

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
SEDE A CESENA**

---

**SECONDA FACOLTA' DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**TESI DI LAUREA**

Elaborazione di Dati e Segnali Biomedici LM

**USO DI UN MODELLO MATEMATICO DELLA CINETICA DEL  
SODIO PER L'IMPLEMENTAZIONE DI UNA TECNICA DI  
BIOFEEDBACK DURANTE SEDUTA DIALITICA**

CANDIDATO  
Fabrizia Manna

RELATORE:  
Prof. Mauro Ursino

CORRELATORE  
Federica Canella

Anno Accademico 2011/2012

Sessione II

# INDICE

Introduzione.....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>	1
Capitolo 1 – <i>EMODIAFILTRAZIONE CON REINFUSIONE ENDOGENA</i> .....		5
1.1 Sviluppo e rationale della metodica HFR.....		5
1.2 HFR Aequilibrium. ....		8
1.3 Indicazioni e controindicazioni alla metodica .....		10
1.4 Aspetti tecnici: le macchine. ....		11
1.5 Conduzione della seduta. ....		11
1.6 Complicanze.....		12
1.7 Conclusioni. ....		13
Capitolo 2 – <i>MODELLO MATEMATICO HFR AEQUILIBRIUM STANDARD E SUCCESSIVAIMPLEMENTAZIONE</i> .....		15
2.1 Descrizione generale del modello matematico. ....		15
2.2 Equazione per il bilancio dei fluidi. ....		17
2.3 Dinamica dell'urea. ....		19
2.4 Dinamica del sodio.....		20
2.5 Condizioni iniziali.....		21
2.6 il problema inverso.....		23
2.7 La procedura iterativa. ....		24
2.8 Utilizzo del modello in HFR. ....		26
2.9 Implementazione del modello e tecnica del biofeedback. ....		26
2.10 Ricalcolo del profilo.....		28
2.11 Fitting e ottimizzazione del profilo. ....		29
Capitolo 3 – <i>IL PARAMETRO K :VERIFICA DELLA SUA ADEGUATEZZA</i> .....		37
3.1 Il sensore Natrium. ....		37
3.2 Ottimizzazione del parametro K: studi precedenti sul modello HFR Aequilibrium. ....		40

3.3 Nuovo studio per la valutazione del coefficiente K: dati raccolti.....	45
Capitolo 4 – <i>RISULTATI OTTENUTI: STEP 1 E STEP2</i> .....	55
4.1 Dati raccolti nello step 1. ....	55
4.2 Risultati ottenuti nello step 1. ....	57
4.3 Dati raccolti nello step 2. ....	60
4.4 Risultati ottenuti nello step 2. ....	62
4.5 Miglioramento introdotto dal modello HFR Aequilibrium Advanced : nuova strategia di ricalcolo del profilo di conducibilità totale nel dialisato durante il trattamento. ....	6920
Conclusioni .....	73
Bibliografia .....	74

## *Introduzione*

L'evoluzione tecnologica ha portato un notevole progresso nella struttura e negli algoritmi di gestione delle macchine per dialisi. Come conseguenza, le normative riguardanti la sicurezza delle apparecchiature necessitano di continue revisioni, alla luce di metodiche particolari quali i sistemi di biofeedback che cambiano il modo di vedere e pensare la dialisi. D'altra parte l'attività normativa stabilisce i requisiti essenziali per la sicurezza ed essi devono essere applicati ad ogni nuovo progetto che dovrà perciò essere sottoposto a enti normatori i quali ne certificheranno le caratteristiche. La rivoluzione elettronica avviata negli anni 60 ha ormai monopolizzato le tecnologie con cui abbiamo a che fare tutti i giorni; in particolare l'avvento del microprocessore ha permesso di implementare sofisticati sistemi di controllo e biofeedback permettendo di ottimizzare al meglio il lavoro svolto. Oggi per il funzionamento delle moderne macchine per dialisi, il peso dell'elettronica è di gran lunga maggiore di quello dell'idraulica e della meccanica, cosicché il microprocessore è diventato l'attore principale del trattamento emodialitico; grazie alle sue enormi capacità computazionali si è riusciti a progettare circuiti idraulici estremamente compatti e sofisticati sistemi di interfaccia. In realtà la foresta di microcircuiti presenti sulle sfoglie di silicio avrebbero ben poca utilità se non ci fosse un software capace di impartire le giuste istruzioni da eseguire, anzi proprio nel SW risiede la capacità per poter migliorare ed evolvere le capacità operative delle apparecchiature emodialitiche. Dunque appare chiaro come per i progettisti ed enti normatori, che dovranno certificare la qualità e la sicurezza del prodotto, si prospettano nuove problematiche in termini di gestione e sicurezza degli elettromedicali. Il compito della hardware e SW è quello di controllare istante per istante:

- i vari stadi di ogni fase macchina (quindi di ogni componente in essi coinvolti)
- il flusso di informazioni della macchina all'operatore e viceversa (porte seriali)
- la sicurezza del paziente.

Ognuno di questi punti ha esigenze funzionali e progettuali molto diverse tra loro. Il controllo di ogni elemento funzionale dei vari moduli dialitici (ematico, idraulico e emodialfiltrazione) richiedono una continua evoluzione:

- per implementare nuove prestazioni,
- migliorare la performace della componentistica.

Anche i flussi di informazioni, soprattutto delle nuove macchine che fanno uso di sistemi interattivi, devono essere continuamente aggiornati per:

- migliorare l'interfaccia utente,

visualizzare messaggistica e parametri fisiologici.

La progettazione di un sistema di protezione deve garantire prima di tutto la sicurezza nelle parti critiche del trattamento emodialitico:

- concentrazione del liquido di dialisi (conducibilità),
- temperatura del dializzato,
- ultrafiltrazione,
- perdite ematiche (verso l'esterno, per rottura del filtro),
- embolia gassosa.

Ma anche nuove esigenze di sicurezza:

- tecniche emodialfiltrative,
- profili di  $U_f$ ,  $C_d$ ,  $K$ ,
- sistemi di biofeedback.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di ottimizzare l'implementazione del modello matematico Aequilibrium eseguito

in HFR installato nella apparecchiatura Formula 2000 Plus della ditta Bellco. In particolare, come verrà spiegata più avanti si è cercato di capire tramite uno step 1 e uno step 2, ovvero cicli di dialisi effettuati su pazienti presso l'ospedale Sant' Orsola di Bologna, quale sia la strategia di ricalcolo del profilo più adeguata. Per 'ricalcolo del profilo' si intende la possibilità di avere un profilo di concentrazione nel dializzato, e di ricalcolarlo qualora lo si chiede, che condizioni tramite fenomeni di scambio quali convezione, diffusione e osmosi, la concentrazione di alcune sostanze, come il sodio, presenti nel sangue del paziente, in modo tale da ottenere un profilo plasmatico desiderato. Questo lavoro nasce dalle necessità di trovare una strategia risolutiva per quando riguarda alcune problematiche legate alle sedute di dialisi. In un lavoro precedente si è osservato che durante le sedute il valore di natremia registrata dalla sonda Natrium nel paziente a volte si discostava dal seguire il profilo impostato dal SW rendendo necessario un ricalcolo del profilo plasmatico. Nella maggior parte dei casi ciò accadeva a fine dialisi quando era molto traumatico per il paziente intervenire con un ricalcolo: la soglia che si era posta per valutare la distanza è stata di 2 mEq/L.

Per ovviare ai problemi precedenti, in questo lavoro di tesi si è riflettuto sulla possibilità di intervenire entro le 2 ore dalla dialisi, a metà dialisi, entro il 60' o 90' minuto da inizio dialisi.

Si anche controllato ,tramite prelievi ematici ai pazienti, uno all'ora,nel quale si misurava la natremia plasmatica per confermare la possibilità di configurare il K Natrium , parametro usato nel modello, a 0,98.

Le indagini per decidere quando è più opportuno effettuare un ricalcolo sono state fatte tramite step 2 e step 1:

- step 1, due sedute di dialisi per due pazienti;

- step 2, sono state registrate molte sedute dialitiche ma solo sei dialisi sono state prese in considerazione per quanto è stato necessario un ricalcolo del profilo.

Il lavoro di tesi si articolerà in quattro capitoli: dopo un primo capitolo introduttivo sulla spiegazione della modalità di HFR e del modello Aequilibrium Standard, nel secondo capitolo verrà dedicato alla spiegazione del modello e alla sua implementazione. Il terzo capitolo riporterà i dati ottenuti dai prelievi ematici per la valutazione della possibilità di continuare a configurare il parametro K a 0,98. Nel capitolo 4, invece verranno mostrati i risultati relativi allo step 1 e 2.

In uno precedente studio la procedura di ricalcolo del profilo è stata effettuata solo a livello di prova in modalità off-line dal SW precedente ovvero HFR Aequilibrium Standard; invece nelle step 2, fase di indagine in questa tesi, la procedura di ricalcolo del profilo nel bagno di dialisi è stata effettuata in modalità on-line in modo tale che i pazienti sottoposti a seduta dialitica potessero seguire la terapia di nuovo impostata. Il ricalcolo in questo ultimo caso è stato lanciato con il nuovo SW HFR Aequilibrium Advanced.

*EMODIAFILTRAZIONE CON RIENFUSIONE ENDOGENA (HRF)*

Attualmente circa due terzi dei pazienti sottoposti a emodialisi si avvalgono dell'uso di membrane high flux con l'obiettivo di migliorare la prognosi attraverso una più ampia rimozione di tossine uremiche. Una recente indagine ha mostrato come la modalità di trattamento sia prevalentemente l'emodiafiltrazione (HDF) nei paesi europei e la bicarbonato dialisi high flux nel resto del mondo. Tuttavia, se si considera la modalità abituale di erogazione della terapia sostitutiva extracorporea, ovvero tre sedute settimanali di quattro ore, solo l'HDF on-line oggi offre un significativo aumento della depurazione che si traduce in benefici clinici evidenti, il che significa un'opzione primaria per l'organizzazione sanitaria attuale.

Rispetto all'emodialisi standard l'HDF offre un profilo decisamente più bionico in quanto adotta il metodo di trasporto utilizzato dal glomerulo, quello convettivo; non riesce invece a sopperire la funzione tubulare, ovvero il rimpiazzo del volume ultrafiltrato, funzione per la quale si ricorre a un espediente non bionico, un liquido di reinfusione esogeno, sia pure on-line. Ne consegue che nella metodica HDF rimangono insiti alcuni limiti o potenziali rischi: la rimozione di sostanze utili, l'interferenza tra diffusione e convezione e la qualità e quantità del liquido di reinfusione.

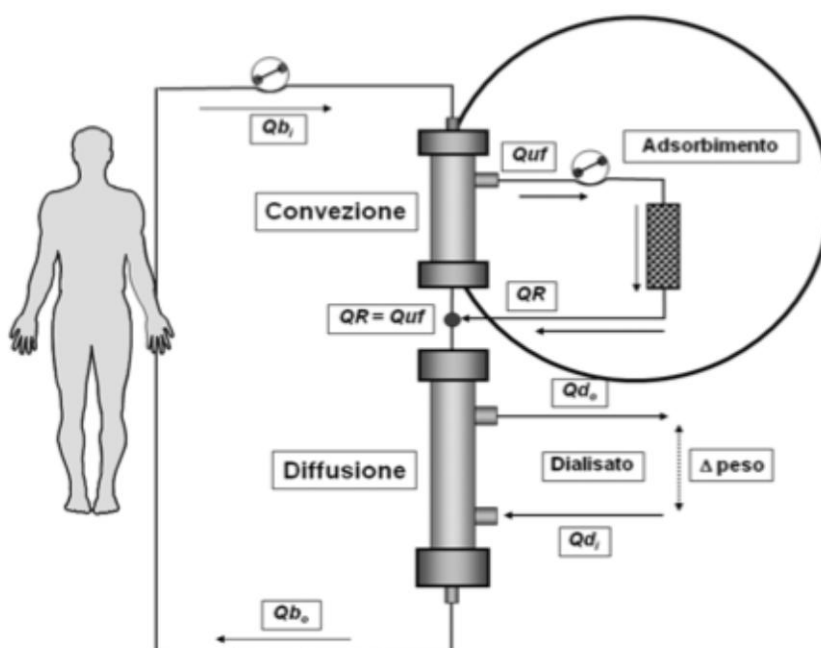


## 1.1 Sviluppo e razionale della metodica HRF.

L'HRF può ritenersi il gold standard della attuale terapia emodialitica, poiché è il metodo che più di altri, garantisce la migliore separazione tra processo diffusivo e quello convettivo con simultanea produzione di ultrafiltrato endogeno utilizzato come liquido di reinfusione.

L' Hemo Filtrate Reinfusion (HRF) più precisamente si caratterizza per la coesistenza priva di interferenze di tre sistemi di depurazione (Fig. 1.1):

quella convettiva, che avviene nel primo settore di un filtro a doppia camera, dotato di membrana polyphenylene high flux; l'adsorbimento, che avviene durante il passaggio dell'ultrafiltrato nella cartuccia; infine, la depurazione diffusiva che ha luogo nel secondo settore del filtro con membrana polyphenylene low-flux.



**Fig.1.1 Schema della hemo filtrate reinfusion.**

Dal primo settore convettivo viene ottenuto l'Uf, flusso di ultrafiltrazione, che viene fatto passare on-line attraverso una cartuccia di resina stirenica idrofobica costituita da granuli con pori e canali che raggiungono una superficie complessiva estremamente elevata, approssimativamente 700 m<sup>2</sup>/g, con un'alta affinità per molte tossine uremiche a medio-alto peso molecolare. Tali tossine vengono pertanto adsorbite "purificando" l'Uf che viene reinfuso nel circuito ematico in una porta inserita fra il primo e il secondo settore del filtro. Il primo stadio di convezione-adsorbimento non ha alcun compito di rimozione dei fluidi, essendo l'entità dell'Uf esattamente uguale a quella reinfusa.

Le proprietà della resina sono state ottimizzate attraverso studi di cinetica per determinare il massimo adsorbimento a differenti flussi di Uf, differenti dimensioni della cartuccia e varie quantità di resina. La cartuccia di resina ha una grande affinità per svariate tossine uremiche e per le medie molecole quali la  $\beta$ 2- microglobulina, l'omocisteina, l'angiogenina, la leptina, il paratormone, nonché varie citochine e chemochine. Invece, l'urea, elettroliti quali sodio, potassio e calcio e inoltre bicarbonati e fosfati non sono assorbiti dalla resina e quindi le loro concentrazioni rimangono invariate. Ne consegue che l'ultrafiltrato reinfuso o "rigenerato" è un liquido di sostituzione ultrapuro endogeno con un contenuto fisiologico di bicarbonati. Il sangue, miscelato con la soluzione di reinfusione così ottenuta, è depurato per diffusione nel secondo stadio del filtro come in una tradizionale HD, e a questo livello viene realizzata, attraverso la modulazione della pressione transmembrana, anche la necessaria perdita di peso occorrente al paziente.

Negli ultimi anni la metodica ha avuto almeno tre importanti sviluppi, l'HFR Aequilibrium, l'HFR Supra e l'utilizzo di concentrati acetate-free (Lympha).

## 1.2 HFR Aequilibrium

L'HFR Aequilibrium nasce dallo sfruttamento di una caratteristica tipica dell'HFR, ovvero la disponibilità continua di  $U_f$  non diluito con il dialisato. Sull'acqua plasmatica prelevata dalla camera convettiva viene misurata la conducibilità, conoscendo direttamente e in modo non invasivo la sodiemia iniziale del paziente trattato. Questo è reso possibile dal sensore di sodio "Natrium", in grado di determinare in continuo la concentrazione sodica nell'ultrafiltrato mediante una sonda disposable integrata nel circuito di infusione endogena. È stato quindi messo a punto un sistema a biofeedback implementato sull'HFR standard che ha dato quindi vita all'HFR Aequilibrium (Fig. 1.2).

