico e correggere, attraverso l'espulsione degli ioni idrogeno, l'acidosi metabolica che insorge durante il periodo interdialitico [11].

Emodialisi standard (HD): è la tecnica dialitica standard da cui derivano tutte le altre e si avvale prevalentemente del processo diffusivo; tecnicamente sono presenti due circuiti : il circuito ematico extracorporeo ed il circuito del dialisato.

Il circuito ematico extracorporeo comprende l'accesso vascolare al paziente, la linea ematica arteriosa che trasporta il sangue all'apparecchiatura di dialisi costituita dal monitor di dialisi, il filtro di dialisi o dializzatore e la linea ematica venosa che consente il rientro del sangue depurato al paziente. L'accesso vascolare del paziente può essere realizzato sia da una fistola artero-venosa nei vasi dell'arto superiore, sia dal posizionamento di un catetere venoso centrale nella vena femorale, nella vena giugulare interna o nella vena succlavia. La quantità di sangue prelevato dal paziente (Q_b) è generalmente compresa tra 200 e 400 ml/min (valore soggetto a variazioni in base alle eventuali prescrizioni specifiche del medico responsabile) e la capacità depurativa (del filtro di dialisi) dipende dalle dimensioni molecolari del soluto (Figura 5), poiché il peso molecolare è in grado di condizionare il trasferimento di un soluto: il trasporto è tanto maggiore quanto minore è il peso molecolare della sostanza. Infatti il peso molecolare condiziona la velocità di spostamento della molecola e rende più o meno agevole il passaggio attraverso la membrana semipermeabile.

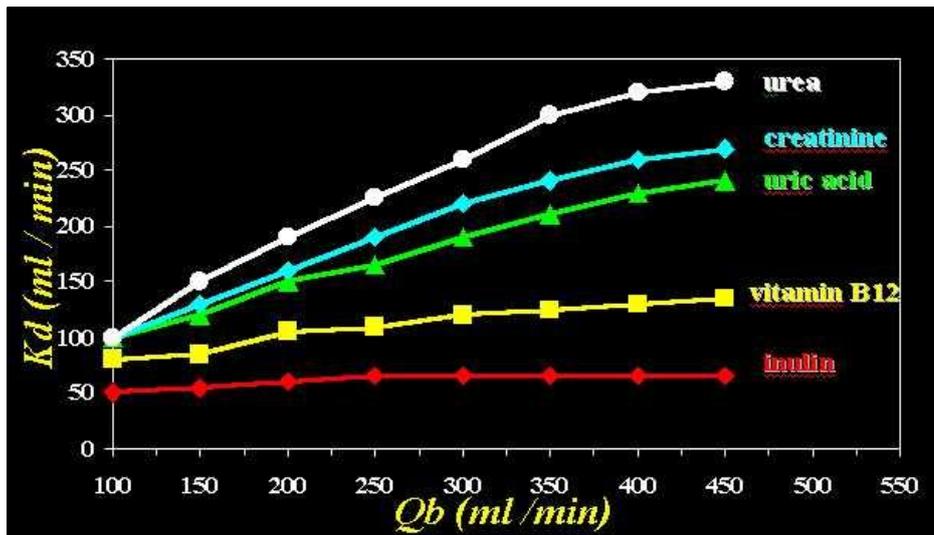


Figura 5: il diagramma mostra, per un gruppo di sostanze, caratterizzate da differenti pesi molecolari, il legame di dipendenza da Q_b (flusso ematico) dalla capacità depurativa del filtro.

Il sangue fluisce all'interno della linea ematica arteriosa grazie ad una pompa peristaltica, che genera una pressione negativa che aspira il sangue sino al dializzatore. Quest'ultimo funge da filtro, ed è costituito da una matassa di migliaia di capillari cavi, assemblati all'interno di un contenitore cilindrico, che compongono la membrana semipermeabile (Figura 6).



Figura 6: esempio di dializzatore (Diafilter)

Qui avviene il fulcro del processo dialitico, ovvero il trasporto dei soluti e dei liquidi in eccesso attraverso la membrana che separa il bagno dialisi dal sangue del paziente. Il circuito che effettua il percorso di ritorno è costituito dalla linea venosa di rientro del sangue purificato al paziente, dotata di appositi pozzetti per il controllo emodinamico della circolazione extracorporea. Nella linea venosa è presente una pressione positiva determinata ovviamente dalle resistenze periferiche create dal rientro del sangue nell'ago venoso.

La miscelazione dell'acqua deionizzata con la soluzione concentrata, contenuta in sacche sino al raggiungimento della composizione elettrolitica prestabilita, è necessaria per produrre il bagno dialisi e tale processo avviene a livello del monitor di dialisi.

Il bagno dialisi scorre all'interno del dializzatore con direzione controcorrente al sangue presente all'interno dei capillari grazie ad una pressione negativa prodotta da un'apposita pompa assemblata nel monitor.

All'interno del dializzatore, mediante il meccanismo fisico della diffusione, la soluzione di dialisi riceve tutti i soluti che diffondono attraverso la membrana semipermeabile e li trasporta all'uscita del dializzatore nel circuito di drenaggio verso lo scarico esterno.

Il flusso del dialisato (Q_d) varia generalmente fra 500 – 800 *ml/min*.

Emofiltrazione HF: in questa tipologia, è il processo convettivo che determina la rimozione dei soluti e con essi di un elevato volume di liquido extracellulare, originando la necessità di introdurre una soluzione sostitutiva che viene infusa mediante due possibili metodologie, pre-diluizione (nell'area subito antecedente all'ingresso del compartimento ematico) e post-diluizione (a valle del compartimento ematico).

Nel trattamento di HF in pre-diluizione, la clearance uremica aumenta all'aumentare della velocità del flusso ematico, ancora più se si incrementa il volume di infusione, poiché porta una più elevata ultrafiltrazione.

In post-diluizione, analogamente, una velocità del flusso di sangue elevata incrementa i livelli di ultrafiltrazione. Osservando la (Figura 7) si evince che la clearance dell'urea in pre-diluizione abbia una dipendenza lineare dalla velocità del flusso ematico più marcata rispetto alla HF in post-diluizione (si denota chiaramente dal maggiore coefficiente angolare della retta che indica la pre-diluizione) e come, in post-diluizione, il valore di Q_b dipenda principalmente dai valori dell'ultrafiltrato piuttosto che dalla portata del liquido di infusione, osservabile nella pre-diluizione.

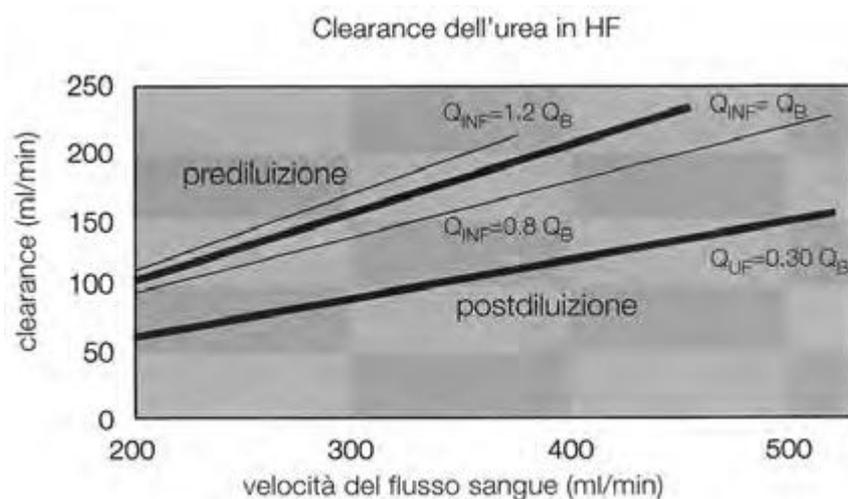


Figura 7: rappresentazione grafica della clearance dell'urea in funzione della velocità del flusso di sangue.

Emodiafiltrazione HDF: quest'ultima tipologia prevede la presenza simultanea dei processi di diffusione e di convezione [5]. Rientrano in questa categoria, differenti metodologie, quali la HDF standard (Figura 8), la HDF on-line, la *Paired filtration dialisi* (PFD), la *Acetate free biofiltration* (AFB) e la *Hemo Filtrate Reinfusion* (HFR).

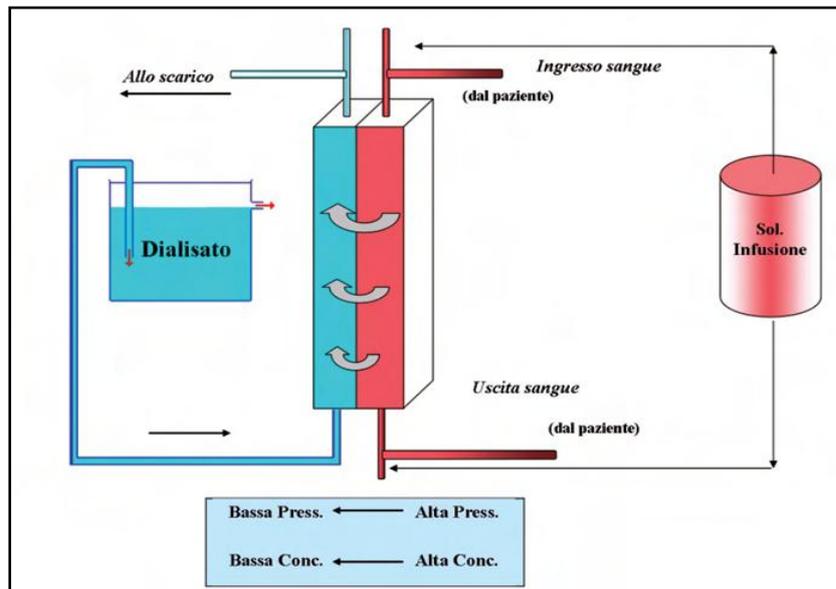


Figura 8: schema di funzionamento per HDF standard.

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.

Ne consegue che: elevate quote di Q_{uf} , entro i limiti consentiti dal flusso ematico (Q_b), dall'ematocrito (Hct), dalle proteine totali (TP) e dalla frazione di filtrazione (ff), migliorano la resa depurativa rendendo però indispensabili idonee quantità di soluzioni di reinfusione. Normalmente si reinfondono, in post-diluizione, dai 10 ai 20 litri di soluzione. Si comprende pertanto il successivo ricorso a sistemi alternativi di produzione del liquido di infusione, prelevato direttamente dall'impianto di osmosi del centro dialisi, reso sterile ed ultrapuro dall'azione di 2 o più filtri posti a monte del monitor di dialisi. La soluzione di infusione così prodotta può essere utilizzata in pre-diluizione, in post-diluizione o in modo combinato.

La metodica, denominata *Hemo Filtrate Reinfusion* (HFR) [8] rappresenta una HDF con liquido di reinfusione endogeno che ha dato risultati positivi non solo dal punto di vista operativo ma anche da quello clinico, permettendo un miglioramento ulteriore della tolleranza della seduta emodialitica, correlato probabilmente, fra l'altro, a un ottimale bilancio del bicarbonato, alla diminuzione dello stimolo infiammatorio legato alla purezza della soluzione di reinfusione. Il sangue viene prima ultrafiltrato e successivamente depurato (Figura 9).

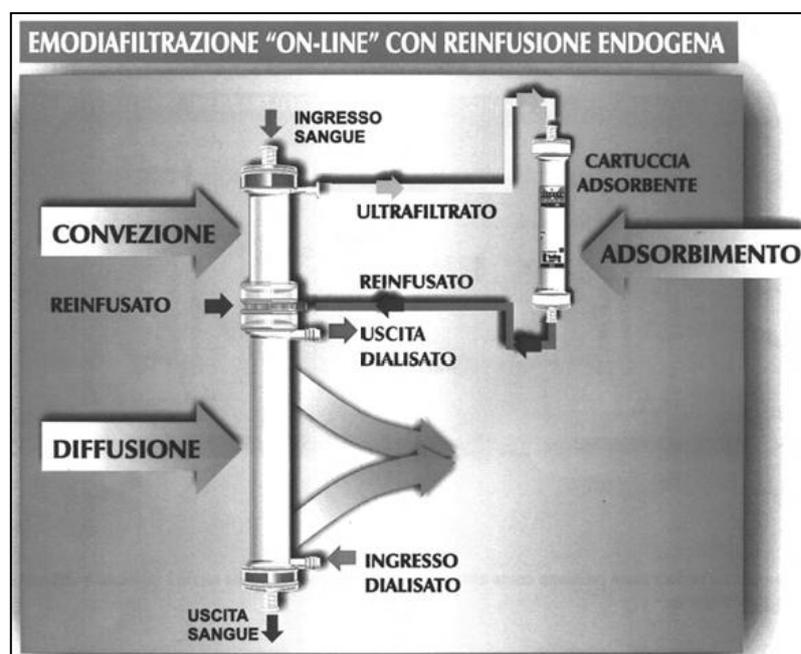


Figura 9: schema di funzionamento per HFR.

L'HDF con tecnica HFR è stata ulteriormente perfezionata con la messa a punto di una cartuccia rigenerante ad adsorbimento integrato, contenente 20 ml di resina a interazione idrofobica e 120 ml di carbone minerale non ricoperto, sterilizzata a vapore umido. L'ultrafiltrato prodotto dall'emofiltro attraversa una cartuccia contenente carbone e resina, nella quale verranno adsorbite solo alcune sostanze. Successivamente l'ultrafiltrato viene reinfuso all'ingresso del secondo filtro dove

verrà ulteriormente depurato delle sostanze che non sono state adsorbite. La resina adsorbe le seguenti sostanze:

- β 2-microglobulina;
- omocisteina;
- cisteina;
- glucatione (ossidato e ridotto);
- peptidi ad attività vaso-dilatatoria;
- amminoacidi (in quantità minima rispetto alle membrane di dialisi);

Il carbone adsorbe a sua volta:

- creatinina;
- acido urico;
- tossine uremiche a basso peso molecolare
- Ca^{2+} (solo nei primi 5-15 min di trattamento);
- glucosio (nei primi 60-90 min).

Urea, Na^+ , K^+ , fosfati e bicarbonato non vengono adsorbiti e rimangono pertanto presenti nell'ultrafiltrato all'uscita dalla cartuccia. In particolare, i bicarbonati presenti nell'ultrafiltrato, non subendo variazioni a livello della cartuccia adsorbente, vengono reinfusi come tampone fisiologico "endogeno". A tale proposito, occorre sottolineare che il liquido di reinfusione ottenuto dopo la "rigenerazione" non contiene acetato o lattato, che sono entrambi presenti nelle sacche precostituite in commercio o nelle soluzioni preparate on-line a partire dal dialisato. L'ultrafiltrato così rigenerato a circuito chiuso costituisce pertanto una soluzione di reinfusione "endogena" sterile, ultrapura, contenente i bicarbonati e gli amminoacidi originari del paziente.

Paired Filtration Dialysis (PFD): si basa sull'impiego di due dializzatori posti in serie e contenuti in uno stesso involucro: un emodializzatore a livello del quale viene realizzata una emodialisi essenzialmente diffusiva ed un emofiltro a livello del quale viene attuata l'emofiltrazione post-diluizionale.

Convezione e diffusione avvengono, quindi, separatamente attraverso due membrane capillari: una con emofiltro in *polysulfone* e la seconda in *emophan*. L'effetto di depurazione prodotto dalla PFD, da scorie di piccole dimensioni (urea e composti azotati del sangue, creatinina, acido urico, fosfati) e grandi molecole (β_2 -microglobulina) è stato sperimentalmente testato su pazienti trattati con tampone acetato. Trascorse tre ore di seduta, è stata rilevata una considerevole quantità di fluidi rimossi contenenti le scorie plasmatiche, ma non accompagnata da elevata velocità di ultrafiltrazione o da flussi ematici che superassero i 300 *ml/min*. E non è stata altresì individuata una evidente differenza fra la capacità depurativa fra le due fasi della terapia stessa: contrariamente, una significativa riduzione dei livelli sierici di β_2 -microglobulina è stata rilevata in entrambe le modalità della PFD. L'esame, condotto su 20 pazienti, lungo un periodo di 12 mesi con sedute di tre ore ciascuna, ha mostrato la capacità della terapia di mantenere inalterati i parametri metabolici, l'equilibrio elettrolitico e la stabilità cardiovascolare. La terapia dialitica PFD è risultata, pertanto, preferibile alle precedenti tecniche per quanto concerne il potere depurativo del sangue, in particolare per quella categoria di pazienti che necessitano proprio una più intensa eliminazione di scorie plasmatiche ma che non tollerano gli effetti negativi prodotti dalle tecniche "*high flux*".

1.3 LE COMPLICAZIONI DELLA TERAPIA DIALITICA.

Molteplici sono gli effetti indesiderati che possono manifestarsi durante o in seguito alla terapia dialitica: la sindrome da disequilibrio, che comporta principalmente sintomi quali cefalea, nausea, difficoltoso mantenimento dell'equilibrio elettrolitico, possibili alterazioni del tracciato ECG, nei casi più gravi riconducibili ad edema cerebrale in corso e ha come fattore causale la rapidità della terapia dialitica [2][3]; le complicanze come l'iponatremia, l'ipernatremia, ipokaliemia ed altre sono condizioni che possono instaurare problematiche cardiovascolari nel paziente: un livello eccessivo della concentrazione sierica di sodio causa un eterogeneo insieme di patologie, principalmente fenomeni ipertensivi, poiché porta un aumento del volume ematico e del lavoro a carico del muscolo cardiaco, per cui risulta necessario rimuovere il sovraccarico di acqua creatosi (specificatamente nel caso di ipernatremia) e di sodio: si comprende, a tal proposito, come l'ipertensione arteriosa possa essere contemporaneamente causa (o più correttamente concausa) di malattie a carico del rene ed effetto della terapia sostitutiva alla funzione renale stessa.

E' , infatti, spesso associata all'incidenza di complicazioni cardiovascolari quali la microalbuminuria e l'ipertrofia del ventricolo sinistro: tali complicanze devono essere mantenute sotto controllo, essendovi anche una diffusa consapevolezza nell'ambito sanitario di quanto soprattutto l'ipertensione abbia una stretta correlazione con patologie cardiovascolari che arrivano fino ad ictus ed infarto miocardico nella popolazione generale, tanto più nei soggetti dializzati: in questi, infatti, la pressione del sangue è caratterizzata da una elevata pressione differenziale (PP) , dato avvalorato da uno studio riportato su una recente pubblicazione [4], effettuato su 234 pazienti dializzati suddivisi per età, sesso, presenza di diabete mellito e indice di massa corporea. I dati sperimentali dimostrano come questa categoria di soggetti presenti una maggiore pressione sistolica e una minore pressione diastolica rispetto a soggetti sani, e il modo in cui la patologia renale di cui sono affetti conduca ad alterazioni anche delle arterie di

grande dimensione (è evidenziato da studi clinici come i decessi dovuti a patologie cardiovascolari siano tuttora la più frequente causa di morte fra la popolazione in dialisi) : fra i fattori responsabili di ciò, si trovano proprio il sodio, fosfati, calcio e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Un altro studio scientifico (Port et al [35]) ha dimostrato, basandosi su una larga popolazione dialitica (40 933 pazienti negli Stati Uniti), la relazione fra una bassa pressione sistolica pre-dialisi con un incremento della probabilità di decesso: i risultati mostrarono che nel rischio di mortalità basso rientravano quei pazienti con valori di pressione sistolica pre-dialisi compresi fra 160 – 189 *mmHg*, contrariamente a chi rientrava in un range di pressione apparentemente regolari; la conclusione di uno studio simile, porta all'attenzione il concetto per il quale i parametri dell'apparato cardiovascolare del paziente dializzato non potevano più rientrare nei regolari target dedicati al resto della popolazione. Una ridotta pressione sistolica è, altresì, favorita già durante la seduta di dialisi, derivante dal fatto che il trattamento stesso induce l'aumento della temperatura corporea del paziente (dovuto alla temperatura del liquido di dialisi, alla produzione di citokine), causando infine l'abbassamento dei livelli di pressione

E' importante sottolineare, inoltre, che se un soggetto ricorre alla dialisi con un quadro già precedentemente compromesso da ipertensione, è solo marginalmente possibile migliorare il problema, ma non si è in grado di eliminarla.

Per meglio comprendere l'insorgere di tali eventi, con particolare attenzione per i casi di ipotensione intradialitica, risulta utile, altresì, aggiungere che l'eziopatogenesi dell'instabilità cardiovascolare durante il trattamento è, generalmente, di natura multifattoriale, ma è parzialmente riconducibile alla riduzione dell'osmolarità plasmatica, all'effetto vasodilatatorio dei sistemi tamponi presenti nei bagni di dialisi, alle patologie del sistema nervoso autonomo, alla riduzione delle catecolamine circolanti ed infine alla deplezione di volume ematico . Quest'ultimo fattore viene riportato con maggiore evidenza sperimentale e clinica ed appare determinante nell'insorgenza dell'ipotensione intradialitica. Esiste oggi una base di conoscenze sufficientemente consolidata sugli aspetti fisiopatologici

legati alla deplezione di volume ematico che hanno contribuito all'evoluzione delle tecniche dialitiche standard per contrastare i fenomeni ipotensivi volume dipendenti.

1.4. L'EVOLUZIONE DELLE TECNICHE DIALITICHE

Il controllo a *feedback*, che implica un processo di trasmissione e ritorno delle informazioni, è un concetto che ben si adatta a diversi fenomeni biologici. Analogamente, esso si estende al controllo e alla regolazione di apparecchiature, così come al controllo di dispositivi protesici. Il fenomeno del biofeedback è ampiamente diffuso in natura, e, in fisiologia, il termine è talvolta sinonimo di "servosistema", in grado di controllare in retroazione un processo biologico, quale la contrazione muscolare ed alcuni aspetti del metabolismo, ad esempio la produzione e la secrezione di molti ormoni. Un esempio molto ricorrente di biofeedback è fornito dalla regolazione della temperatura corporea, che viene mantenuta costante indipendentemente dalla temperatura esterna: i termorecettori dislocati in vari distretti del derma, misurano costantemente la temperatura di superficie ed inviano queste informazioni ai centri di integrazione. Questi ultimi, attraverso vie discendenti, controllano lo stato degli effettori, pelle, flusso ematico e la produzione del sudore, mantenendo la temperatura corporea costante anche in presenza di ampie variazioni nella temperatura esterna. La schematizzazione di un generico un sistema che sfrutta il meccanismo di biofeedback (Figura 10) prevede: il processo, gli elementi sensori, gli attuatori , il controllore ed il modulo di stima.

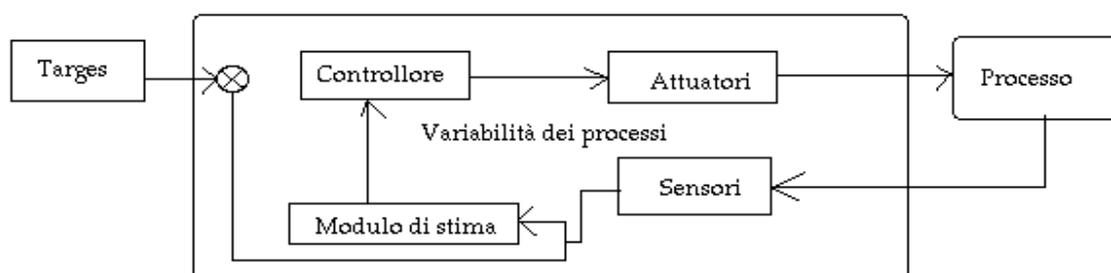


Figura 10: Schema a blocchi di un sistema secondo meccanismo a biofeedback.

Il processo è il sistema che si intende controllare, mentre i sensori sono gli strumenti utilizzati per la misurazione della variabile in uscita. Gli elementi sensori o biosensori sono i *devices* in grado di controllare la variabile che si vuole regolare.

La variabile in uscita è la variabile misurata e confrontata dal modulo di stima con la variabile di input, cioè il valore di riferimento dell'output. Il controllore consiste in un modello matematico che sulla base della variabilità dei coefficienti e sulla stima degli errori modifica gli attuatori al fine di ridurre la differenza fra valori di ingresso e valori di uscita. La formulazione scientifica di un problema di controllo si basa su due tipi di informazioni:

- il comportamento deve essere descritto in linguaggio matematico in maniera accurata;
- lo scopo del controllo e le variabili ambientali di disturbo devono essere specificati in accurati termini matematici inseriti nel controllore.

L'effettiva realizzazione di sistemi in feedback presenta numerose difficoltà sia dal punto di vista concettuale sia fisico e tecnologico. Spesso il processo da sottoporre a controllo e la quantificazione degli effetti desiderati non possono essere fedelmente realizzati in quanto il comportamento di ciò che deve essere controllato può presentarsi non lineare ed essere variabile nel tempo, ed inoltre la variabile controllata può interagire in vario modo con gli attuatori e generare una imprevista dissinergia con il sistema.

I sistemi di controllo in dialisi

I flussi, le temperature, l'ultrafiltrazione, la conducibilità, il pH sono grandezze misurate da sensori dislocati lungo il circuito extracorporeo che forniscono informazioni a microchip incorporati nelle apparecchiature di dialisi che li modulano attraverso processi di fine regolazione [6]. Solo da pochi anni si utilizzano sensori paziente-specifici che misurano in continuo alcune variabili biologiche ed emodinamiche come la temperatura corporea, il volume ematico o le variazioni di urea. La maggior parte di questi sensori permette un accurato monitoraggio intradialitico. Per arrivare, tuttavia, al controllo occorre sviluppare ancora un controllore adattativo fisiologico che racchiuda in sé quel bagaglio di

conoscenze che gli permettono, attraverso specifici attuatori, di guidare la macchina da dialisi in modo tale che il paziente venga condotto, attraverso una serie di stadi intermedi, ad una prescrizione finale desiderata. In particolare, se la variabile che deve essere controllata è una variabile critica e con elevata risonanza clinica, diventa necessaria la presenza di un sistema di sicurezza che a sua volta controlli il controllore e ne limiti il raggio di azione entro *ranges* fisiologici. Negli ultimi anni sono stati sviluppati e descritti in dialisi diversi sistemi di controllo a variabile singola: temperatura, conducibilità, natremia e volume ematico.

