

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA**

**SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**Sensori di conducibilità per applicazioni in ambito
dialitico: stato dell'arte**

Elaborato in

Laboratorio di bioingegneria L-A

Relatore:

Prof. Ing. Stefano Severi

Presentata da:

Luca Neri

Correlatore:

Dott.sa Claudia Perazzini
Dott. Enrico Ravagli

Sessione II

Anno Accademico 2012-2013

A Marilena e Stefano

INDICE

Introduzione	7
Capitolo 1 – Cenni di fisiologia e patologia renale	9
1.1 – La terapia dialitica	11
1.2 – I principali tipi di terapia dialitica	14
1.2.1 – Emodialisi (HD).....	14
1.2.2 – Emofiltrazione in pre e post diluizione (HF)	18
1.2.3 – Emodiafiltrazione (HDF)	20
1.3 – Biofeedback in dialisi extracorporea.....	22
Capitolo 2 – Tecniche di laboratorio per misurazioni di concentrazioni ioniche e conducibilità.....	25
2.1 – Misure di conducibilità elettrica	25
2.2 – La fotometria a fiamma	27
2.3 – Ionometria.....	30
2.4 – Fotometria e ionometria per misure di concentrazione	34
Capitolo 3 – Modelli cinetici per la stima in dialisi	35
3.1 – Modello del sodio in emodialisi	35
3.2 – Modello di conducibilità in emodialisi	36
3.3 – Modelli di sodio e misure di conducibilità in Paired Filtration Dialysis.....	39
Capitolo 4 – Sensori in dialisi	41
4.1 – Natrium (Bellco)	44
4.2 – Diascan (Gambro)	47
4.3 – O.L.C. (Fresenius)	52
Capitolo 5 – Prospettive future, il sensing non invasivo.....	53
Conclusioni.....	59
Bibliografia.....	61

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale è una condizione che colpisce oltre due milioni di persone al mondo. Gli individui affetti da patologie renali sono purtroppo soggetti ad un progressivo ed inesorabile peggioramento della qualità della vita fino ad arrivare, nei casi più gravi, alla morte. Al giorno d'oggi è possibile garantire una vita normale ai pazienti, grazie a trapianti di rene oppure attraverso un procedimento chiamato dialisi. Esistono diverse tecniche dialitiche ma tutte si propongono lo stesso obiettivo: sostituire la funzione renale nei soggetti in cui questa sia irrimediabilmente compromessa. Le tecniche dialitiche si sono evolute nel corso degli anni in parallelo all'evoluzione dei sensori e della tecnologia in generale verso un insieme di funzionalità sempre più simile a quelle di un vero rene. L'innovazione di maggiore importanza è quella fornita dai sistemi di biofeedback. Tali sistemi permettono di replicare, almeno in parte, i meccanismi di controllo biologico presenti nell'organismo umano. In ambito dialitico sono stati implementati una serie di sistemi di misura atti a monitorare le funzioni vitali del paziente ad esempio la conducibilità, legata alla quantità di sodio nel sangue. Il presente lavoro di tesi si propone di analizzare i sensori attualmente in uso su macchine per emodialisi studiandone i principi di funzionamento generali e specifici. Nel Capitolo 1 vengono accennati i meccanismi fisiologici del rene, gli aspetti principali delle patologie renali e le terapie dialitiche più importanti e utilizzate. Viene inoltre spiegato il concetto di biofeedback riferito alla dialisi extracorporea. Nel Capitolo 2 vengono introdotte le misure di concentrazione ionica e di conducibilità elettrica, la relazione tra queste e la descrizione nello specifico delle tecniche attualmente utilizzate per effettuarle: la fotometria a fiamma, la ionometria e la conduttimetria. Vengono poi confrontate nell'ambito della dialisi per spiegarne i pregi, i limiti e l'area di utilizzo tra le tecniche dialitiche più comuni. Nel Capitolo 3 vengono trattati i modelli cinetici di conducibilità e concentrazione. La correlazione tra conducibilità e concentrazione descritta nel secondo capitolo risulta molto importante in quanto alla base dell'importanza di questi due modelli. Essendo le misure di conducibilità molto più semplici da effettuare rispetto a quelle di concentrazione, è possibile, attraverso alcuni di questi modelli, ricavare la concentrazione di sodio nel sangue del paziente a partire da semplici misure di conducibilità, oppure utilizzare le misure di conducibilità stesse in sostituzione a quelle di concentrazione di sodio. Il Capitolo 4 descrive il funzionamento dei tre più importanti sensori utilizzati attualmente in campo di emodialisi. Il modulo Diascan sviluppato da Gambro e il modulo OLC di Fresenius permettono di calcolare la

clearance del dializzatore a partire da misure di conducibilità del dialisato, mentre il modulo Natrium di Bellco consente una misura diretta della conducibilità del sangue e dell'ultrafiltrato. Il quinto e ultimo capitolo descrive un nuovo tipo di sensore recentemente sviluppato da Fresenius che potrebbe portare grandi miglioramenti nella terapia dialitica grazie alla sua maggiore efficienza e versatilità.

CAPITOLO 1 - CENNI DI FISIOLOGIA E PATOLOGIA RENALE

INTRODUZIONE

I reni hanno quattro funzioni essenziali, che si possono schematizzare come:

- Regolazione della quantità di acqua e della concentrazione degli elettroliti contenuti nell'organismo (equilibrio idroelettrolitico)
- Regolazione dell'equilibrio acido-base (concorrendo al mantenimento del giusto pH del sangue)
- Eliminazione di alcune sostanze di scarto del metabolismo (come urea, creatinina, acido urico) o di origine esterna (ad esempio i farmaci)
- Produzione di ormoni. Fra i più importanti ricordiamo la renina, coinvolta nella regolazione della pressione arteriosa e le prostaglandine, che concorrono, tra le altre funzioni, alla regolazione del flusso ematico nel rene stesso. A livello renale, inoltre, avviene l'attivazione della vitamina D.

La filtrazione del sangue avviene nei glomeruli renali, piccoli gomitolini di capillari dotati di una parete dalle particolari caratteristiche, che funziona come un filtro molto selettivo per il sangue che li attraversa. La capacità di una molecola di attraversare il filtro glomerulare dipende in primo luogo dalle sue dimensioni: molecole piccole come sodio e urea lo attraversano facilmente, a differenza delle molecole più grandi come la maggior parte delle proteine. Anche la carica elettrica è importante: poiché la barriera glomerulare è ricca di cariche negative, sarà favorito il passaggio di sostanze con carica neutra o positiva. Il risultato del processo di filtrazione è la formazione di ultrafiltrato o preurina (circa 130-180 litri al giorno). L'ultrafiltrato, quindi, attraversa il tubulo renale, dove la sua composizione viene modificata grazie a processi di riassorbimento e secrezione da parte delle cellule tubulari. In particolare, l'acqua presente nell'ultrafiltrato è riassorbita per il 99% circa: ecco perché il volume dell'urina prodotta in un giorno è nell'ordine di 1-2 litri. L'insufficienza renale è un effetto di diverse patologie che comporta una ridotta o assente funzionalità del rene. Le funzioni renali possono risultare alterate sia perché il rene non è più in grado di regolare gli elettroliti sia perché l'organo non riesce a mantenere le sostanze nocive contenute nel sangue entro i limiti sopportati dall'organismo. Possiamo distinguere due diverse tipologie di insufficienza renale, quella acuta (detta I.R.A) e quella cronica (detta invece I.R.C).

L'insufficienza renale acuta (IRA) è caratterizzata da un rapido ed improvviso calo della funzionalità renale ed è caratterizzata principalmente da oliguria (diuresi ridotta nelle 24 ore inferiore a 400 ml, pari a circa 15 ml/ora) o da anuria (diuresi inferiore a 100 ml/24h). Solitamente le cause dell'insufficienza renale vengono classificate in base alla sede anatomica del danno renale e pertanto è necessario ricordare che:

1. Il sangue arriva al rene attraverso le arterie renali
2. Viene filtrato a livello glomerulare
3. Il filtrato glomerulare passa attraverso i tubuli renali e viene in gran parte riassorbito
4. Il fluido finale lascia il rene attraverso le vie escretrici

Un'alterazione della funzione renale (acuta o cronica) può essere causata da qualsiasi processo che alteri una qualunque di queste strutture e/o la loro funzionalità. Si parlerà pertanto di cause prerenali di I.R.A. quando vi è un'alterazione dell'elemento 1, cause renali di I.R.A. quando gli elementi interessati sono il 2 od il 3 e di I.R.A. post renale (od ostruttiva) quando l'elemento interessato è il 4. Nella maggioranza dei casi l'I.R.A. è reversibile e l'approccio è quindi finalizzato alla risoluzione del problema anziché al trapianto dell'organo o alla dialisi. L'approccio terapeutico ad un paziente con I.R.A. è diviso in varie fasi:

1. Ricerca e correzione delle possibili cause pre-renali e post-renali.
2. Tentativo di ristabilire la diuresi, in caso di oliguria, con diuretici, o con agente vasopressore a basso dosaggio.
3. Terapia conservativa (dieta ipercalorica ipoproteica, controllo del bilancio idroelettrico, correzione di eventuali terapie farmacologiche precedenti...)
4. Terapia dialitica in caso di sovraccarico di volume, pericardite, emorragie intestinali, ecc

Sarà quindi la gravità delle condizioni del paziente a determinare quante e quali terapie applicare.

Si definisce invece malattia renale cronica (M.R.C.) ogni condizione patologica che interessi il rene e che possa provocare perdita progressiva e completa della funzione renale

o complicanze derivanti dalla ridotta funzione renale. La malattia renale cronica si definisce anche come presenza di danno renale, che perduri da almeno 3 mesi, indipendentemente dalla patologia di base. La naturale conseguenza della MRC è rappresentata dalla perdita progressiva e irreversibile della funzione renale. Nei suoi stadi più avanzati la malattia renale cronica si indentifica appunto con l'insufficienza renale cronica (I.R.C.), cioè con la riduzione della funzione di filtrazione dei reni. La perdita completa della funzione renale rende necessario un trattamento sostitutivo, rappresentato dal trapianto o dalla dialisi. Il sodio, essendo lo ione a concentrazione maggiore, pesa più degli altri sull'equilibrio elettrolitico e pertanto viene considerato il più importante ione extracellulare. É inoltre in grado di attraversare liberamente la membrana glomerulare. La maggior parte di esso (oltre il 99%) in condizioni normali viene riassorbito. Il riassorbimento del sodio si accompagna al riassorbimento di una quantità isotonica di acqua, quindi una perdita eccessiva di sodio comporta una perdita eccessiva di acqua, e viceversa. Nelle fasi più avanzate dell'I.R.C., la ridotta escrezione di sodio può provocare, oltre agli effetti sul compartimento extravascolare (edemi), anche effetti sull'apparato cardiovascolare quali ipertensione sodio-dipendente e scompenso cardiaco congestizio. Al contrario del sodio, quasi tutto il potassio filtrato viene normalmente riassorbito a livello del tubulo prossimale e dell'ansa di Henle. Eventuali eccessi di questo ione possono essere eliminati per secrezione dal tubulo collettore. Quando la filtrazione glomerulare si riduce, il potassio tende ad accumularsi nell'organismo.

1.1 – LA TERAPIA DIALITICA

Le funzionalità renali sono di natura esocrina ed endocrina:

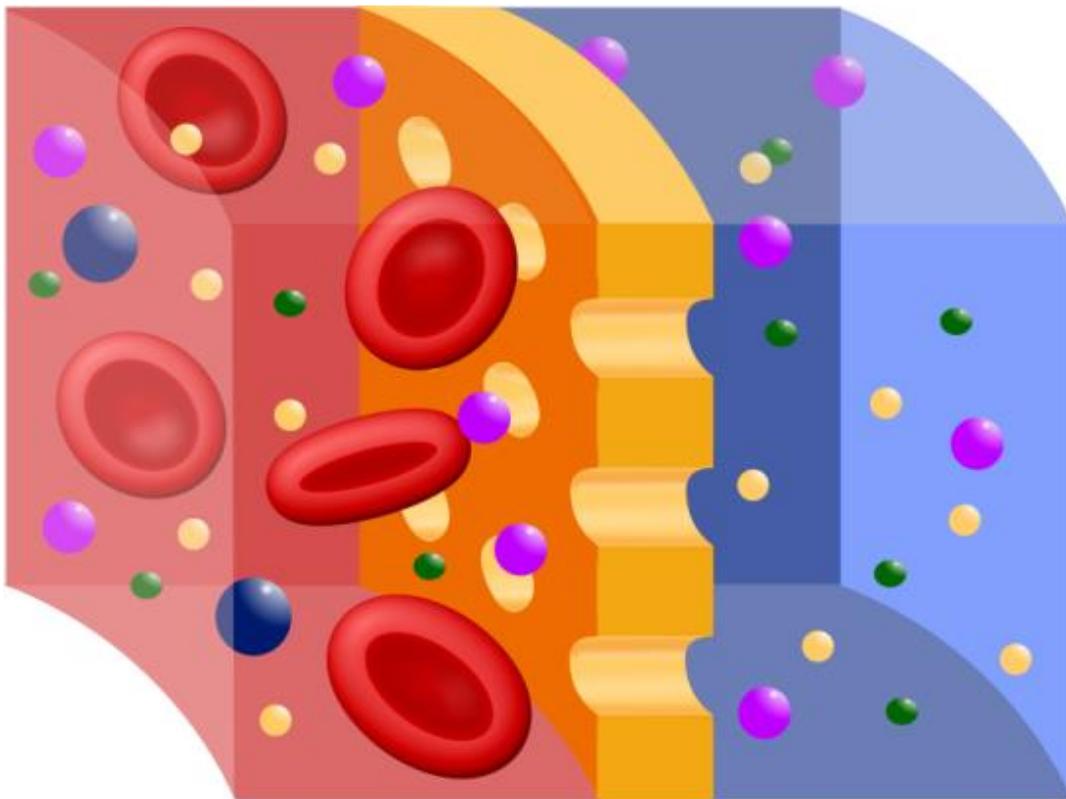
- Esocrina:

1. Mantenimento dell'equilibrio idrico
2. Mantenimento dell'equilibrio elettrolitico (calcio, potassio, sodio, fosforo)
3. Mantenimento dell'equilibrio acido-base
4. Rimozione delle tossine uremiche: urea, creatinina, acido urico

- Endocrina

1. Controllo dell'ematopoiesi attraverso la produzione di eritropoietina
2. Regolazione della pressione arteriosa attraverso la produzione di renina
3. Attivazione della vitamina D

La procedura dialitica si basa su due principi fisici: diffusione ed ultrafiltrazione. Il principio di base della diffusione è tale per cui se due soluzioni separate da una membrana semipermeabile (Figura 1.1) presentano diverse concentrazioni dello stesso soluto, avviene uno scambio diffusivo attraverso la membrana che porta al raggiungimento di un equilibrio delle concentrazioni. Il movimento delle particelle di soluto procede dalla soluzione a concentrazione maggiore verso quella a concentrazione minore. L'ultrafiltrazione è regolata invece dalla pressione (idrostatica o osmotica) e consiste nel trasporto delle particelle assieme all'acqua attraverso la membrana. Il sangue umano passa nel dializzatore (Figura 2), una parte della macchina per dialisi che interpone una membrana semipermeabile, solitamente in *cuprophane*, tra il sangue e la soluzione. L'efficacia del processo di dialisi è funzione del numero e delle dimensioni dei pori della membrana, del tempo di esposizione alla soluzione e della concentrazione delle particelle nella stessa. Le molecole di piccole dimensioni come l'urea vengono efficacemente rimosse per diffusione.

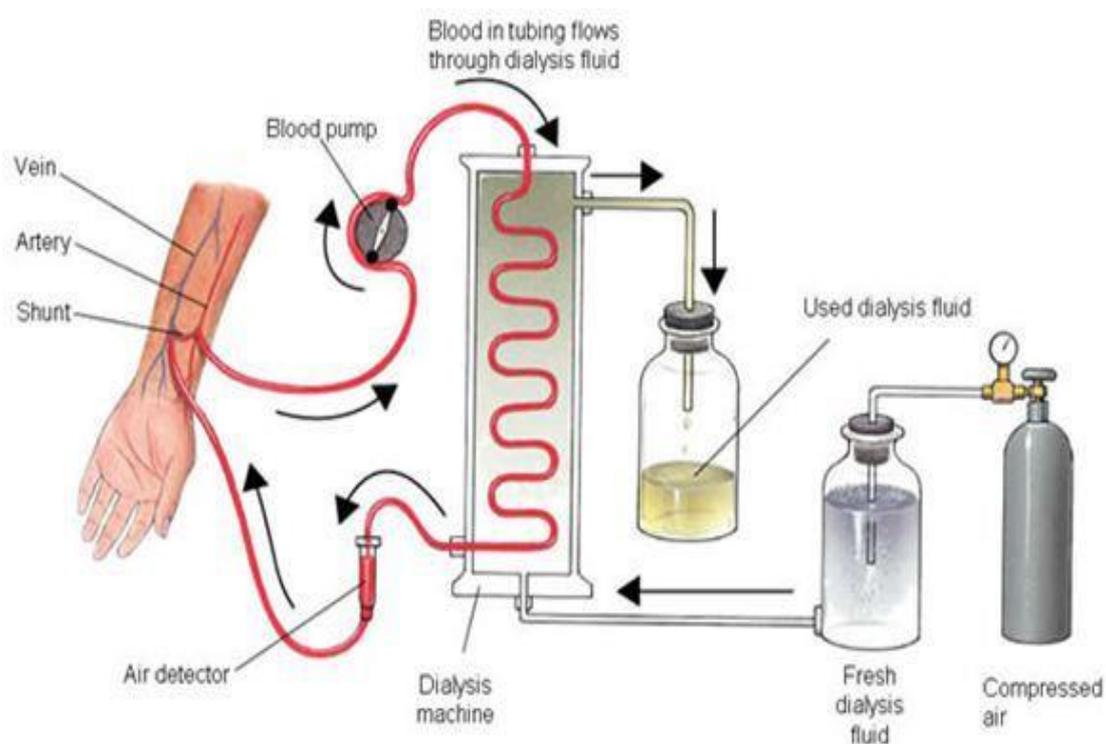


(Figura 1.1) Membrana semipermeabile

[http://it.wikipedia.org/wiki/Membrana_semipermeabile]

Per effettuare il trattamento emodialitico il sangue del soggetto deve scorrere attraverso un apparecchiatura (Figura 1.2) che, con un opportuno sistema di pompe, fa circolare il

sangue attraverso un filtro che lo depura e quindi lo restituisce al paziente. Pertanto il sangue deve essere estratto dal soggetto allestendo una fistola artero-venosa, ossia una congiunzione creata chirurgicamente tra una vena e una arteria, di norma al braccio. All'inizio della seduta dialitica il paziente viene connesso (con due aghi posizionati nella fistola o attraverso il catetere venoso) all'apparecchio per emodialisi, quindi gli viene iniettata una dose di eparina che evita che il sangue coaguli nel circuito extracorporeo. La funzione più importante del trattamento è svolta dal filtro dializzatore (un elemento a doppio comparto nel quale viene impiegata una membrana semipermeabile di porosità adatta). In alcune tipologie di dialisi, come l'HD e l'HDF ma non nella HF pura, viene fatta fluire nel secondo comparto una soluzione acquosa arricchita dei soluti che è necessario cedere al sangue e povera (o priva) di quelli da sottrarre. Questa soluzione viene chiamata soluzione dializzante o dialisato. Per consentire una adeguata depurazione, il flusso sanguigno viene indotto da una pompa con portate tipiche di $250 \div 300$ ml/min (in soggetti adulti) mentre la soluzione dializzante scorre tipicamente a 500 ml/min. La soluzione dializzante viene prodotta diluendo una soluzione concentrata con acqua ultrapura, utilizzata ed alla fine gettata per un quantitativo di almeno 120 litri per ogni seduta dialitica.