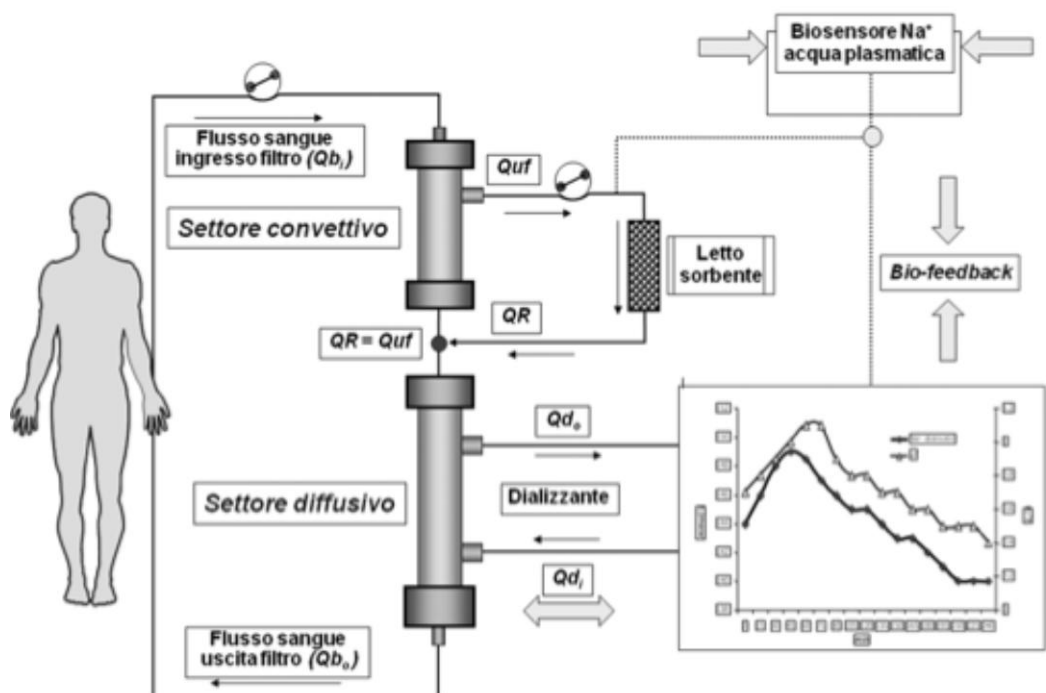


Fig.1.2 HFR Aequilibrium

La strategia di HFR Aequilibrium prevede di mantenere la stabilità osmolare durante tutto il trattamento in modo da prevenire fenomeni e sintomi legati alla riduzione rapida o eccessiva del volume ematico. In pratica, per potenziare l'effetto stabilizzante emodinamico dell'HFR, questa tecnica è stata combinata con l'impiego dei profili di conducibilità del dialisato e dell'ultrafiltrazione con un software basato su un modello matematico utilizzato routinariamente in bicarbonato dialisi standard da diversi anni. Tale modello è in grado di elaborare, in totale automatismo, i profili di conducibilità del dialisato e di ultrafiltrazione per ottenere la stabilizzazione emodinamica intradialitica del paziente. L'efficacia dei profili nella stabilizzazione pressoria intradialitica è stata oggetto di una serie di recenti studi che hanno confermato l'attualità clinica dei profili nella stabilizzazione intradialitica del paziente. L'accuratezza predittiva del modello in HFR, con l'elaborazione di profili più efficaci nel raggiungere l'obiettivo di stabilizzazione intradialitica del volume ematico, è poi garantita dal sensore del sodio Natrium. La determinazione fornisce automaticamente al modello il valore reale a inizio dialisi della sodiemia del paziente, realizzando un feedback sul modello, che acquisendo tale valore, elabora i profili su un dato reale.

In ogni singola seduta vengono personalizzati i profili di  $U_f$  e di conducibilità del dialisato: aumentando tale conducibilità nella prima fase del trattamento, infatti, si previene il calo l'abbassamento dell'osmolarità plasmatica dovuto alla rapida eliminazione di soluti prevalentemente di basso peso molecolare e, allo stesso tempo, viene garantito un buon refilling dal comparto interstiziale mantenendo un  $Q_{uf}$  importante. Nella seconda parte del trattamento, invece, quando la maggior parte della perdita di peso è già stata conseguita, viene ridotta l' $U_f$  oraria e contemporaneamente viene intensificata la rimozione del sodio attraverso la riduzione della conducibilità del dialisato. È questo l'andamento di massima del modello Aequilibrium, ma il punto di forza del sistema consiste nella vera e propria personalizzazione che avviene a ogni singola seduta: infatti le condizioni dello stesso paziente non possono essere generalizzate neanche per brevi intervalli temporali. La valutazione dell'efficacia clinica dell'HFR Aequilibrium, in termini di stabilizzazione emodinamica intradialitica, è stata oggetto di uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e comparativo con l'HFR Standard, l'Aequilibrium International Multicentric Study. I risultati dello studio, confermano la maggiore stabilità clinica intradialitica dei pazienti in HFR Aequilibrium,

oltre alla minore incidenza dei sintomi da intolleranza dialitica, nel rispetto del bilancio sodico del paziente.

### **1.3 Indicazioni e controindicazioni alla metodica**

I vantaggi di questa tecnica sono stati così riassunti: elevata rimozione di  $\beta$ 2-microglobulina, miglioramento dell'assetto nutrizionale per perdita aminoacidica intradialitica trascurabile e sovrapponibile all'emodialisi standard, assenza di perdita di albumina, elevato effetto antinfiammatorio, basso effetto pro-ossidante. Tali caratteristiche rendono l'HFR particolarmente indicata nel trattamento dei pazienti con sindrome da malnutrizione-infiammazione.

La modalità HFR Aequilibrium consente di trattare adeguatamente anche i pazienti che presentano ipotensione intradialitica e sensibilità elevata alla sindrome da disequilibrio.

### **1.4 Aspetti tecnici: le macchine.**

I monitor che consentono la metodica HFR sono rappresentati dalle apparecchiature Bellco Formula 2000 Plus e Bellco Formula Therapy sui quali è stato messo a punto un sistema automatico di controllo in feedback, basato sulla monitorizzazione e sulla regolazione automatiche della TMP e della ff del settore convettivo. Infatti, in tutte le metodiche depurative con unica o prevalente componente convettiva, è presente una significativa correlazione inversa fra pressione transmembrana (TMP), frazione di filtrazione (ff%) ed efficienza del mass transfer. Con l'HFR i migliori risultati nell'allontanamento dei soluti, valutati come riduzione percentuale (RR%) dei livelli plasmatici di  $\beta$ 2 microglobulina e in relazione alla tipologia della membrana utilizzata e alla sua superficie (0.7 m<sup>2</sup>), sono ottenibili in un range di ff compreso fra il 20% e il

30%. Per garantire questi valori è necessario un sistema automatico in feedback: esso acquisisce il valore della pressione transmembrana dell'emofiltro (TMPH). Ciò è reso possibile grazie all'impiego di due diversi trasduttori di pressione, posti in cima al

gocciolatore arterioso (pressione prefiltro) e prima della pompa di infusione (pressione di aspirazione dell'uf. In tal modo è possibile ottimizzare anche la linear velocity dell'uf in rapporto alla geometria idraulica della cartuccia rigenerante. Tale parametro riveste grande importanza in quanto garantisce un corretto tempo di contatto fra ultrafiltrato e resina permettendo un ottimale adsorbimento dei soluti.

L'HFR Aequilibrium è una terapia in biofeedback gestita automaticamente dal monitor per dialisi Bellco Formula 2000 Plus e Bellco Formula Therapy. Il cuore del sistema è il modello matematico bicompartimentale Profiler che durante la seduta dialitica consente di modulare l'ultrafiltrazione oraria e la concentrazione di sodio nel liquido di dialisi per garantire una maggiore stabilità del volume ematico e quindi una maggiore stabilità pressoria intradialitica, in funzione della risposta del paziente. Con la terapia HFR Aequilibrium il paziente è controllato istante per istante dal biosensore Natrium, che verifica in continuo la sua natremia mediante una sonda disposable integrata nel circuito di infusione endogena.

### **1.5 Conduzione della seduta.**

Nelle prime esperienze con HFR sono stati segnalati problemi relativi a impaccamento del settore convettivo, scadente estrazione di  $\beta$ 2-microglobulina. Un eccessivo valore del Quf nel settore convettivo può causare un aumento eccessivo della TMP che a sua volta causa l'impaccamento delle fibre e infine la loro esclusione funzionale. Conseguenza è una riduzione della permeabilità e del mass transfer. Spia di questi fenomeni è la comparsa di micro bolle nell'ultrafiltrato. In queste condizioni non era rara la necessità di interrompere la seduta. È stato chiarito che in HFR vi è una significativa relazione inversa tra ff% e RR% di  $\beta$ 2-microglobulina: i migliori risultati si ottengono con un range di ff compreso fra il 20% e il 30%. La metodica oggi dispone di una completa automatizzazione del sistema HFR che assolve appieno le problematiche emergenti dalla correlazione inversa fra pressione transmembrana (TMP), frazione di filtrazione (ff) ed efficienza del mass transfer.

In HFR Aequilibrium il profilo della conducibilità e dell'uf viene creato dal modello matematico Profiler affinché non si crei nessuna differenza di osmolarità tra i vari

compartimenti corporei. Va sottolineato che non si tratta di un'applicazione di profili preimpostati aprioristicamente con i quali, se la profilazione del sodio non è correttamente eseguita, la sete provocata dall'accumulo di sodio può aumentare l'incremento ponderale interdialitico e può creare ipertensione. In questo caso il parametro di input non è un valore di conducibilità del liquido di dialisi, ma bensì il valore plasmatico che il paziente deve raggiungere al termine del trattamento, che viene definito "sodio secco" e che viene scelto dal clinico. Il principale vantaggio di impostare il "sodio secco", anziché di un valore di conducibilità, consiste proprio nella rimozione del solo sodio che il paziente ha assunto nel periodo interdialitico riportando il paziente all'equilibrio. Infatti, dato che al termine di una seduta HFR Aequilibrium il paziente avrà raggiunto la natremia richiesta, durante il trattamento successivo la rimozione di sodio che verrà attuata, calcolata automaticamente dall'apparecchiatura, corrisponderà quindi solo al guadagno sodico interdialitico evitando rimozioni eccessive che potrebbero provocare ipotensioni intradialitiche oppure rimozioni troppo basse che farebbero aumentare il senso di sete nel paziente (strategia sodio target).

Il sensore Natrium e il biofeedback Profiler iniziano a "dialogare" dal 15° minuto di trattamento garantendo al paziente di raggiungere l'end point della natremia a fine dialisi impostata. Il Profiler gestisce la rimozione del peso e l'estrazione di sodio focalizzandosi nella prima metà della seduta sulla rimozione del peso, mentre nella seconda metà avviene la rimozione del sodio; tali rimozioni sono realizzate mediante modulazioni di conducibilità e ultrafiltrazione oraria.

## **1.6 Complicanze**

La completa automatizzazione del sistema HFR assolve appieno le problematiche emergenti dalla correlazione inversa fra pressione transmembrana (TMP), frazione di filtrazione (ff) ed efficienza del mass transfer.

Ovviamente nel sistema Aequilibrium diviene fondamentale la scelta del "sodio secco o target": un'errata definizione del parametro impostato potrà causare fenomeni di

eccessivo guadagno di sodio, sete e/o ipertensione o, all'inverso, la mancata correzione se non il peggioramento dell'instabilità emodinamica intradialitica.

## **1.7 Conclusioni**

La modalità HFR Aequilibrium ha fornito dati estremamente incoraggianti sulla stabilità emodinamica intradialitica. Nel confronto con la bicarbonato dialisi e con la stessa HFR standard, si riducono le sedute complicate e i fenomeni ipotensivi, migliorando la stabilità dei parametri cardiovascolari quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

Le varianti tecniche oggi disponibili dell'HDF consentono al nefrologo di poter selezionare il trattamento più idoneo per le caratteristiche cliniche del paziente. Nonostante ciò i pazienti con uremia terminale, dato anche l'aumento dell'età media e del carico di comorbidità, mostrano sempre più problemi legati allo stato infiammatorio, alla malnutrizione e alla patologia cardiovascolare.

In questa ottica l'HFR si presenta come una moderna risposta biotecnologica per un trattamento adeguato di pazienti così complicati. Il suo schema operativo può altresì rappresentare un modello in cui ogni stadio può essere reso flessibile per specifici scopi: la divisione spaziale e l'assenza di interferenze reciproche fanno sì che sia possibile studiare possibili applicazioni di un aumento dell'adsorbimento, tramite variazioni della cartuccia, della convezione o della diffusione con modifiche dei rispettivi filtri in serie. Non è un caso quindi se dallo schema originario sono già gemmati tre ulteriori modelli di trattamento quali l'HFR Aequilibrium e l'HFR Supra.

Molti sono ancora gli studi in corso su tale metodica e sembra alquanto probabile che i suoi benefici, già effettivi o potenziali, siano ancora in fase di definizione.





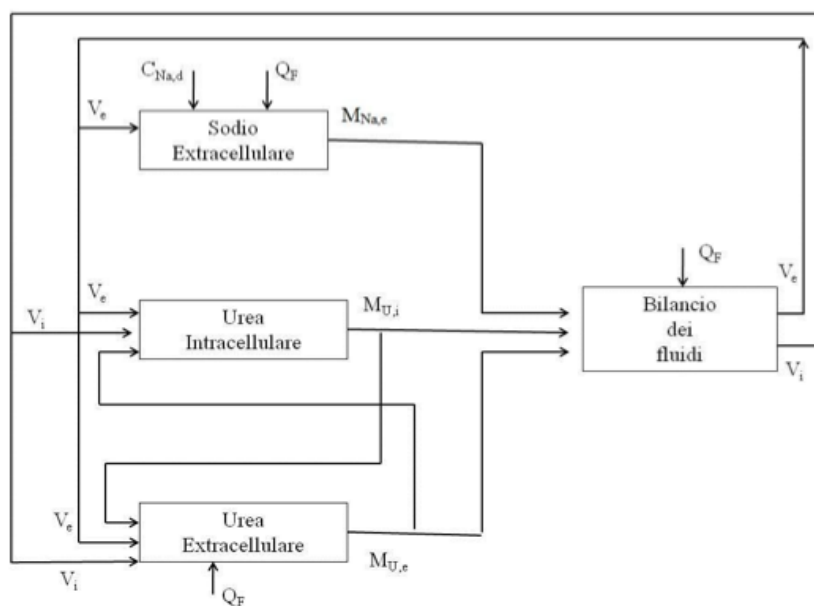
*MODELLO MATEMATICO HFR AEQUILIBRIUM STANDARD E SUCCESSIVA IMPLEMENTAZIONE*

**2.1 Descrizione generale del modello matematico**

Il modello implementato descrive matematicamente la dinamica del sodio extracellulare, considerato il maggior responsabile dell'osmolarità extracellulare, e l'urea per la sua importanza come marcatore della cinetica e rimozione di molecole a basso peso molecolare. Sono tenute in considerazione le dinamiche dei fluidi che vengono scambiati tra lo spazio extracellulare e lo spazio intracellulare, seguendo un modello bicompartimentale in cui lo spazio extracellulare ed il plasma vengono considerati un unico blocco; l'altro blocco è costituito dallo spazio intracellulare.

Il sodio e l'urea si ipotizza che siano distribuiti in due compartimenti : sodio ha un solo compartimento extra mentre l'urea ha una compartimento intra ed extra. Si assume, inoltre, che il trasporto attivo del sodio controbilanci il trasporto passivo transcellulare dovuto alla diffusione, in modo tale da poter trascurare lo scambio di sodio transmembrana. Infine la massa di sodio attraverso la membrana viene considerata costante in modo da utilizzare un modello monocompartimentale.

Di seguito verrà riportato lo schema a blocchi (fig. 2.1) del modello in cui vengono mostrate le relazioni tra le variabili principali quali la massa del sodio intradialitico, la massa dell'urea, il volume intracellulare e extracellulare.



**Figura 2.1 – Schema a blocchi del modello matematico.**

Nella figura sono evidenziati il blocco del sodio extracellulare dal quale si ottiene la massa del sodio extracellulare ( $M_{Na,e}$ ) a partire da valori noti della concentrazione di sodio ( $[Na]_e$ ), del flusso di ultrafiltrazione ( $Q_F$ ) e del volume extracellulare ( $V_e$ ).

Gli altri due blocchi, relativi all'urea, hanno in uscita la massa dell'urea intracellulare ed extracellulare (rispettivamente  $M_{U,i}$  e  $M_{U,e}$ ) a partire dal valore del volume intracellulare ( $V_i$ ) per il calcolo di  $M_{U,i}$  e volume extracellulare ( $V_e$ ) per  $M_{U,i}$ . I valori iniziali per  $M_{U,e}$  sono i due volumi intra-extracellulare e il flusso di ultrafiltrazione.

Infine, l'ultimo blocco permette di calcolare i volumi  $V_i$  e  $V_e$  note le masse dei soluti e il flusso di ultrafiltrazione.

Questo modello è importante perché si riesce a stimare i parametri del modello a priori partendo dalla conoscenza dei dati forniti a inizio dialisi.