Il biofeedback e il volume ematico (VE)

Il comportamento del VE in corso di dialisi con ultrafiltrazione costante è descritto da un'esponenziale la cui pendenza è funzione della velocità di ultrafiltrazione e del *refilling* vascolare (Figura 11). Il *refilling* a sua volta è influenzato da variabili emodinamiche come le pressioni idrostatiche capillari dipendenti dal tono arteriolare e venulare, da variabili osmolari come la concentrazione di sodio nel sangue ed infine dallo stato di idratazione tissutale.

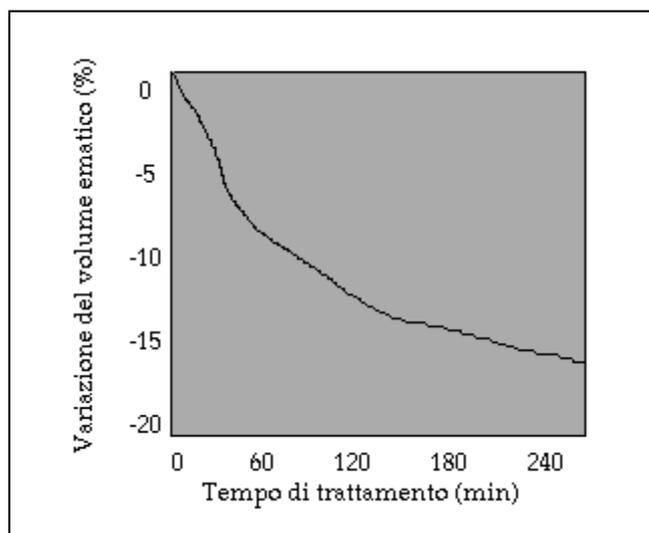


Figura 11: Andamento del volume ematico in dialisi standard con ultrafiltrazione e conducibilità costante.

Nella realtà, tuttavia, sono l'ultrafiltrazione e la concentrazione di sodio nel bagno dialisi le più importanti variabili dialitiche nel controllo della volemia. Le ultrafiltrazioni variabili si sono dimostrate efficaci nel controllo dell'andamento pressorio durante HD, in particolare in pazienti con elevati incrementi ponderali. Tuttavia, i modelli basati sulla sola ultrafiltrazione sono obbligati ad adattare il ritmo della rimozione dell'acqua plasmatica alle capacità di refilling del paziente. La maggior limitazione di questi modelli è la loro incapacità a mantenere il controllo sull'effettivo raggiungimento del calo peso totale programmato nel tempo di trattamento predefinito. Un potenziamento del *profiling* dell'ultrafiltrazione può essere ottenuto associandovi una modulazione della concentrazione sodica nel bagno di dialisi. L'aumento della concentrazione di sodio nel dialisato innalza la osmolarità e favorisce la mobilizzazione dei liquidi dal compartimento extra-vascolare minimizzando le variazioni volumiche. L'aumento dell'osmolarità, oltre ad avere un effetto puramente idraulico, è anche in grado di stimolare l'attività del sistema nervoso autonomo (SNA), in particolare dei baro e volumo-cettori e quindi favorire una migliore risposta emodinamica all'ipovolemia. Tenendo conto di questi benefici effetti della modulazione sodica, nel corso degli anni è stato messo a punto un dispositivo per dialisi modificato per il controllo del VE rispetto ai precedenti, basati originariamente sul monitoraggio della sola variabile ultrafiltrazione. Il nuovo sistema di controllo del volume ematico definito come BVT, *blood volume tracking*, si fonda su un controllore adattativo capace di forzare gli andamenti spontanei della volemia lungo traiettorie preselezionate per mezzo sia dell'ultrafiltrazione sia del sodio nel dialisato. Dal punto di vista modellistico, il modello proposto è un esempio di sistema ad ansa chiusa, con una variabile dipendente principale in uscita, detta variabile controllata, qui rappresentata dalla volemia, e due variabili indipendenti, dette variabili di controllo, ovvero l'ultrafiltrazione e la conducibilità.

Le variazioni relative del VE vengono misurate in continuo nel corso del trattamento tramite un sistema ad assorbanza ottica. Contemporaneamente, vengono calcolati in continuo:

- i coefficienti matematici che legano la variabile controllata alle variabili di controllo;
- gli errori istantanei nella traiettoria di VE effettivamente ottenuta confrontata con quella ideale:
- le differenze nella perdita di peso inizialmente prescritta e quella effettivamente ottenuta;
- le differenze in conducibilità equivalente (intesa come la conducibilità media da mantenere per ottenere in dialisi con BVT una equivalenza del bilancio conducimetrico rispetto ad una dialisi standard a conducibilità costante) .

Il modello è in grado di aggiornare automaticamente sia l'ultrafiltrazione che la conducibilità, con l'intento di minimizzare tutte le discrepanze fra le traiettorie ideali di volemia e quelle ottenute realmente da un sensore ottico collocato sulla linea ematica arteriosa. Parallelamente, vengono continuamente corretti anche gli errori rilevati nella riduzione di peso secco del paziente e nel bilancio sodico, espresso in termini di conducibilità. Il sistema è basato su di un controllore "*multi-input multi-output*" in cui tutte le diramazioni sono linearmente controllate con parametri adattati. Accanto al controllore, è stato implementato un modello cinetico del sodio: in esso la concentrazione sistemica del sodio è espressa come una funzione del tempo, ed è stato validato confrontando i risultati della simulazione al computer con i dati sperimentali.

L'accuratezza della capacità predittiva del modello è stata verificata tramite un controllo laboratoristico dei valori di concentrazione sodica plasmatica ai diversi tempi, così come alla fine del trattamento dialitico. Durante il trattamento, l'ultrafiltrazione, la conducibilità, le due variabili indipendenti, possono fluttuare solo all'interno di un ben definito ambito che viene stabilito dal medico all'inizio del trattamento sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente. Il sistema nel

suo complesso, oltre a permettere la regolazione dell'andamento del VE secondo traiettorie desiderate, rende possibile la prescrizione di adeguate ultrafiltrazioni e una personalizzazione del bilancio intradialitico del sodio. Dal punto di vista clinico, il biofeedback nella regolazione del VE ha diversi scopi:

- evitare il raggiungimento di importanti stati di ipovolemia. Riduzioni superiori al 25% dovrebbero essere evitate a causa dell'elevato rischio di ipotensione che le accompagna;
- modellare le curve di volemia nei pazienti con instabilità del refilling e andamenti intradialitici di volemia non ripetitivi e non lineari; il sistema assicura traiettorie e gradi di volemia desiderati;
- evitare, nei pazienti con instabilità cardiovascolare, il raggiungimento di soglie critiche di ipovolemia, indipendentemente dal loro valore assoluto.

Come risulta da uno studio policentrico [36], condotto nel 1999 in collaborazione con i Servizi di Nefrologia e Dialisi di Chieti, Gorizia, Leno, Lodi, Martina Franca, Novara, Milano S. Carlo, Ostia e Trieste, su 35 pazienti altamente sintomatici, dopo un periodo di un mese di trattamento in dialisi tradizionale (*trattamento A*) ed un mese in dialisi con controllo biofeedback (*trattamento B*), la curva volemica (Fig.ura 12) corrispondente alla seconda fase di dialisi mostra una maggiore pendenza nella prima parte della seduta dialitica ed uno stato di *steady state* (andamento approssimativamente costante) nella seconda parte, al crescere della durata della sessione.

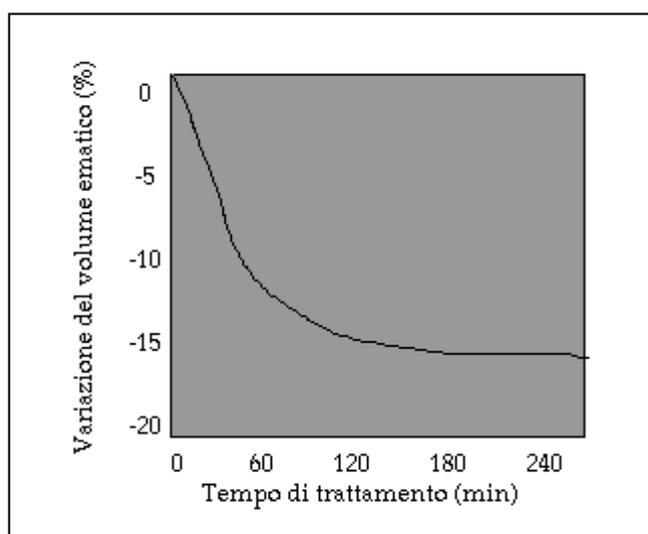


Figura 12: La curva volemica in dialisi automatica veniva volutamente forzata al fine di ottenere una maggiore pendenza nella prima parte della seduta dialitica ed uno stato di steady state nella seconda parte.

Dalla Figura 13, invece, che mette in relazione la frequenza percentuale degli episodi di ipotensione nei trattamenti A e nei trattamenti B, si osserva una significativa riduzione delle ipotensioni in dialisi con sistema biofeedback: in tale terapia, è stata rilevata la riduzione del 30% degli episodi di ipotensione. Tuttavia, il fenomeno di miglioramento del comportamento pressorio è stato strettamente connesso alla frequenza individuale di ipotensione: in alcuni casi con oltre il 70% di ipotensioni intradialitiche con trattamento dialitico tradizionale, vi era una riduzione del 60-70% degli episodi ipotensivi con il trattamento in biofeedback. Questi dati dimostrano in maniera inequivocabile che il controllo del VE tramite biofeedback può migliorare la stabilità emodinamica in corso di dialisi. In particolare i risultati migliori si ottengono quando l'ipovolemia è la causa principale della ipotensione o nei pazienti altamente sintomatici. Rimane da valutare se questo vantaggio può essere mantenuto anche nel lungo periodo, trasformandosi in un concreto senso di benessere ed una migliore qualità di vita per i pazienti emodinamicamente instabili.

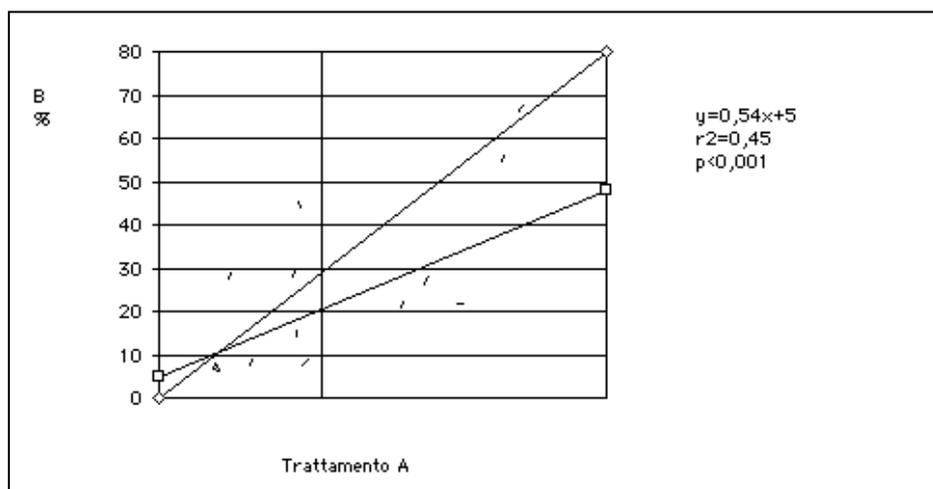


Figura 13: Relazione tra la incidenza di ipotensione intradialitica espressa come frequenza percentuale individuale in corso di dialisi tradizionale (trattamento A), rappresentata dalla retta con pendenza maggiore, e quella in corso di dialisi con controllo automatico del volume ematico (trattamento B) [36].

Il biofeedback rappresenta tuttora una valida e positiva prospettiva della terapia dialitica, per potere rispondere ad un aumentare del livello di criticità clinica della popolazione in trattamento cronico e garantire l'aspettativa di una migliore qualità ed efficacia della terapia. A differenza della dialisi standard, il biofeedback permette delle personalizzazioni che tengono conto della variabilità del paziente e consente di adattare la tecnica dialitica alle personali esigenze del singolo paziente. Naturalmente sono presenti delle limitazioni, che sono dettate dalla disponibilità di sensori ed attuatori specifici, nonché dai “punti fermi”, i cosiddetti *constraints*, come il tempo di trattamento, il calo ponderale, la rimozione di soluti o il trasferimento di elettroliti e tamponi. Tutte queste variabili devono essere definite dal medico in rapporto ai bisogni individuali del paziente e trasferite ai sistemi di controllo che, a loro volta, devono sorvegliare e perseguire il raggiungimento di obiettivi finali in termini di rimozione dei soluti, controllo del bilancio idrico ed elettrolitico e correzione dell'acidosi uremica.

In Figura 14, in conclusione, una sintesi dell'evoluzione delle terapie praticate in dialisi, che ha visto il passaggio, negli ultimi venti anni, dalle tecniche convettive verso quelle personalizzate (per ciascuna è indicata la principale limitazione).

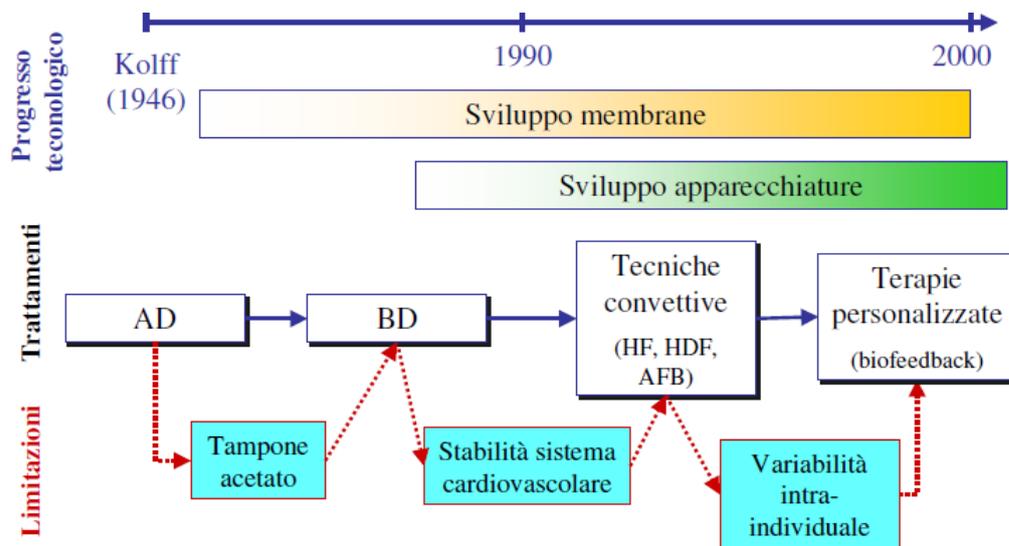


Figura 14.

CAPITOLO 2

2.1 IL RUOLO DEL SODIO.

2.1.1 IL RUOLO FISIOLÓGICO DEL SODIO A LIVELLO CELLULARE

Il sodio è l'elemento chimico presente in maggiore quantità nel liquido extracellulare (135 – 145 *mEq/l*), mentre è scarsamente presente, in condizioni normali, nel volume intracellulare, e questo ne determina gli effetti sull'equilibrio fisiologico dell'individuo, dalla singola cellula fino ai sistemi più complessi; nei soggetti sani, il sodio garantisce una certa tonicità che determina l'osmolalità del plasma, il volume cellulare e conseguentemente la tonicità intracellulare. In particolare, lo ione sodio, date le minori dimensioni atomiche, se paragonate a quelle delle macromolecole, è in grado di diffondere facilmente attraverso le membrane biologiche, motivo per cui esercita una pressione osmolare non esattamente pari a quella calcolabile teoricamente (un paragone ricorrente viene fatto con l'urea, che trattiene residui azotati esercitando una elevata pressione osmotica e quindi una elevata osmolarità del plasma).

E' immediato dedurre che la conoscenza del ruolo del sodio nell'equilibrio di ogni soggetto è fondamentale per riuscire a ripristinare i disequilibri che si vengono a creare nei pazienti affetti da patologie renali. In particolar modo in questi ultimi, la concentrazione di sodio nel liquido intracellulare ed extracellulare influenza maggiormente parametri vitali quali la pressione sanguigna sistemica, nonché la sete e il volume della cellula.

Le membrane cellulari si comportano come membrane semipermeabili, caratterizzate cioè da una completa permeabilità all'acqua ed una limitata permeabilità ai soluti in essa disciolti.

Gli spostamenti dell'acqua da un compartimento all'altro avvengono pertanto sotto la spinta di una pressione idraulica esercitata su uno dei compartimenti, oppure della pressione osmotica esercitata tra i due versanti della membrana dalla differente composizione delle soluzioni. Infatti, in due compartimenti chiusi contenenti acqua pura e separati da una membrana semipermeabile, l'agitazione termica delle molecole d'acqua è responsabile di un movimento continuo bidirezionale delle stesse attraverso la membrana, denominato movimento diffusivo.

Se si applica una pressione idraulica su un versante dei due compartimenti si osserverà un flusso di acqua dal compartimento a pressione maggiore verso il compartimento a pressione minore fino al ripristino dell'equilibrio pressorio. Il flusso di acqua sarà direttamente proporzionale alla permeabilità idraulica della membrana.

Se invece si addiziona in uno dei due compartimenti un soluto non in grado di attraversare la membrana semipermeabile, si osserverà un passaggio di acqua dal compartimento senza soluto a quello con il soluto introdotto, sino all'equilibrio della concentrazione tra le due soluzioni. Questo fenomeno è proprio l'osmosi e la differenza di pressione idraulica che si realizza tra i due compartimenti viene denominata pressione osmotica (vedi Capitolo 1).

La pressione osmotica viene espressa pertanto dalla concentrazione molare (numero di moli per litro di soluzione) dal momento che dipende dal numero di particelle disciolte nella soluzione.

A parità di peso molecolare del soluto, i soluti più piccoli eserciteranno una maggiore pressione osmotica. La pressione osmotica esercitata dalle proteine nel sangue viene detta pressione oncotica ed è pari a 21 mmHg . Tale pressione, durante la dialisi, si oppone alla pressione idraulica negativa applicata al versante del liquido di dialisi.

2.1.2. I COMPARTIMENTI CORPOREI

L'acqua totale corporea (pari a circa il 60 % del peso corporeo) può essere schematicamente suddivisa in tre principali compartimenti: l'acqua intracellulare, l'acqua interstiziale e il volume ematico. In un soggetto sano di circa 70 Kg di peso, approssimativamente si hanno circa 25 litri nel compartimento intracellulare, 10 in quello interstiziale e 5 in quello vascolare. In condizioni stazionarie, i tre compartimenti si trovano in equilibrio tra loro, determinato a sua volta dall'equilibrio delle forze di tipo osmotico tra i compartimenti intracellulare, interstiziale e plasmatico e delle forze idrostatiche tra compartimento interstiziale e vascolare (Figura 15).

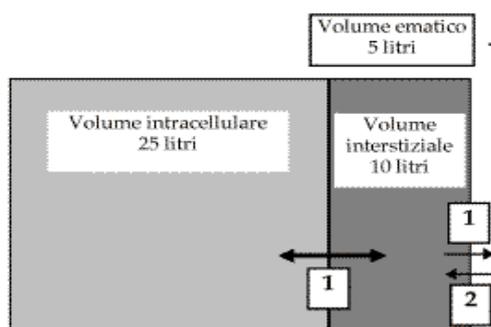


Figura 15.

Il paziente soggetto ad insufficienza renale viene sottoposto alla terapia dialitica anche al fine di permettere la rimozione di acqua, essenziale per ristabilire il corretto peso secco. Il compartimento dell'acqua corporea direttamente interessato dalla rimozione di fluidi attraverso la membrana del filtro è ovviamente quello vascolare. In realtà, grazie alla permeabilità della membrana cellulare e capillare all'acqua e ai soluti di basso peso molecolare, i fluidi possono muoversi tra i tre principali compartimenti e compensare la rimozione di acqua dal volume vascolare. Il movimento dei fluidi tra i compartimenti è determinato dallo scostamento delle forze presenti dalla condizione di equilibrio, in particolare, analizzando la dinamica

del trasferimento di fluidi tra compartimento interstiziale e vascolare, considerando che la parete capillare del letto vascolare agisce come una membrana semipermeabile in grado di trasportare fluidi e soluti a basso peso molecolare (ma non proteine) si comprende che la differenza di concentrazione, maggiore nel plasma rispetto al compartimento interstiziale (espressa in termini di pressione oncotica), determina un movimento di acqua dall'interstizio verso il compartimento vascolare. Tuttavia, tale forza è contrastata dalla differenza di pressione idrostatica tra i due compartimenti. Schematicamente il flusso attraverso la membrana capillare è dato da

$$J_v = Kf[(P_c - P_i) - \sigma(ppc - ppi)] \quad (1)$$

in cui:

$J_v =$ movimento del liquido [$\frac{ml}{min}$];

$Kf =$ conduttanza idraulica o coefficiente di filtrazione [$\frac{ml}{min} mmHg$];

$P_c =$ pressione idrostatica del capillare [$mmHg$];

$P_i =$ pressione idrostatica interstiziale [$mmHg$];

$\sigma =$ coefficiente di riflessione;

$ppc =$ pressione oncotica del capillare [$mmHg$];

$ppi =$ pressione oncotica interstiziale ($mmHg$).

Nel processo di dialisi (in questo caso consideriamo quello di emodialisi standard), l'ultrafiltrazione comporta un aumento delle proteine nel compartimento ematico (proprio perché l'ultrafiltrazione riguarda liquidi e soluti, e non macromolecole quali le proteine), che rimangono nell'acqua plasmatica, per cui a livello analitico si osserva un incremento del valore di ppc . Il bilancio netto tra pressione oncotica e pressione idrostatica aumenta il movimento di acqua dall'interstizio verso il circolo vascolare. Il sistema, tuttavia, tende a riportarsi all'equilibrio. Infatti, il trasferimento di acqua dal compartimento interstiziale verso quello ematico comporta una diminuzione del volume di acqua interstiziale e contemporaneamente una diminuzione della pressione idrostatica P_i .

2.1.3 LE VARIAZIONI DI PRESSIONE ARTERIOSA IN FUNZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI SODIO PLASMATICA

Molti studiosi suggeriscono che il volume del liquido extracellulare (LEC) sia mantenuto entro limiti ristretti nonostante possano verificarsi ampie variazioni del quantitativo di sodio assunto attraverso la dieta. Tuttavia, il volume del LEC può aumentare (rispetto ad un valore di riferimento) fino al 18% quando l'apporto di sodio nella dieta viene aumentato da un quantitativo molto basso fino a raggiungere livelli moderatamente elevati in quanto comporterebbe ritenzione renale che incrementa anche il volume di sangue circolante, rivelandosi rilevante se si considera che il volume di acqua plasmatica è fattore determinante appunto per il volume del sangue nel suo complesso [42], e possono essere proprio siffatti squilibri a predisporre potenzialmente il soggetto a patologie croniche successive, tra cui stati di eccesso di mineralcorticoidi, disfunzioni del miocardio con conseguente insufficienza cardiaca congestizia e l'insufficienza renale ma, principalmente, la comparsa di ipertensione dovuta all'aumento delle resistenze vascolari periferiche totali (RPT) durante l'eliminazione dei liquidi in eccesso a causa della ipervolemia creatasi. Tale variazione di volume del liquido extracompartimentale, tuttavia, è solitamente ben tollerata dall'organismo e difficilmente può comportare conseguenze negative manifestabili a breve termine. Al contrario, lo stesso cambiamento nell'apporto di sodio nella dieta provoca solo una variazione pari all'1% (valore medio) della pressione arteriosa, nei soggetti clinicamente sani [3]. Nel momento in cui sussistono particolari patologie croniche, i valori della pressione media arteriosa, e le sue variazioni, mostrano di essere strettamente correlate alla quantità di sodio escreta per via renale, tanto che un aumento in pressione pari a 1 mmHg è associato ad aumenti di escrezione di sodio giornaliera dell'ordine di 200 mmol [40], dimostrando la chiara esistenza di un rapporto di consequenzialità fra disordini del bilancio di sodio e le variazioni di pressione arteriosa, fino ad arrivare alle modificazioni che interessano le escrezioni urina di H_2O ed Na^+ . Se infatti si

registra un incremento di pressione arteriosa in seguito all'aumento del volume del LEC, è ragionevole attendersi l'aumento della diuresi e quindi il volume complessivo dei liquidi corporei da cui dipende il volume ematico.

E risulta, pertanto, chiaramente noto quale sia l'importanza fisiologica della funzionalità renale nel controllo della pressione arteriosa, come già precedentemente discusso a riguardo dei regolatori endogeni del tono vascolare, nonché regolatori ormonali con funzioni di vasocostrittori, e altri meccanismi anche non strettamente correlati alla funzionalità renali partecipano al mantenimento della corretta omeostasi pressoria.

A lungo termine, invece, il valore della pressione arteriosa subisce modifiche se viene modificato il quantitativo di acqua e sale ingeriti nella dieta quotidiana, potendo così spostare il punto di equilibrio della pressione a valori più bassi; l'escrezione renale copre altresì un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna anche nell'ambito degli effetti a lungo termine: una diminuzione del volume del sangue transitante nel circolo arterioso riduce il conseguente ritorno venoso al cuore e come conseguenza va ad interessare anche la gittata cardiaca; pertanto il volume di urina escreta tenderà ad aumentare fino a quando il volume di sangue diminuirà fintanto che la pressione raggiungerà il valore nominale di set-point.

E' importante sottolineare l'esistenza di differenze fra soggetti sensibili al sodio e non sensibili per quello che riguarda il livello di pressione arteriosa in funzione dell'assunzione di sodio nella alimentazione: dalla figura sottostante si evince come per le due categorie di soggetti siano tracciate due differenti curve di funzionalità renale, la prima delle quali si distingue per avere un efficiente sistema renina-angiotensina, il secondo no.

