
**ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITA' DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA
SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A
CESENA
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN INGEGNERIA
BIOMEDICA**

TITOLO DELLA TESI

*Studio ed ottimizzazione di un software di
analisi della saturazione di ossigeno
come predittore dell'ipotensione
intradialitica*

Tesi in

Laboratorio di Bioingegneria

Relatore

Prof. Stefano Severi

Presentata da

Nicoletta Pergoloni

Correlatori

Ing. Luca Corazza

Dott.ssa Claudia Perazzini

Sessione Terza
Anno accademico 2010/2011

Indice

Introduzione	5
1. Insufficienza renale e terapie dialitiche	8
1.1 Cenni di anatomia e fisiologia del rene.....	8
1.2 Insufficienza renale.....	12
1.3 Il trattamento dialitico.....	15
1.4 Complicanze cliniche intradialitiche.....	25
1.4.1 Ipotensione arteriosa.....	27
1.5 Monitoraggio emodinamico intradialitico.....	30
1.5.1 Monitoraggio della saturazione di ossigeno.....	33
1.6 Biofeedback in dialisi.....	34
2. Software di analisi della saturazione di ossigeno per la predizione dell'ipotensione intradialitica	38
2.1 Studio preliminare.....	38
2.2 Materiali e metodi.....	42
2.2.1 Popolazione.....	42
2.2.2 Strumenti.....	42
2.2.3 Gestione dei file.....	44
2.2.4 Metodi ed algoritmi di analisi.....	46
3. Risultati	52
3.1 Risultati iniziali.....	52
3.2 Ottimizzazione dei parametri.....	56
3.3 Discussione.....	62
Conclusioni	67
Bibliografia	69
Appendice	71

Introduzione

Lo scopo della presente tesi è quello di valutare l'efficacia del potere predittivo del segnale di saturazione di ossigeno (SO_2) mediante uno studio retrospettivo su ampia scala al fine di correlarne la variabilità con situazioni di instabilità emodinamica in corso di emodialisi.

Dagli anni '60 si è assistito ad un considerevole miglioramento del trattamento dialitico, la ricerca si è volta soprattutto verso la sua ottimizzazione e la riduzione della durata attraverso l'utilizzo di materiali più efficienti e biocompatibili, software dedicati e sensori sempre più accurati. Sebbene i notevoli progressi tecnologici ne hanno migliorato la sicurezza, il trattamento dialitico presenta ancora diversi rischi. È noto che l'ipotensione arteriosa sia la più frequente tra le complicanze indotte dal trattamento dialitico. L'incidenza riportata di ipotensione intradialitica (IDH) è da stimare attorno al 15-50% delle sedute o anche in più del 50% dei trattamenti dei pazienti hypotension-prone (specialmente soggetti anziani o quelli affetti da diabete mellito, disfunzione autonoma o malattie cardiovascolari). La prevenzione di IDH rimane pertanto una sfida importante per sia per i clinici che per i produttori di sistemi per emodialisi.

In questi ultimi anni, la risposta tecnologica che ne è seguita, si è rivolta verso sistemi di monitoraggio on-line finalizzati alla misurazione continua e non invasiva di parametri fisiologici del paziente, sia di tipo biochimico che di tipo emodinamico, nell'ottica di una prevenzione dell'insorgenza di fenomeni ipotensivi e sistemi di biofeedback in grado di garantire in tempo reale la risposta e l'adattamento del trattamento alle condizioni del paziente.

Lo scenario in cui si inserisce la presente tesi è quello del monitoraggio della saturazione di ossigeno come indice di performance del sistema cardiovascolare. In particolare la deviazione standard, calcolata su finestre temporali rettangolari, rappresenta l'indicatore di variabilità più adatto all'individuazione di un cambiamento nella morfologia del segnale che dovrebbe anticipare l'insorgenza di un fenomeno ipotensivo.

La metodologia seguita, in collaborazione con Bellco s.r.l (Mirandola, MO), ha

previsto un iniziale pre-processing dell'elevato numero di dati disponibili per lo studio, finalizzato ad ottenere un insieme di dati attendibili sui quali effettuare la valutazione del potere predittivo di SO_2 , cui è seguita l'ottimizzazione dei parametri del software di analisi del segnale.

Il lavoro è organizzato in:

- un capitolo iniziale che definisce il contesto in cui si inserisce il presente elaborato. Vengono dapprima descritti l'anatomia e fisiologia del rene, la sua compromissione grave, l'insufficienza renale, per finire poi con le metodiche di trattamento sostitutivo della funzione renale attualmente disponibili nella routine clinica, con maggiore spicco per l'emodialisi, e le complicanze che possono sorgere durante il trattamento dialitico. Tra di esse, grande rilievo è dato all'ipotensione arteriosa e alla risposta tecnologica di prevenzione che ne è seguita, il monitoraggio emodinamico di parametri fisiologici del paziente, in cui, in questo specifico contesto, particolare interesse riveste il monitoraggio della saturazione di ossigeno. Un ulteriore paragrafo riguarda i sistemi biofeedback in dialisi come la più recente soluzione alle situazioni di comorbidità.
- Un secondo capitolo incentrato sull'analisi del segnale della saturazione di ossigeno come marker di riferimento per la predizione di IDH, a partire dallo studio preliminare che ha aperto la strada a questo retrospettivo su larga scala. Vengono descritti in primo luogo la popolazione indagata e gli strumenti utilizzati ai fini del lavoro, per entrare più nel dettaglio della procedura di acquisizione e gestione dei dati raccolti, gli algoritmi software di analisi dei dati e l'ottimizzazione dei vari parametri che ne è seguita.
- Un capitolo finale in cui vengono riportati i risultati ottenuti e le discussioni sulla reale predittività di questo biosegnale. In particolare vengono presi in considerazione i valori di sensibilità e specificità come indici di performance del test effettuato e vengono analizzate le diverse curve ROC ottenute dall'ottimizzazione dei parametri del software.

Capitolo 1:

Insufficienza renale e terapie dialitiche

L'insufficienza renale cronica è una condizione patologica caratterizzata dalla perdita di capacità dei reni di filtrare il sangue in maniera efficace; la terapia sostitutiva con rene artificiale rappresenta, insieme al trapianto, l'unico sostegno vitale per i pazienti che ne sono affetti. I reni hanno il compito di depurare il sangue filtrando le sostanze dannose, controllare la pressione arteriosa ed il metabolismo minerale; hanno quindi un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Quando il funzionamento dei reni è gravemente compromesso si palesa appunto l'insufficienza renale, una patologia che solo in Italia, nella sua tipologia cronica, colpisce attualmente circa 40000 persone.

1.1 Cenni di anatomia e fisiologia del rene

L'apparato urinario è un insieme di organi e strutture finalizzate all'escrezione dell'urina. Nell'uomo l'apparato è composto da reni, uretere, vescica e uretra. Il rene è un organo pari posto nella regione addominale, fuori dal peritoneo, in corrispondenza delle prime due vertebre lombari, la cui funzione è quella di provvedere alla rimozione di acqua e dei soluti provenienti dall'ambiente interno, contribuendo così, assieme ad altri organi escretori, al mantenimento dell'omeostasi della composizione dei fluidi all'interno del corpo. Per adempiere a questo compito vitale, esso riceve circa il 20-25% del sangue pompato dal cuore in un minuto, quantità che corrisponde a circa $1 \div 1,5$ l/minuto ma, di questo, solo una piccola parte serve per le sue necessità metaboliche; il sangue, quindi, affluisce al rene in così grande quantità per essere da esso depurato. Il funzionamento del rene è determinato da oltre un milione di identiche unità anatomico-funzionali, dette nefroni, che lavorano in parallelo e ciascuno dei quali è in grado di formare urina.

Il peritoneo, che riveste le pareti muscolari interne della cavità addominale e parte degli organi in essa contenuti, ne ricopre solo la faccia anteriore: pertanto, entrambi i reni vengono a trovarsi in quello spazio della cavità addominale definito retro peritoneale.

Visto in sezione, il rene può essere suddiviso in una parte più esterna, corticale, ed una più interna, midollare. Quest'ultima contiene da 6 a 18 strutture coniche dette piramidi le cui estremità, papille, si aprono nel seno renale. La sostanza corticale si sistema anche tra le piramidi a costituire le cosiddette colonne renali. All'interno del seno renale si trovano i calici minori in numero pari a quello delle piramidi. Ciascun calice minore ha forma di un imbuto che circonda la papilla renale.

I calici minori confluiscono in tre calici maggiori i quali fanno capo al bacinetto renale, cui si collega l'uretere. Al confronto con altri organi, la sua organizzazione microscopica è piuttosto complessa. Il prodotto finale della filtrazione confluisce nella pelvi renale e poi, attraverso un piccolo tubicino chiamato uretere, nella vescica, dove si accumula prima di essere escreto attraverso l'uretra. In ciascun rene sono presenti circa un milione di nefroni (Figura 1); in ognuno di essi si può riconoscere un polo vascolare, nel quale scorre il sangue da filtrare, ed una porzione tubulare in cui si raccoglie il filtrato. La parte vascolare è formata dall'arteriola afferente, che si dirama, come un gomito, in una fitta rete di capillari chiamata glomerulo; in questa sede avviene la cosiddetta filtrazione glomerulare, che dà origine al filtrato o preurina.

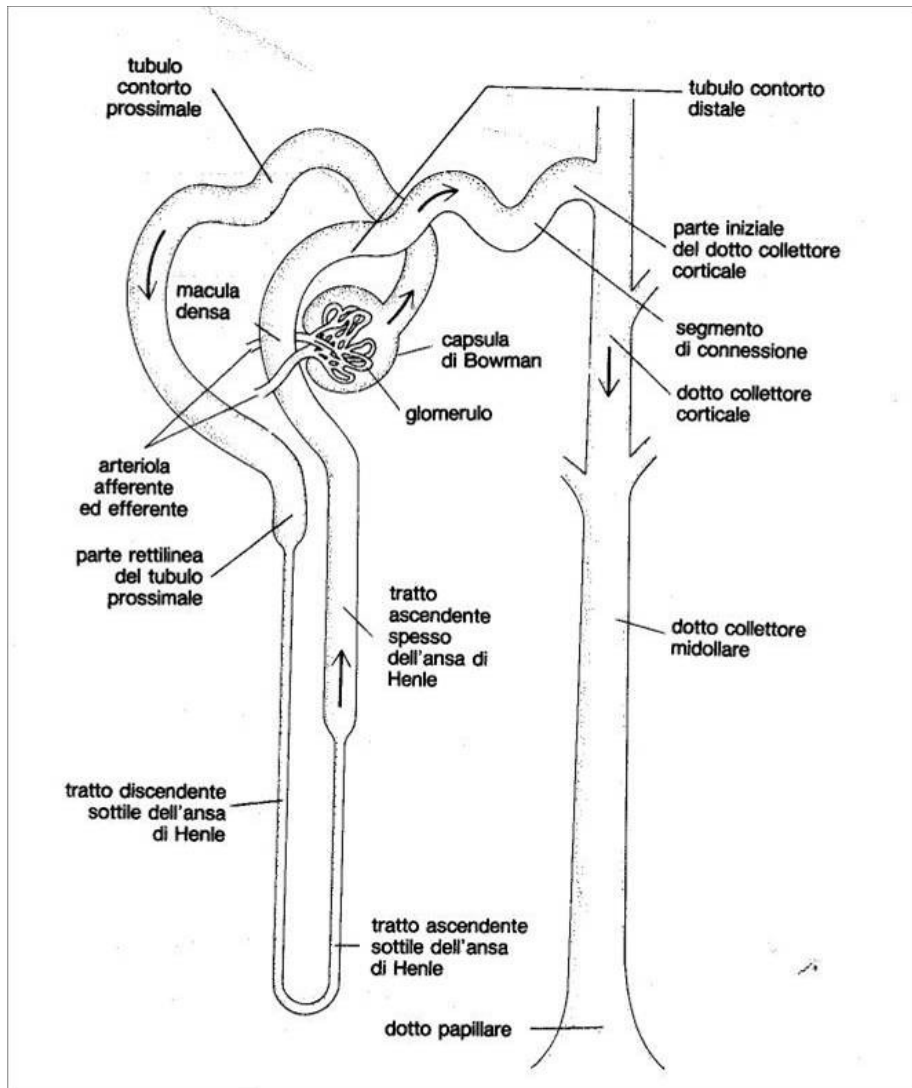


Figura 1: il nefrone

Dopo essere passato dall'arteriola afferente al glomerulo, il sangue confluisce in un altro vaso, chiamato arteriola efferente. A differenza di quanto avviene nel resto del circolo sanguigno, i capillari renali danno origine ad arteriole e non a venule, poiché nel glomerulo non si ha un passaggio da sangue arterioso a sangue venoso, ma una semplice "setacciatura".

All'esterno del glomerulo, il sangue filtrato viene raccolto in una struttura chiamata capsula di Bowman, da cui origina una serie contigua di tubuli, chiamati, nell'ordine, tubulo contorto prossimale, ansa di Henle e tubulo contorto distale, per una lunghezza complessiva di 5 centimetri. Più tubuli distali provenienti da diversi nefroni confluiscono nel tubulo collettore, alla cui estremità viene raccolta l'urina.

Il rene è principalmente un organo escretore, ma svolge anche altre funzioni:

-
1. regola l'equilibrio elettrolitico nei liquidi corporei regolando la concentrazione di Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} , Ca^{2+} , glucosio, aminoacidi, acido urico, urea, mediante integrazione tra processi di filtrazione, riassorbimento, secrezione ed escrezione a livello del nefrone;
 2. partecipa al mantenimento dell'equilibrio acido base (controllo del pH ematico) agendo sul riassorbimento di HCO_3^- e sulla secrezione di H^+ ;
 3. partecipa alla regolazione del volume dei liquidi corporei mediante meccanismi che permettono il recupero e l'eliminazione di acqua (clearance dell'acqua libera) con conseguente escrezione di un'urina che, a seconda delle esigenze dell'equilibrio idrico ed elettrolitico, può essere ipertonica, isotonica o ipotonica (cioè avente una concentrazione di soluti maggiore, uguale o minore rispetto a quella del sangue);
 4. svolge importanti funzioni endocrine mediante la secrezione di: renina, eritropoietina, prostaglandine e la sintesi, a partire dalla vitamina D, di 1,25-dihidrossicolecalciferolo, necessario per la regolazione ed il trasporto di calcio. La renina svolge un importante ruolo nel controllo della pressione sanguigna agendo nel sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'eritropoietina è un ormone indispensabile per la formazione e la maturazione dei globuli rossi nel processo detto eritropoiesi, mentre gli effetti fisiologici delle prostaglandine sono molti e svariati e si esercitano a diversi livelli;
 5. partecipa al metabolismo dei carboidrati poiché è una sede della gluconeogenesi.

Ciò avviene secondo tre processi fondamentali, dal momento che ognuno di essi è in grado di filtrare, riassorbire e secernere in modo indipendente. La filtrazione avviene tra i capillari glomerulari e la capsula di Bowman e consiste nel sottoporre ad ultrafiltrazione il sangue che arriva alle anse del glomerulo, con passaggio di acqua e cristalloidi nello spazio del Bowman. Per le loro eccessive dimensioni, nel filtrato non passano le cellule, quindi non sono presenti i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine; viene inoltre impedito il passaggio delle proteine più grandi. Il filtrato assume così la stessa composizione del plasma privato delle proteine più grandi, dal momento che solo le più piccole e modeste quantità di albumina riescono a passare nel filtrato.

L'ultrafiltrazione avviene per l'azione di un gradiente pressorio, la pressione idrostatica intracapillare. Essa dipende dalla pressione arteriosa, dalla resistenza delle arteriole afferenti ed efferenti del glomerulo ed è strettamente correlata alla filtrazione: ad una sua diminuzione corrisponde la riduzione di quantità di filtrato glomerulare prodotto. Nelle arteriole, la vasocostrizione e la vasodilatazione mantengono costante la pressione intra-glomerulare in modo che anche le modificazioni marcate di pressione arteriosa sistemica (80-180 mmHg) non varino apprezzabilmente né il flusso sanguigno né la filtrazione glomerulare. Quando la preurina lascia la capsula di Bowman va incontro a modificazioni tramite processi di riassorbimento e secrezione.

Il riassorbimento consiste nel recupero di acqua e soluti filtrati, che passano dai tubuli ai capillari sanguigni. La quantità riassorbita è quindi data dall'acqua e dalle sostanze che lasciano la preurina e tornano nel circolo sanguigno. Tra queste rientrano tutti i prodotti utili per l'organismo, oltre una grandissima quantità di acqua, anche il glucosio, le proteine più piccole che sono riuscite a passare nel filtrato, gli amminoacidi, le vitamine e vari sali.

Il processo inverso al riassorbimento è la secrezione, per cui alcune sostanze passano dal sangue contenuto nei capillari ai tubuli renali, aggiungendosi a quelle filtrate. Tra le sostanze secrete rientrano tutte quelle che necessitano di una rapida eliminazione, come i farmaci, gli ioni H⁺ e le molecole presenti in eccesso. Infine segue l'escrezione, consistente nell'eliminazione dell'urina nella pelvi renale. Il volume escreto equivale alla differenza tra volume filtrato e volume riassorbito più quello secreto. Nel caso del glucosio, essendo il riassorbimento pari al 100% e la secrezione nulla, l'escreto è pari a zero. L'acqua e i sali minerali sono in parte riassorbiti ed in parte escreti, grazie ad un fine meccanismo regolatorio.

1.2 Insufficienza renale

L'insufficienza renale è una condizione patologica che compare quando i reni non sono più in grado di funzionare in modo efficiente. Essendo il rene composto da diverse unità funzionali che corrispondono ad altrettante unità anatomiche [1], possono essere distinte diverse strutture come sedi di diversi processi patologici. Le nefropatie, quindi, sono generalmente suddivise in 5 gruppi principali:

-
- nefropatie glomerulari;
 - nefropatie tubulo-interstiziali;
 - nefropatie vascolari;
 - nefropatie tubulari congenite;
 - nefropatie secondarie.

I reni hanno il compito di depurare il sangue, filtrando le sostanze dannose, e svolgono perciò un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio interno dell'organismo. Quando la funzione renale si altera, perché i reni non sono in grado di trattenere gli elettroliti oppure non riescono più a mantenere il livello di sostanze nocive nel sangue entro una soglia ottimale, si genera l'insufficienza renale.

In tali casi, in cui il quadro clinico è caratterizzato dalla riduzione o dalla scomparsa totale della funzione renale, si definisce la condizione di insufficienza renale (IR). Il progredire della IR verso le fasi più gravi si accompagna a variazioni della composizione dei liquidi organici, con accumulo nel sangue di quelle sostanze che normalmente vengono eliminate dal rene. Anche le varie funzioni endocrine dell'organo subiscono con il tempo una progressiva compromissione. Vengono distinte due forme di insufficienza renale: acuta (IRA) e cronica (IRC). Con insufficienza renale acuta s'intende una sindrome clinica caratterizzata da una improvvisa riduzione della funzionalità renale che porta ad una rapida elevazione dell'urea ematica e degli altri prodotti metabolici. Si accompagna spesso, ma non obbligatoriamente, ad oligo-anuria.

La prolungata riduzione della funzione renale a meno del 5% risulta incompatibile con la vita. Nella maggioranza dei casi di IRA, la ripresa della funzionalità si ha entro 15-20 giorni dall'inizio della malattia, con una ripresa quasi sempre del 100%. Talvolta, in rapporto a cause particolari, tale recupero non si ottiene e si ha una perdita definitiva delle funzionalità renali, passando così alla forma cronica di insufficienza. Nella pratica clinica, l'IRA viene classificata nelle forme: pre-renale, renale e post-renale, a seconda del livello anatomico al quale agisce la causa scatenante. La prima si presenta in seguito a gravi perdite idrico-elettrolitiche, emorragia massiva e marcata ipotensione arteriosa. All'insorgere di tale forma di IRA, il rene non viene leso immediatamente e pertanto, se vengono corrette con

rapidità le alterazioni generali, si può avere un ritorno alla normalità della funzione renale; se, invece, tali alterazioni permangono per molte ore, si ha una lesione vera e propria del tessuto renale, con l'instaurarsi di un quadro di IRA organica. Si manifesta per cause tossiche, infettive, ostetriche, provocate da traumi e interventi chirurgici oppure in seguito ad infarto renale per trombosi o embolia delle arterie renali e la trombosi delle vene renali o della vena cava inferiore. Infine, la terza deriva da una ostruzione delle vie escrettrici urinarie, per calcoli o neoplasie, che può essere localizzata a qualsiasi livello (pelvi, uretere, vescica, uretra). Se l'ostacolo viene rimosso, si ha una rapida ripresa della funzionalità; se permane per giorni o settimane, il rene potrà risentirne anche in maniera grave, avendosi così definitiva compromissione delle strutture renali ed evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

Con insufficienza renale cronica si definisce la perdita irreversibile della funzione renale, tale da provocare alterazioni gravi nella composizione dei liquidi dell'organismo.