## **2.2 Equazioni per il bilancio dei fluidi**

Durante l'emodialisi la distribuzione dei volumi dei fluidi viene influenzata da due principali fattori:

il flusso di ultrafiltrazione attraverso il filtro dializzatore

il passaggio di acqua attraverso la membrana cellulare per effetto osmotico dovuto alle variazioni di concentrazione dei soluti.

L'equazione che permette di descrivere il comportamento del volume totale del fluido corporeo ( $V_T$ ) è la seguente:

$$\frac{dV_T(t)}{dt} = -Q_F(t) \quad (2.1)$$

dove con  $Q_F$  viene indicata l'ultrafiltrazione oraria e il valore iniziale  $V_T(0)$  è preso pari al 58% del peso corporeo iniziale.

Relativamente al bilancio dei fluidi si può scrivere una seconda equazione assumendo che le concentrazioni intra e extracellulare siano sempre in equilibrio:

$$\frac{M_{U,i}(t) + M_{eq,i}}{V_i(t)} = \frac{M_{Na,e}(t) + M_{U,e}(t) + M_{eq,e}}{V_e(t)} \quad (2.2)$$

nella quale  $M_{eq,i}$  e  $M_{eq,e}$  sono rispettivamente le masse equivalenti di tutti gli altri soluti che contribuiscono all'osmolarità a livello della membrana cellulare.

Quest'ultime masse vengono considerate costanti per semplicità e in particolare, indicando con  $[C]_{eq,e}$  la concentrazione delle masse equivalenti, si assume:

$$M_{eq,e} = [C]_{eq,e}(0) \cdot V_e(0) \quad (2.3)$$

Nell'implementazione software del modello si è utilizzato  $V_e(0)$  pari ai 3/8 di  $V_T(0)$ , mentre  $[C]_{eq,e}$  pari a 150 mEq/L ottenuto facendo riferimento alla formula:

$$[C]_{eq,e} = \frac{O_e(0)}{0,93} - [Na]_e(0) - [U]_e(0) \quad (2.4)$$

nella quale si è indicato con  $O_e(0)$  l'osmolarità plasmatica iniziale il cui valore standard è di 290 mmol/L, mentre i valori standard iniziali per le concentrazioni di sodio e urea extracellulare  $[Na]_e(0)$  e  $[U]_e(0)$  sono rispettivamente 140mEq/L e 20mEq/L.

Per quanto riguarda  $M_{eq,i}$ , invece, si assume che:

$$M_{eq,i} = \frac{V_i(0)}{V_e(0)} \cdot (M_{Na,e}(0) + M_{eq,e}) \quad (2.5)$$

Una volta noto il volume totale  $V_T$  ottenuto dalla (1) si può ricavare il volume intracellulare come:

$$V_i(t) = V_T(t) - V_e(t) \quad (2.6)$$

### 2.3 Dinamica dell'urea

La quantità di urea nel fluido intracellulare può variare e il motivo principale di queste variazioni è lo spostamento di soluti attraverso la membrana cellulare.

Questo fenomeno può essere descritto attraverso una relazione lineare in funzione della differenza di concentrazione:

$$\frac{dM_{U,i}(t)}{dt} = -K_U \cdot ([U]_i(t) - [U]_e(t)) \quad (2.7)$$

$K_U$  è il coefficiente di trasferimento di massa dell'urea ed è posto pari 0,77 L/min e le concentrazioni sono ottenute dalle seguenti relazioni:

$$[U]_e(t) = \frac{M_{U,e}(t)}{V_e(t)} \quad (2.8)$$

$$[U]_i(t) = \frac{M_{U,i}(t)}{V_i(t)} \quad (2.9)$$

Facendo ora riferimento allo spazio extracellulare bisogna considerare due ulteriori fattori rispetto alla determinazione della quantità di urea nello spazio intracellulare: il primo è il rateo di generazione di urea  $G_U$ , posto però pari a zero nell'implementazione software per semplicità ed è comunque un fattore trascurabile, mentre il secondo è l'eliminazione dell'urea da parte del dializzatore ( $J_U$ ). La relazione che permette di ricavare la quantità di urea nello spazio extracellulare è data da:

$$\frac{dM_{U,e}(t)}{dt} = G_U - K_U \cdot ([U]_i(t) - [U]_e(t)) - J_U(t) \quad (2.10)$$

dove  $J_U$  è dato dalla formula:

$$J_U(t) = Q_F(t) \cdot [U]_e(t) + Cl \cdot \left(1 - \frac{Q_F(t)}{Q_B}\right) \cdot [U]_e(t) \quad (2.11)$$

con  $Cl$  si è indicata la clearance dell'urea, posta pari a 241 ml/min e  $Q_B$  il flusso di sangue in ingresso al dializzatore.

## 2.4 Dinamica del sodio.

Generalmente la quantità di sodio è considerata costante nel comparto intracellulare; grazie al trasporto attivo effettuato dalle pompe, il bilancio di sodio scambiato tra i due comparti è trascurabile e la dinamica del sodio può essere descritta da un'unica equazione differenziale.

La seguente relazione rappresenta la conservazione della massa nel comparto extracellulare e mette in relazione la quantità di sodio nello spazio extracellulare con il rateo di produzione di sodio ( $G_{Na}$ , pari a zero per semplicità ed è trascurabile) e il con rateo di eliminazione del sodio caratteristico del dializzatore ( $J_{Na}$ ):

$$\frac{dM_{Na,e}(t)}{dt} = G_{Na} - J_{Na}(t) \quad (2.12)$$

dove  $J_{Na}$  è dato dalla formula:

$$J_{Na}(t) = Q_F(t) \cdot [Na]_e(t) + D \cdot \left(1 - \frac{Q_F(t)}{Q_B}\right) \cdot ([Na]_e(t) - [Na]_d(t)) \quad (2.13)$$

nella quale  $D$  è la dialysance del sodio al dializzatore, presa pari a 241 mol/min,  $[Na]_d$  è la concentrazione di sodio nel liquido dializzante e  $[Na]_e$  è dato dalla formula:

$$[Na]_e(t) = \frac{M_{Na,e}(t)}{V_e(t)} \quad (2.14)$$

Nello scrivere queste equazioni si è ipotizzato di considerare un singolo valore per la concentrazione di sodio nel fluido interstiziale e nel plasma in accordo con il modello monocompartimentale. In particolare la (2.14) rappresenta la concentrazione di sodio nel fluido interstiziale, mentre la concentrazione di sodio nel plasma  $[Na]_{p1}$ , da

confrontare con le misurazioni effettuate in vivo, differisce da quella interstiziale. Le due grandezze sono legate dalla seguente relazione:

$$[\text{Na}]_{\text{PI}}(t) = \frac{F'_p}{\alpha_{\text{Na}}} \cdot [\text{Na}]_e \quad (2.15)$$

con  $F'_p$  pari a 0,96 e  $\alpha_{\text{Na}}$  pari a 0,95, coefficiente di Gibbs-Donnan.  $F'_p$  definisce il rapporto tra la concentrazione plasmatica e quella nell'ultrafiltrato ottenuto da un emofiltro e permette quindi di ottenere la molalità del solo sodio non legato (cioè quello diffusibile) nell'acqua plasmatica.

## 2.5 Condizioni iniziali.

Prese in considerazione tutte le equazioni descritte fino a questo punto, gli input di cui ha bisogno il modello sono l'ultrafiltrazione oraria  $Q_F$  e la concentrazione di sodio nel liquido dializzante ( $[\text{Na}]_d$ ).

Il modello è in grado di calcolare il bilancio dei fluidi e dei soluti durante dialisi a concentrazioni di sodio variabili, chiamata anche dialisi profilata (PD). In questo tipo di trattamento il profilo di concentrazione di sodio nel dialisato varia nel corso della dialisi in modo da indurre un andamento di concentrazione di sodio plasmatico pre-elaborato in funzione di parametri clinici del paziente.

Riassumendo, le equazioni di stato del modello sono quattro:

$$\frac{dV_T(t)}{dt} = -Q_F(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dM_{U,i}(t)}{dt} = -K_U \cdot ([U]_i(t) - [U]_e(t)) \quad (2.7)$$

$$\frac{dM_{U,e}(t)}{dt} = G_U - K_U \cdot ([U]_i(t) - [U]_e(t)) - J_U(t) \quad (2.10)$$

$$\frac{dM_{\text{Na},e}(t)}{dt} = G_{\text{Na}} - J_{\text{Na}}(t) \quad (2.12)$$

Per poter effettuare le simulazioni, oltre agli input sopra citati, il modello ha bisogno di alcuni parametri quali: Cl e D per quanto riguarda le caratteristiche del dializzatore, il flusso di sangue QB e i parametri relativi alla dinamica dei soluti (Meq,i, Meq,e, KU, GU, GNa). Inoltre devono essere noti i valori iniziali di VT, MU,e, MU,i,e MNa,e. Come detto sopra VT è preso pari al 58% del peso corporeo iniziale, mentre le altre grandezze sono ottenute dalle seguenti relazioni:

$$M_{Na,e}(t) = [Na]_0 \cdot V_e(0) \quad (2.16)$$

$$M_{U,i}(t) = [U]_0 \cdot V_i(0) \quad (2.17)$$

$$M_{U,e}(t) = [U]_0 \cdot V_e(0) \quad (2.18)$$

assumendo che  $[U]_e = [U]_i$ . Le concentrazioni  $[Na]_0$  e  $[U]_0$  sono ottenute ad esempio (140 e 1,3 sono valori di un paziente), da:

$$[Na]_0 = 140 \cdot \frac{\alpha_{Na}}{F_p'} \quad (2.19)$$

$$[U]_0 = 1.3 \cdot \frac{100}{6 \cdot F_p} \quad (2.20)$$

Nelle formule sopra riportate i valori 140 e 1,3 sono rispettivamente il sodio plasmatico (mEq/L) e l'urea plasmatica (gr/L) a inizio dialisi di uno specifico paziente preso come esempio esplicativo. In generale, i valori numerici che compaiono nell'equazioni sono dati segnati dall'operatore a inizio dialisi.

La (2.19) non è altro che la formula inversa per passare dalla concentrazione di sodio plasmatico a quella extracellulare, mentre nella (2.20) compare il rapporto  $\frac{100}{6}$  per convertire l'unità di misura in mEq/L.

Dalla (2.19) si può osservare che per ricavare la concentrazione di sodio extracellulare che compare nelle equazioni differenziali bisogna conoscere la concentrazione di sodio plasmatico. Questa concentrazione è legata alla misura di conducibilità, convertita in concentrazione ( $[Na]_{uf}$ ), effettuate dal sistema Natrium mediante la relazione

$$[Na]_{pl} = [Na]_{uf} \cdot \frac{F_p}{\alpha} \quad (2.21)$$



che verrà spiegata in seguito.

## 2.6 Il problema inverso.

Il modello utilizzato presenta due algoritmi distinti, uno per risolvere il problema diretto l'altro per il problema inverso. Nel problema diretto il modello viene usato per predire gli scambi di volume intra ed extracellulare e le concentrazioni dei soluti partendo da valori delle condizioni iniziali del paziente e dei parametri impostati per il trattamento di dialisi da parte dell'operatore.

Tuttavia, per raggiungere alcuni obiettivi del trattamento e per ridurre il rischio di disequilibri intradialitici e ipotensione, è necessario poter determinare il profilo di sodio più appropriato nel bagno di dialisi ( $[Na]_d(t)$ ). Questo è il problema inverso: cercare la composizione del dialisato più appropriata per raggiungere i target desiderati.

L'implementazione del modello inverso prevede di tener conto di alcuni vincoli quali: la durata della dialisi ( $t_{end}$ ), il volume totale ( $\Delta V_T$ ) e la quantità totale di sodio ( $\Delta M_{Na}$ ) rimossi durante una seduta. Il primo vincolo dipende essenzialmente dalla quantità di urea che si vuole rimuovere nel trattamento, mentre gli altri due vincoli sono determinati prima di ogni seduta di dialisi sulla base della dieta e terapia condotta dal paziente. Considerando un'emodialisi con ultrafiltrazione oraria costante, il primo e secondo vincolo implicano che:

$$Q_F = \frac{\Delta V_T}{t_{end}} \quad (2.22)$$

Inoltre, come conseguenza del terzo vincolo i valori iniziali e finali della quantità di sodio,  $M_{Na,e}(0)$  e  $M_{Na,e}(t)$ , sono assegnati.

L'obiettivo del problema inverso è quello di mantenere alto il valore del volume del fluido extracellulare durante il trattamento, in modo da migliorare il riempimento vascolare e ridurre il rischio di ipotensione. Il volume extracellulare è fortemente influenzato dall'osmolarità della concentrazione nel fluido extracellulare; per annullare la rapida rimozione di soluti nella prima parte del trattamento, la quantità di sodio dovrebbe essere mantenuta pressoché costante durante la prima ora per poi subire una forte diminuzione alla fine della seduta.

Per semplificare la soluzione del problema inverso si assume che la quantità di sodio durante la dialisi possa essere rappresentata da un'espressione cubica:

$$M_{Na,e}(t) = M_{Na,e}(0) + a_1 t + a_2 t^2 + a_3 t^3 \quad (2.23)$$

dove  $a_1$ ,  $a_2$  e  $a_3$  sono parametri costanti stimati in base ai dati del paziente:  $a_2$  e  $a_3$  sono scelti in modo arbitrario mentre il parametro  $a_1$  è dato da:

$$a_1 = \frac{\Delta M_{Na} - a_2 t_{end}^2 + a_3 t_{end}^3}{t_{end}} \quad (2.24)$$

L'algoritmo inverso trova il profilo di sodio nel bagno di dialisi,  $[Na]_d(t)$ , che permette di ottenere la stessa massa di sodio nel fluido extracellulare prevista dall'equazione (2.23). Ovviamente la soluzione proposta dipende dai parametri liberi  $a_2$  e  $a_3$ .

Data la (2.23) e ricordando che  $G_{Na} = 0$ , la (2.12) può essere riscritta come:

$$J_{Na}(t) = -\frac{dM_{Na,e}(t)}{dt} = -(a_1 + 2a_2 t + 3a_3 t^2) \quad (2.25)$$

Mentre dalla (4.13) si può ricavare  $[Na]_d(t)$ :

$$[Na]_d(t) = \frac{Q_F [Na]_e(t) - J_{Na}(t)}{D \cdot (1 - \frac{Q_F}{Q_B})} + [Na]_e(t) \quad (2.26)$$

## 2.7 La procedura iterativa.

Per poter determinare il profilo di sodio più appropriato, il problema inverso viene eseguito diverse volte con diversi valori di  $a_2$  e  $a_3$ . In questo modo si è in grado di simulare diverse dialisi di durata, ultrafiltrazione oraria e quantità di sodio eliminata equivalenti, ma con differenti profili di concentrazione di sodio nel liquido dializzante e differente velocità di scambio fra volume extracellulare e intracellulare.

Se, per esempio, i parametri  $a_2$  e  $a_3$  sono posti uguali a zero la quantità di sodio decresce linearmente durante la sessione; in questo caso, l'algoritmo inverso propone un profilo di sodio che assicuri un'eliminazione dello stesso pressoché uniforme. Con valori più adeguati per  $a_2$  e  $a_3$ , invece, l'andamento della quantità di sodio tende ad avere una concavità verso il basso: questo comportamento corrisponde ad una più modesta rimozione di sodio nella prima ora del trattamento e una successiva rimozione rapida verso la fine della seduta, in accordo con quanto atteso dal punto di vista clinico. Lo scopo del procedimento iterativo è quello di variare automaticamente i valori di  $a_2$  e  $a_3$  e di accentuare il più possibile la concavità del profilo. Come detto in precedenza, avendo scelto  $a_2$  e  $a_3$  pari a zero si ottiene una funzione con pendenza iniziale negativa ( $M_{Na,e}(t)/t_{end}$ ) e senza concavità; la pendenza iniziale viene leggermente aumentata ad ogni step dell'algoritmo in modo da imporre la concavità verso il basso del profilo di sodio. L'iterazione termina quando il valore di concentrazione di sodio nel liquido dializzante, predetto dall'algoritmo, esce dal range stabilito a priori:

$$[Na]_{d \min} \leq [Na]_d(t) \leq [Na]_{d \max} \quad (2.27)$$

Con questo ulteriore limite, si ottiene un massimo nel profilo di  $[Na]_d(t)$  dopo circa un'ora dall'inizio del trattamento e poi una progressiva diminuzione.

Infine, il profilo di  $[Na]_d(t)$  ottenuto è di tipo continuo mentre, nella realtà, si possono impostare solo valori discreti della concentrazione di sodio nel dializzatore ogni 15 minuti. Per questo il profilo finale della concentrazione di sodio è approssimata con il valor medio calcolato ogni 15 minuti ottenendo così una funzione a gradini.