(Figura 1.2) Schema generale di un dializzatore

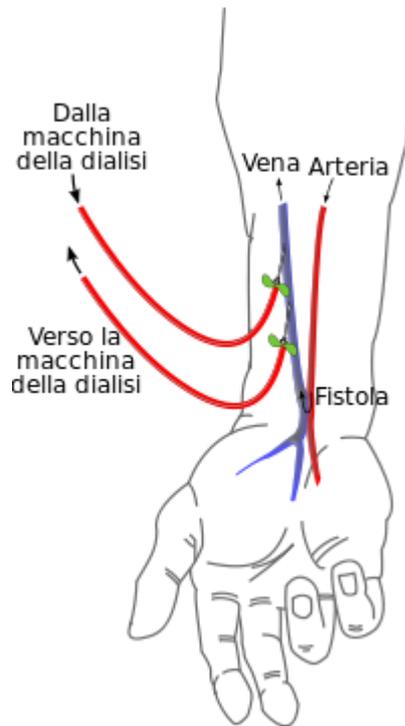
[<http://bfsendoflifecare.wordpress.com/technology/processofhemodialysis/>]

1.2 - I PRINCIPALI TIPI DI TERAPIA DIALITICA

In precedenza sono state citate tre tipologie di dialisi: HD (emodialisi), HDF (emodiafiltrazione) e HF (emofiltrazione in pre e post diluizione). Di seguito analizzeremo queste tre differenti tecniche analizzando funzionamento, pregi e difetti di ognuna per poterle confrontare.

1.2.1 - Emodialisi (HD)

Il principio dell'emodialisi si basa sulla diffusione di soluti attraverso una membrana semipermeabile utilizzando un sistema di flusso in controcorrente, in cui il dialisato scorre in direzione opposta al flusso di sangue nel circuito extracorporeo. Il flusso controcorrente serve a mantenere il gradiente di concentrazione attraverso la membrana ad un massimo aumentando l'efficienza della dialisi. La soluzione di dialisi che viene utilizzata è di norma una soluzione sterilizzata di ioni minerali a cui si possono aggiungere per diffusione durante il trattamento urea e altri prodotti di scarto, potassio e fosfato. Si usa aggiungere bicarbonato di sodio in una concentrazione superiore al plasma al fine di correggere l'acidità del sangue. L'emodialisi spesso comporta la rimozione di fluidi perché la maggior parte dei pazienti con insufficienza renale presentano una limitata se non assente produzione di urina. Gli effetti indesiderati causati dal rimuovere troppo, o troppo velocemente, il liquido comprendono ipotensione, affaticamento, dolori al petto, crampi, nausea e mal di testa. La gravità di questi sintomi è generalmente proporzionale alla quantità e alla velocità di rimozione del fluido ma è bene ricordare che gli effetti possono variare di paziente in paziente. Dal momento che l'emodialisi richiede l'accesso al sistema circolatorio, i pazienti possono essere esposti a sepsi, endocardite o osteomielite. Il rischio di infezione varia a seconda del tipo di accesso utilizzato. In HD esistono principalmente tre metodi per accedere al sangue: un catetere endovenoso, una fistola artero-venosa (Figura 1.3) o un innesto sintetico. Il tipo di accesso è influenzato da fattori quali il decorso temporale atteso di insufficienza renale di un paziente e la condizione della sua vascolarizzazione, e i pazienti possono avere accessi multipli. La creazione di questi tre principali tipi di accessi vascolari richiede comunque un intervento chirurgico. Solitamente la fistola arterio-venosa è ritenuto il metodo di accesso più sicuro in quanto presenta i tassi di infezione più bassi, non vi è coinvolgimento di materiali estranei, garantisce un flusso di sangue molto alto e presenta una bassa incidenza di trombosi.



(Figura 1.3): Fistola artero-venosa

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/72/Fistola_radiocefalica.svg

La macchina per emodialisi (Figura 1.5) pompa il sangue del paziente e il dialisato attraverso il dializzatore. Le più recenti macchine per dialisi sul mercato sono altamente informatizzate e permettono di monitorare in continuo una serie di parametri critici per la sicurezza. Un sistema di purificazione dell'acqua estremamente affidabile è assolutamente fondamentale per l'emodialisi. Poiché i pazienti in dialisi sono esposti a grandi quantità di acqua che viene miscelata con concentrato, anche piccole tracce minerali contaminate o endotossine batteriche possono filtrare nel sangue del paziente[1]. Poiché i reni danneggiati non possono svolgere la loro funzione di rimozione delle impurità, eventuali contaminazioni nel flusso sanguigno introdotte attraverso il dialisato possono risultare molto pericolose, provocando gravi danni o addirittura la morte. Per questo motivo, l'acqua utilizzata in emodialisi viene accuratamente purificata prima dell'uso. Inizialmente viene filtrata, la sua temperatura regolata e il suo pH corretto aggiungendo un acido o una base. Successivamente l'acqua viene fatta passare attraverso un serbatoio contenente carbone attivo per assorbire eventuali contaminanti organici. La purificazione primaria avviene quindi forzando l'acqua attraverso una membrana con pori molto piccoli, una cosiddetta membrana ad osmosi inversa. Questo permette il passaggio dell'acqua che, una volta depurata, viene miscelata con dialisato concentrato, aumentandone la conducibilità.

Durante la dialisi, la conducibilità della soluzione di dialisi viene continuamente monitorata per garantire che l'acqua e il concentrato di dialisato vengano miscelati in proporzioni adeguate. Sia soluzioni di dialisi eccessivamente concentrate che soluzioni troppo diluite possono causare gravi problemi clinici. Il dializzatore è il componente della macchina da dialisi adibito al filtraggio del sangue. Quasi tutti i dializzatori in uso oggi sono composti da fascio di fibre cave cilindriche, le cui pareti sono composte di membrana semi-permeabile (Figura 1.4).

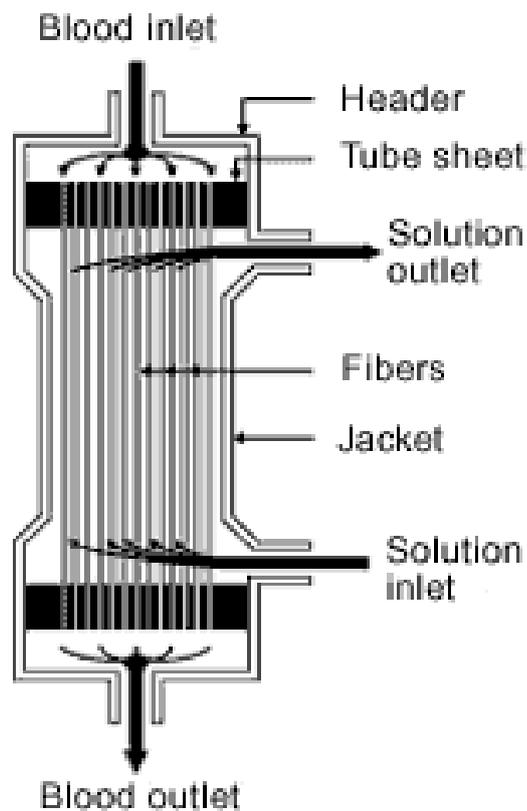


Figura 1.4: Fascio di fibre cave cilindriche utilizzato nel dializzatore

http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/hollow_fiber_dialyzer.gif

Questo fascio di fibre viene posto in un corpo cilindrico di plastica trasparente con quattro aperture, una per ogni estremità per ognuno dei due compartimenti (sangue, dialisato). Il sangue viene pompato attraverso questo fascio di tubi capillari, e il dializzato viene pompato nello spazio circostante le fibre. Le membrane del dializzatore sono dotate di pori di diverse dimensioni. Quelle con pori più piccoli sono chiamati a basso flusso e quelli con dimensioni più grandi dei pori sono chiamati ad alto flusso.

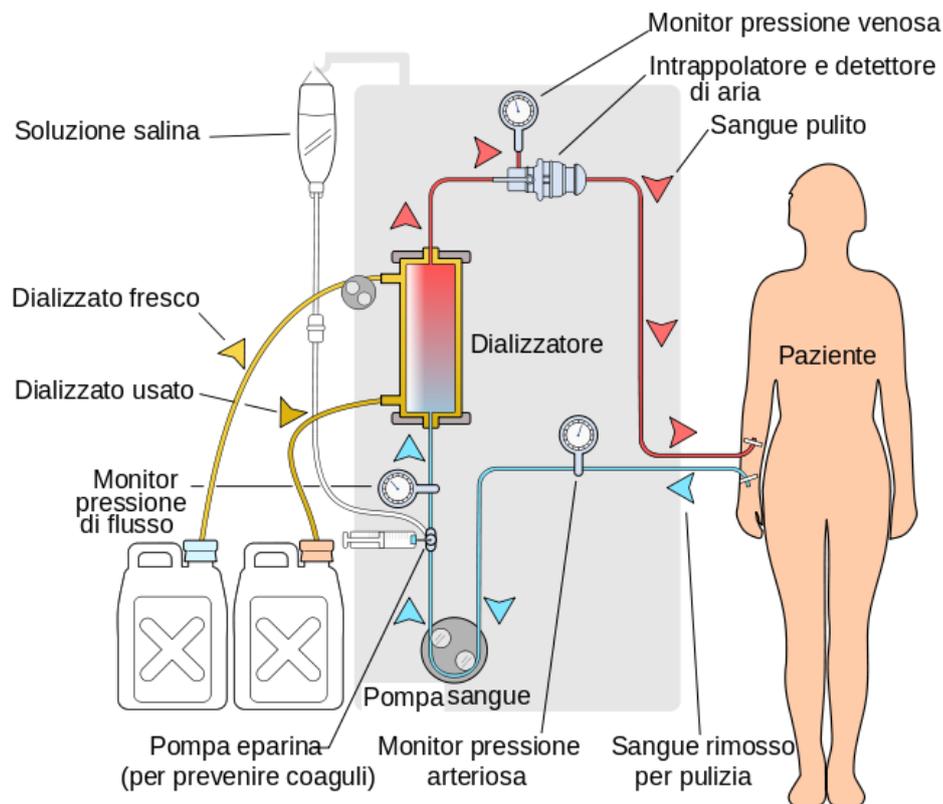


Figura 1.5: Schema funzionamento emodialisi
<http://it.wikipedia.org/wiki/File:Hemodialysis-it.svg>

I dializzatori vengono prodotti in molti formati differenti. Un dializzatore più grande, con una membrana di area ampia di solito è in grado di rimuovere più soluti di un dializzatore più piccolo, soprattutto ad alte velocità di flusso del sangue. Ciò dipende anche dal coefficiente di permeabilità del soluto in questione. L'efficienza del dializzatore è generalmente espressa come il prodotto del coefficiente di permeabilità per l'area della membrana. I vantaggi dell'HD convenzionale con bicarbonato sono ([21]):

- Buona correzione dell'acidosi
- Soddisfacente stabilità cardiovascolare

A fronte di svantaggi come:

- Range limitato di rimozione dei soluti (basso peso molecolare)

Alcuni limiti dell'emodialisi convenzionale con bicarbonato possono essere superati utilizzando membrane ad alta efficienza cellulose o sintetiche ad alta permeabilità: in questo modo sarà possibile ampliare il range di rimozione dei soluti a fronte però dell'utilizzo di maggiori flussi ematici, non sempre ottenibili per problemi legati

all'accesso vascolare.

Problemi dell'HD condivisi dagli altri tipi di dialisi:

- Richiede elevate disponibilità di energia elettrica e alta qualità dell'acqua.
- Richiede macchinari molto affidabili.
- La procedura è complicata e richiede un'elevata conoscenza da parte di chi la somministra.
- Richiede tempo per impostare e pulire la macchina da dialisi.

1.2.2 - Emofiltrazione in pre e post diluizione (HF)

L'HF è una tecnica sostitutiva della funzione renale che si basa sulla rimozione dei soluti per via esclusivamente convettiva. È stata introdotta a metà degli anni settanta e le prime osservazioni hanno subito evidenziato l'eccellente stabilità cardiovascolare dei pazienti durante il trattamento[6]. Iniziali difficoltà di carattere economico e tecnologico ne hanno ostacolato la diffusione fino a quando, negli anni ottanta, c'è stato uno sviluppo di membrane sintetiche altamente permeabili e apparecchiature con sistema di bilanciamento dei fluidi capaci di gestire elevati volumi di ultrafiltrato con precisi sistemi di reinfusione e di ritenere batteri ed endotossine garantendo un'effettiva sterilizzazione. Grazie a questi miglioramenti nel campo tecnologico si è verificato un incremento nell'utilizzo di questa procedura soprattutto dovuto ai benefici clinici dell'impiego di tecniche convettive. Infatti, mentre le piccole molecole solubili in acqua sono facilmente rimosse da qualunque terapia dialitica, la rimozione di tossine legate alle proteine e delle molecole di medie dimensioni richiede strategie più sofisticate quali appunto le tecniche convettive[7]. L'introduzione della tecnologia *online*, con cui attualmente viene effettuata l'HF intermittente, ha contribuito, con costi contenuti, all'espansione di queste terapie che, per definizione, richiedono grandi quantità di fluidi da infondere per generare un'elevata dose di convezione [9]. L'HF è un trattamento esclusivamente convettivo in cui viene prodotta una grande quantità di ultrafiltrato che viene rimpiazzato dall'infusione in vena, nella stessa quantità meno la perdita di peso desiderata, di un infusato sterile; non è presente liquido di dialisi. La clearance per un particolare soluto è determinata dal volume di ultrafiltrato e dal cosiddetto *Sieving coefficient* (SC) del soluto considerato. Dato che il SC delle tossine a basso peso molecolare è uguale a 1, la clearance delle piccole molecole è uguale al volume di ultrafiltrato. L'emofiltro è costituito da una membrana sintetica con elevata capacità

depurativa per le sostanze ad alto peso molecolare (membrane high flux). Non tutte le membrane high flux rispondono però ai requisiti necessari per ottenere la quantità di convezione richiesta durante l'HF. Solamente quelle capaci di avere un'elevato tasso di rimozione delle medie molecole e una bassa perdita di albumina durante il trattamento vengono considerate idonee. Oltre alle caratteristiche della membrana, la performance del filtro è determinata da altri fattori quali la geometria e il disegno delle fibre capillari. La permeabilità della membrana è fortemente influenzata anche dal flusso ematico e dalla composizione del sangue. Per queste ragioni l'HF può essere effettuata solamente quando il flusso ematico è sufficientemente alto o con un'elevata dose di prediluizione. Nell'HF in post-diluizione la reinfusione avviene dopo l'emofiltro e il maggior limite di questa modalità è la difficoltà ad ottenere elevati flussi convettivi. Questo è dovuto principalmente all'aumento eccessivo della concentrazione dei globuli rossi e delle proteine all'interno delle fibre capillari che riduce il flusso di acqua plasmatica ultrafiltrabile. Per poter effettuare l'HF in post diluizione è richiesto un elevato flusso ematico ed è opportuno regolare l'ultrafiltrazione in modo che il rapporto tra il volume di ultrafiltrato e l'acqua plasmatica sia inferiore al 50%. Solitamente durante 4 ore di HF in post diluizione possono essere rimossi solamente 20/25 litri di ultrafiltrato. In pre diluizione la reinfusione avviene prima dell'emofiltro e consente di aumentare notevolmente il flusso convettivo. I limiti pratici al progressivo aumento di ultrafiltrato in pre diluizione possono essere l'interazione membrana/proteine, la disponibilità di fluido di sostituzione e le caratteristiche del filtro. In pre diluizione il volume di reinfusione può variare dai 60 ai 100 litri per seduta e la clearance non corrisponde più al flusso di ultrafiltrato ma risulta essere molto inferiore. Con lo stesso volume di ultrafiltrato il metodo di post diluizione risulta essere superiore alla pre diluizione nel rimuovere tutti i soluti. Per ottenere clearance convettive simili, la quantità di infusato necessaria in pre diluizione è circa doppia rispetto a quella in post diluizione [10]. In HF la necessità di infondere ingenti quantità di liquidi con tecnologia online direttamente nel sistema circolatorio dei pazienti rende cruciali le misure per assicurare stabilmente la produzione di ultrafiltrato ultrapuro. L'uso di acqua ultrapura per alimentare l'apparecchiatura è il requisito di base per l'HF [11]. Le apparecchiature devono avere caratteristiche comuni che includano: una pompa di infusione regolabile con un sistema che calcoli la quantità totale di fluido infuso al paziente e un modulo per l'ultrafiltrazione inserito nel circuito idraulico dell'apparecchiatura. Il modulo di infusione e gli ultrafiltri sono parte integrante dell'apparecchiatura e solitamente vengono disinfettati simultaneamente.