La gravità dell'insufficienza renale cronica peggiora con il trascorrere del tempo e passa attraverso quattro stadi successivi. In una prima fase della nefropatia, articolata in due livelli, la riduzione funzionale renale sarà compensata, cioè il rene, pur non funzionando al 100% avrà ancora una funzione tale da non provocare manifestazioni generali importanti:

1. Il primo stadio è rappresentato da un danno reale limitato in cui la filtrazione glomerulare è intorno a 80 ml/min o poco inferiore e può essere presente ipertensione: è importante a questo punto l'individuazione dei fattori di rischio.
2. Il secondo stadio corrisponde ad un filtrato glomerulare tra 60-80 ml/min: per ridurre la progressione della patologia si agisce sui fattori di rischio individuati. Mano a mano che l'insufficienza procede e che il filtrato glomerulare si riduce, si giungerà alla fase scompensata dell'IRC, caratterizzata dalla caduta della clearance della creatina sotto i 40 mL/min. Si incomincerà allora ad avere accumulo nel sangue di quelle sostanze non più eliminate in quantità adeguate dal rene e alterazioni dell'equilibrio acido-base ed idro-salino.
3. Quando il filtrato glomerulare si riduce fra 60-30 ml/min, terzo stadio di progressione della malattia, è necessario valutare con attenzione le necessità della terapia di appoggio.

4. Il grado di compromissione è così avanzato da divenire sintomatico nonostante la terapia conservativa e si configura la fase uremica dell'IRC. In questo stadio, che costituisce il “capolinea” della funzione renale il paziente deve essere preparato e indirizzato nella scelta del tipo di trattamento sostitutivo a lui più confacente e compatibile con la situazione clinica; il trattamento dialitico viene in genere iniziato quando il filtrato glomerulare è inferiore a 15 ml/min e sono presenti sintomi uremici.

Di solito l'IRC ha un'insorgenza ed una progressione graduale, giungendo nel giro di mesi, o addirittura anni, alla sua fase terminale, cioè alla fase del completo esaurimento funzionale dell'organo.

Molti fattori possono determinare la IRC nei diversi individui. La causa più frequente è la glomerulonefrite, malattia di tipo infiammatorio che colpisce prima i glomeruli e, solo in una fase avanzata, coinvolge gli altri costituenti renali.

Un'altra rilevante causa di IRC è la pielonefrite, patologia di tipo infettivo, favorita spesso da alterazioni congenite o acquisite delle vie escrettrici urinarie.

Una ragione importante è attribuita alle nefriti interstiziali, tra cui ha una rilevanza particolare la malattia policistica del rene, che ha la peculiarità di essere ereditaria, di interessare circa il 10-20% dei soggetti in dialisi e di portare alla fase finale di IRC verso i 40-50 anni di età, pur essendo stati individuati casi che raggiungono tale stadio in età nettamente più avanzata. Particolare rilievo hanno, infine, le forme di IRC determinate dall'abuso di farmaci, dall'intossicazione cronica con sostanze impiegate in alcuni ambienti di lavoro (piombo, cadmio, ecc.) e dalla concomitanza con le malattie sistemiche (diabete mellito, tubercolosi, ecc.).

1.3 Il trattamento dialitico

Quando i reni non sono più in grado di assolvere alla loro funzione di depurazione dell'organismo dalle scorie prodotte quotidianamente dal metabolismo corporeo e perdono la capacità di eliminare normalmente i liquidi introdotti, è necessario ricorrere a mezzi che sopperiscono alla mancanza di un'azione continua di filtro ematico, consentendo una depurazione sostitutiva simile a quella degli organi interessati. La terapia sostitutiva artificiale della funzione renale prende il nome di dialisi. Con tale termine si intende un procedimento fisico per cui dal sangue del

paziente uremico vengono eliminate le sostanze tossiche che vi si accumulano insieme all'eccesso di fluidi.

Nel corso di IRA, sino al ripristino della funzione dell'organo, è indispensabile sostituire con la dialisi le funzioni escretorie del rene (contrariamente si andrebbe incontro a morte certa, in quanto il blocco renale è letale nel volgere di breve tempo), mantenendo il paziente in condizioni cliniche di equilibrio idro-elettrolitico e metabolico soddisfacente, oltre naturalmente ad eliminare, se possibile, le cause che hanno portato all'insorgenza dell'IRA. Il trattamento dialitico è in grado di vicariare la funzione renale in maniera sufficiente da permettere anche al soggetto affetto da insufficienza renale cronica ed irreversibile di condurre una vita relativamente normale, se si eccettua la necessità di sottoporsi al trattamento dialitico per un tempo complessivo di 10-15 ore ogni settimanale.

Esistono due gruppi ben distinti di tecniche dialitiche:

- l'emodialisi, in cui il sangue viene estratto dal paziente, filtrato con una membrana semipermeabile e re-infuso.
- la dialisi peritoneale, in cui si immette (più volte al giorno) nella cavità peritoneale del liquido che usa il peritoneo (sottile membrana che avvolge i visceri addominali) come membrana semipermeabile per eseguire i processi sopra citati.

La prima tecnica è la più diffusa e viene prevalentemente svolta presso ospedali o centri privati in regime ambulatoriale. Quella peritoneale, se opportunamente praticata, ha la stessa efficienza e viene praticata al domicilio, cosa che è un pregio in quanto salvaguarda l'autonomia del paziente, ma richiede una assistenza da parte di un familiare o che il paziente sia autonomo ed abile a praticare il trattamento.

Ognuno dei due gruppi comprende diverse metodiche, in particolare per l'emodialisi sono:

- Emodialisi standard (HD)
- Emofiltrazione in pre/post diluizione (HF)
- Emodiafiltrazione (HDF)

Il concetto fondamentale su cui si basa la dialisi è quello di mettere in contatto il sangue del paziente (che nel soggetto uremico è in pratica una soluzione ricca di scorie da eliminare e di sostanze da riequilibrare) con una soluzione a composizione nota.

Quest'ultima, separata da una membrana semipermeabile dal sangue stesso, è priva di quelle sostanze (urea, creatina, acido urico, fosforo, ecc.) che si vogliono eliminare completamente e contiene, invece, altri componenti (sodio, potassio, calcio, magnesio, ecc.) ad una concentrazione tale da consentire il loro riequilibrio nel sangue, fino a livelli fisiologici. Il contatto e lo scambio che si realizzano tra il sangue e la soluzione può avvenire al di fuori dell'organismo, utilizzando una membrana semipermeabile artificiale (dializzatore o filtro), inserita in una apparecchiatura più complessa, detta monitor di dialisi: questa modalità è la dialisi extracorporea.

Per la terapia occorre un accesso vascolare. Ciò, in casi di urgenza, avviene mediante il posizionamento di un catetere in un vaso venoso di grosso calibro (catetere venoso centrale), mentre nei pazienti in emodialisi cronica viene allestita una fistola artero-venosa, ossia una congiunzione (anastomosi) creata chirurgicamente tra un vaso arterioso donatore e un vaso venoso adiacente, di norma al braccio. L'intervento prevede, previa anestesia locale, un'incisione cutanea a livello della superficie anteriore del polso, che può essere condotta trasversalmente o longitudinalmente. Una volta esposte l'arteria radiale e la vena cefalica si introduce un piccolo catetere nella vena per favorirne la dilatazione; quindi il vaso viene infuso con della soluzione fisiologica per favorire la circolazione. L'estremità terminale della vena viene quindi suturata alla parete laterale dell'arteria radiale. All'inizio della seduta dialitica il paziente viene connesso (con due aghi posizionati nella fistola o attraverso il catetere venoso) alla macchina per emodialisi, quindi gli viene iniettata una dose di eparina che evita che il sangue coaguli nel circuito extracorporeo. Solo in rari casi (ad esempio in pazienti che hanno subito recentemente un intervento chirurgico) l'emodialisi si effettua senza eparina.

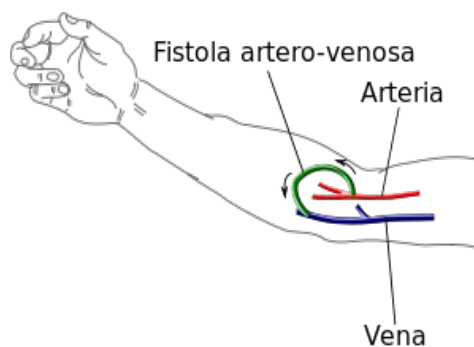


Figura 2: fistola artero-venosa

In pratica la dialisi extracorporea, o emodialisi, si configura come segue: dal braccio del paziente, tramite l'accesso vascolare, viene aspirato il sangue, utilizzando una pompa peristaltica applicata sulla linea del circuito extracorporeo, detta arteriosa. Il sangue, spinto dalla pompa, va al filtro dializzatore (un elemento a doppio comparto nel quale viene impiegata una membrana semipermeabile di porosità adatta), al quale arriva anche la soluzione dializzante (SD).

All'uscita del sangue dal filtro, inizia quella che si chiama linea venosa, attraverso la quale avviene il ritorno del sangue al paziente. Il dialisato scorre nel filtro in direzione opposta a quella del sangue e, dopo essere entrato in contatto con il sangue tramite la membrana semipermeabile, esce dal filtro e va allo scarico.

Per consentire un'adeguata depurazione, il flusso sanguigno viene indotto da una pompa con portate tipiche di $250 \div 300$ ml/minuto (in soggetti adulti) mentre la soluzione dializzante scorre tipicamente a 500 ml/minuto. In media vengono utilizzati, e quindi entrano in contatto con il sangue con la sola interposizione della membrana dializzante, 30 L di SD all'ora per cui in ogni seduta vengono impiegati circa 120 L di soluzione.

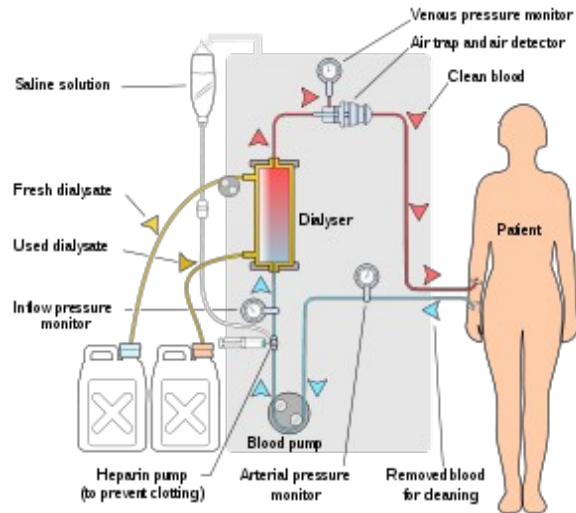


Figura 3: rappresentazione schematica dell'emodialisi

Per rendere più sicuro il trattamento si attuano una serie di controlli tra cui il monitoraggio:

1. dell'afflusso alla linea arteriosa, in modo che se la fistola non fornisce un volume sufficiente di sangue, viene bloccata la pompa di aspirazione;
2. della temperatura del dialisato e quindi, indirettamente del sangue che dovrà rientrare nel paziente;
3. della composizione ionica del dialisato;
4. del volume dell'ultrafiltrato prescritto;
5. della presenza di aria e di un eventuale eccesso di pressione nella linea venosa.

L'emodialisi richiede dalle tre alle quattro ore per due o, più spesso, tre volte la settimana ed è in grado di rimpiazzare le tre funzionalità di base del rene:

1. la rimozione delle sostanze tossiche: urea, acido urico, creatinina (e molte altre molecole di medie dimensioni, dette medio-molecole) vengono sottratte in ogni momento con il massimo gradiente poiché il liquido dializzante ne è totalmente privo.
2. Il riequilibrio elettrolitico e acido-base: lo scambio nel sangue di elettroliti avviene in relazione al gradiente concentrazione. Ad esempio lo ione K^+ (potassio) è più elevato nel sangue del soggetto nefropatico e quindi viene sottratto,

invece lo ione HCO_3^- (Bicarbonato) è in difetto quindi viene ceduto. In linea di massima, con l'avanzare del tempo di trattamento il gradiente si riduce verso un asintoto.

3. La rimozione dei liquidi: la massa totale di liquidi da sottrarre in una seduta dialitica dipende da quanti liquidi il paziente ingerisce fra una dialisi e la successiva e viene valutata pesando il paziente al termine della seduta dialitica ed all'inizio della successiva.

Le prime due funzioni vengono svolte secondo il principio fisico della diffusione: quando il sangue del paziente è messo in contatto con una soluzione elettrolitica, il dialisato, a diversa concentrazione (e priva di metaboliti tossici) per mezzo della membrana semipermeabile, le sostanze tossiche che si desidera rimuovere migrano dalla soluzione a concentrazione maggiore verso quella a concentrazione minore, mentre il solvente segue la direzione opposta. Il filtro consente oltre alla rimozione di sostanze anche il reintegro di radicali alcalini, quindi il riequilibrio acido-base.

L'ultima funzione in elenco riguarda la necessità di rimuovere i liquidi assunti attraverso l'alimentazione e non eliminati con la minzione che può essere estremamente ridotta o assente (anuria) nei soggetti nefropatici in fase terminale.

Il metodo utilizzato è l'ultrafiltrazione. Tecnicamente, questa estrazione viene controllata mediante un opportuno gradiente di pressione: la pressione nel comparto ematico del filtro dializzatore è sempre positiva, al liquido dializzante viene imposta una pressione (negativa o a sua volta positiva) affinché il gradiente risultante sia tale da creare l'ultrafiltrazione necessaria, in relazione alla permeabilità idraulica specifica della membrana del filtro dializzatore. Il sistema di controllo viene programmato per raggiungere lo scopo della totale rimozione al termine della seduta di trattamento. Si deve precisare che tale obiettivo, detto peso secco, non è equivalente al peso normale di un soggetto sano con la stessa corporatura, ma inferiore (stato disidratato) e rappresenta il limite al di sotto del quale diventano possibili episodi di intolleranza clinica. La massa di liquidi accumulati viene sottratta dalla parte plasmatica del sangue, la quale ha poi il compito di riassorbirla dalle cellule dei tessuti.

Fisiologicamente, questa restituzione (refilling) avviene con una certa lentezza poiché a sua volta dipende dalla permeabilità della membrana cellulare e dal

gradiente di concentrazione tra extra- ed intra-cellulare, pertanto rimozioni violente possono causare effetti collaterali di rilievo, quali collasso ipotensivo e crampi. Il sistema di controllo dell'apparecchiatura (rene artificiale) deve essere in grado di assicurare con la massima accuratezza estrazioni che possono essere anche di pochi milligrammi per minuto. Come detto, durante l'emodialisi standard (HD) la rimozione dei soluti avviene per un processo diffusivo e, solo in minima parte, per convezione in seguito all'ultrafiltrazione.

Una manovra della massima importanza è la preparazione della soluzione dializzante, dalla cui concentrazione deriva la classificazione della modalità di dialisi standard in :

- Acetato-dialisi: l'unico tampone presente nel bagno è l'acetato di sodio.
- Bicarbonato-dialisi: il concentrato è diviso in due contenitori, uno contenente bicarbonato di sodio (BASE) e l'altro per i restanti elettroliti componenti la soluzione dializzante (ACIDO).

Inizialmente l'equilibrio acido base era garantito dalla sola presenza di acetato come tampone nel bagno di dialisi, che però era mal tollerato dal paziente e comportava diversi squilibri metabolici. L'annullamento delle perdite di bicarbonato nella SD e della riduzione dei livelli ematici di anidride carbonica ottenuti con la seconda tecnica depurativa hanno consentito a quest'ultima di sostituire la prima, ovviando ai problemi tipici dell'acetato-dialisi e portando ad una migliore stabilità cardiovascolare e ad una riduzione dei sintomi intradialitici.

La bicarbonato-dialisi standard (HBD) può essere effettuata sia utilizzando membrane a bassa permeabilità idraulica che membrane ad alto flusso e anche in base alla biocompatibilità del materiale utilizzato si può distinguere una HBD standard ed una HBD con membrane molto biocompatibili.

La terapia emodialitica tradizionale, basata essenzialmente su processi diffusivi è estremamente efficace nell'estrazione di soluti a basso peso molecolare, mentre non consente un'adeguata sottrazione delle tossine di elevato peso molecolare. Per tale ragione è stata approntata un'altra tecnica alternativa alla tradizionale emodialisi per il trattamento sostitutivo dell'insufficienza renale, l'emofiltrazione, la cui modalità di trasporto ricorda la filtrazione glomerulare e sfrutta il principio per cui, utilizzando membrane a porosità e permeabilità maggiore di quelle impiegate per l'emodialisi tradizionale, il trasferimento dei soluti avviene per convezione. La

convezione è quel meccanismo di trasporto dei soluti basato sull'ultrafiltrazione di acqua plasmatica, che agisce da “solvent drag” nei confronti dei tossici. La novità è rappresentata da un liquido di sostituzione aggiunto nel circuito ematico a monte o a valle del filtro (pre- o post-diluizione) e continuamente rimosso dal dializzatore, in modo da poter massimizzare il volume totale ultrafiltrato e quindi l'efficacia del trasporto convettivo.

L'HF, altamente efficiente nella rimozione dei soluti ad alto peso molecolare, si è dimostrata insufficiente nella rimozione di piccoli soluti richiedendo in genere tempi superiori a quelli dell'emodialisi standard. Recentemente la ricerca scientifica nel campo delle procedure di depurazione extracorporea ha concentrato l'interesse sulla relazione esistente tra tossine a maggiore peso molecolare e l'uremia. Per questa ragione si è tentato di unire l'efficacia depurativa dell'emodialisi nei confronti delle micromolecole con i vantaggi derivati dalla emofiltrazione nell'eliminazione delle macromolecole. Nasce così l'emodiafiltrazione (HDF).

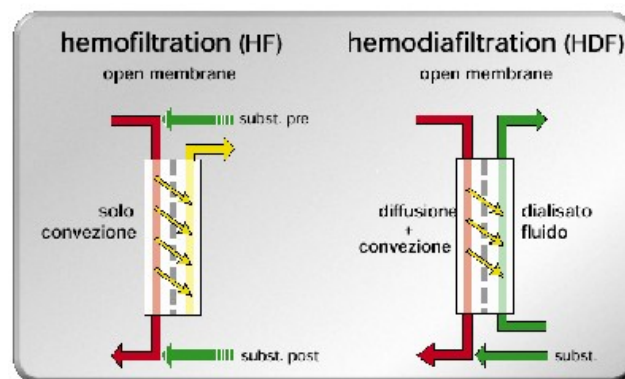


Figura 4: principi fisici alla base della emofiltrazione a sinistra e della emodiafiltrazione a destra.

Con tale tecnica si sottraggono elevate quantità di acqua plasmatica che vengono in parte reintegrate con l'infusione di liquidi di sostituzione, come per l'HF, ma con volumi di scambio minori, mentre la depurazione dei soluti a basso peso molecolare viene ottenuta con il contemporaneo passaggio di liquido di dialisi attraverso il filtro. Pertanto l'HDF è la combinazione di due metodiche: emodialisi HD ed emofiltrazione HF. Questo permette di abbinare i vantaggi della rimozione dei soluti a basso peso molecolare per via diffusiva con quelli della rimozione di sostanze a peso molecolare medio/alto per via convettiva. Negli ultimi anni, inoltre, la

capacità di eliminazione di tossine uremiche di peso molecolare medio/alto nei trattamenti di emodiafiltrazione (HDF) è stata aumentata grazie allo sviluppo di dializzatori aventi membrane con caratteristiche tali da permettere volumi di ultrafiltrazione sempre maggiori. Le conseguenze positive, documentate da numerosi e qualificati studi internazionali, depongono per un significativo miglioramento non solo dell'efficienza depurativa, ma anche del livello di emocompatibilità, dei profili microinfiammatori, dello stato clinico, più vicino al modo in cui i reni lavorano naturalmente. D'altra parte, essi richiedono grandi volumi di liquido sterile, da 10 a 30 litri circa per l'emodiafiltrazione e da 70 a 100 litri per l'emofiltrazione.

Durante il trattamento, il paziente viene esposto a rischi legati principalmente dalla circolazione extracorporea del sangue. Di conseguenza, è necessario un sistema di sicurezza che ne salvaguardi la salute durante la seduta. I sensori rivestono un ruolo fondamentale in questi sistemi in quanto, a fronte di valori fuori norma, non solo lanciano un segnale di allarme, ma sono anche in grado di arrestare subito il trattamento, senza aspettare l'intervento del personale.

Il rischio più importante a cui è esposto il paziente in dialisi è quello dell'embolia gassosa. L'aria può entrare nel circuito extracorporeo solo nel tratto a pressione negativa, dovuto a una perdita nella linea arteriosa o a uno sfilamento dell'ago arterioso. Gli standard richiedono di inserire un sensore d'aria nella linea venosa. In caso di rilevazione di bolle d'aria, la pompa deve essere subito interrotta e la linea venosa deve essere immediatamente interdetta da una elettropinza. Alla base di questi sensori vi è un funzionamento fotoelettrico o ultrasonico. Una grandezza utile ai fini della protezione del paziente è la pressione rilevata in diversi punti strategici del circuito extracorporeo. Essa viene monitorata principalmente per tre ragioni:

- rilevamento di distacco tubi/cannule;
- rilevamento delle ostruzioni causate da coaguli, pieghe o interruzioni;
- controllo della rimozione di fluidi dal paziente.