## **2.8 Utilizzo del modello in HFR.**

Il modello descritto sopra è stato applicato per la formulazione del cosiddetto profilo di emodialisi, che consiste nel determinare il profilo più appropriato di sodio nel liquido dializzatore per ridurre il rischio di ipotensione e la sindrome da disequilibrio, cercando di raggiungere la quantità target di sodio rimosso e la diminuzione del peso corporeo prevista (strategia sodio target utilizzata dalla Bellco).

Un altro importante aspetto che è stato studiato<sup>1</sup> è quello di applicare il modello per migliorare il bilancio del sodio e rendere stabile l'emodinamica nei trattamenti HFR, aspetto importante in quanto questo trattamento sta diventando sempre più utilizzato per pazienti che soffrono di sindromi infiammatorie e malnutrizione. Nello studio proposto da Ursino et al è stato dimostrato che il modello predice in modo corretto il comportamento di sodio, potassio, urea e osmolarità plasmatica confrontando i dati simulati mediante il modello con i dati raccolti in vivo. Inoltre, si è confermato il fatto che la prima camera depurativa presente nel circuito del trattamento HFR, (quella convettiva e di adsorbimento) non ha effetti sostanziali sulla cinetica dei soluti a basso peso molecolare, non modifica l'osmolarità e il bilancio dei fluidi. Per questo motivo, il modello può essere applicato anche a questo tipo di trattamento in modo da potere effettuare un trattamento HFR profilato.

## **2.9 Implementazione del modello e tecnica del biofeedback**

All'inizio della seduta l'operatore registra la data e la durata della seduta, il peso iniziale del paziente, il peso finale che si vuole raggiungere a fine dialisi, l'ultrafiltrazione massima, l'istante di ultrafiltrazione massima, il sodio plasmatico, l'urea plasmatica e il sodio target impostato concordato con il nefrologo. Inoltre viene specificata il tipo di dialisi effettuata, ad esempio dialisi con sodio target, e si impone che la concentrazione

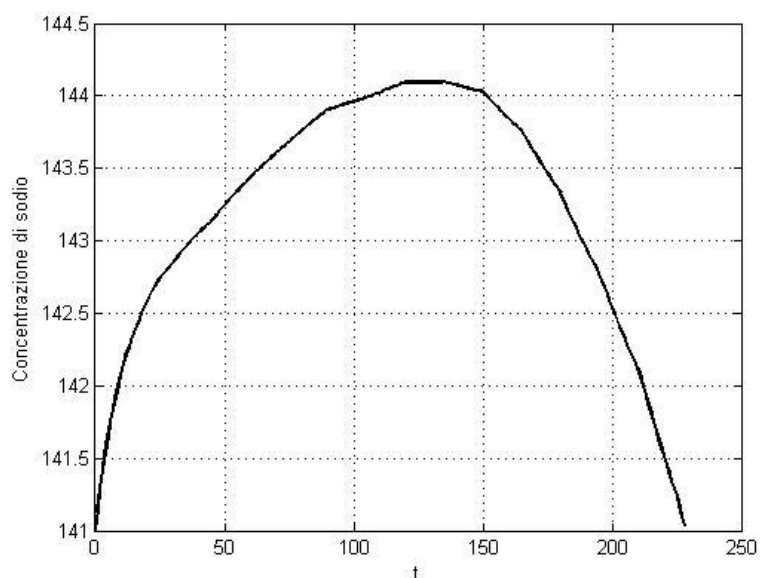
---

<sup>1</sup> Ursino M, Coli L, Magosso E, Capriotti P, Fiorenzi A, Baroni P, Stefoni S. *A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolarità and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltration (HFR)*, The international Journal of Artificial Organs **29**: 1031-1041, 2006.

di sodio nel dialisato sia esattamente uguale al profilo di concentrazione ottenuto dai dati macchina.

Per inizializzare il modello vengono calcolati i valori iniziali del volume intra ed extracellulare, delle masse equivalenti, della quantità di sodio e dell'urea intra ed extracellulare come spiegato precedentemente.

In questo modo il modello diretto può effettuare una prima simulazione dell'andamento della concentrazione di sodio plasmatico ( $[Na]_{PI}$ ) sulla base dei dati inseriti, come mostrato in figura 2.2.



**Figura 2.2 – Andamento della concentrazione di sodio ottenuto dalla prima simulazione effettuata**

Nel caso specifico riportato in figura il sodio iniziale era di 141 mEq/L e si può osservare come la concentrazione di sodio plasmatico parta da questo valore e raggiunga il sodio target, avendo imposto il sodio iniziale uguale al sodio target. Anche la forma del profilo rispecchia l'andamento voluto, con concavità verso il basso e forte diminuzione della concentrazione nell'ultima ora di dialisi.

## 2.10 Ricalcolo del profilo

Dopo aver eseguito la prima simulazione, viene effettuato un ricalcolo dell'andamento di concentrazione di sodio plasmatico utilizzando il valore di sodio misurato al minuto quindicesimo dalla sonda Natrium. Prendendo il valore di  $[Na]_{Spe}$  all'istante stabilito si effettua un confronto tra quest'ultimo valore e il sodio allo stesso istante previsto dal modello ( $[Na]_{Pl}$ ) seguendo l'algoritmo schematizzato in figura 2.3.

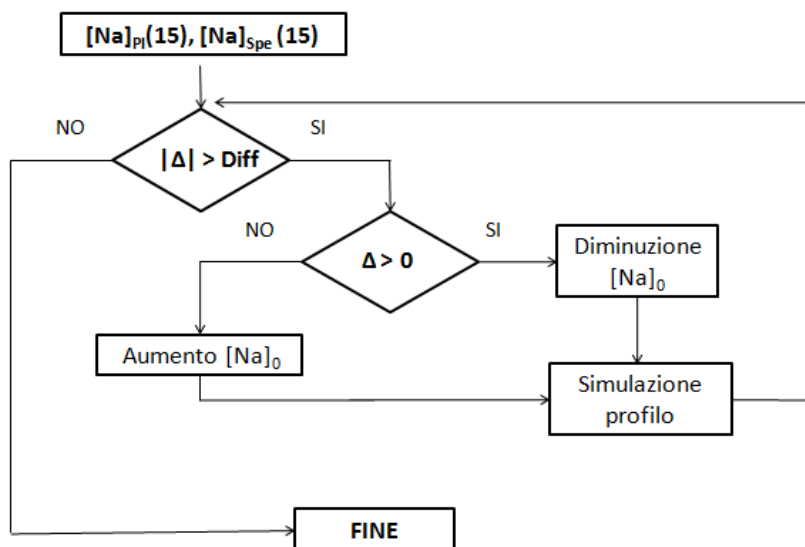
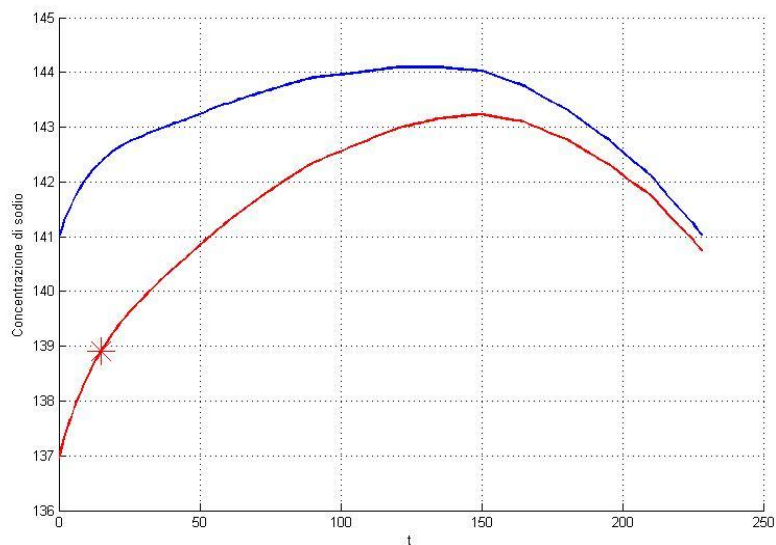


Figura 2.3 – Algoritmo per il ricalcolo dell'andamento della concentrazione di sodio plasmatico.

Il modello valuta la differenza tra il valore di concentrazione di sodio plasmatico al quindicesimo minuto predetto dalla simulazione ( $[Na]_{Pl}(15)$ ) e quello fornito dalla misura del Natrium ( $[Na]_{Spe}(15)$ ). Finché la differenza tra i due valori, presa in valore assoluto, è superiore ad una certa soglia prestabilita (Diff) si procede a modificare il valore di sodiemia iniziale. In particolare, se questa differenza è positiva, la concentrazione di sodio iniziale ( $[Na]_0$ ) viene diminuita, mentre se la differenza è negativa il  $[Na]_0$  viene aumentato. Il modello effettua una nuova simulazione e continua a modificare il sodio iniziale fino a quando i due valori di concentrazione al quindicesimo minuto non differiscono tra loro meno della soglia impostata. Il profilo così ottenuto partirà da un nuovo valore di sodio iniziale che garantisce il passaggio del profilo per il valore di sodio plasmatico misurato al quindicesimo minuto dal Natrium. In figura 2.4 viene riportato l'andamento di sodio così ricalcolato.

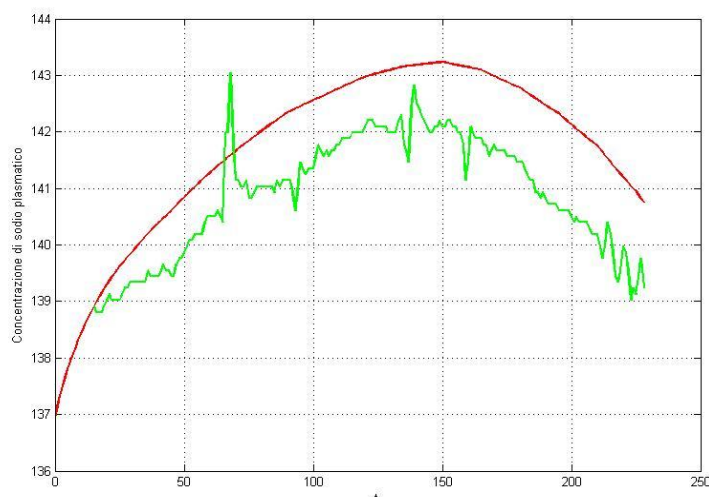


**Figura 2.4 – Andamento della concentrazione di sodio plasmatico ottenuto con la prima simulazione (linea blu) e profilo ricalcolato (linea rossa).**

La figura mostra come l'andamento ricalcolato cambi rispetto alla prima simulazione effettuata. Nel caso particolare mostrato in figura, viene abbassato il valore di sodio iniziale per far in modo che il profilo passi per il valore fissato al quindicesimo minuto (indicato in figura con l'asterisco rosso), mentre il sodio target viene comunque rispettato.

### 2.11 Fitting e ottimizzazione del profilo

Il nuovo andamento ricalcolato viene confrontato con il segnale registrato dalla sonda Natrium e sulla base di quest'ultimo si cerca di fittare il profilo (fig. 2.5).



**Figura 2.5 – Confronto tra l’andamento ricalcolato (linea rossa) e il segnale registrato dal Natrium (linea verde).**

In figura è mostrato l’andamento ricalcolato, linea rossa, a confronto con il segnale fornito dal Natrium, linea verde. Si può osservare come i due profili abbiano un andamento simile e l’andamento ricalcolato passi per il valore fornito al quindicesimo minuto. Nel grafico non compaiono i valori del Natrium prima di quest’istante, in quanto sono fortemente affetti da errori dovuti agli assestamenti iniziali della sonda e al transitorio termico necessario per misurare la corretta temperatura dell’ultrafiltrato. Quest’ultimo aspetto influisce sulla misura della conducibilità dell’ultrafiltrato effettuata dal Natrium in quanto prove di laboratorio hanno dimostrato un legame tra le due grandezze esprimibile dalla seguente relazione:

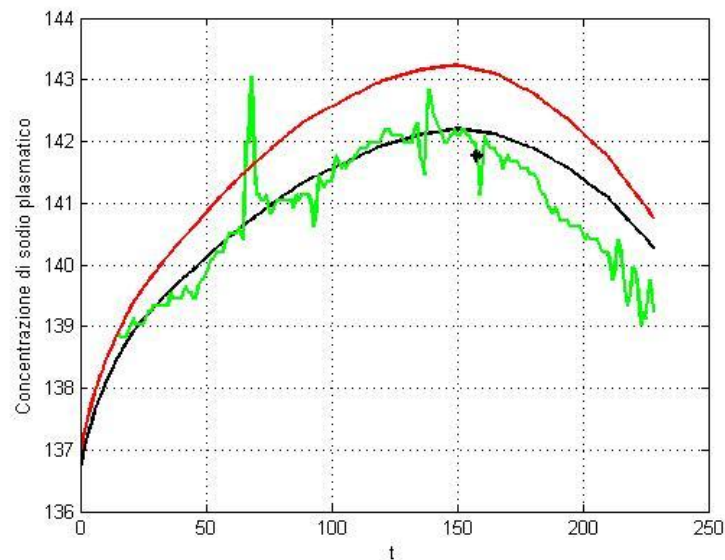
$$C_{25^{\circ}} = \frac{C_T}{0,0227 \cdot T + 0,4284} \quad (2.5)$$

nella quale  $C_{25^{\circ}}$  è la conducibilità normalizzata a 25 °C e  $C_T$  è la conducibilità misurata alla generica temperatura  $T$  (°C).

A partire dalla situazione mostrata in figura 2.5 si cerca di modificare l’andamento finché la differenza tra le due curve non supera una soglia definita, si procede a stimare i parametri minimizzando una funzione costo, dall’istante 15 minuti all’istante presente. I parametri presi in considerazione per effettuare il fitting sono il sodio iniziale ( $[Na]_{0\_ric}$ ), il rapporto tra il volume extracellulare e il volume totale ( $V_{ratio}$ ), l’urea iniziale ( $[U]_0$ ) e la dialysance ( $D$ ). Per ciascuno dei parametri del fitting sono stati scelti dei range entro cui devono rimanere i parametri ricalcolati:



- $[Na]_0 - 1 < [Na]_{0\_ric} < [Na]_0 + 1$ , dove  $[Na]_0$  è il valore di sodio iniziale ottenuto dopo aver ricalcolato l'andamento per garantire il passaggio per il valore al quindicesimo minuto fornito dal Natrium e  $[Na]_{0\_ric}$  è il nuovo valore del sodio iniziale.;
- $\frac{2}{8} < V_{ratio} < \frac{5}{8}$ ;
- $[U]_0 - 0,25 < [U]_{0\_ric} < [U]_0 + 0,25$ , dove  $[U]_0$  è il valore di urea iniziale impostata dall'operatore, mentre  $[U]_{0\_ric}$  è il nuovo valore di urea iniziale.
- $0,5 \cdot Q_B < D < 0,8 \cdot Q_B$ , nella quale  $Q_B$  è il flusso della pompa ematica.



**Figura 2.6 - Andamento ricalcolato (linea rossa), segnale registrato dal Natrium (linea verde) e andamento fittato (linea nera).**

La stima dei parametri viene effettuata seguendo il metodo dei minimi quadrati rendendo minima la somma dei quadrati degli scarti.

La figura 2.6 mostra il profilo ottenuto alla fine dell'ottimizzazione dei parametri (linea nera); l'asterisco nero rappresenta l'istante in cui si è avviato il processo di ottimizzazione, cioè l'istante in cui la differenza di sodio ematico nel paziente e il valore predetto dal modello supera la tolleranza assegnata.

Una volta ottimizzati i parametri del profilo di sodio plasmatico, entra in gioco il comportamento biofeedback del modello. Lo scopo finale del feedback è quello di trovare quel profilo di concentrazione di sodio nel dialisato che garantisca il sodio target e il profilo di sodio plasmatico previsto, con i nuovi valori dei parametri.

Per ottenere il profilo di concentrazione nel dialisato, partendo da quello del sodio plasmatico, viene applicato l'algoritmo del problema inverso esposto precedentemente; il modello cerca di modificare il profilo di concentrazione di sodio nel dialisato, a partire dall'istante presente (ovvero per la durata rimanente della dialisi), per raggiungere il sodio target. A tale scopo, si agisce sull'espressione per il calcolo del rateo di eliminazione di sodio caratteristico del dializzatore ( $J_{Na}$ ) necessario per il calcolo della concentrazione di sodio nel dialisato ( $[Na]_d$ ). L'algoritmo utilizzato dal modello è schematizzato in figura 2.7.

