

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELLA TESI

**Modello matematico della cinetica dei soluti e del potenziale di
membrana durante dialisi**

Tesi in

Modelli di Sistemi Biologici

Relatore

Prof. Mauro Ursino

Presentata da

Alessandro Ballatori

Anno Accademico 2016-2017

Sommario

Introduzione	4
1. Anatomia e fisiopatologia renale	6
1.1. Anatomia del rene.....	6
1.2. Fisiologia renale.....	8
1.3. Patologie renali.....	8
1.4. Terapie.....	9
1.5. Il trattamento dialitico.....	10
1.6. Il circuito di dialisi.....	10
1.7. La simulazione della terapia di dialisi.....	13
1.8. Preparazione del liquido di dialisi.....	15
2. Teoria dei modelli compartimentali	17
2.1. Modelli a compartimenti in dialisi.....	17
2.2. Caratteristiche generali del dializzatore.....	18
3. Cinetica dei soluti	20
3.1. Cinetica del potassio.....	20
3.2. Cinetica del sodio.....	21
3.3. Cinetica dell'urea.....	23
3.4. Cinetica del cloro.....	24
3.5. La regolazione dei volume.....	25
4. Modello elettrico della cellula	28
4.1. Potenziale di Nernst e correnti ioniche.....	28
4.2. Modellistica della cellula.....	30
4.3. Pump Leak Model.....	32
5. Procedura di inizializzazione	35
5.1. Inizializzazione del sistema.....	35
5.2. Assegnazione parametri del modello.....	38
6. Risultati e Discussione	40
6.1. Inizializzazione del sistema.....	40
6.2. Risultati della simulazione con profiling del potassio.....	47
7. Conclusioni	50
8. Appendici	53
8.1. Implementazione in Matlab.....	53
9. Bibliografia	64

Ringraziamenti

Introduzione

Attualmente, circa il 10% della popolazione mondiale soffre di insufficienza renale cronica, con una crescita annua pari al 5-10%. La principale terapia che consente di sopperire al deficit renale è la dialisi, che permette di depurare il sangue eliminando i prodotti metabolici di scarto e l'acqua in eccesso. L'obiettivo di questa terapia è di mantenere l'equilibrio dell'organismo in assenza della piena funzionalità renale. Tuttavia, questo trattamento non consente il ripristino totale della rimozione selettiva dei soluti e talvolta induce complicazioni sintomatiche come ipotensione e sindrome di disequilibrio. Per rendere la terapia più tollerabile dal punto di vista del paziente, è necessario individuare un trattamento che permetta di stabilire quali profili di concentrazione dei principali soluti siano più adatti per il paziente in esame. Perciò, per stimare ed ottimizzare la corretta "dose di dialisi", è necessario quantificare i processi di scambio di fluidi e soluti attraverso modelli matematici compartimentali che tengano in considerazione sia la complessità dei fenomeni fisiologici e patologici, sia parametri specifici del paziente. Lo studio degli scambi di massa fra i compartimenti corporei durante le sedute dialitiche è di fondamentale importanza per evitare che il paziente incorra in squilibri pressori ed osmotici durante il trattamento. In letteratura si trovano diversi modelli matematici e pochi fisici utili per indagare le dinamiche di scambio fra i compartimenti corporei. In questo lavoro è stato sviluppato un simulatore in silico bicompartimentale di paziente in dialisi.

Il modello qui proposto è basato sulla descrizione della cinetica di alcuni soluti presenti nel sangue importanti da monitorare durante la dialisi (sodio, potassio, cloro, urea), delle modifiche nei volumi indotte dalle forze osmotiche e del trasporto attivo $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ attraverso la membrana cellulare grazie all'attività della pompa sodio-potassio, e sulla descrizione degli scambi di fluidi tra i diversi compartimenti durante una seduta dialitica effettuata con la tecnica dell'emodialisi. In particolare, si è cercato di sintetizzare matematicamente in un unico sistema di equazioni differenziali ordinarie, le interazioni che avvengono tra il sistema "paziente", descritto come composto da due compartimenti (extracellulare e intracellulare) separati fra loro da membrane semipermeabili e il filtro dializzatore, sede degli scambi di massa e volume fra compartimento extracellulare e liquido di dialisi.

Nel sistema "paziente", lo scambio di massa è bicompartimentale e avviene fra compartimento intracellulare e compartimento extracellulare, quest'ultimo formato dal compartimento plasmatico e interstiziale. Il modello è stato implementato utilizzando il software per il calcolo numerico Matlab, e richiede l'immissione dei dati iniziali del paziente e delle impostazioni della macchina dializzatrice.

Attraverso la descrizione del modello elettrico della cellula si è poi introdotto nella trattazione il comportamento del potenziale di membrana e le sue variazioni durante la seduta dialitica.

Scopo di questo lavoro è dunque quello di pervenire ad un modello migliorato della cinetica di soluti e dei cambiamenti di fluido durante l'emodialisi includendo anche le variazioni di potenziale che ne seguono.

Le simulazioni riguardano una seduta standard di emodialisi dalla durata di quattro ore e il seguente periodo interdialitico di quarantaquattro ore. Raggiungere un corretto equilibrio dei soluti, soprattutto del potassio, durante le sedute di dialisi è un difficile compito. I pazienti accumulano potassio nel periodo che va da una dialisi all'altra e l'ipercaliemia è associata ad una elevata mortalità e rischi cardiovascolari in questa popolazione; proprio per questa ragione la concentrazione di potassio nel liquido di dialisi dovrebbe essere mantenuta ad un livello basso per assicurare una rimozione sufficiente.

D'altro canto una diminuzione eccessiva del potassio nello spazio extracellulare è associata ad ulteriori rischi cardiovascolari, in particolare alterazioni del ritmo cardiaco e morte per arresto cardiaco. Ci sono varie evidenze che la concentrazione di potassio nel bagno di dialisi molto spesso non è correttamente regolata nella moderna terapia. Raggiungere una strategia ottimale per la rimozione di potassio richiede una chiara comprensione dei meccanismi di equilibrio del potassio nei due compartimenti cellulari.

Questo meccanismo è determinato dalla sovrapposizione di diversi fattori, che risentono simultaneamente degli effetti del trattamento. Questi includono lo scambio di potassio attraverso forze passive, il flusso attivo di potassio attraverso la pompa sodio-potassio, gli effetti dei cambiamenti nei volumi intracellulare ed extracellulare indotti dai ratei di ultrafiltrazione e da cambiamenti osmotici, la quantità di soluti attualmente rimossi dal trattamento ed il loro accumulo nella fase interdialitica. Far uso di modelli matematici permette di esprimere i diversi elementi del problema in termini rigorosi e semplificati e di quantificare le corrispondenti interazioni attraverso un'analisi teorica e simulazioni al computer.

I vari aspetti del modello sono presentati sia in maniera qualitativa che quantitativa ed i risultati, che riguardano sia la fase intradialitica che interdialitica, sono illustrati anche graficamente grazie all'ausilio del programma Matlab. Infine è stata descritta una possibile strategia per modificare la concentrazione di potassio nel dialisato durante la seduta di dialisi, dal momento che l'evoluzione delle tecniche dialitiche ha anche portato all'utilizzo di bagni dialisi con concentrazioni di potassio non costanti ma profilate, finalizzati ad una miglior gestione dell'instabilità cardiovascolare.

1. Anatomia e fisiopatologia del rene

Tutti i meccanismi vitali, per quanto possano essere differenti hanno un unico scopo, quello di mantenere costanti le condizioni di vita nel sistema interno.

L'omeostasi dell'ambiente interno, compresi il volume, la composizione e la distribuzione dei fluidi corporei è quindi essenziale per la sopravvivenza. Per bilanciare l'assorbimento quotidiano di cibo e acqua, e mantenere l'omeostasi, sono necessari meccanismi di escrezione controllati finemente. Parallelamente ai contributi di intestino, polmoni e cute, la funzione di controllo sulla quantità e composizione di fluidi e soluti è svolta dai reni.

1.1 Anatomia del rene

I due reni giacciono sulla parete posteriore dell'addome, all'esterno della cavità peritoneale (Fig. 1.1). Ciascun rene presenta, nella parte mediana, una rientranza detta *ilo*. Dall'ilo entrano e fuoriescono: arteria e vena renali, i vasi linfatici, i nervi e l'uretere. Quest'ultimo convoglia l'urina prodotta dal rene verso la vescica, dalla quale è espulsa successivamente allo stimolo della minzione. Il flusso sanguigno in ingresso ai reni ammonta a circa un quarto della gittata cardiaca, nonostante per garantire la funzionalità non occorra ad essi più di un decimo dell'ossigeno totale in circolo nell'organismo [1]. La perfusione è quindi di gran lunga sovradimensionata rispetto alle esigenze metaboliche locali, e ciò si riconduce alla funzione filtrante che i reni svolgono. La maggior parte del flusso ematico renale è infatti convogliato verso i nefroni, che sono le unità funzionali attraverso cui il sangue è continuamente filtrato e purificato.

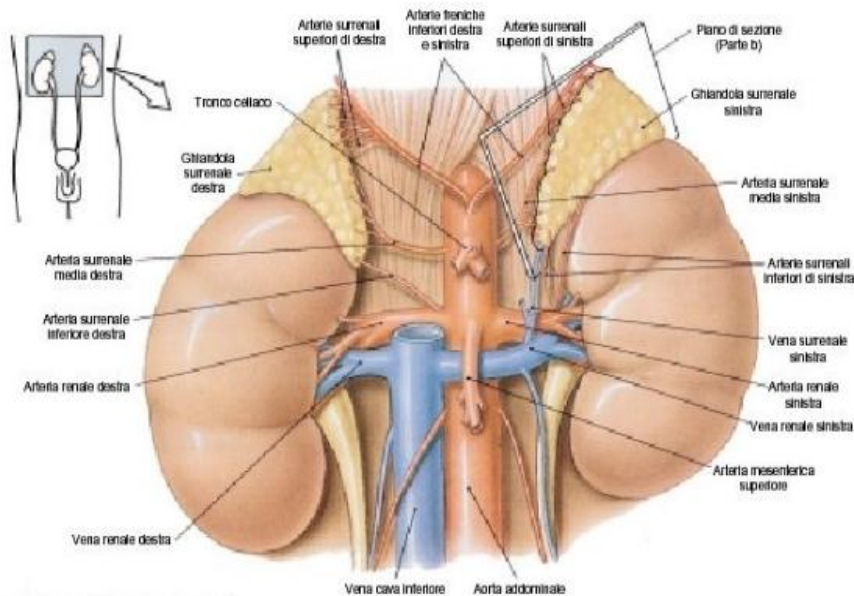


Fig. 1.1: Localizzazione anatomica dei reni

Il Nefrone [2]

Ogni rene è costituito da circa un milione di nefroni. La Fig. 1.2 mostra in dettaglio il nefrone, che è composto da due strutture principali:

- il **glomerulo**, cioè un groviglio di capillari in cui il sangue è filtrato sotto la spinta della pressione arteriosa;
- il **tubulo renale**, nel quale il filtrato glomerulare è in parte riassorbito e in parte convogliato verso gli ureteri.

Il glomerulo è costituito da una fitta rete di capillari ramificati e rivestiti da cellule epiteliali; l'involucro che avvolge il glomerulo si chiama *capsula di Bowman*. Il liquido filtrato dai capillari glomerulari è raccolto nella capsula di Bowman e convogliato nel *tubulo prossimale*, localizzato nella parte corticale del rene. Dal tubulo prossimale il liquido passa nell'*ansa di Henle*, situata nella zona midollare, in cui avviene il riassorbimento di sostanze utili e la secrezione di cataboliti da e verso il lume dell'ansa. Con un tratto ascendente il percorso del filtrato prosegue verso la *macula densa*, che ha un ruolo di *feedback* molto importante per la modulazione della capacità filtrante del nefrone. Dopo la macula densa il liquido giunge, attraverso una serie di dotti collettori, nel *bacinetto renale* e di lì, attraverso gli *ureteri*, nella vescica, dalla quale è espulso per minzione.

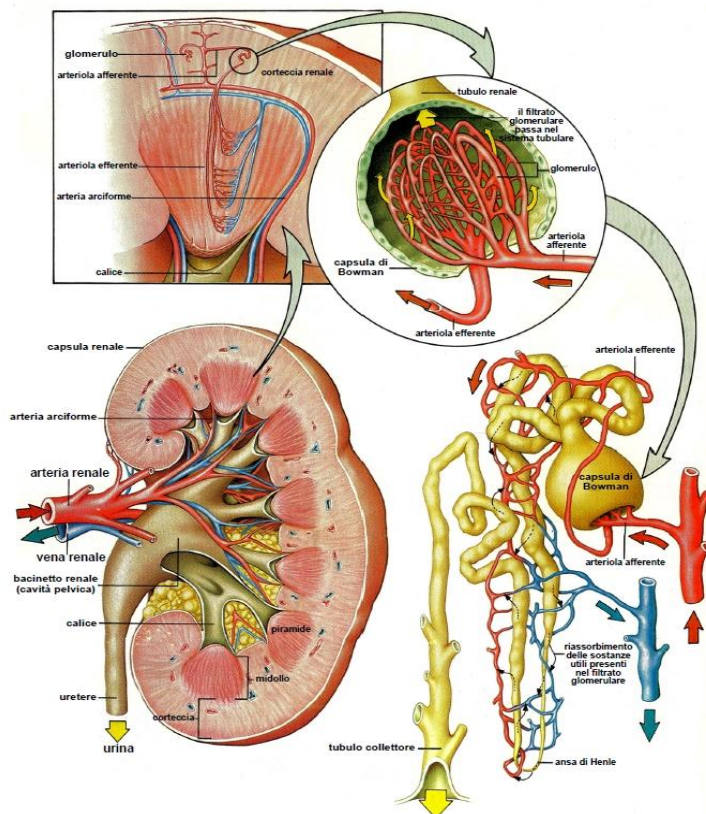


Fig. 1.2: Dettagli anatomici del rene

1.2 Fisiologia renale

L'eliminazione continua dal plasma dei fluidi in eccesso e di tutte le impurità, contribuendo all'omeostasi dell'organismo, è solo una delle funzioni dei reni. I reni intervengono anche nella regolazione ormonale dei processi metabolici, perché sono anche dotati di un sistema endocrino. Un esempio è la capacità di controllo della pressione arteriosa attraverso la liberazione seriale di ormoni che agiscono direttamente sullo stato vasopressivo del circuito arterioso (sistema *renina-angiotestina-aldosterone*). In sintesi, le funzioni principali svolte dal rene sono:

- eliminazione dei cataboliti e riassorbimento di sostanze utili;
- regolazione dell'osmolarità e della volemia dei liquidi corporei;
- controllo del bilancio elettrolitico e dell'equilibrio acido-base;
- regolazione della pressione arteriosa.

Di seguito verranno illustrati a grandi linee gli stati di malattia del rene e le possibili terapie.

1.3 Patologie renali

Le patologie renali possono essere riferite a due categorie generali [2], che sono:

- L'insufficienza renale acuta, in cui i reni cessano all'improvviso di funzionare completamente o quasi, ma possono eventualmente recuperare la funzionalità normale.
- L'insufficienza renale cronica, nella quale un numero crescente di nefroni perde progressivamente le proprie funzioni, con conseguente degenerazione della funzionalità renale.

Insufficienza renale acuta [2]

In base alla sede della disfunzione, l'insufficienza renale acuta può essere di tipo:

- **pre-renale**, quando l'alterazione si verifica a monte del rene; la sindrome prerenale può verificarsi a seguito di insufficienza cardiaca o a diminuzione del volume del sangue associata a un brusco calo della pressione arteriosa, come nel caso di una grave emorragia;
- **intra-renale**, quando le alterazioni sono interne al rene stesso e riguardano i vasi, i glomeruli o i tubuli renali; questa tipologia di disfunzione è solitamente irreversibile e nei casi più gravi sono necessarie cure dialitiche;
- **post-renale**, che comporta l'ostruzione del sistema di raccolta dell'urina in qualunque punto, dai calici agli ureteri alle vie di uscita della vescica; le cause principali di ostruzione delle vie urinarie sono i calcoli renali, eliminabili con tecniche di litotrizzazione a ultrasuoni o con la chirurgia.

In presenza di insufficienza renale acuta, l'immediato effetto fisiologico è la ritenzione nel sangue e nell'interstizio di acqua, elettroliti e prodotti di scarto del metabolismo, con conseguente ipertensione e edema. In più, l'eccessiva ritenzione di potassio causa aritmie compromettendo la funzionalità cardiaca. Nei casi gravi di insufficienza renale acuta si ha totale anuria che, se non corretta con la dialisi, conduce rapidamente al decesso.

Insufficienza renale cronica [2]

Quando la funzionalità renale si riduce fino al 20-25% di quella normale, le lesioni che i nefroni superstiti subiscono portano a un'ulteriore riduzione della funzionalità renale e, quindi, a un lento circolo vizioso progressivo che si conclude con lo stadio terminale della patologia renale. Può quindi accadere che un danno iniziale al rene ne comporti il progressivo deterioramento fino al punto in cui il soggetto, per sopravvivere, deve essere sottoposto a dialisi o a trapianto di rene.

1.4 Terapie

Sono numerose le malattie che possono danneggiare i reni ed alcune di queste portano inesorabilmente alla perdita della loro funzionalità. Quando questo avviene le uniche possibilità terapeutiche per il paziente sono il trapianto di rene e la dialisi.

Trapianto [3]

L'intervento chirurgico di trapianto prevede l'anastomosi dei vasi del rene con i vasi iliaci del ricevente, e l'attacco dell'uretere, proveniente dallo stesso donatore, alla vescica. Come è necessario nel caso di tutti i trapianti di organo o tessuto, anche nel caso del trapianto di rene devono essere somministrati farmaci immunosoppressori per evitarne il rigetto. Il trapianto può essere eseguito prelevando l'organo da cadavere o da un donatore vivente.

Il vantaggio del trapianto di rene da donatore vivente è legato alla sua programmabilità e ad una probabilità di successo superiore al trapianto da cadavere. L'individuo che volontariamente si offre ad una donazione di rene esegue una serie di accertamenti che mirano ad escludere la possibilità che egli stesso abbia una nefropatia latente o una patologia che ne favorisca lo sviluppo in futuro. L'atto chirurgico del prelievo del rene può essere eseguito per via laparoscopica e quindi con ridotta invasività.

1.5 Dialisi

Col termine *dialisi* ci si riferisce a un processo di purificazione di un fluido per mezzo di un'altro fluido, detto dializzante, separato dal primo attraverso una membrana semipermeabile, artificiale o biologica. A seconda della tecnica di dialisi, gli scambi di massa attraverso la membrana avvengono per diffusione e/o convezione.

Tra le varie tecniche dialitiche esistenti figura l'emodialisi, la quale permette di purificare il sangue del paziente tramite un filtro, detto dializzatore. Diversamente dal rene biologico che è in grado anche di riassorbire attivamente sostanze utili dal filtrato glomerulare, questo "rene artificiale" esercita sulla composizione del plasma un ruolo puramente passivo.

L'eliminazione delle sostanze di scarto (urea, creatinina ed altre) avviene semplicemente ponendo a contatto, tramite la membrana del dializzatore, il sangue da filtrare con una soluzione dializzante di composizione simile a quella che fisiologicamente dovrebbe avere il plasma.

Il dializzatore è costituito da una membrana semipermeabile artificiale che trattiene i globuli rossi e le proteine del plasma e permette la diffusione delle sostanze di scarto, a basso peso molecolare, dal plasma al liquido dializzante.