Il segnale pressorio viene trasdotto attraverso delle linee piene d'aria che collegano il circuito extracorporeo con il sensore vero e proprio del monitor. Questi dispositivi sono in genere di tipo elettronico, costituiti da una membrana elastica su cui sono incollate delle resistenze elettriche. Le deformazioni subite dalla membrana

provocano variazioni del valore delle resistenze, che vengono opportunamente elaborate per fornire un dato di pressione.

Per evitare la contaminazione del dispositivo, una membrana protettiva idrofoba viene interposta nella linea d'aria prima del sensore.

A monte della pompa ematica, un sensore rileva la pressione arteriosa del circuito ematico. Essa è un parametro importante giacché riflette la pressione di aspirazione del sangue. Una pressione arteriosa troppo negativa (troppa aspirazione) potrebbe compromettere la fistola del paziente. Un altro sensore di pressione, posizionato nella camera di espansione arteriosa del circuito ematico, rileva la pressione arteriosa prefiltra. Tale grandezza è utile per calcolare la pressione di transmembrana del dializzatore (TMP), che verrà spiegata in seguito. In più, la camera arteriosa è destinata anche a catturare l'aria lungo la linea, che può generarsi dalla combinazione di un flusso ematico alto e di una pressione arteriosa bassa.

Analogamente, nel circuito ematico è presente la camera venosa di gocciolamento che, oltre a presentare un filtro per trattenere eventuali particelle o coaguli, è utile per inserire un sensore di pressione. La pressione venosa, oltre che rilevare coagulazioni e/o malfunzionamenti dell'ago omonimo è anche parzialmente sensibile alle perdite di sangue che possono avvenire a monte dell'ago venoso che, se verificate, risultano essere quelle di entità maggiore.

La pressione di transmembrana è un fattore importante che influisce sull'entità del trasporto di sostanze che avviene attraverso la membrana del filtro. La TMP è definita come la differenza tra la pressione all'interno delle fibre del filtro e quella all'esterno di esse, ossia la differenza tra la pressione idraulica esercitata del flusso ematico e quella esercitata dal flusso della soluzione dializzante. Il monitor calcola la TMP dai valori di pressione rilevati dai sensori secondo la seguente formula:

$$TMP = (P_{filt} + P_v) / 2 - (P_{dout} + 30)$$

dove:

- P_{filt} è la pressione arteriosa prefiltra (pre pompa infusione) (mmHg);
- P_v è la pressione venosa (mmHg);
- P_{dout} è la pressione della soluzione dializzante in uscita (mmHg);
- 30 è la caduta di pressione media lungo il filtro;

I trasduttori del sensore della pressione della soluzione dializzante sono simili a

quelli del circuito ematico extracorporeo, ma sono disposti in linea piuttosto che in derivazione per evitare aree stagnanti.

Oltre ai sensori di pressione, una serie di sensori ottici monitorano la presenza del sangue in diversi punti del circuito. Un rilevatore di presenza sangue a raggi infrarossi è posizionato nella linea arteriosa, in modo da fermare la pompa ematica ed evitare l'aspirazione d'aria nel caso l'ago arterioso si sia staccato. Nella camera di gocciolamento venoso è presente un altro rilevatore a raggi infrarossi (o ad ultrasuoni) che controlla il livello del sangue nella camera. Per ultimo, un sensore importante di protezione è quello che rileva eventuali perdite di sangue, comunemente chiamato BLD (Blood Leakage Detector). Il paziente può perdere anche importanti quantità di globuli rossi a causa di perdite o rotture della membrana del filtro. Per limitare questo rischio, viene posizionato un dispositivo ottico nel circuito idraulico a valle del filtro, il quale rileva eventuali presenze di globuli rossi e arresta il trattamento qualora necessario.

Per i trattamenti che usufruiscono dei nuovi sistemi di feedback, occorrono dei sensori aggiuntivi, oltre a questi di protezione appena citati, come, ad esempio, sensori di natremia, di ematocrito e di saturazione di ossigeno.

1.4 Complicanze cliniche intradialitiche

Nonostante i notevoli progressi tecnologici che hanno migliorato la sicurezza del trattamento dialitico, esso presenta ancora diversi rischi. La terapia sostitutiva della funzione renale, considerata un buon compromesso tra la necessità di garantire una depurazione sufficiente assicurando buone condizioni clinico-mediche e quella di non inferire eccessivamente con la vita sociale del paziente, pur con i suoi innegabili meriti ha una serie di limiti quantitativi e qualitativi, alcuni dei quali possono essere evitati o corretti dall'intervento dell'infermiere addetto alla dialisi; per altri, invece, data la loro maggiore gravità, è sempre indispensabile il coinvolgimento diretto del medico. Le complicanze dell'emodialisi possono essere:

- intradialitiche (durante il trattamento dialitico);
- a lungo termine.

Le criticità intradialitiche possono essere legate all'interazione paziente/rene

artificiale, oppure al trattamento emodialitico o ancora possono essere legate agli effetti dell'interazione tra sangue e materiali artificiali.

Al primo gruppo appartengono :

- sindrome da instabilità vascolare: ipotensione intradialitica (caduta grave ed improvvisa della pressione durante la dialisi), ipertensione intra e interdialitica;
- sindrome da squilibrio osmotico: edema cerebrale accompagnato da un corteo sintomatologico di malesseri (cefalea, nausea, vomito..) a causa di una riduzione dell'osmolarità plasmatica, dovuta alla rapida rimozione dialitica di sodio e di urea;
- ipopotassemia e aritmie cardiache: turbe del ritmo cardiaco originata dalla variazione di concentrazione del calcio nei vari compartimenti idrici dell'organismo e di concentrazione intra/extra cellulare del potassio per rapida e marcata correzione dell'iperkaliemia (extracellulare), insieme a quella dell'acidosi.;
- ipossia: carenza di ossigeno dovuto alla riduzione della volemia per disidratazione, con conseguente perfusione tissutale esigua.

Al secondo gruppo appartengono:

- emolisi: distruzione acuta e massiva dei globuli rossi per contatto del sangue con una soluzione dializzante alterata nelle caratteristiche chimiche o fisiche;
- embolia gassosa: ingresso di aria nella linea arteriosa, aspirata dalla pompa del sangue, rischio di entrata nell'ago venoso e ostruzione del piccolo circolo, inizialmente a livello capillare; nei casi più gravi si può arrivare alla ostruzione dei grossi vasi con conseguenze letali;
- reazioni allergiche al filtro;
- febbre e brividi: comparsa di febbre, preceduta da brividi, generalmente dovuta ad una contaminazione batterica nata nel circuito extracorporeo o a livello del circuito ematico per inadeguata sterilizzazione;
- emorragie: insorgenza di manifestazioni emorragiche per l'uso di eparina come anticoagulante, soprattutto con dosaggi elevati o discontinui.

Infine al terzo gruppo appartengono:

- attivazione immunologica
- attivazione coagulativa e piastrinica

Le complicanze a lungo termine del trattamento emodialitico sono correlate sostanzialmente a patologie secondarie alla persistenza dell'uremia e del

trattamento dialitico.

1.4.1 Ipotensione arteriosa

L'ipotensione arteriosa intradialitica (IDH) tra le complicanze sopra menzionate rimane una delle più frequenti della terapia sostitutiva renale. L'incidenza riportata di IDH è da stimare attorno al 15-50% delle sedute emodialitiche o anche in più del 50% dei trattamenti dei pazienti hypotension-prone (specialmente soggetti anziani o quelli affetti da diabete mellito, disfunzione autonoma o malattie cardiovascolari) [2]. La prevenzione di IDH è pertanto una sfida importante per lo staff dialitico.

La caduta grave ed improvvisa della pressione arteriosa spesso si manifesta con sbadigli ripetuti o con ridotto flusso ematico attraverso la protesi vascolare e quindi con allarme al monitor di pressione negativa arteriosa. Può comparire vomito, senso di svenimento, offuscamento della vista, spossatezza, sudorazione, tachicardia, fino alla vera e propria perdita di coscienza nei casi di collasso. Non è rara l'associazione di crampi muscolari agli arti, specie inferiori. Nei casi più gravi può portare ad alcune complicanze vascolari, quali infarto cerebrale, ischemia cardiaca e mesenterica, può contribuire alla cronica iper-idratazione per incapacità a raggiungere il peso a secco e si può manifestare con vere e proprie convulsioni, con perdite di feci e urine, a causa della grave ipossia cerebrale. L'ipotensione può insorgere già nei primi momenti della dialisi. In questo caso, è verosimile che la sottrazione di sangue per il riempimento del circuito extracorporeo abbia sbilanciato una condizione cardiocircolatoria già in equilibrio precario. Questa situazione si può realizzare quando il paziente è marcatamente anemico o quando giunge in dialisi già sotto il suo peso a secco, a causa, per esempio, di diarrea o vomito accusati durante il periodo intradialitico. Anche una esagerata reazione emotiva, determinata dalla puntura degli aghi o dalla vista del sangue o dalla preoccupazione per il trattamento, può favorire la manifestazione di tale complicanza. I liquidi in eccesso, che in condizioni normali sono espulsi dai reni sotto forma di urina, vengono eliminati per ultrafiltrazione durante l'emodialisi. Le principali cause di ipotensione intradialitica quasi sempre sono da attribuire ad una eccessiva o troppo rapida ultrafiltrazione, con deplezione del volume ematico circolante ed incapacità di adattamento del

sistema cardiovascolare, una disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro [5]. Un'ipotesi alternativa considera l'ipotensione come una manifestazione della disfunzione uremica del sistema nervoso autonomo, dovuto ad una risposta simpatica inadeguata [4].

Molti fattori entrano nel determinismo del IDH, ma l'inadeguato compenso dell'ipovolemia indotta dall'ultrafiltrazione sembra giocare un ruolo decisivo. Steuer et al. hanno dimostrato che crampi e senso di svuotamento avvenivano nel 28% delle sedute emodialitiche, ed in tutti i casi quei sintomi erano preceduti da una riduzione pronunciata della volemia [3].

La quantità di liquido ultrafiltrato non corrisponde all'effettivo calo di volume plasmatico poiché quest'ultimo è compensato nel corso della seduta dal liquido che entra nel sistema circolatorio dallo spazio interstiziale: sostituendo così il volume plasmatico, la tendenza all'ipotensione si riduce. Tale meccanismo di riempimento, detto "refilling", è influenzato dall'osmolarità plasmatica, aumentata dalla eliminazione del liquido.

Se il plasma diventa rapidamente ipoosmolare, l'acqua tende ad abbandonare lo spazio extracellulare, dirigendosi verso quello intracellulare. Tale situazione facilita l'insorgenza dell'ipotensione poiché il liquido extracellulare disponibile per il refilling del letto vascolare è minore.

L'abbassamento della osmolarità plasmatica avviene se si mantiene una concentrazione di sodio piuttosto bassa, mentre livelli di 140 mEq/L o superiori, garantiscono buona osmolarità della soluzione dializzante allontanando la genesi di episodi ipotensivi.

L'ipovolemia indotta dalla ultrafiltrazione può essere attribuita a due meccanismi: il primo è un inadeguato tasso di riempimento a causa di un'eccessiva velocità di ultrafiltrazione e il secondo è un insufficiente refilling dovuto ad una quantità di ultrafiltrazione esagerata in termini assoluti.

Nel primo caso, la fisiopatologia di questa complicanza si basa sulla discrepanza tra la velocità di estrazione del fluido e il livello di riempimento intravascolare dallo spazio interstiziale e intracellulare. Nel secondo, la velocità di riempimento è intatta, ma non c'è più liquido disponibile per il riempimento dal momento che il peso secco è stato raggiunto e anche oltrepassato.

Quando si opera una sottrazione di volume nei pazienti uremici e si disturba

l'equilibrio tra il compartimento intravascolare e gli altri compartimenti, interstiziale ed intracellulare, una serie di meccanismi compensatori cardiovascolari si innescano per annullare gli effetti emodinamici dell'ipovolemia e per ricostruire la massa circolante, adattando il letto vascolare al letto circolante (vaso-costrizione), aumentando il tono arterioso e la frequenza cardiaca per garantire una adeguata portata. La costrizione venosa promuove il ritorno venoso che aiuta a mantenere la pressione di riempimento sistemica, mentre la vasocostrizione arteriolare favorisce il mantenimento della pressione arteriosa e, in aggiunta, abbassa la pressione capillare, che facilita il refilling vascolare. In particolare, la combinazione tra una riduzione critica della volemia ed alterate risposte compensatorie vascolari può comportare un ridotto riempimento cardiaco, un'attivazione del riflesso simpatico inibitorio cardiodepressorio ed una improvvisa ipotensione [9].

Anche la conduttività della soluzione dializzante (un'accidentale bassa concentrazione salina, in particolare di sodio, può condizionare la comparsa di bassa pressione) e l'eventuale terapia anti-ipertensiva assunta dal paziente, specie subito prima della seduta dialitica (riducendo le capacità di adattamento del sistema cardiocircolatorio alla contrazione della volemia, anche se ottenuta in maniera graduale e di entità relativamente modesta) possono essere cause di ipotensione in corso di dialisi.

Un altro elemento che contribuisce alla instabilità vascolare, e quindi alla ipotensione, è l'utilizzo dell'acetato come tampone nel dialisato. Esso ha un effetto vasodilatante molto potente e tale da superare l'effetto stabilizzante del sistema nervoso autonomo. Se il paziente non è in grado di metabolizzare la sostanza adeguatamente attraverso la membrana e di trasformarla in bicarbonato si potrebbero raggiungere livelli plasmatici tali da avere un effetto vasodilatante e quindi ipotensione [1].

Da queste complesse considerazioni derivano alcune indicazioni terapeutiche da seguire all'insorgere dei primi sintomi:

1. portare il paziente in posizione orizzontale, eventualmente con un cuscino sotto le gambe, in modo da favorire il flusso di sangue verso il capo (manovra di Trendelenburg);
2. effettuare un'ultrafiltrazione lenta e graduale, al fine di consentire gli aggiustamenti fisiologici;

-
3. modulare nella soluzione dializzante la concentrazione sodica in modo da non ridurre l'osmolarità plasmatica e consentire il “refilling” del letto vascolare;
 4. sostituire nella soluzione dializzante il tampone acetato con quello bicarbonato: si ottiene così una minore perdita di anidride carbonica e quindi una minore ipossia tissutale, mentre si eliminano gli effetti tossici dell'accumulo plasmatico di acetato. Contemporaneamente a queste manovre si inizia l'infusione rapida di soluzione fisiologica che dovrebbe, specie nei pazienti a rischio collasso, essere sempre pronta ed eventualmente già connessa al circuito ematico extracorporeo. La somministrazione di 200-300mL di soluzione fisiologica è spesso sufficiente per avere una rapida ripresa pressoria e ristabilire il benessere del paziente.

1.5 Monitoraggio emodinamico intradialitico

Negli ultimi anni, la risposta tecnologica al crescere di condizioni di comorbidità è consistita nello sviluppo di sistemi per il monitoraggio intradialitico on-line finalizzato alla misurazione continua di diversi parametri fisiologici del paziente, sia di tipo emodinamico che di tipo biochimico, nell'ottica di una prevenzione dell'insorgenza di momenti critici. Lo scopo del monitoraggio continuo delle variabili emodinamiche coinvolte nella genesi dell'instabilità cardiocircolatoria è essenzialmente quello di prevenire eventi ipotensivi e/o aritmici. I sistemi di monitoraggio sono stati maggiormente utilizzati in dialisi ad alta efficienza e di breve durata, poiché il rischio di situazione non fisiologica è tanto maggiore quanto maggiore è la riduzione del tempo di trattamento e allo stesso tempo viene aumentata l'efficienza. Un trattamento dialitico adeguato dovrebbe non solo avere un'ottimizzazione del bilancio di soluti, ma anche una buona tolleranza cardiovascolare, un soddisfacente controllo dell'acidosi uremica, l'ottimizzazione dello stato nutrizionale e un buon controllo pressorio.

La gestione tradizionale della sessione presuppone l'impostazione di alcuni parametri predefiniti e gli interventi terapeutici sono limitati alle situazioni in cui avviene una complicanza. Allo scadere del tempo prestabilito, spesso senza tener conto dei suddetti tempi di recupero e senza possibilità di verifica della qualità della depurazione, il trattamento viene interrotto. La valutazione dell'efficacia viene fatta

occasionalmente, se e quando emerge una evidente problematica clinica. Questo tipo di approccio è inadatto nel caso di pazienti critici, o che presentano instabilità emodinamica. In tal caso è necessario disporre di adeguati sistemi di misurazione e di sensori per misure continue durante il trattamento. Caratteristiche indispensabili per un sensore da usare in emodialisi sono: semplicità d'uso, emocompatibilità (per i sensori che vengono a contatto diretto con il sangue), possibilità di interfacciamento con un computer, tollerabilità da parte del paziente. L'impiego di sistemi di monitoraggio deve essere finalizzato all'ottimizzazione di almeno questi due aspetti:

- un'adeguata efficienza dialitica;
- una soddisfacente tolleranza cardiovascolare.

In queste condizioni, allo scopo di ridurre la frequenza di sedute a scarsa efficienza, con continue riduzioni della pressione arteriosa e gravi e improvvisi collapsi, sono stati condotti degli studi sulla prevenzione di fenomeni ipotensivi e sulla previsione degli stessi.

Il futuro dei sistemi di monitoraggio e di controllo risiede forse nell'integrazione delle diverse strumentazioni in modo da realizzare un monitoraggio estensivo e contemporaneo di variabili sia di tipo emodinamico che biochimico. Inoltre la progettazione di sistemi di allarme è un altro campo della ricerca che potrebbe apportare importanti miglioramenti, indicando con un certo anticipo l'imminenza di una condizione di criticità.

Dato il ruolo centrale del volume ematico nel determinare la stabilità della pressione arteriosa, il monitoraggio intradialitico del volume ematico riveste un ruolo importante per la prevenzione dell'instabilità cardiocircolatoria in dialisi, soprattutto nei pazienti con tendenza all'ipotensione correlata all'ipovolemia. In particolare il monitoraggio continuo del volume ematico relativo (RVB) può essere effettuato con metodiche non invasive, che si basano soprattutto sulle variazioni di emoglobinemia ed ematocrito.

Un recente studio, tuttavia, ha mostrato che i cambiamenti di RVB non riflettono cambiamenti nella pressione arteriosa intradialitica [15].

Oltre all'ipovolemia anche altri fattori contribuiscono all'instaurarsi di fenomeni ipotensivi in corso di dialisi, la disfunzione del sistema autonomo, la gittata cardiaca e la vasocostrizione capillare.

Per valutare le attività del sistema nervoso autonomo il monitoraggio della

frequenza cardiaca rappresenta uno strumento non invasivo in grado di predire il verificarsi di eventi ipotensivi.

In studi recenti, l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca è stata ottenuta per mezzo di un'analisi auto regressiva o attraverso l'algoritmo della Fast Fourier Transform [6,7,9]. L'analisi spettrale fornisce due importanti componenti in frequenza, la componente a bassa frequenza LF, indice di attività simpatica e la componente ad alta frequenza HF, indice di attività vagale. Il rapporto LF/HF riflette l'equilibrio vagale-simpatico delle variazioni di frequenze. Al momento del calo ipotensivo la potenza LF diminuisce in modo significativo mentre la potenza HF aumenta, il rapporto LF/HF scende notevolmente. Sebbene l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca sia avanzata come strumento in grado di valutare a breve termine i cambiamenti nell'attività del sistema nervoso autonomo e di predire il verificarsi di un evento ipotensivo, la validità del metodo sembra essere dibattuta in quanto non può essere applicata in tutte le situazioni [6].

Anche il monitoraggio della gittata cardiaca e della vasocostrizione potrebbe fornire un utile strumento di prevenzione di caduta di pressione sanguigna durante il trattamento dialitico.

Mediante pletismografia (PPG) è possibile ottenere informazioni sulla gittata cardiaca e sulla vasocostrizione. Uno studio del 2010 [11] ha proposto un metodo basato sulla valutazione della variazione di ampiezza del segnale PPG attraverso un modello statistico in cui il rumore è stato assunto con una distribuzione Laplaciana. La performance del modello è stata valutata su 11 pazienti hypotension-prone che durante i trattamenti hanno manifestato 7 eventi ipotensivi acuti sintomatici e 17 eventi non critici. La predizione si basa sulla riduzione del segnale PPG, dovuta a vasocostrizione e decremento della frequenza cardiaca, che è assunta come manifestazione di evento ipotensivo.

Il modello ha fornito una predizione di 6 su 7 eventi sintomatici e una falsa predizione su 17. I risultati, seppur promettenti, fanno riferimento ad un data set troppo ristretto, per valutare l'effettiva efficacia dello studio sarà necessaria una popolazione più ampia.