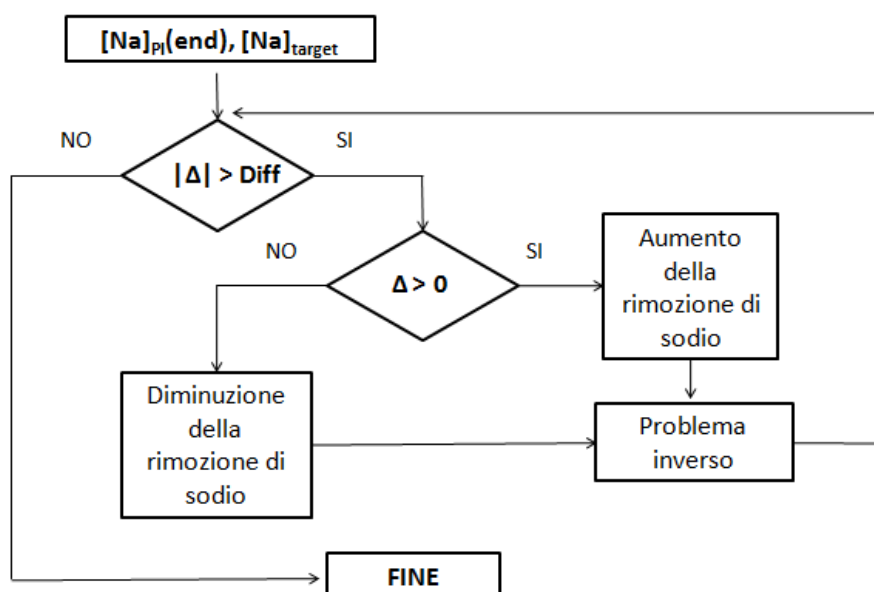
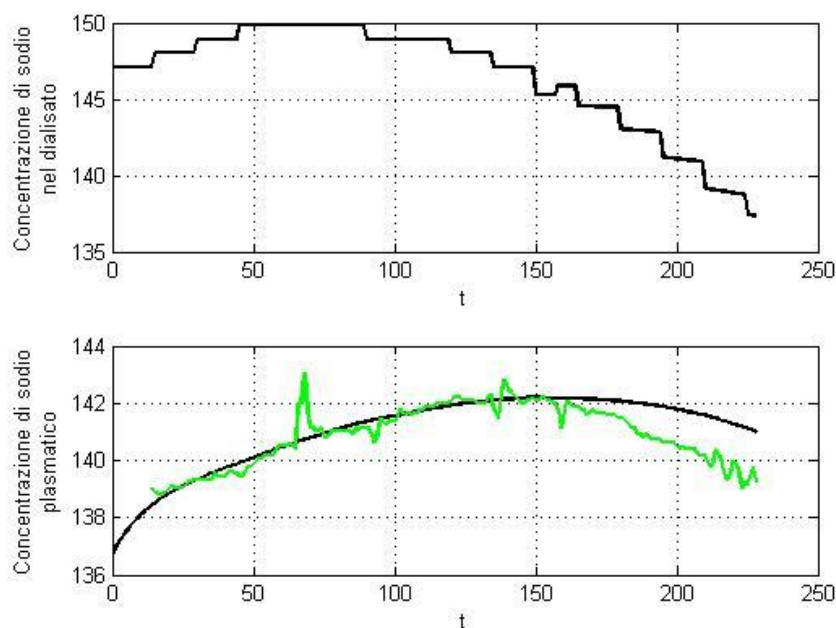


Figura 2.7 – Algoritmo di ottimizzazione del profilo per garantire il sodio target.

La logica dell'algoritmo è essenzialmente la stessa dell'algoritmo utilizzato per il ricalcolo del profilo. In questo caso i valori presi a confronto sono le concentrazioni finali di sodio, quella ottenuta dalla simulazione ( $[Na]_{PI}(end)$ ) e quella target ( $[Na]_{Spe}(end)$ ). Se la differenza tra i due valori è superiore ad una certa soglia ( $Diff$ ) l'algoritmo agisce in maniera differente nel caso in cui la differenza sia maggiore o minore di zero: nel primo caso, se la differenza è maggiore di zero, significa che la concentrazione di sodio finale prevista dal modello è maggiore del sodio target e quindi deve essere aumentata la rimozione di sodio. Nel caso opposto la rimozione di sodio viene diminuita. Una volta che la differenza tra le due concentrazioni non supera la soglia prevista l'algoritmo si interrompe.

Nel pannello superiore della figura 2.8 è riportato il profilo di concentrazione di sodio nel dialisato che permette di ottenere il sodio target desiderato. Nel pannello inferiore è mostrato l'andamento di concentrazione di sodio nel plasma: si noti l'effettivo raggiungimento della concentrazione di sodio target impostata.

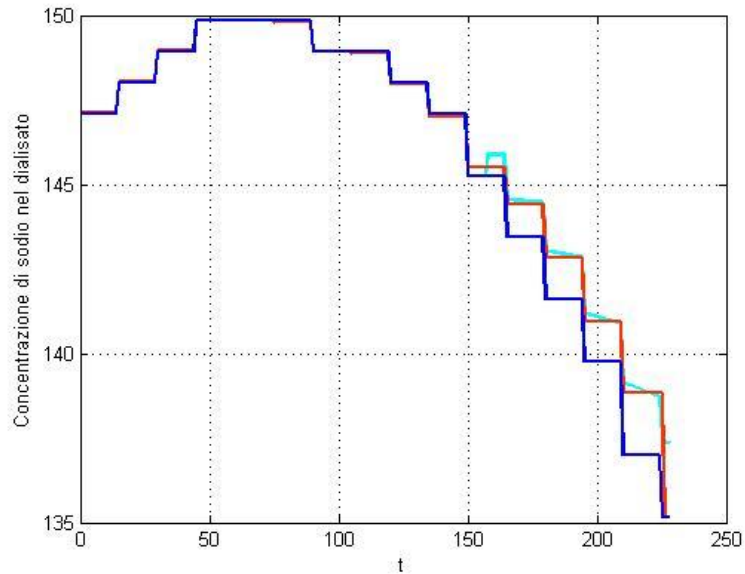
Infine il modello ricalcola l'andamento della concentrazione di sodio plasmatico nel paziente finale ottenuto partendo dal nuovo profilo di concentrazione di sodio nel dialisato.



**Figura 2.8 – Profili di concentrazione modificati per raggiungere il sodio target.**

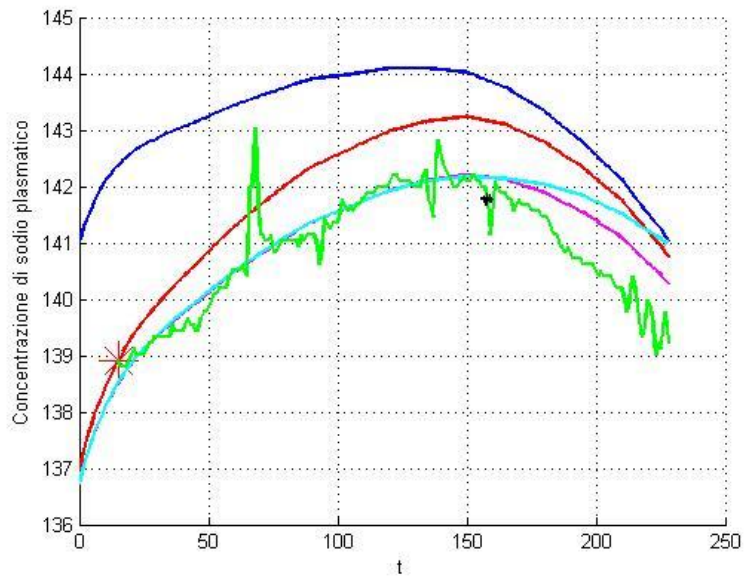
Il profilo ottenuto viene approssimato con un profilo a gradini calcolando il valor medio della concentrazione di sodio nel dialisato ogni 15 minuti.

Nella figura 2.9 viene mostrato un esempio del profilo di concentrazione di sodio nel dialisato modificato dal feedback. Il grafico mostra il profilo di concentrazione iniziale (linea blu) ricostruito a partire dai dati forniti dalla macchina, il profilo modificato dal feedback (linea azzurra) e il profilo discretizzato ogni 15 minuti (linea arancione).



**Figura 2.9 – Modifiche al profilo di concentrazione di sodio nel dialisato.**

Nel grafico 2.10 sono riportati tutti gli andamenti calcolati descritti precedentemente: con la linea blu si è indicato l'andamento della concentrazione di sodio predetto dal modello nella prima simulazione effettuata, con la linea rossa l'andamento ricalcolato modificando il sodio iniziale e imponendo il passaggio della curva per il valore di concentrazione registrato dalla sonda Natrium al quindicesimo minuto e in verde il segnale rilevato dalla sonda stessa. La linea rosa rappresenta l'andamento fittato, mentre la linea azzurra rappresenta l'andamento finale ottenuto dalle successivamente modifiche apportate alla curva per garantire il sodio target. Come si può osservare in figura, la linea azzurra è stata "alzata" appunto per fare in modo che il profilo termini il più vicino possibile alla concentrazione di sodio finale attesa. Quest'ultimo profilo sarebbe l'andamento della concentrazione di sodio plasmatico che si otterrebbe se venisse impostato nella macchina il profilo di concentrazione nel dialisato riportato in figura 2.9 (linea nera). Si noti, infatti, che il valore del Natrium (linea verde) osservabile in Fig. 2.10 è stato misurato durante una seduta effettuata senza modifica del profilo nel dialisato, ovvero una seduta in cui la tecnica di biofeedback non era stata ancora applicata.



**Figura 2.10 – Andamento ottenuto dalla prima simulazione (linea blu), andamento ricalcolato sulla base del valore di concentrazione di sodio al quindicesimo minuto (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento ottenuto dal fitting (linea rosa), andamento finale (linea azzurra) ottenuto dopo il ricalcolo del profilo (biofeedback).**

## Capitolo 3

### *IL PARAMETRO K: VERIFICA DELLA SUA ADEGUATEZZA*

In questo capitolo, verrà verificata l'appropriatezza del coefficiente K, utilizzato per la conversione dal modello tra l'uscita del Natrium e la concentrazione di sodio plasmatica.

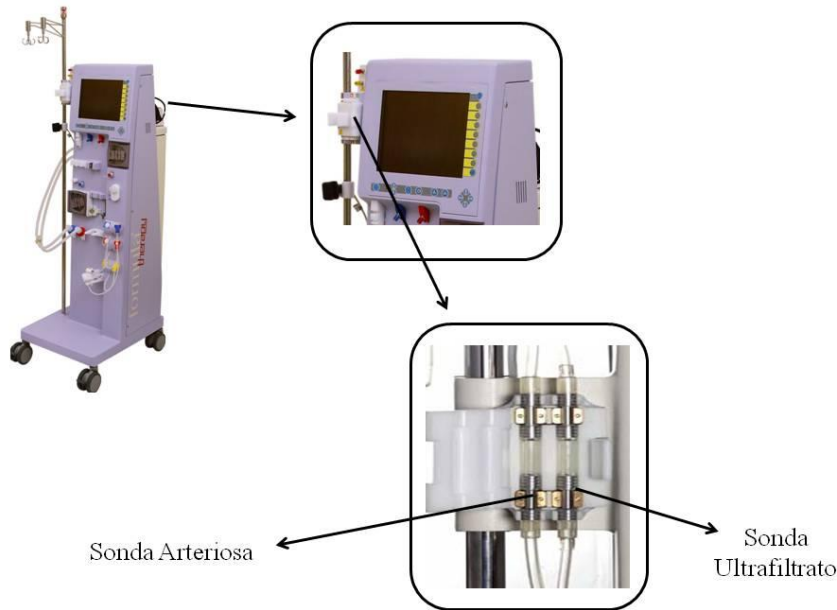
Per verificare tale parametro si è proceduto con prelievi ematici sui pazienti e poi successivamente confrontati con i dati misurati dalla sonda Natrium.

#### **3.1 Il sensore Natrium.**

Il sensore Natrium viene utilizzato per la misura della conducibilità dell'ultrafiltrato. Di seguito si vuole approfondire quest'aspetto fornendo una descrizione del sensore.

L'apparecchiatura di dialisi Formula®, utilizzata nello studio presentato nei capitoli seguenti, è corredata di alcuni sensori in grado di verificare l'andamento della dialisi e la sua dose, di monitorare il paziente e di prevenire l'insorgere di eventuali complicazioni. Possono essere presenti sensori per la misura automatica e non invasiva della pressione arteriosa, con la possibilità di visualizzare la pressione arteriosa media, la pressione sistolica, la pressione diastolica e la frequenza cardiaca oppure sensori per la misura dell'ematocrito e della saturazione di ossigeno.

Nell'apparecchiatura utilizzata per effettuare le dialisi, elaborate in questo studio, è presente un ulteriore sensore per la misura di conducibilità e temperatura ematica e dell'ultrafiltrato. In figura 3.1 viene mostrato dove si trova il sensore e la linea ematica e dell'ultrafiltrato al suo interno.



**Figura 3.1 – Sensore Natrium.**

Il sensore permette la misura diretta e continua della conducibilità del sangue e dell'ultrafiltrato, resa possibile grazie all'utilizzo di due sonde disponibili e di un sistema di lettura in grado di rilevare, oltre alla conducibilità, la temperatura dei fluidi. Per la misura della resistività del liquido, tale sistema sfrutta l'accoppiamento elettromagnetico, rendendo la sonda galvanicamente isolata dal resto del circuito, mentre la temperatura viene misurata con un sensore posto a contatto della sonda.

La sonda sulla linea arteriosa è preposta alla misura della conducibilità in tutti i trattamenti di emodialisi, mentre la sonda sull'ultrafiltrato è presente solo in HFR, dove si può disporre dell'ultrafiltrato. In questo caso viene fornito anche il valore di concentrazione plasmatica di sodio del paziente, al quale si può risalire dalla conducibilità dell'ultrafiltrato. Nel caso specifico dello studio condotto è stata sfruttata solo la linea dell'ultrafiltrato.

La non invasività della misura, la facilità di utilizzo e la completa sicurezza per il paziente (nessun contatto elettrico diretto) costituiscono i punti di forza di questo sensore. Inoltre l'operatore è in grado di visualizzare i dati sia in forma numerica che in forma grafica.

Nello studio condotto da Emiliani *et al*<sup>2</sup> è stato validato il sensore confrontando i dati registrati dal Natrium con dati di laboratorio. Sono state effettuate 117 misurazioni della

<sup>2</sup>Emiliani G, Coli L, Bergamini C, Baroni P, Fiorenzi A, Fusaroli M, Stefoni S. *Validation of a new on line sodium sensor applied in hemodiafiltration with regeneration of ultrafiltrate (HFR)*. Nephrol. Dial. Transplant 21(4), 2006.

concentrazione di sodio in 7 pazienti durante 14 sedute di dialisi in HFR utilizzando strumenti a ioni selettivi (ISE) e poi confrontate con le misure di conducibilità dell'ultrafiltrato misurate dalla sonda Natrium (fig. 3.2).

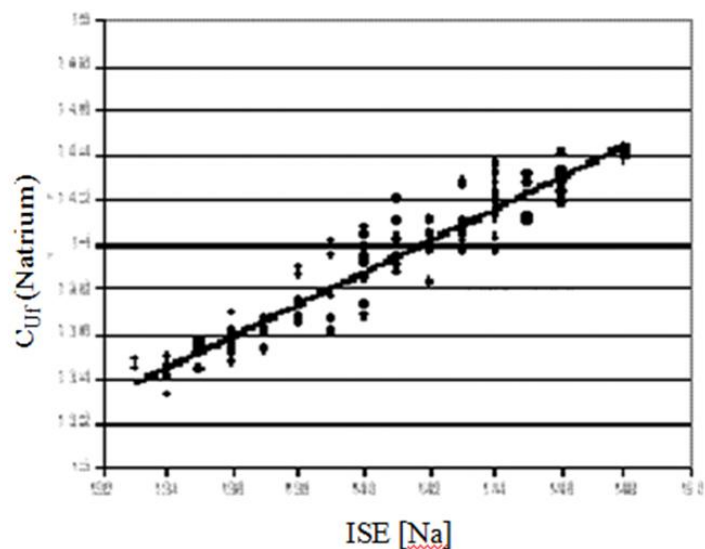


Figura 3.2 – Confronto tra le misurazioni ottenute dal Natrium con quelle effettuate con strumenti a ioni selettivi (ISE).