Nei casi patologici più gravi, l'ipervolemia difficilmente permette un ritorno definitivo della pressione arteriosa a valori normali, e la ritenzione renale di sodio è senza remissione; in tali condizioni, ad esempio contemporaneità di più patologie come cirrosi epatica e fistole atriali, degradano ancora più intensamente lo stato del miocardio, diminuendo la gittata cardiaca e producendo, come risultato, l'incremento di pressione arteriosa. In casi simili, anche esigue oscillazioni di PA comportano ampie variazioni nell'escrezione urinaria. Inoltre, i tempi di recupero si dilatano, richiedendo oltre 2 settimane contro i 3-5 giorni per un soggetto sano [45]; ma generalmente, i disturbi di equilibrio di sodio non necessariamente eliminano completamente la possibilità di ripristinare il set-point (ovvero l'equilibrio) di sodio e di pressione arteriosa.

La maggior parte del sodio introdotto con gli alimenti viene eliminato con le urine; la carenza di sodio determina la riduzione in termini di volume del compartimento extracellulare, mentre una eccessiva concentrazione ne determina l'aumento. Oltre al sodio, un altro catione di notevole importanza fisiologica è il potassio, distribuito quasi totalmente nel compartimento intracellulare ($160 \frac{mEq}{l}$), mentre modesta è la sua concentrazione plasmatica ($3,5 - 5 mEq/l$). Quasi la totalità del potassio introdotto attraverso l'alimentazione ($50 - 125 mEq/24h$, pari a circa il 5% del contenuto dello ione nell'organismo) e assorbito dall'intestino tenue viene escreto per via renale: differentemente dal sodio, se l'apporto viene artificialmente ridotto a zero, l'escrezione urinaria, pur riducendosi notevolmente, non cessa mai completamente (la quota minima di eliminazione non si riduce mai a valori inferiori a $10 - 15 mEq/24h$). La cellula regola e monitora l'equilibrio degli elettroliti rispetto al LEC, per mezzo di un meccanismo attivo che espelle il sodio trattenendo il potassio (pompa cationica o pompa $Na^+ - K^+$). Nell'ipotesi che tale meccanismo si alteri (a causa di modificazioni del metabolismo cellulare, squilibrio acido-base, alterazioni dello stato d'idratazione cellulare), lo ione potassio attraversa la membrana cellulare verso l'interstizio e viene sostituito dal sodio e dall'idrogeno. Le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di sodio, precisamente definite con il termine *natremia*, sono generalmente associate ad alterazioni delle condizioni di idratazione del paziente, ma la reale entità di queste

variazioni possono essere, per così dire, “dissimulate” da contemporanee variazioni del contenuto idrico del sangue; pertanto, per ottenere una descrizione più fedele di tali variazioni, sarebbe necessario disporre di altri dati ematochimici, quali ematocrito e proteinuria. Non può nemmeno essere esclusa, sulla base di normali valori di natremia, la presenza di iperidratazione o disidratazione. La perdita o l'eccessiva somministrazione di liquidi isotonici (ovvero che possiedono la medesima osmolalità del sangue) potrebbero determinare nel soggetto uno stato di disidratazione o di iperidratazione, senza, però, significative variazioni della concentrazione plasmatica di sodio. Analogamente, se consideriamo un aumento di ione sodio nell'organismo, (è il caso dello scompenso cardiaco e della sindrome nefrosica), non sarebbe corretto correlare a tale incremento una variazione dei valori della natremia plasmatica. Al contrario, le variazioni della potassiemia sono generalmente più evidenti di quelle della natremia, per via delle scarse concentrazioni extracellulari di potassio, cui consegue lo scarso effetto di questo ione sui movimenti dell'acqua. Variazioni di potassiemia sono spesso associate ad evidente sintomatologia clinica (ricordiamo che il potassio è determinante nel mantenimento dei potenziali di membrana delle cellule e di quelle muscolari in particolare). Tali alterazioni della potassiemia comportano non tanto variazioni nella concentrazione extracellulare in condizioni standard, quanto alterazioni del rapporto tra concentrazioni in LIC e LEC del catione, tuttavia è convenzione indicare con il termine ipopotassiemia ogni condizione in cui i valori di potassio plasmatico sono al di sotto dei 3.5 mEq/l , e, analogamente, iperpotassiemia quando i valori sono superiori a 5.5 mEq/l . Pertanto, non è sempre possibile stabilire una diretta correlazione tra sintomi clinici e livelli plasmatici di potassio. Inoltre, la somministrazione di glucosio e insulina, oppure di bicarbonato, incrementa il flusso del potassio all'interno della cellula, accentuando lo squilibrio liquido intracellulare e interstizio. Anche una condizione di acidosi, ad esempio, provoca il passaggio di potassio dall'interno all'esterno delle cellule, incrementando tale squilibrio.

Risulta utile descrivere il meccanismo che è anche responsabile della regolazione del sodio ai livelli fisiologici, e si fa particolare riferimento al sistema renina-angiotensina-aldosterone; esso svolge un ruolo importante nel mantenimento del volume del liquido extracellulare, nell'equilibrio del sodio e del potassio e nella regolazione della pressione arteriosa (Figura 16).

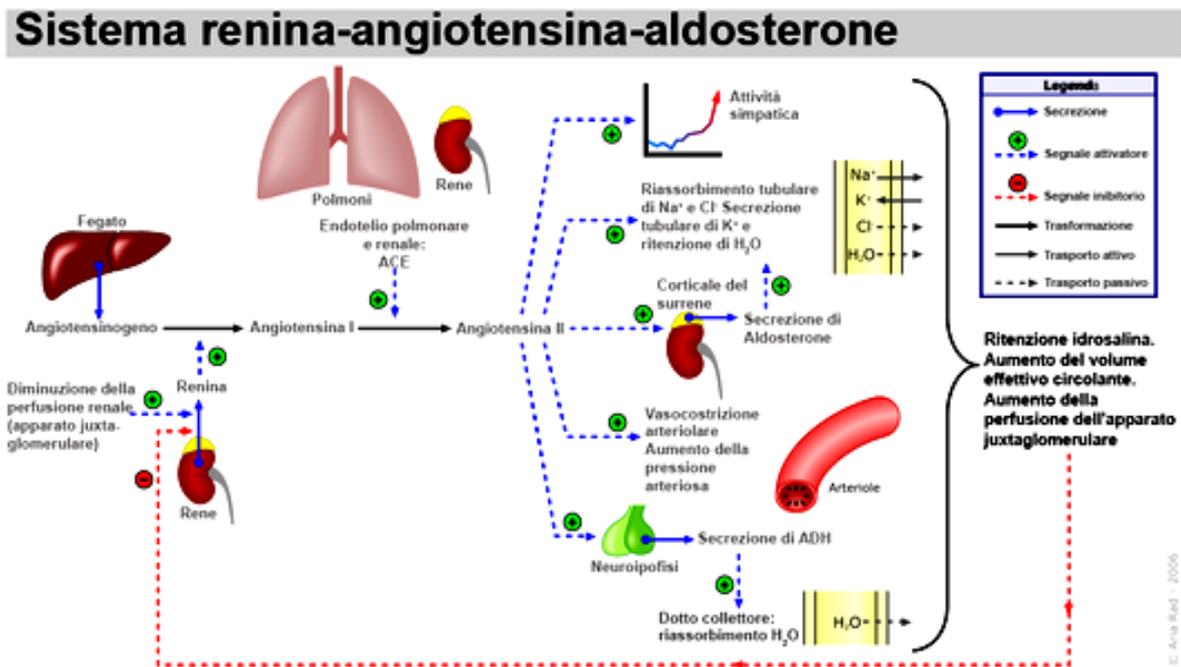


Figura 16: meccanismo di azione del complesso renina-angiotensina-aldosterone

- Renina

E' un enzima proteolitico secreto in circolo dall'apparato juxtaglomerulare del rene, (macula densa) in risposta alla caduta della pressione di perfusione nell'arteriola afferente, o come effetto del ridotto apporto di sodio e cloro al tubulo contorto distale oppure per azione del sistema simpatico. La renina agisce scindendo una alfa-globulina del plasma (angiotensinogeno) per formare un decapeptide, detta angiotensina I. L'angiotensina I, durante il passaggio a livello renale, è trasformata da un enzima endoteliale (*Angiotensin Converting Enzyme*) in

un octapeptide, l'angiotensina II. Quest'ultima agisce sui recettori AT₁ inducendo la vasocostrizione delle arteriole efferenti glomerulari e delle piccole arterie sistemiche con conseguente incremento delle resistenze periferiche e aumento della pressione arteriosa sistemica, induce il rilascio da parte della ghiandole surrenali di aldosterone, che determina l'aumento della secrezione tubulare. Tale effetto si traduce nell'incremento del riassorbimento di sodio nel sangue e conseguentemente di acqua, determinando l'incremento della escrezione di potassio attraverso le urine.

- Aldosterone

L'aldosterone limita l'eliminazione di liquidi e sodio attraverso le urine, ed il principale ormone che agisce da antagonista è il fattore natriuretico atriale (ANF), sintetizzato ad opera dei miociti atriali. L'aumento della pressione nell'atrio destro, a sua volta determinato dall'aumento del volume plasmatico conseguente ad una ipernatremia, agisce positivamente sul rilascio dell'ANF: in tal caso, si assiste all'incremento della VFG (per dilatazione delle arteriole afferenti e concomitante vasocostrizione delle arteriole efferenti) e ne risulta, pertanto, l'effetto contrario all'azione dell'aldosterone, ovvero aumento della diuresi e l'inibizione della secrezione di renina.

2.1.4 SODIO E ULTRAFILTRAZIONE A LIVELLO GLOMERULARE

Al fine di precisare l'effetto prodotto dalla pressione osmotica plasmatica dovuta alla concentrazione di sodio, risulta utile introdurre il meccanismo di ultrafiltrazione (in condizioni fisiologiche stabili) a livello delle alte vie: in primo luogo, si definisce l'aliquota della portata cardiaca attraverso l'emuntorio renale come *frazione renale*. Poiché nell'adulto medio di 70 Kg e di sesso maschile la portata cardiaca è di circa 5600 *ml/minuto*, si può calcolare che la frazione renale normale è di circa il 21%. Essa può variare da un minimo del 12% ad un massimo del 30% nel soggetto normale a riposo.

La particolarità del flusso sanguigno attraverso il nefrone è legata al fatto che esso possiede un duplice letto capillare: 1) il glomerulo e 2) i capillari peritubulari. Il primo è alimentato dall'arteriola afferente; tra il glomerulo ed i capillari peritubulari è interposta l'arteriola efferente, che oppone una considerevole resistenza al flusso ematico. Ne consegue che quello dei capillari glomerulari è un letto capillare ad alta pressione, mentre quello dei capillari peritubulari è un letto a bassa pressione. A causa dell'elevata pressione vigente nei suoi capillari, il glomerulo funziona in modo molto simile a quello dell'estremo arteriolare dei capillari dei tessuti, determinando una continua filtrazione di liquido dal glomerulo alla capsula del Bowman. D'altra parte, il sistema dei capillari peritubulari, in virtù della sua bassa pressione, funziona allo stesso modo dell'estremo venulare dei capillari tessutali, richiamando continuamente liquido all'interno dei capillari.

Nelle varie sezioni della circolazione renale vigono pressioni diverse. Inizialmente, a livello delle grosse arterie arciformi (rami collaterali delle arterie interlobari, a loro volta collaterali dell'arteria renale), la pressione è di circa 100 *mmHg*, mentre nelle vene, che alla fine convogliano il sangue refluo dai nefroni, è pari a circa 8 *mmHg*. Le due zone di maggior resistenza al flusso sanguigno sono: 1) le piccole arterie renali e l'arteriola afferente e 2) l'arteriola efferente. Nelle prime la pressione, da 100 *mmHg* dell'estremo iniziale, scende nel glomerulo a circa

60 *mmHg*. A livello dei capillari peritubulari la pressione scende ad un valore medio di 13 *mmHg*. Si può capire, allora, l'effetto prodotto da una notevole pressione osmotica del plasma promossa anche dall'elevata concentrazione di sodio sull'assorbimento di liquidi da parte dei capillari peritubulari, in quanto operano appunto a pressioni dell'ordine dei 13 *mmHg*, rispetto ai 60 *mmHg* del glomerulo, che al contrario promuovono una rapida filtrazione di liquido. L'ultrafiltrato glomerulare passa, come detto, attraverso tre differenti strati prima di entrare nella capsula del Bowman (endotelio capillare; membrana basale glomerulare e strato dei podociti); ciascuno di questi strati è notevolmente più poroso di una comune membrana capillare, il che rende ragione dell'enorme volume di filtrato glomerulare che si può formare al minuto. Nonostante il suo alto grado di permeabilità, il filtro glomerulare possiede una capacità selettiva estremamente elevata per quanto riguarda le dimensioni delle molecole di cui permette il passaggio.

2.2 IL FLUSSO DI SODIO ATTRAVERSO LA MEMBRANA DI DIALISI.

Alla base del fenomeno che determina il flusso di sodio attraverso la membrana di dialisi c'è il concetto di gradiente di concentrazione che si instaura tra il dialisato e il plasma. Per comprendere la natura del flusso di sodio e solvente attraverso la membrana di dialisi è bene introdurre il concetto di attività.

Gli ioni sodio presenti nel plasma interagiscono con l'acqua e altri componenti, in particolar modo proteine, bicarbonati e solfati. Queste interazioni impediscono il libero movimento degli ioni. Ciò significa che non tutti gli ioni sodio presenti sono immediatamente disponibili a reagire e solo gli ioni liberi e non complessati sono elettrochimicamente attivi [12]. L'attività dei soluti e in particolar modo del sodio (a) tiene quindi in considerazione tale fenomeno attraverso la definizione di un coefficiente di attività (f) moltiplicato per la concentrazione del soluto stesso (c).

$$a = f * c$$

Inoltre l'attività del sodio dipende dalla temperatura e dalla composizione della soluzione. Così f , il coefficiente di attività, cambia quando la composizione della soluzione è alterata; ad esempio la variazione del pH della soluzione, o l'aggiunta di altri ioni come bicarbonati o fosfati, abbassa il numero di ioni sodio liberi quindi non complessati nella soluzione, riducendo il coefficiente di attività del sodio.

Distinguere tra concentrazione e attività è di fondamentale importanza per comprendere le cause alla base del mancato raggiungimento di un adeguato equilibrio idro-sodico durante la dialisi. Infatti solamente il sodio chimicamente attivo è in grado di attraversare la membrana di dialisi per diffusione, ed è proprio la differenza tra attività del sodio nel plasma e nel dialisato che guida la diffusione attraverso la membrana di dialisi. E' bene inoltre sottolineare che la

diffusione del sodio non avviene tra sangue intero e dialisato, ma tra le due soluzioni che contengono il sodio, quindi il plasma e il dialisato.

L'uso di membrane semipermeabili in dialisi influenza la rimozione degli ioni sodio. Le membrane sono infatti costituite da gel funzionali la cui densità di carica interagisce con le molecole che vi si muovono attraverso. In vivo, come il plasma entra in contatto con la membrana di dialisi, le proteine che non attraversano la membrana formano uno strato in contatto con la membrana stessa, che interagisce con gli ioni circostanti impedendo loro il passaggio attraverso la membrana. Questo fenomeno è alla causa della produzione di un ultrafiltrato ipotonico [12].

Inoltre poiché la neutralità elettrica deve essere mantenuta (equilibrio Gibbs-Donnan), le proteine cariche negativamente trattenute dalla membrana nell'acqua plasmatica trattengono nel plasma cationi come sodio, calcio e magnesio influenzando quindi la loro diffusione e rimozione.

Questo trasporto asimmetrico di ioni attraverso una membrana semipermeabile, indotto dalla presenza di proteine è chiamato effetto Gibbs-Donnan e risulta nella produzione di un ultrafiltrato ipotonico in cui l'attività del sodio è minore di quella nell'acqua plasmatica.

Nell'immagine sottostante (Figura 17) è rappresentato il caso specifico di molecole di albumina, dotate di carica negativa, distribuite in diversa concentrazione tra capillare e liquido interstiziale (per la descrizione dettagliata si rimanda all'indice delle figure).

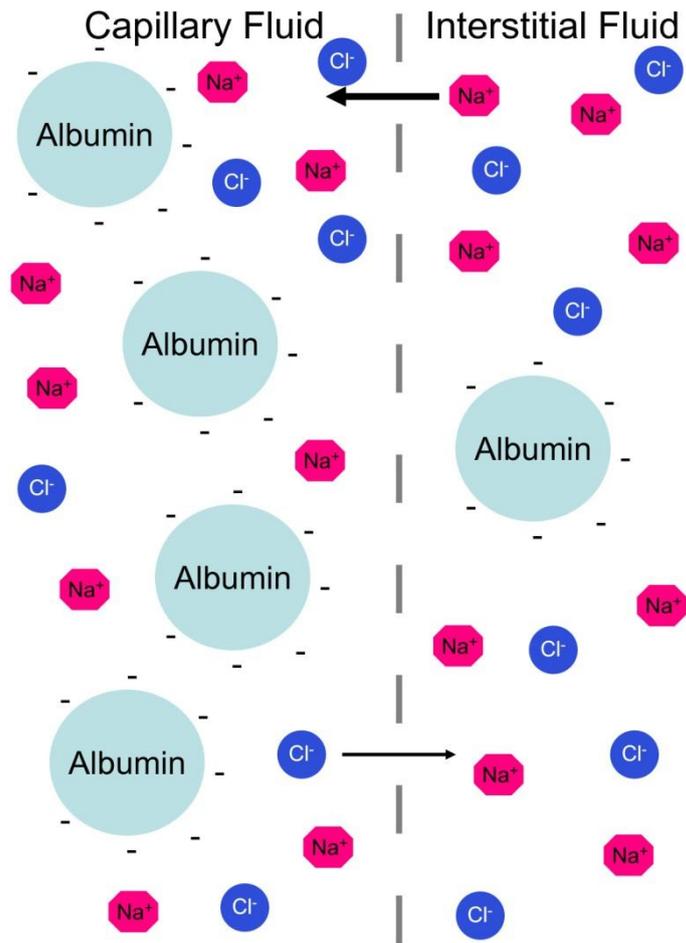


Figura 17. Rappresentazione dell'effetto Gibbs-Donnan sull'albumina

Il coefficiente globale di sieving (“setacciamento”) della membrana o fattore Donnan, è stato stimato essere pari ad un gradiente di attività del sodio di $5 - 10 \text{ mmol/L}$ ed è influenzato dalla composizione della membrana di dialisi. Valori tipici del fattore Donnan sono compresi tra 0,95 e 0,97.

2.3. IL SET POINT DI SODIO

Per i pazienti patologici che si trovano a dovere affrontare i cicli di emodialisi, e che quindi non sono autosufficienti dal punto di vista della funzionalità renale, risulta complesso il mantenimento corretto dei normali meccanismi utili a regolare il volume di acqua del corpo e l'osmolalità. Il trattamento di dialisi è previsto per regolare adeguatamente sia il volume del corpo idrico sia il contenuto corporeo di sodio, che è il fattore primario di determinazione della osmolalità corporea.

I dati in soggetti con normale funzionalità renale [37] indicano che un individuo ha un valore specifico di osmolalità di sopra del quale si genera un incremento del senso di sete. Questo valore specifico o *set-point* ("valore di riferimento") varia da individuo a individuo, ma è abbastanza riproducibile se si contestualizza all'interno di un singolo soggetto. L'esistenza del meccanismo del set-point del sodio si mantiene anche nei pazienti in emodialisi ed emerge chiaramente se si osserva la Figura 18 estratta dall' articolo di *Flanighan et al* [43].

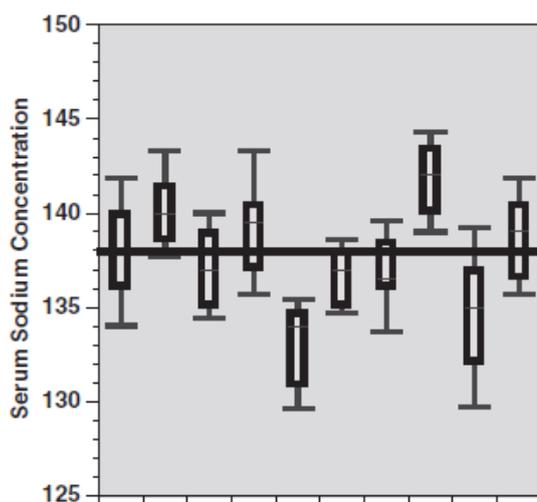


Figura 18. Boxplot della concentrazione sodica plasmatica di 10 pazienti misurata mensilmente per un anno. Ogni box plot si riferisce ad un paziente.

La figura riporta infatti la concentrazione predialisi di sodio plasmatico di 10 pazienti in dialisi non diabetici, misurata mensilmente per un anno nella seduta centrale della settimana. Il valore medio è di $138 \pm 3,4 \text{ mEq/L}$. Tuttavia, ogni individuo dimostra una evidente stabilità della concentrazione sodica plasmatica durante l'intero anno e la deviazione standard individuale media è solo di $\pm 2,48 \text{ mEq/L}$.

Si è ipotizzato che ai pazienti in emodialisi possa essere assegnato un valore di concentrazione plasmatica di Na^+ 'nominale', che se aumentata mediante l'uso di una maggiore concentrazione di sodio nel dialisato, potrebbe essere associata ad un aumento di peso interdialitico e di pressione sanguigna.

In un articolo del 2008 redatto da Sergio Santos e Aldo Peixoto [21] viene stimato che con le attuali prescrizioni dialitiche più dei $\frac{3}{4}$ dei pazienti in emodialisi standard sia sottoposto a dialisi con concentrazioni di sodio nel dialisato superiori al set-point individuale. In un gruppo di 100 pazienti sottoposti ad HD per una durata complessiva di 12 mesi (Gowda N, Peixoto AJ: osservazioni non pubblicate) è emerso come nei pazienti il valore di sodio pre-dialisi nei 12 mesi fosse in media $136 \pm 0,8 \text{ mEq/L}$ (con un coefficiente di variazione dell'1,6 %) contro il valore base di concentrazione nel dialisato di 140 mEq/L .

Dei 100 pazienti solo 8 avevano un livello di sodio $\geq 139 \text{ mEq/L}$ mentre in 16 pazienti tale livello era minore di 135 mEq/L .

Da ulteriori sondaggi condotti dagli stessi autori dell'articolo gli autori hanno notato come il dialisato maggiormente usato nella pratica clinica sia quello avente una concentrazione di sodio pari a 140 mEq/L , il quale però può rivelarsi ipertonico in relazione alla concentrazione individuale dei pazienti, determinando un flusso diffusivo positivo di sodio nel paziente e ostacolando di conseguenza il raggiungimento di un corretto equilibrio idro-sodico.

La diversità delle condizioni di "partenza" di ogni singolo individuo e della difficoltà e conseguenziale mancanza di risultati efficaci in termini di gestione del bilancio sodico , ha posto in essere la necessità di sviluppare un approccio

alternativo e individualizzato quale ad esempio la modellazione della concentrazione di sodio del bagno dialisi sulla base della concentrazione plasmatica pre-HD.

2.4. CRONOLOGIA E ANALISI DEI DIFFERENTI PROFILI DI SODIO ADOTTATI IN DIALISI

2.4.1 Il contenuto di sodio nel dialisato

La rimozione intradialitica del sodio ha importanti implicazioni cliniche. Variazioni di sodio nei compartimenti corporei giocano un ruolo centrale nella genesi dell'instabilità cardiaca intradialitica da un lato e di uno stato di sovraccarico idrico e di ipertensione dall'altro [45]. L'alta frequenza di ipertensione nei pazienti in emodialisi può essere attribuita, almeno in parte, all'incapacità di controllare il volume corporeo e rimuovere l'esatta quantità di sodio accumulato nell'intervallo interdialitico. Nella prescrizione dialitica ci sono diversi parametri che possono essere modificati e tra questi la concentrazione di sodio nel dialisato svolge sicuramente un ruolo di fondamentale importanza.

Il sodio attraversa la membrana del filtro per diffusione e convezione. E' noto come la frazione di sodio trasportata da questi meccanismi non sia la stessa: più dell'80% del sodio è rimosso per convezione e circa il 15%-20% per diffusione [21].

Questo è importante per definire la cinetica intradialitica del sodio e per scegliere un'adatta concentrazione del dialisato.

Un **dialisato iponatrivo**, ossia responsabile di un gradiente diffusivo che tende ad allontanare il sodio dal paziente, può teoricamente essere usato se il paziente ha necessità di aumentare la rimozione di sodio per diffusione. Questa pratica comunemente in uso in passato, oggi è fortemente in discussione. Infatti, come conseguenza diretta della perdita di sodio per diffusione, l'osmolarità plasmatica diminuisce e ciò comporta i seguenti effetti:

- iperidratazione cellulare causata dallo shift osmotico di fluidi dal comparto extracellulare verso quello intracellulare, fenomeno che contribuisce significativamente al verificarsi della sindrome da disequilibrio (caratterizzata da sintomi come fatica, crampi muscolari, mal di testa);

- ipotensione intradialitica (IDH), causata da un insufficiente refilling del comparto intravascolare (a partire dallo spazio intracellulare e interstiziale), incapace di compensare la rimozioni di fluidi causata dall'ultrafiltrazione.

Un **dialisato ipernatrico**, ossia responsabile di un gradiente diffusivo che tende a fornire sodio dal paziente, è spesso usato per evitare eccessive perdite di sodio dovute all'ultrafiltrazione e prevenire quindi l'instabilità cardiovascolare. Infatti quando la concentrazione di sodio nel dialisato è maggiore della concentrazione plasmatica pre-dialisi del paziente, viene fornito sodio a quest'ultimo. In questo caso il trasporto diffusivo di sodio verso il paziente è opposto alla rimozione convettiva dovuta all'ultrafiltrazione. Il maggior svantaggio legato al dialisato ipernatrico consiste nel rischio di un'insufficiente rimozione sodica, causa frequente dell'instaurarsi dell'ipertensione arteriosa. Inoltre l'accumulo di sodio è legato all'aumento della sete, quindi del sovraccarico idrico nell'intervallo interdialitico. Le conseguenze associate all'utilizzo di un dialisato ipernatrico sono riassunte in Figura 19 tratta dall'articolo di *Santos et al* [21].