Vantaggi dell'HF [21]:

- Ampio range di rimozione dei soluti (medie e grandi molecole: b2-microglobulina)
- Migliore stabilità cardiovascolare intradialitica
- Nessun rischio di back-filtration
- Il processo convettivo è associato alla rimozione di molecole più grandi.
- L'uso di membrane ad alto flusso riduce il rilascio di citochine.
- L'uso di dialisato ultrapuro è associato alla riduzione del rilascio di citochine e all'introduzione di ridotti contaminanti (condiviso dall'HD).
- Riduzione dei sintomi intra e inter dialitici rispetto all'HD e all'HDF.

Svantaggi dell'HF:

- Necessità di flussi ematici elevati
- Costo trattamento e apparecchiature
- Rischio di contaminazione chimica delle soluzioni infusionali

Le moderne tecnologie hanno reso facile l'utilizzo di trattamenti convettivi online che un tempo erano limitati solo ad alcuni centri. L'HF è oggi disponibile più facilmente ed è indicata per il trattamento di pazienti con problemi cardiovascolari che condizionano la stabilità emodinamica intra-dialitica.

1.2.3 - Emodiafiltrazione (HDF)

Un modo per superare gli inconvenienti di HF e HD è quello di applicare il metodo HDF, una tecnica altamente efficiente basata sul trasporto convettivo e diffusivo applicati contemporaneamente. L'emodiafiltrazione è una tecnica dialitica in cui le classiche modalità infusive di pre e post diluizione vengono applicate simultaneamente all'interno dello stesso filtro al fine di sfruttare i vantaggi di ciascuna modalità superandone i limiti e i rischi. La quota convettiva massima è determinata dalle modalità di infusione, velocità del flusso ematico, permeabilità e superficie della membrana[12]. Tutti questi fattori contribuiscono, in percentuali differenti, all'instaurarsi del regime pressorio necessario per mantenere la quantità di filtrazione desiderata. La post diluizione è la modalità di infusione che consente di rimuovere più efficacemente le medie molecole. Il liquido di sostituzione viene infuso a valle del filtro, dopo aver ultrafiltrato il sangue che lo attraversa. Utilizzando regimi pressori adeguati si possono effettuare scambi convettivi di 5/6 litri all'ora

massimizzando così la rimozione di tossine uremiche. È buona norma limitare la frazione di filtrazione (FF: rapporto tra flusso di ultrafiltrazione e flusso di acqua plasmatica) al 40%, ovvero ad un flusso di ultrafiltrazione pari a circa il 25% del flusso ematico [12]. Applicando FF elevate si verifica un'importante emoconcentrazione che aumenta la viscosità del sangue e la resistenza al flusso all'interno delle fibre. In queste condizioni si verifica una drastica riduzione della permeabilità di membrana rispetto ai soluti dovuta ad una progressiva concentrazione proteica. L'aumentata concentrazione delle proteine genera un aumento della pressione con conseguente resistenza all'ultrafiltrazione [13]. Di conseguenza nel filtro si assiste ad un progressivo incremento dei gradienti di pressione transmembrana nel tentativo di mantenere la quota convettiva impostata ma, oltre una data soglia, l'ultrafiltrazione si riduce fino ad azzerarsi. Per questo motivo la post diluizione, pur essendo molto efficace, è la tecnica infusioneale che richiede la maggiore attenzione e cautela. Nell'HDF in pre diluizione il liquido di sostituzione è infuso nel circuito extracorporeo a monte del filtro e si unisce al sangue prima dell'applicazione dell'ultrafiltrazione. Il passaggio di un flusso ematico più diluito all'interno dei capillari preserva meglio la permeabilità di membrana. Nel comparto del sangue il flusso ematico è favorito e la pressione transmembrana rimane contenuta. Tuttavia, i vantaggi dell'aumento della quota convettiva risultano compromessi in quanto la diluizione del sangue comporta una ridotta concentrazione dei soluti e quindi una loro minore rimozione cumulata per diffusione e convezione[14]. La perdita di efficienza dell'emodiafiltrazione in pre diluizione può essere limitata impostando la quota infusiva a un valore approssimativamente doppio rispetto a quello in post diluizione. In HDF il liquido di sostituzione può quindi essere infuso simultaneamente sia a monte che a valle del filtro andando a coniugare i vantaggi delle due modalità di infusione tradizionali ed evitando sia il generarsi di pericolosi gradienti di pressione idrostatica che l'eccessiva diluizione dei soluti. Un sistema di controllo in feedback (Figura 1.6) rileva costantemente i livelli di pressione transmembrana (TMP) e regola il sistema in modo da ottimizzare la reinfusione in post diluizione mantenendo però la TMP in un intervallo di sicurezza.

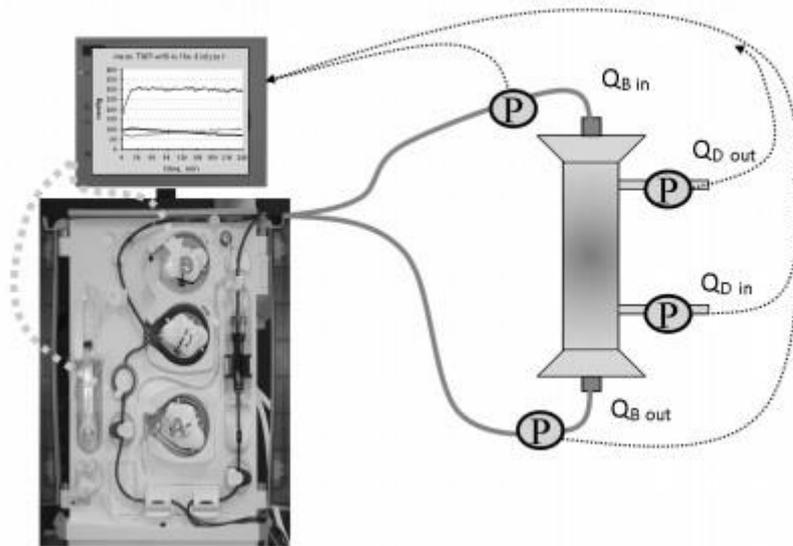


Figura 1.6: Rappresentazione schematica del sistema HDF con controllo a feedback

http://www.sin-italy.org/gin/pdf/2012/S55/50-56_GINS55_12_ZERBI.pdf

All'inizio della seduta il sistema stabilisce la quota totale di infusione proporzionalmente al flusso di acqua plasmatica del paziente. Tale quota viene poi ripartita tra pre e post diluizione in percentuale in modo da garantire la FF desiderata. Se la TMP supera il limite superiore stabilito, il flusso in pre diluizione viene aumentato e quello in post diluizione diminuito in modo da ridurla. Se la TMP si riduce invece al di sotto dei limiti stabiliti il flusso in post diluizione viene aumentato e quello in pre diluizione diminuito con conseguente aumento della TMP.

L'HDF si è dimostrata la metodica più efficiente per rimuovere soluti a basso e medio peso molecolare. Mediante il sistema in feedback è infatti possibile aumentare la quota convettiva e quindi ottimizzare la rimozione delle tossine uremiche entro uno spettro molecolare più ampio, superando i limiti fisiologici di pre e post diluizione. È stata inoltre dimostrata l'importanza della quota convettiva: maggiori sono i volumi di scambio, maggiore è la rimozione delle medie molecole[15].

1.4 - BIOFEEDBACK IN DIALISI EXTRACORPOREA

Sono ormai trascorsi più di quaranta anni da quando il primo rene artificiale è stato proposto come terapia ai malati di insufficienza renale cronica. Da allora vi è stata una continua evoluzione nella realizzazione della terapia dialitica extracorporea, mirata a

sensori dislocati lungo il circuito extracorporeo che forniscono informazioni ad un calcolatore, che le sfrutta per mettere in atto processi di regolazione. A fronte però di queste ampie possibilità di controllo sui parametri macchina poco si controlla sul paziente. Solo da pochi anni si sono diffusi sensori paziente-specifici che misurano in modo continuo alcune variabili biologiche ed emodinamiche come la temperatura corporea o le variazioni relative di volume ematico. La maggior parte di questi sensori permettono un accurato monitoraggio intradialitico [1]. Per arrivare però ad un controllo corretto delle variabili di interesse occorre sviluppare un controllore adattivo che racchiuda in sé quel bagaglio di conoscenze tale da permettere, attraverso specifici attuatori, di pilotare la seduta di dialisi in modo tale che il paziente venga condotto attraverso una serie di stadi intermedi al target finale desiderato per ogni variabile. Il controllore però non può agire in tutta libertà. In particolare se la variabile che deve essere controllata è una variabile critica e con elevata rilevanza clinica è necessario un sistema di sicurezza che a sua volta gestisca il controllore e ne limiti il raggio di azione entro range fisiologici. Negli ultimi anni sono stati sviluppati e descritti in dialisi diversi sistemi di controllo a monovariabile: temperatura [2], conducibilità [3], volume ematico [4]. Molti però di questi sistemi pur avendo avuto una fase di realizzazione sperimentale pratica hanno fallito nella loro reale applicazione routinaria in corso di emodialisi. Solamente il controllo del volume ematico e della temperatura hanno superato la cosiddetta terza fase di sperimentazione, che consiste nella verifica del procedimento per confermare le ipotesi fatte precedentemente, e sono arrivati in fase quarta in cui, mediante ripetute e controllate esperienze in laboratorio, hanno dimostrato la loro efficacia e sono diventati di uso comune. Il biofeedback rappresenta quella che forse è la più importante prospettiva nella terapia dialitica. A differenza della dialisi tradizionale il biofeedback consente una personalizzazione della terapia che tenga conto delle personali caratteristiche del singolo paziente. Naturalmente anche i sistemi di controllo automatico hanno i loro limiti che sono dettati dalla disponibilità di sensori ed attuatori specifici, nonché da vincoli come il tempo di trattamento o la rimozione di soluti. Tutte queste variabili devono essere monitorate dal medico in rapporto ai bisogni individuali del paziente e trasferite ai sistemi di controllo che, a loro volta, devono perseguire il raggiungimento di obiettivi finali in termini di rimozione dei soluti, controllo del bilancio idrico ed elettrolitico e correzione dell'acidosi uremica.

CAPITOLO 2 – TECNICHE DI LABORATORIO PER MISURE DI CONCENTRAZIONI IONICHE E CONDUCIBILITÀ

INTRODUZIONE

Come è stato spiegato nel capitolo precedente una conseguenza importante dell'insufficienza renale è il mancato mantenimento dell'equilibrio elettrolitico, il che porta a scompensi nella concentrazione dei principali ioni (Na^+ , K^+ , Cl^-) all'interno dell'organismo. Una delle funzioni della macchina dialitica è dunque quella di ristabilire la corretta concentrazione dei suddetti ioni. La problematica legata a questa funzione è dovuta principalmente all'impossibilità nell'effettuare delle misurazioni dirette in tempo reale delle concentrazioni ioniche nel sangue del paziente. E' evidente che sistemi di misura a contatto diretto col sangue vanno esclusi a priori poiché implicano invasività e possibile contaminazione del sangue con sostanze nocive o danneggiamento della parte corpuscolata. Per lungo tempo le misurazioni sono state effettuate con prelievi prima e dopo la seduta, tuttavia questo procedimento non permetteva un reale miglioramento della qualità del trattamento ma piuttosto un controllo finale. Negli ultimi anni l'approccio al problema è cambiato radicalmente. E' infatti noto che esiste una correlazione tra la conducibilità di un liquido e la concentrazione totale degli ioni che contiene: verranno ora riepilogati i principi di funzionamento delle attuali tecniche per la misura di queste grandezze.

2.1 – MISURE DI CONDUCIBILITÀ ELETTRICA

La conducibilità è definita come la capacità di una sostanza di condurre corrente elettrica e corrisponde esattamente all'inverso della resistività. Le soluzioni acquose contenenti ioni sono dette conduttrici di seconda specie perché la corrente è trasportata dagli ioni con carica positiva e negativa che si muovono verso due poli di segno opposto, quindi con trasporto non solo di cariche ma anche di massa, mentre nei conduttori di prima specie, i metalli, la conduzione avviene attraverso il trasporto di elettroni, senza trasporto di massa. Nel caso di una soluzione elettrolitica, la conducibilità dipende dalla concentrazione degli ioni, dalla loro carica, dalla loro mobilità e dalla temperatura. La differenza fondamentale fra conduttori di prima e di seconda specie è che mentre per i primi è applicabile in ogni caso la legge di Ohm, per i secondi tale legge non è di applicabilità altrettanto generale. Se

si immergono in una soluzione elettrolitica due elettrodi fra i quali esiste una opportuna differenza di potenziale elettrico, imposta mediante un circuito esterno, si ha passaggio di corrente attraverso la soluzione. Se il potenziale applicato agli elettrodi non è eccessivamente elevato, gli ioni possono muoversi attraverso la soluzione senza subire trasformazioni e dar luogo alla conduzione di cariche verso i poli di segno opposto. Se però il potenziale imposto è sufficiente per modificare l'assetto elettronico di uno o più ioni in soluzione, possono avvenire reazioni di tipo elettrochimico. Nel caso di corrente alternata mediamente non si ha conversione di energia elettrica in energia chimica perché il processo di elettrolisi, al cambiare rapidissimo della polarità, si verifica e si inverte rapidamente. Le misure di conducibilità di soluzioni elettrolitiche, consistenti in realtà in misure di impedenza, vengono effettuate usando correnti alternate di opportuna frequenza (fra 1 e 20 KHz) e di debole intensità, il cui passaggio attraverso la soluzione non ne altera alcuna caratteristica. Tali misure vengono effettuate mediante un circuito detto ponte di Kohlrausch, che è la versione con corrente alternata dell'analogo ponte di Wheatstone, funzionante invece con corrente continua. Nel ponte di Kohlrausch una cella con la soluzione da misurare prende il posto che nel ponte di Wheatstone è occupato dalla resistenza di un conduttore di prima specie da misurare. Il valore della conducibilità specifica (σ , Figura 2.1) di una soluzione elettrolitica è dato dall'inverso del valore della resistenza specifica della soluzione stessa, ottenuto come misura per una cella cubica dal lato interno di 1cm (oppure di lati opportunamente dimensionati utilizzando un fattore di forma), in cui due facce opposte sono costituite dai due elettrodi e le altre da materiale isolante, e riempita con la soluzione da misurare. In pratica per la difficoltà di realizzare una cella perfetta di tali dimensioni si realizzano celle che poi vengono tarate con una soluzione di KCl di cui si conosce esattamente il valore di σ . Confrontando il valore trovato per la cella da tarare con quello di riferimento si determina poi un opportuno fattore di correzione. L'unità di misura comunemente usata per la conducibilità è il Siemens/cm (S/cm o uno dei suoi sottomultipli: mS/cm e μ S/cm). Il Siemens è un'unità di misura inversa all'Ohm. La temperatura è un'altra variabile che influenza il valore di conducibilità. Per avere misure precise occorre tenere conto del suo valore ed in generale proprio per questo i valori vengono riferiti a temperature standard (20°C o 25 °C). La variazione della conducibilità per grado di temperatura varia a seconda della composizione della soluzione. Se ne tiene conto introducendo un fattore di compensazione β , espresso in %/°C, che per la maggior parte delle soluzioni viene fissato a 2%/°C. Nel caso di misure in

soluzioni acquose, il valore della conducibilità è strettamente legato alla concentrazione di ioni, cioè più ioni sono presenti nella soluzione, maggiore risulta la sua conducibilità.

$$R = \frac{V}{I} = \rho \frac{l}{s} \qquad \sigma = \frac{1}{R} \frac{l}{s}$$

(Figura 2.1) Relazione tra resistività e conducibilità

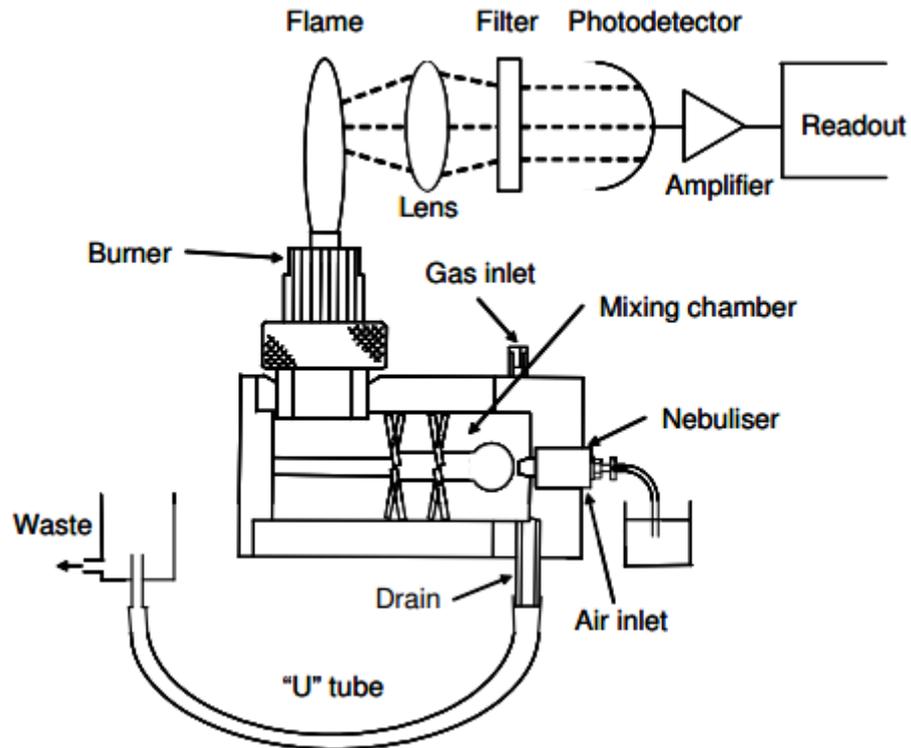
2.2 - LA FOTOMETRIA A FIAMMA

La spettroscopia atomica è un insieme di tecniche introdotte a metà del diciannovesimo secolo utilizzate per la determinazione della composizione di una sostanza,. Possiamo distinguere tre tipologie differenti di spettroscopia atomica: la fotometria di fiamma, la spettrofotometria ad assorbimento atomico e la spettroscopia ad emissione atomica. La fotometria di fiamma in particolare viene usata nelle analisi di chimica inorganica per determinare la concentrazione di certi ioni (Na^+ , K^+ , ecc). Il funzionamento di un fotometro di fiamma si basa sul fatto che le specie dei metalli alcalini vengono dissociate dall'energia termica fornita dalla sorgente di fiamma. A causa di questa eccitazione, alcuni degli atomi vengono portati ad un livello energetico superiore al quale non sono più stabili ed emettono una certa quantità di luce nello spettro del visibile che può essere facilmente misurata. La perdita di energia conseguente all'emissione di luce si traduce in un ritorno degli atomi eccitati verso il livello energetico inferiore. La lunghezza d'onda della luce emessa è specifica per ogni elemento.