L'ipotensione arteriosa intradialitica rimane ad oggi un campo di ricerca estremamente prioritario. Recentemente un nuovo parametro, la saturazione di ossigeno, è stato preso in considerazione come possibile predittore di cali nella

pressione sanguigna, quindi come marker di riferimento per la diagnosi precoce di ipotensione intradialitica.

1.5.1 Monitoraggio della saturazione di ossigeno

L'ossigeno che entra nel sangue attraverso i polmoni viene trasportato ai tessuti, legato e veicolato all'emoglobina (Hb), la quale ha una capacità limitata di legare O₂, cioè di saturarsi. Il livello di saturazione viene espresso come percentuale della sua capacità di legare O₂:

$$SO_2 \% = \frac{\text{contenuto di ossigeno}}{\text{capacità di ossigeno}} \times 100\%$$

tale formula è ricavata determinando l'O₂ con misure manometriche, dove “contenuto di ossigeno” rappresenta la quantità totale di ossigeno presente nel campione e “capacità di ossigeno”, la quantità di ossigeno totale nel campione saturato.

Più spesso si usa calcolare la percentuale di saturazione di ossigeno, con metodi spettrofotometrici, secondo la formula:

$$SO_2 \% = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} \times 100$$

dove [HbO₂] e [Hb] rappresentano, rispettivamente, la concentrazione di ossiemoglobina e la concentrazione di emoglobina libera, non legata all'ossigeno.

I valori ottimali di SO₂ sono dal 95% al 99%, al di sotto del 95% si è in condizioni di ipossia, in particolare dal 91% al 94% si ha ipossia lieve, dall'86% al 90% si ha ipossia moderata mentre si parla di ipossia grave in presenza di valori al di sotto del 85%. Circa il 10-15% della popolazione dializzata presenta in pre-trattamento una saturazione di ossigeno inferiore all'80%. Dal punto di vista pratico il segnale di saturazione è facile da misurare e in maniera non invasiva. Infatti è noto che l'emoglobina saturata assorbe la luce in determinate lunghezza d'onda, nel campo del rosso e dell'infrarosso. Il metodo di misura si basa sulla assorbanza ottica a

lunghezze d'onda di 600 e 850 nm. Un sensore rileva la quantità di luce assorbita o riflessa, risalendo in modo indiretto alla proporzione di ossigeno nel sangue tramite la legge di Lambert-Beer, con un range che va da 1 a 100 (si tratta di un'indicazione puramente concettuale in quanto valori di poche decine di unità di SO_2 non sono compatibili con la vita).

La saturazione di ossigeno dell'emoglobina è indice della disponibilità di O_2 a livello tissutale e varia in funzione della saturazione di ossigeno del sangue arterioso. Questa dipende soprattutto dalle capacità che hanno i polmoni di trasferire l'ossigeno, contenuto nell'aria inspirata, al sangue nei sottili capillari nelle pareti gli alveoli.

La saturazione di ossigeno è quindi un utile strumento per quantificare l'efficienza della funzione di ossigenazione polmonare in numerose situazioni patologiche.

1.6 Biofeedback in dialisi

Negli ultimi anni, notevoli miglioramenti sono stati apportati alla metodica dialitica: le membrane sono diventate sempre più permeabili e biocompatibili, il bagno di dialisi è stato adattato alla biochimica ed alla fisiologia dei liquidi extracellulari, le tecniche convettive si sono aggiunte alle tecniche diffusive, le macchine da dialisi si sono specializzate in ultrafiltrazioni controllate e programmabili. Nello stesso tempo però, la popolazione dei pazienti in dialisi è notevolmente cambiata, si è innalzata l'età media, sono aumentate le patologie collaterali come il diabete, le cardiopatie, le vasculopatie.

La terapia dialitica non è più vista solo come un mezzo di sopravvivenza ma piuttosto come un bio-supporto in grado di assicurare al paziente una soddisfacente qualità di vita ed un buon grado di riabilitazione. Di conseguenza la macchina da dialisi si è dovuta arricchire in tecnologia e nei livelli di informatizzazione avvicinandosi sempre più al concetto di "organo artificiale" inteso come strumento di controllo di determinate funzioni in maniera armonica e con retroazioni che permettano di rispettare le soglie fisiologiche del singolo paziente. Queste prerogative si sono trasferite nel concetto di biofeedback che sta diventando una filosofia di azione della terapia dialitica. In pratica si passa da terapie dialitiche

predefinite e personalizzate a trattamenti in cui le variabili del paziente vengono continuamente misurate nel corso del trattamento e retro-controllate attraverso modifiche in automatico dei parametri macchina.

I componenti principali di un sistema di biofeedback sono: il processo, i sensori, gli attuatori e il controllore (Figura 5).

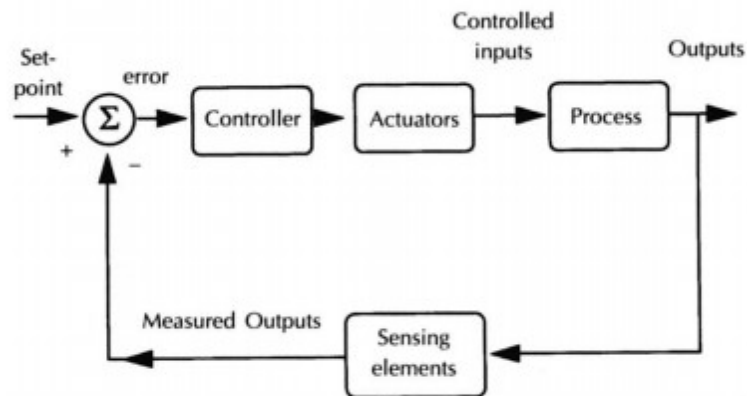


Figura 5: Schema a blocchi di un sistema di biofeedback

Il processo è il sistema che si intende controllare, mentre i sensori sono gli strumenti utilizzati per la misurazione della variabile in uscita. La variabile in uscita non è altro che la variabile misurata e confrontata con la variabile di input, cioè il valore di riferimento dell'output. Il controllore consiste in un modello matematico che sulla base della variabilità dei coefficienti e sulla stima degli errori modifica gli attuatori al fine di ridurre la differenza tra valori di ingresso e valori di uscita. Nella pratica, la realizzazione di un sistema biofeedback presenta alcune difficoltà sia di tipo concettuale che fisico e tecnologico [16].

L'introduzione del biofeedback nelle apparecchiature per dialisi costituisce un nuovo campo di applicazione dei sistemi di controllo di processo. L'unità di emodialisi diventa uno strumento intelligente in grado di sorvegliare lo stato fisico del paziente e di guidare la terapia adeguandola alle sue condizioni fisiologiche. Proprio grazie a questa interattività tra macchina e paziente, le nuove apparecchiature diventano uno strumento non solo terapeutico, ma anche diagnostico. I flussi, le temperature, l'ultrafiltrazione, la conducibilità, il pH sono tutte grandezze misurate da sensori dislocati lungo il circuito extracorporeo che

forniscono informazioni a microchip intelligenti che li modulano attraverso processi di fine regolazione. A fronte però di queste ampie possibilità di controllo sui parametri macchina poco si controlla sul paziente. Solo da pochi anni si hanno sensori paziente-specifici che misurano in continuo alcune variabili biologiche ed emodinamiche come la temperatura corporea, il volume ematico o le variazioni di urea. La maggior parte di questi sensori permettono un accurato monitoraggio intradialitico. Negli ultimi anni sono stati sviluppati e descritti in dialisi diversi sistemi di controllo basati su un'unica variabile: temperatura, conducibilità, natremia, volume ematico, tutti in continua evoluzione.

Tra le cause di instabilità cardiovascolare intradialitica un ruolo predominante è giocato dalla deplezione del volume ematico, i sistemi di controllo a biofeedback sul volume ematico rappresentano, attualmente, il più recente e soddisfacente sistema di prevenzione di fenomeni ipotensivi in corso di dialisi.

E' possibile agire sui parametri dialitici che influenzano in modo sensibile l'andamento della volemia intradialitica, ossia la portata di ultrafiltrazione e la conducibilità del bagno dialisi. La variazione di questi parametri può essere ottenuta con una tecnica di controllo on-line a retroazione negativa (HEMOCONTROL) che, sulla base dei valori misurati di VE, regola la portata di ultrafiltrazione e la conducibilità del bagno in modo appropriato. Il volume ematico sostanzialmente è la risultante della differenza tra la quantità di liquido sottratto per ultrafiltrazione e la quantità di acqua richiamata dal compartimento extra-vascolare mediante il refilling. Il sensore HEMOSCAN fornisce una misura della variazione percentuale di volume ematico che viene confrontata dal sistema con un profilo desiderato. Il risultato di questa differenza (il segnale di errore) è processato da un controllore integrato nell'apparecchiatura che stabilisce l'ultrafiltrazione e la conducibilità del bagno per ottenere un errore nullo. Di conseguenza, sia l'ultrafiltrazione, sia la conducibilità del bagno dialisi non sono parametri costanti, ma variano istante per istante durante il trattamento. Per questo motivo, il sistema prevede altri due sistemi di controllo paralleli che regolano il corretto raggiungimento dell'obiettivo di calo peso totale e di bilancio ionico. Il sistema di controllo è costituito da tre sistemi interconnessi, in cui compaiono tre variabili controllate: volume ematico, calo peso totale, bilancio ionico, e due variabili di controllo: ultrafiltrazione e conducibilità. I controllori di questo tipo vengono definiti Multi Input Multi Output [8].

Da aggiungere, nella presente trattazione, anche un diverso sistema biofeedback presente nelle nuove macchine per dialisi, un sistema di monitoraggio e controllo a feedback della temperatura corporea (BTM). È infatti noto che in risposta all'ipovolemia si produce una vasocostrizione che porta ad una riduzione del flusso ematico nei distretti cutanei superficiali, si riduce quindi la capacità di dissipare calore con un aumento della temperatura corporea. Questa porta numerose conseguenze dal punto di vista emodinamico. Innanzitutto si riducono le resistenze periferiche vascolari e la portata cardiaca aumenta al fine di mantenere la pressione arteriosa costante. Il sistema BTM è in grado di controllare le temperature arteriose e venose nel circuito extracorporeo, tramite appositi sensori, ed è inoltre in grado di controllare l'obiettivo prescritto in termini di bilancio termico attraverso le variazioni di temperatura del bagno dialisi. Gli effetti positivi sulla stabilità emodinamica della dialisi detta "isotermica" (con l'utilizzo di BTM) sono stati verificati in uno studio multicentrico eseguito su pazienti soggetti ad ipotensione intradialitica che da una media di 6 episodi ipotensivi su 12 trattamenti di dialisi convenzionale sono passati ad una media di 3 episodi ipotensivi su 12 trattamenti di dialisi isotermica.

Un sistema di biofeedback sviluppato nell'ottica di ottimizzare i bilanci di sodio in corso di dialisi è il Diacontrol, che permette di determinare, automaticamente ed in assenza di campioni ematici, la conduttività dell'acqua plasmatica iniziale del paziente e la dialysance ionica.

Si utilizza una sonda di conduttività, alternativamente attivata sul dialisato in ingresso ed in uscita al filtro con due differenti valori di conduttività in ingresso.

Il sistema, una volta inseriti alcuni parametri come durata del trattamento, peso corporeo, ultrafiltrazione, flusso ematico, è in grado di variare automaticamente la conduttività del dialisato al fine di ottenere la conduttività plasmatica finale prefissata.

Recentemente una nuova grandezza è stata presa in considerazione, la saturazione di ossigeno, come possibile predittore di ipotensione intradialitica, e che quindi potrebbe rappresentare il parametro da monitorizzare in un nuovo sistema di biofeedback in grado di fornire in tempo reale un adeguamento della terapia alle condizioni del paziente.

Capitolo 2:

Software di analisi della Saturazione di Ossigeno per la predizione dell'ipotensione intradialitica

2.1 Studio preliminare

La valutazione del valore di SO_2 è un parametro estremamente utile da misurare, in maniera non invasiva, per valutare l'efficienza polmonare di ossigenazione del sangue in numerose situazioni patologiche. Diversi studi clinici hanno dimostrato che esiste una buona correlazione tra variazioni di saturazione (venosa centrale) e variazioni di pressione arteriosa sistemica e di volume centrale.

In particolare come mostra una ricerca preliminare di Santoro et al.[10], il monitoraggio della saturazione di ossigeno rappresenta un indice non invasivo in grado di anticipare le variazioni di pressione sanguigna. Nello studio sono state analizzate un totale di 40 sedute dialitiche condotte presso la divisione dialisi dell'ospedale Malpighi di Bologna. I parametri di inclusione hanno riguardato pazienti di ambo i sessi con malattia renale allo stato terminale dell'insufficienza cronica e classificati a rischio ipotensivo sulla base dell'incidenza di ipotensione negli ultimi mesi antecedenti lo studio. Il protocollo di studio prevedeva quindi 20 pazienti hypotension-prone e due sessioni di emodialisi bicarbonato tradizionale per ciascun paziente della durata di quattro ore. Sulla base della presenza di ipotensione, le sedute considerate sono state classificate 20 come positive e 20 come negative.

Analizzando la variabilità a breve termine del biosegnale SO_2 , sono stati estratti i dati da serie temporali sul segnale filtrato (filtro passa-basso con frequenza di taglio di 0,1 Hz) mediante una media mobile minuto per minuto su finestre temporali rettangolari di 4 minuti (corrispondenti a 48 campioni), producendo una sovrapposizione di intervalli pari al 75%. La deviazione standard (SD) è stata

calcolata finestra per finestra come indice più adatto ad indicare un cambiamento nella morfologia del segnale di saturazione e quindi l'insorgenza di eventi ipotensivi. Per ogni finestra di dati, le fluttuazioni a lungo termine aventi un periodo superiore della lunghezza della finestra sono stati rimossi mediante regressione lineare. Per la predizione di fenomeni ipotensivi è stata fissata una soglia critica di deviazione standard, pari a 0,85. E' stato inoltre calcolato l'overshoot time (OT) come l'ultimo valore di SD sopra soglia durante l'intervallo di tempo di venti minuti che precede l'evento ipotensivo. Infine è stato calcolato il rapporto di verosimiglianza positivo LR+ e il rapporto di verosimiglianza negativo LR- definiti come segue:

$$LR+ = \frac{\textit{Sensitività}}{(1 - \textit{Specificità})}$$

che indica l'incremento di rischio ipotensivo quando la SD supera la soglia,

$$LR- = \frac{(1 - \textit{Specificità})}{\textit{Sensitività}}$$

che, invece, sta ad indicare il decremento di rischio ipotensivo quando il valore di deviazione standard non supera la soglia.

Nelle figure sottostanti sono riportati i grafici, a titolo esemplificativo, della pressione (A), della saturazione dell'ossigeno (B) e il dato corrispondente alla variabilità a breve termine di quest'ultima, ossia la deviazione standard (C), nel caso di sessione definita positiva, in figura 6, e nel caso di sessione definita negativa in figura 7.

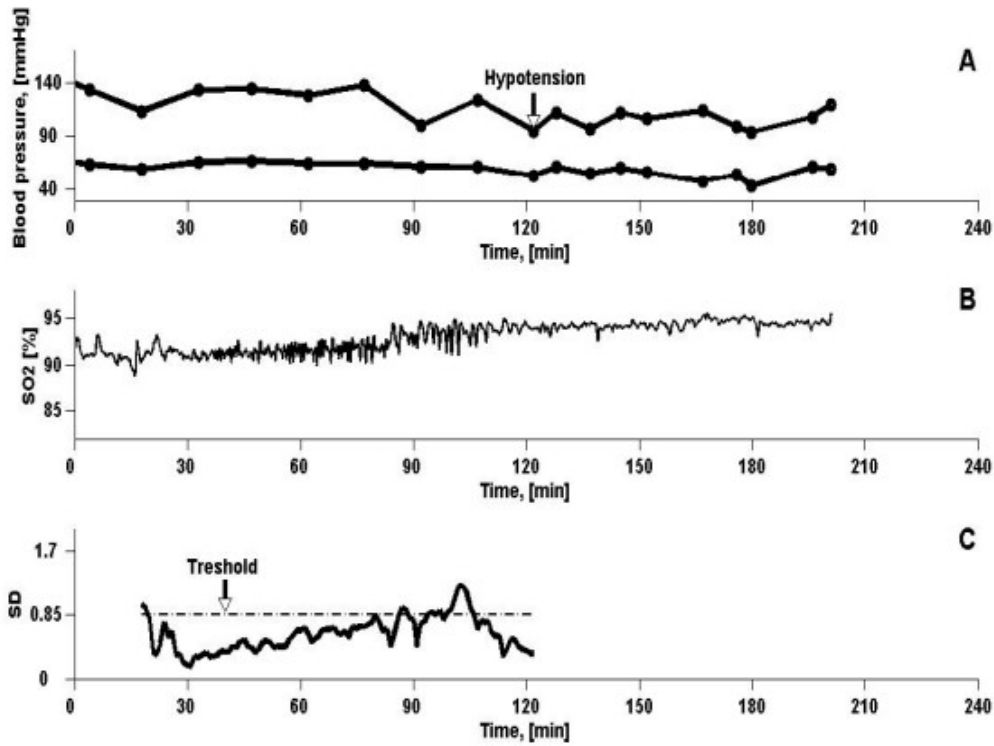


Figura 6: esempio di sessione positiva in cui il superamento della soglia di SD predice il verificarsi di ipotensione.

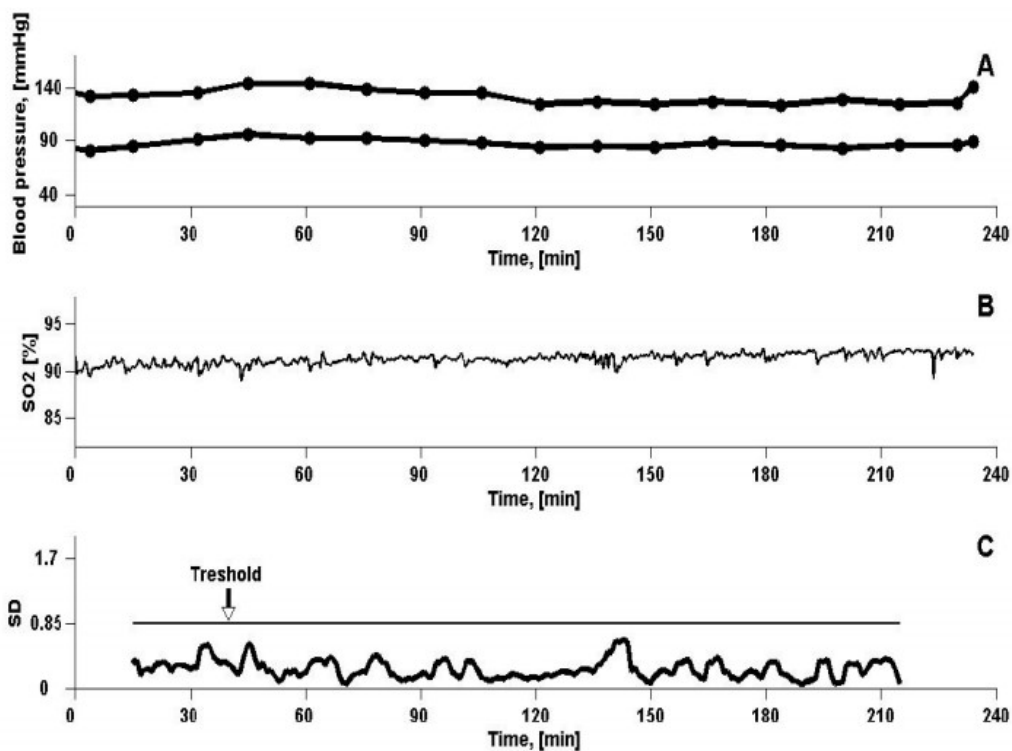


Figura 7: Esempio di sessione negativa in cui il trattamento non è stato soggetto a eventi ipotensivi.

L'incidenza delle sessioni positive è stata di 2/2 in sette pazienti, di 1/2 in sei pazienti e di 0/2 nei restanti sette.

La predizione generale a posteriori è stata del 88%, 17 su 20 sessioni sono risultate come vere positive e 18 su 20 come vere negative. In particolare il rapporto di verosimiglianza positivo è stato calcolato pari a 8,5 e indica come l'indice di variabilità di SO₂ aumenti significativamente la probabilità di predizione positiva quando assume valori superiori alla soglia fissata a 0,85, mentre il rapporto di verosimiglianza negativo è stato pari a 0,75 e indica come l'indice di variabilità di SO₂ diminuisce notevolmente la probabilità di previsione di fenomeni ipotensivi quando il suo valore è al di sotto della soglia.

Visti i soddisfacenti risultati ottenuti con questo studio preliminare, è sorto l'interesse nel proseguire con il monitoraggio della saturazione di ossigeno come indice non invasivo in grado di anticipare variazioni della pressione sanguigna e nel testarne la validità su uno spettro di analisi più ampio di due ordini di grandezza.