La concentrazione dei soluti nel plasma, elevata all'inizio della seduta, diminuisce nel corso della dialisi fino a raggiungere la stessa concentrazione del dialisato. Inoltre, per permettere l'eliminazione dei fluidi accumulati durante il periodo interdialitico, è necessario mantenere una differenza di pressione idraulica tra il compartimento ematico e quello del dialisato in modo che parte del solvente del sangue (acqua) attraversi la membrana e venga eliminata.

Al processo di diffusione allora si aggiunge anche quello di convezione. La quantità di acqua così eliminata (circa mezzo litro l'ora) deve essere controllata nel corso della dialisi insieme alle condizioni generali del paziente, perché una brusca e notevole diminuzione del volume plasmatico può portare al collasso cardio-circolatorio.

1.6 Il circuito di dialisi

In Fig. 1.3 è rappresentato lo schema di un circuito di dialisi per pazienti affetti da insufficienza renale. Come si può notare il circuito è costituito essenzialmente da tre parti:

- Le linee sangue (arteriosa e venosa)
- Il circuito del bagno di dialisi
- Il dializzatore che rappresenta il vero e proprio rene artificiale

La linea sangue arteriosa presenta queste caratteristiche: la prima parte contiene un dispositivo per la rilevazione della pressione arteriosa del sangue prelevato dal paziente, il segmento successivo viene collegato ad una pompa arteriosa che spinge il sangue verso il dializzatore. Segue il segmento lungo il quale si trova il dispositivo di attacco per l'iniezione di eparina (anticoagulante).

La linea sangue venosa inizia in corrispondenza del dializzatore. Lungo la linea sangue venosa è sempre posto un gocciolatore, per l'eliminazione di eventuali bolle d'aria all'interno del fluido, esso viene inserito nel sistema di rilevazione aria/schiuma.

Dalla calotta del gocciolatore fuoriesce un tubo a cui è collegato un dispositivo per la rilevazione della pressione venosa.

Tutte le volte in cui si creano condizioni pericolose per il paziente (presenza di aria nel sistema, perdita di sangue, etc.) il rilevatore aria/schiuma attiva il sistema di sicurezza che provoca la chiusura della linea venosa e blocca la rotazione della pompa.

Il circuito del bagno di dialisi è costituito da due linee contenenti acqua e soluzione concentrata che vengono miscelate grazie a un sistema di pompaggio. Prima di entrare nel filtro dializzatore la soluzione viene riscaldata tramite un dispositivo controllato elettronicamente, che fornisce soluzioni generalmente tra i 35 e i 41°C.

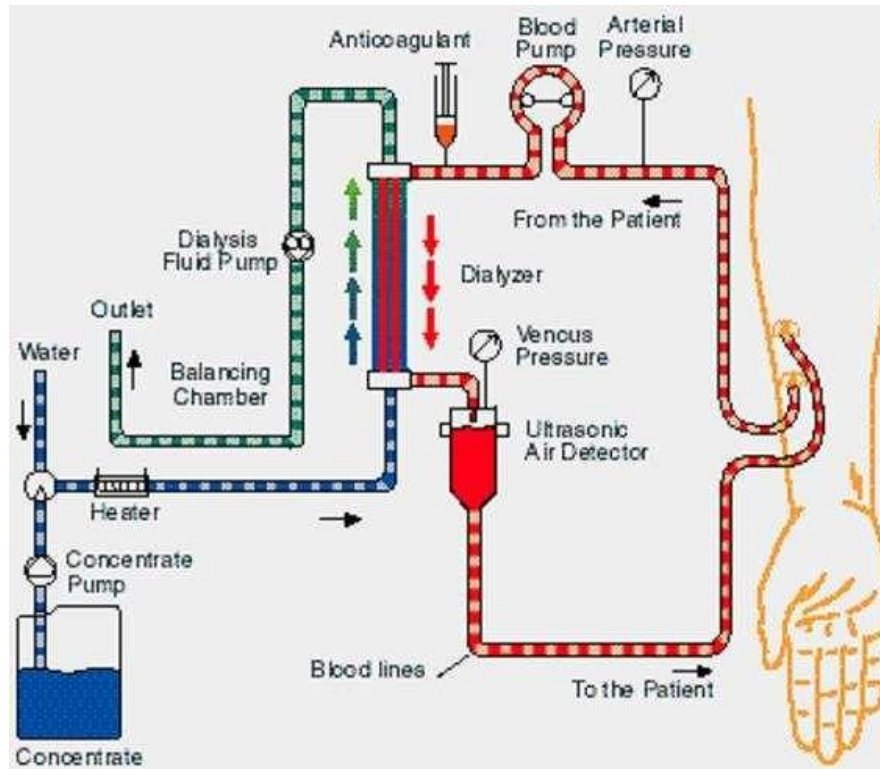


Fig. 1.3: Schema di un tipico circuito per la dialisi renale extracorporea

Il filtro dializzatore è l'elemento centrale del circuito di dialisi, in quanto rappresenta il vero e proprio rene artificiale. L'efficacia della terapia di dialisi dipende per la maggior parte dagli scambi che avvengono all'interno di esso. Attualmente sono utilizzati soprattutto filtri capillari a fibre cave (Fig. 1.4) la cui superficie efficace è generalmente compresa tra 1 e 2 m², con un diametro interno delle fibre variabile da 100 a 300 micron e con uno spessore di parete compreso tra 5 e 40 micron.

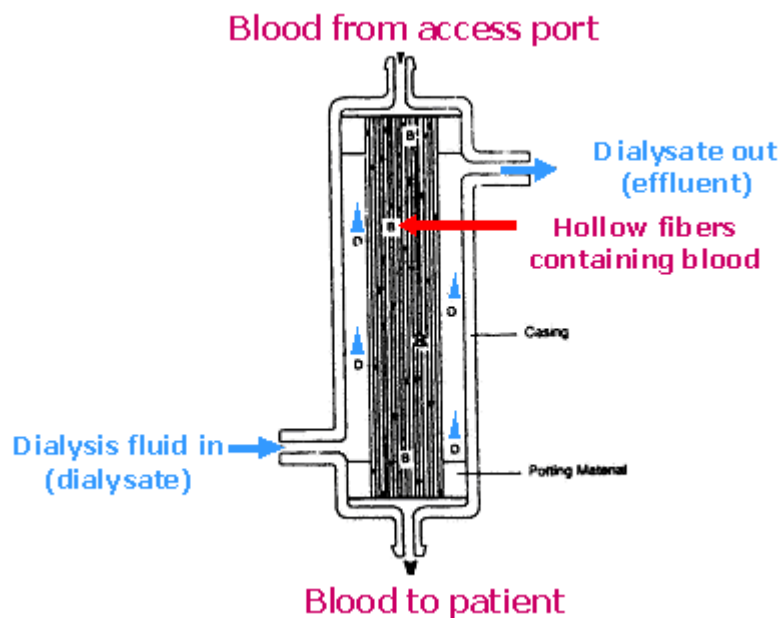


Fig. 1.4: Struttura di un filtro a fibre cave per emodialisi

Il volume di sangue contenuto nel filtro è compreso tra 50 e 120 ml ed il volume ematico residuo è inferiore a 1 ml. Il processo di scambio che si verifica nel dializzatore dipende principalmente dal gradiente di concentrazione delle sostanze presenti ai due lati della membrana e secondariamente dalla viscosità del sangue, dallo spessore dello strato di sangue che fluisce, dalla lunghezza del percorso e dalla direzione del flusso nel dializzatore.

Attualmente la tipologia di trattamento emodialitico più diffusa è detta a “single-pass” e prevede uno scambio in controcorrente tra dializzato e portata ematica, permettendo, in tal modo, di massimizzare gli scambi attraverso la membrana.

La portata ematica è generalmente compresa tra 200 e 300 ml/min; la portata di dialisato deve essere maggiore di circa 2-3 volte (solitamente 500 ml/min).

Una seduta di dialisi dura di norma 3-4 ore e viene eseguita 3 volte alla settimana; durante la terapia vengono filtrati circa 60 l di sangue e circa 120 l di dialisato, si può dunque calcolare che il volume del sangue del paziente, durante un trattamento emodialitico, attraversa circa 10÷12 volte il dializzatore. Il sangue del paziente viene a contatto con 18.000 l di dialisato all'anno [4,5].

1.7 La simulazione della terapia di dialisi [6]

L'ottimizzazione del trattamento di dialisi può essere oggi effettuata sfruttando modelli matematici che permettono di simulare il trattamento di dialisi di un generico paziente, analizzando i fenomeni di scambio che avvengono tra i diversi compartimenti dei liquidi corporei.

Per raggiungere tali obiettivi è necessario conoscere la fisica degli scambi intercompartimentali, nonché conoscere la composizione e i volumi dei fluidi in gioco.

A questo proposito è utile ricordare la distribuzione dei liquidi all'interno dell'organismo e la loro composizione chimica.

Nel corpo umano i fluidi biologici sono distribuiti in due compartimenti principali:

- Extracellulare
- Intracellulare

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

Il liquido interstiziale è quello che bagna direttamente le cellule e permette la comunicazione, ovvero lo scambio di elettroliti, ormoni, sostanze nutritive e di scarto, fra queste e le componenti cellulari dei vasi sanguigni vicini.

Di conseguenza la sua composizione e la percentuale di acqua, zuccheri, aminoacidi, neurotrasmettitori varia in base al tipo di tessuto che si considera.

In un adulto sano, di circa 70 Kg, la quantità totale di liquido costituisce in media il 58% del peso corporeo, ovvero circa 40 litri.

In Fig. 1.5 è mostrata la suddivisione dei compartimenti dei fluidi corporei con la relativa quantità di liquido. Come si può notare il compartimento più abbondante è quello intracellulare con i suoi 28 litri di liquido biologico.

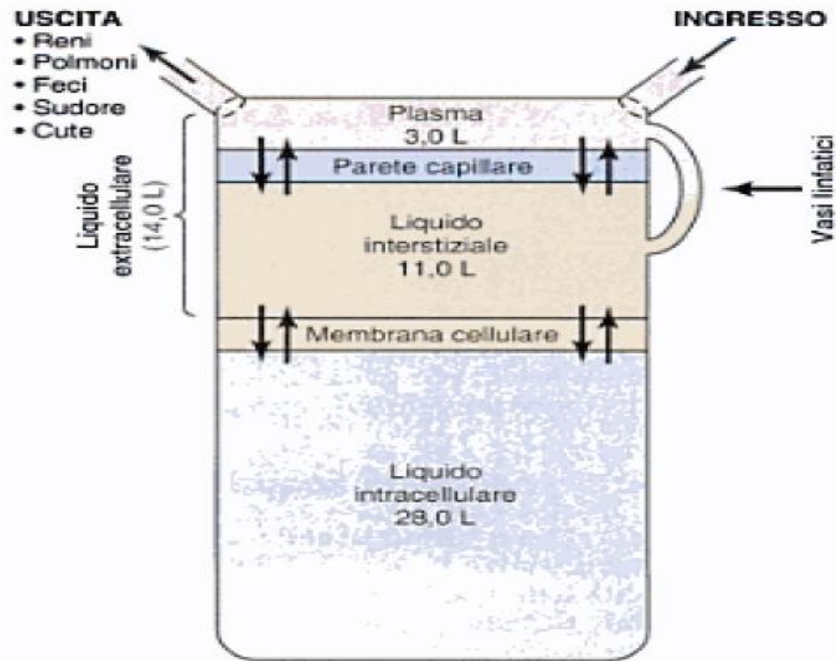


Fig. 1.5: Suddivisione dei tre fluidi corporei nei tre compartimenti principali

Nella tabella sottostante (Tab. 1.1) è, invece, presentata la composizione chimica dei fluidi biologici, con particolare attenzione al contenuto di ioni e proteine.

Analizzando la composizione del plasma e quella del liquido interstiziale (che insieme formano il compartimento del liquido extracellulare) si può notare come la concentrazione delle sostanze disciolte al loro interno sia simile se non, in alcuni casi, identica. Questo perché plasma e liquido interstiziale sono separati soltanto dalle membrane molto permeabili dei capillari che consentono l'equilibrio delle concentrazioni ai due lati.

La differenza principale tra questi due compartimenti è data dalla più elevata concentrazione proteica del plasma; i capillari sono quasi impermeabili alle proteine plasmatiche e consentono il passaggio di quantità molto piccole di proteine negli spazi interstiziali della maggior parte dei tessuti.

La composizione del liquido extracellulare è finemente regolata da vari meccanismi e soprattutto dai reni. Questi meccanismi mantengono la concentrazione di elettroliti e di nutrienti del liquido costantemente adeguata al funzionamento delle cellule che vi sono immerse.

Tab. 1.1: Sostanze osmolari nel liquido intracellulare ed extracellulare [7]

	Plasma (mEq/L)	Interstiziale (mEq/L)	Intracellulare (mEq/L)
K ⁺	4.2	4	140
Na ⁺	142	139	14
Cl ⁻	101	100	5
Urea	4	4	4
Ca ⁺⁺	1.3	1.2	0
Mg ⁺	0.8	0.7	20
Creatinina	0.2	0.2	9
Attività osmotica (mOsm/L)	280	280	280

Se si osservano, invece, i dati relativi al compartimento intracellulare si notano subito grosse differenze rispetto al compartimento extracellulare. Esso, infatti, contiene piccole quantità di ioni sodio e cloro e quantità trascurabili di ioni calcio. Contiene invece quantità rilevanti di ioni potassio e fosfati, oltre a moderate quantità di ioni magnesio e solfato, presenti nel liquido extracellulare in basse concentrazioni. Inoltre le cellule contengono molte proteine, quasi quattro volte la quantità contenuta nel plasma. Queste differenze sono dovute all'azione delle membrane cellulari selettive, che sono altamente permeabili all'acqua e impermeabili alla maggior parte degli elettroliti corporei. Le cellule riescono a mantenere concentrazioni così diverse al loro interno, rispetto al liquido extracellulare, grazie ai fenomeni di trasporto attivo che avvengono a cavallo della membrana cellulare.

1.8 Preparazione del liquido di dialisi

Il bagno dialisi è una soluzione preparata a partire da acqua deionizzata in modo tale da risultare il più simile possibile all'acqua plasmatica fisiologica, ed è pertanto costituito da elettroliti, introdotti in concentrazioni funzionali al ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico. La composizione del liquido di dialisi è descritta nella seguente tabella (Tab. 1.2). Naturalmente durante un'emodialisi profilata le concentrazioni dei soluti nel liquido di dialisi cambiano contemporaneamente.

In questo caso il profilo per la concentrazione del sodio nel dialisato viene sempre scelto con concavità rivolta verso il basso (ciò significa una modesta estrazione di sodio nelle prime due ore ed

una più rapida rimozione verso la fine). Questa scelta è dettata al fine di controbilanciare la diminuzione nell'osmolarità del plasma che si verifica durante la prima ora di trattamento come conseguenza della rapida rimozione per diffusione dei soluti con più basso peso molecolare. Il profilo del cloro nel dialisato è parallelo a quello del sodio perciò mostra un pattern molto simile. Invece per quanto riguarda il potassio studi effettuati da Ursino et al. [8] hanno dimostrato che mantenere una più elevata concentrazione di potassio nel dialisato nelle prime due ore di seduta e una più bassa nelle restanti due può portare a dei miglioramenti nel pattern del potassio extracellulare. Per semplicità, le concentrazioni dei soluti nel liquido di dialisi verranno considerate costanti in questo modello.

Tab. 1.2: *Composizione del liquido di dialisi [9]*

Soluti	Concentrazione (mEq/L)
Sodio	140
Potassio	2.0
Cloro	93.3
Urea	0
Calcio	1.75
Bicarbonato	39

E' evidente che lo ione sodio è quello con la maggiore concentrazione nel dialisato, che riflette la maggiore concentrazione presente nel liquido extracellulare. Per quanto riguarda il potassio, la sua rimozione a livello ematico si ottiene scegliendone un basso dosaggio da diluire nel dialisato, affinché si generi un gradiente di concentrazione favorevole alla diffusione del potassio dal sangue al liquido di dialisi. Tuttavia, tale rimozione presenta una notevole variabilità da paziente a paziente legata alla diversa distribuzione dello ione potassio (prevalentemente intracellulare) rispetto allo ione sodio (prevalentemente extracellulare). Il trasferimento del potassio, infatti, dal liquido intracellulare a quello extracellulare e quindi dal liquido extracellulare al dialisato, è condizionato da vari fattori, quali l'equilibrio acido-base, la concentrazione di glucosio e insulina o l'osmolalità plasmatica. Il movimento del potassio dallo spazio intracellulare all'extracellulare dipende inoltre dai disequilibri indotti dal trattamento dialitico: un'alcalosi extracellulare favorisce il passaggio del potassio all'interno della cellula, al contrario un'acidosi ne favorisce il passaggio inverso. Pertanto, nel corso della dialisi la correzione dell'equilibrio acido-base del paziente, prodotta dall'aggiunta di sostanze basiche nel dialisato, comporta una riduzione progressiva della rimozione del potassio. La concentrazione di cloro nel liquido di dialisi invece dovrebbe essere scelta al fine di garantire una normale concentrazione post-dialisi del bicarbonato nel plasma e questo si traduce in un rapporto di almeno 3:2 tra il sodio ed il cloro nel dialisato [10].

2. Teoria dei modelli compartimentali

Tra le molteplici applicazioni di un modello a compartimenti c'è anche lo studio della cinetica di una sostanza, ossia l'osservazione di come varia nel tempo la sua concentrazione nel proprio volume. Con tale termine si intende usualmente *una quantità di sostanza che, all'interno del compartimento, si comporta in maniera caratteristica ed omogenea dal punto di vista della cinetica*, intendendo con la parola cinetica sia fenomeni di puro trasporto sia fenomeni di trasformazione.

Nella formulazione del modello matematico il sistema deve quindi essere suddiviso in un certo numero di compartimenti, devono poi essere scritte le equazioni del bilancio di massa per ciascun compartimento e le relazioni che descrivono i flussi fra i compartimenti. Un'applicazione della teoria compartimentale è nello studio della dialisi.

2.1 Modelli a compartimenti in dialisi

Il trattamento dialitico si pone l'obiettivo di rimuovere le sostanze tossiche e i liquidi in eccesso e di ristabilire l'equilibrio acido-base ed elettrolitico; appare evidente quindi l'utilità di una descrizione quantitativa della terapia. Lo studio della cinetica dei soluti di interesse clinico è dunque senz'altro uno strumento molto utile.

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

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

I modelli multi-compartimentali distinguono l'organismo in due o più compartimenti, così da consentire uno studio più accurato della dinamica del sistema e la descrizione di fenomeni altrimenti non riproducibili con i modelli monocompartimentali. Tuttavia i modelli multicompartimentali, basandosi su un livello di semplificazione del paziente inferiore rispetto al monocompartimentale, presentano lo svantaggio di richiedere un numero maggiore di parametri fisiologici.

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

Nello studio della dialisi sono stati proposti modelli sia mono che bicompartimentali. In questo lavoro si è scelto di adottare un modello bicompartimentale. Quest'ultimo prevede che i tre compartimenti dei fluidi biologici, precedentemente descritti, siano ridotti a due tramite una semplificazione del modello tricompartimentale classico.

In particolare, per simulare i fenomeni di trasporto che avvengono in un paziente in dialisi, si è scelto di unire i volumi di fluido plasmatico e interstiziale comprendendoli in un unico compartimento, quello extracellulare, a contatto con il compartimento intracellulare. Il volume di liquido all'interno dell'ambiente extracellulare è stato posto quindi uguale alla somma dei volumi plasmatico e interstiziale.