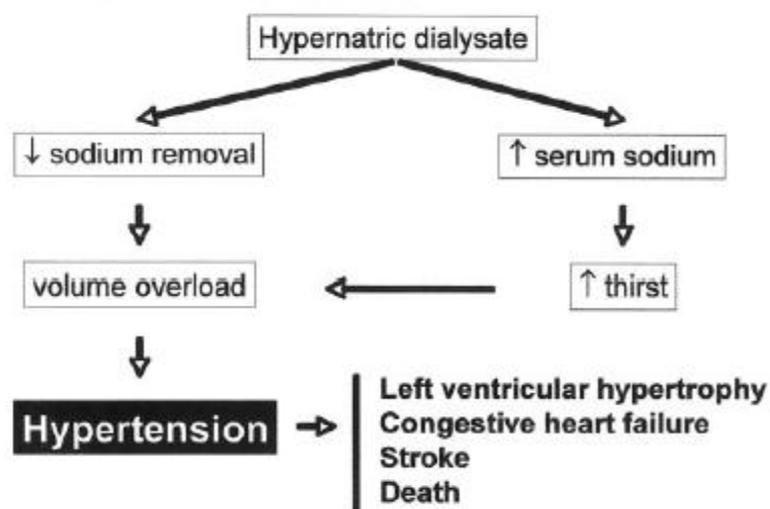


Figura 19. Implicazioni dell'uso di un dialisato ipernatrico.

2.4.2 DAL DIALISATO IPONATRICO A QUELLO IPERNATRICO: VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI OTTENUTI

Come introdotto nel precedente capitolo, i pazienti affetti da insufficienza renale sottoposti a terapia dialitica, vengono trattati ricorrendo all'estrazione delle tossine uremiche e al trasferimento di acqua e soluti dal plasma, e la presenza del sodio è fondamentale proprio per l'utilizzo del bagno dialisi, la soluzione simile all'acqua plasmatica, che viene composta per essere il più possibile riconducibile al liquido extracellulare, ricco appunto in sodio. Intorno agli anni settanta [7], periodo in cui le modalità di terapia erano ancora in piena fase di elaborazione, nel corso delle prime applicazioni dalla terapia di dialisi, le prescrizioni alimentari per i pazienti in cura prevedevano un'assunzione di sodio giornaliera di 45 – 90 *mmol/die* e di circa 1L/*die* di fluidi; le sedute erano di lunga durata (8-24 ore) e si ricorreva a membrane di modeste dimensioni e di materiale cellulosico.

Nel medesimo periodo, il dialisato veniva generalmente prodotto seguendo una concentrazione di sodio di circa 126 *mEq/l* ed i risultati sperimentali mostrarono che questa composizione iponatremica (considerando una natremia pre-dialitica di 138 *mEq/l*) garantiva l'eliminazione da 250 – 450 *mmol/die* di sale, di 5 – 8 l di fluidi accumulatosi in una settimana e rendeva possibile il mantenimento dei valori di pressione dal 30% al 70% dei pazienti in cura. Inizialmente si ricondussero i sintomi della sindrome da disequilibrio a squilibri elettrolitici ed osmotici, ad intolleranze all'acetato usato come tampone; principalmente, il possibile insorgere di edema cerebrale veniva imputato alla notevole riduzione di urea e poteva essere tamponato infondendo agenti osmotici in corso di terapia.

Nel corso degli anni, quindi, si poté assistere a sostanziali evoluzioni della terapia dialitica mirate non solo alla riduzione degli effetti collaterali, ma anche all'efficienza ed alla riduzione della durata della terapia stessa. A partire dagli anni ottanta, le scelte puntarono a membrane di dialisi caratterizzate da una più elevata superficie di contatto rispetto alle precedenti, combinati a sistemi regolati da

ultrafiltrazione, notando come risultato un migliore controllo del livello di urea, dei liquidi e del sodio in tempi più ristretti (si passò da 6-8 ore a 4-5 ore, tre volte a settimana). Si ipotizzò inoltre che la scelta dei dialisati iponatrici poteva positivamente lasciare spazio a nuovi bagni dialisi con concentrazioni di sodio lievemente più alte, a favore di un miglioramento nella gestione della sindrome da disequilibrio. Ma nella pratica, gli effetti negativi più ricorrenti quali nausea, vomito, ipotensione e crampi muscolari interessarono dal 15% al 70% circa di tutti i pazienti sottoposti a tale trattamento, che prevedeva un dialisato di circa 130 mmol/l contro i 126 mmol/l del bagno iponatrivo; si ritenne a tal proposito che l'ampia interfaccia di scambio della membrana rimuovesse bicarbonato e trasferisse acetato ai pazienti a velocità che eccedevano la loro capacità metabolica.

Pertanto, nessuna delle due possibilità precedentemente esposte risulta pienamente auspicabile ed efficace nel ripristino dell'equilibrio omeostatico dei soggetti in terapia, proprio per gli svantaggi che esse comportano.

Negli anni successivi, infatti, sulla base della diversità oggettiva fra le concentrazioni sieriche di sodio di ogni individuo rispetto agli altri e che entrambe le modalità iponatriva ed ipernatriva non erano totalmente soddisfacenti, la pratica clinica andò avanti nello studio di nuovi profili di concentrazione per la soluzione di dialisi, mettendo a punto un tipo di dialisato detto "eunatremico" [43] e definito come una concentrazione tale da minimizzare il gradiente di sodio diffusivo che si instaura tra i compartimenti separati dalla membrana semi-impermeabile: questo ridurrebbe il flusso di sodio per diffusione mantenendo inalterati i processi convettivi e di ultrafiltrazione.

In tal modo il trasporto di acqua e sodio attraverso le membrane cellulari sarebbe notevolmente ridotto garantendo valori costanti di tonicità intracellulare.

In particolare, nei primi anni ottanta, l'Università dell' Iowa [13] mise a punto questa tipologia di dialisato, composto da più elevate concentrazioni di sodio (140 mmol/l quindi lievemente ipernatrivo), di calcio (1.75 mmol/l) e con tampone bicarbonato. La migliorata stabilità emodinamica doveva presumibilmente

essere dovuta al fatto che, al momento in cui avveniva la filtrazione, l'osmolalità del sangue scendeva da 310 mOsm/l a circa 290 mOsm/l , per cui, al ritorno lungo il circuito venoso per ri-immettersi nel paziente, il plasma purificato incontrava una osmolarità interna di 310 mOsm/l , per cui veniva a crearsi un gradiente osmotico; esso si riassume all'equilibrio grazie al movimento dell'acqua dal plasma all'interstizio ed al LIC: ciò comportava la diminuzione del volume plasmatico, con successivo mantenimento della stabilità emodinamica superiore. Questi studi condussero alla conclusione che era la tonicità del dialisato e non l'osmolalità conferita dall'urea a determinare quel flusso di acqua attraverso la membrana cellulare, tesi avvalorata dal fatto che un aumento del sodio da $130 - 132 \text{ mmol}$ a $140 - 145 \text{ mmol}$ permise di elidere il contributo dell'equivalente osmotico di circa $50 - 70 \text{ mg/dl}$ di urea nel sangue ($14 - 26 \text{ mmol}$). In tale modo si ridusse notevolmente l'incidenza della sindrome da disequilibrio ed il numero dei casi clinici di ipotensione nei pazienti nonché quell'insieme di manifestazioni divenute nel tempo quasi sinonimo della terapia stessa, ovvero cefalee, crampi muscolari, nausea, vomito. Ma, analogamente per questa metodologia, sono poi emersi gli effetti negativi che si presentavano sotto forma di eccessivo senso di sete nel soggetto, e fattore più preoccupante, la presenza di ipertensione, sovraccarico di liquidi corporei e aumento di peso durante il periodo intradialitico. Dati clinici (*Gotch et al.* [37]) rilevarono un aumento del livello sierico di sodio pre-dialisi/post-dialisi da $2.3 - 3.6 \text{ mEq/l}$ (traducibile in una concentrazione sierica post-dialisi pari a circa 145 mEq/l), per cui non era possibile mantenere equilibrato il bilancio di sodio. Conseguentemente la rimozione di acqua non procedeva parallelamente al mantenimento del bilancio di sodio, che, infatti, non veniva adeguatamente rimosso.

La non completa copertura delle problematiche legate alla dialisi da parte delle precedenti terapie, portò alla messa a punto di nuove metodiche, nate dall'ipotesi che la concentrazione di sodio del dialisato non poteva essere identica per ogni paziente, ma doveva variare in dipendenza del gradiente di concentrazione di sodio,

definito quale la differenza fra la concentrazione di sodio del bagno dialisi e la concentrazione sierica pre-dialisi del soggetto.

Esiste, inoltre, una relazione fra l'aumento del senso di sete, caratteristico nei casi di gradiente positivo, e la velocità di ultrafiltrazione, motivato dalla necessità di eliminare il relativo accumulo di liquidi nel corpo, come si riscontra nel grafico di Figura 20 (estratto da [13]).

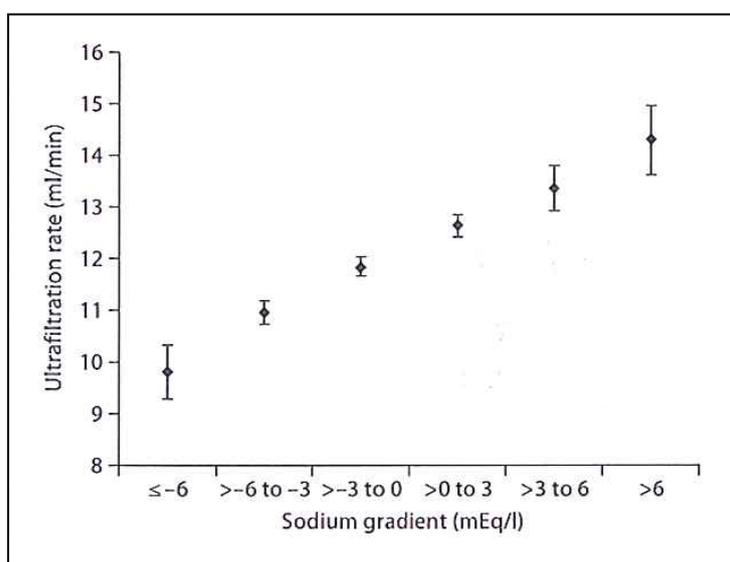


Figura 20: Il grafico mostra i diversi profili di velocità di ultrafiltrazione in relazione a diversi range del gradiente di sodio (i valori di velocità sono stati regolati e classificati in base a sesso, età, etnia e peso), [13].

Tale legame è dimostrato da una ricerca effettuata dal *Renal Research Institute* , su un campione di pazienti, di cui il 54% uomini ed il 56% donne, recante proprio l'evidenza di una più elevata velocità di ultrafiltrazione nei soggetti caratterizzati da gradiente positivo e quindi con un più elevato valore di peso secco interdialitico, dovuto al sovraccarico di fluidi e sodio [13].

Una soluzione per contenere l'aumento di peso è stata ricercata nella riduzione della concentrazione di sodio nel dialisato, fino a raggiungere il “ *punto di equilibrio*”, ovvero quella particolare concentrazione del bagno dialisi al quale non corrisponde né aumento né diminuzione del gradiente di sodio plasmatico: come riportato dal medesimo studio di *Lars Penne* [13], applicando questa modifica alla terapia su 65 pazienti cronici, inducendo in media di circa 3 mEq/l la concentrazione di sodio al fine di ottenere un gradiente nullo, si è potuto valutare un netto decremento del peso secco intradialitico e la riduzione dei valori di pressione sanguigna.

L'importanza di evitare l'instaurarsi di un gradiente positivo si basa sull'evidenza, nei dati clinici, della relazione fra sintomi intradialitici e pazienti con gradiente maggiore di zero: lo studio effettuato sul campione di soggetti precedentemente citato, è stato condotto somministrando ai pazienti una soluzione salina fisiologica (venivano costantemente monitorati i livelli di soluzione infusa) e, come risultato (indipendentemente dal profilo di velocità di ultrafiltrazione), nel 23% dei casi sono stati diagnosticati fenomeni riconducibili a patologie intradialitiche [13], prevalentemente riconducibili a fenomeni ipotensivi, verificati, sempre secondo quanto riportato dallo studio sopracitato, anche da ricerche precedenti [46].

Inoltre, fra i rischi connessi alla presenza di gradiente positivo appena enunciati, è da aggiungere anche l'aumento del volume di fluidi corporei, la cui prevalenza proprio nella popolazione dialitica è confermata da dati clinici, nonché risulta un fattore predisponente ad ipertensione, ipertrofia del ventricolo sinistro ed altre patologie cardiovascolari. L'origine è da ricercarsi principalmente in:

- scelta di un errato profilo di sodio durante la seduta;
- trattamento dei sintomi intradialitici con la somministrazione di soluzioni saline.

Esiste dunque una stretta correlazione fra volemia ed ipertensione, come anche dimostrato da un ulteriore studio del 2009 [22] effettuato su 269 pazienti cronici in HD. Una ulteriore ricerca, compiuta anch'essa nell'anno 2009 [24], ha valutato gli effetti delle modifiche di volemia, manifestabili con eventuali episodi di ipotensione intradialitica, in risposta a differenti restrizioni dietetiche di sodio nell'alimentazione: due classi di pazienti provenienti da due diverse cliniche, sono stati messi a confronto, considerando che il primo gruppo (190 pazienti) veniva trattato seguendo il controllo costante del volume di fluidi, il secondo (204 pazienti) era invece composto da soggetti trattati prevalentemente con farmaci antiipertensivi per il mantenimento della pressione sanguigna (42% del totale dei pazienti rispetto al 7% del primo gruppo). Se da un lato non si sono segnalate importanti divergenze fra i livelli di pressione dei due gruppi (valori medi di 126/75 mmHg per il primo e 126/76 mmHg per il secondo), al contrario i risultati migliori si sono registrati nel numero di episodi ipotensivi (11% nel primo gruppo e 27% nel secondo), nei valori di guadagno di peso interdialitico (2.29 l rispetto a 3.31 l) e in quelli di massa del ventricolo sinistro: questi lasciano dedurre la maggiore efficacia della terapia improntata sul controllo della volemia tramite la assunzione regolata di sodio al paziente, mediamente di 0,5 g/die, quantità che, sperimentalmente, non ha fatto registrare aumenti di peso secco durante gli intervalli interdialitici e di pressione sanguigna. Ciò comporta, nella pratica, di richiedere ai pazienti di modificare le proprie abitudini alimentari, con il supporto di nefrologi e dietologi, prestando attenzione al fatto che i prodotti più elaborati disponibili sul mercato contengono sodio in eccesso e che ogni materia prima possiede già di per sé una determinata quantità di sodio; inoltre, gli alimenti specificatamente prodotti con ridotto contenuto di sale presentano una certa dose di potassio, introdotta proprio per sostituire quella di Na^+ , e questo non li rende adatti per un paziente con insufficienza renale.

Risultati clinici di tale tipo non hanno, tuttavia, potuto essere estesi certamente alla totalità della popolazione sottoposta a dialisi, ma hanno potuto soltanto parzialmente evidenziare come sia preferibile evitare che la concentrazione di Na^+

nel bagno dialisi risulti superiore a quella sierica del paziente, al fine di contribuire a limitare le complicazioni interdialitiche legate a fenomeni ipotensivi e allo scopo di non dovere rimuovere una elevata quantità di liquidi in eccesso; come è stato precedentemente descritto, infatti, tale fattore si materializza nella difficoltà di mantenere costante i livelli di peso secco.

Queste considerazioni favoriscono l'ipotesi secondo la quale la "personalizzazione" della concentrazione natremica del dialisato può rappresentare una valida alternativa alla HD convenzionale, per cui il controllo dei livelli di sodio del dialisato è stato largamente utilizzato soprattutto nei pazienti che soffrano di frequenti episodi ipotensivi in seguito a sedute di HD : la possibilità di realizzazione, come esposto nei paragrafi successivi, di un dialisato personalizzato si può avere grazie alla misura diretta del sodio nel plasma (e nel dialisato stesso) tramite potenziometria diretta (o ionometria diretta).

Come sarà approfondito in seguito, il vantaggio apportato da tale scelta dipende dalla natura stessa del Na^+ , per la misurazione del quale, come precedentemente descritto, è necessario stimare la sua concentrazione libera ovvero quella che rappresenta la quantità di sodio che partecipa materialmente al processo diffusivo, senza subire l'influenza dei livelli di concentrazione di lipidi e proteine. Il valore restituito, quindi, dal potenziometro corrisponde alle molecole ionizzate e non alla concentrazione totale di sodio.

Tuttavia la principale limitazione di tale approccio è dovuta al fatto che il gradiente di sodio dipende dalla sua concentrazione sierica: ciò si traduce, nei pazienti con gradiente positivo, in bassi livelli di sodio nel plasma che predispongono al rischio di instabilità cardiovascolare, in quanto si assiste ad un aumento della volemia cellulare causando il conseguente rilascio di vasopressina, responsabile dell'aumento di sete nel paziente, il quale altererà, in tale modo, il proprio peso . Caso duale per i soggetti che presentano un gradiente negativo, ma con il rischio di incorrere in deidratazione, ipo-volemia ed ipotensione. Inoltre la concentrazione sierica di sodio è soggetta a variazioni, soprattutto in quella categoria di pazienti affetti da diabete.

Il secondo fattore limitante è costituito dalla non esatta precisione della stima dei livelli di sodio nel plasma: bisogna infatti considerare che un ristretto margine di errore nella misurazione dei livelli di Na^+ è considerabile irrilevante ai fini della mera pratica clinica, ma può rilevarsi fondamentale per bilanciare la concentrazione del bagno dialisi. La motivazione è la seguente: da una parte, la quantità di sodio chimicamente attiva è più elevata rispetto a quella stimata dallo strumento di misura; dall'altra, una frazione di questa, è limitata dalla presenza delle proteine e pertanto non partecipa al fenomeno diffusivo.

2.4.3 UTILIZZO DI PROFILI DELLA CONCENTRAZIONE DI SODIO NEL DIALISATO (SODIUM PROFILING)

Durante gli anni passati diversi autori hanno proposto l'uso di profili di sodio, in alternativa a concentrazioni costanti di sodio nel dialisato, per migliorare l'instabilità cardiovascolare intradialitica e minimizzare le possibili complicazioni di un dialisato ad alto contenuto di sodio che, in risposta ad un parziale vantaggio di stabilità emodinamica in fase di terapia [64], comporta l'instaurarsi di ipertensione e aumento del peso secco intradialitico. La ragione di ciò si fonda sulle seguenti osservazioni [45]:

- aumentando la conducibilità (cioè la concentrazione di sodio) del dialisato, quantità di sodio in diversi livelli e secondo differenti cinetiche possono essere fornite al paziente in una prima fase della seduta;
- tale quantità di sodio così fornita al paziente, può essere rimossa nella seconda fase della seduta.

Analizzando tali caratteristiche, risulta lecito interpretare le terapie che si basano sul sodium profiling come evoluzioni che discendono direttamente dai metodi di dialisi ipernativa [43] come si evince dalla modalità definita “ sodium ramping” [47][48] che consiste infatti nell'uso di una concentrazione di sodio nel dialisato maggiore di quella nel plasma nella prima fase della seduta, e di una successiva diminuzione del contenuto di sodio nel dialisato, in maniera continua o a gradini, durante la seduta stessa. In genere, durante l'applicazione di tale profilo è prevista la variabilità del tasso di ultrafiltrazione contemporaneamente all'avanzamento della terapia, procedimento ulteriormente favorito dalla possibilità di monitorare on-line le variazioni di volume ematico e, pertanto in risposta a queste, di modificare allo stesso tempo ed in corso di terapia i due parametri di tasso di UF e di conducibilità del dialisato. In tal modo è risultato possibile [43] mantenere regolare il profilo di progressiva riduzione del volume ematico. Generalmente infatti un'alta velocità di ultrafiltrazione viene combinata con un dialisato ad alta

concentrazione di sodio nella prima fase della seduta dialitica, situazione poi invertita nella fase finale [49].

Quando il profilo di sodio è paragonato a trattamenti standard di dialisi, i risultati mostrano un generale miglioramento della stabilità cardiovascolare. Tuttavia, questo fenomeno è spesso associato ad una maggiore concentrazione post-dialisi del sodio nel plasma, ad un maggiore peso corporeo pre-dialisi e ad aumentati livelli di pressione come conseguenza di una rimozione sodica inadeguata [43][49][50] poiché, nonostante il positivo mantenimento della stabilità cardiovascolare intra-dialitico derivante dalla tonicità intracellulare, il modello proposto non risponde evidentemente in modo efficace alla rimozione del sodio.

Quest'ultimo rappresenta un fattore assolutamente non sottovalutabile, dati gli effetti riscontrabili nei fenomeni cardiovascolari patologici intra-dialitici dovuti alle variazioni di sodio plasmatico, e considerando altresì come l'ipertensione unitamente a diabete, anemia ed altre patologie sia determinante in oltre il 50% dei casi di decesso (fra pazienti in dialisi) [72].

Nello studio condotto da *Oliver et al.* [49] i pazienti randomizzati ad un trattamento profilato, sono stati sottoposti ad un progressivo decremento della concentrazione di sodio nel dialisato, da un valore iniziale di 152 mmol/L , fino ad un valore di 142 mmol/L a fine seduta e tale modalità è stata confrontata con l'uso di un dialisato a concentrazione costante di sodio pari a 142 mmol/L . Ciò è risultato in una profonda differenza nella rimozione del sodio, come evidenziato dalla maggior concentrazione post-dialisi plasmatica e dal più elevato peso pre-dialisi osservati nel trattamento profilato.

Oltre a profili decrescenti, sono stati testati anche profili della concentrazione di sodio nel dialisato alternati o crescenti [51].

Profili "alternati" sono stati introdotti nei primi anni ottanta con lo scopo di stimolare un'alternanza nello shift di fluidi attraverso la membrana cellulare per migliorare il trasporto di tossine uremiche al di fuori della cellula grazie al trasporto del solvente. Studi clinici [17][52] hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza della sindrome da disequilibrio grazie all'uso di questi profili.

Profili della concentrazione di sodio crescenti sono molto meno comuni e meno utilizzati; tale modalità è però in grado di preservare il volume plasmatico nell'ultima fase della seduta dialitica in casi in cui l'ultrafiltrazione è ancora elevata ed è stato riportato in studi clinici [53][54] come profili del genere siano stati responsabili di una riduzione di incidenza di crampi muscolari, probabilmente a causa di una ridotta rimozione sodica.

Zhou et al [55] in uno studio condotto nel 2006 hanno valutato l'effetto dell'utilizzo di un profilo di sodio del dialisato (caratterizzato da un bilancio neutro dello ione), di un profilo di ultrafiltrazione e della loro combinazione nel preservare il volume ematico, la funzione cardiaca e nel prevenire l'occorrenza di episodi ipotensivi usando il monitor per emodialisi *Fresenius 4008S*. Il profilo utilizzato è definito a "bilancio neutro" perché è previsto che ogni guadagno di sodio durante la fase ad alta concentrazione di sodio nel dialisato, venga automaticamente bilanciato da una rimozione diffusiva addizionale di sodio durante la fase a bassa concentrazione di sodio nel dialisato, così che il rischio di sovraccarico sodico possa essere evitato.

I risultati hanno evidenziato che una migliore stabilità intradialitica del volume ematico e della funzione cardiaca è stata ottenuta combinando il profilo di ultrafiltrazione con il profilo a bilancio neutro della concentrazione di sodio.

Infine, è bene sottolineare che molti tra gli studi che valutano l'effetto di diversi profili di sodio sull'instabilità cardiovascolare, non tengono in considerazione il bilancio sodico, come anche evidenziato dal fatto che mancano di informazioni sufficienti a calcolare la rimozione di sodio, inclusi i metodi impiegati per determinare la concentrazione del sodio.

Dunque, se l'utilizzo di profili di sodio può essere associato con una migliorata stabilità cardiovascolare interdialitica, tale metodologia non risolve la problematica del bilancio sodico.

Di minore numero sono stati, invece, gli studi effettuati sulle variazioni del bilancio di massa ionica (indicato generalmente con IMB, *ionic mass balance*) in risposta a differenti tipologie di dialisato utilizzato in terapia [64]: la rilevanza di

tale parametro risiede nel fatto che un suo valore numericamente positivo è indicativo di una rimozione di sodio dal paziente sottoposto a dialisi, inversamente per un indice negativo; queste considerazioni sono state determinate alla luce di uno studio clinico [64] per la realizzazione del quale 30 pazienti sono stati sottoposti a tre differenti sessioni di terapia temporalmente distanziate le une dalle altre, ciascuna delle quali con un diverso profilo di sodio per il dialisato (140 mol/L , 144 mol/L ed un dialisato individualizzato), proprio al fine di determinare, al termine delle sedute, le sostanziali variazioni di IMB per ogni paziente in funzione della profilazione di sodio scelta. Ogni fase della terapia è stata effettuata prima in regime isovolemico e successivamente con emodialisi combinata a ultrafiltrazione.

Per le misurazioni delle conducibilità plasmatica (necessaria per determinare la conducibilità pre-dialisi a cui eguagliare la concentrazione di bagno dialisi della terapia personalizzata) e dell'IMB ad inizio e fine di terapia, si è utilizzato il sensore *Diascan*[®] (*Hospal*[®]) che, come appunto riportato nel protocollo di studio di Leunissen et al. [64] risponde alla relazione matematica:

$$IMB = (Q_{din} \times C_{din} - Q_{dout} \times C_{dout}) \times 10 \times t \text{ (min)}$$

dove Q_{din} e C_{din} sono rispettivamente i valori di portata e di conducibilità del dialisato in ingresso, e Q_{dout} e C_{dout} indicano i valori sopra indicati in uscita.