2.2 Materiali e metodi

In questa sezione vengono esplicitati i materiali e gli algoritmi utilizzati per lo studio finalizzato all'analisi della variabilità a breve termine del segnale SO₂ e la sua correlazione con gli eventi ipotensivi in corso di dialisi su un elevato numero di sessioni di emodialisi standard, nonché i processi di miglioramento nel pre-processing del segnale stesso e del software di analisi.

2.2.1 Popolazione

Lo studio ha coinvolto centri di Nefrologia in tutta Italia, in particolare quelli di: Ancona, Arezzo, Avellino, Bergamo, Bologna, Cagliari (2 centri), Cavalese, Chivasso, Ciriè, Foggia, Gorizia, Gussago, Imola, Lido di Camaiore, Livorno, Milazzo, Milano (2 centri), Monastir, Montichiari, Pesaro, Ravenna, San Giovanni Rotondo, Quartu Sant'Elena, Trento e Treviso, per un periodo osservazionale di tre

mesi. Le sedute raccolte sono da analizzare per uno studio retrospettivo, da cui estrarre il segnale di Saturazione dell'Ossigeno e correlarlo agli eventi ipotensivi.

Tutti i pazienti interessati nello studio, in totale 50, sono stati sottoposti al trattamento di dialisi tradizionale a basso flusso; il monitor usato per fornire la terapia è stato il Formula Therapy di Bellco.

La durata del trattamento è compresa tra 180 e 240 minuti.

I criteri di inclusione hanno riguardato principalmente pazienti di ambo i sessi con insufficienza renale cronica, soggetti a rischio di ipotensione durante la sessione dialitica a causa di una ridotta tolleranza emodinamica al trattamento, definita sulla base di una presenza di almeno il 30% di sedute con ipotensione nei tre mesi precedenti lo studio. Le sedute considerate rappresentano un insieme consistente di dati, sui quali testare il corretto utilizzo del segnale di SO_2 .

2.2.2 Strumenti

La pressione arteriosa è misurata mediante uno sfigmomanometro oscillometrico automatico (SFIGMO) nella fase di pre-dialisi e durante il trattamento dialitico.

Il segnale di saturazione dell'ossigeno (SO_2) è acquisito con una frequenza di un campione ogni cinque secondi ($f_c=0,2$ Hz) mediante l'utilizzo del sensore Hemox (figura 7). L'impiego di questo strumento permette anche la rilevazione di un altro parametro emodinamico di interesse, l'ematocrito, ma con una frequenza differente, pari a un campione al minuto ($f_c=0,016$ Hz).



Figura 7: Sensore Hemox

Hemox fornisce in continuo il valore assoluto di queste due grandezze, grazie ad

una sonda integrata nella linea arteriosa e ad un lettore, fissato allo stativo, che effettua misure di assorbanza a tre diverse lunghezze d'onda e che non necessita calibrazione iniziale. I maggiori pregi di questo sensore sono la non invasività della misura, l'assoluta sterilità e la facilità di utilizzo da parte dell'operatore. Il monitoraggio della linea dedicato, infatti, non richiede nessun intervento supplementare da parte del personale. La conoscenza del valore di ematocrito permette, inoltre, il calcolo del calo volume percentuale durante il trattamento di dialisi. Attraverso l'interfaccia utente si possono anche visualizzare i dati sia in forma grafica che numerica e si possono impostare delle soglie per la saturazione di ossigeno, l'ematocrito o il calo volume percentuale, che generano segnalazioni per l'operatore in caso di loro superamento.

L'elaborazione dei dati monitorati da Sfigmo e Hemox è stata eseguita in ambiente Matlab.

2.2.3 Gestione dei file

Le apparecchiature per la dialisi attualmente disponibili sono dotate spesso di biosensori o in certi casi di dispositivi di biofeedback che rendono il trattamento maggiormente tollerabile ma che ne aumentano la complessità. In corso di dialisi spesso non c'è tempo di trascrivere i dati o analizzare i parametri acquisiti per questo l'informatica risulta essere molto utile. Ogni singola seduta viene identificata con i comandi 'start' e 'end' sull'apparecchiatura al posto letto e viene acquisita in modo automatico e memorizzata dalla macchina in due file di registrazione SAT*.LOG e DPLUS*.LOG che ne permettono la visualizzazione in tempi successivi. Per ottenere tali file si esegue il download direttamente dalla macchina (ogni file dplus*.log viene fornito come archivio zip).

I file dplus*.log contengono le registrazioni dei sensori Formula Plus2000 e alcune variabili macchina, acquisite in automatico. Vengono generati a partire dal file dataplus.log ogni volta che si seleziona un nuovo trattamento e memorizzati numerati in maniera incrementale identificate dal numero seriale della macchina a cui il paziente è collegato, ad eccezione dell'ultima registrata nel file DATAPLUS.LOG. La data e l'ora di inizio registrazione vengono riportate nelle prime due righe del file. A partire dalla terza righe i file dplus si presentano

articolati in 36 colonne, ciascuna corrispondente ad una grandezza misurata durante la seduta. Di seguito si riporta il significato di ciascuna colonna:

- T (min): tempo in minuti dall'inizio della registrazione
- Cb (mS/cm): conducibilità ematica in mS/cm
- Cuf (mS/cm): conducibilità ultrafiltrato in mS/cm
- Tb (°C): temperatura ematica in °C
- Tuf (°C): temperatura ultrafiltrato in °C
- Hct (%): ematocrito
- SO₂ (%): saturazione d'ossigeno
- CV%: calo volume percentuale
- HR (bpm): frequenza cardiaca in battiti al minuto
- PS (mmHg): pressione sistolica in mmHg
- PD (mmHg): pressione diastolica in mmHg
- MAP (mmHg): pressione arteriosa media in mmHg
- HR sphygmo (bpm): frequenza cardiaca misurata con lo sfigmomanometro in battiti al minuto
- N.A.: campo riservato
- N.A.: campo riservato
- T Start (min): minuto di inizio dialisi
- T End (min): minuto di fine dialisi
- Set UF (Kg/h): calo peso orario impostato in Kg/h
- Set CP (mS/cm): conducibilità parziale impostata in mS/cm
- Set CT (mS/cm): conducibilità totale impostata in mS/cm
- TDial (°C): temperatura della soluzione dializzante in °C
- Qb (ml/min): flusso pompa ematica in ml/min
- N.A.: campo riservato

I file sat*.log vengono generati in concomitanza ai file dplus e contengono al loro interno le registrazioni relative al sensore Hemox. Sono memorizzati in ordine cronologico e numerati in maniera incrementale dal primo al decimo, le sedute successive sono memorizzate in append, in un unico file SATURATI.LOG. Nella

prima riga dei file sono memorizzati data e ora di inizio registrazione, corrispondente all'inizio del trattamento dialitico e nelle righe successive i valori di saturazione campionati ogni cinque secondi.

Purtroppo non esiste una corrispondenza numerica tra i due file perché può accadere ad esempio che la macchina registri dei file dplus in eccesso o incompleti. Per questo è previsto un algoritmo software di accoppiamento tra i due file, per identificare in modo accurato ed univoco le coppie dplus-sat. L'accoppiamento dei due file si basa sull'ora di inizio della seduta e sulla sua durata, non essendoci indicazioni di data a partire dal dodicesimo file sat. Ottenute le coppie (coppia_sat*.log e coppia_dplus*.log) lo step successivo di elaborazione dei dati preliminari consiste nella verifica dell'effettivo utilizzo del sensore Hemox durante la terapia dialitica. Per questo viene effettuato un controllo in base ai valori di ematocrito, un range di valori compresi tra 20 e 55 durante tutta la sessione viene considerato accettabile; in questo caso vengono generati dei nuovi file, COP_ACCET*.LOG, coincidenti con gli stessi file dplus per i quali il controllo è andato a buon fine. Le sedute così ottenute, rinominate DPLUS_ACCET*.LOG e SAT_ACCETT*.LOG, vengono considerate nelle successive elaborazioni dei dati.

2.2.4 Metodi ed algoritmi di analisi

Gestione del segnale della Saturazione di Ossigeno

Dall'analisi di queste sedute è emersa la problematica relativa alla gestione del segnale ottenuto dal sensore, in quanto in alcuni casi si ha saturazione del segnale stesso, che raggiunge cioè il fondoscala (99.9) senza più allontanarsene, rendendo inutile la misura ai fini dello studio sulla variabilità della saturazione di ossigeno.

Di seguito sono riportati due esempi di segnale di saturazione, nella figura 8 è riportato il segnale valido, in figura 9 invece un esempio di segnale in saturazione.

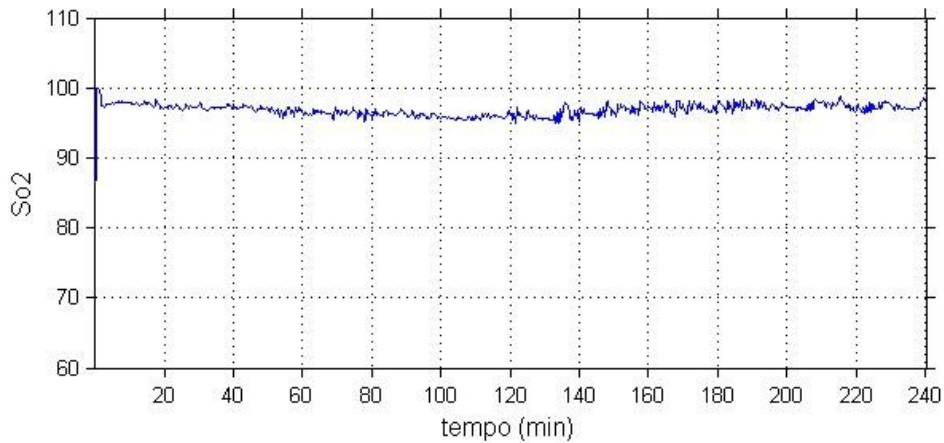


Figura 8: Segnale della saturazione di ossigeno

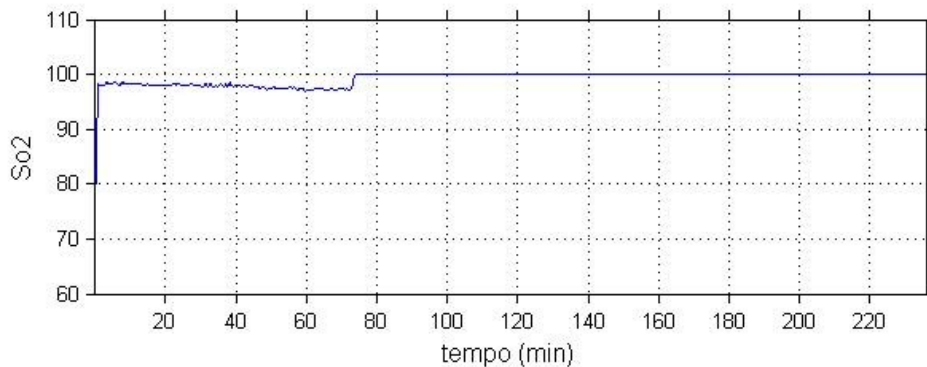


Figura 9: Esempio di segnale saturato

Da qui la necessità di trovare un criterio per eliminare dall'analisi le sedute con segnale saturato. Nello script Matlab *gestione_saturazione.m*, in appendice, è riportata la gestione automatica di questo controllo. Attraverso varie prove su segnali random, dell'ampiezza della finestra e con deviazione standard nota, per stabilire il numero massimo di punti saturati che si potevano eliminare per ogni finestra si è scelto di utilizzare il test F di Fisher (un test statistico volto a verificare l'ipotesi che due popolazioni normali abbiano la stessa varianza contro l'ipotesi alternativa che le varianze siano diverse) con una significatività $P=0,05$. E' stata così confrontata la deviazione standard del segnale originale con quelle di segnali generati a partire dallo stesso a cui via via è stata eliminata una diversa percentuale di punti saturati. Si è fissato il numero massimo di punti saturati per ogni finestra pari a 24 (ossia il 50%, su una finestra di 48 campioni), come percentuale limite di riferimento per la quale il test F risulta significativo. Nel caso in cui tale valore

veniva superato il controllo automatico imposta la deviazione standard a zero. Poiché la deviazione standard viene calcolata finestra per finestra, ossia un valore al minuto, se per più di 60 minuti consecutivi questo valore è uguale a zero la seduta risulta scartata, in quanto l'intervallo di assenza di informazioni dal segnale di SO_2 è troppo ampio per permetterne l'uso come indicatore di eventi ipotensivi. Nel caso contrario in cui la seduta risulta accettabile, vengono generati dei file SAT_BUONA*.LOG mantenendo il riferimento numerico al corrispondente file dplus e poiché si vuole che il controllo tenga in memoria anche i punti saturati per ogni seduta vengono generati dei nuovi file SD*.LOG contenenti una stringa, di lunghezza corrispondente al segnale di saturazione, di zero ed uno (nel caso due o più punti consecutivi fossero pari a 99.9), sempre mantenendo il riferimento numerico al file dplus e in modo da essere eliminati nel successivo calcolo della deviazione standard (Figura 9).

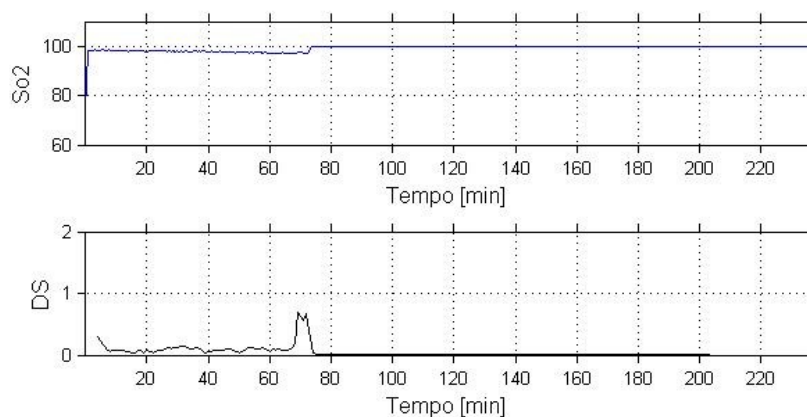


Figura 9: esempio di seduta scartata

Impostando questo controllo sulla gestione del segnale saturato delle 1580 sedute iniziali, 266 risultano scartate, le sedute rimanenti costituiscono, quindi, un insieme ancora considerevolmente ampio di dati affidabili sui quali effettuare lo studio.

Gestione dei criteri per l'ipotensione

L'ipotensione arteriosa intradialitica, come caduta grave ed improvvisa della pressione sistolica durante il trattamento dialitico, può essere definita sulla base dei tre criteri seguenti, riconosciuti in letteratura:

1. Pressione arteriosa sistolica (SAP) inferiore o uguale a 90 mmHg, nei pazienti che presentano un valore di pressione di pre-dialisi superiore o uguale a 100 mmHg;
2. Riduzione della pressione arteriosa sistolica di un valore pari o maggiore di 25 mmHg accompagnata da tipici sintomi e manovre terapeutiche;
3. Riduzione maggiore del 10% della pressione arteriosa sistolica in pazienti che presentano un valore di pressione di pre-dialisi inferiore a 100 mmHg, accompagnata da sintomi e manovre terapeutiche.

In questo studio retrospettivo, un controllo automatico dei criteri sopra citati è auspicabile per automatizzare la valutazione di fenomeni ipotensivi per ciascuna seduta. L'analisi è stata fatta sui valori misurati durante la dialisi con Sfigmo, ad eccezione dei primi trenta minuti della sessione, nei quali non è verosimile l'insorgenza di ipotensione. Il controllo consente di individuare episodi di ipotensione classificando le sedute secondo i criteri sopra descritti. Per i criteri che prevedono la presenza di sintomi, le corrispondenti sedute così classificate necessitano di un ulteriore controllo su parametri come calo peso impostato ed ematocrito, rispettivamente nei casi in cui la seduta dialitica avesse subito uno stop o ci fosse stato un intervento con infusione di soluzione fisiologica (figura 11 e 12).

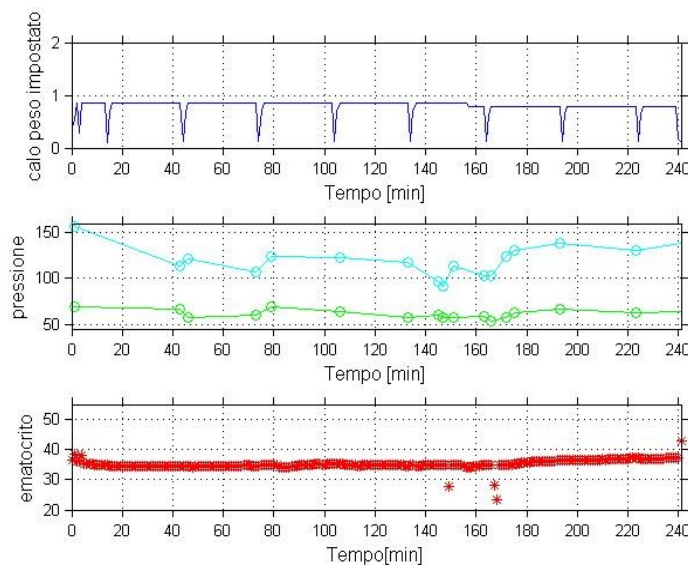
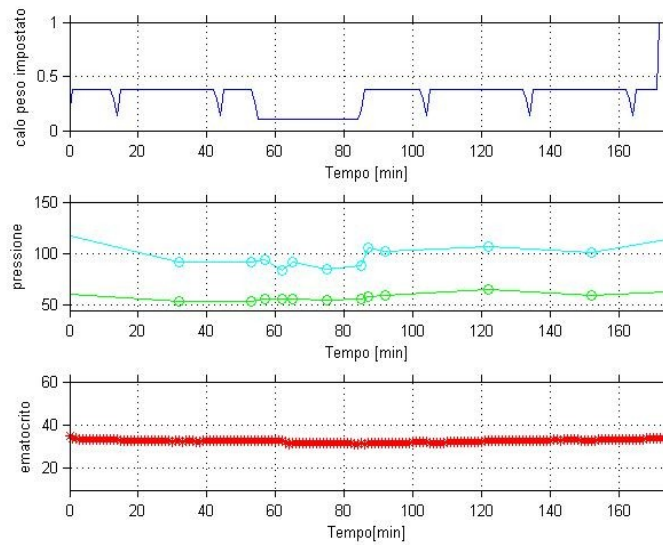


Figura 11: Esempio di seduta ipotensiva con sintomi in cui è presente una variazione nell'ematocrito

Figura 12: Esempio di seduta ipotensiva con sintomi in cui è presente un



rallentamento nell'UF

In appendice è riportato il file *hypotension.m* che mostra l'implementazione dei criteri per il controllo sull'ipotensione intradialitica sopra descritti e che permette la classificazione delle sedute. In particolare lo script permette di identificare l'istante di ipotensione come il valore minimo in cui la misura di pressione soddisfa il primo criterio e permette il riconoscimento delle sedute che richiedono un'ulteriore verifica della presenza di sintomi. Le sedute totali analizzate sono state classificate, sulla base degli eventi ipotensivi, come 417 positive e 1163 negative.

Elaborazione dei dati

In appendice è riportato lo script Matlab *finale.m* in cui, per verificare la reale capacità predittiva del segnale SO_2 analizzandone la variabilità a breve termine, i tracciati della saturazione di ossigeno sono stati processati come segue:

- il segnale SO_2 è stato filtrato con un filtro di Butterworth del primo ordine con una frequenza di taglio di 0,1 Hz, per rimuovere le componenti ad alta frequenza.
- Per calcolarne la variabilità, i dati sul segnale filtrato sono stati estratti mediante una media mobile minuto per minuto su finestre rettangolari di quattro minuti, producendo una sovrapposizione di intervalli pari al 75 %.

-
- In ogni finestra le fluttuazioni aventi un periodo superiore alla lunghezza della finestra sono stati rimosse mediante regressione lineare.
 - La deviazione standard (SD) è calcolata finestra per finestra, come indice più adatto ad individuare la variabilità del segnale di SO_2 . Per la predizione delle ipotensioni è stata fissata una soglia critica di SD pari a 1,15.
 - Il criterio di classificazione delle sedute, in base al controllo precedentemente impostato, è stato quello di definire positive le sedute in cui era previsto il verificarsi di un evento ipotensivo e negative quelle in cui il controllo sull'ipotensione non prevedeva ipotensione.
 - Il calcolo della SD per ogni finestra viene effettuato solo sui valori di SO_2 non saturi, che nel controllo sul biosegnale, precedentemente esposto, erano stati individuati.
 - Per valutare l'efficacia del potere predittivo di SO_2 sono stati considerati due indici di performance del test: la sensibilità, che misura la proporzione di sedute positive correttamente individuate (ossia fornisce la percentuale di episodi ipotensivi effettivamente occorsi), e la specificità, definita come la proporzione di sedute negative individuate esattamente (ossia fornisce la percentuale di sessioni stabili effettivamente prive di episodi ipotensivi) ed è stata infine esaminata la curva ROC, in ambiente NCSS, per l'individuazione della soglia ottima e la valutazione dell'accuratezza del test.
 - È stato infine calcolato l'overshoot time (OT) definito come l'intervallo di tempo tra il primo superamento della soglia di SD e il reale episodio ipotensivo.