Attraverso questa semplificazione è stato possibile realizzare un simulatore in grado di riprodurre i processi di scambio che avvengono a cavallo della membrana capillare tra compartimento intracellulare e compartimento extracellulare. Di seguito verranno descritte le cinetiche dei principali soluti in entrambi gli ambienti.

2.2 Caratteristiche generali del dializzatore

Durante il trattamento dialitico, il dializzatore è il luogo in cui avviene il trasporto di massa sia *dal* paziente (es. potassio e cataboliti) che *verso* il paziente (es. bicarbonato). Qui avviene anche il trasporto di acqua dal paziente al dialisato. Questi due tipi di trasporto sono regolati dalla *differenza di concentrazione* nel caso dei soluti, e dalla *differenza di pressione* nel caso dell'acqua.

In un dializzatore è possibile regolare, in base alle circostanze, sia la portata di sangue in ingresso che la portata del dialisato. Poiché dialisato e filtrato (cioè l'acqua estratta dal sangue durante il passaggio nel dializzatore) sono fluidi omogenei, la misura dei loro flussi è pari alla loro portata volumetrica. Il sangue, invece, è un fluido eterogeneo contenente una parte corpuscolata, gli eritrociti, e una parte in sospensione acquosa, le proteine; pertanto la portata volumetrica di sangue è sempre superiore alla portata di acqua che effettivamente esso contiene, ed è la sola portata di acqua che bisogna considerare nei calcoli dei processi di trasporto. In Fig 2.1 è schematizzato un dializzatore, con le portate e concentrazioni dei fluidi in ingresso e uscita.

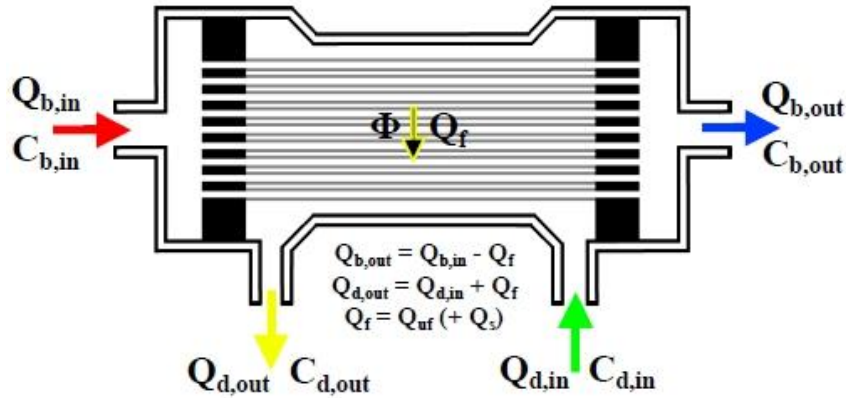


Fig. 2.1: Rappresentazione schematica dei flussi e delle concentrazioni per un dializzatore

La quantità Φ di soluto eliminata nell'unità di tempo dal dializzatore è:

$$\varphi = Q_{b,in} \cdot (C_{b,in} - C_{b,out}) + Q_f C_{b,out}$$

La quantità Q_f indica la portata d'acqua filtrata dal dializzatore, mentre $Q_{b,in}$ e $C_{b,in}$ si riferiscono alla portata e alla concentrazione della soluzione plasmatica in ingresso al dializzatore e ovviamente $C_{b,out}$ a quella in uscita dallo stesso [11].

La *Dialisance* è un parametro unico per ogni coppia dializzatore-soluto, ed è definita come la “variazione di soluto nel sangue per unità di differenza di concentrazione (*utile* alla diffusione) fra compartimento sangue e dialisato, in assenza di ultrafiltrazione”, ovvero

$$D = \frac{Q_{b,in} \cdot (C_{b,in} - C_{b,out})}{\alpha C_{b,in} - C_{d,in}}$$

Il termine *utile* si riferisce all'effetto *Donnan*, codificato dal coefficiente α , $C_{d,in}$ è la concentrazione in ingresso del soluto disciolto nel liquido dializzante. Alla luce di ciò si può riscrivere l'equazione precedente come:

$$\varphi = D \cdot (\alpha C_{b,in} - C_{d,in}) + Q_f C_{b,out}$$

Quest'espressione è valida in generale per qualsiasi dializzatore, indipendentemente dalla modalità di dialisi. Nel caso dell'emodialisi il flusso di massa Φ estratto dal dializzatore è prevalentemente di tipo diffusivo.

3. Cinetica dei soluti

3.1 Cinetica del potassio intracellulare ed extracellulare

Il potassio è il catione più abbondante dell'ambiente intracellulare, le concentrazioni medie sono 135 mEq/L nel compartimento intracellulare e 3.5-5 mEq/L in quello extracellulare.

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

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

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

Le dinamiche del potassio, così come degli altri soluti, sono state studiate in vari lavori, tra cui quello di Ursino et al [8], nel quale le variazioni della variabile di stato (la massa) sono date dalla somma di tre termini, il primo rappresenta il flusso di massa dallo spazio extracellulare a quello intracellulare, il secondo indica il tasso al quale il soluto è trasportato da meccanismi attivi (nel caso qui presente, rappresentati dall'attività della pompa sodio-potassio), il terzo denota il rateo al quale il soluto è prodotto (se positivo) o rimosso (se negativo):

$$\frac{dM_{K,i}(t)}{dt} = k_k (c_{k,e}(t) - c_{k,i}(t)) + 2J_p(t) + G_k$$

$$\frac{dM_{K,e}(t)}{dt} = -k_k (c_{k,e}(t) - c_{k,i}(t)) - 2J_p(t) - J_k(t)$$

Dove:

k_k = coefficiente di trasferimento di massa (in L/min), questa equazione ipotizza di aver trascurato G_k in quanto annullato dalla funzione renale:

$$k_k = \left(\frac{2J_{p,eq}}{c_{K,i,eq} - c_{K,e,eq}} \right)$$

$c_{k,e}$ = concentrazione di potassio extracellulare (in mEq/L)

$c_{k,i}$ = concentrazione di potassio intracellulare (in mEq/L)

G_k = tasso di produzione di potassio costante

J_p = “cycle flux” della pompa sodio-potassio (in mEq/min)

L'espressione per il potassio scambiato al filtro, $J_k(t)$, è:

$$J_k(t) = Q_f(t)c_{k,e}(t) + D \left(c_{k,e}(t) - c_{k,d}(t) \right)$$

con $C_{k,d}$ si indica la concentrazione di potassio nel dialisato e D la dialysance che rappresenta il volume di plasma completamente depurato da una certa sostanza nell'unità di tempo, ed è, dunque, un indice della capacità depurativa del filtro per emodialisi. D dipende, oltre che dalle caratteristiche della membrana, dalle condizioni operative di utilizzo del filtro.

3.2 Cinetica del sodio intracellulare ed extracellulare

Il sodio si trova prevalentemente nel liquido extracellulare ad una concentrazione che varia tra i 135-145 mEq/L, mentre nel liquido intracellulare si riduce a circa 15 mEq/L. La sua concentrazione nel liquido extracellulare è molto importante perché incide fortemente sul valore di osmolarità e di conseguenza sul volume e quindi sulla pressione ematica.

Ad un aumento di sodio, l'organismo risponde con lo stimolo della sete e con la secrezione della vasopressina, vasocostrittore che favorisce a livello renale il riassorbimento di acqua.

Tramite questi meccanismi il volume dei liquidi aumenta e quindi l'osmolarità viene fatta diminuire ma di contro si ha anche un incremento del volume ematico e della pressione sanguigna.

Le equazioni per la cinetica di sodio, in un modello puramente compartimentale, sono le seguenti:

$$\frac{dM_{Na,i}(t)}{dt} = k_{Na} \left(c_{Na,e}(t) - c_{Na,i}(t) \right) - 3J_p(t) + G_{Na}$$

$$\frac{dM_{Na,e}(t)}{dt} = -k_{Na} \left(c_{Na,e}(t) - c_{Na,i}(t) \right) + 3J_p(t) - J_{Na}(t)$$

L'espressione per il sodio scambiato al filtro, $J_{Na}(t)$, è:

$$J_{Na}(t) = Q_f(t)c_{Na,e}(t) + D \left(c_{Na,e}(t) - c_{Na,d}(t) \right)$$

Dove:

k_{Na} = coefficiente di trasferimento di massa (in L/min)

$$k_{Na} = \left(\frac{3J_{p,eq}}{c_{Na,e,eq} - c_{Na,i,eq}} \right)$$

$c_{Na,e}$ = concentrazione di sodio extracellulare (in mEq/L)

$c_{Na,i}$ = concentrazione di sodio intracellulare (in mEq/L)

G_{Na} = tasso di produzione di sodio costante (mEq/giorno)

J_p = “cycle flux” della pompa sodio-potassio (in mEq/min)

$C_{Na,d}$ = concentrazione di sodio nel bagno di dialisi (in mEq/L)

D = Dialysance del sodio (in L/min)

Q_f = tasso di ultrafiltrazione (in L/min)

Il termine J_p che compare nelle precedenti equazioni è il cosiddetto “cycle flux”, calcolato dal diagramma di stato del processo di trasporto nella pompa sodio-potassio mediato dal Na^+K^+ -ATPasi. Il processo di diffusione non permette infatti di spiegare perché alcune sostanze presentano stabilmente alte differenze di concentrazione fra liquido extra e intracellulare, come accade ad esempio per il sodio e il potassio, ma tali differenze sono ascrivibili a dei processi attivi di trasporto. Poiché il processo di diffusione tenderebbe ad equilibrare le concentrazioni ai lati della membrana è plausibile che esista un meccanismo di trasporto contro-gradiente che, in condizioni stazionarie, annulli l'effetto della diffusione. Questo meccanismo è chiamato trasporto attivo [2], e a differenza di quello passivo (diffusivo) impiega dell'energia, solitamente fornita dall'idrolisi dell'ATP. Tra le sostanze che vengono trasferite mediante trasporto attivo sono compresi il sodio, il potassio e altri ioni. Il trasporto attivo più studiato è la pompa sodio-potassio che usa l'ATP e il cui funzionamento è illustrato in Fig 3.1. La pompa tramite attività enzimatica, scinde l'ATP, fornendo l'energia per il trasporto di tre ioni sodio all'esterno della cellula e il contemporaneo afflusso di due ioni potassio verso l'interno. Questa pompa è responsabile del mantenimento delle differenze di concentrazione di questi ioni e contribuisce a instaurare un potenziale elettrico negativo all'interno delle cellule. Ha inoltre un ruolo importante nel controllo del volume cellulare. Il controllo del volume si basa sul fatto che all'interno della cellula sono presenti molte proteine e altri composti organici che non possono passare la membrana fosfolipidica; essi generano una forza osmotica che richiama acqua verso l'interno della cellula e che in assenza di controllo ne provocherebbe l'esplosione. Il controllo osmotico è esercitato proprio dalla Na^+K^+ -ATP-asi perché il rapporto tre a due di scambio fra gli ioni sodio e potassio equivale a una perdita netta di ioni da parte della cellula, che limita il richiamo osmotico di acqua verso l'interno.

Quando per vari motivi una cellula inizia a gonfiarsi, la pompa aumenta la sua attività trasferendo all'esterno un numero ancora più elevato di ioni, svolgendo pertanto una continua funzione di controllo nel mantenimento del normale volume cellulare.

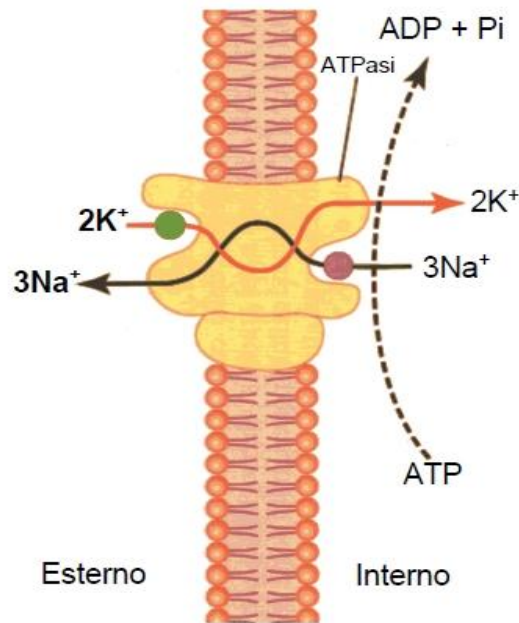


Fig. 3.1: Na-K ATP-asi

Sebbene l'espressione finale sia complessa, la dipendenza dalle concentrazioni può essere così riassunta [8]:

$$J_p(t) = k_{p1}c_{Na,i}^3(t)c_{K,e}^2(t) - k_{p2}c_{Na,e}^3(t)c_{K,i}^2(t)$$

Dove i termini k_{p1} e k_{p2} sono funzioni complesse delle costanti di tasso e delle concentrazioni dei ligandi. Ad ogni modo, per semplicità, nel modello tali parametri sono considerati costanti, assegnati sulla base di considerazioni fisiologiche.

3.3 Cinetica dell'urea intracellulare ed extracellulare

L'urea viene sintetizzata nel ciclo dell'urea a partire dall'ammoniaca o per ossidazione degli amminoacidi e viene facilmente eliminata attraverso l'apparato renale. Poiché il destino dell'urea è appunto l'eliminazione renale, appare chiaro il motivo per cui la sua concentrazione nel sangue è una misura dell'efficienza della funzionalità di quest'organo. L'urea è una sostanza molto diffusibile, quindi la sua concentrazione è pressoché la stessa in tutti i liquidi corporei ed è influenzata leggermente dall'apporto proteico della dieta.

Valori elevati della concentrazione di urea nel sangue si hanno in caso di nefropatie ma anche in stati di grave disidratazione e di elevato catabolismo proteico.

$$\frac{dM_{U,i}(t)}{dt} = -k_U (c_{U,e}(t) - c_{U,i}(t)) + G_U$$

$$\frac{dM_{U,e}(t)}{dt} = k_U (c_{U,e}(t) - c_{U,i}(t)) - J_U(t)$$

L'espressione per l'urea scambiata al filtro, $J_U(t)$, è:

$$J_U(t) = Q_f(t)c_{U,e}(t) + D (c_{U,e}(t) - c_{U,d}(t))$$

k_U = coefficiente di trasferimento di massa (in L/min)

$c_{U,e}$ = concentrazione di urea extracellulare (in mEq/L)

$c_{U,i}$ = concentrazione di urea intracellulare (in mEq/L)

G_U = tasso di produzione di urea costante (mEq/giorno)

$c_{U,d}$ = concentrazione di urea nel bagno di dialisi (in mEq/L)

D = Clearance dell'urea (in L/min)

Q_f = tasso di ultrafiltrazione (in L/min)

3.4 Cinetica del cloro intracellulare ed extracellulare

Il cloro è il principale anione intra ed extracellulare. Il 70% del cloro si trova nel liquido extracellulare, con concentrazioni che vanno dai 100 ai 110 mEq/L, il rimanente nel tessuto connettivo e nel liquido intracellulare con concentrazioni tra i 3 e i 6 mEq/L. Lo ione cloruro svolge un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa, nella trasmissione dell'impulso nervoso, nell'equilibrio acido-base e del bilancio elettrolitico.

$$\frac{dM_{Cl,i}(t)}{dt} = k_{Cl} (c_{Cl,e}(t) - c_{Cl,i}(t)) + G_{Cl}$$

$$\frac{dM_{Cl,e}(t)}{dt} = -k_{Cl} (c_{Cl,e}(t) - c_{Cl,i}(t)) - J_{Cl}(t)$$

L'espressione per il cloro scambiato al filtro, $J_{Cl}(t)$, è:

$$J_{Cl}(t) = Q_f(t)c_{Cl,e}(t) + D (c_{Cl,e}(t) - c_{Cl,d}(t))$$

3.5 La regolazione dei volumi

Per garantire la propria funzionalità ed integrità una cellula modifica autonomamente il proprio volume affinché questo si mantenga entro valori normali. Ad esempio, sintetizzando soluti organici come amminoacidi o glucidi alcolici, l'osmolarità intracellulare aumenta e diventa pari a quella dell'ambiente esterno. Avendo modificato l'osmolarità fino ad azzerarne il gradiente tra ambiente intra e extracellulare, il volume risulta immune da variazioni.

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

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

A cavallo della membrana cellulare si può generare un'elevata pressione osmotica in risposta a variazioni relativamente piccole nella concentrazione dei soluti nel liquido extracellulare. Per ogni milliosmole di gradiente di concentrazione di un soluto non permeante tra i due lati della membrana cellulare viene esercitata una pressione osmotica di circa 19.3 mmHg. Se la membrana è messa in contatto con acqua pura e l'osmolarità del liquido intracellulare è pari a 282 mOsm/L, la pressione osmotica potenziale che si può sviluppare a cavallo della membrana cellulare è superiore ai 5400 mmHg. Questo dimostra la grande forza che trascina l'acqua attraverso la membrana quando i liquidi intracellulare ed extracellulare non sono in equilibrio osmotico. Il risultato di queste forze è che cambiamenti relativamente piccoli nelle concentrazioni dei soluti che non permeano attraverso la membrana possono causare grandi variazioni nel volume della cellula [12].