Un fotometro di fiamma (Figura 2.2) è composto dalle seguenti parti:

- 1) Sorgente di fiamma: solitamente un bruciatore che fornisce una fiamma che può essere mantenuta costante in forma e temperatura.
- 2) Nebulizzatore e camera di miscelazione: Aiuta a trasportare la soluzione omogenea della sostanza nella fiamma ad un tasso costante.
- 3) Sistema ottico (filtro ottico): La luce emessa dalla fiamma viene raccolta da una lente convessa. La lunghezza d'onda della luce che raggiunge il fotorivelatore può essere determinata da 5 diversi filtri interferenziali montati in una ruota. Il filtro che verrà utilizzato viene solitamente scelto dall'operatore e dipende dall'elemento che si vuole misurare.

- 4) Fotorilevatore: Rileva la luce emessa, ovveromisura l'intensità della radiazione prodotta dalla fiamma. La radiazione rilevata viene poi convertita in un segnale elettrico di intensità direttamente proporzionale..

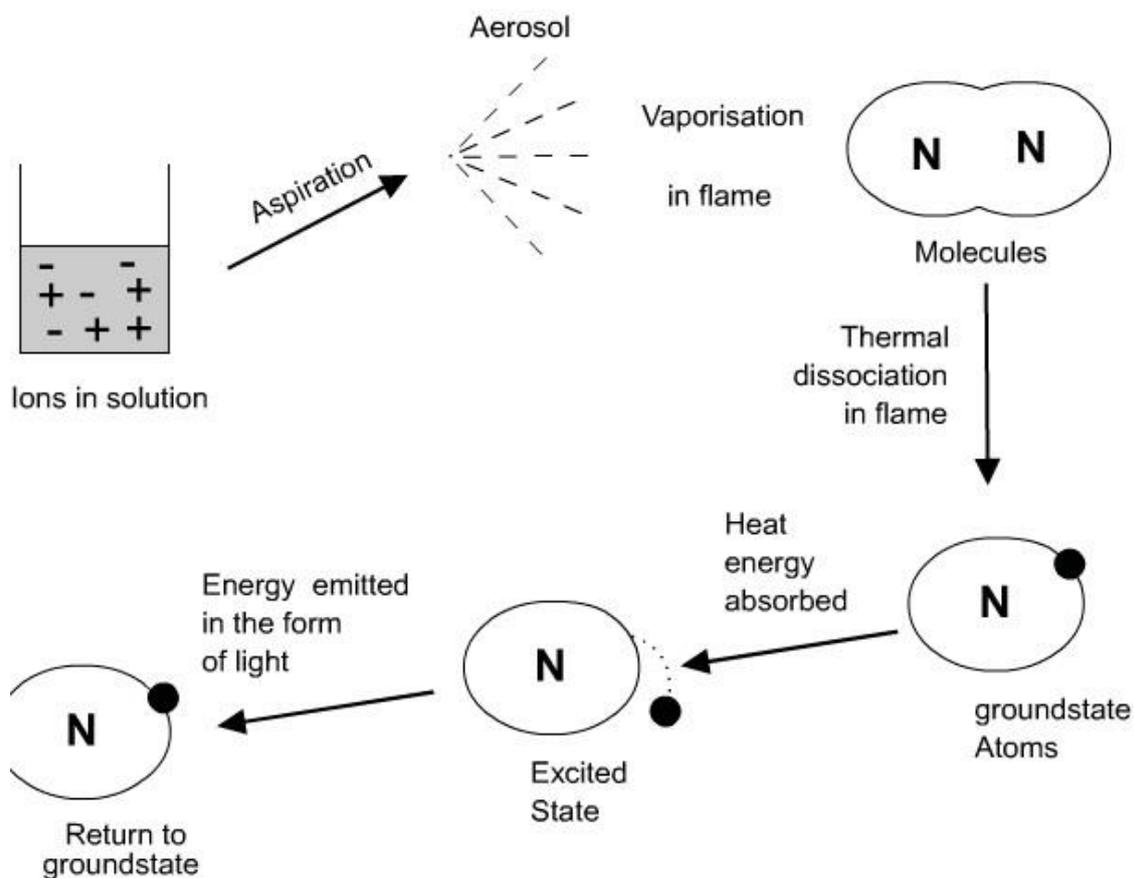


(Figura 2.2): Fotometro di fiamma.

[http://www.jenway.com/adminimages/pfp7_manual\(2\).pdf](http://www.jenway.com/adminimages/pfp7_manual(2).pdf)

Il funzionamento del fotometro di fiamma comporta una serie di passaggi, che possono essere schematizzati in questo modo (Figura 2.3):

- 1) Il solvente viene inizialmente fatto evaporare lasciando fini particelle solide divise.
- 2) Queste particelle solide, una volta miscelate con il gas del bruciatore, si muovono verso la fiamma, dove vengono dissociate, rilasciando ioni.
- 3) Gli ioni assorbono l'energia dalla fiamma e vengono eccitati a livelli energetici più alti.
- 4) Quando gli ioni ritornano al loro stato base viene emessa una radiazione elettromagnetica la cui lunghezza d'onda è caratteristica dell'elemento.
- 5) L'intensità della luce emessa è correlata alla concentrazione dell'elemento.



(Figura 2.3): Schema procedimento fotometria di fiamma

In figura 2.4 è mostrato il diagramma dei livelli di energia di un atomo di sodio.

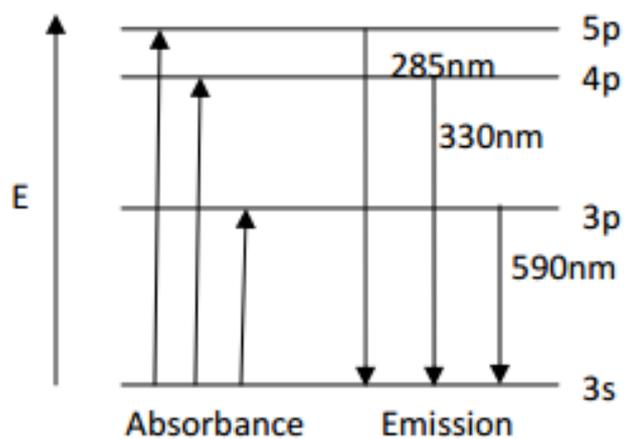


Figura 2.4: Diagramma livelli di energia del sodio.

http://www.chem.uky.edu/courses/che226/sample_labs/Sample_Report_3.pdf

Riscaldando il sodio da 2000°C a 3000°C vengono generate le tre più importanti emissioni del sodio. Le lunghezze d'onda delle radiazioni emesse sono 590nm, 330nm e 285nm. Il

tipo di radiazione emessa dipende dal livello energetico raggiunto dagli elettroni una volta eccitati. Se promossi al livello energetico 3p avremo una radiazione di lunghezza d'onda 590nm, a 4p di 330nm mentre a 5p di 285nm. Durante il ritorno allo stato fondamentale (3s) gli elettroni rilasciano energia sotto forma di radiazione visibile o ultravioletta.

L'intensità della luce emessa può essere descritta dall'equazione Scheibe-Lomakin:

$$I = k \times c^n$$

Dove:

I= intensità della luce emessa

c= concentrazione dell'elemento

k= costante di proporzionalità

n=1 (nella parte lineare della curva di calibrazione)

Siccome stiamo lavorando in una zona lineare della curva di calibrazione, possiamo considerare n uguale ad 1 quindi l'equazione si trasforma in $I = k \times c$ cioè l'intensità della luce emessa risulta direttamente correlata alla concentrazione del campione.

La fotometria di fiamma ha applicazioni sia per analisi quantitative che qualitative. In campo clinico, le concentrazioni degli ioni Na^+ e K^+ presenti nei fluidi corporei possono essere determinate mediante diluizione del campione e aspirazione nella fiamma.

2.3 - IONOMETRIA

La ionometria (o potenziometria) è una tecnica analitica che si basa sulla misura di differenze di potenziale nelle celle elettrochimiche in condizioni di equilibrio ovvero in assenza di corrente. Il potenziale della cella dipende dalle attività delle specie che partecipano alla reazione di ossidoriduzione. Ricordiamo infatti che esiste una relazione di fondamentale importanza, l'equazione di Nerst, che lega la differenza di potenziale E (in condizioni reversibili) che esiste tra gli elettrodi di una pila, all'energia libera ΔG della reazione redox che avviene nella pila stessa:

$$\Delta G = -nFE \quad \text{oppure} \quad E = -\frac{\Delta G}{nF}$$

Dove F è la costante di Faraday e n è il numero di elettroni scambiati nella reazione redox. Si noti che ΔG ed E hanno segni opposti per cui una reazione spontanea (ΔG negativa) avrà una differenza di potenziale negativa. Il potenziale di una cella è legato alle

concentrazioni delle specie coinvolte nelle reazioni agli elettrodi. Di conseguenza è facile capire come la misura del potenziale di una cella, attraverso l'utilizzo di opportuni elettrodi, possa essere utilizzata per la determinazione delle attività delle specie in soluzione. In particolare nella ionometria diretta si misura il potenziale di una cella per determinare l'attività di una specie. Nella ionometria indiretta si misura invece la variazione del potenziale di una cella durante la variazione delle attività delle specie in soluzione) per determinarne il punto finale. In tutti i casi è necessario operare utilizzando un opportuno elettrodo indicatore (relativo alla specie che si vuole determinare), un elettrodo di riferimento (a potenziale costante), un potenziometro (per misurare le differenze di potenziale) e naturalmente la soluzione elettrolitica che si vuole analizzare. Un elettrodo di riferimento ha idealmente un potenziale noto, costante e indipendente dalla composizione della soluzione da analizzare. L'elettrodo indicatore è un elettrodo il cui potenziale varia, in maniera rapida e riproducibile, in funzione dell'attività dello ione di interesse. Esistono due classi generali di elettrodi indicatori: metallici e a membrana. Gli elettrodi metallici possono essere ulteriormente suddivisi in diverse categorie:

- Elettrodo di I specie: costituito da un metallo in presenza di un suo sale, funziona come indicatore dei propri cationi (non tutti i metalli possono essere utilizzati come indicatori dei propri cationi, poiché non tutti hanno un comportamento redox reversibile.)
- Elettrodo di II specie: costituito da un metallo in presenza di un suo sale come corpo di fondo. In questo caso l'elettrodo funziona come indicatore dell'anione.
- Elettrodo di III specie: è un particolare tipo di elettrodo di prima specie in cui l'attività del catione che compare nella reazione d'elettrodo dipende dall'attività di un altro catione presente in soluzione. Funziona quindi come indicatore per entrambi i cationi.
- Elettrodo redox: costituito da un metallo inerte immerso in una soluzione che contiene una coppia redox.

Gli elettrodi a membrana o ISE (*Ion Selective Electode*) rispondono selettivamente ad una determinata specie in soluzione. In generale gli ISE sono costituiti da un elettrodo di prima o seconda specie in cui una soluzione dello ione caratteristico (a concentrazione nota e costante) è mantenuta separata, attraverso una membrana ionoselettiva, dalla soluzione esterna in cui è presente lo stesso ione a concentrazione incognita. Una membrana

ionoselettiva per una certa specie è una membrana che permette selettivamente il passaggio della stessa. Le membrane ISE differiscono tra loro per la composizione chimica e fisica: esistono infatti membrane in vetro, cristalline, liquide e biocatalitiche. Il meccanismo di funzionamento degli ISE è completamente diverso rispetto a quello degli indicatori metallici: il potenziale di un ISE è determinato infatti dalla differenza di attività dello ione che si vuole determinare ai due lati di una membrana ionoselettiva. Poiché l'ISE è costruito in modo che l'attività della specie sia costante all'interno della membrana si può dimostrare che il potenziale dell'ISE dipende solo dall'attività della specie nella soluzione incognita. I parametri chiave per la definizione delle prestazioni di un elettrodo ionoselettivo sono: grado di idealità, limite di rilevabilità, costanti di selettività e tempo di risposta. Il potenziale di un sistema elettrochimico può essere anche utilizzato non per ricavare direttamente informazioni sulle attività o concentrazioni, come nella ionometria diretta, ma semplicemente come indicatore del grado di avanzamento di una titolazione potenziometrica (potenziometria indiretta). In questo caso, anche se la cella è la stessa della ionometria diretta, non sono necessarie tutte le precauzioni sulla taratura, i coefficienti di attività, i potenziali interliquidi, la temperatura ecc., perchè non si elaborano i singoli dati di potenziale, ma se ne segue la variazione con l'avanzare della titolazione. Il metodo è applicabile ad ogni reazione di titolazione in cui sia coinvolta una specie per cui si disponga di un elettrodo specifico. Soprattutto nelle titolazioni di sistemi colorati e torbidi, o di sistemi per i quali non si disponga di adatti indicatori visivi, i metodi potenziometrici hanno grande importanza. Il limite alla precisione del metodo è dato dall'accuratezza con cui si può aggiungere il titolante e soprattutto dall'entità del salto di potenziale al punto di equivalenza. Attraverso la ionometria diretta è possibile misurare la concentrazione di ioni nell'acqua plasmatica del sangue e la concentrazione di sodio ionizzato nel dialisato. E' accettabile assumere, per scopi clinici, che la concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica misurata dalla ionometria diretta corrisponda al totale del sodio ultrafiltrabile. Questa assunzione non tiene però conto del sodio legato ad anioni, quindi non libero, nell'acqua plasmatica. E' bene sottolineare che il gradiente diffusivo del sodio dipende sia dalla differenza tra la concentrazione di sodio nel sangue e nel dialisato, quindi dal gradiente di concentrazione, che dal gradiente elettrico. Il flusso di sodio attraverso il dializzatore dipende invece da altri fattori, quali la velocità e la quantità di ultrafiltrazione, la differenza tra la concentrazione di sodio ionizzato in acqua plasmatica e il dialisato, la concentrazione di sodio nel dialisato e il fattore Donnan. Il fattore Donnan rappresenta una forza attrattiva che le cariche negative delle proteine plasmatiche esercitano sugli ioni

positivi impedendone il transito per la membrana semipermeabile in questione (Figura 2.5). In ambito di dialisi questa membrana è rappresentata dal filtro del dializzatore. Le proteine costituiscono la principale specie non diffusibile attraverso il filtro e questo fa sì che dal lato che ne contiene dotate di carica elettrica non nulla, gli ioni con carica dello stesso segno avranno concentrazione minore e quelli di segno opposto maggiore, per via dell'effetto rispettivamente di repulsione e di attrazione esercitato. A causa dell'effetto Donnan, la concentrazione di sodio nell'ultrafiltrato sarà essere leggermente inferiore alla concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica.

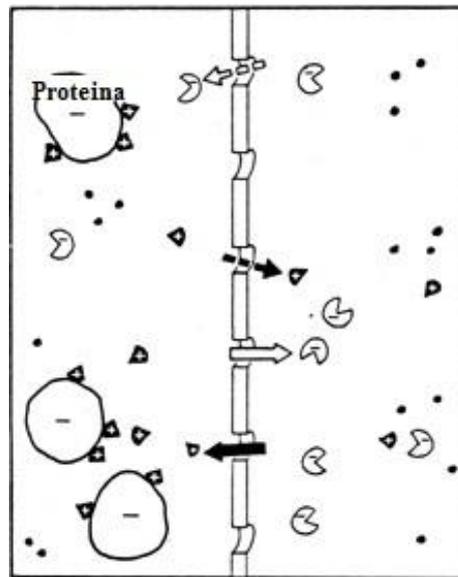


Figura 2.5: Rappresentazione dell'effetto Donnan.

<http://www.oculist.net/downaton502/prof/ebook/duanes/graphics/figures/v8/0060/007f.jpg>

In circostanze normali, la concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica è circa il 7% superiore rispetto alla concentrazione nel plasma. Questo è causato dal fatto che circa il 7% del plasma è costituito da proteine plasmatiche. Poiché le proteine non sono presenti nel dialisato, sarebbe lecito aspettarsi una considerevole diffusione di sodio dal paziente al dialisato[31], processo che viene però ostacolato dall'effetto Donnan.