Gestione degli artefatti

La presenza di artefatti sul segnale può rendere difficoltosa la diagnosi o distorcerla, creando i cosiddetti falsi positivi o falsi negativi. Per questo è impostata anche una gestione degli artefatti che, per ogni finestra temporale, a differenze tra massimo e minimo di SD maggiori di 6, imposta il valore a -1.

Capitolo 3

Risultati

3.1 Risultati iniziali

Al termine della pre-elaborazione dei dati, le sedute risultanti sono 1314, che costituiscono un insieme di dati affidabili, avendo sottratto le sedute in cui il sensore Hemox andava in saturazione, classificate sulla base di tre criteri standard per l'ipotensione, sono risultate 367 positive e 947 negative.

L'm-file *finale.m* per ogni seduta, in assenza o presenza di evento ipotensivo, esegue il calcolo dell'indice di deviazione standard e la conseguente classificazione della seduta stessa. In particolare si identifica la predizione di un evento ipotensivo in corrispondenza del primo superamento della soglia critica di SD durante l'intera seduta. I valori ricavati sono stati discriminati in quattro categorie di output: veri positivi (247), veri negativi (512), falsi positivi (435), falsi negativi (120). I risultati ottenuti sono riassunti nella seguente tabella:

Deviazione standard	Classificazione sedute		Test performance	
	POSITIVE	NEGATIVE	Sensitività (S)	Specificità (Sp)
SD>1,15	247	435	234	512
SD<1,15	120	512	(234+133)	(512+435)
Totale	367	947	67.3%	54.5%

Tabella 1: Predizione di ipotensione

Inoltre, è stato eseguito un controllo manuale per la verifica degli episodi ipotensivi individuati dal controllo automatico, basato sull'andamento della pressione sistolica durante la seduta e la verifica di una eventuale variabilità nell'andamento del segnale di ematocrito, indice di intervento con soluzione fisiologica, volta al recupero del paziente in crisi ipotensiva. La tabella 2 mostra i risultati ottenuti

attraverso la classificazione manuale:

Deviazione standard	Classificazione sedute		Test performance	
	POSITIVE	NEGATIVE	Sensitività (S)	Specificità (Sp)
SD>1,15	268	413	$\frac{268}{(268+69)}$	$\frac{564}{(564+413)}$
SD<1,15	69	564		
Totale	<u>337</u>	<u>977</u>	<u>79.5%</u>	<u>57,70%</u>

Tabella 2: Predizione manuale ipotensione

A titolo esemplificativo di seguito vengono mostrati i grafici relativi ai quattro possibili output ottenuti.

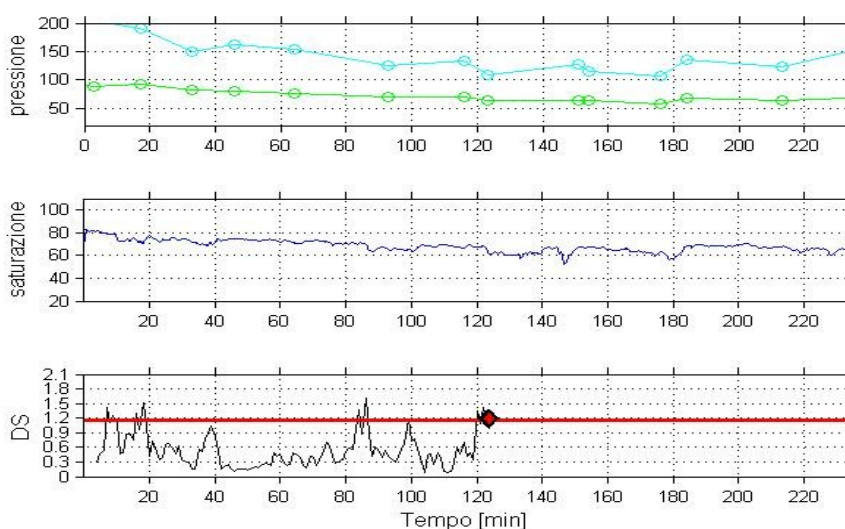


Figura 13: Esempio di vero positivo

In figura 13 è mostrato un esempio di corretta predizione dell'evento ipotensivo. Il superamento della soglia da parte di SD effettivamente predice che il soggetto avrà ipotensione e l'implementazione automatica dei criteri aveva classificato la sessione emodialitica come positiva, perciò la seduta è un vero positivo. In figura 14 è mostrato l'esempio opposto in cui non avviene superamento della soglia critica e la seduta effettivamente è stabile, negativa, quindi si tratta di un vero negativo.

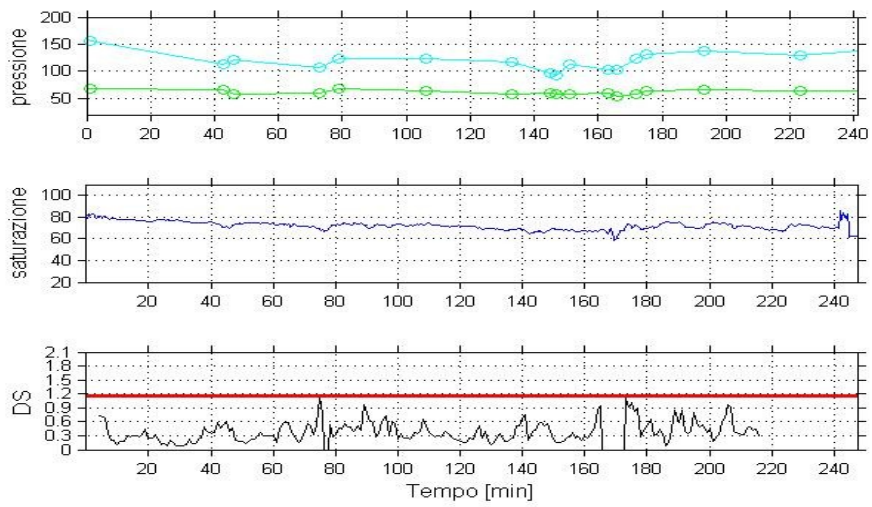


Figura 14: Esempio di vero negativo

Nelle due figure sottostanti sono mostrati, invece, esempi di errata predizione.

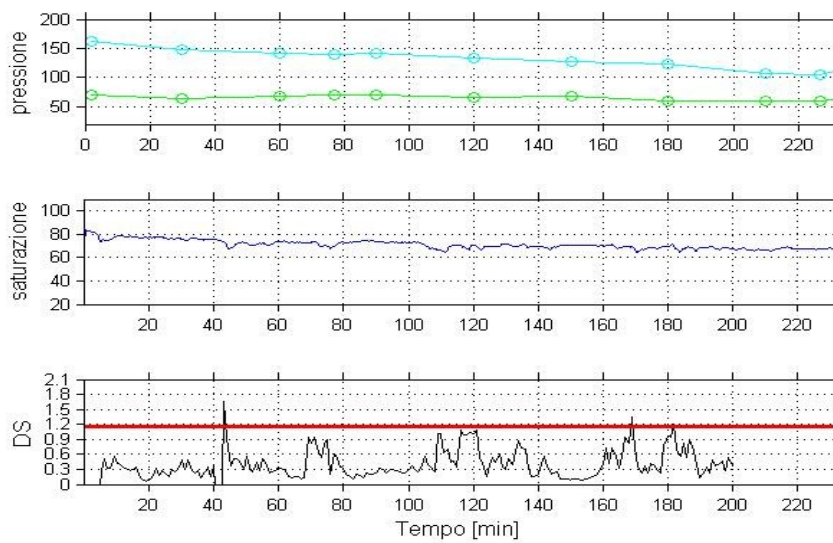


Figura 15: Esempio di falso positivo

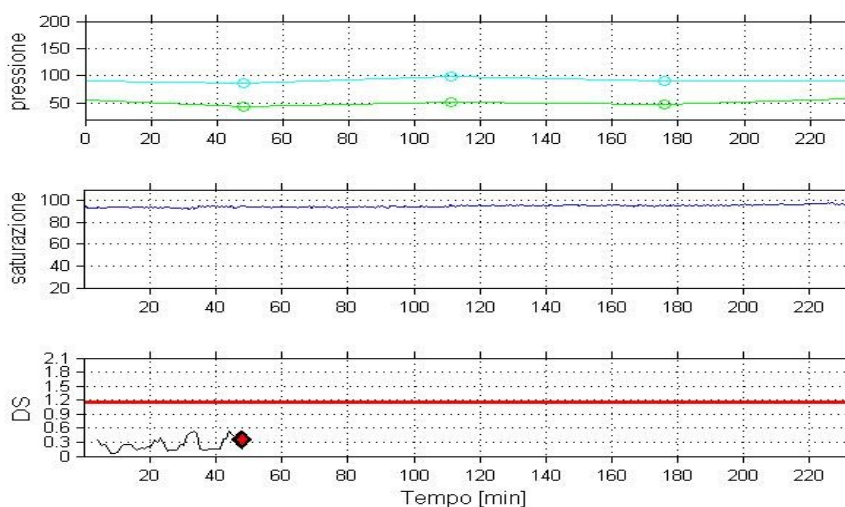


Figura 16: Esempio di falso negativo

I risultati di sensibilità e specificità non adeguati della prima elaborazione automatica delle sedute hanno mostrato la necessità di un'ottimizzazione dei parametri in gioco per il processamento del biosegnale di saturazione.

In particolare, le diverse prove effettuate hanno interessato la lunghezza della finestra temporale utilizzata per la media mobile, la percentuale di sovrapposizione degli intervalli e quindi il campionamento di SD, il tipo di filtraggio, si è provato anche a mantenere il trend lineare sul segnale di saturazione e spostare l'inizio dell'analisi evitando i primi minuti in cui è normale un'elevata variabilità dovuta al transitorio del sensore.

La relazione tra i parametri di sensibilità e di specificità può venire raffigurata attraverso una curva che si ottiene riportando, in un sistema di assi cartesiani e per ogni possibile valore di cut off, la proporzione di veri positivi in ordinata e la proporzione di falsi positivi in ascissa. Si ottiene così una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) per esaminare la performance del test. Implementata in ambiente NCSS, l'elaborazione ha fornito in uscita la curva empirica mostrata di seguito (Figura 17).

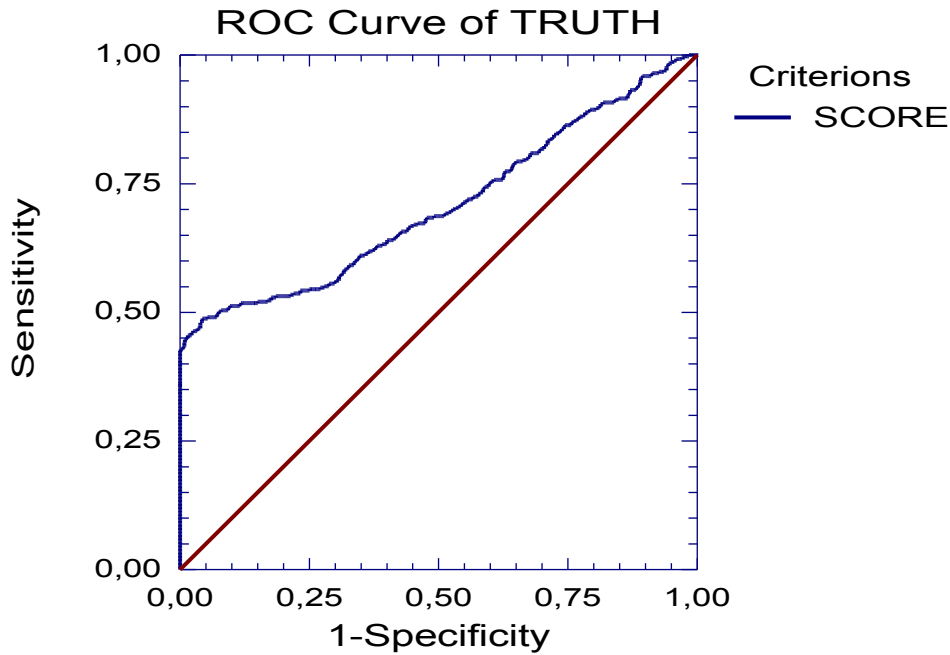


Figura 17: Curva ROC relativa alle 1314 sedute analizzate

La curva ROC mostra che è possibile ottenere un valore elevato di sensibilità a discapito di un valore molto basso di specificità e viceversa, pertanto ha confermato la necessaria ottimizzazione dei parametri del software di analisi.

3.2 Ottimizzazione dei parametri

Al termine del periodo di studio le sedute analizzate sono state 1580 e corrispondono a 50 pazienti hypotension-prone sottoposti a trattamenti di dialisi tradizionale. In seguito alla gestione del segnale SO_2 le sedute considerate affidabili sono 1314. L'implementazione automatica dei criteri per l'ipotensione ha fornito, sulla base degli eventi ipotensivi, 367 sedute positive e 947 sedute negative. Gli indici di performance del test, sensibilità e specificità, non sono stati considerati soddisfacenti. Per questo si è resa necessaria l'ottimizzazione dei parametri del software quali lunghezza della finestra temporale, sovrapposizione delle stesse, tipo di filtraggio e si è provato anche a mantenere il trend lineare sul segnale di saturazione e spostare l'inizio dell'analisi evitando i primi minuti in cui è normale un'elevata variabilità dovuta al transitorio del sensore.

In questo paragrafo verranno prese in considerazione nel dettaglio le modifiche ai

singoli parametri, per valutarne l'effetto in termini di miglioramento o peggioramento della performance del software.

La prima modifica che è stata fatta riguarda la lunghezza della finestra temporale, che nel software di analisi di partenza è impostata di 4 minuti, pari a 48 campioni, così come era stata scelta nello studio preliminare. Lasciando invariati gli altri parametri di interesse, il primo dubbio è stato quello di verificare se la gestione del segnale di saturazione effettuata a monte potesse portare dei risultati differenti, pertanto è stata ripetuta l'analisi, a partire dal test F, questa volta considerando un segnale random di 60 campioni, pari alla lunghezza della nuova finestra e di nuovo con SD paragonabile al segnale SO₂. Anche in questo caso il risultato del test ha indicato che la percentuale massima di punti saturati per ogni finestra fosse il 50%. Adattando il programma a questa nuova situazione sono stati generati dei nuovi file SAT_BUONA*.LOG e SD*.LOG, 1306 ciascuno.

Analogamente, il lavoro è stato ripetuto anche per una finestra temporale di 10 minuti, corrispondente a 120 campioni, ma in questo caso le sedute considerate accettabili sono 1290. Gli effetti della modifica alla finestra temporale sono mostrati in seguito attraverso le curve ROC, sempre in comparazione alla curva ricavata inizialmente (Figura 18 e Figura 19).

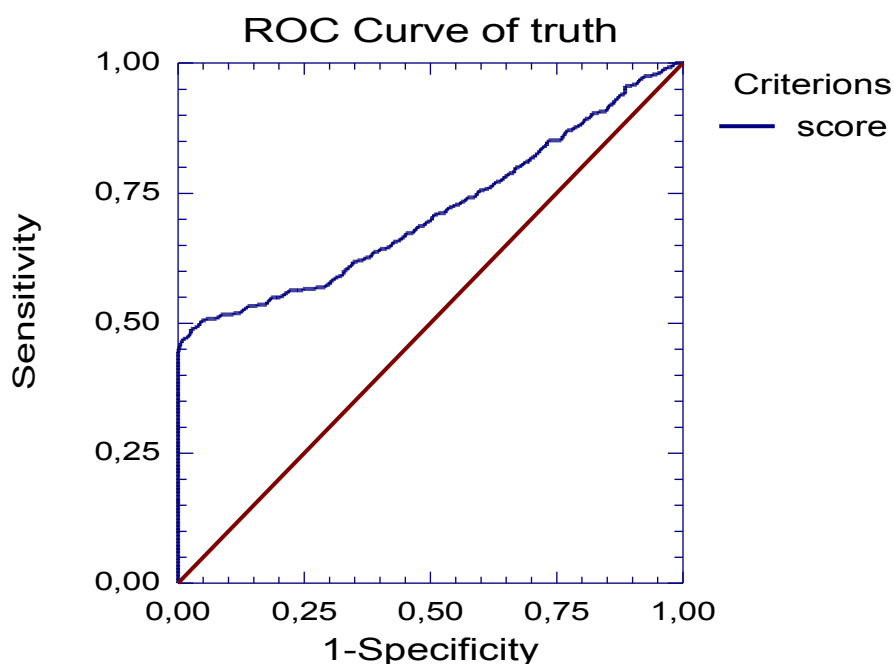


Figura 18: Curva ROC ottenuta considerando finestre temporali di 5 minuti

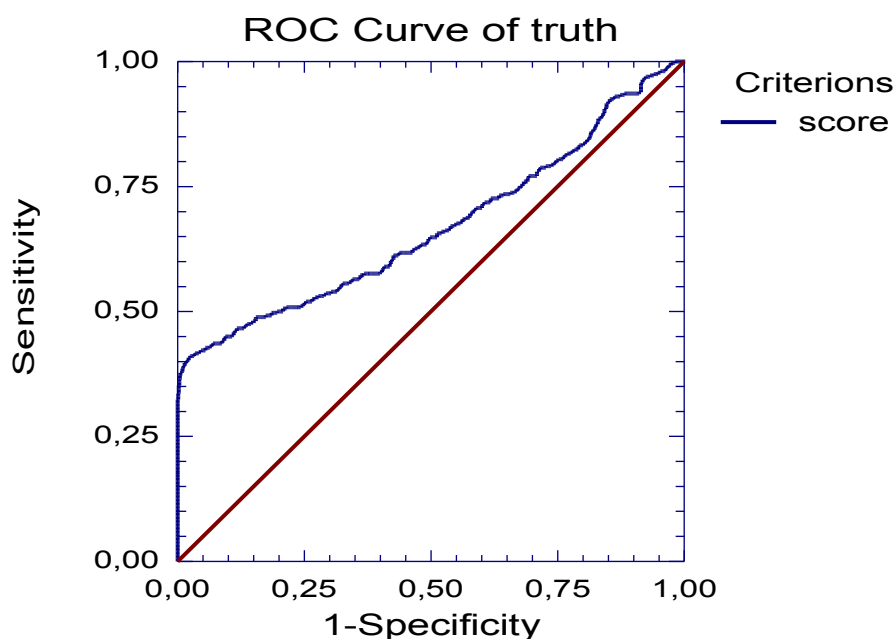


Figura 19: Curva ROC ottenuta considerando finestra temporali di 10 minuti

La performance del test appare leggermente migliorata considerando finestre temporali di 5 minuti, essendo la capacità discriminante di un test proporzionale all'estensione dell'area sottesa alla curva ROC (Area Under Curve, AUC) che nel caso di finestra di 5 minuti sopra riportato risulta maggiore, pari a 0,7069.

Le ulteriori modifiche effettuate faranno solo riferimento alla finestra temporale di 5 minuti che fornisce una maggiore accuratezza del test e quindi in relazione alle 1306 sedute risultanti dal controllo sulla saturazione del segnale. Sono state poi effettuate prove per valutare gli effetti del detrending per ogni finestra, la sottrazione del miglior fit lineare sui dati. Si è proceduto quindi su due vie opposte, si è tentato sia una rimozione del trend quadratico, sia una elaborazione senza alcun detrending (Figura 20). Nel primo caso è stato utilizzato un polinomio interpolante del secondo ordine, attraverso la funzione Matlab polyfit, che è stato sottratto al segnale originale.

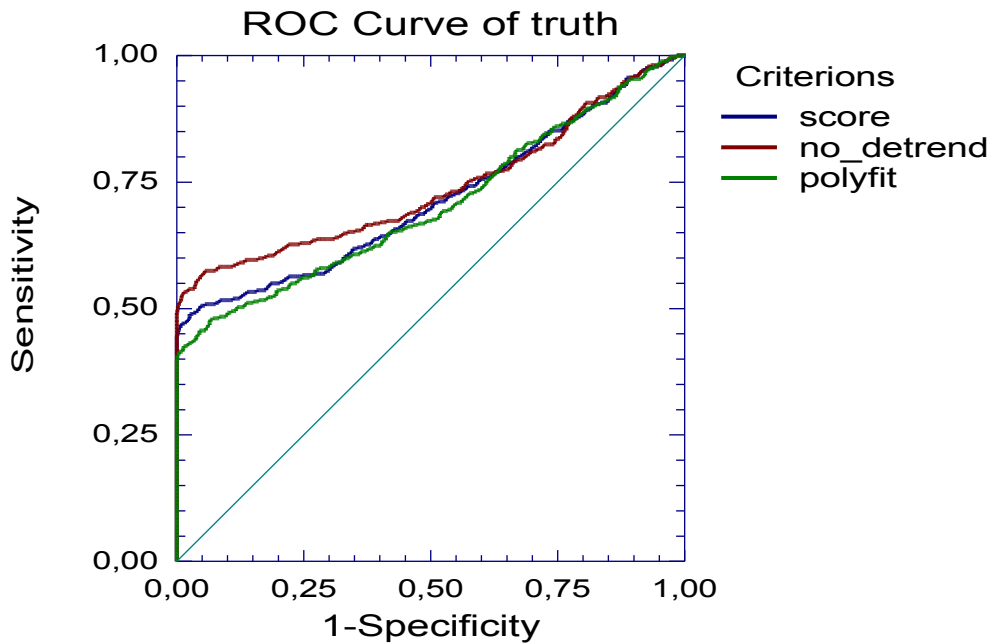


Figura 20: valutazione effetti del detrending tramite ROC

La rimozione del detrend lineare, precedentemente impostato nel software, fa sì che l'area sottesa alla curva ROC sia più ampia (0,738); quindi in seguito verrà continuata l'analisi mantenendo la scelta di rimuovere il detrend e confrontando così tale curva con quelle ottenute dalle modifiche agli altri parametri di interesse.