I cambiamenti nel volume intracellulare dipendono quindi dalla differenza di attività osmotica nella membrana cellulare:

$$\frac{dV_i}{dt} = k_f \cdot (O_i(t) - O_{is}(t))$$

Dove k_f indica il trasferimento d'acqua attraverso la membrana mentre O_i e O_{is} rappresentano le attività osmotiche nei fluidi intra ed interstiziale rispettivamente, calcolati come somma di tutte le

concentrazioni dei soluti, quindi:

$$O_i(t) = 0.93 \cdot \left(c_{k,i}(t) + c_{Na,i}(t) + c_{Cl,i}(t) + c_{U,i}(t) + \frac{M_{eq,i}}{V_i(t)} \right)$$

$$O_{is}(t) = 0.93 \cdot \left(c_{k,is}(t) + c_{Na,is}(t) + c_{Cl,is}(t) + c_{U,is}(t) + \frac{M_{eq,e}}{V_e(t)} \right)$$

Il coefficiente di riflessione della membrana cellulare nei confronti dei soluti (si ricorda che l'effetto osmotico è dovuto ai soluti che non passano la membrana) è considerato pari a uno. Il coefficiente 0.93 tiene conto delle attrazioni intermolecolari, che riducono l'attività osmotica. In queste due espressioni compaiono i termini $M_{eq,i}$ e $M_{eq,e}$ che rappresentano le masse degli altri soluti negli spazi intra ed extracellulari, quantità che per semplicità sono considerate costanti, calcolate a partire dalle concentrazioni all'equilibrio di ogni soluto:

$$M_{eq,i} = \left(280 - 0.93 \cdot (c_{k,i,eq} + c_{Na,i,eq} + c_{Cl,i,eq} + c_{U,i,eq}) \right) \cdot \frac{V_{i,eq}}{0.93}$$

$$M_{eq,e} = \left(280 - 0.93 \cdot (c_{k,e,eq} + c_{Na,e,eq} + c_{Cl,e,eq} + c_{U,e,eq}) \right) \cdot \frac{V_{e,eq}}{0.93}$$

Dove 280 (mOsm/L) rappresenta l'osmolarità all'equilibrio sia del compartimento intra che extracellulare e $V_{i,eq}$ e $V_{e,eq}$ rispettivamente i valori dei volumi intra ed extracellulare all'equilibrio. Considerando che in un adulto di taglia media (paziente di 70 kg) l'acqua rappresenta approssimativamente circa il 58% del peso corporeo, suddivisa per i 5/8 circa nel compartimento intracellulare e per i restanti 3/8 in quello extracellulare, si può scrivere:

$$V_{i,eq} = \frac{5}{8} \cdot 0.58 \cdot \text{body weight}$$

$$V_{e,eq} = \frac{3}{8} \cdot 0.58 \cdot \text{body weight}$$

La variazione nel tempo del volume interstiziale dipende sia dalla portata di liquido che dall'interstizio passa nel compartimento intracellulare, sia dalla portata di liquido che filtra, attraverso le pareti capillari, dal compartimento plasmatico. Quantitativamente:

$$\frac{dV_{is}}{dt} = I_i - k_f \cdot (O_i(t) - O_{is}(t)) + F_a(t) - R_v(t)$$

Dove F_a e R_v sono i ratei al quale il fluido è prodotto nei capillari delle arterie e riassorbito nei capillari venosi mentre I_i indica la quantità di acqua che il paziente assume. Inoltre, la variazione nel tempo del volume plasmatico è descritta dall'equazione:

$$\frac{dV_{pl}}{dt} = -F_a(t) + R_v(t) - Q_f(t)$$

In cui Q_f è la portata di ultrafiltrazione, cioè la portata che permette la perdita di peso del paziente durante la seduta dialitica. Bisogna fare attenzione a non confondere la portata di ultrafiltrazione con quella di filtrazione del filtro dializzatore. Quest'ultima infatti è data dalla somma di ultrafiltrazione e portata di diluizione. Nella precedente equazione la portata di diluizione non compare perché tutto il liquido di diluizione immesso nel circuito ematico viene filtrato dal dializzatore. Lo scambio di soluto ai capillari è stato assunto dipendente dai gradienti di pressione idraulica e oncologica:

$$F_a(t) = L_a \cdot (p_{ac} - p_{is}(t) - \pi_{pl}(t) + \pi_{is}(t))$$

$$R_v(t) = L_v \cdot (p_{is} - p_{vc}(t) - \pi_{is}(t) + \pi_{pl}(t))$$

Dove p_{ac} e p_{vc} sono le pressioni sanguigne nei capillari venosi e delle arterie, p_{is} è la pressione del fluido interstiziale mentre π_{pl} e π_{is} sono le pressioni oncologiche (pressione osmotica delle proteine) nel plasma e nel fluido interstiziale. L_a e L_v sono i coefficienti di permeabilità ai capillari venosi e arteriosi. Le espressioni per le pressioni oncologiche nel plasma e nel fluido interstiziale sono calcolate, come funzioni delle concentrazioni delle proteine, a partire dalle equazioni di Landis-Pappenheimer assumendo che la massa delle proteine rimanga costante nel plasma nel fluido interstiziale. La pressione idraulica del fluido interstiziale è calcolata, come funzione del plasma interstiziale, assumendo un'elastanza costante per lo spazio interstiziale [13].

Il volume extracellulare è calcolato come somma dei volumi del liquido interstiziale e del plasma e quindi, dal momento che il presente modello è a 2 compartimenti, questa somma viene considerata come un'unica variabile di stato e questo sta ad indicare che lo scambio di soluti nei capillari si verifica con una costante di tempo trascurabile se comparata con le altre presenti nel modello. Bisogna poi ricordare che la concentrazione del fluido interstiziale e del plasma sono leggermente differenti come conseguenza del rapporto Gibbs-Donnan. Da quanto detto:

$$V_e(t) = V_{pl}(t) + V_{is}(t)$$

Si può ora scrivere dunque l'espressione che descrive i cambiamenti nel volume extracellulare, espressione che consta di tre termini:

$$\frac{dV_e}{dt} = I_i - Q_f(t) - k_f \cdot (O_i(t) - O_e(t))$$

Il primo termine I_i indica, come detto, la quantità di acqua che il paziente assume, il secondo Q_f sta a rappresentare la portata di ultrafiltrazione e l'ultimo è lo stesso già presente nell'ambiente intracellulare considerando l'attività osmotica nel compartimento extracellulare O_e in luogo di quella nel liquido interstiziale O_{is} per quanto detto in precedenza.

4. Modello elettrico della cellula

Dal momento che lo scopo del presente lavoro è quello di descrivere un modello matematico della cinetica dei soluti includendo oltre alle concentrazioni e ai volumi, precedentemente introdotti, anche le variazioni del potenziale di membrana, risulta necessario ricordare in che modo la membrana cellulare possa essere schematizzata. L'origine stessa del potenziale di membrana deriva dall'azione combinata di forze puramente diffusive, generate dal gradiente di concentrazione delle specie chimiche, e di forze attrattive di natura elettrica.

4.1 Potenziale di Nernst e correnti ioniche

Ogni singola cellula è in grado di interagire con l'ambiente esterno (cellule vicine e liquido extracellulare) tramite una vasta famiglia di strutture proteiche che ne attraversano la membrana fosfolipidica. Di particolare interesse sono i cosiddetti canali ionici, ovvero strutture in grado di consentire lo spostamento di ioni (principalmente Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^-) attraverso la membrana cellulare. I canali ionici sono sensibili a diversi fattori fisici e chimici che ne regolano lo stato di apertura (e di conseguenza il flusso di ioni), come ad esempio un determinato valore di potenziale elettrico transmembrana o il raggiungimento su uno dei due lati del canale di determinate concentrazioni ioniche.

Il conseguente flusso di particelle cariche genera a sua volta una corrente elettro-ionica in grado (potenzialmente) di alterare le condizioni che hanno portato all'apertura del canale. Ogni famiglia di canali è inoltre altamente selettiva ad un solo ione (a parte alcuni casi particolari), il che determina l'attribuzione del nome di canali del calcio, canali del potassio, e via dicendo. Tale selettività è naturalmente collegata alla loro funzione fisiologica. La descrizione matematica dei canali ionici è stata completata per la prima volta da Hodgkin e Huxley.

Si rende a questo punto necessario introdurre il concetto di potenziale di equilibrio (o potenziale di Nernst): lo stato di apertura di un canale può infatti regolare il flusso di ioni, ma non ne rappresenta la forza motrice di base. Secondo l'equazione di Nernst la differenza di concentrazione di ogni specie ionica fra ambiente interno ed esterno genera un potenziale elettrico (e di conseguenza un campo) che porta al movimento degli ioni (in quanto particelle cariche). Ad esempio, nel caso di un generico ione X:

$$E_x = \left(\frac{RT}{ZF}\right) \cdot \ln\left(\frac{[X]_o}{[X]_i}\right)$$

$R = 8.314472 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ costante universale dei gas

T = Temperatura in gradi Kelvin

Z = Valenza dell'elemento

F = 96485.3399 C / mol costante di Faraday

[X]_i = concentrazione intracellulare dello ione X

[X]_o = concentrazione extracellulare dello ione X

L'apertura di un canale ionico lascia fluire liberamente gli ioni a cui il canale è permeabile (in base alla sua selettività): se questo processo fosse in grado di evolversi indisturbato senza l'intervento di altri meccanismi cellulari il risultato sarebbe quello di azzerare la forza elettromotrice che causa il flusso. Il potenziale di equilibrio viene anche definito potenziale di inversione, in quanto un potenziale di membrana ad esso superiore porta ad una corrente ionica uscente, mentre per un potenziale di membrana ad esso inferiore porta ad una corrente entrante. Per convenzione la corrente uscente è considerata positiva e quella entrante negativa. All'equilibrio sono note le concentrazioni e quindi i potenziali di Nernst dei principali ioni, come ad esempio potassio sodio e cloro:

$$[K^+]_i = 140 \text{ mEq/L}$$

$$[Na^+]_i = 14 \text{ mEq/L}$$

$$[Cl^-]_i = 5 \text{ mEq/L}$$

$$[K^+]_o = 4 \text{ mEq/L}$$

$$[Na^+]_o = 142 \text{ mEq/L}$$

$$[Cl^-]_o = 100 \text{ mEq/L}$$

$$E_K = -95 \text{ mV}$$

$$E_{Na} = +62 \text{ mV}$$

$$E_{Cl} = -80 \text{ mV}$$

Va sottolineato che la presenza sulla membrana cellulare di diversi tipi di canali con diversa permeabilità e selettività obbliga ad utilizzare un'equazione più precisa per il calcolo del potenziale di equilibrio totale. L'equazione di Goldman – Hodgkin – Katz pesa il contributo dei canali in base alla loro permeabilità e prende in considerazione Na⁺, K⁺ e Cl⁻:

$$E_{K, Na, Cl} = \left(\frac{RT}{F}\right) \cdot \ln \frac{(P_{Na^+}[Na^+]_{out} + P_{K^+}[K^+]_{out} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{in})}{(P_{Na^+}[Na^+]_{in} + P_{K^+}[K^+]_{in} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{out})}$$

P = Permeabilità dello ione

[C]_{in} = Concentrazione intracellulare

[C]_{out} = Concentrazione extracellulare

Le concentrazioni intracellulari alterate dai flussi ionici vengono ripristinate secondo modalità e tempi specifici dettati da appositi meccanismi cellulari, come la pompa Na⁺-K⁺ e lo scambiatore Na⁺ - Ca²⁺.

4.2 Modellistica della cellula

In seguito alla scoperta delle proprietà elettriche delle cellule, è stato necessario sviluppare strumentazione e protocolli adatti per lo studio delle correnti che attraversano le membrane biologiche tramite i canali ionici. Attualmente, le tecniche più diffuse sono quelle denominate *Voltage Clamp* e *Current Clamp*, con la recente introduzione della tecnica di *AP Clamp* e di quella di *Dynamic Clamp*. Il principio alla base di tutte le tecniche elencate è quello di sottoporre la cellula in esame ad una specifica evoluzione temporale del potenziale di membrana o della corrente iniettata nella cellula.

I dati così ottenuti, oltre ad essere interpretati in modo diretto, possono essere utilizzati per la costruzione o modifica di un modello matematico del sistema di interesse (il canale ionico oggetto di studio oppure l'intera cellula). La branca dell'elettrofisiologia ben si presta a questo scopo in quanto i fenomeni di tipo elettrico sono già stati trattati con formalismo matematico in altre discipline (fisica, ingegneria): si pensi ad esempio agli schemi circuitali tipici dell'elettrotecnica. I primi a svolgere una quantità sensibile di lavoro modellistico in elettrofisiologia (dando origine ad una delle formulazioni più usate anche in ambito moderno) furono Hodgkin e Huxley negli anni '50: essi intuirono la presenza di correnti ioniche di Na^+ e K^+ (che sarebbe stata confermata sperimentalmente solo più avanti) e ipotizzarono l'esistenza dei canali ionici. Essendo la membrana cellulare di natura fosfolipidica (quindi elettricamente isolante) e circondata sui due lati da particelle cariche, la si può rappresentare come una capacità elettrica: infatti poiché questo doppio strato lipidico è quasi completamente isolante rispetto al passaggio di cariche elettriche o ioni, e poiché ci si trova in presenza di un dielettrico (appunto lo strato lipidico) che separa due fluidi fortemente conduttori (il liquido intra ed extra cellulare) si viene a creare un forte effetto capacitivo. Se la membrana fosse soltanto rappresentata da questo fenomeno, la sua elettrofisiologia sarebbe descrivibile attraverso una elevata capacità, con delle perdite minime.

Da quanto detto sopra si può scrivere che:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = I_{tot}$$

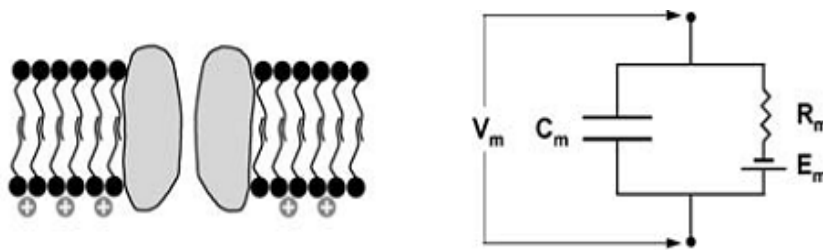
C rappresenta la capacità elettrica della cellula (solitamente espressa in sottomultipli del Farad, ad esempio pF, e correlata al volume totale della cellula), V rappresenta il potenziale ai capi della membrana e I_{tot} la somma algebrica delle correnti entranti e uscenti che scorrono attraverso la membrana. In Fig. 4.1 è possibile osservare una rappresentazione corrispondente alla formula riportata. Hodgkin e Huxley diedero una formalizzazione riconducibile all'elettrotecnica (in particolare alla legge di Ohm) anche per le singole correnti di membrana.

Per ogni corrente associata allo ione x si ha:

$$I_x = g \cdot (V - E_x)$$

Il termine $(V - E_x)$ è denominato *Driving Force* e rappresenta la forza elettromotrice data dalla differenza fra potenziale di membrana V e potenziale d'equilibrio dello ione E_x .

Se la corrente è data dal flusso di più ioni, E_x è calcolato con la formula di Goldman (riportata in precedenza); g (espresso in Siemens o suoi sottomultipli) è detto conduttanza ed è indice della permeabilità della membrana al passaggio degli ioni.



Lipids (capacitor):	$Q = C \times V$	&	$I = dQ/dt$	$\rightarrow I_c = C_m \times dV_m/dt$
Channels (resistance):	$V = I \times R$	&	$g = 1 / R$	$\rightarrow I_m = g_m \times (V_m - E_m)$

Fig. 4.1: Equivalente elettrico del doppio strato fosfolipidico

In Fig. 4.2 è rappresentato l'analogo elettrico della membrana.

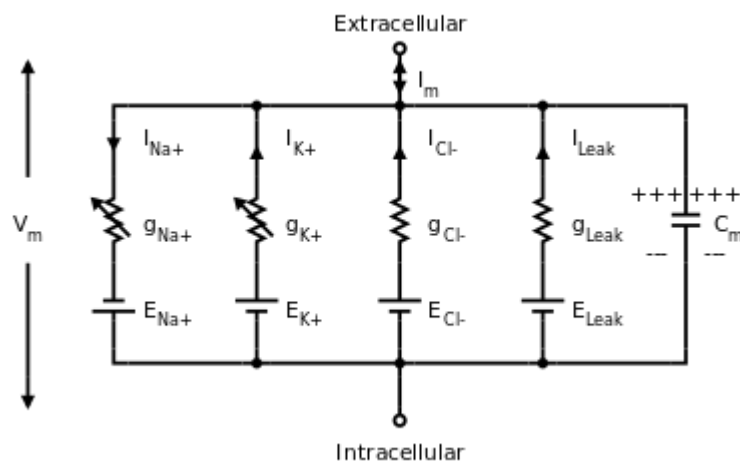


Fig. 4.2: Schema equivalente della membrana cellulare

All'analogo elettrico di figura corrisponde quindi la seguente equazione di bilancio della corrente:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} + g_{Na} \cdot (V - E_{Na}) + g_k \cdot (V - E_k) + g_{Cl} \cdot (V - E_{Cl}) = 0$$

4.3 Pump-Leak model [14]

La sopracitata espressione non tiene però in considerazione l'attività della pompa sodio-potassio, la quale serve principalmente a livello fisiologico per controllare il volume cellulare. Questa pompa, come già descritto nel capitolo precedente, permette di trasportare contro gradiente di concentrazione tre ioni di Na^+ verso l'ambiente extracellulare e due ioni di K^+ verso l'ambiente intracellulare sfruttando l'energia derivante dall'idrolisi dell'ATP.

Questo processo contribuisce ad evitare che vengano dissipati i gradienti ionici che stanno alla base della differenza di potenziale esistente tra ambiente intracellulare ed ambiente extracellulare. Tenendo conto di tutto ciò appare doveroso il bisogno di includere l'attività della suddetta pompa all'interno delle espressioni delle correnti dei due ioni coinvolti. Così facendo le equazioni delle correnti del sodio e del potassio diventano:

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] + 3pq$$

$$I_K = g_K \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] - 2pq$$

Dove p indica il rateo al quale lavora la pompa, q rappresenta la carica di un singolo ione ed F la costante di Faraday.

Tenendo ora in considerazioni le sopracitate espressioni delle correnti si può pensare di riscrivere l'equazione del bilancio delle cariche includendo quindi l'attività della pompa sodio-potassio:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} + g_{Na} \cdot (V - E_{Na}) + g_k \cdot (V - E_k) + g_{cl} \cdot (V - E_{cl}) + pq = 0$$

Queste equazioni di corrente voltage-dependent possono essere espresse alternativamente o attraverso la corrente ionica uscente di un generico ione X , calcolata attraverso la variazione della carica intracellulare dello stesso ione, ricavabile dalla sua concentrazione intracellulare e dalla valenza, oppure con un'espressione che tenga conto del flusso del soluto per unità di superficie [15]:

$$I_X = - \frac{d(zFw[X^{z+}])}{dt} = -S \cdot \varphi_X$$

Dove w denota il volume cellulare e z la valenza dello ione in questione mentre φ rappresenta il flusso.

Le equazioni per il sodio ed il potassio

Da quanto emerso in precedenza si possono scrivere le due equazioni che descrivono il flusso di sodio e potassio nell'ambiente intracellulare:

$$S \cdot \varphi_{Na} = \frac{d(Fw[Na^+]_i)}{dt} = -g_{Na} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] \cdot S - 3pq \cdot S$$

$$S \cdot \varphi_K = \frac{d(Fw[K^+]_i)}{dt} = -g_K \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] \cdot S + 2pq \cdot S$$

A questo punto è utile ricordare che il prodotto tra il volume e la concentrazione equivale alla massa, pertanto si può ulteriormente modificare il primo membro delle precedenti equazioni e descrivere i cambiamenti della massa dei soluti nel compartimento intracellulare. A tal fine è sufficiente dividere ambo i membri per la costante F. Ad ognuna delle sopracitate equazioni è doveroso aggiungere un termine additivo costante che tenga conto della produzione giornaliera del corrispondente soluto. Considerando il segno al primo membro e aggiungendo i suddetti ratei di produzione ad ognuna delle precedenti espressioni il tutto diventa:

$$\frac{dM_{Na,i}(t)}{dt} = -\frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] \cdot S - \frac{3pq}{F} \cdot S + G_{Na}$$

$$\frac{dM_{K,i}(t)}{dt} = -\frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] \cdot S + \frac{2pq}{F} \cdot S + G_K$$

L'espressione $\frac{pq}{F} \cdot S$ corrisponde esattamente al "cycle-flux" trovato nel modello di Ursino et al [8] ed identificato dal termine J_p . La corrispondenza è dimostrata anche dal punto di vista dimensionale, dal momento che il prodotto tra il rateo della pompa e la carica del singolo ione (pq) risulta essere espresso in mA/cm², il quale moltiplicato per la quantità $\frac{S}{F}$ diventa mmol/min, ossia la stessa unità di misura del cycle flux del modello precedente.