2.4 – FOTOMETRIA E IONOMETRIA PER MISURE DI CONCENTRAZIONE

Quando si parla di concentrazione di sodio nel plasma e dialisato, è importante distinguere tra concentrazione di sodio e attività del sodio. La prima riflette la quantità totale di sodio diviso per il volume di distribuzione mentre la seconda si riferisce all'attività ionica, che è la frazione rilevante per la diffusione[26]. La Fotometria di fiamma si basa sul principio che ogni elemento ha il suo specifico spettro di emissione. Dopo l'eccitazione, dovuto all'aumento della temperatura, gli elettroni sono trasferiti da uno stato energetico inferiore ad uno superiore. Dopo il ritorno allo stato di energia inferiore, gli elettroni emettono un fotone caratterizzato da una certa lunghezza d'onda, che corrisponde ad un colore specifico nello spettro visibile (il giallo nel caso del sodio). L'utilizzo della fotometria di fiamma per rilevare il sodio plasmatico valuta la variazione di intensità del colore della fiamma dopo l'introduzione di un campione di plasma. La fotometria di fiamma misura la concentrazione di sodio totale (cioè la concentrazione ionica più il sodio legato ad anioni) in un campione di plasma con volume noto. Normalmente il plasma è costituito per il 93% di acqua e per il 7% di proteine e lipidi. Le misure di sodio in un campione di plasma sono in grado di distinguere livelli plasmatici falsamente bassi se la concentrazione di proteine o lipidi nel plasma aumenta (pseudoponatiemia). In ambito dialitico, le misure con la fotometria di fiamma misurano la concentrazione totale di sodio. In contrasto con la fotometria di fiamma, la ionometria diretta misura l'attività del sodio nell'acqua plasmatica, indipendentemente dal volume in cui il sodio è disciolto. L'attività del sodio viene convertita in concentrazione di sodio utilizzando il coefficiente di attività della soluzione[27]. A causa del fatto che il 6-7% del volume plasmatico è costituito da lipidi e proteine, la concentrazione di sodio in acqua plasmatica è superiore del 6-7% rispetto alla concentrazione nel plasma[28]. L'attività del sodio può essere inferiore alla concentrazione reale per via del legame del sodio con anioni come il bicarbonato. Lo stesso avviene nel dialisato. Pertanto, i valori di concentrazione di sodio riportati dalla ionometria diretta possono essere inferiori rispetto ai valori ottenuti tramite la fotometria di fiamma. La tecnica più usata nei laboratori è la ionometria indiretta. Molti laboratori la utilizzano per misurare il sodio nel plasma e dializzato. Il campione di plasma (non acqua plasmatica) viene diluito e il sodio presente nel campione viene ionizzato tramite l'aggiunta di un tampone, per portare il suo coefficiente di attività quasi ad 1. Pertanto la ionometria indiretta riflette la concentrazione totale di sodio nel plasma e nel dialisato, e i suoi valori sono paragonabili a quelli ottenuti tramite la fotometria di fiamma[29][30]. Al contrario

della ionometria diretta si può presentare il problema della pseudo-iponatremia. L'uso di diverse tecniche per misure di concentrazione di sodio presenta quindi dei vantaggi per la valutazione della corretta rimozione di sodio durante la dialisi. Nella dialisi peritoneale è stato dimostrato che a causa del legame del sodio con anioni del dialisato la ionometria diretta può sottovalutare la rimozione di sodio durante la dialisi se confrontata con la fotometria di fiamma. La ionometria indiretta e la fotometria di fiamma presentano invece risultati molto simili tra loro[29]. I diversi metodi per la stima della rimozione del sodio non sono stati ancora confrontati durante l'emodialisi, tuttavia, poiché la concentrazione di bicarbonato nel dialisato può cambiare durante il corso del trattamento di dialisi, è probabile che l'uso della ionometria diretta per valutare l'equilibrio del sodio porterebbe a valori diversi rispetto alla fotometria di fiamma o alla ionometria indiretta[28].

CAPITOLO 3 - MODELLI CINETICI PER LA STIMA IN DIALISI

INTRODUZIONE

Le variazioni della concentrazione di sodio nell'organismo causate da un trattamento dialitico hanno importanti implicazioni cliniche, soprattutto in termini di instabilità cardiovascolare e ipertensione. Diversi modelli cinetici sono stati sviluppati per descrivere l'andamento del contenuto di sodio e della conducibilità dell'acqua plasmatica durante una seduta di terapia dialitica. Il modello di conducibilità per emodialisi standard consente, a partire dalla conoscenza della conducibilità del dialisato all'inizio di ogni sessione, di ottenere la conducibilità finale desiderata per l'acqua plasmatica o comunque di conoscere quest'ultima. Sono stati inoltre sviluppati modelli per la tecnica PFD, un nuovo tipo di terapia che separa ultrafiltrazione e diffusione, conservando però entrambi i processi all'interno della macchina. Valutazioni cliniche hanno dimostrato che i modelli cinetici di conducibilità sono molto precisi ed accurati e possono essere utilizzati al posto dei modelli cinetici di sodio. Essi sono inoltre adatti per l'uso di routine, perché non richiedono il prelievo di sangue o analisi di laboratorio[15].

3.1 - Modello del sodio in emodialisi

Nel 1980 Gotch ha proposto un modello cinetico di sodio single-pool sulla base delle seguenti ipotesi:

- Solo il sodio e i suoi anioni vengono considerate importanti come sostanze osmotiche efficaci nel fluido extracellulare.
- L'osmolarità intercellulare ed extracellulare rimane costante in ogni momento[16].

Dal momento che le principali sostanze osmotiche non si muovono attraverso la membrana cellulare, qualsiasi cambiamento nell'osmolarità extracellulare sarà seguita da uno spostamento di fluido fino al raggiungimento di un nuovo equilibrio transcellulare. Pertanto, dato che il sodio è presente quasi esclusivamente nel compartimento extracellulare e viene distribuito osmoticamente nell'acqua corporea totale, in questo modello viene utilizzato un singolo compartimento . Sulla base di queste ipotesi, la quantità di cationi osmoticamente attivi presenti nell'acqua corporea totale può essere calcolata come il prodotto della concentrazione di sodio dell'acqua plasmatica moltiplicato per il volume di acqua corporea totale, e variazioni in questo prodotto descriveranno cambiamenti nel contenuto di sodio del corpo. Questo primo modello cinetico del sodio è stato sviluppato partendo dal presupposto che le concentrazioni plasmatiche di sodio dell'acqua ultrafiltrabile e diffusibile siano le stesse (corrispondenti alla concentrazione di sodio nell'acqua plasmatica moltiplicata per il fattore di Donnan) e utilizzando la fotometria di fiamma per verificare le concentrazioni di sodio di plasma e dialisato. Recentemente è stato modificato questo modello singolo pool utilizzando concentrazioni di sodio in sangue e dialisato determinate per mezzo di una più precisa potenziometria e supponendo che il 97% del sodio ionizzato in acqua sia diffusibile[17]. Purtroppo, nonostante i modelli del sodio consentano di calcolare la concentrazione di sodio del dialisato adeguata a raggiungere la rimozione di sodio interdialitica desiderata, tali strumenti rimangono inadatti per l'applicazione clinica di routine perché richiedono la conoscenza della concentrazione iniziale di sodio plasmatico, non effettuabile a inizio seduta come prelievo ematico di routine .

3.2 - Modello di conducibilità in emodialisi

Data la correlazione lineare tra il contenuto di ioni e la conducibilità di una soluzione elettrolitica (es Figura 3.1), valori di conducibilità possono essere utilizzati al posto dei valori di concentrazione di sodio in soluzioni in cui la concentrazione di sodio risulta predominante rispetto a quella degli altri elettroliti (es Figura 3.1). Secondo la teoria di Polashegg [18], se la conducibilità del dialisato è misurata all'uscita del dializzatore per

due valori noti di conducibilità in ingresso (Figura 3.2), la dialysance può essere facilmente stimata utilizzando l'equazione:

$$D \left(\frac{mL}{min} \right) = -Qd * \frac{[(Cdi1 - Cdo1) - (Cdi2 - Cdo2)]}{Cdi1 - Cdi2}$$

Dove:

- Qd = Flusso di ingresso del dialisato (ml/min).
- Cd = Conducibilità del dialisato (ms/cm).
- I e O sono sinonimo di ingresso e uscita.
- 1 e 2 rappresentano due diversi valori di conducibilità di ingresso del dialisato.

Dopo aver stimato la dialysance ionica, la conducibilità dell'acqua plasmatica può essere facilmente derivata usando l'equazione:

$$Cpw \left(\frac{mS}{cm} \right) = Cdi - \frac{Qd}{D} * (Cdi - Cdo)$$

Infine, poiché la conducibilità è determinata da tutti gli ioni (cationi e anioni) nella soluzione, il fattore Donnan sarà uguale a 1 [15].

Il modello cinetico di conducibilità viene quindi preferito al modello cinetico del sodio [19] in quanto non necessita di prelievi di sangue o esami di laboratorio e rende possibile predire la conducibilità finale dell'acqua plasmatica quando la conducibilità del dializzato è nota, oppure consente di determinare la conducibilità del dializzato necessaria per ottenere la desiderata conducibilità finale dell'acqua plasmatica.

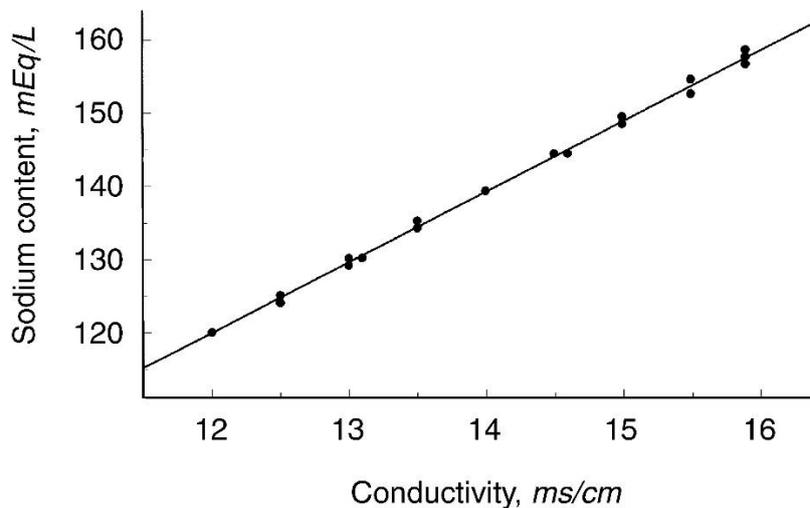


Figura 3.1: Correlazione tra conducibilità e concentrazione di sodio in una soluzione utilizzata come bagno di dialisi.

DI FILIPPO S.; Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model.

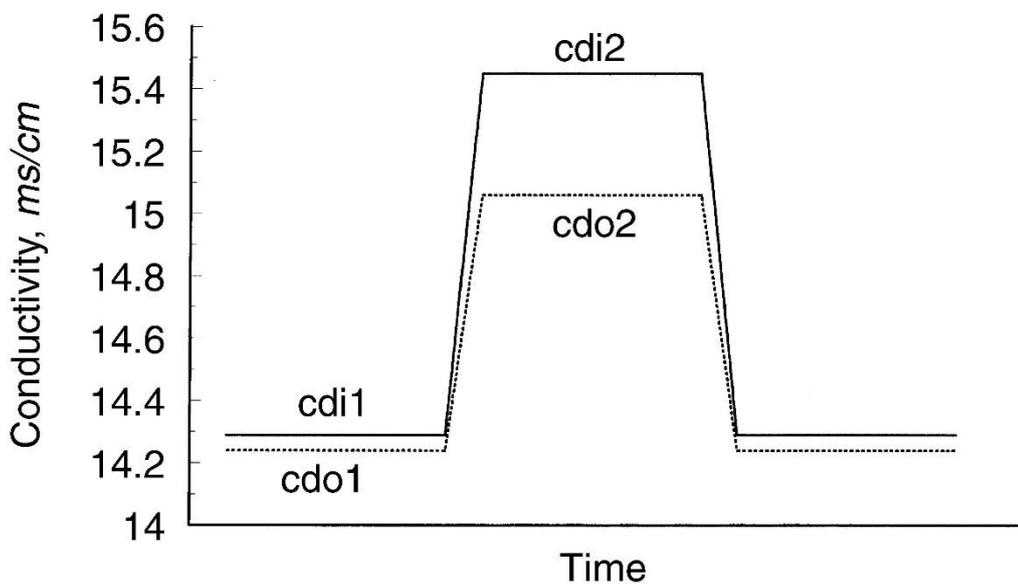


Figura 3.2: Tecnica per la stima dialysance sodio secondo Polashegg [18].

DI FILIPPO S.; Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model.

I risultati sperimentali dimostrano che l'accuratezza del modello cinetico della conducibilità è buona (una differenza media tra i valori osservati e predetti di -0,04

ms/cm), con una imprecisione di meno di 0,14 mS/cm, circa equivalente a 1,4 mEq / L in termini di concentrazione di sodio (Figura 3.3).

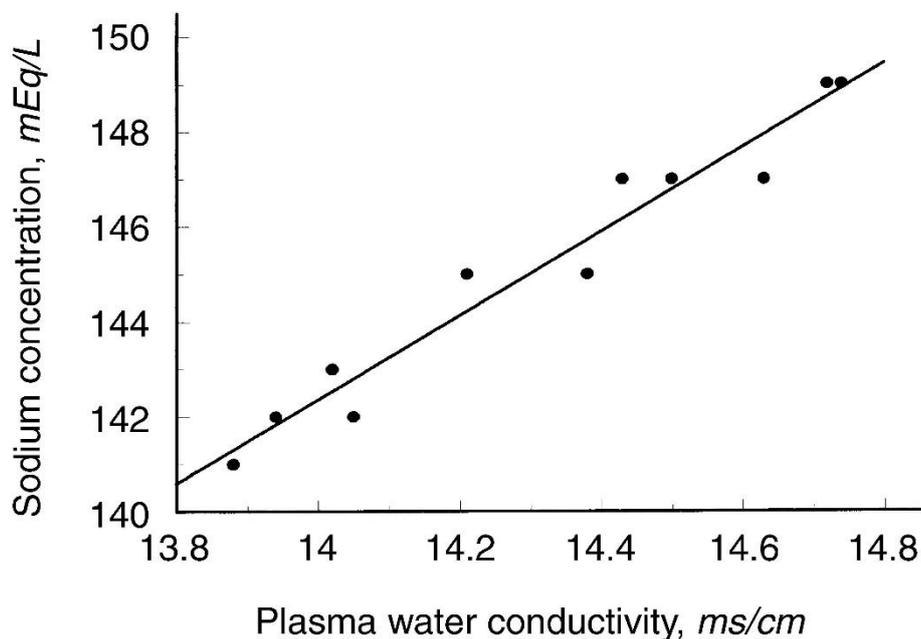


Figura 3.3: Correlazione tra concentrazione di sodio e valori di conducibilità dell'acqua plasmatica in fine dialisi.

DI FILIPPO S.; Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model.

Il modello cinetico della conducibilità può pertanto essere usato al posto di quello cinetico di sodio, ed il fatto che non richieda alcun prelievo di sangue o determinazioni di laboratorio lo rende molto più adatto ad un'applicazione clinica di routine[15].

3.3 – Modelli di sodio e misure di conducibilità in Paired Filtration Dialysis

Il modello cinetico di sodio single-pool sviluppato per l'emodialisi non può essere applicato correttamente alle tecniche di emodiafiltrazione, in quanto i tassi di ultrafiltrazione più elevati possono alterare in modo significativo la concentrazione di sodio nel dialisato. La Paired Filtration Dialysis (PFD) è una tecnica di emodiafiltrazione in cui convezione e diffusione avvengono separatamente per mezzo di un emofiltro e un emodializzatore. Può pertanto essere considerata come la combinazione di emofiltrazione

in postdiluizione (con rimozione di tossine dall'ultrafiltrato prima della sua reinfusione) ed emodialisi prevalentemente diffusiva. Un modello cinetico del sodio single-pool è stato sviluppato combinando le equazioni per flussi di sodio istantanei in emodialisi ed emofiltrazione in postdiluizione, con concentrazioni di sodio in sangue e dialisato misurate tramite potenziometria diretta. I risultati clinici hanno confermato la validità di questo modello cinetico: la differenza media tra le concentrazioni plasmatiche di sodio attese e misurate è risultata essere di circa 0.55 mEq / L. Sulla base della relazione lineare tra conducibilità dell'ultrafiltrato e valori delle concentrazioni plasmatiche di sodio è stato sviluppato anche un modello cinetico di conducibilità la cui validità come alternativa al modello cinetico del sodio nell'ottimizzazione della dialisi è stata confermata in test clinici [15]. Nella PFD è inoltre possibile calcolare la concentrazione di sodio direttamente dalla conducibilità tramite una retta di calibrazione. La differenza media tra la conducibilità finale dell'ultrafiltrato predetto e misurato ha un valore di 0,03 mS / cm, una imprecisione di meno di 0,1 mS / cm. La maggiore accuratezza e precisione del modello per PFD rispetto al modello per emodialisi non è affatto sorprendente se consideriamo che in PFD la conducibilità dell'acqua plasmatica viene misurata nell'ultrafiltrato, e nel modello cinetico per emodialisi solamente stimata dalla dialysance ionica. Risulta chiaro che in PFD la rimozione di sodio può essere monitorata senza nessun inconveniente in quanto questa tecnica permette misure di conducibilità dell'ultrafiltrato ripetute e poco costose.