I risultati ottenuti hanno mostrato le considerevoli differenze dei valori di IMB registrati che intercorrono fra i tre diversi valori di sodio applicati, in particolar modo fra dialisi con b.d. 140 mmol/L e b.d. 144 mmol/L ; inoltre, sono stati messi in relazione le variazioni di IMB in funzione, rispettivamente, di concentrazione sierica di sodio (contenuta nel plasma e misurata in mmol/L) e la conducibilità plasmatica (ms/cm).

Valutando infatti i valori tabellati [64] di conducibilità, concentrazione sierica ed IMB, si nota come quest'ultimo subisca un evidente decremento sia in dialisi a volume costante sia con ultrafiltrazione (un IMB crescente, come precedentemente specificato corrisponde ad una maggiore rimozione di sodio *dal* paziente)

nell'ordine $144 \text{ mmol/L} - 140 \text{ mmol/L}$, pari a circa 90 mmol/L (valutato a valle di una intera sessione di terapia) ovvero circa 2000 mg di sodio (dose giornaliera raccomandata per un paziente in cura).

Pertanto, alla luce di questa valutazione, si pone l'interrogativo sull'incidenza fisiologica di un minore o maggiore indice di massa ionica: da quello che si evince da questo protocollo di studio, la relazione che intercorre fra IMB, concentrazione sierica, conducibilità plasmatica, e di conseguenza con effetti sul volume ematico in quanto l' IMB è indicativo del bilancio di sodio del paziente, non è lineare sia per il margine di errore inevitabile commesso nella misurazione della conducibilità plasmatica sia per il fatto che, nel valutare gli effetti prodotti da questi tre tipologie di terapie, compare una discriminante importante ovvero il livello minore o maggiore di concentrazione sierica pre-dialitica.

Per i pazienti appartenenti alla prima categoria, ad esempio, la differenza esistente fra dialisato moderatamente ipernatrico e dialisato standard rimane valida, e viene confermata dal fatto che un aumento della concentrazione di sodio nel bagno dialisi pari a 5 mmol/L comporta un decremento del valore di IMB e, pertanto, è la diffusione ionica verso il paziente ad aumentare.

Per quanto riguarda, invece, i risultati dell'applicazione del dialisato personalizzato, è stato precisato precedentemente come questo sia stato preparato in linea con la conducibilità plasmatica pre-dialisi di ogni singolo paziente, parametro fisico che, tuttavia, si riferisce alla sola concentrazione di ioni Na^+ liberi di diffondere senza prendere in considerazione l'effetto Gibbs-Donnan, e, dai valori posti in due differenti grafici [64], è evidente come per i pazienti che presentavano un livello di sodio sierico minore di 140 mmol/L (al di sotto della concentrazione standard di bagno dialisi) la variazione di IMB si mantenga in un range di valori molto più ristretti rispetto a quelli registrati in soggetti con concentrazione sierica superiore ai 140 mmol/L . Tutto ciò si potrebbe approssimare ad un mantenimento costante del volume ematico.

2.5 LE TECNICHE DI MISURA DELLA CONCENTRAZIONE DI SODIO NEL PLASMA E NEL DIALISATO

Nel discutere la concentrazione di sodio nel plasma e dialisato, è importante riflettere brevemente sui diversi metodi disponibili per misurare la concentrazione del sodio. È utile distinguere tra la concentrazione di sodio e l'attività di sodio. Infatti la concentrazione di sodio riflette la quantità totale di sodio diviso per il volume di distribuzione, mentre l'attività del sodio si riferisce all'attività ionica, che è la frazione rilevante per la diffusione.

La tecnica della fotometria a fiamma si basa sul principio che ogni elemento ha il suo specifico spettro di emissione. Dopo l'eccitazione, dovuta ad un aumento di temperatura, gli elettroni sono trasferiti ad uno stato energetico superiore; con il ritorno al livello energetico inferiore, gli elettroni emettono un fotone con una lunghezza d'onda caratteristica, che corrisponde a un colore nello spettro visibile (ad esempio giallo nel caso del sodio). Utilizzando la fotometria a fiamma per rilevare il sodio plasmatico, la variazione di intensità del colore della fiamma viene valutata dopo l'introduzione di un campione di plasma. Così facendo questa tecnica misura la concentrazione totale di sodio (cioè la concentrazione ionica più la quantità legata con anioni) in un campione di plasma con un volume noto. Normalmente il plasma è costituito per il 93% da acqua e per il 7% da proteine e lipidi. Così, visto che la fotometria a fiamma misura il sodio in un campione di plasma (e non di acqua plasma), livelli plasmatici falsamente bassi possono essere segnalati se la concentrazione di proteine o lipidi nel plasma aumenta (pseudoiponatremia). Nel dialisato, la fotometria a fiamma misura la concentrazione di sodio totale e vista l'assenza di proteine significative non c'è rischio di pseudoiponatremia. In contrasto con la fotometria a fiamma, la ionometria (o potenziometria) diretta misura l'attività di sodio nell'acqua plasmatica, indipendentemente dal volume in cui è disciolto sodio. L'attività di

sodio è convertita in concentrazione di sodio utilizzando il coefficiente di attività della soluzione.

Il plasma, a causa del fatto che il 6-7% del proprio volume è occupato da lipidi e proteine, non può essere considerato un liquido omogeneo. Se ipotizziamo che nel campione plasmatico, 6 gr(%) di proteine occupano lo spazio di 6 mL, in 100 µl di plasma avremo in realtà 94 µl di acqua.

Se la fotometria a fiamma determina correttamente le concentrazioni di sodio totale in campioni omogenei come il dialisato, l'ultrafiltrato, il reinfusato, quando il campione in esame è il plasma essa sottostima la reale concentrazione di sodio per effetto di una "eccessiva diluizione" del campione. Se pertanto il valore di natremia determinato risulterà, ad esempio, pari a 140 mEq/l, il valore corretto sarà stimato da $140 \cdot 213/200$ ossia 149 mEq/l. Lo stesso discorso è applicabile alla potenziometrica indiretta. Da qui la necessità di correggere i valori di natremia ottenuti con queste tecniche di misura mediante l'utilizzo di formule dedicate come, ad esempio, l'equazione di Waugh:

$$(V_i \cdot Nap_{wi} - V_f \cdot Nap_{wf}) = [K_e (0.98 \cdot Nap_{pl}(i) - 0.97 \cdot NaD(i)) + U_f \cdot Nap(o)] \cdot t$$

dove $Napl(i)$, $NaD(i)$ e $Nap(o)$ sono le concentrazioni totali di sodio determinate con la fotometria a fiamma o la potenziometrica indiretta, in accordo alla quale la concentrazione corretta di sodio totale dell'acqua plasmatica (Na_{pw}) è calcolata dal valore determinato dalla fotometria a fiamma o dalla potenziometrica indiretta (Na_{pl}) e dal valore della protidemia (PT gr(%)). Affinché la stima della variazione del pool sodico nel periodo interdialitico e durante la seduta dialitica sia accurata è necessario escludere i pazienti con diabete mellito non controllato; infatti ogni incremento della glicemia di 180 mg(%) sopra i 100 mg(%) causa, per motivi osmotici, una riduzione della natremia di circa 5 mEq/L (pseudoiponatremia); per lo stesso motivo è necessario anche evitare la somministrazione intradialitica di sostanze osmoticamente attive diverse dalle soluzioni cloro sodiche.

Si aggiunge che l'attività di sodio può essere inferiore alla concentrazione effettiva dovuta al legame di sodio con anioni come bicarbonato. Anche nel dialisato, l'attività di sodio è inferiore ($\pm 4 \text{ mmol} / \text{l}$) rispetto alle concentrazioni di sodio a causa del legame del sodio con anioni come il bicarbonato. Pertanto, i valori di concentrazione di sodio riportati nel dialisato dalla ionometria diretta possono essere inferiori rispetto ai valori di fotometria a fiamma.

Molti laboratori utilizzano, in alternativa, la tecnica della ionometria indiretta per misurare il sodio nel plasma e nel dialisato. In tale tecnica, un campione di plasma (non acqua plasmatica) viene diluito e tutto sodio presente nel campione è ionizzato per aggiunta di un tampone, che porta il coefficiente di attività quasi a 1. Pertanto la ionometria indiretta riflette la concentrazione totale di sodio nel plasma e nel dialisato, e i valori sono paragonabili a quelli della fotometria a fiamma. Il fatto che la concentrazione è espressa in un campione di plasma noto (anziché in acqua plasmatica, come con la ionometria diretta) significa anche che con la ionometria indiretta, può verificarsi la pseudoiponatremia, un fenomeno che non si osserva con la ionometria diretta.

L'uso di diverse misure di concentrazione di sodio può quindi avere un effetto sulla valutazione della rimozione di sodio durante la dialisi, quando si utilizzano diversi campioni di dialisato.

Al fine di ottenere un quadro più chiaro sul bilancio sodico in emodialisi, sono necessarie frequenti valutazioni di sodio plasmatico. Tuttavia, questo è complicato dalla necessità di prelievi di sangue. Pertanto, vi è l'esigenza di una metodologia affidabile e non invasiva con la quale determinare il sodio plasmatico e il bilancio sodico [56].

E' rilevante, quindi, ricordare come il contributo di diffusione durante la terapia, che determina pertanto un trasferimento di una generica massa di sodio, possa risultare significativo, in quanto condiziona la concentrazione di sodio da prescrivere per il dializzato, comportando un effetto importante sul bilancio del sodio durante la dialisi. Mediante il monitoraggio della conduttività del dialisato, diviene possibile stimare i flussi sodio durante dialisi basandosi sulla valutazione del bilancio ionico intradialitico (indicato come IMB, *intradialytic ionic mass*

balance) e della conduttività plasmatica . La misura dello IMB tramite Diascan considera solo il contributo degli ioni attivi (essendo un metodo conduttimetrico), ma non distingue fra specie ioniche e tiene conto quindi di tutti gli ioni, anche quelli diversi dal sodio.

Da queste considerazioni deriva la possibilità di studiare l'equilibrio del sodio a livello dettagliato ma, soprattutto, senza necessità di prelievo di sangue che, come riportato da Moret [73] nel protocollo di studio (effettuato presso il centro di dialisi di *Maxima Medical Centre, Veldhoven, Netherlands*) è stato possibile tramite misurazione proprio della conducibilità plasmatica tramite Diascan (componente che verrà approfondito nel successivo Capitolo).

2.6 MODELLISTICA DEL SODIO E DELLA CONDUCIBILITA' IN EMODIALISI

2.6.1 INTRODUZIONE DEI MODELLI CINETICI DEL SODIO

La rimozione intradialitica di sodio e acqua è definita adeguata in relazione all'accumulo interdialitico quando il bilancio idro/sodico è nullo, il che significa raggiungimento del peso secco e mantenimento della concentrazione plasmatica finale eguale. A tal scopo la rimozione di fluidi richiesta è facilmente quantificabile perché corrisponde all'incremento interdialitico di peso. Al contrario visto che la concentrazione di sodio è influenzata da svariati fattori, un modello matematico può essere impiegato ad inizio trattamento per predire la concentrazione finale di sodio nell'acqua plasmatica, quindi la concentrazione di sodio nel dialisato [57].

Nel 1980 *Gotch et al.* [58] hanno sviluppato un modello ad un compartimento della cinetica del sodio in emodialisi basato sulle seguenti ipotesi:

- solo il sodio e gli anioni associati sono responsabili dell'osmolarità del compartimento extracellulare
- le osmolarità intra ed extra-cellulare sono sempre in equilibrio.

Sulla base di queste assunzioni la quantità dei cationi osmoticamente attivi nell'acqua corporea totale (TBW) può essere calcolata come il prodotto della concentrazione del sodio nell'acqua plasmatica per il volume della TBW, così che variazioni di tale prodotto descriveranno variazioni del contenuto sodico nel corpo. Una misura della TBW può essere fatta usando il volume di distribuzione dell'urea stimato sulla base del modello cinetico dell'urea ad un compartimento, o più semplicemente per mezzo di parametri antropometrici. L'entità dell'assunzione interdialitica di sodio in un ciclo di trattamento è calcolata come differenza tra il prodotto della concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica per il volume della

TBW calcolato ad inizio dialisi e alla fine della seduta precedente. La rimozione intradialitica di sodio invece può essere calcolata come differenza tra il prodotto della concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica moltiplicata per il volume della TBW calcolato ad inizio dialisi e fine della medesima seduta di dialisi. Si evince quindi come il bilancio sodico durante un ciclo di trattamento è dato dal sodio assunto meno il sodio rimosso.

Questo primo modello ad un compartimento della cinetica del sodio è stato sviluppato assumendo che la concentrazione sodica nell'acqua plasmatica ultrafiltrabile e diffusibile (che corrisponde a tale concentrazione moltiplicata per il fattore Donnan), fosse la medesima e utilizzando la fotometria a fiamma per misurare la concentrazione dei sodio nel plasma e nel dialisato. La validità di questo modello è stata testata in 13 sedute di emodialisi relative a 6 pazienti, determinando la differenza tra la concentrazione sodica nell'acqua plasmatica predetta dal modello e quella misurata. I risultati riportati in tabella 3 mostrano un'impresione di $2,9 \text{ mEq/L}$ [58].

	Expected	Measured	Expected – Measured
NaFt (mEq/L)	139.85 ± 2.41	139.31 ± 2.43	0.54 ± 1.45
NaIt (mEq/L)	144.07 ± 1.65	143.70 ± 1.66	0.37 ± 0.42

Mean value and standard deviation of expected and measured end-dialysis plasma water sodium concentrations (Nat) and the difference between them using original Gotch's model (NaFt = Nat measured by flame photometry) and modified model (NaIt = Nat measured by potentiometry).

Tabella 3. Fonte ([57])

Sulla base di queste premesse teoriche, *Di Filippo et al* [59] hanno ottenuto un errore minore nella predizione del bilancio sodico ($0,84 \text{ mEq/L}$) usando la tecnica della potenziometria (ionometria) diretta.

Tuttavia, i modelli della cinetica del sodio non sono adatti ad essere utilizzati nella pratica clinica, poiché richiedono la misura del sodio nell'acqua plasmatica ad inizio dialisi e la misura della *dialysance* in real-time durante la seduta di dialisi.

2.6.2. MODELLI DELLA CONDUCIBILITA' IN EMODIALISI

Vista l'esistenza di una correlazione lineare tra il contenuto di sodio e la conducibilità sodio delle soluzioni elettrolitiche (come dialisato o acqua plasmatica) (Figure 22, 23), i valori di conducibilità possono essere impiegati in alternativa alla concentrazione di sodio.

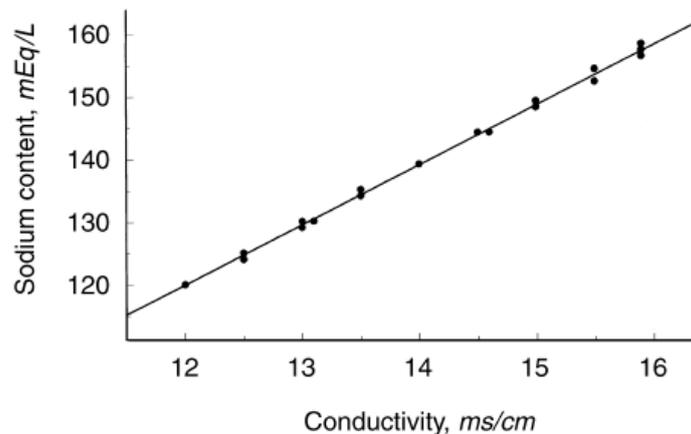


Figura 22. Correlazione tra la concentrazione di sodio (Nad) e la conducibilità (Cd) di un dialisato [57] con la seguente composizione: Na 139, K 2, Ca11 1.75, Mg 0.5, Cl 106.5, HCO3 35, and CHC 4. $N=27$; $r^2 = 0.997$; $Nad = Cd * 9.46 + 6.5$.

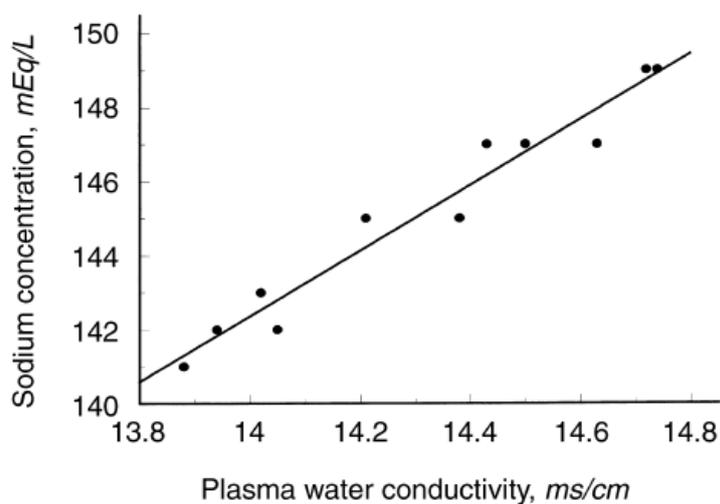


Figura 22. Correlazione tra la concentrazione di sodio (NaIt) e la conducibilità (Cpwt) nell'acqua plasmatica [57]. $N=11$; $r^2 = 0.95$; $NaIt = Cpwt * 8.85 + 18.46$.

Secondo la teoria sviluppata da *Polaschegg* [60] e *Petitclerc et al* [61], se la conducibilità del dialisato è misurata in ingresso e in uscita al filtro (Figura 23), la dialysance ionica e la conducibilità dell'acqua plasmatica possono essere calcolate senza la necessità di campioni ematici e misure di laboratorio, usando l'equazione (1) [59].

$$D \text{ (mL/min)} = -Q_d \times \frac{[(C_{di1} - C_{do1}) - (C_{di2} - C_{do2})]}{C_{di1} - C_{di2}} \quad (\text{Eq. 1})$$

where Q_d = inlet dialysate flux (mL/min). C_d = dialysate conductivity (ms/cm); i and o stand for inlet and outlet port of dialyzer, and 1 and 2 stand for two different values of inlet dialysate conductivity.

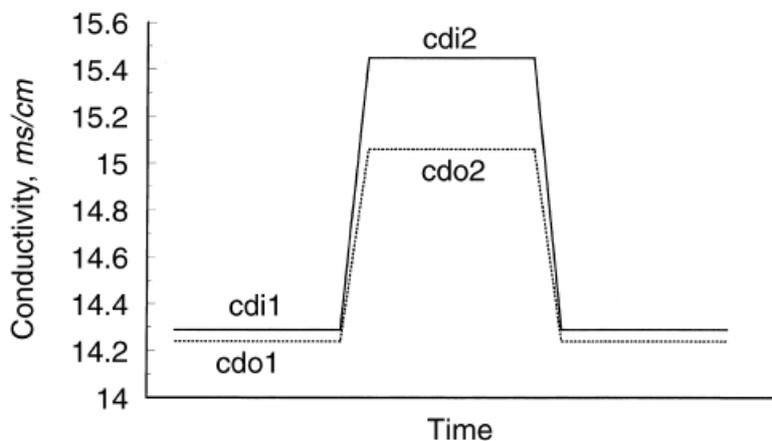


Figura 23. Tecnica per la stima della dialysance del sodio secondo la teoria sviluppata da *Polaschegg* [60]. C_{do} e C_{di} rappresentano la conducibilità del dialisato in ingresso e in uscita al filtro determinate prima e dopo una variazione di C_{di} di 1ms/cm.

La concentrazione sodica nell'acqua plasmatica (C_{pw}) può quindi essere derivata sfruttando l'equazione 2:

$$C_{pw} \text{ (mS/cm)} = C_{di} - \frac{Q_d}{D} \times (C_{di} - C_{do}) \quad (\text{Eq. 2})$$

e la C_{pw} finale (C_{pwt}) si ricava secondo il modello cinetico della conducibilità dall'equazione 3, conoscendo C_{di} ,

$$C_{pwt} \text{ (mS/cm)} = [C_{di} - (C_{di} - C_{pw0}) \times V_t/V_0^{D(1/Q_f - 1/Q_e)}] \quad (\text{Eq. 3})$$

dove V_t rappresenta il volume di acqua corporea (mL); 0 e t rappresentano inizio e fine dialisi; Q_f è il flusso di ultrafiltrazione (mL/min); Q_e è il flusso ematico (mL/min).

Infine il calcolo di C_{di} richiesta per raggiungere il target di C_{pwt} è rappresentato in equazione 4.

$$C_{di} = \frac{[C_{pwt} - C_{pw0} \times V_t/V_0^{D(1/Q_f - 1/Q_e)}]}{[1 - V_t/V_0^{D(1/Q_f - 1/Q_e)}]} \quad (\text{Eq. 4})$$

Il modello della cinetica del sodio può quindi essere sostituito dal modello della cinetica della conducibilità, consentendo di prevedere la conducibilità finale dell'acqua plasmatica quando la conducibilità del dialisato è nota, e la conducibilità del dialisato richiesta per ottenere la desiderata conducibilità finale dell'acqua plasmatica.

La validità del modello cinetico della conducibilità è stata confermata in 57 sedute di emodialisi impostate in modo da ottenere valori finali della conducibilità plasmatica compresi tra 14,0 e 13,8 mS/cm [62]. In questo caso il monitor per dialisi (*Monitral S Hospital*) era equipaggiato con il modulo di biofeedback dedicato (COT Hospital) connesso alla linea del dialisato tra il filtro e il monitor per dialisi. Grazie ad una sonda conducimetrica, alternativamente attiva sul dialisato in ingresso e in uscita dal filtro, il modulo misura la differenza tra i valori di conducibilità rilevati prima e dopo una variazione della conducibilità del dialisato

in ingresso di 1ms/cm in un periodo di tempo di circa 2 minuti. In questo modo si determinano la dialysance del sodio come dialysance ionica e la concentrazione del sodio come conducibilità dell'acqua plasmatica. Il modulo inoltre è in grado di controllare automaticamente la conducibilità del dialisato in ingresso (secondo il modello cinetico ad un compartimento della conducibilità) così da raggiungere la conducibilità dell'acqua plasmatica finale prescritta. I risultati mostrano una buona accuratezza del modello cinetico della conducibilità: la differenza tra valori misurati e predetti è risultata di $-0,04\text{ms/cm}$, con un'imprecisione minore di $0,14\text{ms/cm}$, equivalente a circa $1,4\text{mEq/L}$ in termini di concentrazione di sodio. Da ciò si evince come il modello della conducibilità, non richiedendo campioni ematici o esami di laboratorio, sia adatto ad essere usato nella pratica clinica.

2.6.3 MODELLI DEL SODIO E DELLA CONDUCIBILITA' IN HDF: PAIRED FILTRATION DIALYSIS (PFD)

Il modello cinetico del sodio sviluppato per l'emodialisi non può essere applicato correttamente alle tecniche HDF a causa degli elevati flussi di ultrafiltrazione che possono interferire con la concentrazione del sodio nel dialisato.

La Paired filtration dialysis (PFD) è una tecnica che prevede la separazione fisica di diffusione e convezione, grazie all'utilizzo di un emofiltro e un emodializzatore combinati in una singola unità [63]; può quindi essere considerata come la combinazione di una emofiltrazione in post-diluizione e di un'emodialisi prevalentemente diffusiva. Un modello cinetico del sodio in PDF [63] è stato sviluppato a partire dalle equazioni dei flussi di sodio in emodialisi e in emofiltrazione in post-diluizione [59] utilizzando la tecnica della potenziometrica diretta per le misure delle concentrazioni di sodio nel sangue e nel dialisato. Inoltre è stata considerata un differenza tra la concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica utile alla diffusione e alla convezione: la frazione ultrafiltrabile è stata considerata pari al sodio ionometrico, mentre il 97% di questo è stato indicato come la frazione diffusibile. Risultati clinici hanno confermato la validità del modello; da qui si è sviluppato il corrispondente modello cinetico ad un compartimento della conducibilità, basato sulla relazione lineare esistente tra conducibilità dell'ultrafiltrato e concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica. L'errore nella predizione della concentrazione di sodio ionizzato basata sulla conducibilità dell'ultrafiltrato è risultato minore di 2 mEq/L .

CAPITOLO 3

3.1. I PRINCIPI DELLA TERAPIA ISONATRICA

Come è stato precedentemente descritto, il sodio attraversa la membrana del dializzatore per diffusione e convezione. E' ben noto come la frazione di sodio trasportata grazie a questi meccanismi non sia la stessa e ciò è importante per definire la cinetica intra-dialitica del sodio e per scegliere l'adeguata concentrazione di sodio.

In passato, alcune difficoltà nascevano dall'uso di diversi strumenti di laboratorio (fotometria a fiamma o ionometria diretta e indiretta) impiegati per misurare le concentrazioni di sodio nel sangue e nel dialisato. Oggi la metodica ampiamente utilizzata è la ionometria diretta, che rileva la concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica nel sangue e nel dialisato. E' accettabile per scopi clinici assumere che la concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica misurata tramite ionometria diretta corrisponda alla frazione ultrafiltrabile, i.e. il sodio rimovibile per convezione [45].

Il trasporto diffusivo di sodio dipende dalla differenza di concentrazione tra sangue e dialisato ed in base al gradiente di concentrazione che si instaura si parla di dialisato iper- o ipo-natrico.

Come già descritto, un dialisato ipernatrico è usato spesso per evitare l'eccessiva rimozione di sodio dovuta all'ultrafiltrazione in modo da prevenire l'instabilità cardiovascolare, ma al contempo è responsabile di un bilancio positivo di sodio con conseguente rischio di sovraccarico idrico e ipertensione.

Diversamente, un dialisato iponatrico può teoricamente essere utilizzato se il paziente deve perdere sodio per diffusione, ma comporta la conseguente diminuzione dell'osmolarità plasmatica e quindi il rischio di sindrome da disequilibrio e di ipotensione intradialitica [45].

La definizione di Dialisi isonatrice prevede un trattamento dialitico in cui non si ha rimozione del sodio per diffusione, ma solo per convezione.