Da quanto riportato sopra si evince che è possibile unire il modello di Ursino et al con il pump leak, dal momento che entrambi descrivono la dinamica delle masse dei soluti, per ottenere un nuovo modello che tenga conto non solo delle differenze di concentrazione ma anche delle variazioni del potenziale di membrana. Così facendo si ottiene, per il sodio e il potassio intracellulare:

$$\frac{dM_{Na,i}(t)}{dt} = k_{Na} (c_{Na,e}(t) - c_{Na,i}(t)) - 3J_p(t) + G_{Na} = -\left(\frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] \cdot S + 3J_p(t) - G_{Na} \right)$$

$$\frac{dM_{K,i}(t)}{dt} = k_k (c_{k,e}(t) - c_{k,i}(t)) + 2J_p(t) + G_k = -\left(\frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}\right)\right]\right) \cdot S - 2J_p(t) - G_k$$

Osservando le espressioni del potassio e del sodio extracellulare descritte precedentemente può risultare utile esplicitare il primo termine dell'equazione di Ursino et al. e sostituirlo nell'equazione dell'ambiente extracellulare:

$$k_{Na} (c_{Na,e}(t) - c_{Na,i}(t)) = -\left(\frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right)\right]\right) \cdot S + 3J_p(t) - G_{Na} + 3J_p(t) - G_{Na}$$

$$\frac{dM_{Na,e}(t)}{dt} = \frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right)\right] \cdot S + 3J_p(t) - J_{Na}(t)$$

$$k_k (c_{k,e}(t) - c_{k,i}(t)) = -\left(\frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}\right)\right]\right) \cdot S - 2J_p(t) - G_k - 2J_p(t) - G_k$$

$$\frac{dM_{K,e}(t)}{dt} = \frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}\right)\right] \cdot S - 2J_p(t) - J_k(t)$$

Sono state così ottenute le equazioni che descrivono la cinetica del potassio e del sodio sia nell'ambiente intracellulare che extracellulare, alle quali si possono aggiungere sia quelle dell'urea, già descritta da Ursino et al [13], che quelle del cloro, per il quale sono state utilizzate le equazioni standard di un soluto:

$$\frac{dM_{Cl,i}(t)}{dt} = \frac{g_{Cl}}{F} \cdot \left[V + \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i}\right)\right] \cdot S + G_{Cl}$$

$$\frac{dM_{Cl,e}(t)}{dt} = -\frac{g_{Cl}}{F} \cdot \left[V + \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i}\right)\right] \cdot S - J_{Cl}(t)$$

L'espressione per il cloro scambiato al filtro, $J_{Cl}(t)$, è:

$$J_{Cl}(t) = Q_f(t)c_{Cl,e}(t) + D (c_{Cl,e}(t) - c_{Cl,d}(t))$$

Alla luce di tutti i ragionamenti fatti si può riscrivere l'equazione del potenziale di membrana esplicitando tutti i potenziali di Nernst dei tre soluti presi in considerazione e ricordando l'espressione della pompa sodio-potassio, frutto dell'unione dei due modelli:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = -g_{Na} \cdot \left(V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}\right)\right) - g_k \cdot \left(V - \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}\right)\right) - g_{Cl} \cdot \left(V + \frac{RT}{F} \cdot \ln\left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i}\right)\right) - \frac{J_p(t)}{S} \cdot F$$

5. Inizializzazione del sistema

5.1 Procedura di inizializzazione

Le equazioni differenziali che descrivono la dinamica dei soluti durante l'emodialisi, illustrate singolarmente nei precedenti paragrafi, sono raggruppate nel seguente sistema:

$$\frac{dM_{Na,i}(t)}{dt} = -\frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] \cdot S - 3J_p(t) + G_{Na}$$

$$\frac{dM_{Na,e}(t)}{dt} = \frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] \cdot S + 3J_p(t) - J_{Na}(t)$$

$$\frac{dM_{K,i}(t)}{dt} = -\frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] \cdot S + 2J_p(t) + G_K$$

$$\frac{dM_{K,e}(t)}{dt} = \frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] \cdot S - 2J_p(t) - J_K(t)$$

$$\frac{dM_{Cl,i}(t)}{dt} = \frac{g_{Cl}}{F} \cdot \left[V + \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right] \cdot S + G_{Cl}$$

$$\frac{dM_{Cl,e}(t)}{dt} = -\frac{g_{Cl}}{F} \cdot \left[V + \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right] \cdot S - J_{Cl}(t)$$

$$\frac{dM_{U,i}(t)}{dt} = -k_U (c_{U,e}(t) - c_{U,i}(t)) + G_U$$

$$\frac{dM_{U,e}(t)}{dt} = k_U (c_{U,e}(t) - c_{U,i}(t)) - J_U(t)$$

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = -g_{Na} \cdot \left(V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right) - g_K \cdot \left(V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right) - g_{Cl} \cdot \left(V + \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right) - \frac{J_p(t)}{S} \cdot F$$

$$\frac{dV_i}{dt} = k_f \cdot (O_i(t) - O_e(t))$$

$$\frac{dV_e}{dt} = I_i - Q_f(t) - k_f \cdot (O_i(t) - O_e(t))$$

Questo è un sistema di 11 equazioni differenziali del primo ordine in cui naturalmente tutte le concentrazioni dei vari soluti variano nel tempo; affinché sia risolvibile è necessario fornire i valori iniziali delle variabili.

Per quanto riguarda i volumi si può affermare che in un uomo adulto che pesa 70 kg l'acqua totale presente nell'organismo ammonta a circa il 58% del peso corporeo, ed è distribuita nei due compartimenti principali come indicato nel capitolo precedente.

A partire da queste informazioni, se si indica con “*body weight*” il peso corporeo del paziente, si può riscrivere ancora:

$$V_{tot,eq} = 0.58 \cdot body\ weight$$

$$V_{i,eq} = \frac{5}{8} \cdot V_{tot,eq}$$

$$V_{e,eq} = \frac{3}{8} \cdot V_{tot,eq}$$

Procedendo con l’inizializzazione delle variabili è possibile ricavare il seguente algoritmo riguardante le masse molari dei soluti x (potassio, sodio, cloro e urea) negli ambienti intra ed extracellulare:

$$M_{x,i,eq} = C_{x,i,eq} \cdot V_{i,eq}$$

$$M_{x,e,eq} = C_{x,e,eq} \cdot V_{e,eq}$$

Dove con $C_{x,i,eq}$ e $C_{x,e,eq}$ si è indicata la concentrazione di equilibrio del soluto x nel compartimento intracellulare ed extracellulare rispettivamente.

Per quanto riguarda il valore iniziale del potenziale di membrana e del cycle flux si è risolto il sistema delle equazioni descritte nel capitolo precedente e si è giunti al seguente risultato:

$$\frac{dM_{Na,i}(t)}{dt} = -\frac{g_{Na}}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} \right) \right] \cdot S - 3J_p(t) + G_{Na} = 0$$

$$\frac{dM_{K,i}(t)}{dt} = -\frac{g_K}{F} \cdot \left[V - \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) \right] \cdot S + 2J_p(t) + G_K = 0$$

$$\frac{dM_{Cl,i}(t)}{dt} = \frac{g_{Cl}}{F} \cdot \left[V + \frac{RT}{F} \cdot \ln \left(\frac{[Cl^-]_e}{[Cl^-]_i} \right) \right] \cdot S + G_{Cl} = 0$$

Assumendo che in un soggetto sano i tassi di produzione dei soluti siano bilanciati dalla funzione renale si possono porre pari a zero G_K , G_{Na} e G_{Cl} . È chiaro che in un paziente affetto da insufficienza renale (come quello simulato nel modello) queste equazioni non sono in equilibrio durante la fase intradialitica, quindi i vari tassi di produzione G risultano diversi da zero e le concentrazioni non possono che aumentare durante la fase interdialitica. Dalla terza equazione del sistema si ricava facilmente il valore all’equilibrio del potenziale di membrana, non essendo il cloro interessato dall’attività della pompa sodio-potassio ed essendo note le concentrazioni all’equilibrio di questo soluto (così come di tutti gli altri) nei due compartimenti:

$$V = -79.98\ mV$$

Dopo aver convertito il valore della costante di Faraday da C/mol a mA·min/mmol e sostituendo il valore precedentemente trovato del potenziale di membrana all'interno delle altre equazioni si può ricavare il valore iniziale della pompa sodio-potassio:

$$J_{p,eq} = 212.186 \frac{mmol}{min}$$

Dal momento che i due coefficienti K_{p1} e K_{p2} della pompa dipendono da questo termine, si ricava:

$$k_{p1} = \left(\frac{r \cdot J_{p,eq}}{C_{Na,i,eq}^3 \cdot C_{K,e,eq}^2} \right)$$

$$k_{p2} = \left(\frac{(r - 1) \cdot J_{p,eq}}{C_{Na,e,eq}^3 \cdot C_{K,i,eq}^2} \right)$$

Il parametro r può variare, per semplicità si pone inizialmente pari a due, considerando quindi che in condizioni normali il termine k_{p1} sia il doppio di k_{p2} , scelta comunque arbitraria.

Ora è possibile ricavare il valore iniziale del “cycle flux”:

$$J_{p,0} = k_{p1} C_{Na,i,eq}^3 C_{K,e,eq}^2 - k_{p2} C_{Na,e,eq}^3 C_{K,i,eq}^2$$

Il modello matematico è stato implementato in Matlab ed il sistema di equazioni differenziali ordinarie è stato risolto con il metodo di Eulero esplicito. Considerando infatti il problema di Cauchy:

$$y'(t) = f(t, y(t))$$

$$y(t_0) = y_0$$

e dato l'intervallo $I = [t_0, T]$ si è scelto un passo dt pari a 0.01 che determina il numero dei sottointervalli in cui verrà suddiviso l'intervallo I . Si definisca u_n il valore approssimato della soluzione $y(t_n)$, ovvero $u_n \sim y_n = y(t_n)$, ottenuto con il metodo discreto costruito approssimando $y'(t)$ con il rapporto incrementale:

$$y'(t_n) = \frac{y_{n+1} - y_n}{dt}$$

Dove $y_{n+1} = y(t_{n+1})$ e $y_n = y(t_n)$. Sostituendo nel problema di Cauchy ricordando che la soluzione vera y_n è approssimata con u_n si ottiene la formula del metodo di Eulero esplicito:

$$u_{n+1} = u_n + dt \cdot f_n$$

Dove la notazione f_n indica $f(t_n, u_n)$. Essendo noti i valori delle varie variabili al primo passo, calcolati precedentemente, in Matlab l'indice dei passi varia da 1 a $L-1$, dove con L si indica la lunghezza dell'intero periodo di osservazione di 20 giorni, convertito in minuti di simulazione.

5.2 Assegnazione dei parametri del modello

I pazienti sottoposti a dialisi presentano caratteristiche cliniche molto diverse fra loro. Il sesso, l'età e molti altri fattori difficilmente indagabili rendono la risposta alla terapia dialitica molto varia. Nel presente lavoro si farà uso di un paziente tipico, i cui valori sono tratti dalla letteratura, mentre per simulare pazienti reali questi andrebbero stimati di volta in volta.

Prima di soffermarsi su questi è doveroso sottolineare che, essendo la simulazione della durata di venti giorni, tutte le grandezze fisiche che appaiono nel modello non sono state espresse in termini di unità fondamentali del sistema internazionale, ma sono state convertite in unità di misura più consone al caso qui descritto. Per questo motivo, per quanto riguarda il tempo, si è scelto di esprimerlo in minuti, per quanto riguarda invece il potenziale elettrico, è stato espresso in mV, le superfici in cm^2 , le intensità di corrente in mA, i volumi in l.

Nelle equazioni che descrivono le dinamiche delle masse del potassio, del cloro e del sodio compaiono le tre conduttanze relative ai tre soluti e sulla base dei valori presenti in letteratura [16] per quanto riguarda la conduttanza di potassio, g_k , è stato scelto il valore di $3 \cdot 10^{-4} \text{ mA}/(\text{cm}^2 \cdot \text{mV})$, per quella di sodio, g_{Na} , il valore di $4.74 \cdot 10^{-5} \text{ mA}/(\text{cm}^2 \cdot \text{mV})$ e per quella di cloro, g_{Cl} , il valore di $5.7 \cdot 10^{-4} \text{ mA}/(\text{cm}^2 \cdot \text{mV})$.

Nelle stesse equazioni compare anche il tasso di produzione del corrispondente soluto, il quale viene normalmente espresso in mEq al giorno; per il discorso fatto in precedenza questa unità di misura è stata convertita in Meq al minuto, così per quanto concerne la produzione di potassio G_k è stato scelto il valore di 0.045 mEq/min, per quella di sodio G_{Na} il valore di 0.107 mEq/min, per quella di cloro G_{Cl} il valore di 0.14 mEq/min ed infine per quella di urea G_U , il valore di 0.3 mEq/min [13]. La superficie S che appare nelle equazioni delle cinetiche del cloro, del potassio e del sodio, sia nell'ambiente intracellulare che extracellulare, è stata ricavata ipotizzando la cellula una sfera perfetta. Essendo il volume $4/3 \cdot \pi \cdot r^3$ e la superficie $4 \cdot \pi \cdot r^2$, il rapporto volume-superficie per una sfera è pari al raggio diviso tre e dal momento che è noto il volume di fluido nel compartimento intracellulare (25.375 l) e che il raggio di una cellula è mediamente pari a circa $5 \cdot 10^{-4} \text{ cm}$ (statisticamente infatti questo rappresenta il raggio cellulare più presente in termini percentuali [17]) è stato ricavato il valore di superficie, ossia $1.52 \cdot 10^8 \text{ cm}^2$.

Il coefficiente di scambio dell'urea k_u è stato posto pari a 0.77 mEq/min, mentre il coefficiente di trasferimento d'acqua attraverso la membrana k_f pari a $0.1 \text{ l}^2/(\text{min} \cdot \text{mEq})$. Entrambi i valori sono in accordo con Ursino et al [13].

La quantità I_i presente nell'equazione del volume extracellulare fa riferimento alla quantità di acqua che il paziente beve nell'arco di due giorni: un valore tipico pari a 2 l.

Per quanto riguarda invece la *Dialisance*, presente nelle equazioni che descrivono la dinamica dei soluti nel compartimento extracellulare, si è scelto il valore di 0.241 L/min. La quantità Q_f che indica la portata d'acqua filtrata dal dializzatore è stata assunta pari a $8.33 \cdot 10^{-3}$ L/min.

La seguente tabella (Tab. 5.1) descrive i principali parametri e ne riporta i corrispondenti valori:

Tab. 5.1: Significato dei simboli e valori numerici dei parametri del modello

Simbolo	Significato	Valore	Unità di misura
g_k	Conduttanza del potassio	$3 \cdot 10^{-4}$	mA/(cm ² ·mV)
g_{Na}	Conduttanza del sodio	$4.74 \cdot 10^{-5}$	mA/(cm ² ·mV)
g_{Cl}	Conduttanza del cloro	$5.7 \cdot 10^{-4}$	mA/(cm ² ·mV)
G_k	Tasso di produzione del potassio	0.045	mEq/min
G_{Na}	Tasso di produzione del sodio	0.107	mEq/min
G_{Cl}	Tasso di produzione del cloro	0.14	mEq/min
G_U	Tasso di produzione dell'urea	0.30	mEq/min
Q_f	Tasso di ultrafiltrazione	0.00833	l/min
k_f	Coefficiente trasferimento dell'acqua	0.1	l ² /(min·mmol)
k_u	Coefficiente di scambio dell'urea	0.77	mEq/min
I_i	Quantità d'acqua assunta	2	l/min
S	Superficie	$1.52 \cdot 10^8$	cm ²

6. Risultati

6.1 Presentazione dei risultati

Dopo aver scritto tutte le equazioni del modello è possibile simulare una serie di sessioni di dialisi, ognuna della durata di quattro ore, e ripetute ogni due giorni partendo da un condizione normale (ossia uno stato di equilibrio corretto), mediante le quali è possibile analizzare il comportamento delle varie specie ioniche descritte precedentemente nonché dei volumi dei compartimenti e del potenziale di membrana. Le simulazioni riguardano una seduta standard di emodialisi dalla durata di quattro ore e il seguente periodo interdialitico di quarantaquattro ore. Oggetto dell'osservazione sono 10 sedute di dialisi, necessarie affinché il modello possa raggiungere una condizione stabile, caratterizzata dagli stessi valori di tutte le quantità all'inizio di ogni sessione.

I risultati indicano che il potassio intracellulare mostra importanti cambiamenti durante la fase intradialitica e nella successiva fase interdialitica (Fig. 6.1). Ad ogni modo a regime la concentrazione di potassio intracellulare si assesta intorno ai 155 mEq/L, rispetto al valore all'equilibrio di inizio simulazione che era pari a 140 mEq/L. Questo significa che un trattamento ripetuto, con una concentrazione di potassio nel liquido di dialisi pari a 2 mEq/L, porta ad una condizione di ipercaliemia intracellulare (dopo 20 giorni, con 10 trattamenti, il potassio intracellulare si alza da 140 a 155 mEq/L per poi stabilizzarsi a questo valore quasi costante). Anche nel vecchio modello si assisteva all'insorgere di una condizione di ipercaliemia al termine dei venti giorni di osservazione, la concentrazione di potassio infatti arrivava fino ai 150 mEq/L.

Il potassio extracellulare mostra invece piccoli cambiamenti sia durante la sessione che nel periodo interdialitico e come conseguenza il potenziale di Nernst del potassio scende quasi impercettibilmente di 0.1 mV durante ogni sessione di dialisi portandosi dopo 10 sessioni ad un valore di -95.5 mV, cioè poco distante dal suo iniziale valore di equilibrio (Fig. 6.2). Non si riscontrano quindi le grandi differenze percentuali (sia nel periodo intradialitico che quello interdialitico) visibili nel modello di Ursino [8], le quali presentavano anche un particolare overshoot tra una seduta e l'altra, con la conseguenza che il potenziale di Nernst del potassio non diminuisce drammaticamente durante la seduta, bensì, come si è visto, rimane quasi costante.

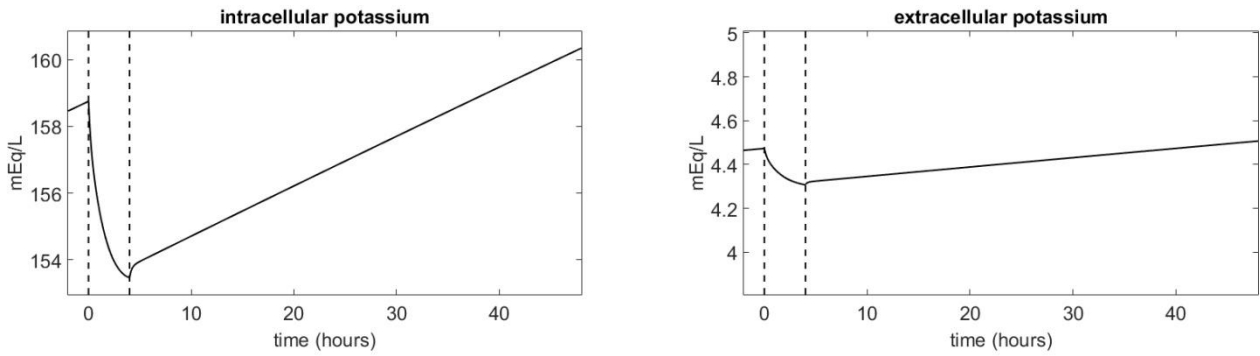


Fig. 6.1: Andamento del potassio intracellulare ed extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore)

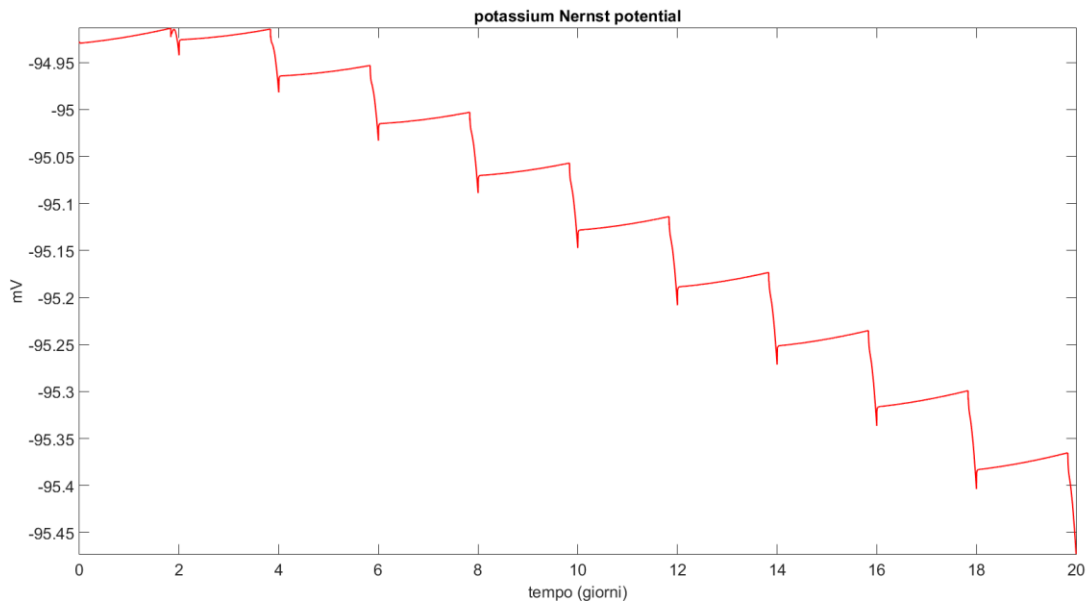


Fig. 6.2: Andamento del potenziale di Nernst del potassio nei venti giorni di osservazione

Gli andamenti della concentrazione del sodio e dell'urea extracellulare concordano con quanto viene normalmente osservato durante una sessione di emodialisi, ossia mostrano un calo monotonicamente durante la sessione ed una conseguente lenta risalita durante la fase interdialitica (Fig. 6.3 e 6.4). Il sodio nel compartimento extracellulare infatti scende da circa 142 mEq/L a 139 mEq/L durante ogni sessione di dialisi, a partire dalla seconda fino alla decima, così come l'urea, che passa dai 25 ai 10 mEq/L in ogni periodo intradialitico. L'andamento del sodio extracellulare inoltre differisce da quello mostrato dal modello proposto da Ursino et al, dove questo si stabilizzava nell'intorno dei 146 mEq/L, mentre invece nel presente modello si assesta circa, come detto, a 142 mEq/L.