Dall'esame delle sedute è emerso che nei primi minuti il segnale è soggetto a variabilità dovuta al transitorio che potrebbe compromettere il test. Si è quindi scelto di fare delle prove spostando l'analisi dopo l'ottavo, il decimo e il quindicesimo minuto. Di seguito sono riportate le curve ROC relative.

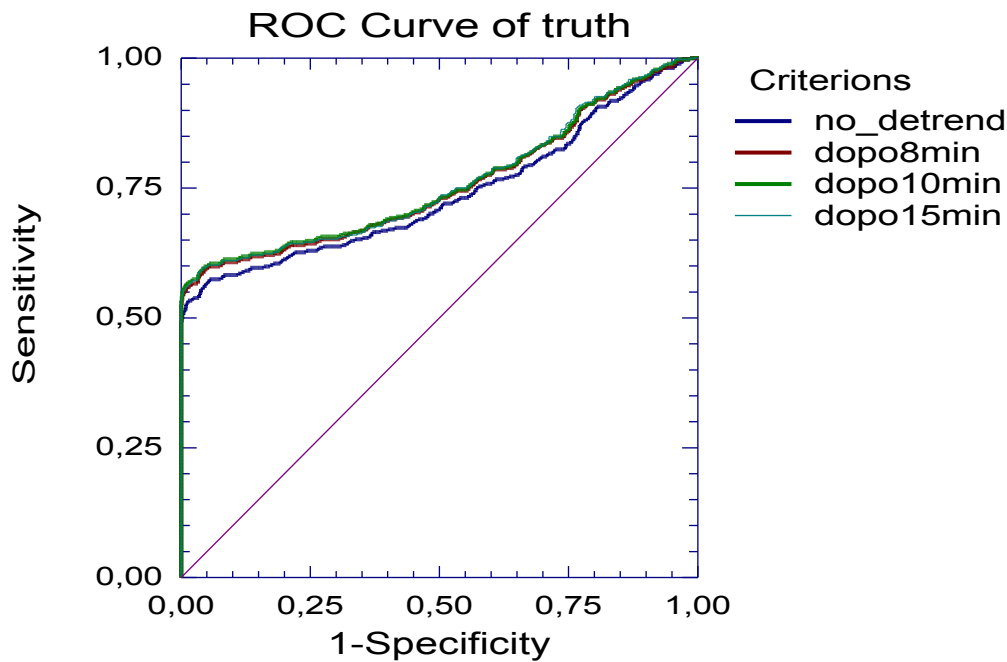


Figura 21: curve ROC relative alla modifica dell'inizio analisi di SD

Come si può vedere dalle curve, la scelta di iniziare l'analisi del segnale e quindi il calcolo della relativa SD a partire almeno dall'ottavo minuto appare migliorativa; AUC è maggiore quando l'analisi inizia dopo 10 minuti, pari a 0,744.

Sono state effettuate poi modifiche al filtraggio che anche in questo caso sono state valutate tramite il raffronto tra le aree sottese alle curve ROC (Figura 21). Il filtro utilizzato in partenza era un filtro di Butterworth del primo ordine con una frequenza di taglio di 0,1 Hz; attraverso un'analisi spettrale del segnale SO_2 è sembrato opportuno considerarne uno di ordine superiore ed effettuare delle modifiche anche alla frequenza di taglio. La prima modifica apportata ha riguardato solo l'ordine: è stato dapprima considerato un filtro di Butterworth con frequenza di taglio 0,1 Hz di ordine 2 e di ordine 3, poi è stata modificata solo la frequenza di taglio, considerando un filtro del primo ordine con una frequenza di taglio di 0,08 Hz e successivamente di 0,12 Hz. Poi le modifiche alla frequenza di taglio sono state applicate al filtro di secondo ordine, come mostrato in figura:

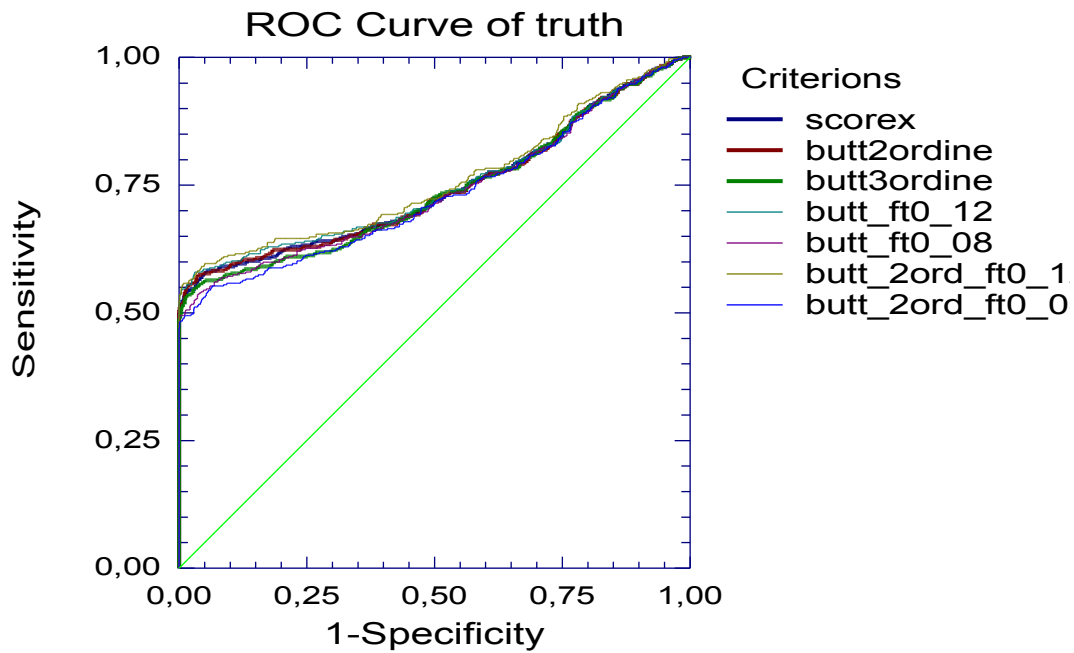


Figura 22: Curve ROC ottenute dalle modifiche al filtro

Utilizzando il filtro di Butterworth del secondo ordine con frequenza di taglio di 0,12 Hz l'area sottesa alla curva aumenta, segno di un miglioramento nella performance del test, AUC è 0,767.

E' stato infine considerato un diverso campionamento di SD, che inizialmente sulla base dello studio preliminare era fornita un valore al minuto, attraverso modifiche alla sovrapposizione della finestra; anziché prendere una sovrapposizione della finestra pari al 75% sono stata fatte della prove con sovrapposizione pari al 87,5% (quindi shiftando gli intervalli di soli 30 secondi), 50% (shift di 2 minuti) e 25% (shift di 3 minuti). I risultati del diverso campionamento sono mostrati in figura 23.

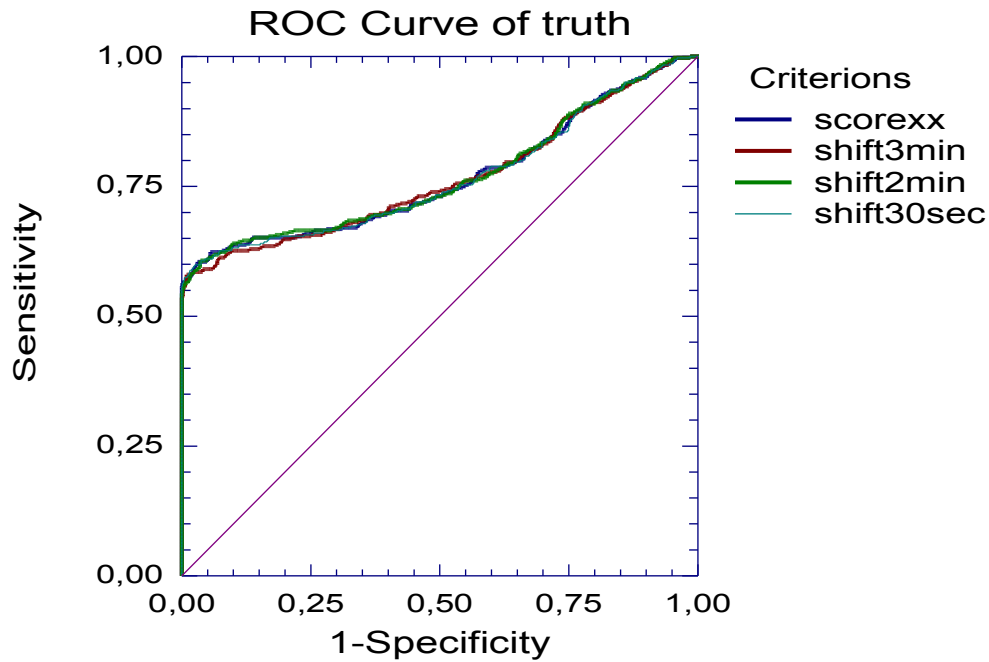


Figura 23: Curve ROC relative alla variazione di sovrapposizione

Dalle curve ROC in quest'ultima analisi si deduce che la soluzione ottimale rimane una sovrapposizione pari al 75%, generando un valore al minuto di SD.

3.2 Discussione

L'analisi della variazione dei diversi parametri è stata utile all'individuazione della soluzione ottimale di performance del test. Gli effetti dell'ottimizzazione dei parametri sono mostrati nella figura sottostante che mostra la curva ROC iniziale e la curva ROC che si ottiene dalle modifiche effettuate, l'area sottesa alla curva, AUC, inizialmente pari a 0,713, dopo l'ottimizzazione è 0,767:

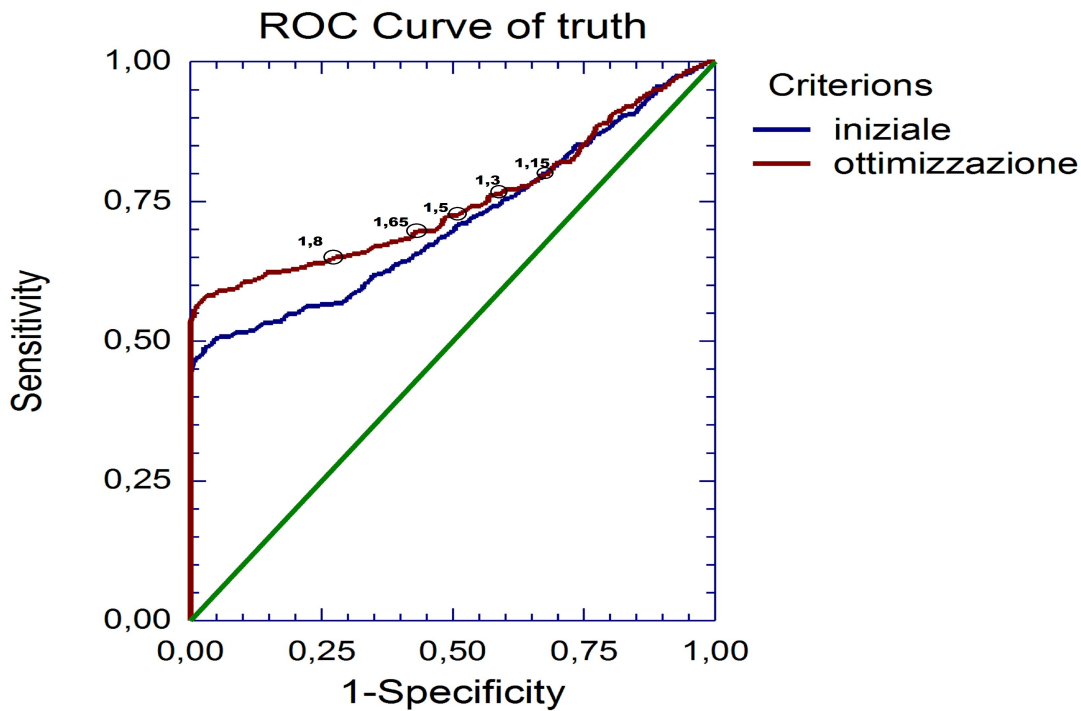


Figura 24: Effetti ottimizzazione dei parametri al variare della soglia di SD

È stata scelta una finestra temporale di 5 minuti; in questo caso le sedute rimaste dal controllo sul segnale saturato sono 1306.

Estraendo serie di dati sul segnale filtrato (con filtro di Butterworth del secondo ordine con frequenza di taglio di 0,12 Hz) mediante media mobile minuto per minuto su finestre temporali di cinque minuti, pari a 60 campioni (un campione ogni cinque secondi), calcolando la SD per ogni finestra, quindi un valore al minuto, a partire dal decimo minuto della seduta e confrontando il suo valore con una soglia critica, impostata a 1,15, i risultati ottenuti sono stati:

Deviazione standard	Classificazione sedute		Test performance	
	POSITIVE	NEGATIVE	Sensività (S)	Specificità (Sp)
SD>1,15	294	640	$\frac{294}{(294 + 70)}$	$\frac{302}{(302 + 640)}$
SD<1,15	70	302		
Totale	364	942	80,77%	32,10%

Tabella 3: Risultati

Un valore troppo basso di specificità, ha portato alla ricerca della soglia ottimale

attraverso l'analisi della curva ROC (Tabella 4).

Cut-off	Classificazione sedute				Test performance	
	VP	VN	FP	FN	Sensitività (S)	Specificità (Sp)
1,3	280	379	563	84	77,00%	40,20%
1,5	262	486	456	102	72,00%	52,00%
1,65	247	575	367	117	68,00%	61,00%
1,8	239	650	292	125	65,70%	69,00%

Tabella 4: scelta della soglia ottima

La tabella 4 mostra vari valori di sensitività e specificità al variare del valore di soglia; aumentando la soglia diminuisce il valore di sensitività e aumenta quello di specificità pertanto è stata scelta come valore ottimale una soglia di 1,65.

E' stato inoltre calcolato l'overshoot time, come il tempo che intercorre dal primo superamento della soglia e l'effettivo verificarsi dell'evento ipotensivo, come mostrato in Figura 23, pari a 112 ± 57 minuti.

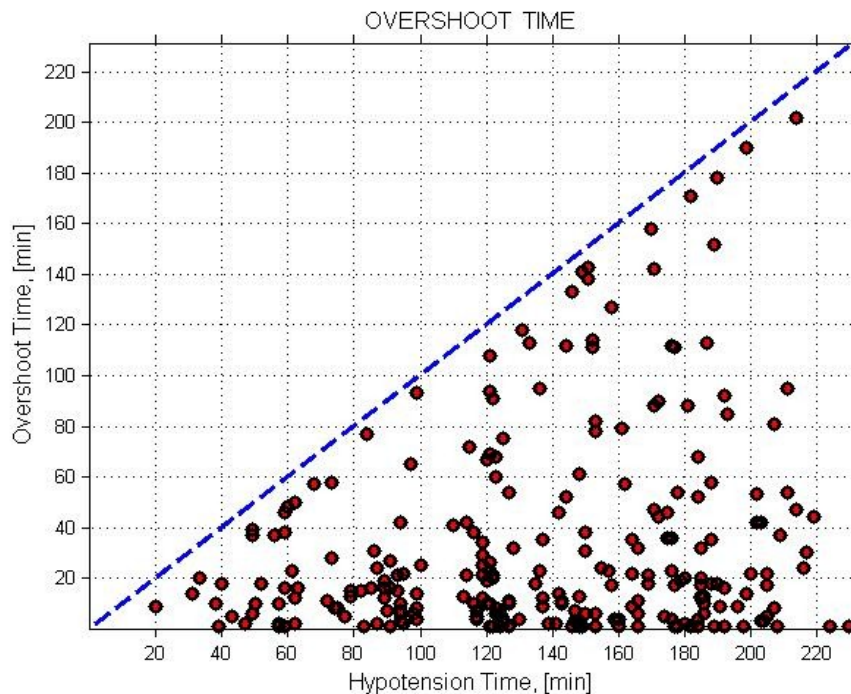


Figura 23: Overshoot Time (OT)

La stima degli score avviene sulla base del primo superamento della soglia di SD, le

alternative avanzate sono state:

- considerare due valori consecutivi di SD sopra soglia;
- considerare due attraversamenti della soglia, anche non consecutivi;

in particolare, cioè, in questo nuovo approccio, si identifica la predizione di un evento ipotensivo in corrispondenza del secondo superamento della soglia critica di SD durante l'intera seduta.

Nel primo caso, considerando due valori consecutivi di deviazione standard che superano la soglia critica, i valori ricavati sono stati discriminati in quattro categorie di output: veri positivi (238), veri negativi (651), falsi positivi (291), falsi negativi (126) come mostrato in Tabella 5:

Deviazione standard	Classificazione sedute		Test performance	
	POSITIVE	NEGATIVE	Sensitività (S)	Specificità (Sp)
SD>1,65	238	291	$\frac{238}{(238+126)}$	$\frac{651}{(651+291)}$
SD<1,65	126	651		
Totale	<u>364</u>	<u>942</u>	<u>65,40%</u>	<u>69,10%</u>

Tabella 5: risultati considerando due valori di SD consecutivi superiori alla soglia critica impostata

Nel secondo caso, considerando cioè due attraversamenti della soglia, anche non consecutivi, si ottiene:

Deviazione standard	Classificazione sedute		Test performance	
	POSITIVE	NEGATIVE	Sensitività (S)	Specificità (Sp)
SD>1,65	240	328	$\frac{240}{(240+124)}$	$\frac{614}{(614+328)}$
SD<1,65	124	614		
Totale	<u>364</u>	<u>942</u>	<u>66,00%</u>	<u>65,20%</u>

Tabella 6: risultati considerando due valori di SD sopra soglia

Come era prevedibile, questo nuovo approccio permette di ottenere valori più alti di specificità, in quanto permette di ridurre i falsi positivi, andando a discriminare

correttamente le sedute in cui non sono previsti eventi ipotensivi, mentre aumentando il numero dei falsi negativi il valore di sensitività diminuisce leggermente. L'overshoot time calcolato risulta ridotto, pari a 102 ± 57 minuti.

Conclusioni

L'obiettivo di questo studio era verificare la capacità predittiva del segnale di saturazione di ossigeno al fine di correlarne la variabilità con fenomeni di instabilità emodinamica intradialitica, considerando retrospettivamente una mole cospicua di dati. Il lavoro è stato svolto in particolare partendo dall'automatizzazione dell'elaborazione dei dati relativi alle sedute in cui il sensore andava in saturazione, che ha fornito un data-set affidabile sul quale valutare la variabilità a breve termine del segnale SO_2 , attraverso un riconoscimento automatico dei fenomeni ipotensivi sulla base di tre criteri riconosciuti in letteratura, cui è seguita l'ottimizzazione dei parametri del software di analisi.

Dai risultati di questo studio si può concludere che il software di analisi si ponga come uno strumento in grado di valutare il potere predittivo della variazione di SO_2 relativo all'insorgenza dell'evento ipotensivo durante la seduta dialitica. I dati ricavati sono stati valutati sufficientemente accurati, il segnale di saturazione di ossigeno perciò potrebbe rappresentare un indice non invasivo dell'imminenza di un calo nella pressione sanguigna in corso di dialisi. Un monitoraggio continuo potrebbe fornire valide informazioni per prevenire tale criticità, aprendo la strada allo sviluppo di un sistema di allarme basato sul controllo della deviazione standard del segnale o di un sistema di biofeedback, al fine di ridurre la frequenza di sedute a scarsa efficienza, ottimizzare la tolleranza cardiovascolare intradialitica e dunque raggiungere il peso secco ideale.

Tuttavia l'implementazione automatica non è ancora pronta per una applicazione nella pratica clinica, possibili sviluppi futuri prevedono l'analisi del trend di SD, come indicatore di aumento nella variabilità del segnale di saturazione, la valutazione di più attraversamenti consecutivi della soglia critica di deviazione standard al fine di ridurre errate predizioni e l'analisi specifica di sedute con episodi sintomatici e, più in generale, la possibilità di integrazione a diverse strumentazioni in modo da realizzare un monitoraggio estensivo e contemporaneo di più variabili da poter essere usato in applicazioni come sistemi di biofeedback.