Tale definizione tuttavia non è univoca, come testimoniato dalla presenza in letteratura di diversi lavori che definiscono ed applicano tale concetto in diverse modalità, facendo riferimento ai concetti di attività e concentrazione delle soluzioni.

Per chiarire il significato e la relazione tra concentrazione e attività del sodio nella modalità di dialisi isonatrice, è bene fare alcune osservazioni.

L'attività del sodio nel plasma (ANa_{pl}) è approssimativamente pari alla concentrazione di sodio nel plasma ($[Na^+]_{pl}$), come descritto in equazione (5) [7].

Questo è infatti il risultato di due effetti opposti dovuti alla presenza di proteine nel sangue. La concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica ($[Na^+]_{pw}$) è circa il 7% maggiore della $[Na^+]_{pl}$ a causa del volume occupato dalle proteine; l'acqua plasmatica costituisce infatti solo il 93% del plasma totale. La presenza di proteine tipicamente cariche negativamente (in particolar modo l'albumina) impedisce il libero movimento degli ioni di sodio (positivi), diminuendo quindi la quantità di sodio disponibile alla diffusione (Effetto Gibbs-Donnan) [28]. L'effetto Gibbs-Donnan cancella essenzialmente la differenza tra la concentrazione di sodio nel plasma e nell'acqua plasmatica, ma deve essere tenuto in considerazione poiché influenza la cinetica diffusiva e convettiva del sodio [28]:

$$ANa_{pl} \approx [Na^+]_{pl} = [Na^+]_{pl} * \alpha / r \quad (5)$$

dove r rappresenta la frazione di acqua corporea ed è pari a 0,93 [21] ($[Na^+]_{pw} = [Na^+]_{pl} / r$), mentre α è il fattore Donnan ed è approssimativamente pari a 0,967 [45] il rapporto α / r è circa 1.

Per avere un dialisato isonatrice deve valere quindi la seguente equazione, espressa in termini di concentrazioni ed attività del sodio nel plasma e nel dialisato.

$$ANa_{pl} = [Na^+]_{pl} * \alpha / r = [Na^+]_{pw}^{ISO} * \alpha = ANa_D = 0,967 * [Na]_D \quad (6)$$

Di seguito si riportano le diverse definizioni di dialisato isonatrivo e dialisi isonatriva riprese da articoli presenti in letteratura:

- SM Viganò et al [67] e F Locatelli et al [45] riportano:

Si ha Dialisato isonatrivo quando l'attività del sodio nel dialisato corrisponde all'attività del sodio nel plasma water moltiplicata per il fattore Donnan (0,967). In queste condizioni se non c'è ultrafiltrazione, la rimozione di sodio è nulla.

- M Flanighan et al [12]:

In base all'effetto Donnan la dialisi isonatriva si realizza solo se l'attività del sodio nel dialisato è 5 – 10 *mmol* minore dell'attività del sodio nel plasma water.

- S Santos et al [21]:

Esiste una differenza tra la concentrazione di sodio nel plasma e nel dialisato perché l'acqua plasmatica costituisce solo il 93% del plasma totale, mentre corrisponde al 100% del volume totale del dialisato. Quindi, nella dialisi isonatriva la concentrazione di sodio nel plasma è circa 6 – 7 *mEq/L* maggiore della concentrazione nel dialisato. In vivo tale differenza è compensata dall'effetto Gibbs-Donnan; altrimenti il dialisato dovrebbe avere un concentrazione circa 6 – 7 *mEq/L* maggiore per determinare un trattamento isonatrivo.

Nel medesimo articolo Santos et al. riportano diversi metodi [64] per la realizzazione della dialisi isonatriva, a cui si fa riferimento nei successivi paragrafi.

Benchè infatti, equilibrare la concentrazione di sodio nel dialisato con la concentrazione plasmatica pre-dialisi del paziente, possa evitare un sovraccarico di sodio non voluto, questa procedura può non essere sufficiente a ripristinare il bilancio sodico ideale. Lo shift di fluidi tra i compartimenti intra ed extra cellulari non è costante durante la dialisi. In aggiunta, anche l'effetto Gibbs-Donnan varia con il pH, il quale a sua volta si altera durante la seduta dialitica. Di conseguenza, il sodio nel dialisato

necessario alla realizzazione della dialisi isonatrice può essere correttamente stabilito solo misurando la concentrazione di sodio dializzabile durante la seduta dialitica. Tuttavia, determinare la cinetica del sodio in corso di dialisi per mezzo di misure sequenziali su plasma e dialisato non è facilmente realizzabile nella pratica clinica. Per superare questo limite sono stati sviluppati dispositivi in grado di stimare la conducibilità plasmatica del paziente come indicatore della concentrazione di sodio plasmatico ionizzato [65][66]. Questi dati quindi confermano l'importanza del gradiente sodico plasma-dialisato relativamente al raggiungimento del bilancio sodico in emodialisi.

- JC Van Stone [7] riporta:

Per definizione la diffusione del sodio tra sangue e dialisato è direttamente correlata all'attività di entrambi i fluidi. L'attività del sodio nel dialisato è uguale al 97% della concentrazione di sodio nel dialisato, mentre l'attività del sodio nel plasma è circa uguale alla sua concentrazione nel plasmatica, per effetto di due effetti opposti (come sopra descritto).

Per non avere diffusione di sodio tra plasma e dialisato, la concentrazione di sodio nel dialisato deve essere circa il 3% maggiore della concentrazione di sodio nel plasma.

- C Lomonte et al [68] parlano di “dialisi eunatremica” indicando una modalità dialitica in grado di neutralizzare il gradiente diffusivo di concentrazione di sodio attraverso la membrana del dializzatore, in modo da eliminare il flusso diffusivo di sodio. **Il dialisato eunatremico che ne risulta è caratterizzato da una concentrazione di sodio 1,5 – 5 mmol inferiore alla concentrazione plasmatica misurata tramite flame photometry o potenziometria indiretta.** Questa tecnica, come già spiegato, è una misura meno praticabile e meno utilizzata rispetto alla ionometria diretta.

- Una ulteriore definizione di dialisi isonatrice fa riferimento ad una terapia in cui la natremia plasmatica di fine seduta venga mantenuta identica a quella di inizio seduta. E' quanto riportato in un articolo da L Mercadal et al [30] partendo dall'ipotesi che lo stato di idratazione intracellulare debba essere mantenuto costante durante la seduta dialitica, consentendo ai sistemi fisiologici di regolazione, in particolar modo quello della vasopressina, di regolare il volume cellulare. **In questa definizione di dialisi isonatrice, l'osmolalità del plasma e la sua surrogata natremia devono essere mantenute identiche all'inizio e alla fine della seduta di dialisi.**

3.2 DISPOSITIVI CLINICI CON TECNOLOGIA BIOFEEDBACK ADATTI AD EFFETTUARE UNA TERAPIA ISONATRICA

3.2.1. IL DISPOSITIVO HFR *AEQUILIBRIUM* (BELLCO s.r.l.)

Il sistema HFR *Aequilibrium* (BELLCO s.r.l) sfrutta i principi della *hemo filtrate reinfusion*, approfondita nel Capitolo 1 (*par. 1.3*), è un sistema basato sull' emodiafiltrazione (HDF) che utilizza un filtro a doppia camera costituito da una membrana ad elevata biocompatibilità in polieteresulfone. Si è passati dall'utilizzo di cartucce con carbone attivo sferico all'attuale cartuccia sorbente con resina stirenica ad alta biocompatibilità, sterilizzata con calore umido.

Il suo funzionamento è equivalente a quello della HDF ma con depurazione selettiva realizzata appunto con un dializzatore a doppia camera: dalla prima sezione con funzione puramente convettiva, unita all'adsorbimento, viene prelevata l'acqua plasmatica che nel passaggio attraverso la cartuccia *Selecta*, contenente resina stirenica altamente idrofobica con elevato numero di porosità atte ad aumentare notevolmente la superficie di scambio (circa $700\text{ m}^2/\text{g}$) viene purificata dalle tossine uremiche mediante adsorbimento; esso avviene tramite legami delle tossine con il sorbente in quanto la resina presenta altresì particelle di diametro di circa $100\ \mu\text{m}$, una struttura macroporosa con pori di circa $300\ \text{nm}$. I risultati migliori [9] sono stati ottenuti con 40 ml di resina stirenica contenuti in una cartuccia del diametro di 40 mm.

L'ultrafiltrato così ottenuto viene reinfuso prima dell'ingresso al secondo blocco, ovvero della sezione diffusiva (lo schema di funzionamento è rappresentato in Figura 24).

L'ultrafiltrato purificato in uscita dalla prima sezione non risulta ridotto dal punto di vista quantitativo (non vengono rimossi fluidi) ed inoltre, a tale stadio, la

concentrazione di sodio, potassio, calcio e fosfati risultano ancora invariati, in quanto non assorbiti dalla resina costituente la prima cartuccia (il processo avverrà nel secondo stadio, simile ad un processo di emodialisi standard).

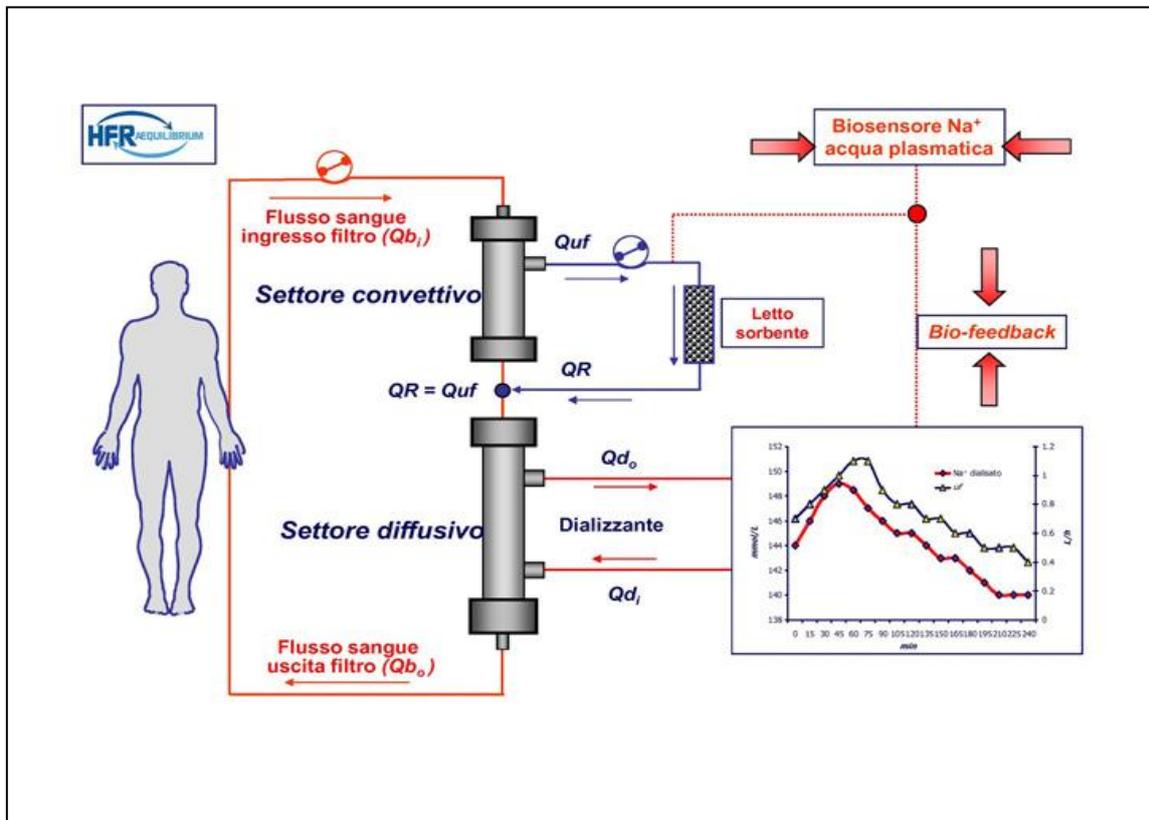


Figura 24 : schema di funzionamento per HFR Aequilibrium.

La successiva sfida per ottenere una maggiore stabilità cardiovascolare consiste nell'applicare alla metodica dialitica HFR on-line un modello matematico di controllo automatico del sodio nel dialisato e del profilo di sottrazione dei liquidi. Fra gli obiettivi principali perseguiti nella progettazione di tale sistema, vi è il mantenimento della stabilità osmolare durante tutto il trattamento dialitico, al fine di prevenire fenomeni e sintomi legati alla riduzione rapida o eccessiva del volume ematico: l'elemento caratterizzante di HFR Aequilibrium risiede nell'effetto combinato della tecnica HFR on-line con l'impiego dei profili di conducibilità del dialisato e dell'ultrafiltrazione con un *software* basato su un modello matematico (utilizzato peraltro anche in dialisi bicarbonato *standard* da diversi anni [39])

ottenendo il vantaggio di potenziare l'effetto stabilizzante emodinamico dell'HFR classica.

Durante il trattamento dialitico, risulta determinante l'elaborazione di profili di sodio più efficaci per ottenere la stabilizzazione intradialitica del volume ematico, ed entra quindi in gioco un punto fondamentale di forza di HFR *Aequilibrium*, ovvero il sensore "Natrium", sonda conducimetrica non invasiva dedicata alla misura continua della concentrazione plasmatica di sodio direttamente sull'acqua plasmatica (prelevata dalla camera convettiva) che attraversa una cartuccia situata sulla linea di ultrafiltrazione/infusione, il quale appunto è in grado di fornire la stima continua della concentrazione ematica del sodio ed il modello matematico *Profiler* modifica il sodio del dialisato e l'ultrafiltrazione per ottenere il risultato desiderato.

La determinazione fornisce automaticamente al modello matematico, su cui si basa il software implementato su HFR *Aequilibrium*, il valore reale a inizio dialisi della sodiemia del paziente, realizzando un *feedback* (altro elemento di differenziazione dalla HFR standard) sul modello, che acquisendo tale valore, elabora i profili su un dato reale.

In genere, viene seguito un percorso suddiviso orientativamente in due fasi, nella prima delle quali si realizza un dialisato con conducibilità elevata e superiore rispetto a quella dell'acqua plasmatica del paziente al fine di evitare una eliminazione di soluti dall'acqua plasmatica eccessivamente rapida che comporterebbe la incontrollata diminuzione dell'osmolarità plasmatica; durante la seconda fase di trattamento, in cui viene già registrata la sostanziale perdita di peso da parte del paziente, si riduce l'ultrafiltrazione oraria e contemporaneamente si intensifica la rimozione del sodio attraverso la riduzione della conducibilità del dialisato.

Il passaggio sopra citato della scelta della conducibilità del dialisato in rapporto a quella plasmatica del soggetto avviene necessariamente nell'ottica della personalizzazione del trattamento dialitico (profili di velocità di UF, concentrazione di Na^+ , conducibilità) per ogni singolo soggetto, alle esigenze cliniche del quale tale tecnica risponde positivamente, facendone un proprio punto

di forza; basti pensare, che anche per un singolo individuo risulta fuorviante generalizzare parametri fisici e chimici anche solo per un breve intervallo temporale.

La misura della concentrazione di sodio a carico di *Natrium* chiude l'anello di controllo del sistema di biofeedback basato sul *Profiler* stesso.

Nello specifico, il modello *Profiler* messo a punto specificatamente per questa tecnica, è un modello matematico progettato per la definizione automatica dei profili personalizzati di UF e di conducibilità totale che consentono di mantenere costante l'osmolarità plasmatica nel corso del trattamento.

Esso elabora una prima combinazione di profili di UF e conducibilità totale a partire dai parametri inseriti ad inizio dialisi. In seguito alla lettura del sensore *Natrium* viene fornita al modello la concentrazione di Na^+ , plasmatico del paziente che permette al sistema *HFR Aequilibrium* di adattarsi alle precise condizioni del paziente.

Sono espresse di seguito le principali differenze che intercorrono, con riferimento al solo equilibrio elettrolitico, fra l'emodialisi standard e *HFR Aequilibrium*:

- *standard HD*: nel caso di dialisi standard con tampone bicarbonato può accadere che, durante il trattamento sostitutivo, si verifichi un abbassamento della osmolarità del compartimento extracellulare causata ad esempio dalla rimozione di tossine (urea, fosfati,...) presenti nel comparto sangue e non nel comparto del bagno dialisi. Tale situazione di disequilibrio (osmolarità intracellulare maggiore rispetto a quella extracellulare) viene corretta dall'organismo spostando acqua dal compartimento extra al compartimento intracellulare, abbassando quindi il volume circolante e creando le premesse di un fenomeno ipotensivo (ancora più manifesto negli spazi interdialitici).
- *HFR Aequilibrium*: in questo caso, al contrario, il profilo della conducibilità totale e della UF viene creato dal modello matematico *Profiler* affinché non si crei nessuna differenza di osmolarità tra i vari compartimenti. Questa strategia consente, pertanto, di concentrare la rimozione di liquidi per

ultrafiltrazione nella prima parte della seduta dialitica e di massimizzare la rimozione di sodio nella seconda fase del trattamento.

I parametri iniziali da cui partire per valutare gli effetti prodotti dal suo utilizzo (e da monitorare durante la seduta stessa) sono, generalmente:

- peso iniziale e finale;
- pressione sistolica e diastolica, misurata ogni 30 minuti, ad inizio e a fine dialisi;
- temperatura del dialisato (mantenuta in genere al di sotto dei 37 °C);
- frequenza cardiaca;
- sintomi intradialitici (ipotensione, nausea, vomito, crampi, cefalea);
- calo peso orario;
- conducibilità plasmatica e del dialisato.

Pertanto, i componenti sopra descritti in sinergia con la presenza del sistema biofeedback sono in grado, in ultima analisi, di regolare il flusso di ultrafiltrazione e la conducibilità del bagno dialisi in funzione della natremia del paziente, tracciando, nel corso della terapia stessa, i profili di ultrafiltrazione e di conducibilità (in tale modo è quindi possibile scegliere di mantenere un profilo di UF molto più sostenuto nella prima fase della sessione anziché costante come avviene nella dialisi standard).

Inoltre l'eliminazione del sodio in eccesso non è standardizzata al fine di mantenere la quantità escreta sempre in equilibrio con la perdita di peso corporeo di ogni singolo soggetto, proprio per evitare che una quantità elevata di sodio eliminato possa comportare uno spostamento di liquidi al compartimento extracellulare, con conseguente rischio di ipotensione.

Per quanto riguarda la valutazione e la discussione dei risultati clinici conseguiti, si può dire che tale metodica, mantenendo quindi proporzionati e costanti le rimozioni di fluidi, si è dimostrata positiva ed efficace nel mantenere la stabilità cardiovascolare, che è sensibilmente dipendente dal volume ematico, in particolar modo nel periodo intradialitico: grazie proprio alla possibilità di decidere la concentrazione finale di sodio plasmatico e di verificare automaticamente quella iniziale, il sistema HFR *Aequilibrium* permette di gestire il bilancio del sodio in modo accurato e preciso.

3.2.2. Diascan-Diacontrol (GAMBRO): sistema di biofeedback sulla conducibilità plasmatica

Questo sistema di biofeedback è stato progettato per consentire la variazione della concentrazione di sodio nel dialisato al fine di controllare/mantenere il valore iniziale di natremia plasmatica del paziente plasmatica e rispondere alle parallele variazioni di concentrazione plasmatica di sodio che si verificano durante la dialisi. Invece di utilizzare un dialisato con una concentrazione fissa di sodio, viene prescritto un target finale di conducibilità plasmatica (come alternativa alla natremia). Lo scopo di tale sistema è quello di massimizzare la rimozione di sodio, individualmente per ogni seduta dialitica, evitando però pesanti squilibri tra la concentrazione di sodio nel dialisato e nel plasma, fenomeno che spesso determina nel paziente sindrome da disequilibrio (se la concentrazione di sodio nel dialisato è minore rispetto al plasma), o incremento della sensazione di sete, sovraccarico sodico, quindi rischio di ipertensione (se la concentrazione di sodio nel dialisato è maggiore rispetto al plasma).

Il modulo Diascan (Gambro), rileva la conducibilità plasmatica del paziente ogni 15 minuti grazie ad una sonda conducimetrica posizionata in corrispondenza del dialisato in ingresso e in uscita. Il software Diacontrol (Gambro) elabora questa informazione e gradualmente modula la conducibilità del dialisato in modo da raggiungere il target di conducibilità plasmatica prescritta a fine seduta. La curva della traiettoria della conducibilità è predefinita e minimizza le ampie variazioni al fine di evitare rapidi shift dell'osmolarità plasmatica, quindi la possibile insorgenza di sindrome da disequilibrio.

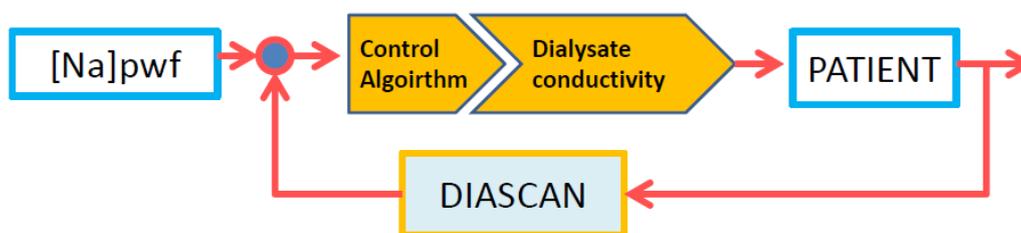


Figura 25: Schema di funzionamento del sistema Diacontrol-Diascan. $[Na]_{pwf}$ rappresenta la conducibilità plasmatica finale

3.2.3 Un modello di medical device per la misurazione della concentrazione di soluto di Fresenius (Medical Care)

In una recente domanda di brevetto [44] avente come richiedente Fresenius, è descritto un sistema complesso per determinare e controllare la concentrazione dei soluti in un circuito di fluidi, indicato per applicazioni in emodialisi. In particolare il sistema illustrato può essere utilizzato per la regolazione dello ione sodio e la gestione del bilancio sodico durante emodialisi, nella prospettiva della realizzazione di un trattamento isonatrivo.

Come evidenziato nel testo che costituisce la richiesta di brevetto, la presenza di molteplici sostanze disciolte in un liquido come l'acqua plasmatica (ioni di Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , ...) rende difficoltosa una simile misurazione, in particolar modo nella fase di filtraggio attraverso la membrana semipermeabile presente nei sistemi di dialisi.

I componenti del sistema proposto, sono rappresentati in Figura 26 e nel dettaglio sono:

- 10: apparato per il controllo della concentrazione dei soluti;
- 12a: circuito ematico extracorporeo;
- 12b: circuito ematico vascolare;
- 14: circuito del dialisato;
- 20: detection unit;
- 22-24: sensori di conducibilità;
- 30: interfaccia utente;
- 40: metering unit (unità di regolazione del dialisato);
- 50: storage apparatus (permette di memorizzare il valore desiderato di sodio e tutte le informazioni del paziente);
- 60: dializzatore.

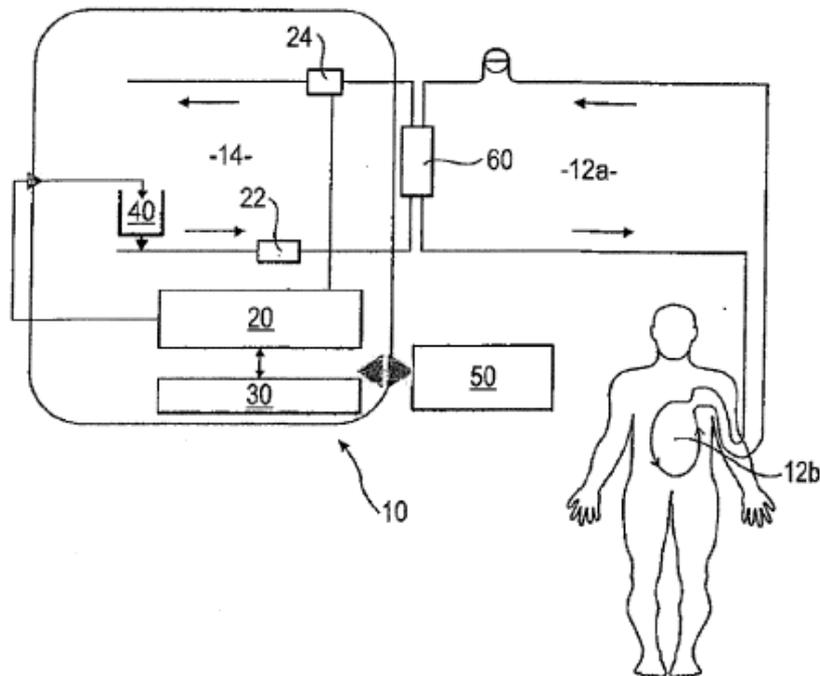


Fig. 26 : Rappresentazione schematica dell'apparato per la regolazione e il controllo sodico proposto da Fresenius nella domanda di brevetto US20120018379, Jan 2012

La detection unit (20) è caratterizzata da un sistema di regolazione che in continuo comunica con la metering unit (40) fornendo i valori desiderati sulla base delle informazioni derivate dai sensori. Il funzionamento della detection unit si basa sull'utilizzo di un modello (ad un compartimento) della cinetica dei soluti. Le equazioni su cui si basa il modello e la regolazione della concentrazione dei soluti nel dialisato comprendono il bilancio di massa dal lato "sangue" e "dialisato". Tramite una serie di equazioni (per le quali si rimanda direttamente al testo del brevetto [44]), è possibile stimare il valore del contenuto di sodio nel dialisato necessario per la realizzazione del trattamento isonatrivo.

CAPITOLO 4

4.1. APPLICAZIONI DEL CONCETTO DI DIALISI ISONATRICA NELLA PRATICA CLINICA

Di seguito si riportano studi clinici in cui sono state applicate diverse metodologie per la realizzare la dialisi isonatrice.