CAPITOLO 4 - SENSORI IN DIALISI

INTRODUZIONE

Come spiegato nei capitoli precedenti la dialisi è un metodo per la purificazione del sangue in grado di ristabilire l'equilibrio idrosalino ed eliminare l'acqua in eccesso e le sostanze tossiche che si accumulano nell'organismo in caso di insufficienza renale. L'applicazione di tale metodo prevede che il sangue, una volta prelevato dal braccio del paziente, venga introdotto nel dializzatore, all'uscita del quale ritorna purificato al paziente. La soluzione dializzante utilizzata non contiene le sostanze che si desidera eliminare dal sangue, quali urea, acido urico, creatinina, fosforo, ecc, mentre contiene una precisa quantità di altre sostanze che si desidera riequilibrare, come sodio, calcio, magnesio, potassio. Il sodio è l'elettrolita con la più alta concentrazione nel compartimento extracellulare, quindi nel sangue, e può accadere che, a causa della eccessiva perdita di sodio nello spazio extracellulare, si verifichi una corrispondente iperosmolarità intracellulare, con richiamo di acqua all'interno della cellula e iperidratazione cellulare. Questo fenomeno, unitamente al processo di ultrafiltrazione, cioè di rimozione di acqua dal compartimento vascolare, riduce la capacità del sistema cardiocircolatorio di adattarsi al volume di sangue circolante ridotto, favorendo così l'insorgenza di ipotensione arteriosa. D'altra parte, livelli elevati di sodio portano spesso a ipertensione arteriosa, con marcato aumento del senso di sete ed eccessivi aumenti di peso. Da quanto è stato detto sopra, è particolarmente importante essere in grado di monitorare la concentrazione di sodio nel sangue durante la dialisi. Considerando che non è possibile rilevare la concentrazione di sodio direttamente nel sangue a causa della complessa composizione di quest'ultimo e dell'impossibilità di effettuare ripetuti e continui prelievi di sangue a seduta in corso, è invece possibile rilevare la corrispondente concentrazione di sodio in acqua plasmatica e da questo valore risalire alla concentrazione nel sangue. Su questa base, è frequente un dispositivo per la misura della conducibilità svolta dal lato del dialisato, per poi risalire alla conducibilità dell'acqua plasmatica tramite modelli matematici. Diverse tecnologie sono state sviluppate per lo svolgimento di tale analisi del liquido. Una di queste utilizza le proprietà elettriche del fluido in esame per determinare la sua purezza e altri dati in quanto tutti i fluidi hanno una certa capacità di condurre elettricità e la purezza o la composizione del fluido possono influenzare la sua conducibilità. Quindi, il rilevamento conduttivo può essere utilizzato per rivelare informazioni sulla composizione chimica del fluido. La presenza di un campione

di fluido in un circuito elettrico opportunamente progettato consente l'analisi delle proprietà conduttive del fluido e quindi la determinazione della sua purezza o composizione e l'efficacia della terapia dialitica. Per riuscire ad effettuare delle misurazioni in-vivo e in tempo reale, è necessario incorporare il circuito di controllo nella macchina di emodialisi. Un'altra questione complessa implica l'accoppiamento elettrico tra il circuito elettrico e il fluido da analizzare. Potremmo infatti inserire gli elettrodi direttamente nel flusso di liquido da analizzare ma questo potrebbe portare alla formazione di depositi sugli stessi e alla contaminazione del sangue da parte degli elettrodi. Per risolvere i problemi di contaminazione, sono stati sperimentati diversi circuiti inseribili direttamente nelle macchine di emodialisi. Uno di questi sistemi si basa sul principio di accoppiamento capacitivo tra l'elettrodo e il fluido in modo che i due non si trovino mai in contatto fisico diretto. Applicando una corrente alternata ad un elettrodo posto in prossimità di un canale o cella contenente il fluido di interesse si creerà un accoppiamento capacitivo tra elettrodo e sangue che consentirà l'acquisizione dei dati elettrici riguardanti il fluido. La sensibilità e la precisione di tali rivelatori possono essere influenzati dalla impedenza e/o reattanza associata con gli elementi del circuito o sistema, la geometria e la progettazione degli elettrodi. Un'alternativa consiste, come già accennato, nella misura di conducibilità su liquidi come il dialisato e sull'utilizzo di modelli per stimare la conducibilità del sangue a contatto con il dialisato.

Un altro parametro importante per valutare l'efficienza è la clearance. La clearance, per una qualunque sostanza K, indica il volume di sangue che viene purificato da questa sostanza in una determinata unità di tempo. La dialysance è un altro parametro utile a determinare l'efficienza di un dializzatore, che tiene conto anche della concentrazione della sostanza nel fluido di dialisi che è coinvolto nello scambio di massa nel dializzatore. Risulta dunque utile calcolare la clearance o la dialysance di un dato elettrolita, come il sodio, se non c'è ultrafiltrazione. La dialysance D è uguale al rapporto tra il trasporto di massa per questo elettrolita sul lato del sangue $Q_b \times (c_{bi} - c_{bo})$ e la differenza di concentrazione di questo elettrolita tra il sangue e il fluido di dialisi all'ingresso del dializzatore $(c_{bi} - c_{di})$.

$$D = Q_b * \frac{c_{bi} - c_{bo}}{c_{bi} - c_{di}}$$

Per ragioni di bilancio di massa (la quantità di sostanza rimosso dal sangue è uguale alla quantità di sostanza trasportato nel dialisato nello stesso periodo di tempo), vale quanto

segue:

$$Q_b * (c_{bi} - c_{bo}) = -Q_d * (c_{di} - c_{do})$$

Da queste due equazioni segue che:

$$D = -Q_d * \frac{c_{di} - c_{do}}{c_{bi} - c_{di}}$$

Q_b = Effettivo flusso del sangue

Q_d = Flusso del liquido di dialisi

c_b = Concentrazione della sostanza nel volume della soluzione del sangue

c_d = Concentrazione della sostanza nel liquido di dialisi

i = Ingresso del dializzatore

o = Uscita del dializzatore

La maggioranza dei metodi noti per la determinazione in vivo di parametri di emodialisi sono basati su queste considerazioni e sono atti ad evitare una procedura di misura diretta ed invasiva sul lato del sangue perché questo potrebbe rappresentare una fonte non trascurabile di rischi. Pertanto vi è stato uno sforzo per ottenere dei dati soltanto da misurazioni sul lato dialisato, anche per quanto riguarda le quantità sul lato sangue. Uno di questi metodi consiste nel misurare la concentrazione della sostanza nel fluido di dialisi a monte e a valle del dializzatore per poi calcolare il trasporto di massa sul lato dialisato $Q_d \times (c_{di} - c_{do})$, e derivare da questi valori mediante le equazioni precedenti altre grandezze. Se il valore c_{bi} di un elettrolita è determinato c_{di} e c_{do} possono essere determinati mediante misure di conducibilità. Nel caso del sodio una misurazione non specifica è sufficiente, in quanto il sodio è responsabile della maggior parte della conducibilità dei fluidi coinvolti. Pertanto, il metodo noto funziona secondo il principio della variazione della conducibilità del fluido di dialisi in ingresso al dializzatore se questo non differisce di troppo rispetto al valore di conducibilità in uscita. Uno svantaggio di questo metodo è il tempo di misura relativamente lungo causato dal periodo di tempo necessario a raggiungere lo stato di equilibrio. E' necessario infatti un certo periodo di tempo affinché una variazione della conducibilità del dialisato in ingresso determini una variazione della

conducibilità in uscita. Il periodo necessario a raggiungere lo stato di equilibrio è determinato essenzialmente dall'entità della variazione di conducibilità per unità di tempo. Durante questo lungo periodo di tempo, tuttavia, i parametri di dialisi possono cambiare e possono quindi falsificare il valore da determinare. Quanto discusso finora è finalizzato a introdurre i sensori alla base dei sistemi di controllo di concentrazione ionica presenti sulle attuali macchine per emodialisi. Al momento esistono tre sensori che effettuano misure di conducibilità: Natrium (Bellco), Diascan(Gambro) e OLC (Fresenius). Di seguito analizzeremo i principi di funzionamento di questi sensori e li confronteremo tra loro al fine di valutare quale sia il più efficiente.

4.1 - Natrium (Bellco)

Il sensore Natrium viene utilizzato per la misura diretta e continua della conducibilità del sangue e dell'ultrafiltrato, resa possibile grazie all'utilizzo di due sonde e di un sistema di lettura in grado di rilevare, oltre alla conducibilità, la temperatura dei fluidi. Per la misura della resistività del liquido, tale sistema sfrutta l'accoppiamento elettromagnetico, mentre la temperatura viene misurata con un sensore posto a contatto della sonda. La sonda sulla linea arteriosa è preposta alla misura della conducibilità in tutti i trattamenti di emodialisi, mentre la sonda sull'ultrafiltrato è presente solo in HFR, dove si può disporre dell'ultrafiltrato. In questo caso viene fornito anche il valore di concentrazione plasmatica di sodio del paziente, al quale si può risalire dalla conducibilità dell'ultrafiltrato tramite regressione lineare. La non invasività della misura, la facilità di utilizzo e la completa sicurezza per il paziente (nessun contatto elettrico diretto) costituiscono i punti di forza di questo sensore. L'esempio che segue serve a scopo illustrativo per una migliore comprensione del sensore con l'ausilio delle figure in cui:

- La figura 3.1 è una vista schematica di un circuito per dialisi extracorporea privata di alcune parti
- La figura 3.2 è una sezione laterale di un particolare del circuito di figura 3.1 accoppiato ad una macchina di dialisi

Le figure riportate sono state ricavate da un brevetto presentato dagli sviluppatori del Natrium (Bellco, Patent EP 2143378A1) e riguardano un sistema di misura della conducibilità basato su contatto diretto fra elettrodi e ultrafiltrato. Sebbene l'accoppiamento con la linea non risulti quindi di tipo elettromagnetico ma puramente conduttivo, il principio di funzionamento del sistema di misura risulta essere lo stesso.

Indicato nel complesso di figura 3.1 è un circuito per dialisi extracorporea (1), del quale sono rappresentati schematicamente un filtro di dialisi (2), una unità di separazione dell'acqua plasmatica (3), una unità per la purificazione mediante assorbimento (4), una cassetta (5), e una linea (6) per il trasporto dell'acqua plasmatica che, passando attraverso la cassetta e l'unità per la purificazione, re-infonde l'acqua plasmatica prodotta nel sangue in ingresso al filtro di dialisi. Il circuito appena descritto viene inserito all'interno della macchina (7) illustrata in figura 3.2. Incluso nel compartimento (5) vi è un vano (8) dedicato al passaggio dell'acqua plasmatica prodotta dall'unità di separazione dell'acqua plasmatica. Il blocco (7) comprende una serie di elementi conduttivi (9) e viene montato su una parete esterna (10) della cassetta 5. Ciascuno degli elementi conduttivi è costituito da un tappo cavo (11) realizzato in materiale conduttore e presenta una superficie 11a rivolta verso l'interno del vano 8, quindi a contatto con l'acqua plasmatica, e una superficie 11b superficie rivolta verso l'esterno del cassetto 5.

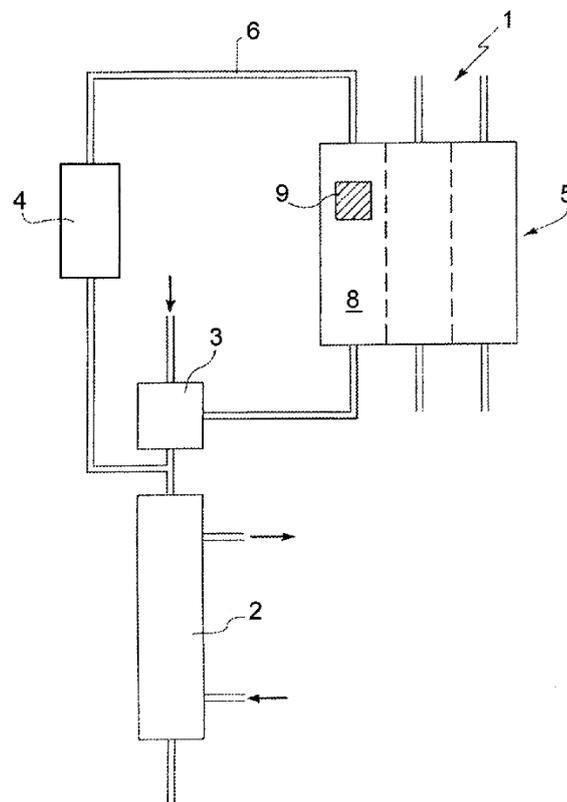


Figura 3.1: vista schematica di un circuito per dialisi extracorporea (incompleto).

Bellco, Patent EP 2143378A1

La parte di nostro interesse, cioè quella adibita alla misura di conducibilità, è il dispositivo 12 il quale comprende una pluralità di elettrodi (14), ciascuno dei quali fa sì che una spina

di ogni tappo cavo (11a) venga a contatto con la rispettiva superficie (11b). Naturalmente, il dispositivo 12 per la misura della conducibilità comprende una serie di componenti elettrici atti misurare la conducibilità e rilevare il valore della stessa. In questo modo, sarà possibile effettuare le misure di conducibilità senza impostare alcun materiale esterno ad una linea ematica a contatto con l'acqua plasmatica, con gli evidenti vantaggi dal punto di vista della sicurezza che questo comporta. L'apparato appena descritto comprende inoltre un dispositivo per la misurazione della temperatura, che a sua volta comprende un sensore inseribile in uno dei tappi 11. Le caratteristiche di conducibilità termica ed elettrica consentono di ottenere la misura della temperatura. Anche in questo caso la misura della temperatura dell'acqua plasmatica è garantita senza portare a contatto con essa parti esterne alla sua linea di conduzione. Appare subito ovvio che questa tipologia di sensore oltre a garantire la sicurezza di monitoraggio, assicura una notevole praticità, in quanto è sufficiente montare la cassetta 5 sul pannello di rivestimento 13 per garantire i contatti necessari ad ottenere una misura della conducibilità dell'acqua plasmatica. Le caratteristiche dell'elemento conduttivo possono essere diverse da quelle descritte (vedi ad esempio l'accoppiamento elettromagnetico), purchè si mantenga la presenza di una prima superficie dello stesso rivolta verso l'interno del vano dell'acqua plasmatica, ed una seconda superficie dello stesso rivolta verso l'esterno della cassetta, allo scopo di garantire i vantaggi di non portare alcun elemento esterno a contatto con l'acqua plasmatica stessa.

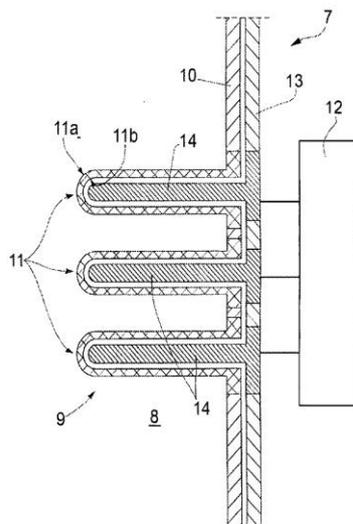


Figura 3.2: una sezione laterale di un particolare del circuito di figura 3.1 accoppiato ad una macchina di dialisi.

Bellco, Patent EP 2143378A1

Come detto in precedenza la misura di conducibilità viene effettuata nella versione attuale del Natrium tramite gli elementi conduttivi, delle sonde nel nostro caso, e sfruttando il principio dell'accoppiamento elettromagnetico che consiste in un trasferimento di energia da una superficie all'altra degli elementi conduttivi. Affinché si verifichi questo fenomeno, ci deve essere una variazione nel tempo del campo elettromagnetico generato fra le due superfici. Per questo motivo, i dispositivi in corrente continua non producono l'effetto, ma è comune nei circuiti in corrente alternata. In uno studio condotto recentemente [20] è stato validato il sensore confrontando i dati registrati dal Natrium con dati di laboratorio. Sono state effettuate 117 misurazioni della concentrazione di sodio in 7 pazienti durante 14 sedute di dialisi in HFR utilizzando strumenti ione-selettivi (ISE) e poi confrontate con le misure di conducibilità dell'ultrafiltrato misurate dalla sonda Natrium (Figura 3.3). Dalla validazione si è potuto concludere che il Natrium risulta essere affidabile per le misurazioni di conducibilità e di conseguenza di concentrazione di sodio nel plasma.

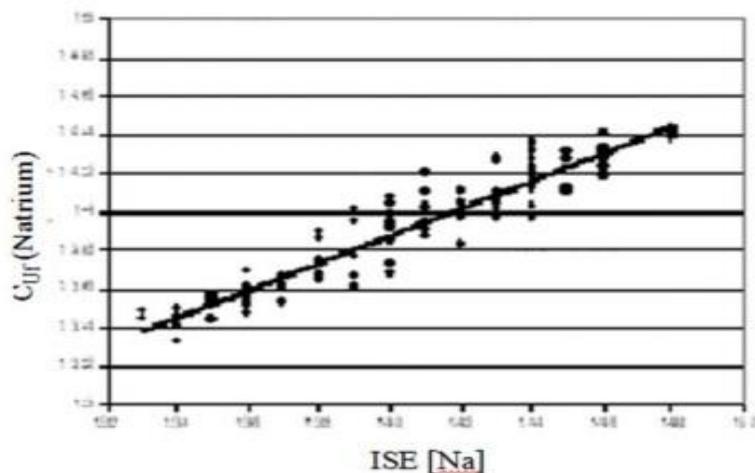


Figura 3.3: Confronto tra le misurazioni ottenute tramite il Natrium con quelle effettuate attraverso strumentazioni a ioni selettivi.

Bellco, Patent EP 2143378A1

4.2 - Diascan (Gambro)

Il Diascan è un modulo standard implementato su macchine Gambro: questo modulo è costituito da sonde di conducibilità poste all'ingresso e all'uscita del dializzatore e da un apposito software adibito all'applicazione del metodo di cui parleremo in questo paragrafo.

Dalle misure di conducibilità effettuate all'ingresso e all'uscita del dializzatore il Diascan è in grado di stimare i valori di conducibilità plasmatica del paziente e la dialysance ionica (una media pesata della dialysance di tutti gli ioni rilevanti). Si assume che la dialysance ionica sia una buona stima della clearance dell'urea. Poiché la conducibilità di una soluzione viene correlata alle concentrazioni degli ioni e quindi alla osmolarità efficace, la conducibilità del plasma è correlata alla concentrazione plasmatica di sodio. La determinazione della conducibilità ionica e della dialysance effettuate dal Diascan non richiedono nessun prelievo di sangue e quindi possono essere ripetute periodicamente durante ogni sessione di dialisi (solitamente ogni 30 minuti, da software). Il sensore di Gambro applica dunque una serie di metodi e modelli di conducibilità, descritti nel capitolo 3, ottenendo un netto miglioramento della terapia dialitica in quanto la misurazione ripetuta della dialysance ionica consente la quantificazione della dose dialitica effettivamente erogata al paziente dall'inizio della seduta.