Bibliografia

- (1) Schonweib G., La dialisi, Casa Editrice Momento Medico, 1992.
- (2) Basile C., Intradialytic hypotension: The role of volemia, *Giornale italiano di nefrologia*, anno 23 n.1, 2006 (22-28).
- (3) Steuer R.R., Leypoldt J.K., Cheung A.K., Harris D.H., Conis J.M., Hematocrit as an indicator of blood volume and a predictor of intradialytic morbid events, *ASAIO J*, 1994, 40:M691-96.
- (4) Dasselaar J.J., Huisman R.M., de Jong P.E., Franssen C.F.M., Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2043-9.
- (5) Furukawa K., Iikeda S., Naito T., Miyahara Y., Iwasaki T., Matsushita T., Yakabe K., Yamaguchi K., Shikuwa M., Muraya Y., Kohno S., Cardiac function in dialysis patients and its relation to intradialytic hypotension: A new index combining systolic and diastolic function, *Clinical Nephrology*, vol.53, No 1/2000 (18-24).
- (6) Barnas M.G.W., Boer W.H., Koomans H.A., Hemodynamic Patterns and Spectral Analysis of Heart Rate Variability during dialysis Hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Dec; 10(12): 2577-84.
- (7) Pelosi G., Emdin M., Carpeggiani M., Morales M.A., Piacenti M., Dattolo P., Cerrai T., Macerata A., L'Abbate A., Maggiore Q., Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability, *Clinical Science*, 1999, 96, 23-31
- (8) Santoro A., Mancini E., Blood volume monitoring systems and biofeedback. *Contrib Nephrol* 2002; 137: 233-44.
- (9) Rubinger D., Revis N., Pollak A., Luria M.H., Sapoznikov D., Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19, 2053-2060.
- (10) Dasselaar J.J., van der Sande F.M., Franssen C.F.M., Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis, *Blood Purif*, 2012; 33:177-182.
- (11) Solem K., Olde B., Sornmo L., Prediction of intradialytic hypotension using

photoplethysmography, IEEE Transactions on biomedical engineering, vol.57, n.7, July 2010.

(12) Macini E., Corazza L., Cavalcanti S., Santoro A., Short Term Variability of Oxygen Saturation during Hemodialysis is a Warning Parameter for Hypotension Appearance, Computers in Cardiology, 2008; 35:881-883.

(13) Andrulli S., Corzani S., Mascia F. et al. The role of blood volume reduction in the genesis of intradialytic hypotension, Am J Kidney Dis, 2002; 40:1244-1254.

(14) Barth C., Boer W., Garzoni D. et al., Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a relative blood volume?, Nephrol Dial Transplant, 2003, 18:1353-1360.

(15) Booth J., Pinney J., Daveport A., Do changes in relative blood volume monitoring correlate to haemodialysis associated hypotension?, Nephron Clin Pract, 2011, 117:c179-c183.

(16) Santoro A., Mancini E., Biofeedback in blood volume regulation during hemodialysis, 1997, Nefrol vol 17, supp.1.

(17) Damasiewicz M.J., Polkinghorne K.R., Intra-dialytic hypotension and blood volume and blood temperature monitoring, Nephrology, 2011, 16, 13-18.

Appendice

Nell'm-file *gestione_saturazione.m* viene eseguita un'analisi finestra per finestra del segnale di SO₂, per eliminare delle successive elaborazioni le sedute in cui il segnale del sensore andava in saturazione.

```
clc
clear all
for k=1:1580
    kk=num2str(k);
    nome_file=strcat('SAT_ACCET',kk);%compone il nome del file sat
da leggere
    nome_file=strcat(nome_file,'.LOG');%aggiunge l'estensione
    fid=fopen(nome_file,'r');
    B=dlmread(nome_file);
    fclose(fid);
    wmin=4*12; %finestra temporale
    p=B(3:length(B),4);%segnale di saturazione
    certo=ones(1,length(p));
    devstm=[];
    n_max=24;
    fondo=1; %variabile booleana
    c=0;%conta la lunghezza dell'intervallo
    for i=49:12:length(p)-360 %non considero i primi 4 minuti di
segnale (48 campioni) e gli ultimi 30 min (360 campioni)
        win=p(i:i+wmin);
        if sum(win==99.9)> n_max
            devstm=[devstm,0];
            c=c+1;
            if c>60 %se l'intervallo di valori posti a 0 è
maggiore di 60 minuti si scarta la seduta
                fondo=0;
                break
            end
        else
            for j=1:length(certo)-1
                if p(j)==99.9 && p(j+1)==99.9
                    certo(1,j)=0;
                    certo(1,j+1)=0;
```

```
        end
    end
    c=0; %azzerò il contatore sull'intervallo
end
end
if fondo==1 %se arriva in fondo alla seduta scrive il nuovo
file buono
    nuovo_file=strcat('SAT_BUONA',kk);
    nuovo_file=strcat(nuovo_file,'.LOG');
    fid2=fopen(nuovo_file,'wt');
    fprintf(fid2, '%2d %2d %4d %6.1f %2d %2d\n', B' );
    fclose(fid2);
    salvataggio=strcat('SD',kk);
    salvataggio=strcat(salvataggio,'.LOG');
    save(salvataggio, 'certo','-ASCII');
end
end
```

Nell'm-file *hypotension.m* sono implementati i tre criteri per l'ipotensione per una classificazione automatica delle sedute considerate. La classificazione iniziale prevedeva il riconoscimento delle sedute con ipotensione sintomatica e quindi il successivo controllo di altri parametri interessati come il calo peso impostato e l'ematocrito per valutarne l'effettiva sintomaticità.

```
clc
clear all
sed=ones(1,1580)';%classificazione sedute 0=sicuro ipotensione,1=no
ipotensione, 2=da rivedere
interv=zeros(1580,1);
for k=1:1580 %ciclo for da 0 a num dplus
    kk=num2str(k); %trasforma il numero n in una stringa
    nome_file=strcat('DPLUS_ACCETT',kk);%compone il nome del file
dplus da leggere
    nome_file=strcat(nome_file,'.LOG');%aggiunge l'estensione
    fid=fopen(nome_file,'r');
    A=dlmread(nome_file);
%    A(:,8)=[];
    si=size(A);
    colonna=A(2:si(1),6);
    indice=find(colonna>0);
    colonna2=A(2:si(1),7);
    indice2=find(colonna2>0);
    colonna3=A(2:si(1),4);
    indice3=find(colonna3>0);
    colonna4=A(2:si(1),5);
    indice4=find(colonna4>0);
    colonna5=A(2:si(1),6);
    indice5=find(colonna5>0);
    colonna6=A(2:si(1),7);
    indice6=find(colonna6>0);
    ematocrito=A(3:length(A),2);
    controllo2=A(3:si(1),2);
    controllo=A(indice(1)+1:indice2(1)+1,2);
    t=A(3:si(1),1);
    t2=A(indice(1)+1:indice2(1)+1,1);
    s=[];
    durata=indice6(1)-indice5(1);%durata della seduta
```

```

i3=indice3<=(durata + indice5(1));
indice8=indice3(find(i3>0));
ipoten=[];
minn=[];
h=[];

for i=1:length(indice8)
    press=A(indice3(i)+1,4);
    pres_diast=A(indice4(i)+1,5);
    s=[s,press];
    h=[h,pres_diast];
    minn=[minn,indice3(i)-2];
    primo_valore=s(1,1);%predialisi

end

s;
t_ipo=zeros(3,length(s));
primo_valore;

istante3=indice3-indice5(1);

for j=1:length(s)-1 %il primo e l'ultimo valore di pressione
sono le misure pre e post dialisi
    if istante3(j)>30 & istante3(j)<durata %considero da
mezz'ora dopo l'inizio della seduta a mezz'ora prima della fine
        if primo_valore>= 100 & s(j)<=90 & s(j)==min(s) %1°
criterio per l'ipotensione
            t_ipo(1,j)=istante3(j);
            sed(k,1)=0;
            % if interv(k,1)==0;
            %     interv(k,1)=istante3(j);
            % end

            interv(k,1)=istante3(j);

        elseif length(s)>=2 & s(j+1)<=s(j)-25 % 2°criterio:
riduzione della pressione sistolica di 25 mmHg
            t_ipo(2,j+1)=istante3(j+1);
            if sed(k,1)~=0

```

```
        sed(k,1)=2;
    end
    elseif primo_valore<100 & s(j)<0.9* primo_valore
%3°criterio: pressione iniziale<100mmHg e riduzione del 10%
        t_ipo(3,j)=istante3(j);
        if sed(k,1)~=0
            sed(k,1)=2;
        end
    end
end
end
end
t_ipo;
fclose(fid);
end
```

Si riporta il codice relativo all'm-file *finale.m* in cui il segnale di saturazione di ossigeno viene processato.

```
clc
clear all
eliminate=zeros(1580,1);
%clear vero_positivo vero_negativo falso_positivo
falso_negativo overshoot time_ot interv0 p3 index2 index
devstm
load selezioneSEDUTE
vero_positivo=0;
vero_negativo=0;
falso_positivo=0;
falso_negativo=0;
% superamentoFP_NOconsecutivo=0;
% superamentiFP=[];
% superamentoFP_consecutivo=0;
% superamentoFP_unico=0;
% superamentoVP_NOconsecutivo=0;
% superamentiVP=[];
% superamentoVP_consecutivo=0;
% superamentoVP_unico=0;
overshoot=[];
time_ot=[];
interv0=[];
primo_valore=[];
primo_indice=[];
max_valore=[];
interv0=[];
score=[];
durata=[];
durata_ipo=[];
peso=[];
conducib=[];
flusso=[];
%[n Wn]=buttord(0.1,0.2,-5,-20)%costruisco il filtro
```

```

%[b,a]=butter(n,Wn);

for k=1:1580%ciclo for da 0 a num sedute
    clear medm nuovo_tempo tp su y p coll interv index index2
devstm iindex iindex2 vett_tt
    close all
    coll=SEDUTE(k,1);
    interv=SEDUTE(k,2);
    kk=num2str(k);%trasforma il numero n in una stringa
    nome_file2=strcat('SAT_BUONA',kk);%compone il nome del
file sat da leggere
    nome_file2=strcat(nome_file2,'.LOG'); %aggiunge
l'estensione
    if ~exist(nome_file2)
        eliminate(k,1)=1;
        k=k+1;
    else
        fid2=fopen(nome_file2,'r');
        B=dlmread(nome_file2);
        for j=k
            jj=num2str(j);
            nome_file=strcat('DPLUS_ACCETT',jj);%compone il nome del
file dplus da leggere
            nome_file=strcat(nome_file,'.LOG')
            fid=fopen(nome_file,'r');
            A=dlmread(nome_file);
            fclose(fid2);
            fclose(fid);
            salvataggio=strcat('SD',jj);
            salvataggio=strcat(salvataggio, '.LOG')
            fid3=fopen(salvataggio);
            C=dlmread(salvataggio);
            certo=C(1,:);%VETTORE DI ZERO E UNO CHE TIENE IN MEMORIA
I PUNTI SATURATI, SUL SEGNALE DI SATURAZIONE, PER OGNI SEDUTA
BUONA
            fclose(fid3);
            si=size(A);

```

```

colonna=A(2:si(1),6);
indice=find(colonna>0);
colonna2=A(2:si(1),7);
indice2=find(colonna2>0);
colonna3=A(2:si(1),4);
indice3=find(colonna3>0);
colonna4=A(2:si(1),5);
indice4=find(colonna4>0);
colonna5=A(2:si(1),6);
indice5=find(colonna5>0);
colonna6=A(2:si(1),7);
indice6=find(colonna6>0);
ematocrito=A(3:length(A),2);
controllo2=A(3:si(1),2);
controllo=A(indice(1)+1:indice2(1)+1,2);
t=A(3:si(1),1);
t2=A(indice(1)+1:indice2(1)+1,1);
t3=t2-t2(1);
su=[];
tp=[];
h=[];
devstm=[];
for i=1:length(indice3)
    press=A(indice3(i)+1,4);
    pres_diast=A(indice4(i)+1,5);
    su=[su,press];
    h=[h,pres_diast];
    tp=[tp,indice3(i)-2];
end

tp=tp-t2(1);

inizio_sat=[B(3,1) B(3,2) B(3,3)];
data_sat=[B(1,1) B(1,2) B(1,3)];
p=B(3:length(B),4);% SEGNALE DI SATURAZIONE

```

```

    p1=length(p);
    p2=p1*5; %numero di secondi
    p3=p2/60; %numero di minuti perchè plotto in minuti
    y=[5/60:5/60:p3];

deviazione=[];
deviazione2=[];
devstm=[];

wmin=5*12; %FINESTRA SO2 DI 4 MINUTI
% [b,a] = iirlpnorm(9,15,[0 0.01 0.05 0.1 0.12 0.15 0.18 0.2
0.23 0.3 0.4 0.5 0.6 0.8 1],[0 0.18 0.2 1],[1 1 1 1 1 1 1 0 0
0 0 0 0 0 0]);
% so2f=filtfilt(b,a,p);
[b,a]=butter(2,0.12); %FILTRO DI BUTTERWORTH 2°ordine,
ft=0,12 Hz
so2f=filter(b,a,p);
MEDIA=median(so2f);
intero=fix(y(length(y)));
diff=intero-interv;
index=121; %parto dall'indice successivo al decimo valore di
std ,dopo il 10 minuto del segnale
iindex=121;
%xx=[1:wmin]';
if coll==1      % SE NON C'è COLLASSO CONSIDERO TUTTA LA
SEDUTA eccetto gli ultimi trenta
    for i=1:intero-30-10
        index2=[index,index(length(index))+12];%FINESTRA
TEMPORALE
        index=index2;
        % vett_t=p(index(i):wmin+index(i)-1);
        vett_t=so2f(index(i):wmin+index(i)-1);
        segn=certo(index(i):wmin+index(i)-1);
        MAX=max(vett_t);
        MIN=min(vett_t) ;
        MEDIA2=median(vett_t);
        %segnale_pulito=detrend(vett_t);

```

```

%     P=polyfit(xx,vett_t,2);
%     y1=polyval(P,xx);
%     segnale_pulito=vett_t-y1;
segnale_pulito=vett_t;% TOLGO IL DETREND

sat=segn.*segnale_pulito;
deviazione=sat(find(sat~=0));

    if MAX-MIN>6 | (MAX-MIN>6 & MEDIA-MEDIA2<2)
%gestisco gli artefatti
        devstm(i)=-1;
    else
        devstm(i)=std(deviazione);
    end
end
elseif coll==2
    durata_ipomedia=[durata_ipo,interv];
    durata_ipo=durata_ipomedia;
    if interv<=intero-5
        for w=1:interv-10
            iindex2=[iindex,iindex(length(iindex))+12];
            iindex=iindex2;
            % vett_tt=p(iindex(w):wmin+iindex(w)-1);
            vett_tt=so2f(iindex(w):wmin+iindex(w)-1);
            segn2=certo(iindex(w):wmin+iindex(w)-1);
%     P=polyfit(xx,vett_tt,2);
%     y1=polyval(P,xx);
%     segnale_pulito2=vett_tt-y1;
segnale_pulito2=vett_tt;
%segnale_pulito2=detrend(vett_tt);

sat2=segn2.*segnale_pulito2;
deviazione2=sat2(find(sat2~=0));

        devstm(w)=std(deviazione2);
        end
    else

```

```

        for w=1:interv-10-4
            iindex2=[iindex,iindex(length(iindex))+12];
            iindex=iindex2;
            % vett_tt=p(iindex(w):wmin+iindex(w)-1);
            vett_tt=so2f(iindex(w):wmin+iindex(w)-1) ; %FINESTRA
TEMPORALE DI 4 MIN
            segn2=certo(iindex(w):wmin+iindex(w)-1);
%           P=polyfit(xx,vett_tt,2);
%           y1=polyval(P,xx);
%           segnale_pulito2=vett_tt-y1;
            segnale_pulito2=vett_tt;
            %segnale_pulito2=detrend(vett_tt);
            sat2=segn2.*segnale_pulito2;
            deviazione2=sat2(find(sat2~=0));
            devstm(w)=std(deviazione2);
        end % SE C'è COLLASSO CONSIDERO SOLO TUTTO CIO CHE C'è
PRIMA DEL COLLASSO
        end

end

end

        if coll==2
            nuovo_tempo=[1+10:1:length(devstm)+10];
        else
            nuovo_tempo=[1+10:1:length(devstm)+10];
        end
        % nuova_devstm=devstm(1:2:length(devstm));

figure (1)

        subplot(3,1,1)
        plot(tp,su,'-oc',tp,h,'-og');title('totale')
        xlabel('Tempo [min]')
        ylabel('Pressione')
        set(gca,'tickdir','out','xtick',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240],'xticklabel',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240],'fontsize',8)

```

```

    axis([t3(1) t3(length(t3)) 20 200])

    grid on
    subplot(3,1,2)
    plot(y,p,y,so2f,'r') %saturazione filtrata
    xlabel('Tempo [min]')
    ylabel('Saturazione');
    set(gca,'tickdir','out','xtick',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240],'xticklabel',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240],'fontsize',8)
    axis([y(1) y(length(y)) 0 110])
    grid on
    subplot(3,1,3)
    plot(nuovo_tempo,devstm,'-k')
    hold on
    soglia=0:y(length(y));
    plot(soglia,ones(length(soglia))*1.65,'-r','LineWidth',2)
    if (coll==2 & interv<=intero-5) % SE C'è COLLASSO
PLOTTO L'ISTANTE
    subplot(3,1,3)
    hold on
    plot(interv,devstm(length(devstm)),'d','LineWidth',2,'M
arkerEdgeColor','k','MarkerFaceColor',[1 0 0],'MarkerSize',8)
    end
    xlabel('Tempo [min]')
    ylabel('SD')
    set(gca,'tickdir','out','xtick',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240],'xticklabel',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240],'fontsize',8)
    %set(gca,'tickdir','out','ytick',[0 0.3 0.6 0.9 1.2 1.5
1.8 2.1],'yticklabel',[0 0.3 0.6 0.9 1.2 1.5 1.8
2.1],'fontsize',8)
    axis([y(1) y(length(y)) -1 5])
    grid on
    pause(3)
    v=[];
    trovo=devstm([1:1:length(devstm)])>1.15; % matrice

```

```

di uni e zeri, uno quando supera la soglia
    magg=find(trovo==1);
        if isempty(magg) & coll==1
            vero_negativo=vero_negativo+1;
        elseif ~isempty(magg) & coll==1
            falso_positivo=falso_positivo+1;
        elseif isempty(magg) & coll==2
            falso_negativo=falso_negativo+1;
        elseif ~isempty(magg) & coll==2

            primo=magg(1);
            primo2=[primo_indice,primo];
            primo_indice=primo2;
            primo_val=devstm(primo);
            primo_val2=[primo_valore,primo_val];
            primo_valore=primo_val2;
            interv2=[interv0,interv];
            interv0=interv2;

            vero_positivo=vero_positivo+1;
        else
            falso_negativo=falso_negativo+1;

        end

        if coll==1 | coll==2
            massimo=max(devstm);
            massimo2=[max_valore,massimo];
            max_valore=massimo2;
        end
        score=[score;massimo];      %vettore NCSS
    end

end

% superamentiFP;
% superamentoFP_UNICO;
% superamentoFP_NOCONSECUTIVO;

```

```

% superamentoFP_CONSECUTIVO;
% superamentiVP;
% superamentoVP_UNICO;
% superamentoVP_CONSECUTIVO;
% superamentoVP_NOCONSECUTIVO;
%
vero_positivo=superamentoVP_CONSECUTIVO+superamentoVP_NOCONSE
CUTIVO
% vero_negativo=vero_negativo+superamentoFP_UNICO
%
falso_positivo=superamentoFP_CONSECUTIVO+superamentoFP_NOCONS
ECUTIVO
% falso_negativo=falso_negativo+superamentoVP_UNICO
vero_positivo
vero_negativo
falso_positivo
falso_negativo
Ss=vero_positivo/(vero_positivo+falso_negativo);
Sp=vero_negativo/(vero_negativo+falso_positivo);
primo_indice;
interv0;
primo_valore;
max_valore;
OT_medio=mean(interv0-primo_indice)
OT_var=std(interv0-primo_indice)
figure (2)
%PLOTTO L'OVERSHOOT
plot(y,y,'--',interv0,primo_indice,'o','LineWidth',2,'Marker
EdgeColor','k','MarkerFaceColor',[1 0 0],'MarkerSize',5)
xlabel('Hypotension Time, [min]')
ylabel('Overshoot Time, [min]')
title('OVERSHOOT TIME')
set(gca,'tickdir','out','xtick',[0 20 40 60 80 100 120 140
160 180 200 220 240 260],'xticklabel',[0 20 40 60 80 100 120
140 160 180 200 220 240 260],'fontsize',8)
set(gca,'tickdir','out','ytick',[0 20 40 60 80 100 120 140
160 180 200 220 240 260],'xticklabel',[0 20 40 60 80 100 120

```

```
140 160 180 200 220 240 260], 'fontsize', 8)
grid
axis([y(1) y(length(y)) y(1) y(length(y)) ])
pause(5)
```