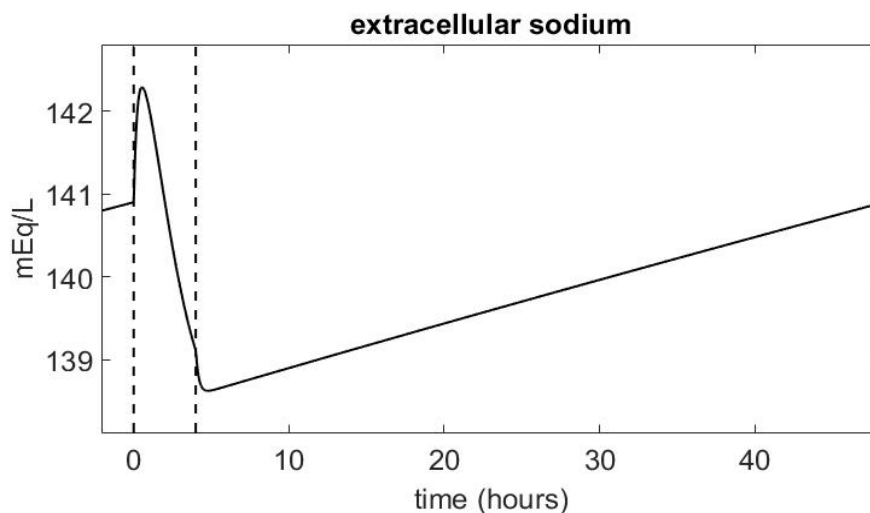


Fig. 6.3: Andamento del sodio extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore)

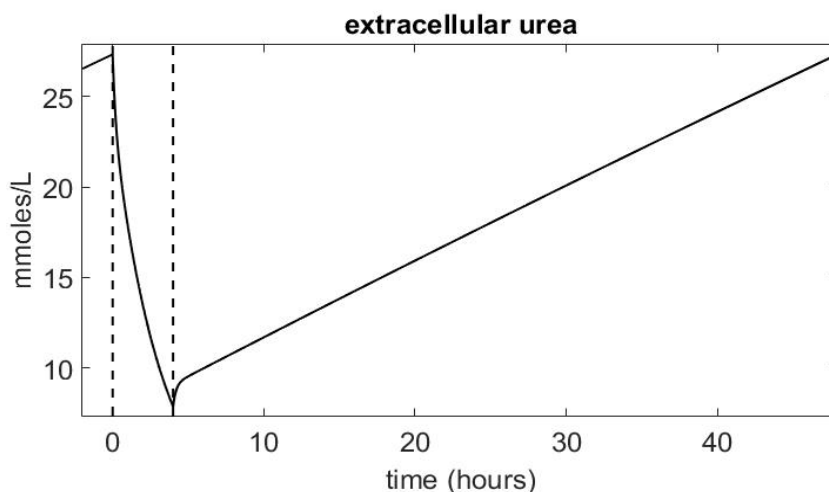


Fig. 6.4: Andamento dell'urea extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore)

L'andamento del sodio intracellulare mostra invece una modesta salita durante le quattro ore di trattamento ed una lenta discesa nel periodo che precede la successiva seduta (Fig. 6.5) mentre l'intera massa di sodio nei due spazi cellulari subisce ovviamente una drastica caduta durante ogni dialisi per poi risalire rapidamente nel periodo interdialitico (durante ogni sessione la massa totale di sodio rimossa è circa pari a 300 mEq). È interessante notare come, variando il parametro r della pompa e portandolo gradualmente da 2 a 1, il grafico del sodio intracellulare non mostri più una salita ed una discesa nel periodo intradialitico quanto piuttosto una fisiologica crescita non seguita più da un'attenuazione (Fig. 6.6). Il volume extracellulare diminuisce durante la sessione, quello intracellulare aumenta durante le prime due ore di ogni seduta, riflettendo lo spostamento di fluido

dovuto alle forze osmotiche. Entrambi aumentano nella fase interdialitica a causa dell'assunzione di liquidi (Fig. 6.7). Dal grafico del volume extracellulare si può osservare come quest'ultimo diminuisca molto in fretta portando l'intracellulare ad aumentare nelle prime ore del trattamento e come questa stessa ripida discesa sia maggiore di quella osservata nel periodo intradialitico dalla massa di sodio, ragione per il quale il rapporto massa/volume aumenta e possibile spiegazione del perché nel grafico del sodio extracellulare sia presente un picco a inizio dialisi.

È possibile eliminare questa caratteristica poco fisiologica semplicemente ipotizzando una produzione di sodio giornaliera maggiore di quella considerata come standard, ad esempio passando dai 154 ai 216 mEq al giorno, e ovviamente settando la concentrazione di sodio nel dialisato ad un valore inferiore, 138 mEq/L in modo da favorire la diffusione. Così facendo il sodio extracellulare non mostra più il picco ad inizio dialisi e la sua concentrazione inizia subito a diminuire nell'istante in cui inizia il trattamento (Fig. 6.8).

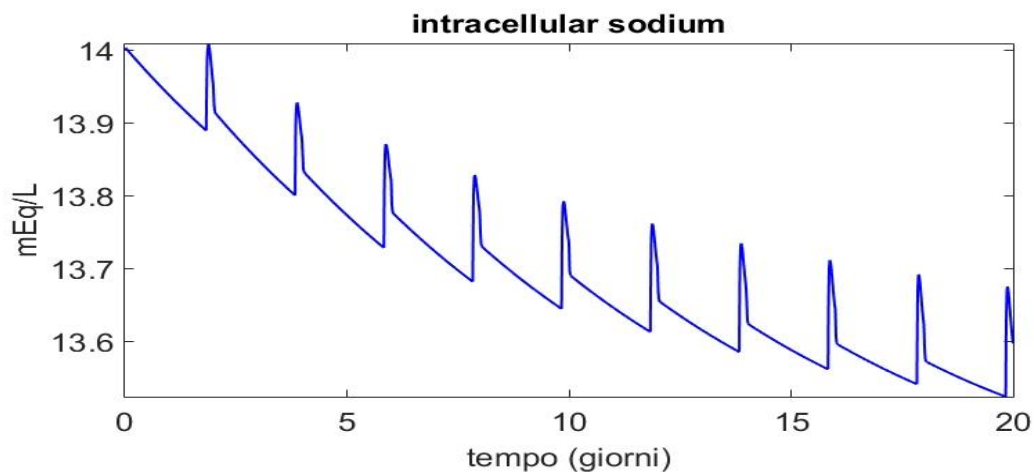


Fig. 6.5: Andamento del sodio intracellulare nei venti giorni di osservazione (con $r=2$)

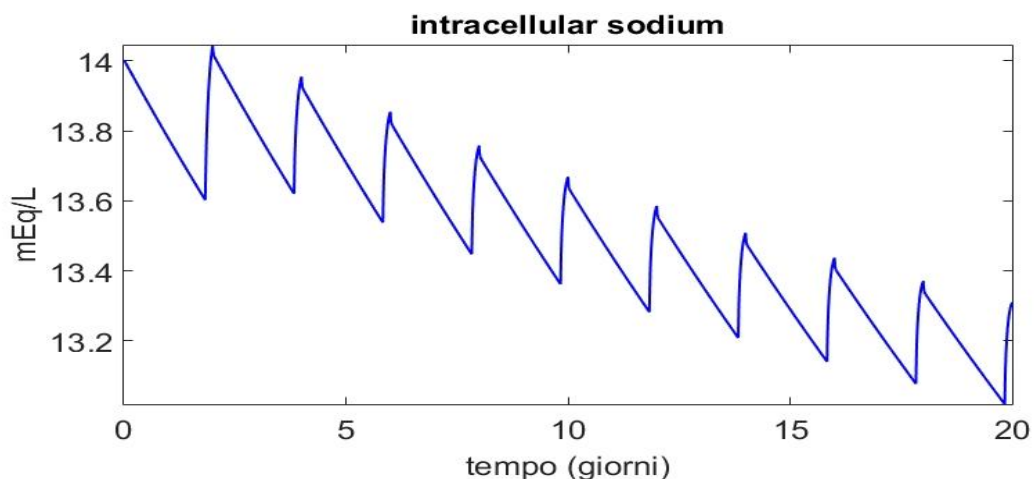


Fig. 6.6: Andamento del sodio intracellulare nei venti giorni di osservazione (con $r=1$)

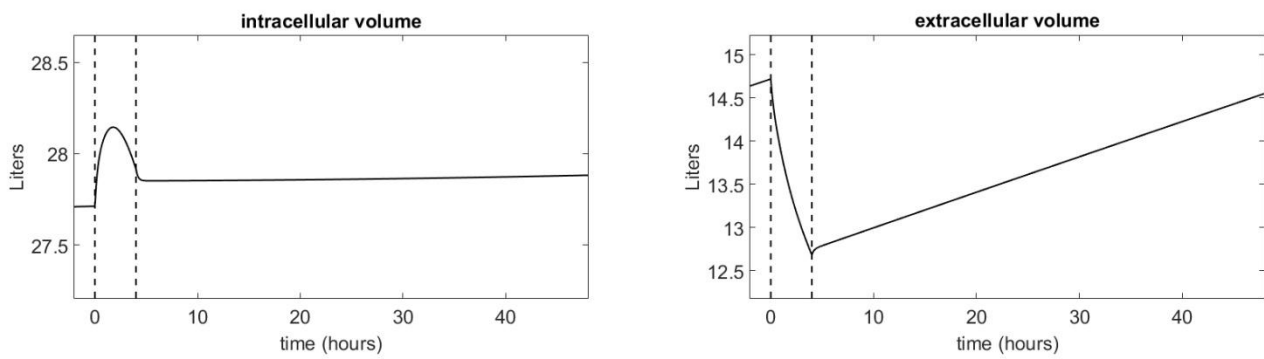


Fig. 6.7: Andamento del volume intracellulare ed extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore)

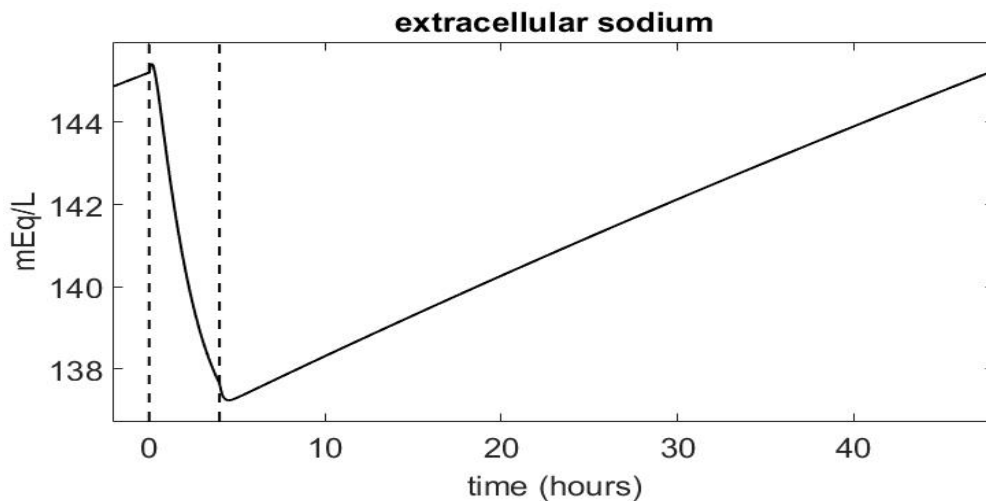


Fig. 6.8: Andamento del sodio extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore) considerando una più elevata produzione di sodio giornaliera

Il flusso della pompa sodio-potassio diminuisce durante la sessione e aumenta durante il periodo interdialitico, con la conseguenza che più ioni sodio accorrono nell'ambiente extracellulare durante il periodo che separa due sessioni successive di terapia così come più ioni potassio entrano nell'ambiente intracellulare durante lo stesso periodo, come precedentemente osservato (Fig. 6.9).

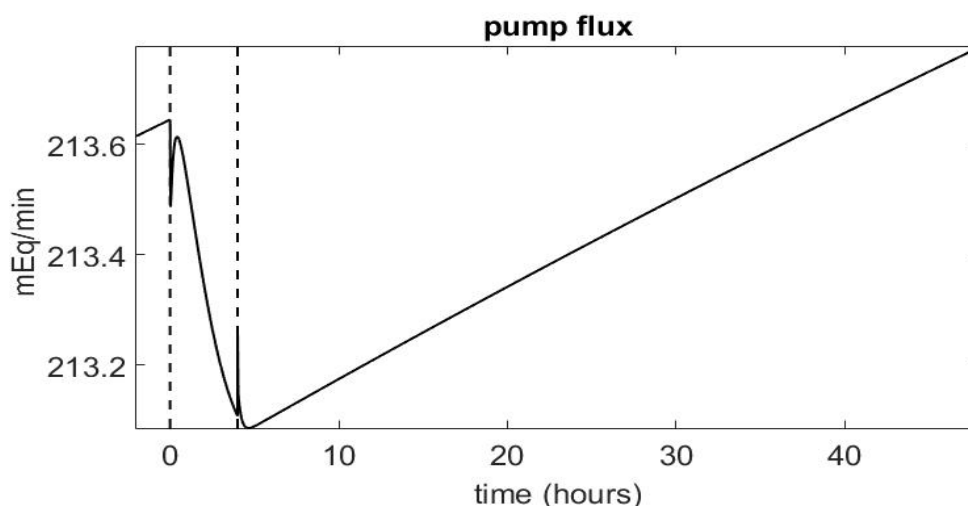


Fig. 6.9: Andamento della pompa sodio-potassio durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore)

Un punto critico per la simulazione è rappresentato dal fatto che, per raggiungere una corretta e stabile rimozione del potassio, equivalente al tasso di produzione di potassio (circa 65 mEq al giorno nella simulazione), la concentrazione di potassio nello spazio intracellulare deve assestarsi ad un valore molto più alto del normale. La ragione è che la forza che governa la rimozione di potassio è il gradiente di potassio tra il fluido intracellulare e quello extracellulare, e questo deve essere forte abbastanza da controbilanciare l'attività della pompa, che aumenta durante il periodo interdialitico. Il cloro extracellulare scende rapidamente durante ogni seduta e risale piuttosto velocemente nel periodo interdialitico portandosi già dopo la prima dialisi ad un valore più elevato rispetto all'iniziale valore di equilibrio per poi mantenersi stabilmente nell'intorno dei 105 mEq/L (è il soluto che mostra la maggior variazione percentuale nello spazio extracellulare) mentre il cloro nello spazio intracellulare mostra lente variazioni nell'intorno del valore di equilibrio, così come sono lente le risalite in ogni periodo post dialisi (Fig. 6.10).

Il potenziale di membrana scende di una quantità leggermente inferiore a 0.15 mV durante ogni sessione di dialisi e si mantiene quasi costante nelle immediate ore che seguono ogni seduta, con la conseguenza che durante l'intera osservazione di 20 giorni si può considerare diminuito di quasi 0.4 mV rispetto all'iniziale valore di -80 mV da cui era partita la simulazione (Fig. 6.11). Il contenuto corporeo totale di potassio e la sua concentrazione intra ed extracellulare, rappresentano un elemento essenziale nel mantenimento del potenziale elettrico di membrana e variazioni di potassiemia sono spesso associate ad evidente sintomatologia clinica.

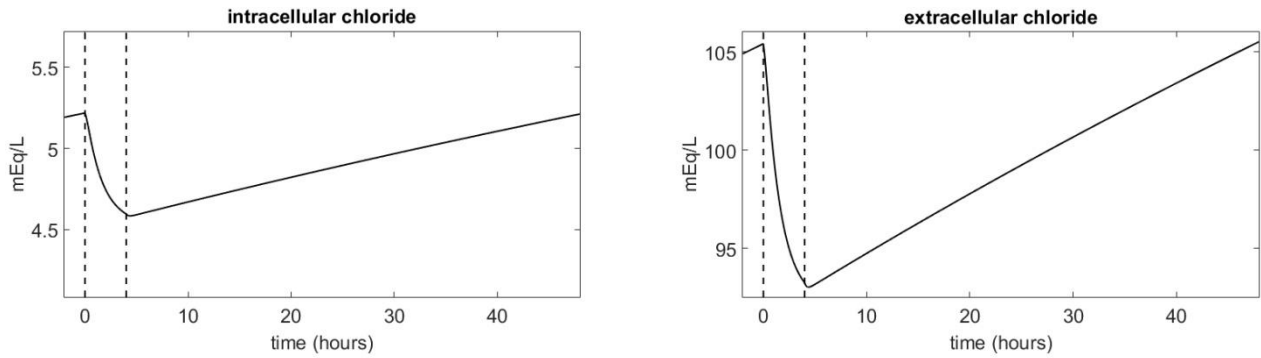


Fig. 6.10: Andamento del cloro intracellulare ed extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore)

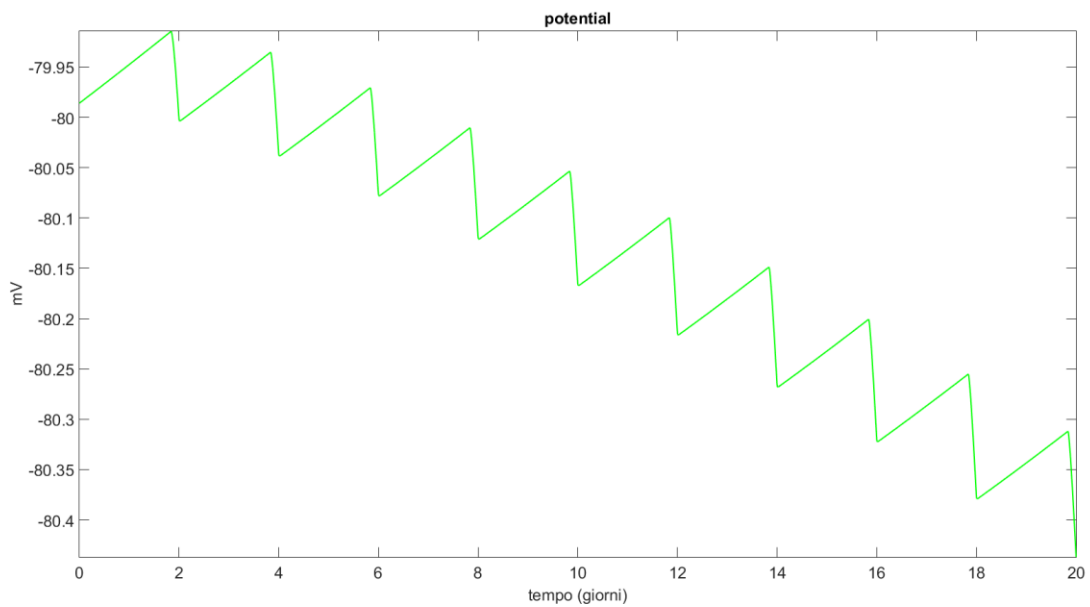


Fig. 6.11: Andamento del potenziale di membrana nei venti giorni di osservazione

L'osmolarità impiega molte meno sedute rispetto al vecchio modello per portarsi ad un valore quasi costante (circa 290 mOsm/L) e rimane quindi nei valori accettati in letteratura, un valore più alto infatti significa che l'acqua è diminuita nel sangue e/o sono aumentati i soluti, un valore inferiore invece si traduce in un aumento dei liquidi (Fig. 6.12).