Il modello di conducibilità utilizzato dal Diascan è basato sulla quantificazione del trasferimento di massa ionica attraverso la membrana del dializzatore e sulla sostituzione di misure di concentrazione con misure di conducibilità. In caso esclusivamente diffusivo, il flusso di soluto (J) dal sangue al dialisato, in assenza di ultrafiltrazione, è proporzionale alla differenza tra le concentrazioni all'ingresso del dializzatore di sangue (C_b) e dialisato (C_d).

$$J = D_0 * (C_b - C_d) \quad (5)$$

Dove D_0 è la dialysance del soluto [22]. Per un soluto assente nel dialisato che passa nel dializzatore ($C_d = 0$), la clearance del soluto è uguale alla dialysance D_0 . Il trasferimento totale J è in realtà una combinazione di trasferimento diffusivo, trasferimento convettivo e, per le sostanze ioniche, trasferimento elettrico relativo al gradiente di potenziale elettrico transmembrana per effetto Gibbs-Donnan. In queste condizioni, il trasferimento J non è proporzionale a $(C_b - C_d)$. Dalla modellazione cinetica descritta nel secondo capitolo possiamo definire il trasferimento di massa attraverso la membrana del dializzatore come:

$$J = Q_{FCd} + D \left(\frac{C_b - C_d}{\alpha} \right) \quad (6)$$

Dove Q_{FCd} è il tasso di ultrafiltrazione, D è sempre la dialysance e α è il coefficiente di Gibbs-Donnan. La concentrazione del dialisato (C_{dout}) all'uscita del dializzatore sarà dunque:

$$C_{dout} = C_D + D / (\alpha (Q_D + Q_F) * (\alpha C_b - C_D)) \quad (7)$$

Dove Qf e Qd rappresentano le portate di sangue e ultrafiltrazione. Indicando con Cp la concentrazione nel sangue del paziente e con Cb la concentrazione nel sangue in ingresso al dializzatore, attraverso un modello le equazioni (6) e (7) possono essere riscritte come [23]:

$$J = Q_{FCd} + D_{eff} (Cp - \frac{Cd}{\alpha}) \quad (8)$$

e

$$C_{dout} = C_D + \frac{D_{eff}}{\alpha * (Q_D + Q_F)} * (\alpha C_P - C_D) \quad (9)$$

dove il valore D_{eff} di effettiva dialysance del paziente (dialysance corretta per il ricircolo) è legata alla dialysance D del dializzatore (dialysance senza ricircolo) e al rapporto di ricircolo (R) dalla seguente relazione [23]:

$$D_{eff} = D * \frac{1-R}{1-R(1-\frac{D-Qf}{Qb-Qf})} \quad (10)$$

L'equazione (9) mostra che αC_P rappresenta la concentrazione di soluto che è libero di diffondere (non influenzata dall'effetto Donnan) e indica l'effettiva concentrazione del soluto. Poiché la conducibilità di una soluzione viene correlata alle concentrazioni degli ioni, è possibile sostituire le misure di conducibilità (Γ) alle misure di concentrazione (C). così l'equazione (9) diventa:

$$\Gamma_{dout} = \Gamma_D + \frac{D_{ionic}}{(Q_D + Q_F)} * (\Gamma_P^{eff} - \Gamma_D) \quad (10)$$

dove Γ_P^{eff} e D_{ionic} sono rappresentano rispettivamente l'effettiva conducibilità del plasma del paziente e la dialysance ionica.

L'effettiva conducibilità del plasma è legata solo alle sue concentrazioni efficaci di ioni ma essendo diversa da Γ_P^{eff} , questo valore non può essere misurato direttamente nel plasma del paziente. Tuttavia, il concetto di dialysance ionica (D_{ionic}) e di conducibilità effettiva del plasma (Γ_P^{eff}) sono di grande interesse perché possono essere stimate da misure di conducibilità del solo dialisato, senza la necessità di misure di conducibilità nel plasma.

Per la determinazione dei valori di Γ_P^{eff} e D_{ionic} , viene prescritto un valore X di Γ_D il quale viene cambiato di circa ± 1 mS/cm per 2 minuti, definendo un valore X' di Γ_D . Supponendo che i cambiamenti in dialysance ionica (D_{ionic}) ed effettiva conducibilità del plasma del paziente (Γ_P^{eff}) siano trascurabili durante il breve periodo di tempo richiesto per tutte le misure di X, X', Y e Y' (circa 5 min), D_{ionic} e Γ_P^{eff} possono essere calcolata dalle seguenti equazioni:

$$D_{ionic} = (Q_D + Q_F) \left(1 - \frac{Y - Y'}{X - X'}\right) \quad (11)$$

e

$$\Gamma_P^{eff} = \frac{XY' - X'Y}{(X - X') - (Y - Y')} \quad (12)$$

Dove (X, Y) e (X', Y') rappresentano i valori di Γ_D e Γ_{Dout} nei vari istanti di tempo analizzati. Ogni 30 min, il Diascan registra i valori X e Y della conducibilità del dialisato in entrata ed uscita al dializzatore, cambia la conducibilità del dialisato in ingresso al dializzatore e dopo circa 2 minuti registra i valori X' e Y' per calcolare i valori di dialysance effettiva e la conducibilità plasmatica usando equazioni (11) e (12). Queste determinazioni della dialysance ionica e della conducibilità effettiva plasmatica sono facili, poco costose, e non richiedono la misurazione del flusso sanguigno o qualsiasi campione di sangue o dialisato. Il Diascan presenta molteplici utilizzi, quello di maggiore interesse in questa tesi è il monitoraggio del bilancio di sodio durante la dialisi. La conducibilità plasmatica effettiva è correlata ai soluti osmoticamente attivi nel plasma e quindi, considerando che è lo ione di maggior peso, al sodio plasmatico. Poiché il Diascan fornisce automaticamente, ogni 30 min, il valore stimato di conducibilità plasmatica del paziente, la conducibilità del dialisato può essere regolata automaticamente tramite un sistema di feedback nel tentativo di raggiungere il valore desiderato di conducibilità plasmatica. Al termine di ogni sessione di dialisi, dato un valore di conducibilità plasmatica fissato dal medico, la quantità esatta di acqua e sodio accumulati nella sessione precedente può essere rimossa accuratamente. L'equilibrio sodio-acqua viene così regolato in modo preciso. La conducibilità plasmatica non può essere continuamente misurata dal Diascan in quanto questa misura richiede un cambiamento nella conducibilità del dialisato. Di conseguenza l'implementazione del circuito di retroazione richiede la determinazione della relazione tra variazione di conducibilità del dialisato e variazione di conducibilità plasmatica, per predire la variazione della conducibilità plasmatica durante il tempo tra le due misure.

Questa determinazione richiede l'elaborazione di un modello cinetico di trasferimento del sodio e siccome il volume di distribuzione osmotica del sodio equivale a quello dell'acqua corporea totale, questa modellazione cinetica può essere basata su un modello single-pool (vedi terzo capitolo). Il Diacontrol è un software specifico appositamente progettato: dai valori di dialysance ionica e di conducibilità del plasma misurata dal Diascan, il Diacontrol determina automaticamente la conducibilità del dialisato ottimale per ogni singolo paziente, al fine di raggiungere il valore desiderato dell'effettiva conducibilità plasmatica alla fine sessione (Figura 3.4).

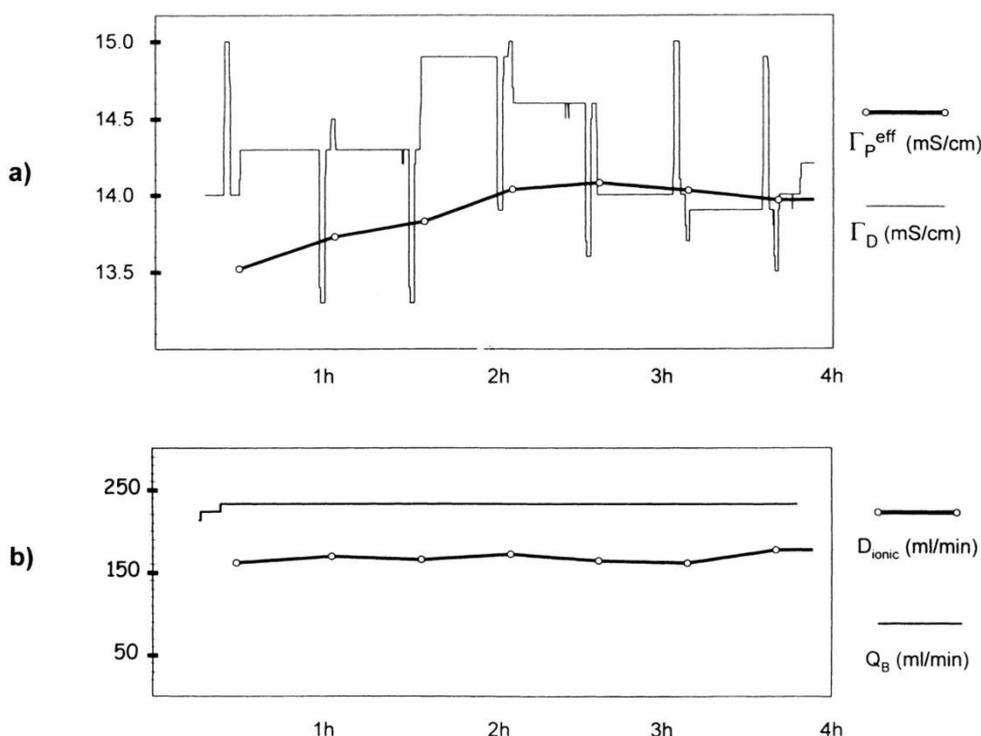


Figura 3.4: (a) Regrazioni di conducibilità del dialisato (Γ_D) e di una migliore conducibilità del plasma (Γ_{effP}). (b) Regrazioni del flusso di sangue del dializzatore (Q_b) e dialysance ionica (D_{ionic}).

<http://ndt.oxfordjournals.org/content/14/11/2607/F1.large.jpg>

Un cambiamento del profilo del sodio (o della conducibilità) nel dialisato modifica il profilo di osmolalità (o conducibilità) plasmatica. Un profilo decrescente tende a linearizzare l'inevitabile riduzione di osmolalità plasmatica causata dalla rimozione di urea e di ridurre l'afflusso del fluido nel compartimento cellulare [24]. Il Diacontrol è programmato per fornire tale profilo aumentando (di circa 1%), solo durante il primo periodo della seduta dialitica, il valore della conducibilità plasma target fissata dal medico. Tuttavia l'aumento della concentrazione di sodio nel dialisato viene ridotto durante la

prima ora della seduta di dialisi per evitare il rischio di edema polmonare. Recenti progressi tecnologici prevedono una misurazione in tempo reale e non invasiva della variazione di volume del sangue. Usando di nuovo un sistema di feedback, il profilo può essere facilmente personalizzato per ogni singolo paziente modificando il tasso di ultrafiltrazione in base al calo di volume ematico misurato. Il Diascan viene utilizzato, oltre che per questo scopo, per monitorare altri parametri utili a migliorare l'efficienza della dialisi quali irregolarità nel flusso sanguigno, nel flusso del dialisato o eventuali coaguli nel dializzatore. Infine il Diascan è in grado di monitorare il flusso agli accessi vascolari.

4.3 – O.L.C. (Fresenius)

Il monitor per misure di clearance online (OLC) è un modulo incorporato nella macchina per emodialisi Fresenius 2008H. L'OLC consiste in una modifica del circuito del fluido di dialisi che include una seconda sonda di conducibilità nel flusso del dialisato e un software atto a elaborare le misurazioni effettuate. La determinazione della clearance è ottenuta attraverso delle variazioni nella conducibilità del dialisato, in particolare variando la concentrazione di sodio. Il software dell'OLC è in grado di aumentare o diminuire la conducibilità del dialisato, e quindi la concentrazione di sodio, causandone una diffusione dal dialisato al sangue o viceversa. Le misure di conducibilità in ingresso e in uscita del dialisato possono essere usate per calcolare la clearance di sodio del dializzatore. Così come il modulo Diascan, l'OLC monitor non è assolutamente invasivo ed esegue misurazioni in automatico senza nessun tipo di intervento da parte del personale o effetti sul paziente. I concetti di modellistica cinetica implementati dal software dell'OLC sono totalmente analoghi a quelli del Diascan di Gambro.

CAPITOLO 5 – PROSPETTIVE FUTURE: IL SENSING NON-INVASIVO

Durante la ricerca effettuata in campo scientifico e brevettuale allo scopo di ottenere informazioni sui sensori descritti nel capitolo precedente, è venuto alla luce un recente brevetto relativo ad un sensore non-invasivo di conducibilità dei fluidi, sviluppato da Fresenius (Brevetto US8525533 B2). Di seguito verrà descritto il principio di funzionamento del sensore in quanto rappresenta una possibile direzione futura per le misure di conducibilità in dialisi. Il sensore sviluppato da Fresenius è un rilevatore di conducibilità che può essere utilizzato per analizzare il fluido in una qualsiasi applicazione chimica, biologica o medica come, per esempio, un sistema di emodialisi. Il rilevatore di conducibilità utilizza un metodo di misurazione dell'impedenza a quattro punti in cui due elettrodi sono collegati ad una fonte di alimentazione e inducono una corrente nel liquido e due elettrodi, posizionati all'interno del tratto di linea delimitato dai due elettrodi precedenti, rilevano la corrente indotta nel fluido. La resistenza elettrica del fluido si opporrà alla corrente indotta con conseguente caduta di tensione tra i due elettrodi interni (elettrodi di sensing). Rilevando la caduta di tensione dovuta alla presenza del fluido, è possibile determinarne la conducibilità e di conseguenza dedurre informazioni di tipo chimico e fisico. Nella configurazione contact-less del sensore, gli elettrodi sono fisicamente separati dal fluido e disposti sulla parete esterna della camera in cui il fluido è contenuto. Quando viene applicata una tensione ad un elettrodo, una carica elettrica si accumula, in tal modo l'elettrodo funziona come la piastra di un condensatore. Una carica elettrica corrispondente si accumula nel liquido disposto nella sezione della camera di flusso vicino all'elettrodo, diventando così l'altra armatura del condensatore. Quando la carica viene rimossa, la carica elettrica nel fluido si scarica, in modo da indurre una corrente misurabile nella camera di flusso. Il rilevatore di conducibilità può essere inoltre progettato per lavorare con una camera per il fluido monouso e sostituibile. Poiché gli elettrodi non entrano in contatto diretto con il fluido, possono anche essere separati dalla camera in cui il fluido è contenuto. La camera di fluido può quindi essere progettata come componente rimovibile del rilevatore di conducibilità. E' inoltre possibile includere nel rilevatore un involucro in cui alloggiare la camera del fluido purchè questo involucro sia dotato di elettrodi fissi. L'esempio che segue serve a scopo illustrativo per una migliore comprensione del sensore con l'ausilio delle figure tratte dal brevetto presentato da Fresenius (Patent US8525533 B2) in cui:

- Figura 5.1: Emodializzatore con rilevatore di conducibilità.
- Figura 5.2: Schema della cella di conducibilità per l'analisi di un fluido.
- Figura 5.3: Diagramma schematica raffigurante una rappresentazione elettrica di un circuito di rilevazione per l'esecuzione di analisi di conducibilità .
- Figura 5.4: Possibile interfaccia fra fluido ed elettrodi.

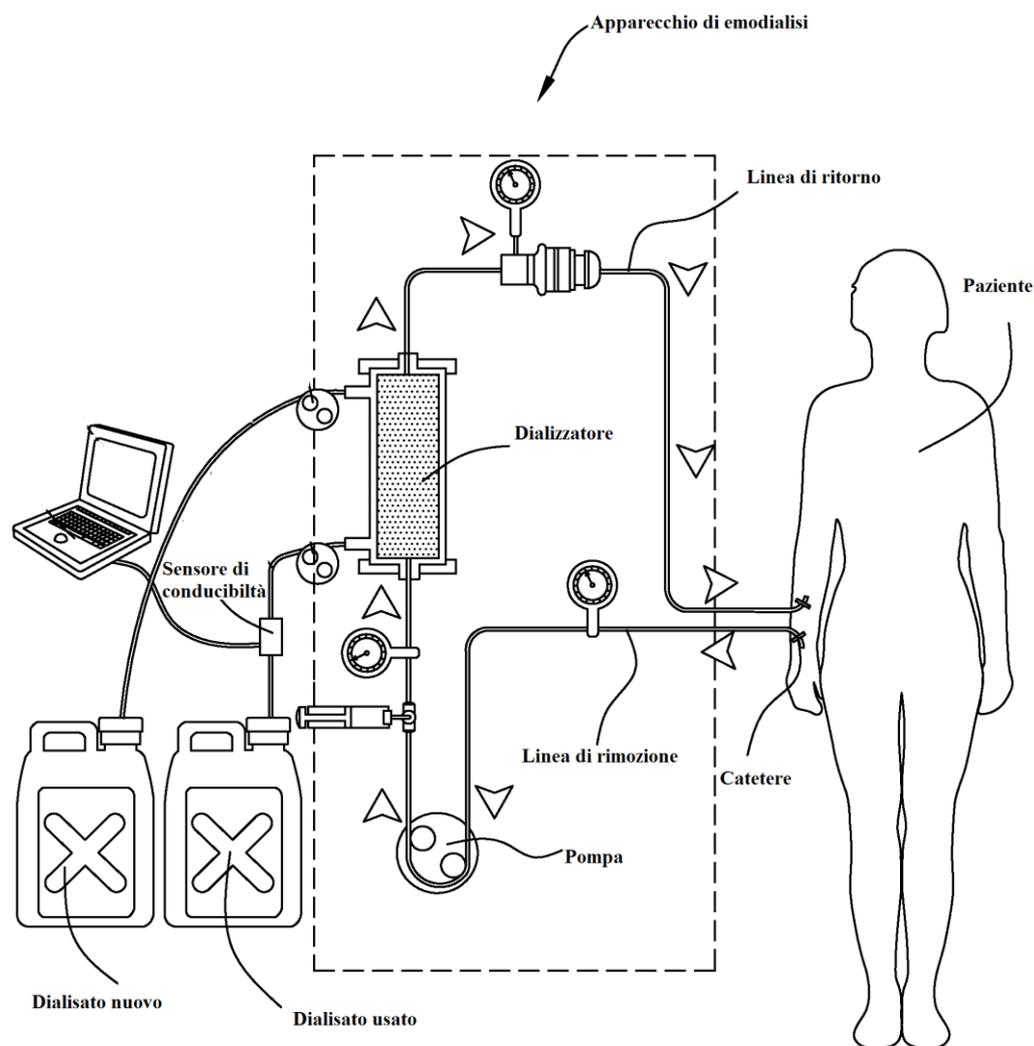


Figura 5.1: Diagramma schematico di un sistema per il trattamento di emodialisi che comprende un rivelatore di conducibilità.