4.1.1. INDIVIDUALIZZAZIONE DELLA PRESCRIZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI SODIO NEL DIALISATO (Volumetric Dialysis machine BAXTER)

Uno studio [14], approvato e condotto presso la *State University* di Rio de Janeiro, su 37 pazienti (non diabetici e non predisposti all'ipotesione), sottoposti ad HD tre volte a settimana, utilizzando il monitor volumetrico per emodialisi SPS 1550 (Baxter) ha portato ad approfondire le conseguenze a breve termine della scelta di concentrazioni di Na^+ nel dialisato in linea con i livelli di sodio plasmatici pre-dialisi.

Dei 37 totali, 23 pazienti seguivano già una cura con antiipertensivi e presentavano un livello medio di ematocrito pari a 34 (variazione assestata su $\pm 5\%$); sono stati misurati durante i singoli step della terapia (pre, intra e post-dialisi) i valori di pressione sanguigna, la velocità di ultrafiltrazione ed il peso secco, calcolato come differenza tra il valore a fine seduta e quello valutato all'inizio della seduta successiva. Si precisa che i dati riguardanti la pressione sono stati suddivisi in due categorie, un primo insieme comprendente i valori di pressione sistolica pre-HD superiori 150 *mmHg* e diastolica superiore a 85 *mmHg* ed un secondo con valori

inferiori a 150/85 *mmHg* (entrambe le categorie sono state valutate senza prendere in esame eventuali terapie pregresse con farmaci antiipertensivi).

Lo studio è stato articolato in due fasi.

Prima fase.

I pazienti, i cui livelli di concentrazione plasmatica di sodio sono stati misurati in tre sedute di terapia mediante l'uso di un elettrodo ione-selettivo (AVL 9180, dal AVL Medical Instruments, Schaffhausen, Svizzera), sono stati sottoposti ad un ciclo di nove sedute consecutive (flusso ematico stabilizzato a valori ≥ 300 *ml/min* e di 500 *ml/min* per il dialisato) con soluzione dializzante standard, ovvero così schematicamente riassumibile:

Bicarbonato $CaCO_3$	33 <i>mEq/l</i>
Potassio K^+	2.0 <i>mEq/l</i>
Calcio Ca^{2+}	3.5 <i>mEq/l</i>
Magnesio Mg^{2+}	1.0 <i>mEq/l</i>
Cloro Cl^-	109.5 <i>mEq/l</i>
Acetato	3.0 <i>mEq/l</i>

ed una concentrazione di sodio di 138 *mEq/l*. Anche la misura della conducibilità elettrica del bagno dialisi è stata effettuata con il medesimo strumento utilizzato per la concentrazione sierica, restituendo un valore pari a 13,7 *mS/cm* (variazioni di ± 0.2 *mS/cm*).

Seconda fase.

Nuovo ciclo di nove sedute, ma secondo l'approccio personalizzato, realizzato modificando la concentrazione di Na^+ del bagno dialisi secondo una relazione di proporzionalità con la concentrazione sierica media pre-HD di ogni paziente, mediante il fattore moltiplicativo adimensionale di *Gibbs-Donnan* (pari a 0.95).

I risultati qui di seguito riportati (Tab. 4) mostrano i livelli di sodio plasmatici pre e post-dialisi e tutti gli altri parametri precedentemente elencati.

	Standard Na^+	Individualized Na^+	P
Pre HD Na^+ mEq/L	134.0 ± 1.4	134.0 ± 1.5	0.725
Post HD Na^+ mEq/L	135.9 ± 2.0	133.1 ± 2.6	<0.001
IDWG kg	2.91 ± 0.87	2.29 ± 0.87	<0.001
IDWG %	4.73 ± 1.19	3.75 ± 0.97	<0.001
UF kg	2.89 ± 1.01	2.37 ± 0.68	<0.001
UF %	4.59 ± 1.10	3.73 ± 0.88	<0.001
Pre HD SBP mm Hg	147 ± 19	146 ± 19	0.554
Pre HD DBP mm Hg	85 ± 13	85 ± 12	0.938
Pre HD PP mm Hg	63 ± 12	60 ± 13	0.305
Post HD SBP mm Hg	124 ± 15	123 ± 17	0.701
Post HD DBP mm Hg	73 ± 11	74 ± 9	0.605
Post HD PP mm Hg	50 ± 10	48 ± 12	0.239

UF, ultrafiltration; UF%, ultrafiltration/predialysis weight; IDWG, interdialytic weight gain, IDWG%, IDWG/estimated dry weight; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure. Mean ± SD of nine consecutive dialysis sessions.

Tabella 4

(*De Paula et al, Individualized dialysate Na^+ prescription*)

Da questa si deduce come la natremia plasmatica post-HD sia diminuita nella seconda fase, in risposta alla riduzione di una media di 3 mEq/l della concentrazione di sodio del dialisato, accompagnata anche dalla diminuzione del

guadagno di peso interdialitico (IDWG), del rapporto IDWG/peso secco e dell'ultrafiltrazione.

Globalmente non sono emerse differenze significative relative alle pressioni ematiche pre e post dialisi.

Le variazioni di pressione sono state in aggiunta , analizzate separatamente rilevando i valori per ciascuna delle due categorie di valori (superiori ed inferiori a $150/85 \text{ mmHg}$): in Tab. 5 è possibile, infatti, evidenziare come la terapia personalizzata abbia prodotto effetti notevoli principalmente sulla categoria di soggetti che presentavano pressione $\geq 150 - 85 \text{ mmHg}$ (indicata come “*Uncontrolled BP*”) con variazioni di pressione sistolica-diastolica (tra la fine della fase 2 e la fine della fase 1) pari a $-15,6/-6,5 \text{ mmHg}$; ancora in suddetta categoria, sono state registrate variazioni più significative dell'IDWG, $3.12 \text{ Kg} \pm 1.00 \text{ Kg}$ in regime standard (fase 1) fino a $2.42 \text{ Kg} \pm 0.71 \text{ Kg}$ in terapia personalizzata (fase 2).

	Controlled BP	Uncontrolled BP	P
Number of patients	12	15	
Pre-HD SBP 1 mm Hg	130 ± 11	165 ± 15	<0.001
Pre-HD DBP 1 mm Hg	73 ± 10	95 ± 8	<0.001
Post-HD SBP 1 mm Hg	118 ± 13	132 ± 16	0.019
Post-HD DBP 1 mm Hg	71 ± 9	78 ± 11	0.081
Pre-HD SBP 2 mm Hg	136 ± 16	149 ± 18	0.059
Pre-HD DBP 2 mm Hg	78 ± 11	89 ± 8	0.009
Post-HD SBP 2 mm Hg	121 ± 16	127 ± 18	0.369
Post-HD DBP 2 mm Hg	72 ± 9	78 ± 10	0.114
Δ pre-HD SBP mm Hg	6.4 ± 12.8	-15.6 ± 14.2	<0.001
Δ pre-HD DBP mm Hg	4.5 ± 8.1	-6.5 ± 7.9	<0.001
Δ post-HD SBP mm Hg	2.8 ± 12.6	-4.5 ± 15.6	0.221
Δ post-HD DBP mm Hg	1.4 ± 11.1	-0.4 ± 11.6	0.824

Tabella 5 (*De Paula et al, Individualized dialysate Na+ prescription*).

Per quanto concerne i sintomi post-dialisi (monitorati attraverso i responsi dei singoli soggetti) ed il presentarsi di eventi ipotensivi, i dati rilevati sono stati

raccolti esprimendoli in termini percentuali (casi verificatisi). Dal 9 % dei casi di ipotensione per la terapia standard al 2 % per la seconda fase, dal 55 % di casi di pazienti che accusavano intenso senso di sete fra una seduta e la successiva al solo 4 % di questi per la seconda fase (come riportato in Tabella 6), è stato evidente come la scelta personalizzata dei livelli di sodio abbia ridotto gli effetti indesiderati della terapia stessa.

	Standard Na ⁺	Individualized Na ⁺	<i>P</i> value
Hypotension	23 (9%)	6 (2%)	<0.001
Cramps	12 (5%)	5 (2%)	0.072
Headaches	11 (5%)	3 (1%)	0.010
Nausea/vomiting	0 (0%)	0 (0%)	–
Interdialytic thirst			
Nil	0 (0%)	4 (15%)	0.043
Mild	1 (4%)	17 (63%)	<0.001
Moderate	11 (41%)	5 (18%)	0.07
Severe	15 (55%)	1 (4%)	<0.001

Tabella 6.

I risultati dello studio hanno dunque evidenziato come la scelta di un dialisato con concentrazione di sodio individualizzata basata sulla natremia pre-dialisi, possa diminuire il senso di sete, l'IDWG, l'occorrenza di sintomi correlati alla dialisi e nei pazienti ipertesi sia in grado di determinare una diminuzione della pressione predialisi. Lo studio suggerisce inoltre la necessità di condurre studi di medio-lungo termine per valutare l'effetto dei benefici così ottenuti nel breve termine.

4.1.2. APPLICAZIONE CLINICA DEI SISTEMI DIASCAN E DIACONTROL (GAMBRO)

In letteratura sono presenti diversi studi sull'efficacia dei sistemi Diascan e Diacontrol e i risultati di due studi prospettici (Manlucu et al [38] e Selby et al [69]) sono contrastanti. Entrambi gli studi confrontano l'uso del sistema Diacontrol con un trattamento di dialisi standard per stabilire se un graduale decremento della conducibilità target, e il conseguente aumento di bilancio di massa ionica, IMB, (che significa aumento di sodio rimosso) possa essere raggiunto.

Manlucu et al (2010) [38] in uno studio pilota condotto su 15 pazienti hanno studiato la potenziale efficacia e sicurezza di una diminuzione sequenziale ed individualizzata della conducibilità plasmatica post-dialisi, valutandone gli effetti in termini di IMB, IDWG (intradialytic weight gain), controllo pressorio e distribuzione dell'acqua corporea tra i compartimenti intra ed extra cellulari.

Ogni paziente coinvolto veniva monitorato per 7 settimane, in corrispondenza di 4 diverse fasi in cui la conducibilità plasmatica post-dialisi target veniva modificata secondo il seguente schema:

- Fase 1 (settimana 1): nessun target impostato; i pazienti dializzano utilizzando un dialisato con concentrazione standard pari a 140 mmol/L .
- Fase 2 (settimane 2-3): conducibilità plasmatica finale target impostata pari alla prima misura effettuata con Diascan (18 minuti dall'inizio della dialisi).
- Fase 3 (settimane 4-5): conducibilità plasmatica finale target impostata ad un valore di $0,1 \text{ mS/cm}$ minore del primo valore misurato (da Diascan).
- Fase 4 (settimane 6-7): conducibilità plasmatica finale target impostata ad un valore di $0,2 \text{ mS/cm}$ minore del primo valore misurato (da Diascan).

Nella fase 2 dello studio, che si può considerare un tentativo di realizzare un trattamento isonatronico, non sono stati evidenziati miglioramenti in termini di diminuzione dell'ipertensione. La sistematica riduzione della natremia

consecutivamente applicata ha invece determinato un effetto favorevole sul bilancio di massa ionica, con conseguente riduzione dell'IDWG e della pressione sanguigna, come riportato nelle seguenti tabelle riprese dall'articolo.

	Phase				P ^a
	1	2	3	4	
Plasma conductivity (mS/cm)					
At 18 min	13.96 ± 0.36	13.97 ± 0.23	13.82 ± 0.29	13.793 ± 0.2086	0.03
Postdialysis	14.02 ± 0.05	13.87 ± 0.11	13.73 ± 0.21	13.547 ± 0.0516	<0.001
Ionic mass balance (mmol)	382.60 ± 112.66	400.60 ± 105.08	420.60 ± 121.74	480.27 ± 145.62	0.005

Note: Plasma conductivity (millisiemens per centimeter) correlates with plasma sodium (millimoles per liter) and ionic mass balance represents sodium loss by dialysis.

^aPhase 1 versus phase 4, nonparametric Wilcoxon signed-rank test.

Tabella 7

	Phase				P ^a
	1	2	3	4	
Predialysis					
Weight (kg)	82.03 ± 26.40	83.90 ± 29.43	82.11 ± 28.05	81.26 ± 25.97	0.4
SBP (mm Hg)	146.80 ± 26.87	153.57 ± 27.17	142.89 ± 21.81	135.60 ± 18.65	0.02
DBP (mm Hg)	78.67 ± 12.23	80.57 ± 17.90	75.89 ± 7.94	74.93 ± 9.29	0.04
MAP (mm Hg)	101.38 ± 16.19	104.91 ± 20.57	98.22 ± 11.90	95.15 ± 11.15	0.04
Interdialytic weight gain (kg)	2.77 ± 1.63	3.25 ± 1.47	2.73 ± 1.20	2.13 ± 0.96	0.04
Postdialysis weight (kg)	79.85 ± 26.05	80.77 ± 28.59	79.13 ± 27.40	79.11 ± 25.35	0.8

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

^aPhase 1 versus phase 4, nonparametric Wilcoxon signed-rank test.

Tabella 8

In uno studio precedente Selby et al (2007) [69] hanno diminuito la conducibilità finale post-dialisi a un valore medio di 13,5 mS/cm in 10 pazienti, secondo uno schema simile a quanto fatto da Manlucu et al. In contrasto però lo studio non ha riscontrato un aumento di bilancio di massa ionica utilizzando il sistema Diacontrol-Diascan, ma una conducibilità finale inferiore utilizzando un dialisato

con conducibilità fissa, senza l'evidenza di differenze di pressione sanguigna, frequenza di episodi ipotensivi intradialitici o tollerabilità alla dialisi. In un contesto di riduzione del sodio nel dialisato, l'utilizzo del sistema Diascan non sembra avere nel breve termine alcun vantaggio clinico rispetto alla dialisi standard. Nel 2005 invece, Lambie et al [70] utilizzando solo Diascan hanno messo in evidenza che rispetto ad una prescrizione standard di sodio nel bagno dialisi, diminuzioni sequenziali e manuali della conducibilità del dialisato erano sicure e ben tollerate e sono risultate in un miglior controllo pressorio e di IDWG. Usando unicamente il sistema Diascan sono stati in grado di monitorare la conducibilità plasmatica ed hanno confermato che una sua diminuzione è in grado di determinare un aumento di IMB.

In aggiunta, in uno studio del 2002 Moret et al [64] hanno proposto un'individualizzazione del dialisato realizzata adattando la conducibilità del dialisato alla conducibilità plasmatica pre-dialisi del paziente. Lo scopo dello studio era quello di valutare lo IMB e il decremento del volume ematico (ΔBV) durante dialisi isovolemica, dialisi combinata con ultrafiltrazione utilizzando un dialisato con concentrazione di sodio costante pari a 140 mmol/L , 144 mmol/L e un dialisato con concentrazione di sodio individualizzata e pari alla conducibilità predialisi plasmatica moltiplicata per un fattore 10. Lo IMB e la conducibilità plasmatica sono stati determinati grazie alle misure on-line della conducibilità realizzate tramite Diascan, in 13 pazienti selezionati per lo studio.

I risultati ottenuti hanno evidenziato una miglior rimozione ionica ottenuta usando una concentrazione individualizzata di sodio nel bagno dialisi rispetto ad un dialisato standard con concentrazione di sodio pari a 140 mmol/L , nei pazienti con livelli predialisi bassi di concentrazione plasmatica di sodio, senza grandi differenze sulla variazione di volume ematico.

In un ulteriore studio, condotto da Odudu et al nel 2010 [71], è stata monitorata la conducibilità plasmatica e la misura del bilancio di massa ionica (IMB) tramite il sistema Diascan per valutare la rimozione sodica nei pazienti. Lo studio ha evidenziato come l'utilizzo di un dialisato con concentrazione fissa di sodio sia responsabile di un ampio range di rimozione di sodio nei pazienti, con la potenziale

conseguenza di non riconoscere il sovraccarico sodico nei pazienti, in particolare modo in quelli iponatremici. Gli studi qui riportati condotti utilizzando il sistema di biofeedback Diascan-Diacontrol, o unicamente Diascan, suggeriscono in parte la possibilità di adattare ed individualizzare la concentrazione di sodio nel bagno dialisi, a partire dal monitoraggio online della conducibilità, al fine di mantenere costante o variare la natremia plasmatica del paziente in sicurezza, così da ottenere un trattamento individualizzato e isonatrivo.

4.1.3. APPLICAZIONE CLINICA DEL SISTEMA HFR – AEQUILIBRIUM (BELLCO)

In un recente studio Locatelli et al [29] hanno condotto uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato per valutare l’impatto del sistema HFR-*Aequilibrium* (AIMS, *Aequilibrium* Internationa Multicentric Study) in confronto alla tecnica HFR standard, rispetto all’insorgenza di instabilità cardiovascolare intradialitica, quindi rispetto al verificarsi di sintomi intradialitici alla variazione della pressione arteriosa.

Lo studio ha coinvolto 13 differenti centri dialisi, per un totale di 50 pazienti selezionati.

Lo schema dello studio AIMS è riportato in Figura 27.

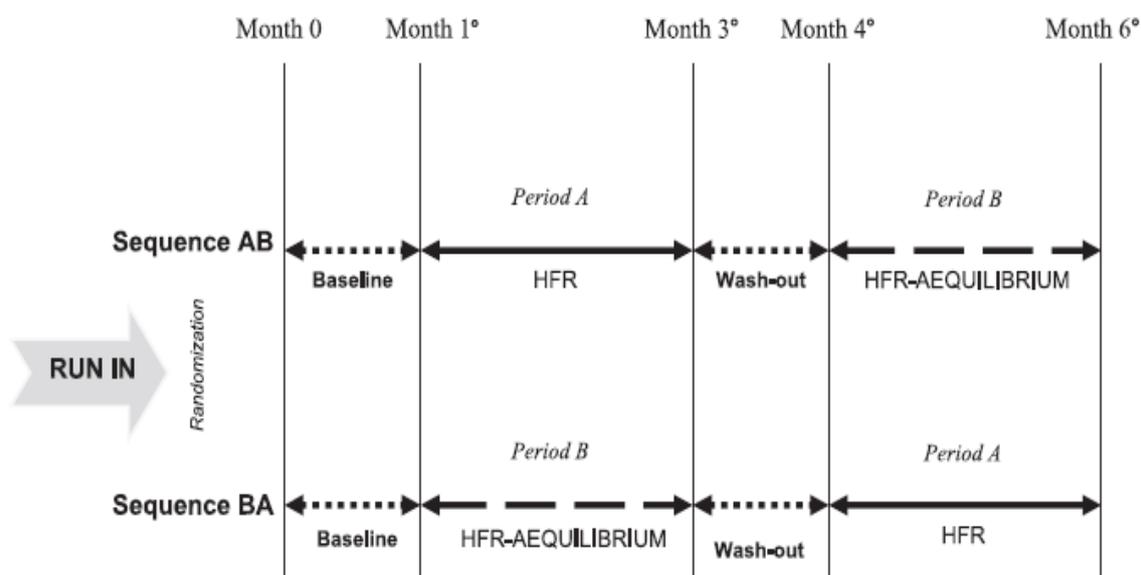


Figura 27

Dopo una prima fase di run-in della durata di 1 mese in modalità HFR, i pazienti sono stati randomizzati in due trattamenti della durata di 2 mesi: HFR (periodo A) o HFR-*Aequilibrium* (periodo B), seguiti da un periodo di “wash out” in HFR di 1 mese, seguiti di nuovo dal trattamento opposto.

Come precedentemente spiegato il sistema HFR-Aequilibrium è dotato di un sensore di conducibilità, *Natrium*, che consente di effettuare una stima della concentrazione plasmatica di sodio del paziente. Il sensore *Natrium* infatti, misura la conducibilità pre-dialisi dell'ultrafiltrato e grazie all'equazione di correlazione ($[Na^+] = 13,95 * C_{uf} - 53,48$) calcola il sodio plasmatico da fornire al modello matematico, il quale agisce adattando il profilo al sovraccarico sodico-idrico della seduta in esame. In aggiunta il sensore *Natrium* consente il controllo on line intradialitico del raggiungimento dei target prescritti (curva della concentrazione intradialitica plasmatica di sodio e bilancio sodico nella seduta).

Nel periodo B dello studio in questione, la prescrizione standard di ogni seduta è stata modificata in conseguenza dei parametri richiesti dal modello cinetico. In particolare, all'inizio di ogni trattamento è necessario stabilire due nuovi parametri: il sodio "target" e il massimo valore di ultrafiltrazione. E' bene sottolineare come in questo studio il sodio "target" è stato scelto sulla base del valore medio di concentrazione post-dialisi durante la fase di run in, mentre l'ultrafiltrazione oraria varia in un range predefinito, in accordo con la durata del trattamento e con il volume di ultrafiltrazione totale.

Il modello matematico, *Profiler*, crea quindi coppie di curve per l'ultrafiltrazione e la conducibilità totale del dialisato caratterizzate da una forma a parabola.

I risultati dello studio hanno dimostrato un numero inferiore di episodi di ipotensione sintomatica durante l'utilizzo dell'*HFR-Aequilibrium* rispetto all'*HFR* standard come riportato in Tabella 9.

All patients (N = 43)	HFR (%)	HFR-Aequilibrium (%)	Wilcoxon, P
Primary end point			
Dialysis complicated by hypotension	31 ± 4	23 ± 3	0.03
Secondary end points			
Symptomatic hypotensions	5 ± 1	3 ± 1	0.04
Intradialytic symptoms	9 ± 1	6 ± 2	0.01
Nurse interventions	22 ± 2	17 ± 3	<0.01

^aData are expressed as mean ± SEM.

Tabella 9.

Inoltre la seguente tabella mostra come HFR e HFR-*Aequilibrium* abbiano effetto analogo in termini di stato di idratazione.

Table 3. Hydration status evaluation (mean ± SEM)^a

	HFR	HFR-Aequilibrium	Wilcoxon, P
Sodium balance			
Serum pre-D Na ⁺ , mmol/L	138.6 ± 0.5	139.4 ± 0.5	0.55
Serum post-D Na ⁺ , mmol/L	139.2 ± 0.2	139.7 ± 0.2	0.26
Post-D Na ⁺ set, mmol/L	not set	139.0 ± 0.1	
ΔNa, mmol	319 ± 19	347 ± 19	0.24
Dialysis dose e _{kt/V}	1.27 ± 0.02	1.31 ± 0.03	0.27
Fluid balance			
BW, kg	68.0 ± 2.0	68.5 ± 2.0	0.86
WL, kg	2.4 ± 0.1	2.5 ± 0.1	0.78
Blood crasia			
Hb, g/dL	10.9 ± 0.3	11.0 ± 0.3	0.96
ESA, IU/week	6866 ± 1040	6500 ± 1045	0.81
Albumin, g/dL	3.7 ± 0.06	3.8 ± 0.05	0.96

^aPre-D stands for pre-dialysis and post-D stands for post-dialysis.

Tabella 10.

In aggiunta una post-hoc analisi ha evidenziato come l'effetto favorevole del sistema HFR-*Aequilibrium* fosse maggiore in pazienti più instabili, come riportato nella seguente tabella:

Table 4. Comparison of treatment tolerance in the two treatments according to the patients severity identified by quartiles of the distribution of dialysis complicated by hypotension in HFR (mean \pm SEM)

	0-25%		25-50%		50-75%		75-100%	
	HFR	HFR-Aeq	HFR	HFR-Aeq	HFR	HFR-Aeq	HFR	HFR-Aeq
No.	11		11		10		11	
IDH%	4 \pm 1	5 \pm 1	14 \pm 1	22 \pm 3	36 \pm 2	24 \pm 3	71 \pm 3	35 \pm 3
Wilcoxon, P	0.80		0.75		0.06		<0.001	

Tabella 11.

Sulla base di questi dati si evince come l'applicazione dell'HFR-*Aequilibrium* abbia contribuito al miglioramento della tolleranza dialitica, in confronto alla tecnica HFR standard, senza indurre il rischio di sovraccarico idrico e sodico lungo tutto lo studio.

Infine il recente articolo di Mercadal et al [30] propone un protocollo di studio per il raggiungimento di un trattamento isonatrivo, grazie all'utilizzo di un sistema di biofeedback HFR-*Aequilibrium*, impostato in modalità isonatriva, ossia in grado di mantenere la concentrazione plasmatica di sodio finale uguale a quella iniziale, sfruttando profili di ultrafiltrazione e conducibilità.

Scopo principale dello studio proposto è quello di valutare i vantaggi clinici dell'utilizzo del biofeedback nel controllo dell'ipertensione e della tolleranza emodinamica, per analizzare l'effetto della dialisi isonatriva sull'ipertensione arteriosa e sulla sindrome da disequilibrio. Lo studio, è di tipo prospettico, controllato e randomizzato e include 70 pazienti per una durata di 9 settimane, in

cui saranno sottoposti a HFR convenzionale o HFR isonatrivo (cioè con l'utilizzo del biofeedback).

La prima settimana corrisponde alla fase di run-in durante la quale vengono registrati i parametri di base e i pazienti vengono randomizzati; le successive 8 settimane corrispondono o al trattamento HFR isonatrivo o al trattamento HFR convenzionale. Nel HFR isonatrivo la conducibilità del dialisato verrà modulata automaticamente dal monitor per emodialisi in modo da raggiungere un valore di conducibilità del paziente uguale al valore misurato a 15 minuti dall'inizio della seduta di dialisi, attraverso profili della concentrazione di sodio e di ultrafiltrazione. In particolare è bene sottolineare che il protocollo pubblicato si riferisce al primo studio per la realizzazione della dialisi isonatriva così definita, tramite l'uso di un monitor completamente automatizzato basato su un sistema di biofeedback.

Al momento attuale, i risultati di tale studio non sono ancora stati pubblicati.

Conclusioni

L'evoluzione della terapia dialitica procede verso la personalizzazione dei trattamenti, mediante un uso individualizzato delle prescrizioni funzionali a tecniche sempre più sofisticate. L'introduzione di sistemi di biofeedback ha infatti lo scopo di adattare il trattamento in base alle esigenze del paziente e a partire dal monitoraggio diretto di esso, al fine di evitare nella seduta dialitica l'instabilità cardiovascolare e l'insorgenza di complicazioni quali la sindrome da disequilibrio. In aggiunta all'adeguata rimozione dei fluidi in eccesso e delle sostanze di rifiuto, l'adeguatezza dialitica comprende anche la corretta gestione del bilancio idro-elettrolitico con particolare attenzione rivolta al bilancio del sodio.