Dalla validazione si è potuto concludere che il Natrium risulta essere affidabile per le misurazioni di conducibilità e di conseguenza di concentrazione di sodio nel plasma e può essere utilizzato nello sviluppo di nuove tecniche dialitiche che prevedono un trattamento profilato: In questo capitolo andremo proprio fare un'ulteriore verifica sul fattore di conversione K.

### 3.2 Ottimizzazione del parametro K: studi precedenti sul modello HFR **Aequilibrium.**

In precedenti studi si è potuto osservare un legame tra la concentrazione dell'ultrafiltrato misurata dal Natrium e la concentrazione plasmatica ottenuta dalla formula inversa della dialysance.

$$D = Q_D \cdot \left[ 1 - \frac{C_{Do}(2) - C_{Do}(1)}{C_{Di}(2) - C_{Di}(1)} \right] \quad (3.1)$$



Dove per i  $C_{Do}$  e  $C_{Di}$  sono a significare la concentrazione dell'ultrafiltrato in uscita ed in ingresso rispettivamente calcolata in due istanti diversi.

Duranti questi studi precedenti si è osservato come i valori di dialysance calcolati tendano a diminuire durante la seduta in accordo a quanto si può ipotizzare tenendo in considerazione la diminuzione dell'efficienza del filtro alla fine del trattamento rispetto all'inizio. Risultato riscontrato anche in letteratura, nello studio condotto da Di Filippo<sup>3</sup> *et al*, nel quale viene evidenziato un calo della dialysance di circa l'8%.

Il rapporto calcolato tra il valore di conducibilità del Natrium ( $C_{uf}$ ) e  $C_{Bi}$  può essere utile per capire la differenza tra le due conducibilità. Questo rapporto rappresenta il legame tra le due grandezze e possiamo quindi esprimere una conducibilità in funzione dell'altra.

$$C_{uf} = 0,96 \cdot (C_{Bi}) \quad (3.2)$$

dove 0,96 è stato ottenuto facendo la media tra i valori medi del rapporto tra Natrium e  $C_{Bi}$ , in studi precedenti.

Facendo riferimento alle concentrazioni, invece, si può ipotizzare di poter scrivere una relazione del tipo:

$$[Na]_{pl} = [Na]_{uf} \cdot K \quad (3.3)$$

con  $K = 0,96$  ottenuto da esperimenti in vitro.

Dopo aver ricavato il legame tra la concentrazione plasmatica e quella dell'ultrafiltrato si è voluto verificare che il parametro  $K$  fosse effettivamente il valore ottimale.

Con l'utilizzo del software Matlab si è voluto ottimizzare il parametro  $K$  mediante il metodo dei minimi quadrati. Per effettuare questa analisi si sono convertite le conducibilità in concentrazioni: per trasformare le conducibilità del dialisato si è usata la seguente conversione:

$$[Na]_D = \alpha_1 C_P [Na]^B + \frac{\alpha_2 (C_D - C_P)}{1 - \alpha_2 C_P} ([Na]^A - \alpha_1 C_P [Na]^B) \quad (3.4)$$

dove  $C_P$  è la conducibilità parziale (mS/cm),  $C_D$  è la conducibilità del dialisato. Il dialisato è formato da due soluzioni: nella macchina ci sono due punti in cui l'acqua viene miscelata con una soluzione basica e successivamente la soluzione così ottenuta viene miscelata con una soluzione acida.

---

<sup>3</sup> Di Filippo S, Pozzoni P, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Locatelli F, *Relationship between urea clearance and ionic dialysance determined using a single-step conductivity profile*, *Kidney Int* **68**: 2389-2395, 2005

Nella formula (3.4) con l'apice  $B$  si è indicata la concentrazione molare nel concentrato basico (mmol/l), con l'apice  $A$  la concentrazione molare nel concentrato acido (mmol/l), mentre  $\alpha_1=0,011640814 \text{ (mS/cm)}^{-1}$  e  $\alpha_2=0,002550233 \text{ (mS/cm)}^{-1}$  sono parametri. La (3.4) è stata usata sia per convertire la conducibilità in ingresso che quella in uscita, anche se per quest'ultima non sarebbe del tutto corretta in quanto non si è a conoscenza dell'effettiva composizione del dialisato in uscita.

La dialysance può essere ricavata da questa formula, secondo quando prevede il modello:

$$D = Q_D \cdot \left[ 1 - \frac{[Na]_{Do(2)} - [Na]_{Do(1)}}{[Na]_{Di(2)} - [Na]_{Di(1)}} \right] \quad (3.5)$$

Una volta nota la dialysance è possibile calcolare la concentrazione plasmatica  $[C]_{Bi}$

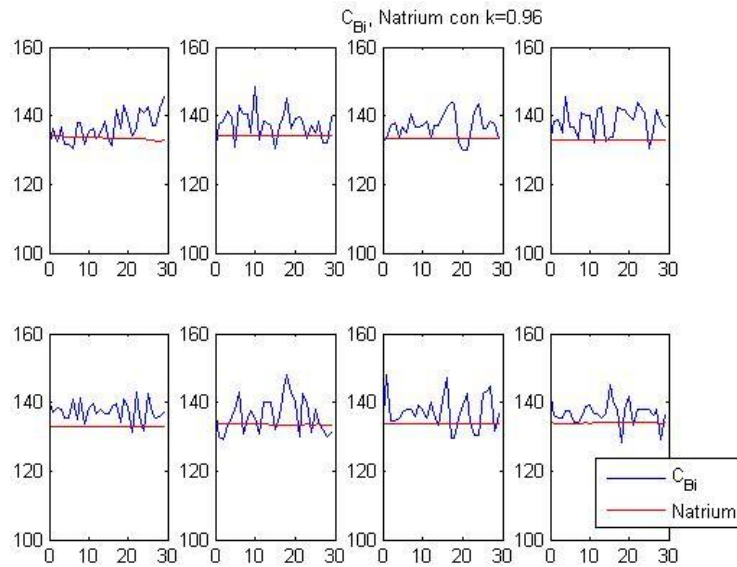
$$\alpha [C]_{Bi} = \frac{Q_D}{D} \cdot ([C]_{Di} - [C]_{Do}) + [C]_{Di} \quad (3.6)$$

Facendo riferimento alla 3.3, si può pensare di ottenere la  $[Na]_{uf}$  dalla conducibilità dell'ultrafiltrato misurata dal Natrium. La concentrazione ricavata dal segnale Natrium verrà indicata come  $[Na]_{Nat}$ .

$$[Na]_{Pl} = [Na]_{Nat} \cdot 0,96 \quad (3.7)$$

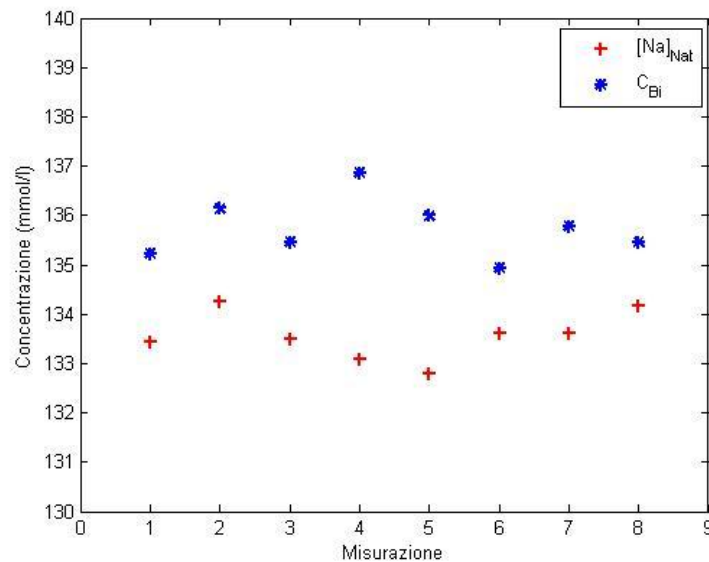
nella quale 0,96 è il valore di primo tentativo assunto per il parametro  $K$  nel software dell'apparecchiatura.

In figura 3.3 sono riportati gli andamenti della concentrazione di  $[C]_{Bi}$  e la concentrazione plasmatica ottenuta dal segnale Natrium durante una seduta di dialisi.



**Figura 3.3 – Andamento di C<sub>Bi</sub> e della concentrazione dell’ultrafiltrato.**

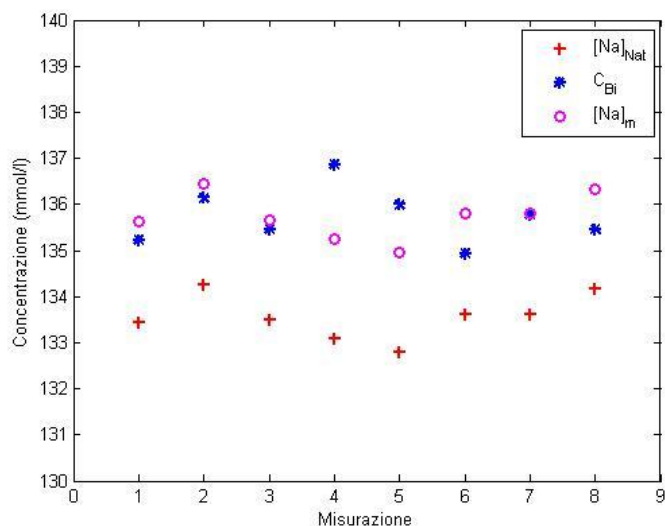
Dai grafici si può osservare come sia fortemente variabile il valore di  $[C]_{Bi}$ , mentre il Natrium riporta valori più stabili. Tuttavia, facendo un’analisi ai valori medi si è ottenuto l’andamento mostrato in figura 3.4.



**Figura 3.4 – Valori medi di C<sub>Bi</sub> e concentrazione plasmatica ottenuta dal Natrium per ciascuna misurazione.**

Da questo risultato si è cercato di ottimizzare la relazione tra la concentrazione dell’ultrafiltrato e quella plasmatica agendo sul parametro  $K$ .

Il risultato ottenuto dopo la stima del miglior valore di  $K$  mediante il metodo dei minimi quadrati è riportato in figura 3.5.



**Figura 3.5 - Valori medi di C<sub>Bi</sub> e concentrazione plasmatica ottenuta dal Natrium per ciascuna misurazione avendo cambiato il parametro K.**

Dal grafico si può osservare come sia cambiata notevolmente la concentrazione plasmatica ottenuta a partire dal Natrium calcolata con il nuovo valore del parametro  $K$  rispetto alla situazione precedente. Nelle tabelle seguenti (3.1) vengono riportati i valori di  $K$  ottimizzati in ciascuna seduta di dialisi per due pazienti.

Media=0,9707	Media=0,9705
0,9542	0,9757
0,9882	0,9740
0,9790	0,9569
0,9765	0,9794
0,9540	0,9636
0,9540	
0,9720	

**Tabella 3.1**

Calcolando la media tra i due valori medi riportati nella tabella si ottiene un  $K=0,972$ . Da quest'ultimo risultato si può concludere che c'è una differenza tra le due concentrazioni  $[Na]_{Uf}$  e  $[C]_{Bi}$ . Infatti le due concentrazioni sono relative a due soluzioni diverse: l'ultrafiltrato è caratterizzato dall'assenza di proteine, mentre il plasma ha una composizione più complessa. Per poter passare da una concentrazione all'altra bisogna

quindi tener conto di queste differenze e considerare i fenomeni che avvengono durante la generazione di ultrafiltrato per convezione. Dall'analisi condotta il valore del parametro  $K$  proposto inizialmente di 0,96 può essere ottimizzato scegliendo come valore 0,972.

### 3.3 Nuovo studio per la valutazione del coefficiente $K$ : dati raccolti.

A fronte di un nuovo utilizzo del modello, chiamato ora HRF Aequilibrium Adevance, si è proceduto , come avevo anticipato precedentemente, ad una nuova valutazione del parametro  $K$  prima impostato al valore di 0,96.

Per tutta la durata della dialisi per ciascun paziente si è raccolto il valore di concentrazione del sodio plasmatico sia con un prelievo ematico sia registrando il dato del sensore Natrium.

Nelle tabelle seguenti vengono riportati i dati relativi alle diverse sedute di dialisi di cinque pazienti per quanto riguarda: il valore della concentrazione del sodio misurata dal Natrium, il valore della stessa misurata tramite prelievo ematico, e il valore della conducibilità.

Tempo	15'	1h	2h	3h	F.D.
Na_Natrium	144	145	145	142	140
Na_ematico	145	147	146	145	143
Conducibilità	15,2	15,4	15,1	14,0	13,6

**Tabella 3.2- Paziente A**

Tempo	15'	1h	2h	3h	F.D.
Na_Natrium	141	143	144	143	140
Na_ematico	143	145	147	148	144
Conducibilità	15,1	15,5	15,4	14,4	13,6

**Tabella 3.3- Paziente A1810**

Tempo	15'	1h	2h	3h	F.D.
Na_Natrium	140	138	138	138	136
Na_ematico	141	143	144	144	142
Conducibilità	14,4	14,6	14,6	14,3	13,8

**Tabella 3.4- Paziente B**

Tempo	15'	1h	2h	3h	F.D.
Na_Natrium	138	136	136	136	133
Na_ematico	142	143	143	143	141
Conducibilità	14,4	14,5	14,5	14,2	13,2

**Tabella 3.5- Paziente C**

Tempo	15'	1h	2h	3h	F.D.
Na_Natrium	137	137	139	139	135
Na_ematico	153	143	152	147	143
Conducibilità	15,0	15,3	15,3	14,7	13,5

**Tabella 3.6- Paziente D**

Tempo	15'	1h	2h	3h	F.D.
Na_Natrium	137	138	139	138	135
Na_ematico	137	140	141	140	138
Conducibilità	14,5	14,6	14,7	13,9	13,5

**Tabella 3.7- Paziente E**

I dati raccolti sono stati plottati con l'aiuto del software Matlab per visualizzare il valore di K più adeguato da inserire nel modello HRF Aequilibrium Advanced.

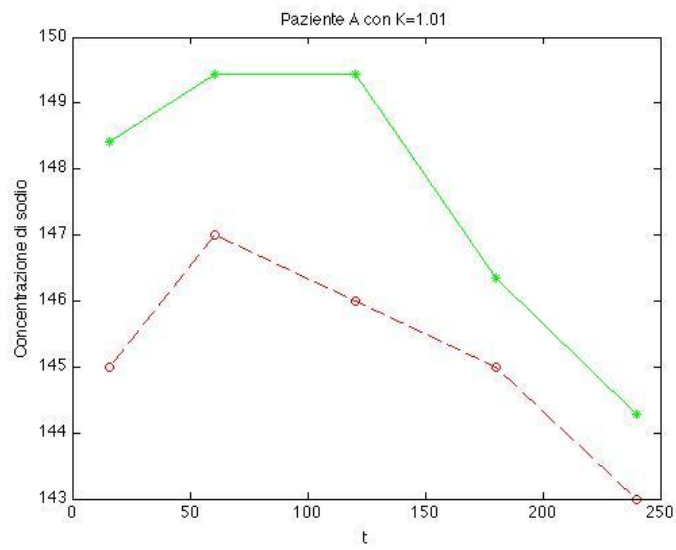
Di seguito verranno riportati due grafici per ciascuno dei cinque pazienti A,B,C,D,E (tranne che per il paziente A per il quale sono stati effettuati due prelievi ematici in due giorni diversi) per due valori sperimentali di K valutati pari a 1,01 e 1.

Le concentrazioni ematiche sono state prese tramite prelievo e nei grafici vengono indicate con la linea continua rossa, mentre il valore della concentrazione del sodio registrata dal Natrium è stata visualizzata con una linea continua verde.