Tra le varie malattie che possono essere responsabili di un incremento dell'osmolarità plasmatica si riscontrano più comunemente l'uremia, l'iperglicemia e l'ipernatriemia, una diminuzione dell'osmolarità invece può derivare dalla presenza nel paziente di uno stato di iponatriemia.

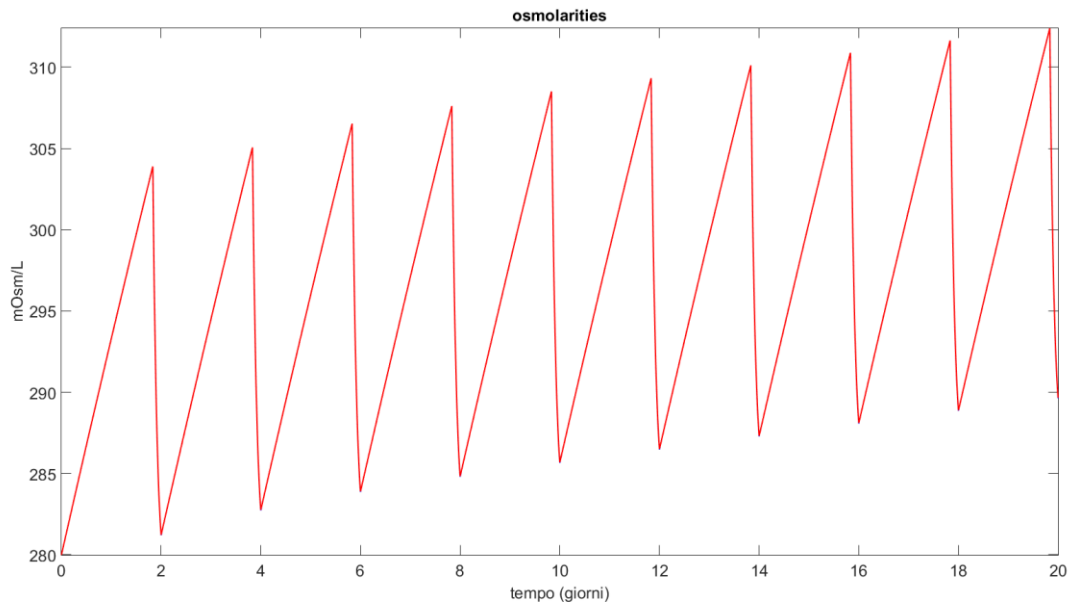


Fig. 6.12: Andamento delle osmolarità nei venti giorni di osservazione

6.2 Risultati della simulazione con profiling del potassio

Successivamente sono state simulate sessioni di emodialisi con il potassio profilato nel bagno di dialisi, più alto nella prima metà di ogni seduta (3.5 mEq/L) e più basso nella seconda metà (1.0 mEq/L). Questa differente concentrazione nel dialisato assicura la stessa rimozione di potassio della simulazione precedente ma mantiene la concentrazione extracellulare di potassio e il potenziale di Nernst leggermente più elevati durante le prime ore del trattamento (Fig. 6.13-6.16).

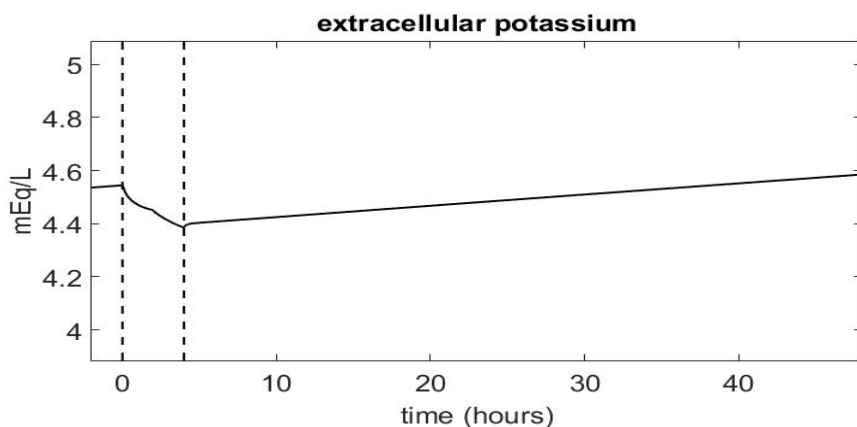


Fig. 6.13: Andamento del potassio extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore) considerando la concentrazione di potassio nel dialisato più alta nella prima metà della seduta e più bassa nella seconda metà

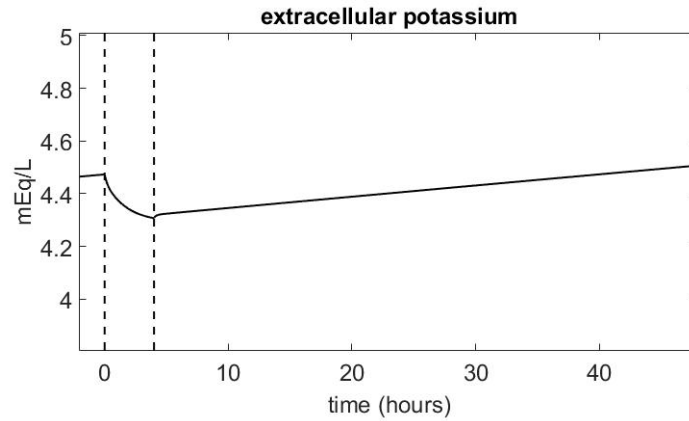


Fig. 6.14: Andamento del potassio extracellulare durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore) considerando la concentrazione di potassio nel dialisato costante per tutta la seduta

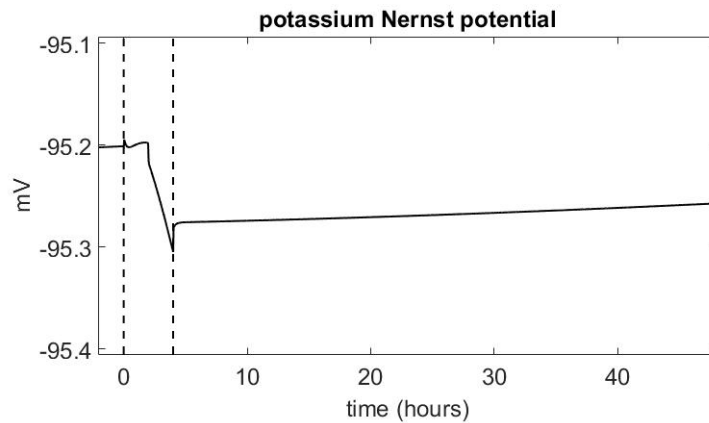


Fig. 6.15: Andamento del potenziale di Nernst durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore) considerando la concentrazione di potassio nel dialisato più alta nella prima metà della seduta e più bassa nella seconda metà

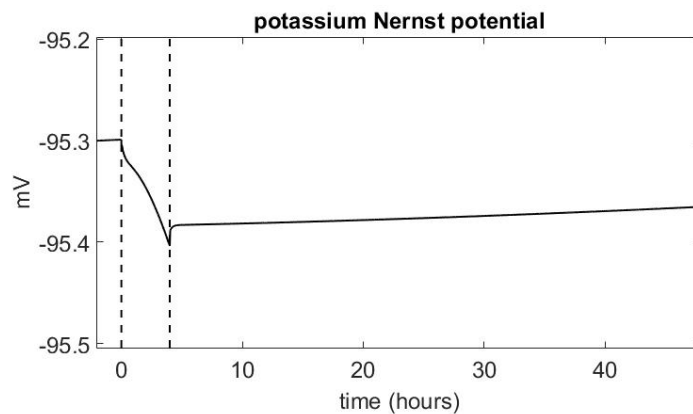


Fig. 6.16: Andamento del potenziale di Nernst durante le quattro ore di trattamento (il periodo tra le linee tratteggiate) e nel periodo interdialitico (le successive quarantaquattro ore) considerando la concentrazione di potassio nel dialisato costante per tutta la seduta

Nel caso della dialisi profilata la concentrazione di potassio giunge a valori più elevati alla fine della simulazione, circa 157 mEq/L nell'ambiente intracellulare e 4.4 mEq/L in quello extracellulare dopo i venti giorni (Fig. 6.17).

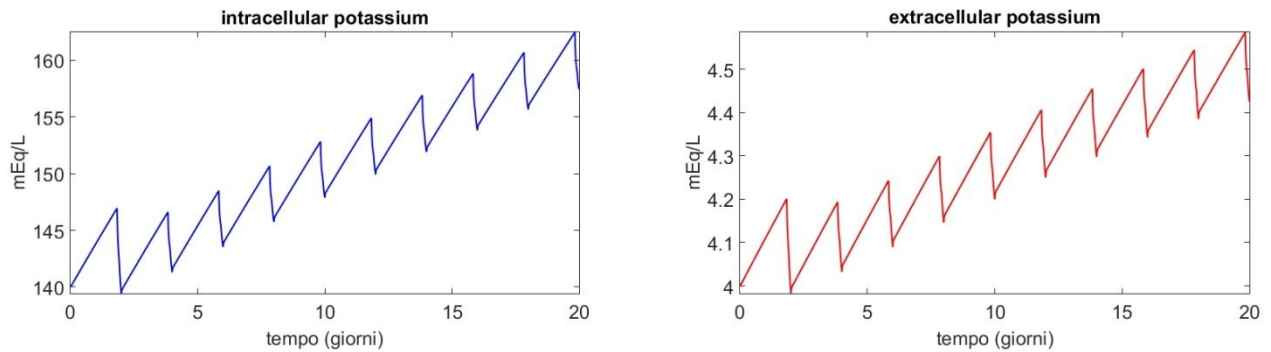


Fig. 6.17: Andamento del potassio intracellulare ed extracellulare nei venti giorni di osservazione considerando la concentrazione di potassio nel dialisato più alta nella prima metà della seduta e più bassa nella seconda metà

I pattern delle altre componenti non sono descritti dal momento che mostrano cambiamenti poco significativi.

7. Conclusioni

Lo scopo principale di questa tesi è stato quello di sviluppare e implementare un modello matematico che permetta la simulazione di una serie di sedute dialitiche, con particolare riferimento alla ottimizzazione della cinetica del potassio. Ad oggi, nella letteratura di pertinenza, non si trovano modelli che permettano di progettare a priori tale tipo di trattamento. Per questo lavoro si è deciso di partire da alcuni modelli precedenti, sviluppati per la simulazione di sedute di emodialisi, le cui equazioni sono state riviste per focalizzare l'attenzione sulla potassiemia e sulle variazioni del potenziale di membrana, alla base del presente modello. Come si è visto, uno degli obiettivi primari di questo trattamento consiste nel ripristino di un equilibrio idroelettrolitico che nei pazienti uremici risulta alterato a causa dell'insufficienza renale preservando allo stesso tempo l'elettrofisiologia cardiaca.

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

Con il presente lavoro di tesi si è voluto proporre un modello bicompartimentale in grado di descrivere la cinetica dei soluti sodio, potassio, cloro e urea. I due compartimenti considerati nel modello fanno riferimento al volume extracellulare e intracellulare tra i quali si è considerato vi sia uno scambio dei suddetti soluti. All'interno del compartimento extracellulare si sono incluse le concentrazioni in due volumi differenti: plasmatico e interstiziale. All'interno del modello è stata inoltre aggiunta anche la dinamica del potenziale di membrana, partendo dal modello elettrico della cellula. È stata descritta l'importanza del ruolo svolto dai sopracitati soluti nell'organismo, come principali responsabili del mantenimento dell'equilibrio osmotico tra i compartimenti, quindi della determinazione del volume intracellulare ed extracellulare, funzioni che si ripercuotono e influenzano direttamente la gestione della pressione sistolica e diastolica, quindi la stabilità cardiovascolare. Nonostante i rilevanti progressi che vi sono stati nella tecnologia dialitica negli ultimi anni, la patologia cardiovascolare rappresenta infatti una delle più importanti cause di mortalità dei pazienti con uremia ed è responsabile di circa la metà dei decessi nei pazienti in trattamento dialitico. L'iperpotassiemia, ad esempio, è in grado di innescare riduzioni del potenziale di riposo, che, in condizioni estreme, può portarsi al di sotto del potenziale di soglia, impedendo la normale ripolarizzazione cellulare dopo ogni singola depolarizzazione.

Un altro importante fattore pro-aritmico è rappresentato dalla rapida rimozione di potassio in corso di trattamento dialitico. Il potassio, infatti, tra i fondamentali processi cellulari a cui partecipa, ha il compito di regolatore dell'attività elettrica.

Il contenuto corporeo totale di potassio e la sua concentrazione nell'extracellula, sono un elemento essenziale nel mantenimento del potenziale elettrico di membrana a riposo, il cosiddetto REMP. Il REMP è strettamente dipendente dal rapporto K_i/K_e , cioè dalla differenza in concentrazione tra potassio intra e potassio extracellulare.

Durante la dialisi, soprattutto nelle prime fasi di trattamento, l'alto gradiente di concentrazione di potassio tra sangue e dialisato, dipendente dall'utilizzo di bagni di dialisi con concentrazione bassa e costante di potassio, genera elevati flussi diffusivi attraverso le membrane dialitiche che si ripercuotono sui flussi diffusivi attraverso le membrane cellulari, portando ad una anomalia del rapporto potassio intra-extracellulare. Ciò si riflette sul comportamento elettrofisiologico delle membrane, alterandone le fisiologiche condizioni di eccitabilità. Tra potassiemia e REMP esiste una correlazione inversa per cui la riduzione del potassio plasmatico induce incremento del potenziale elettrico cellulare portando le membrane ad uno stato di iperpolarizzazione.

Dal momento che l'eccitabilità della cellula dipende dalla differenza tra il potenziale di membrana a riposo (REMP) e dalla soglia di attivazione della cellula, maggiore è la differenza, come in caso di iperpolarizzazione, maggiori saranno sia il tempo di attivazione della cellula che il tempo di depolarizzazione per transitare verso lo stato attivato. Un possibile sviluppo futuro potrebbe quindi essere la corretta misurazione della concentrazione di potassio intracellulare, principalmente nel periodo che segue la seduta dialitica, in modo da tenere sotto controllo possibili anomalie che potrebbero tradursi in perturbazioni dell'equilibrio K_i/K_e .

Un limite del presente modello potrebbe essere la non inclusione di reazioni chimiche che descrivano l'equilibrio acido-base, responsabile del mantenimento del pH del sangue entro livelli ottimali. La funzione di reintegrazione del patrimonio corporeo di tamponi, normalmente svolta dal rene nel soggetto sano, è affidata nei pazienti in dialisi alla somministrazione esogena di equivalenti alcalini per neutralizzare la continua produzione metabolica di acidi. Tuttavia l'adeguatezza dialitica dell'equilibrio acido base è un parametro di non facile valutazione non solo in un modello matematico in quanto, mentre nel soggetto normale l'eliminazione delle valenze acide avviene in modo continuo e la generazione degli idrogenioni è uguale alla rimozione attraverso la via renale, nel paziente dializzato l'intermittenza del trattamento rende necessario lo studio di due fasi: dialitica ed interdialitica.

A questo punto, dopo aver descritto la dinamica dei soluti di interesse, si è identificato un altro possibile spazio d'azione per delle modifiche strutturali volte al miglioramento del modello stesso (ad esempio effettuare una dialisi profilata, con differenti concentrazioni di potassio nel bagno di dialisi durante le quattro ore di trattamento).

I sistemi di “*profiling* variabile” del potassio possono essere infatti una valida alternativa alle dialisi convenzionali, per ridurre il rischio aritmico. In ogni caso, almeno nei pazienti particolarmente a rischio, il monitoraggio della potassiemia deve essere considerato parte integrante della sorveglianza al trattamento dialitico, al fine di raggiungere una adeguata omeostasi elettrolitica, metabolica ed emodinamica.