Brevetto US8525533 B2 (Fresenius)

In Figura 5.1 è rappresentato un sistema di emodialisi per la filtrazione e la rimozione delle impurità dal sangue di un paziente. Il sistema di funzionamento per un apparecchio di emodialisi è stato descritto in precedenza quindi ora ci limiteremo a discutere l'applicazione del sensore Fresenius in questo tipo di macchinario senza dimenticare che il suo utilizzo non è limitato all'emodialisi ma anche agli altri sistemi descritti nel capitolo 1.

Il rilevatore di conducibilità è disposto a valle del dializzatore lungo la linea del dialisato usato in modo che possa riceverlo e analizzarlo dopo il suo passaggio nel dializzatore. Il rivelatore di conducibilità può essere messo in comunicazione con uno o più dispositivi come una centralina elettrica o un computer per l'analisi dei dati. Per spiegare più nello specifico il funzionamento del sensore ricordiamo dal secondo capitolo che conducibilità (κ) e resistività (ρ) sono ricavabili dalle seguenti equazioni:

$$\kappa = S * L / A \quad (1)$$

$$\rho = \Omega * A / L \quad (2)$$

in cui:

- κ è la conducibilità in S / cm;
- ρ è la resistività in $\Omega * \text{cm}$;
- A è l'area del campione in cm^2 ;
- L è la lunghezza del campione in cm;
- S è la conduttanza elettrica del campione in Siemens
- Ω è la resistenza elettrica del campione in Ohm.

Le equazioni (1) e (2) possono essere applicate ad un campione di un fluido come è illustrato in Figura 5.2. Il fluido in esame viene posto tra una prima piastra metallica ed una seconda piastra metallica parallela ad una certa distanza d .

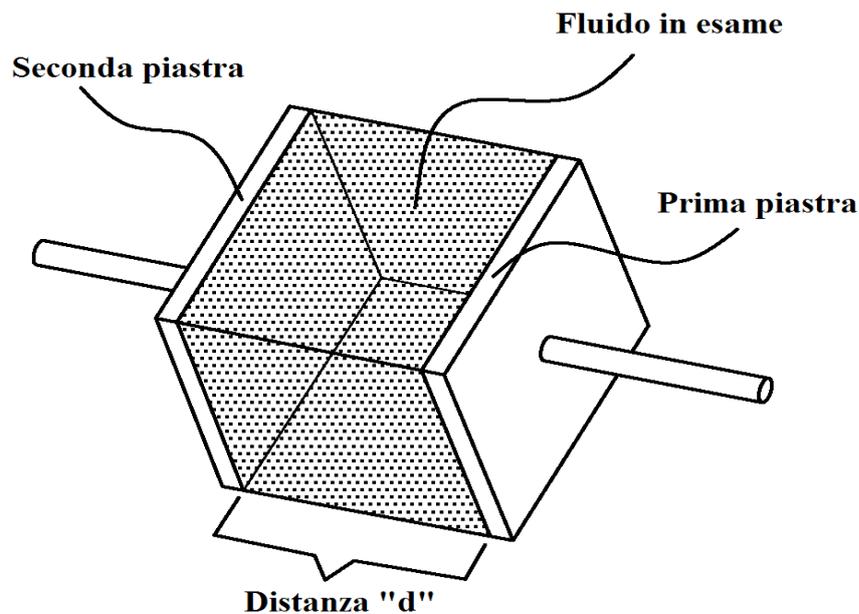


Figura 5.2: Diagramma schematico di una cella di conducibilità per l'analisi di un fluido.

Brevetto US8525533 B2 (Fresenius)

La prima e la seconda piastra metallica vengono collegate elettricamente ad una sorgente di alimentazione in modo tale da funzionare come elettrodi, tuttavia il fluido presente tra loro si opporrà alla conduzione di corrente. Pertanto, la cella di conducibilità si comporta come una resistenza. La resistenza del fluido può essere misurata utilizzando la legge di Ohm, misurando la caduta di tensione e/o il flusso di corrente attraverso la cella. Possiamo applicare le equazioni (1) e (2) alla cella di conducibilità ponendo come area A l'area di una delle piastre e come lunghezza L la distanza d tra le piastre. Le variabili A e L possono essere predeterminate durante la progettazione della cella di conducibilità per ridurre le equazioni (1) e (2) alle equazioni (3) e (4) come segue:

$$\kappa = S * K_{cell} \quad (3)$$

$$\rho = \Omega / K_{cell} \quad (4)$$

In cui K_{cell} equivale a L / A e viene indicato come la costante di cella in quanto calcolata da valori predeterminati e costanti di superficie e lunghezza della cella di conducibilità. Per una data costante di cella la resistività ρ può essere determinata dall'equazione (4). L'equazione (1) per la conducibilità è il reciproco della equazione (2) e quindi la conducibilità del fluido nella cella è facilmente ricavabile.

Per migliorare la precisione delle misure di conducibilità del fluido, la cella di conducibilità utilizza, almeno in parte, un metodo detto di misurazione di resistenza a quattro fili. In Figura 5.3 è rappresentato schematicamente il circuito rilevatore di conducibilità in cui è stata incorporata la cella di conducibilità.

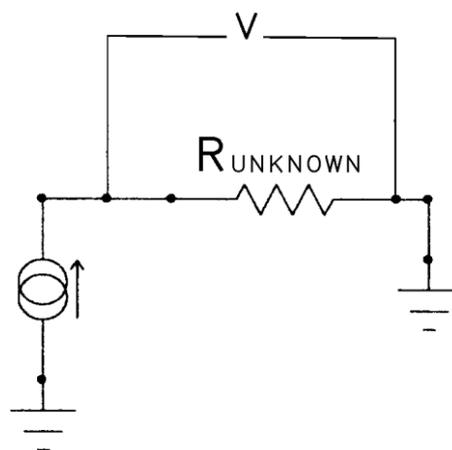


Figura 5.3: circuito di rilevazione conduttivo

Brevetto US8525533 B2 (Fresenius)

Nello schema, la cella di conducibilità può essere rappresentata come una resistenza incognita (R_{Unknown}), che rappresenta l'effetto della resistività del fluido contenuto nella cella. In altre parole, la resistenza sconosciuta è un valore associato al fluido e non un componente fisico, rappresentato comunque con questo componente equivalente. Un contatore, ad esempio un voltmetro (V), può essere collegato al circuito elettrico. Se viene utilizzato un voltmetro è possibile misurare la caduta di tensione sulla resistenza incognita R_{Unknown} per determinare la conducibilità del fluido nella cella di conducibilità attraverso il rapporto fra corrente imposta e tensione misurata. La caduta di tensione sulla resistenza incognita R_{Unknown} , che può variare a causa delle variazioni della composizione del fluido in analisi, serve come un segnale indicativo delle proprietà elettriche e/o chimiche del materiale. Una volta spiegati questi due metodi possiamo passare alla descrizione di una cella conduttiva vera e propria rappresentata in Figura 5.4:

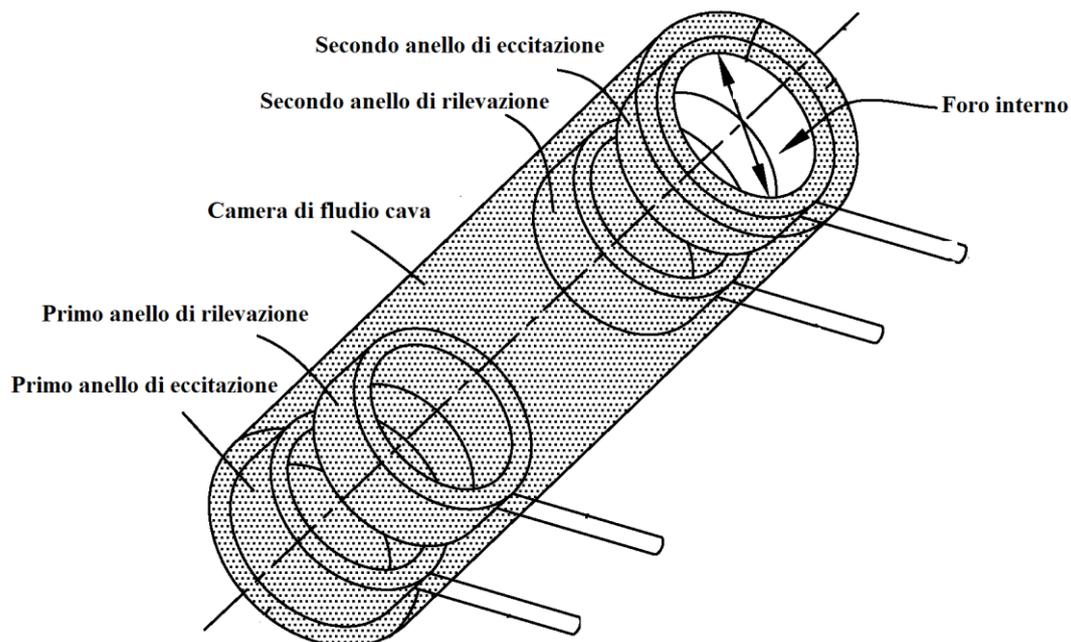


Figura 5.4: Rappresentazione di una cella di conducibilità
Brevetto US8525533 B2 (Fresenius)

La cella di conducibilità comprende una camera di fluido cava la quale delimita un foro interno adibito a ricevere e contenere il fluido da analizzare. Per effettuare le misure di

conducibilità la camera di fluido sarà disposta in comunicazione con il sistema di emodialisi sopra descritto in modo che i fluidi entrino nella sua cavità interna. La cella di conducibilità può quindi analizzare direttamente i liquidi che fanno parte del processo di emodialisi. Per collegare elettricamente la cella di conducibilità con il circuito rilevatore, una pluralità di elettrodi a forma di anelli conduttori sono disposti radialmente sul canale della camera di fluido cilindrica. In particolare, gli anelli comprendono un primo anello di eccitazione ed un secondo anello di eccitazione che sono disposti assialmente verso l'esterno lungo la camera di fluido con il primo anello di eccitazione in prossimità dell'estremità a monte e il secondo anello di eccitazione in prossimità dell'estremità a valle. Sono inclusi anche un primo anello di rilevazione e di un secondo anello rilevazione che sono disposti assialmente verso l'interno degli anelli di eccitazione. Si applica una tensione agli anelli esterni in modo che il liquido all'interno della camera di fluido conduca una corrente tra gli anelli di eccitazione completando così il circuito. In questa realizzazione, il fluido all'interno alla camera di fluido rappresenta la resistenza incognita di Figura 5.3. Gli anelli di rilevazione vengono collegati ad un voltmetro e, a causa della loro posizione intermedia tra il primo ed il secondo anello di eccitazione, misureranno la caduta di potenziale elettrico nel fluido situata tra i due. Utilizzando il metodo di misura a 4 punti descritto sopra, la caduta di tensione permette di determinare la resistività/conducibilità del fluido.

CONCLUSIONI

L'analisi svolta è partita dalla considerazione di quanto il monitoraggio della concentrazione di sodio nel trattamento intradialitico sia benefico per il paziente, e riduca gli effetti secondari negativi a lungo termine del trattamento. Questo rende pertanto auspicabile una continua opera di ricerca e miglioramento in questo ambito. Nel corso degli ultimi vent'anni sono stati compiuti notevoli sforzi per lo sviluppo dei sensori di conducibilità in ambito dialitico. Questi sforzi hanno portato ad un'evoluzione dei sensori con benefici significativi nella terapia dialitica.

Al fine di poter comprendere i meccanismi di funzionamento dei sensori di conducibilità in dialisi, abbiamo dovuto introdurre diversi concetti. La contestualizzazione nell'ambito delle terapie dialitiche ha portato inevitabilmente alla trattazione di quelle che sono le patologie renali e le terapie dialitiche maggiormente in uso. Per quanto riguarda la parte tecnica, invece, si è introdotto il concetto di biofeedback, delle misurazioni di conducibilità e concentrazione e si è discussa l'importante correlazione tra queste due misure. Tale correlazione si applica all'utilizzo di modelli cinetici di conducibilità ed è alla base dello sviluppo di sensori di conducibilità presenti sulle macchine per emodialisi.

L'obiettivo di questa tesi era la definizione dello stato dell'arte sui sensori di conducibilità utilizzati in dialisi. La ricerca di informazioni specifiche riguardanti questo argomento si è rivelata talvolta difficoltosa in quanto il materiale attualmente disponibile è, in alcuni casi, frammentario e di difficile reperibilità. Soprattutto la ricerca riguardante i sensori, non basata solo su letteratura scientifica ma spesso di tipo brevettuale, è stata limitata dalla disponibilità di accesso di alcuni brevetti.

Si ritiene di particolare interesse l'ultimo capitolo che descrive un nuovo tipo di sensore sviluppato recentemente da Fresenius che apre le porte del sensing non-invasivo ad alta frequenza foriero di miglioramenti in termini di efficienza ed efficacia.

Tuttavia questo sensore non è stato ancora incorporato in nessuna delle macchine da dialisi attualmente in uso.

BIBLIOGRAFIA

- [1] http://it.wikipedia.org/wiki/Insufficienza_renale
- [2] Kramer M et al. Control of blood temperature and thermal energy balance during hemodialysis. Proceedings of 14th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1992.
- [3] Peticlerc T et al. Qu'est-ce que le biofeedback ? realisation d'une bouche d'asservissement de la concentration sode du dialysat. Semin Urol Nephrol 2:105-116, 1995
- [5] Santoro A et al. Automatic Control of Blood Volume trends during Hemodialysis . ASAIO J 40:419-22, 1994
- [6] Henderson LW, Colton CK, Ford CA, Bosch JP. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 494-508.
- [7] Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 863-70.
- [8] Ronco, Hemodialysis technology
- [9] Sau, G Ital Nefrol 2012; 29 (S55): S31-S36
- [10] Colussi G, Frattini G. Quantitative analysis of convective dose in hemofiltration and hemodiafiltration: "predilution" vs. "postdilution" reinfusion. Hemodial Int 2007;
- [11] Ledebro I. Online preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (Suppl. 1): S78-83
- [12] Zerbi, G Ital Nefrol 2012; 29 (S55): S50-S56 13) Vilker VL, the osmotic pressure of concentrated protein and lipoprotein solutions and its significance to ultrafiltration. J Memb Sci 1984; 20: 63
- [14] Pedrini LA, Predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. Kidney Int 2000; 58(5): 2155-65
- [15] DI Filippo, Kidney International, Vol. 58, Suppl. 76 (2000), pp. S-89-S-95
- [16] GOTCH FA, LAM MA, PROWITT M, KEEN M: Preliminary clinical results with sodium-volume modeling of hemodialysis therapy. Proc Clin Dial Transplant Forum 10:12-17, 1980
- [17] 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 14:431-436, 1996

- [18] POLASHEGG HD: Automatic non-invasive intradialytic clearance measurements. *Int J Artif Organs* 16:185–191, 1993
- [19] 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
- [20] Emiliani G, Coli L, Bergamini C, Baroni P, Fiorenzi A, Fusaroli M, Stefoni S. Validation of a new on line sodium sensor applied in hemodiafiltration with regeneration of ultrafiltrate (HFR). *Nephrol. Dial. Transplant* 21(4), 2006.
- [21] Inegrato da dispense del corso di organi artificiali, a cura di Ing. Francesco Fontanazzi, Gambro renal product
- [22] Wolf AV, Remp DG, Killey JE, Currie GD. Artificial kidney function: kinetics of hemodialysis. *J Clin Invest* 1951; 30: 1062–1069
- [23] 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; 16: 585–591
- [24] Petitclerc T, Jacobs C. Dialysis sodium concentration: what is optimal and can it be individualized? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 596–599
- [25] Locatelli F, Ponti R, Pedrini L, Di Filippo S. Sodium and dialysis: a deeper insight. *Int J Artif Organs* 1999;12: 71–74
- [26] Mercadal L, Du Montcel ST, Jaudon MC, Hamani A, Izzedine H, Deray G, Béné B, Petitclerc T. Ionic dialysance vs. urea clearance in the absence of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dialysis Transplant* 2002; 17:106–11
- [27] Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:522–30
- [28] Moret, Phd Thesis: The role of technological advances in sodium prescription and adequacy assessment during hemodialysis
- [29] Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Bacchini G, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F. How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int.* 2001;59:774–82.

[30] McIntyre CW, Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:559–63

[31] Davenport A, Cox C, Thuraisingham R; PanThames Renal Audit Group. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the Pan Thames Renal Audit. *Int J Artif Organs*. 2008;31:411-7