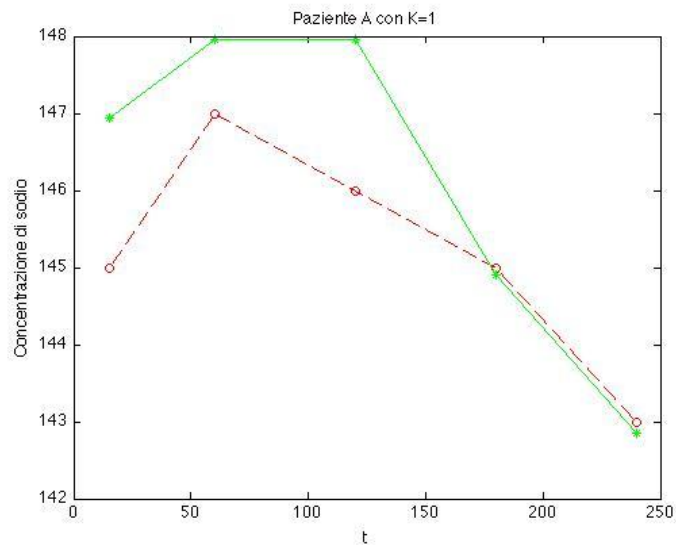
Nel raccogliere i dati si è tenuto conto che la misura di del Na\_Natrium è stata rilevata da una macchina per dialisi con impostato un valore di K pari a 0,98, anche se nei precedenti studi, effettuati in vitro, sulla valutazione del K si era giunti al valore 0,96 . Quindi la conversione per il valore della concentrazione di sodio registrata dal Natrium è stata eseguita in tale modo:

$$\text{Na\_Natrium}=(\text{Na\_Natrium}/0.98)*K \quad (3.6)$$

Paziente A



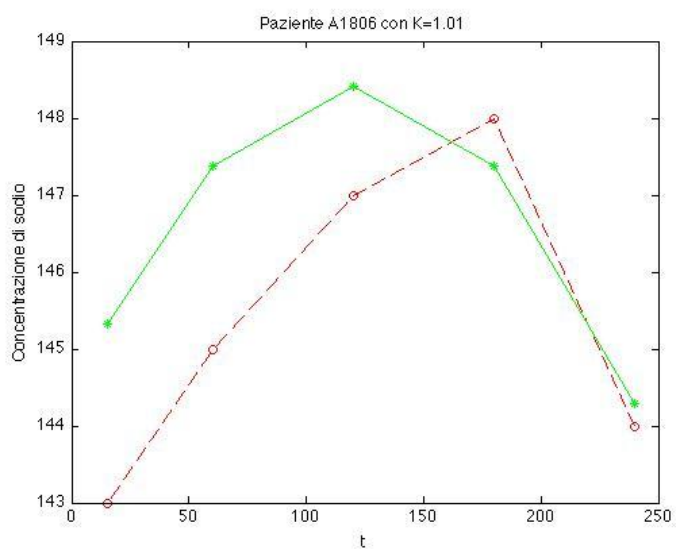
**Fig. 3.3** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)



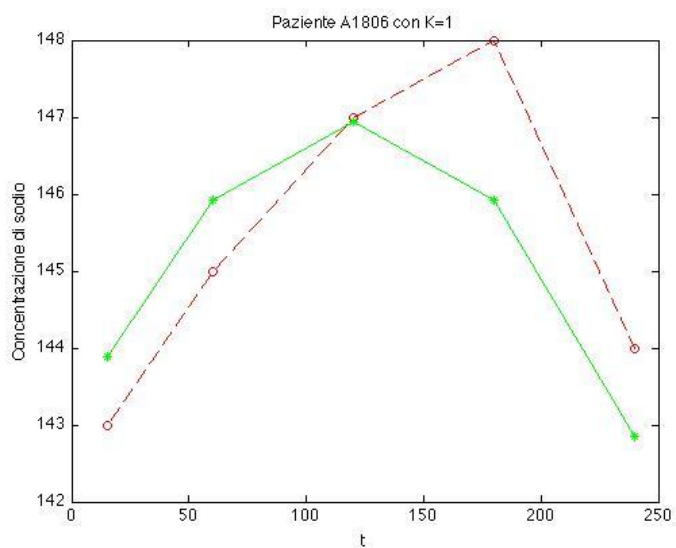
**Fig. 3.4** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)



Paziente A seduta del 18-06-2012

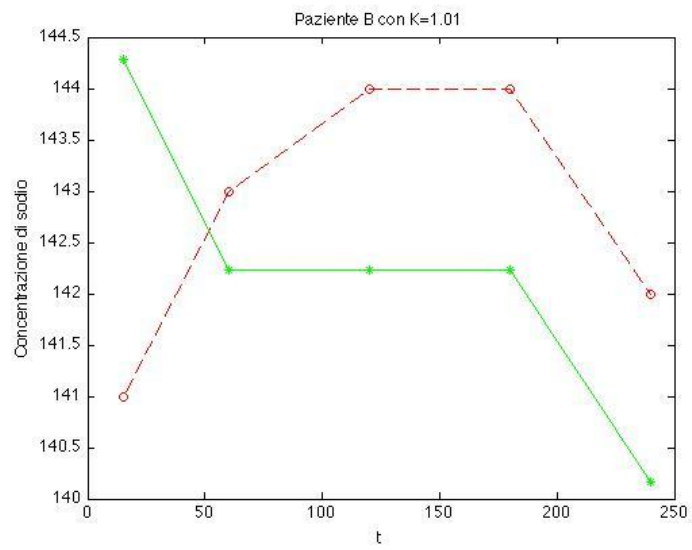


**Fig. 3.5** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

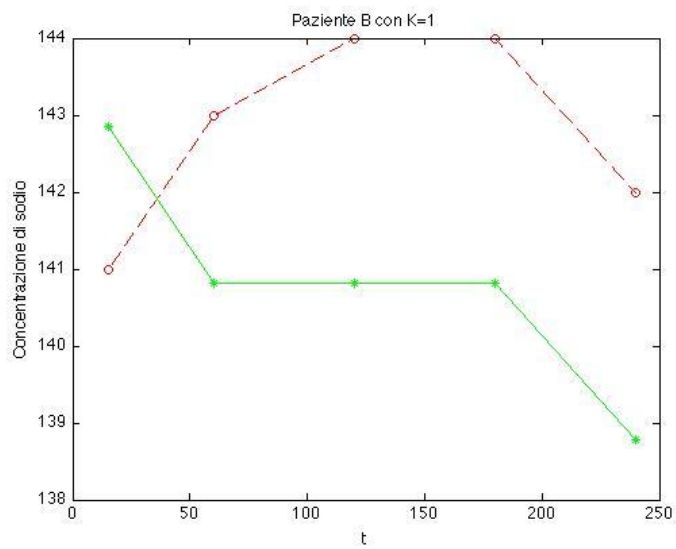


**Fig. 3.6** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

## Paziente B

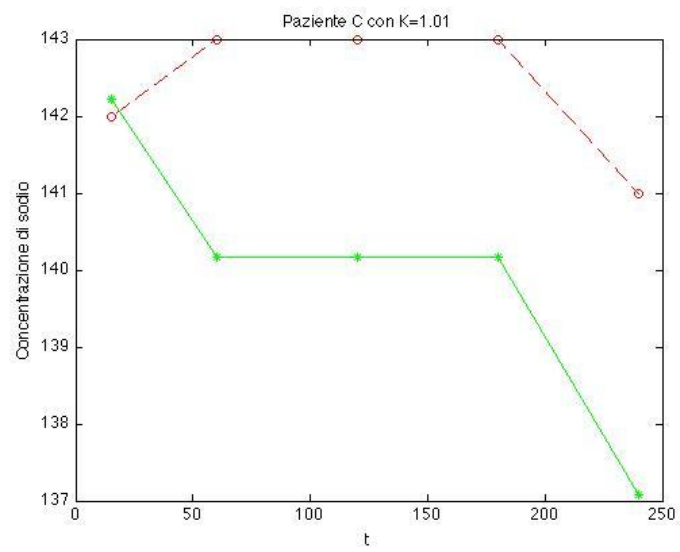


**Fig. 3.7** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

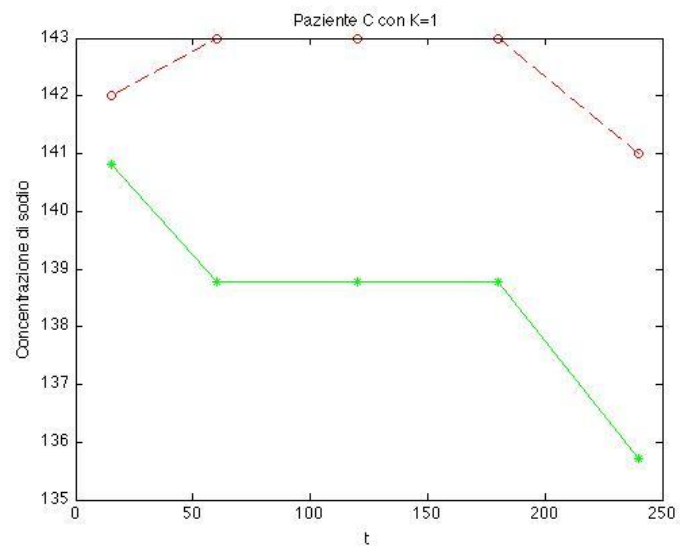


**Fig. 3.8** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

## Paziente C

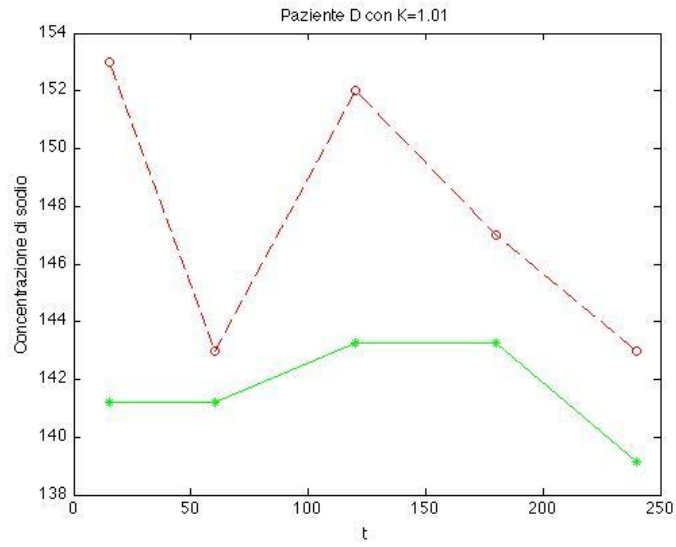


**Fig. 3.9** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

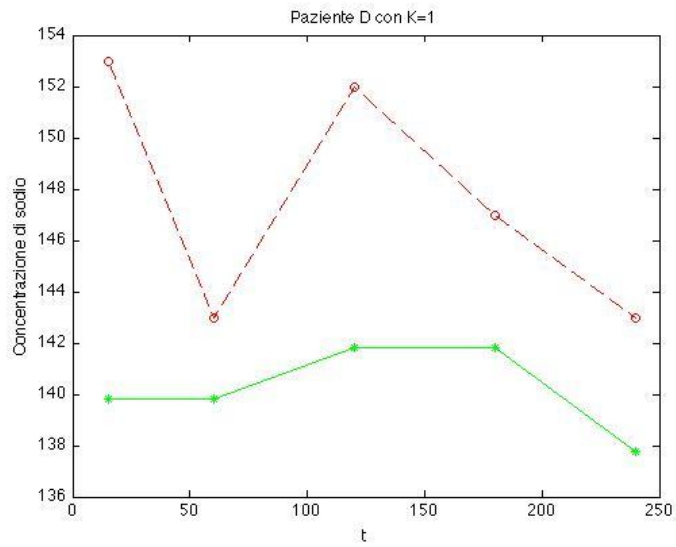


**Fig. 3.10** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

## Paziente D

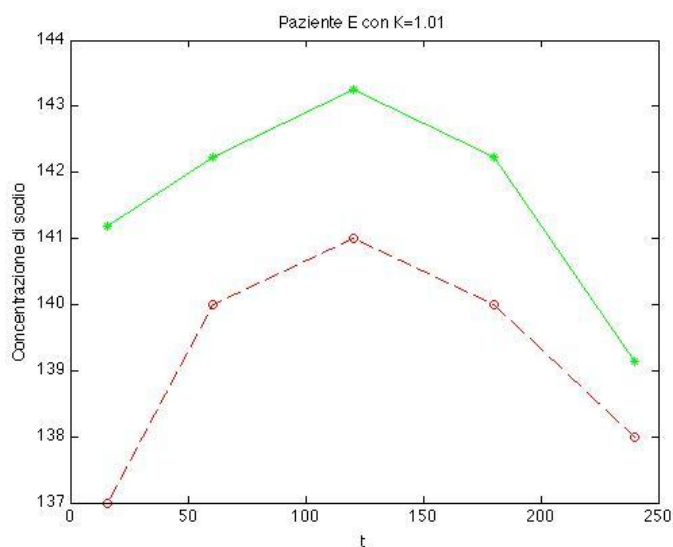


**Fig. 3.11** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

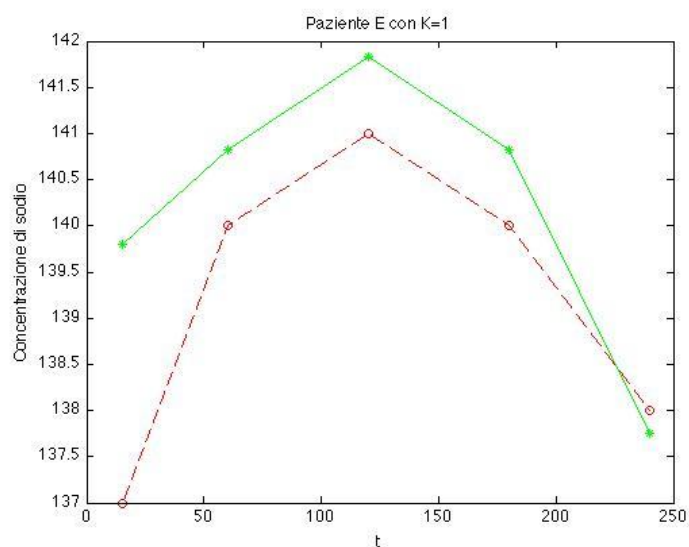


**Fig. 3.12** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

## Paziente E



**Fig. 3.13** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)



**Fig. 3.14** Andamento della concentrazione plasmatica tramite prelievo (linea rossa), Natrium (linea verde)

Come si può notare dai grafici il coefficiente di conversione  $K$  più appropriato, in queste prove sembra essere il valore 1,01, più alto del precedente. Poiché quattro prove su sei risultano più favorevoli per un  $K$  pari a 1,01.

Osservando le prove effettuate si può concludere dicendo che il fattore di conversione più appropriato che meglio si avvicina alla curva dei valori ematici, presi tramite prelievo di sangue, è  $K$  pari a 1. Questo valore è stato preso dalla ditta Bellco per essere inserito nel nuovo modello HFR Advanced.





## Capitolo 4

### *RISULTATI OTTENUTI: STEP 1 E STEP 2*

Nel capitolo 2 è stata mostrata la procedura esposta per l'implementazione del modello Aequilibrium Standard che prevede un ricalcolo automatico del profilo quando il dato del Natrium si scosta dal profilo imposto dalla macchina di 2 mEq/L. Nel nuovo modello perfezionato HFR Aequilibrium Advanced si è pensato di mantenere la soglia intorno ai 2mEq/L questa volta non come controllo di SW ma solo come valore osservato, in quanto si vedrà che non è mai stata raggiunta. Inoltre il ricalcolo del profilo nel bagno di dialisi si è deciso di calcolarlo entro metà dialisi, intorno al 60' e 90' minuto di dialisi. Questo per consentire al paziente una maggiore agevolazione nell'assimilo della terapia in quanto si è notato una perdita di efficacia se il ricalcolo avveniva oltre metà dialisi ed inoltre un aumento del rischio di complicazioni cliniche.

#### **4.1 Dati raccolti nello step 1.**

In questo lavoro di tesi sono stati utilizzati i dati provenienti da sedute di dialisi effettuate presso il Policlinico Sant'Orsola -Malpighi di Bologna, relativi a due pazienti, ciascuno sottoposto a due sedute di dialisi in HRF Aequilibrium Standard (step 1).

Nelle tabelle seguenti vengono riportati i dati relativi alle diverse sedute di dialisi dei due pazienti presi in esame nello studio condotto.



### Paziente A

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
29-06	3:30	74,5	71,5	1,11	60	141	1,8	141
02-07	3:30	74,5	71,5	1,11	60	141	1,7	141

Tabella 4.1 – Dati registrati dall’operatore per ciascuna dialisi.

### Paziente B

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
03-07	3:30	70,8	67,8	0,64	60	139	1,4	139
05-07	3:30	70,6	67,6	0,68	60	139	1,4	136

Tabella 4.2 – Dati registrati dall’operatore per ciascuna dialisi.

Questi dati, insieme a quelli presenti nei file macchina delle relative sedute di dialisi, sono stati utilizzati per creare un file per ciascuna seduta in modo tale da testare il modello su ognuna di esse.

#### 4.2 Risultati ottenuti nello step 1.

Il modello Aequilibrium standard implementato in Matlab è stato utilizzato per prevedere i profili di concentrazione di sodio dei pazienti sottoposti al trattamento in HRF in modalità dialisi profilata.