E' stata descritta l'importanza del ruolo svolto dal sodio nell'organismo, come principale responsabile del mantenimento dell'equilibrio osmotico tra i compartimenti, quindi della determinazione del volume intra-extra cellulare, funzioni che si ripercuotono e influenzano direttamente la gestione della pressione sistolica e diastolica, quindi la stabilità cardiovascolare. Inoltre si è evidenziato il concetto del set-point di sodio, intendendo la caratteristica capacità individuale di mantenere la concentrazione plasmatica di sodio pressoché costante. Tale capacità è presente pure nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, quindi in dialisi, i quali, impossibilitati all'eliminazione di fluidi, tendono ad accumulare sovraccarico idrico in risposta allo stimolo della sete causato dall'aumento della concentrazione plasmatica di sodio. E' chiara dunque l'importanza rivestita dalla concentrazione elettrolitica del bagno dialisi.

L'individuazione di un bagno dialisi con una concentrazione di sodio ottimale è stata per anni ed è tutt'ora oggetto di dibattito e ricerca, i quali si sono orientati verso diverse soluzioni: dall'utilizzo di dialisati iper o iponatrici, all'impiego di concentrazioni profilate di sodio.

L'introduzione di modelli matematici della cinetica e della conducibilità dei soluti e di sensori di conducibilità ed elettroliti sta sensibilmente cambiando la gestione del trattamento dialitico.

In merito alla gestione del sodio in dialisi emerge la necessità di effettuare un trattamento isonatrivo, nel senso di una dialisi "fisiologica" in grado di ripristinare l'equilibrio elettrolitico, preservando l'equilibrio osmotico e il volume intracellulare e che consenta di ottenere il bilancio ottimale per il sodio corrispondente ad una rimozione intradialitica che eguagli l'accumulo interdialitico.

Tale obiettivo è sempre più affidato all'utilizzo di bagni dialisi con concentrazioni adattate al livello di sodio plasmatico del paziente e all'impiego di monitor per emodialisi equipaggiati con sistemi di biofeedback basati sull'utilizzo combinato di specifici sensori e modelli della cinetica dei soluti e della conducibilità.

Non esiste tuttavia una definizione univoca e standard di dialisi isonatriva come riportato da diversi studi presenti in letteratura ([7][12][21][29][30][45][68][69][70][71]) e i risultati degli studi clinici in applicazione di tale modalità non sono uniformi.

Se da un lato infatti ci sono evidenze della miglior stabilità emodinamica ottenibile, in particolar modo nei pazienti più critici e di un miglior controllo dell'incremento di peso interdialitico questi risultati non sono generalizzabili. Sebbene la dialisi isonatriva abbia le potenzialità per migliorare la gestione del bilancio sodico in emodialisi, ampi studi sono necessari per provare l'efficacia delle strategie e dei sistemi utilizzati per l'effettiva realizzazione di un trattamento isonatrivo.

Indice delle immagini

- Figura 1: Sistema di funzionamento dell'emodialisi: vengono evidenziati i due circuiti, in azzurro quello del sangue dal paziente al dializzatore ed in rosso quello del sangue depurato in ritorno al paziente.
- Figura 2: Monitor per dialisi Artis™ (Gambro).
- Figura 3: Rappresentazione della membrana di dialisi: in figura si mette in evidenza il passaggio di ioni sodio per convezione dal compartimento a più elevata pressione osmotica a quello a pressione minore (secondo quindi il gradiente di pressione).
- Figura 4: Rappresentazione del meccanismo diffusivo attraverso la membrana di dialisi: viene messo in evidenza il lato sangue (a sinistra) ad elevata concentrazione di soluto ed il compartimento del bagno dialisi a minore concentrazione (a destra), naturalmente separati dalle membrana semi-permeabile, attraverso la quale le molecole di soluto effettuano il loro passaggio spinti dal gradiente di concentrazione.
- Figura 5: Il grafico riporta in ascissa il valore di flusso ematico Q_b (unità di misura ml/min) ed in ordinata la capacità K_d (unità di misura ml/min) di depurazione del filtro utilizzato: è graficata una famiglia di curve, ognuna delle quali è riferita ad una diversa sostanza (urea, acido urico, vitamina B12, creatinina, inulina) che si differenziano le une dalle altre per il peso molecolare. Dalla lettura del grafico si nota come, a parità di flusso ematico

Qb ad esempio, l'urea sia la sostanza per la quale il filtro presenta il valore maggiore di depurazione.

- Figura 6: Un esempio di dializzatore del tipo Diafilter, realizzato con fibre in polisulfone (PSU) prive di glicerina (evitando così la necessità di un risciacquo finale), materiale di notevole biocompatibilità.
- Figura 7: Nel grafico viene rappresentata la dipendenza della clearance dell'urea in regime di HF dalla velocità del flusso ematico, in pre-diluizione ed in post-diluizione.
- Figura 8: Schema di funzionamento della dialisi con HDF.
- Figura 9: Schema di funzionamento per HFR: viene evidenziata la separazione fra i circuiti preposti per la diffusione e per lo scambio convettivo e la reimmissione di liquido ultrafiltrato tramite la cartuccia adsorbente collegata ai capi del circuito per la diffusione.
- Figura 10: Schema a blocchi di un sistema bio-feedback: Il blocco che indica il processo è il sistema che si intende controllare, mentre i sensori sono gli strumenti utilizzati per la misurazione della variabile in uscita. Gli elementi sensori o biosensori sono i devices in grado di controllare la variabile che si vuole controllare. La variabile in uscita non è altro che la variabile misurata e confrontata dal modulo di stima con la variabile di input, cioè il valore di riferimento dell'output . Il controllore consiste in un modello matematico che sulla base della variabilità dei coefficienti e sulla stima degli errori modifica gli attuatori al fine di ridurre la differenza fra valori di ingresso e valori di uscita.

- Figura 11: Il grafico rappresenta la relazione che intercorre fra volume ematico (in percentuale) e durata della seduta di terapia standard, con ultrafiltrazione e con conducibilità costante, che mostra una chiara diminuzione all'aumentare del tempo (in minuti) secondo un andamento esponenziale.
- Figura 12: Si nota come, rispetto al precedente grafico, l'introduzione di due fasi di terapia differenti, ovvero il trattamento A con dialisi standard ed il trattamento B con controllo del volume ematico tramite sistema biofeedback, abbia aumentato la pendenza della curva del VE nella prima fase della terapia ed un miglioramento dello stesso quando si passa al trattamento biofeedback.
- Figura 13: Relazione tra la incidenza di ipotensione intradialitica espressa come frequenza percentuale individuale in corso di dialisi tradizionale (trattamento A), rappresentata dalla retta con pendenza maggiore, e quella in corso di dialisi con controllo automatico del volume ematico (trattamento B), in ascissa è rappresentata la durata del trattamento dialitico.
- Figura 14: Sintesi schematica dell'evoluzione delle terapie dialitiche: a cavallo degli anni 2000 si nota l'introduzione delle terapie personalizzate.
- Figura 15: I tre principali compartimenti corporei: dalla rappresentazione di nota come il compartimento intracellulare è quello a maggiore volume (in litri), seguito da quello interstiziale e da quello ematico; le frecce indicano le forze di natura osmotica responsabili del mantenimento dell'equilibrio fra i compartimenti.

- Figura 16: Rappresentazione del meccanismo d'azione del complesso renina-angiotensina-aldosterone:
- Figura 17: Effetto Gibbs-Donnan nel caso specifico di molecole di albumina: il tratteggio identifica schematicamente la membrana di separazione fra letto capillare e liquido interstiziale: si considera il caso in cui nel primo siano presenti molecole di albumina, che non sono diffusibili attraverso la membrana semi-permeabile, cariche negativamente in concentrazione maggiore rispetto al secondo compartimento; la presenza di cariche negative localizzate sulle molecole di albumina provoca l'attrazione degli ioni Na^+ , carichi positivamente, all'interno dei capillari e la conseguente repulsione delle cariche negative verso il liquido interstiziale (ioni Cl^- e HCO_3^-), ma poiché la concentrazione dello ione sodio supera quella degli altri ioni carichi negativamente, il valore netto di attrazione supera quello di repulsione. Pertanto si instaura un gradiente "proteico" tale da richiamare acqua verso il compartimento a più alta concentrazione, con relativo aumento di pressione osmotica.
- Figura 18: Nel grafico sono rappresentati i diversi box-plot (rappresentazione in percentili), ciascuno relativo ad un singolo soggetto, che indicano la concentrazione sodica plasmatica di 10 pazienti, misurata mensilmente per un anno.
- Figura 19: Effetti principali dell'applicazione di un dialisato ipernatrico in terapia, ovvero una minore rimozione di sodio e l'aumento della concentrazione sierica di sodio: la prima ha come conseguenza un

sovraccarico di liquidi, ovvero un incremento del volume intracellulare, che si manifesta in ipertensione; la seconda causa il senso di sete post-dialisi nel paziente al quale esso rimedia con maggiore introito di liquidi durante la fase intra-dialitica, riconducendosi alla fine all'ipervolemia cellulare. Sono altresì schematizzati gli effetti, in termini di patologie, riferite alla presenza di ipertensione (ipertrofia del ventricolo sinistro, infarto del miocardio, ecc...).

- Figura 20: Nel grafico sono rappresentati i box-plot riferiti ai profili di velocità di ultrafiltrazione in relazione a differenti range del gradiente di sodio (i valori di velocità sono stati regolati e classificati in base a sesso, età, etnia e peso).
- Figura 21: Nel grafico è rappresentata la correlazione tra conduttività dell'acqua plasmatica (C_{pw}) e concentrazione di sodio ionizzato nell'acqua plasmatica (Na^+). C_{pw} è stata misurata dal Diascan e Na^+_{pw} determinata con potenziometria diretta. Dai risultati conseguiti (dati non pubblicati) si evince una minore inaccuratezza ed imprecisione quando si utilizza il modello cinetico della conduttività rispetto al modello cinetico del sodio. Per un rapporto di Na^+_{pw}/C_{pw} risultato pari a 10.2 ± 0.08 è possibile calcolare, con l'utilizzo del modello cinetico della conduttività, una inaccuratezza nel conseguimento della natremia finale desiderata di solo 0.5 mEq/L e una imprecisione di solo 1.4 mEq/L .
- Figura 22: Correlazione tra la concentrazione di sodio (Na_d) e la conducibilità (C_d) di un dialisato con la seguente composizione: Na 139, K

2, Ca^{11} 1.75, Mg 0.5, Cl 106.5, HCO_3 35, and CHC 4. $N = 27$; $r^2 = 0.997$; $Nad = Cd * 9.46 + 6.5$, nel cui grafico è evidente una relazione approssimativamente lineare.

- Figura 23: Nel grafico viene riportata la tecnica per la stima della dialysance del sodio secondo la teoria sviluppata da Polaschegg [60]. C_{di} e C_{do} rappresentano la conducibilità del dialisato rispettivamente in ingresso e in uscita al filtro determinate prima e dopo una variazione di C_{di} di 1ms/cm.
- Figura 24: Schema di funzionamento del sistema HFR Aequilibrium.
- Figura 25: Schema di funzionamento del sistema Diacontrol-Diascan. Viene evidenziato il ramo di retroazione caratteristico dei sistemi biofeedback che attraverso il blocco Diascan agisce sul blocco $[Na]_{pwf}$, che rappresenta la conducibilità plasmatica finale.
- Figura 26: Schema della struttura dell'apparato per la regolazione e il controllo del sodio proposto da Fresenius nella domanda di brevetto US20120018379, Jan 2012.
- Figura 27: Schema dello studio AIMS: sono messi a confronto, su due linee orizzontali, i risultati di due differenti trattamenti, entrambi strutturati su due periodi A e B di cura, il primo con periodo A in regime di HFR ed il B con HFR Aequilibrium, il secondo, invece, in modo inverso.

Bibliografia.

1. F. Locatelli, S. Di Filippo, G. Pontoriero, *L'emodialisi*.
2. C. Lanzani, P. Manunta, *Genetic of salt sensitivity hypertension*.
3. A. Losito, *Control of hypertension in dialysis patients*.
4. T. Lusenti, M. Timio, G. Del Rosso, A. Losito, L. Vernaglione, F. Timio, R. Ervo, G. Betti, A. Balducci, A. Zuccalà, *Effective prevalence and control of hypertension and associated cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients: an Italian multicentric study*.
5. Salvatore Mandolfo, *Emodiafiltrazione "Mid-Dilution"*.
6. Petitclerc T et al, *Qu'est-ce que le biofeedback ? Realisation d'une bouche d'asservissement de la concentration sode du dialysat*. Semin Urol Nephrol, 1995.
7. Van Stone JC. *Individualization of the dialysate prescription in chronic hemodialysis*, 1994.
8. Petitclerc T., Trombert JC, Coevoet V, Jacobs C., *Electrolyte modeling: sodium. Is dialysate sodium profiling actually useful?*, 1996.
9. Filippo Aucella, *Emodiafiltrazione con reinfusione endogena (HFR)*.
10. Den Hoedt CH, Mazairac AH, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Blankestijn PJ, *Effect of hemodiafiltration on mortality, inflammation and quality of life*, 2011.

11. *Appunti del corso di “Organi artificiali” a.a. 2011/12 (Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica, Seconda Facoltà di Ingegneria, Cesena).*
12. Michael J. Flanigan, *Role of sodium in hemodialysis*, 2000.
13. E. Lars Penne, Olga Sergeyeva, *Sodium gradient: a tool to individualize dialysate sodium prescription in chronic hemodialysis patients?*, *Blood Purif* 2011;31:86–91
14. Flavio M. de Paula, Aldo J. Peixoto, Luciano V. Pinto, D. Dorigo, P. J. M. Patricio, S. F. F. Santos, *Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients*, 2003.
15. David H. Ellison, *Disorders of sodium balance*.
16. *Appunti del Seminario Ante 2010*, presso Servizio di Nefrologia e Dialisi, Centro trapianti di rene, Policlinico S.Orsola.
17. Van Stone JC, *Individualization of the dialysate prescription in chronic hemodialysis*, *Dial Transplant*, 1994.
18. Luigi Colì, Gaetano La Manna, Giorgia Comai, Mauro Ursino, Davide Ricci, Matteo Piccari, Francesco Locatelli, Salvatore Di Filippo, Luciano Cristinelli, Filippo Aucella, Massimo Bacchi, Alessandro Balducci, *Automatic adaptive system dialisi for hemodialysis-associated hypotension intolerance: a noncontrolled multicenter trial*, National Kidney Foundation, 2011.
19. Zucchelli P. , *Hemodialysis induced symptomatic hypotension. A review of pathophysiological mechanisms*, *Int. J. Art. Org.*, 1987.
20. Colì L. , Bonomini M. , La Manna G. , Dalmastrì V. , Ursino M. , Ivanovich P. , Bonomini V. , *Clinical use of profiled hemodialysis*, *Art. Org.*, 22, 1998.

21. Sergio F. F. Santos, Aldo J. Peixoto, *Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients*, Clin. Society Nephrol, 2008.
22. E. Lars Penne, Nathan W. Levin, Peter Kotanko, *Improving volume status by comprehensive dietary and dialytic sodium management in chronic hemodialysis patients*, 2010
23. Wizemann V., Wabel P., Chamney P., Zaluska W., Moissl U., Rode C., Malecka-Masalka T., Marcelli D., *The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients*, Nephrol Dialysis Transplant, 2009.
24. Kayicioglu M., Tumuklu M., Ozkaya M., Ozdogan O., Asci G., Duman S., Toz H., Can L. H., Basci A., Ok E., *The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by hemodialysis*, Nephrol Dialysis Transplant, 2009.
25. Antonio Bosetto, Bernard Bene, Thierry Peticlerc, *Sodium management in dialysis by conductivity*, Advances in renal replacement therapy, vol. 6, n.3, 1999.
26. David H. Ellison, *Disorders of sodium balance*.
27. Locatelli F., Andrulli S., Di Filippo S., et al., *The effect of on line conductivity plasma ultrafiltrate kinetic modeling on cardiovascular stability of hemodialysis patients*, Kidney Int, 1998.
28. Sergio F. Santos, Aldo Peixoto, *Sodium balance in maintenance hemodialysis*, Seminars in dialysis, vol. 23, n. 6, 2010.
29. Francesco Locatelli, Sergio Stefoni, Thierry Peticlerc, Luigi Coli, Salvatore Di Filippo, Simeone Andrulli, Christine Fumeron, Giovanni Maria Frascà, Sibilla Sagripanti, *Effect of a plasma sodium biofeedback system applied to HFR on the*

- intradialytic cardiovascular stability. Results from a randomized controlled study*, Nephrology Dialysis Transplantation, May 4, 2012.
30. Lucile Mercadal, Céline Piékarski, Jean-Louis Renaux, Thierry Peticlerc, Gilbert Deray, *Isonatric dialysis biofeedback in hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR): rationale and study protocol for a randomized controlled study*, 2011.
31. Ghezzi PM., et al., *Use of the ultrafiltrate obtained in two-chamber hemodiafiltration as replacement fluid*, Int J Artif Organs 1991; 14 (6): 227-34.
32. Locatelli F., Manzoni C., Di Filippo S., *Electrolyte Balancing: Modern Techniques and Outcom*, Blood Purif 2001; 19: 195-9.
33. R. Nacca, R. Fini, E. Vezza, P. Simeoni, M. Porcu, M. Bartolomucci, M. Trombetta, N. Rifici, P. Palombo, M. Lamberti, A. Di Silva, A. Treglia, A. Caliendo, R. Simonelli, L. Corazza, *HFR-Aequilibrium e stabilità cardiovascolare intradialitica: risultati del primo studio multicentrico laziale*, 2012.
34. Ursino M., Coli L., Dalmastrì V., Volpe F., La Manna G., Avanzolini G., Stefoni S., Bonomini V., *An algorithm for the rational choice of sodium profile during hemodialysis*, Int J Artif Organs 1997; 20: 659-72.
35. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW, *Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in*

- Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).* J Am Soc Nephrol 14 :3270– 3277,2003.
36. Antonio Santoro, Elena Mancini, *I sistemi di biofeedback in dialisi extracorporea*, Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna.
37. Keen ML, Gotch FA, *The association of the sodium “setpoint” to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients.* Int J Artif Organs 2007; 30:971-979.
38. Manlucu J., Gallo K., Heidenheim PA., Lindsa RM., *Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system.* Am J. Kidney Dis., 2010.
39. Guyton AC., *Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids*, Science, 1991.
40. Simpson FO., *Sodium intake, body sodium and sodium excretion*, Lancet, 1990.
41. Luft FC., Weinberger MH., Grim CE., *Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans*, Am J Med, 1982.
42. Walser M., *Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance*, Kidney Int., 1985.
43. Flanigan MJ., *How should dialysis fluid be individualized for the chronic hemodialysis patient*, Sodium Semin. Dial. 2008; 21: 226–229.

44. US20120018379 , *DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING AND CONTROLLING THE CONCENTRATION OF AT LEAST ONE SOLUTE IN A FLUID CIRCUIT.*
45. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M., *Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure,* Nephrol Dial Transplant (2004) 19:785-796.
46. Murisasco A., France G., Leblond G., et al., *Sequential sodium therapy allows correction of sodium-volume balance and reduces morbidity,* Clin. Nephrol, 1985; 24-201-208.
47. Levin A., Goldstein MB., *The benefits and side effects of ramped hypertonic sodium dialysis.* J Am. Soc. Nephrol. 1996 Feb; 7(2):242-6.
48. Sang GL., Kovithavongs C., Ulan R., Kjellstrand CM., *Sodium ramping in hemodialysis: a study of beneficial and adverse effects,* Am J Kidney Dis. 1997 May; 29(5): 669-77.
49. Oliver MJ., Edwards LJ., Churchill DN., *Impact of sodium and ultrafiltration profiling on hemodialysis-related symptoms.* J Am Soc. Nephrol., 2001 Jan;12(1):151-6.
50. Basile C., Giordano R., Vernaglione L., Montanaro A., De Maio P., De Padova F., Marangi AL., Di Marco L., Santese D., Semeraro A., Ligorio V.A., *Efficacy and safety of haemodialysis treatment with the Hemocontrol biofeedback system: a prospective medium-term study.* Nephrol Dial Transplant. 2001 Feb;16(2):328-34.

51. <http://www.advancedrenaleducation.com/Hemodialysis/SodiumModeling/tabid/567/Default.aspx> .
52. Kouw PM, Olthof CG, Gruteke P, De Vries PMJM, Meijer JH, Oe PL, Schneider H, Donker AJM., *Influence of high and low sodium dialysis on blood volume preservation*, *Nephrol Dial Transplant* 6:876-880, 1991.
53. De Vries PMJM., *Fluid balance during hemodialysis and hemofiltration: The effect of dialysate sodium*, *Nephrol Dial Transplant* 5(Suppl 1):158-161, 1990.
54. De Vries PMJM, Olthof CG, Solf A, Schuenemann B, Oe PL, Quellhorst E, Schneider H, Donker AJM., *Fluid balance during haemodialysis and haemofiltration: The effect of dialysate sodium and a variable ultrafiltration rate*, *Nephrol Dial Transplant* 6:257-263, 1991.
55. Zhou YL., Liu HL., Duan XF., Yao Y., Sun Y., Liu Q., *Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension*, *Nephrol Dial Transplant* 21:3231-3237, 2006.
56. Karin Elisabeth Maria Moret , *The role of technological advances in sodium prescription and adequacy assessment during hemodialysis*, (2011).
57. F LOCATELLI, S DI FILIPPO, C MANZONI, *Relevance of the conductivity kinetic model in the control of sodium pool*, *Kidney International*, Vol. 58, Suppl. 76 (2000), pp. S-89–S-95.
58. Gotch FA, Lam MA, Prowitt M, Keen M., *Preliminary clinical results with sodium-volume modeling of hemodialysis therapy*. *Proc Clin Dial Transplant Forum*. 1980; 10:12-7.

59. Di Filippo S, Corti M, Andrulli S, Manzoni C, Locatelli F., *Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model*. *Blood Purif*. 1996; 14(6):431-6.
60. Polaschegg HD., *Automatic, noninvasive intradialytic clearance measurement*. *Int J Artif Organs*. 1993 Apr; 16(4):185-91.
61. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B., *A model for non-invasive estimation of in vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis*., *Int J Artif Organs*. 1993 Aug; 16(8):585-91.
62. Petitclerc T, Hamani A, Jacobs C: *Optimization of sodium balance during hemodialysis by routine implementation of kinetic modeling: Technical aspects and preliminary clinical study*. *Blood Purif* 10:308–316, 1992
63. Ghezzi PM, Frigato G, Fantini GF, Dutto A, Mainero S, Cento,G, Marazzi F, D'Andria V, Grivet V: *Theoretical model and first clinical results of the paired filtration dialysis (PFD)*. *Life Support Syst* 1(Suppl):271–276, 1983.
64. Karin Moret, Daxenos Hassell, Jeroen... (...), *Ionic mass balance and blood volume preservation during a high, standard and individualized dialysate sodium concentration*, *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1463-1469.
65. Petitclerc T: *Festschrift for Professor Claude Jacobs: recent developments in conductivity monitoring of haemodialysis session*. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2607–2613, 1999

66. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C: *Relevance of the conductivity kinetic model in the control of sodium pool*. *Kidney Int Suppl* 76 [Suppl]: S89–S95, 2000
67. S.M. Viganò, S. Di Filippo, C. Manzoni, F. Locatelli, *Dialysate Composition; Contrib Nephrol*. 2008
68. C. Lomonte, C. Basile, *Do not forget to individualize dialysate sodium prescription*. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26:1126-1128.
69. Selby, NM., Taal, MW. & McIntyre, CW. *Comparison of progressive conductivity reduction with diacontrol and standard dialysis*. *ASAIO J*. Vol.53, No.2, pp. 194-200, (2007).
70. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. *Online conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity*. *ASAIO J*. 2005 ; 51:70-76.
71. A Odudu, S Lambie, M taal, R Fluck, C McIntyre, *Use of online conductivity monitoring to study sodium mass balance in chronic hemodialysis patients:prospects for treatment individualization* . *Kidney Blood Press Res* 2011;34;439-446
72. Locatelli F., Manzoni C., Del Vecchio L., Di Filippo S., *Changes in the clinical condition of hemodialysis patients*, *J. Nephrol* 1999; 12 [Suppl 2]: 82-91.
73. Moret et al., *The effect of sodium profiling and feedback technologies on plasma conductivity and ionic mass balance: a study in hypotension-prone dialysis patients* , *Nephrol Dial Transplant* 2006.

Ringraziamenti

*Anni di sacrifici e di scogli da superare, di muri da abbattere, seppur non
sempre costellati di brillanti risultati,*

*non potranno certo essere contenuti tutti in queste pagine, ma l'intento rimane
quello di rappresentare almeno una parte di tutto l'impegno profuso e della
forza di volontà di portare a termine quella che per me è iniziata quasi come
una missione.*

*Per tutti i risultati che ho ottenuto, ringrazio il mio Relatore Prof. Stefano
Severi e la correlatrice Ing. Claudia Perazzini, dimostratisi sempre, da un anno
a questa parte, disponibili, professionali e generosi nel seguirmi in questo
percorso.*

*Ringrazio mia Madre e mio Padre, genitori esemplari ai quali devo tutto e
verso i quali più volte non mi sono mostrata all'altezza del loro Amore
incondizionato.*

*Questa giornata è dedicata anche a me, che nonostante tanti errori,
nel profondo non ho mai smesso di credere in quel che facevo, combattendo
non senza un po' di "follia" anche battaglie apparentemente impossibili, a tutti
i "Don Chisciotte" del
mondo e a chi mi ha insegnato ad essere tale.*