8. Appendice

8.1 Implementazione in Matlab

Codice m.file della simulazione del modello

```
clc
clear all
close all

% modello dialisi con potassio costante nel dializzato

% _____ assegnazione dei parametri _____

F=1608.088;      % costante di Faraday [mA*min/mmol]

ci_Na_eq = 14;   % concentrazione di sodio extracellulare all'equilibrio [mEq/L]
ce_Na_eq = 142;  % concentrazione di sodio intracellulare all'equilibrio [mEq/L]

ci_K_eq = 140;   % concentrazione di potassio intracellulare all'equilibrio
                [mEq/L]
ce_K_eq = 4;     % concentrazione di potassio extracellulare all'equilibrio
                [mEq/L]

ci_Cl_eq = 5;    % concentrazione di cloro intracellulare all'equilibrio [mEq/L]
ce_Cl_eq = 100;  % concentrazione di cloro extracellulare all'equilibrio [mEq/L]

ci_U_eq = 0;     % concentrazione di urea intracellulare all'equilibrio [mEq/L]
ce_U_eq = 0;     % concentrazione di urea extracellulare all'equilibrio [mEq/L]

S = 152250000;  % superficie cellulare [cm2]

Jp_eq = 212.186; % valore della pompa all'equilibrio [mmol/min]

r = 2;          % contributo dei due termini dell'equazione (deve essere > 1);

Kp1= Jp_eq*r / ( (ci_Na_eq^3)*(ce_K_eq^2) );
Kp2 = Jp_eq*(r-1) / ( (ce_Na_eq^3)*(ci_K_eq^2) );

k_U = 0.77;     % costante di scambio urea [L/min]

% parametri dello scambio di fluidi

osm0 = 280;     % osmolarità all'equilibrio [mmol/L]

kf = 0.1;       % coefficiente trasferimento acqua [L2/mmol·min]
```

```

W = 70;           % peso del paziente [kg]
Vt = 0.58*W;     % massa totale di fluido [kg]

% calcolo delle conduttanze
g_Na = 4.74*10^(-5); % conduttanza del sodio [mA/cm2·mV]
g_K = 3*10^(-4);    % conduttanza del potassio [mA/cm2·mV]
g_Cl = 5.7*10^(-4); % conduttanza del cloro [mA/cm2·mV]

% produzione dei soluti e immissione fluidi
u_Na = 0.107;      % tasso di produzione del sodio [mmol/min]
u_K = 0.075;      % tasso di produzione del potassio [mmol/min]
u_Cl = 0.14;      % tasso di produzione del cloro [mmol/min]
u_U = 0.30;      % tasso di produzione dell'urea [mmol/min]
Ii = 2/60/48;     % acqua assunta dal paziente [L/min]

% tempi di simulazione
dt = 1e-2;        % passo in minuti

Numero_giorni = 20; % numero giorni simulazione
giorni_dialisi = 2:2:Numero_giorni; % giorni in cui viene effettuata la dialisi
t = (0:dt:24*Numero_giorni*60); % vettore dei tempi

L = length(t);    % lunghezza del vettore dei tempi

% parametri della dialisi
cNa_d = 140;      % concentrazione di sodio nel dialisato [mEq/L]
cK_dhigh = 2.0;   % concentrazione di potassio nel dialisato [mEq/L] (3.5 se
                  % profilato)
cK_dlow = 2.0;    % concentrazione di potassio nel dialisato [mEq/L] (1.0 se
                  % profilato)
cK_d = zeros(1,L); % profilatura del potassio nel dialisato
cCl_d = cNa_d*2/3; % concentrazione di cloro nel dialisato [mEq/L]
cU_d = 0;         % concentrazione di urea nel dialisato [mEq/L]
d0 = 0.241;      % dialisance [L/min]
qf0 = 2/60/4;    % tasso di ultrafiltrazione [L/min]

```

```

d = zeros(1,L);           % vettore delle dialisance
qf = zeros(1,L);         % vettore dell'ultrafiltrazione
for k = 2:2:Numero_giorni % parametri che cambiano durante la dialisi
d(24*k*60/dt-240/dt:24*k*60/dt) = d0;
qf(24*k*60/dt-240/dt:24*k*60/dt) = qf0;
cK_d(24*k*60/dt-240/dt:24*k*60/dt-120/dt)=cK_dhigh;
cK_d(24*k*60/dt-120/dt:24*k*60/dt)=cK_dlow;
end

% _____ inizializzazione variabili _____

Mi_Na = zeros(1,L);      % vettore della massa del sodio intracellulare
Me_Na = zeros(1,L);      % vettore della massa del sodio extracellulare
Mi_Cl = zeros(1,L);      % vettore della massa del cloro intracellulare
Me_Cl = zeros(1,L);      % vettore della massa del cloro extracellulare
Mi_K = zeros(1,L);       % vettore della massa del potassio intracellulare
Me_K = zeros(1,L);       % vettore della massa del potassio extracellulare
Mi_U = zeros(1,L);       % vettore della massa dell'urea intracellulare
Me_U = zeros(1,L);       % vettore della massa dell'urea extracellulare
ci_Na = zeros(1,L);      % vettore della concentrazione del sodio
                          intracellulare
ce_Na = zeros(1,L);      % vettore della concentrazione del sodio
                          extracellulare
ci_Cl = zeros(1,L);      % vettore della concentrazione del cloro
                          intracellulare
ce_Cl = zeros(1,L);      % vettore della concentrazione del cloro
                          extracellulare
ci_K = zeros(1,L);       % vettore della concentrazione potassio intracellulare
ce_K = zeros(1,L);       % vettore della concentrazione potassio extracellulare
ci_U = zeros(1,L);       % vettore della concentrazione dell'urea
                          intracellulare
ce_U = zeros(1,L);       % vettore della concentrazione dell'urea
                          extracellulare

Vi = zeros(1,L);         % vettore del volume intracellulare
Ve = zeros(1,L);         % vettore del volume extracellulare

```

```

osmi = zeros(1,L);           % vettore dell'osmolarità intracellulare
osme = zeros(1,L);           % vettore dell'osmolarità extracellulare
Jp = zeros(1,L);             % vettore della pompa
V=zeros(1,L);                 % vettore del potenziale

% _____ stato iniziale _____

ci_Na(1) = ci_Na_eq;
ci_K(1) = ci_K_eq;
ci_Cl(1) = ci_Cl_eq;
ce_Na(1) = ce_Na_eq;
ce_K(1) = ce_K_eq;
ce_Cl(1) = ce_Cl_eq;
ci_U(1) = ci_U_eq;
ce_U(1) = ce_U_eq;
Vi(1) = 5*Vt/8;
Ve(1) = 3*Vt/8;
Mi_Na(1) = ci_Na(1)*Vi(1);
Mi_K(1) = ci_K(1)*Vi(1);
Mi_Cl(1) = ci_Cl(1)*Vi(1);
Me_Na(1) = ce_Na(1)*Ve(1);
Me_K(1) = ce_K(1)*Ve(1);
Me_Cl(1) = ce_Cl(1)*Ve(1);
Mi_U(1) = ci_U(1)*Vi(1);
Me_U(1) = ce_U(1)*Ve(1);
Meqi = (osm0 - 0.93*(ci_Na(1) + ci_K(1) + ci_Cl(1)+ ci_U(1))) *Vi(1)/0.93;
Meqe = (osm0 - 0.93*(ce_Na(1) + ce_K(1) + ce_Cl(1)+ ce_U(1))) *Ve(1)/0.93;
osmi(1) = 0.93*(ci_Na(1) + ci_K(1) + ci_Cl(1)+ ci_U(1) + Meqi/Vi(1));
osme(1) = 0.93*(ce_Na(1) + ce_K(1) + ce_Cl(1)+ ce_U(1) + Meqe/Ve(1));
Jp(1) = Kp1*(ci_Na(1)^3)*(ce_K(1)^2) - Kp2*(ce_Na(1)^3)*(ci_K(1)^2);
V(1) = - 79.98605;

```



```

C=0.009; % capacità della membrana
% _____ metodo di eulero _____

for j = 1:L-1,

    dVi = kf*(osmi(j) - osme(j));

    dVe = Ii- qf(j) - kf*(osmi(j) - osme(j));

    dMi_Na = (-g_Na/F)*(V(j)-26.7*log(ce_Na(j)/ci_Na(j)))*S + u_Na -3*Jp(j);

    dMe_Na = (g_Na/F)*(V(j)-26.7*log(ce_Na(j)/ci_Na(j)))*S + 3*Jp(j) -
        d(j)*(ce_Na(j) - cNa_d) - qf(j)*ce_Na(j);

    Mi_Na(j+1) = Mi_Na(j) + dt*dMi_Na;

    Me_Na(j+1) = Me_Na(j) + dt*dMe_Na;

    dMi_Cl = (g_Cl/F)*(V(j)+26.7*log(ce_Cl(j)/ci_Cl(j)))*S + u_Cl;

    dMe_Cl = (-g_Cl/F)*(V(j)+26.7*log(ce_Cl(j)/ci_Cl(j)))*S -d(j)*(ce_Cl(j) -
        cCl_d) - qf(j)*ce_Cl(j);

    Mi_Cl(j+1) = Mi_Cl(j) + dt*dMi_Cl;

    Me_Cl(j+1) = Me_Cl(j) + dt*dMe_Cl;

    dMi_K = (-g_K/F)*(V(j)-26.7*log(ce_K(j)/ci_K(j)))*S + u_K +2*Jp(j);

    dMe_K = (g_K/F)*(V(j)-26.7*log(ce_K(j)/ci_K(j)))*S - 2*Jp(j) -d(j)*(ce_K(j)
        -cK_d(j)) - qf(j)*ce_K(j) ;

    Mi_K(j+1) = Mi_K(j) + dt*dMi_K;

    Me_K(j+1) = Me_K(j) + dt*dMe_K;

    dMi_U = - k_U*(ci_U(j) - ce_U(j)) + u_U;

    dMe_U = + k_U*(ci_U(j) - ce_U(j)) -d(j)*(ce_U(j) - cU_d) - qf(j)*ce_U(j);

    Mi_U(j+1) = Mi_U(j) + dt*dMi_U;

    Me_U(j+1) = Me_U(j) + dt*dMe_U;

    dV= (-g_Na*(V(j)-26.7*log(ce_Na(j)/ci_Na(j)))-g_K*(V(j)-
        26.7*log(ce_K(j)/ci_K(j)))-g_Cl*(V(j)+26.7*log(ce_Cl(j)/ci_Cl(j)))-
        Jp(j)*(F/S))/C;

    V(j+1)=V(j)+dt*dV;

    Vi(j+1)= Vi(j) + dt*dVi;

    Ve(j+1)= Ve(j) + dt*dVe;

    ci_Na(j+1) = Mi_Na(j+1)/Vi(j+1);

```

```

ce_Na(j+1) = Me_Na(j+1)/Ve(j+1);
ci_K(j+1) = Mi_K(j+1)/Vi(j+1);
ce_K(j+1) = Me_K(j+1)/Ve(j+1);
ci_Cl(j+1) = Mi_Cl(j+1)/Vi(j+1);
ce_Cl(j+1) = Me_Cl(j+1)/Ve(j+1);
ci_U(j+1) = Mi_U(j+1)/Vi(j+1);
ce_U(j+1) = Me_U(j+1)/Ve(j+1);

Jp(j+1) = Kp1*(ci_Na(j+1))^3*(ce_K(j+1))^2 -
          Kp2*(ce_Na(j+1))^3*(ci_K(j+1))^2;

osmi(j+1) = 0.93*(ci_Na(j+1) + ci_K(j+1) + ci_Cl(j+1) + ci_U(j+1) +
                Meqi/Vi(j+1));

osme(j+1) = 0.93*(ce_Na(j+1) + ce_K(j+1) + ce_Cl(j+1) + ce_U(j+1)+
                Meqe/Ve(j+1));

end

% _____ grafici _____

Width = 1.5;
Font = 18;

figure
subplot(221)
plot(t/60/24,ci_Na,'b','linewidth',Width)
title('intracellular sodium','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

subplot(222)
plot(t/60/24,ce_Na,'r','linewidth',Width)
title('extracellular sodium','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
subplot(221)
plot(t/60/24,ci_Cl,'b','linewidth',Width)
title('intracellular chloride','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

subplot(222)

```

```

plot(t/60/24,ce_Cl,'r','linewidth',Width)
title('extracellular chloride','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
subplot(221)
plot(t/60/24,ci_U,'b','linewidth',Width)
title('intracellular urea','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

subplot(222)
plot(t/60/24,ce_U,'r','linewidth',Width)
title('extracellular urea','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
subplot(221)
plot(t/60/24,ci_K,'b','linewidth',Width)
title('intracellular potassium','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

subplot(222)
plot(t/60/24,ce_K,'r','linewidth',Width)
title('extracellular potassium','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
plot(t/60/24,26.7*log(ce_K./ci_K),'r','linewidth',Width)
title('potassium Nernst potential','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mV','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
plot(t/60/24,Vi,'b',t/60/24,Ve,'r','linewidth',Width)
title('volumes','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('Liters','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

```

```

figure
plot(t/60/24,osmi,'b',t/60/24,osme,'r','linewidth',Width)
title('osmolarities','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mOsm/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
figure
plot(t/60/24,Jp,'g','linewidth',Width)
title('pump rate (mEq/min)','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq/min','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
plot(t/60/24,V,'g','linewidth',Width)
title('potential','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mV','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

figure
plot(t/60/24,Me_Na+Mi_Na,'linewidth',Width)
title('sodium mass','fontsize',Font)
xlabel('tempo (giorni)','fontsize',Font)
ylabel('mEq','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

% plotto solo la penultima dialisi e l'ultimo periodo interdialitico

i1 = 24*(Numero_giorni-2)*60/dt-360/dt; % l'indice da cui inizia il plot
(2 ore prima della penultima dialisi)
i2 = 24*(Numero_giorni)*60/dt-240/dt; % l'indice da cui finisce il plot
(inizio ultima dialisi)
i_inizio = 24*(Numero_giorni-2)*60/dt-240/dt; % indice di inizio dialisi
i_fine = 24*(Numero_giorni-2)*60/dt; % indice di fine dialisi
t_inizio = t(i_inizio);
t_fine = t(i_fine);

figure
subplot(221)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,ci_Na(i1:i2),'k','linewidth',Width)
title('intracellular sodium','fontsize',Font)
ylabel('mEq/L','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)],'--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)],'--
k','linewidth',Width)

subplot(222)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,ce_Na(i1:i2),'k','linewidth',Width)
title('extracellular sodium','fontsize',Font)

```

```

xlabel('time (hours)', 'fontsize', Font)
ylabel('mEq/L', 'fontsize', Font)
set(gca, 'fontsize', Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0], [Va(3) Va(4)], '--k', 'linewidth', Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60], [Va(3) Va(4)], '--
k', 'linewidth', Width)

subplot(223)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60, ci_K(i1:i2), 'k', 'linewidth', Width)
title('intracellular potassium', 'fontsize', Font)
ylabel('mEq/L', 'fontsize', Font)
xlabel('time (hours)', 'fontsize', Font)
set(gca, 'fontsize', Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0], [Va(3) Va(4)], '--k', 'linewidth', Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60], [Va(3) Va(4)], '--
k', 'linewidth', Width)

subplot(224)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60, ce_K(i1:i2), 'k', 'linewidth', Width)
title('extracellular potassium', 'fontsize', Font)
xlabel('time (hours)', 'fontsize', Font)
ylabel('mEq/L', 'fontsize', Font)
set(gca, 'fontsize', Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0], [Va(3) Va(4)], '--k', 'linewidth', Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60], [Va(3) Va(4)], '--
k', 'linewidth', Width)

figure
subplot(221)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60, ci_Cl(i1:i2), 'k', 'linewidth', Width)
title('intracellular chloride', 'fontsize', Font)
ylabel('mmoles/L', 'fontsize', Font)
xlabel('time (hours)', 'fontsize', Font)
set(gca, 'fontsize', Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0], [Va(3) Va(4)], '--k', 'linewidth', Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60], [Va(3) Va(4)], '--
k', 'linewidth', Width)

subplot(222)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60, ce_Cl(i1:i2), 'k', 'linewidth', Width)

```

```

title('extracellular chloride','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
ylabel('mmoles/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)],'--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)],'--
k','linewidth',Width)
figure
subplot(221)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,ci_U(i1:i2),'k','linewidth',Width)
title('intracellular urea','fontsize',Font)
ylabel('mmoles/L','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)],'--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)],'--
k','linewidth',Width)

subplot(222)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,ce_U(i1:i2),'k','linewidth',Width)
title('extracellular urea','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
ylabel('mmoles/L','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)],'--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)],'--
k','linewidth',Width)

subplot(223)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,Vi(i1:i2),'k-','linewidth',Width)
title('intracellular volume','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
ylabel('Liters','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)],'--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)],'--
k','linewidth',Width)

subplot(224)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,Ve(i1:i2),'k-','linewidth',Width)
title('extracellular volume','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)

```

```

ylabel('Liters','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.5 Va(4)+.5])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)], '--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)], '--
k','linewidth',Width)

figure
subplot(221)
plot((t(i1:i2)-
t_inizio)/60,26.7*log(ce_K(i1:i2)./ci_K(i1:i2)),'k','linewidth',Width)
title('potassium Nernst potential','fontsize',Font)
ylabel('mV','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.1 Va(4)+ 0.1])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)], '--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)], '--
k','linewidth',Width)

subplot(222)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,V(i1:i2),'k-', 'linewidth',Width)
title('potential','fontsize',Font)
ylabel('mV','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight
Va = axis;
axis([Va(1) Va(2) Va(3)-0.01 Va(4)+ 0.01])
hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)], '--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)], '--
k','linewidth',Width)

subplot(223)
subplot(223)
plot((t(i1:i2)-t_inizio)/60,Jp(i1:i2),'k','linewidth',Width)
title('pump flux','fontsize',Font)
ylabel('mEq/min ','fontsize',Font)
xlabel('time (hours)','fontsize',Font)
set(gca,'fontsize',Font)
axis tight

hold on
Va = axis;
plot([0 0],[Va(3) Va(4)], '--k','linewidth',Width)
plot([(t_fine-t_inizio)/60 (t_fine-t_inizio)/60],[Va(3) Va(4)], '--
k','linewidth',Width)

```

9. Bibliografia

- [1] Alan C. Burton. *Fisiologia e biofisica della circolazione*. Il pensiero scientifico editore, 1983.
- [2] Arthur C. Guyton and John E. Hall. *Fisiologia medica*, 25–31. Masson, 2006.
- [3] Fondazione San Raffaele del Monte Tabor di Milano. Trapianto di rene
<http://www.sanraffaele.org/61903.html>, giugno 2011
- [4] The Ottawa Hospital (TOH), *Guide: Treatment options for chronic kidney disease*, Ottawa, Ontario: The Ottawa Hospital Riverside Campus, 2008
- [5] Daugirdas J.T. et al., *Handbook of Dialysis*, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Phi, 2007
- [6] Guyton & Hall, *Fisiologia medica*, II edizione, EdiSES, 2007;
- [7] Marieb, Elaine N. *Essentials of Human Anatomy & Physiology* (Seventh Edition), 2003
- [8] Mauro Ursino, Gabriele Donati, *Mathematical Model of potassium profiling in chronic dialisi*
- [9] *Appunti del corso di “Organi artificiali”* a.a. 2014/15 (Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica, Seconda Facoltà di Ingegneria, Cesena).
- [10] John Maher, *Replacement of renal function by dialisi: A textbook of dyalisis*, 208-209. Kluwer, 1989.
- [11] C. K. Colton et al. *Kinetics of hemodiafiltration. I. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter. J. Lab. Clin. Med.*, 85:355–371, 1975.
- [12] Arthur C. Guyton and John E. Hall. *Fisiologia medica*, 764-765. Edra, 2017.
- [13] Mauro Ursino, L.Coli et al. *Mathematical modeling of solute kinetics and body fluid changes during profiled hemodialysis*. Journal of Artificial Organs, 1999.
- [14] James Keener, James Sneyd, *Mathematical Physiology: I: Cellular Physiology*, 90-96. Springer 2009.
- [15] C. C. Gyenge, B. D. Bowen, R. K. Reed, and J. L. Bert. *Transport of fluid and solutes in the body I. Formulation of a mathematical model. Am. J. Physiol*, 277:H1215–1227, 1999.
- [16] J.F. Lamb, J.McGuigan. *The efflux of potassium, sodium and chloride and sulphate ions*. The Journal of Physiology, 1968.
- [17] Distribution of cell sizes, Cell Biology by the numbers
<http://book.bionumbers.org/how-big-is-a-human-cell/>

Ringraziamenti

Ringrazio il professor Mauro Ursino per avermi affidato un interessante argomento di tesi e per la grande disponibilità e cordialità dimostrate nel seguirmi durante il suo svolgimento.

Un profondo ringraziamento va ai miei genitori Fabrizio ed Anna, a mia sorella Laura, a mio zio Massimo e ai miei nonni per avermi sempre sostenuto e alla mia dolce Lucia per avermi sopportato in ogni occasione durante questo periodo molto intenso (e conoscendomi so che deve essere stato molto difficile).

Infine un grazie va ai miei amici storici con i quali non mi stancherò mai di trascorrere del tempo e tra questi vorrei citare Renato ed Andrea, con i quali ho in comune moltissime passioni, Emidio, che mi ha sempre ascoltato e Dario, mio eterno “compagno di scuola”, con il quale ho condiviso sia il diploma che la laurea (triennale e magistrale).

Alessandro Ballatori