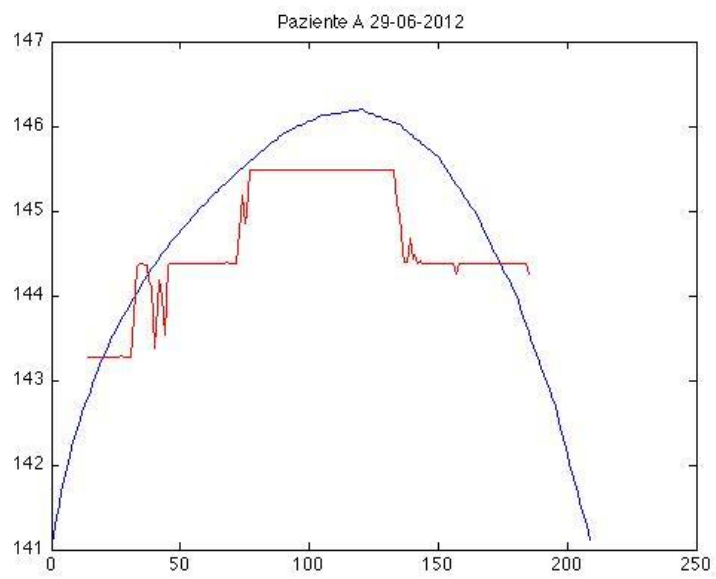
Di seguito vengono riportati i grafici del profilo iniziale ottenuto dalla prima simulazione (linea blu) e l'andamento del Natrium (linea rossa), il Natrium è stato preso dal quindicesimo minuto in poi, essendo i valori precedenti non attendibili.

Non sono stati riportati i grafici di tutte le sedute effettuate in quanto alcune di esse hanno dato come risultato dei profili errati.

Dai grafici riportati sotto si può osservare come, a seguito del ricalcolo del profilo, non sia stato necessario nessun tipo di modifica del profilo di concentrazione di sodio nel dialisato. Una volta cambiato il sodio iniziale e imposto il passaggio per il valore di concentrazione prevista al quindicesimo minuto, il profilo così ricalcolato non si discosta mai dal segnale Natrium a sufficienza da superare la soglia impostata di 2 mEq/L e da determinare quindi un cambiamento del profilo nel dialisato.

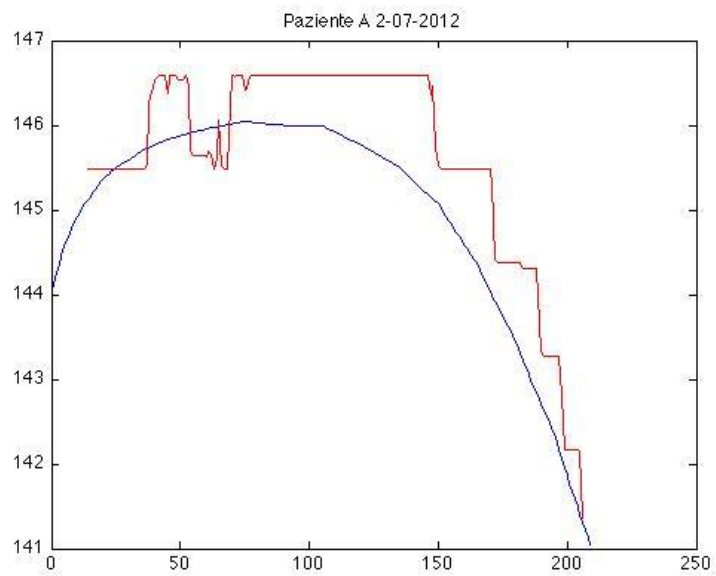
Di fatto lo step 1 condotto non ha portato a significative osservazioni di studio in quanto il ricalcolo del profilo di concentrazione del dialisato non è mai stato eseguito; quindi non si è potuto osservare quanto si cercava di indagare ovvero quale era l'esito del biofeedback se, superando la soglia prevista, il ricalcolo veniva fatto prima o dopo metà dialisi oppure prima o dopo l'istante di ultrafiltrazione massima.

Paziente A: seduta del 29-06-2012.



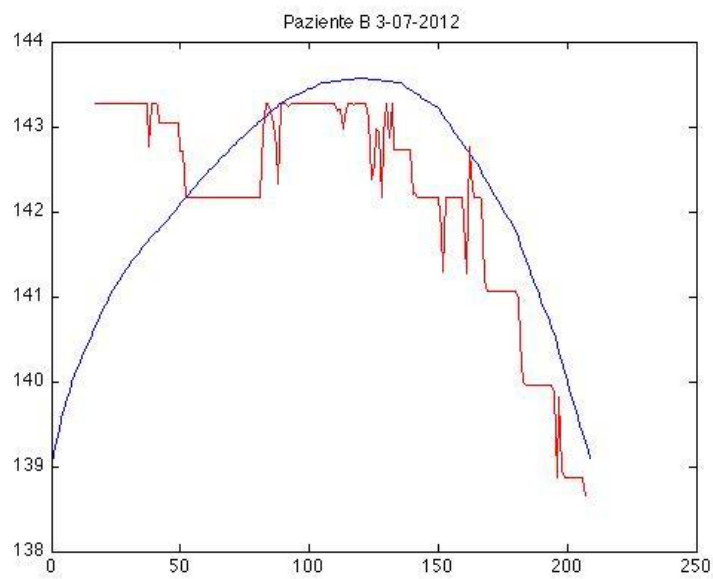
**Figura 4.1 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea blu), segnale Natrium (linea rossa).**

Paziente A: seduta del 02-07-2012.



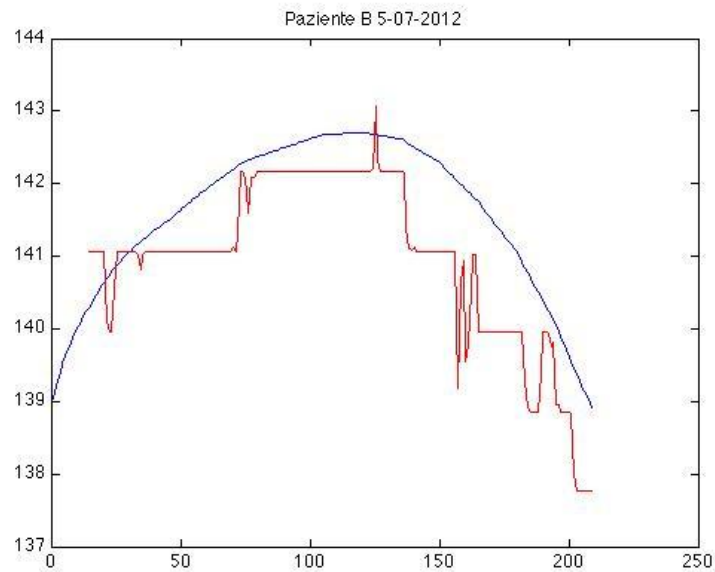
**Figura 4.2 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea blu), segnale Natrium (linea rossa).**

Paziente B: seduta del 03-07-2012.



**Figura 4.3 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea blu), segnale Natrium (linea rossa).**

Paziente B: seduta del 03-07-2012



**Figura 4.4 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea blu), segnale Natrium (linea rossa).**

### 4.3 Dati raccolti nello step 2.

In questo paragrafo si descriverà lo step 2, in cui sono state registrate numerose dialisi, ma solo sei di queste dialisi hanno dato luogo ad un ricalcolo del profilo in quanto il Natrium si discostava di un certo valore osservato, questa volta, intorno al valore di  $2\text{mEq/L}$ . Bisogna infatti specificare che nel nuovo modello HFR Aequilibrium Advanced non esiste più il controllo della soglia di  $2\text{mEq/L}$ , la differenza infatti viene osservata ad occhio. Inoltre il ricalcolo è stato condotto entro metà dialisi o comunque nell'intorno dell'istante di ultrafiltrazione massima.

Lo step 2 è stato condotto con il modello implementato in Matlab, HFR Aequilibrium Advance, che prevede appunto il ricalcolo del profilo se il dato Natrium si discosta dal profilo calcolato aprioristicamente. Il ricalcolo tuttavia non viene fatto in modo automatico dal software, ma viene concordato, per ora in via sperimentale, ogni volta ad un istante opportuno per ogni paziente, al fine di individuare un intervallo di tempo in cui la terapia abbia la maggior risposta terapeutica.

Nelle tabelle seguenti vengono riportati i dati relativi alle diverse sedute di dialisi dei due pazienti presi in esame nello studio condotto.

#### Paziente E

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione e massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
19-07	4:00	63	60	0,75	60	138	0,7	138
23-08	4:00	61	58	0,95	60	138	0,7	138

Tabella 4.3 – Dati registrati dall'operatore per ciascuna dialisi.

### Paziente F

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione e massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
26-07	3:30	73	70	0,7	60	143	1,1	143

Tabella 4.4 – Dati registrati dall'operatore per ciascuna dialisi.

### Paziente G

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione e massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
23-08	4:00	77,5	74,5	1	60	140	0,9	140

Tabella 4.5 – Dati registrati dall'operatore per ciascuna dialisi.

### Paziente H

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione e massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
24-08	4:00	74	71	0,79	60	140	2,2	140

Tabella 4.6 – Dati registrati dall'operatore per ciascuna dialisi.

## Paziente D

Data	Durata (ore)	Peso iniziale (Kg)	Peso secco	Ultrafiltrazione Massima (Kg /ora)	Istante ultrafiltrazione e massima (minuti)	Sodio plasmatico a inizio dialisi (mEq/l)	Urea plasmatica a inizio dialisi (gr/l)	Sodio target mEq/l
24-08	4:00	67,8	64,8	0,69	60	141	1,3	141

Tabella 4.7 – Dati registrati dall'operatore per ciascuna dialisi.

### 4.4 Risultati ottenuti nello step 2.

Di seguito vengono riportati i grafici del profilo iniziale di concentrazione di sodio nel dialisato (linea blu) a confronto con il profilo modificato dal modello biofeedback (linea rosa) e i grafici dei profili di concentrazione di sodio plasmatico ottenuti durante i vari passaggi della simulazione: l'andamento calcolato sulla base del valore di concentrazione di sodio plasmatico rilevato dalla sonda Natrium al quindicesimo minuto (linea rossa) e il segnale misurato dalla sonda stessa (linea verde), il fitting che interpola la curva della simulazione al quindicesimo minuto e il segnale fornito dal Natrium, sulla base del quale il modello lancia il nuovo ricalcolo (linea rosa), infine l'andamento finale del profilo (linea azzurrina).

Paziente E: seduta del 19-07-2012

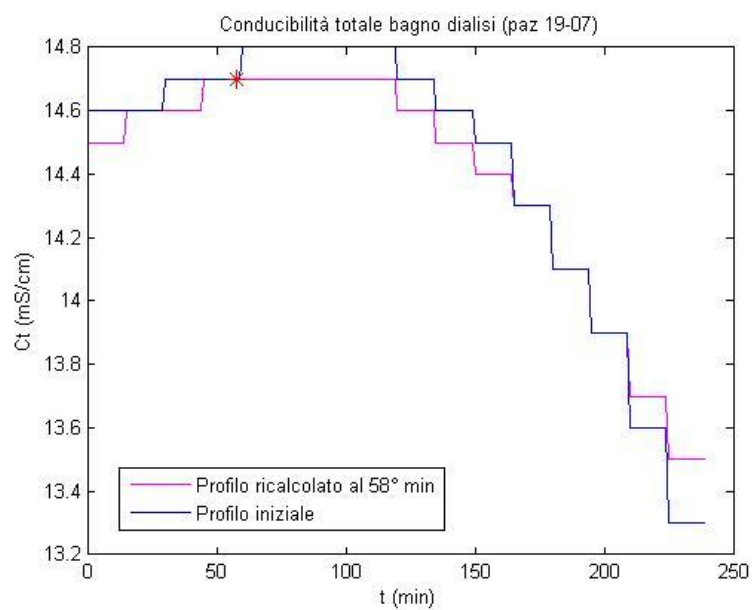


Figura 4.5 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo (linea viola)

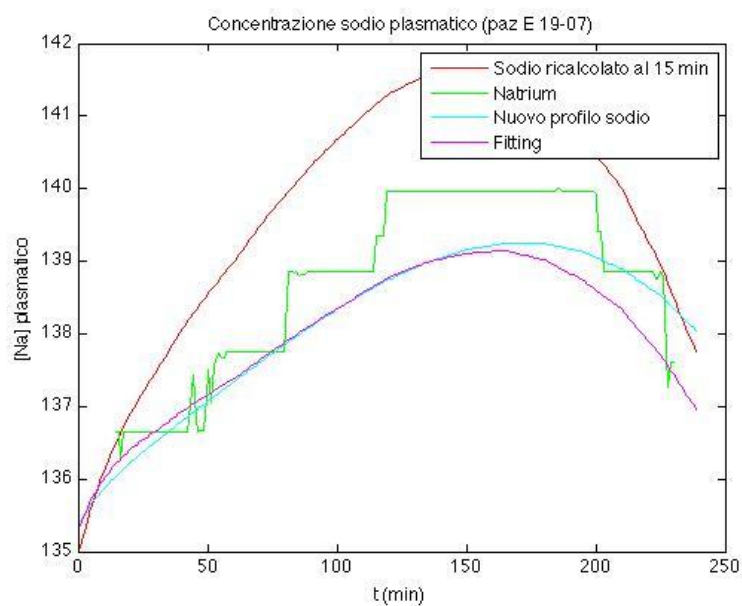


Figura 4.6 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento finale (linea azzurra), andamento del fitting (linea rosa).



Paziente E: seduta del 23-08-2012.

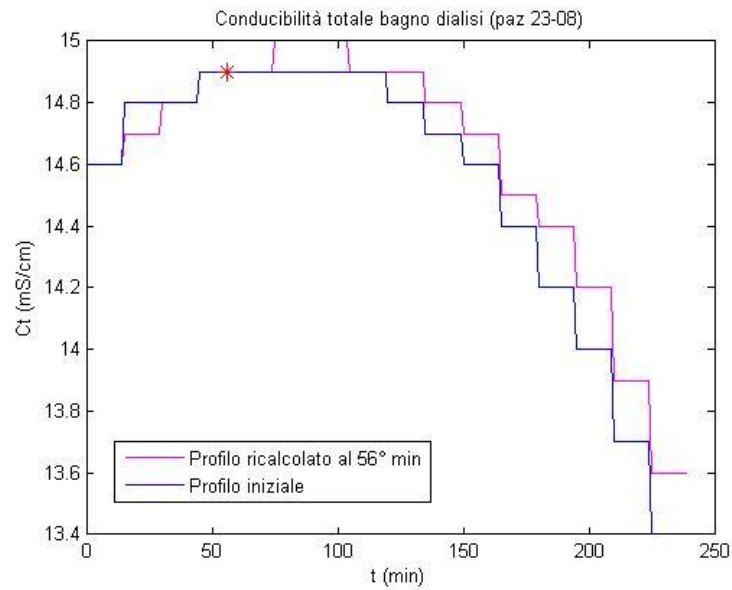


Figura 4.7 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo (linea viola)

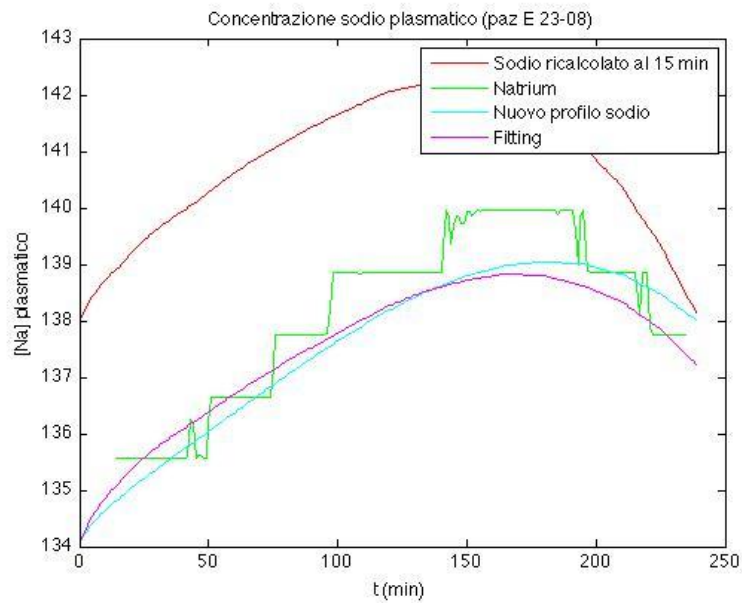


Figura 4.8 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento finale (linea azzurra), andamento del fitting (linea rosa).

Paziente F: seduta del 26-07-2012.

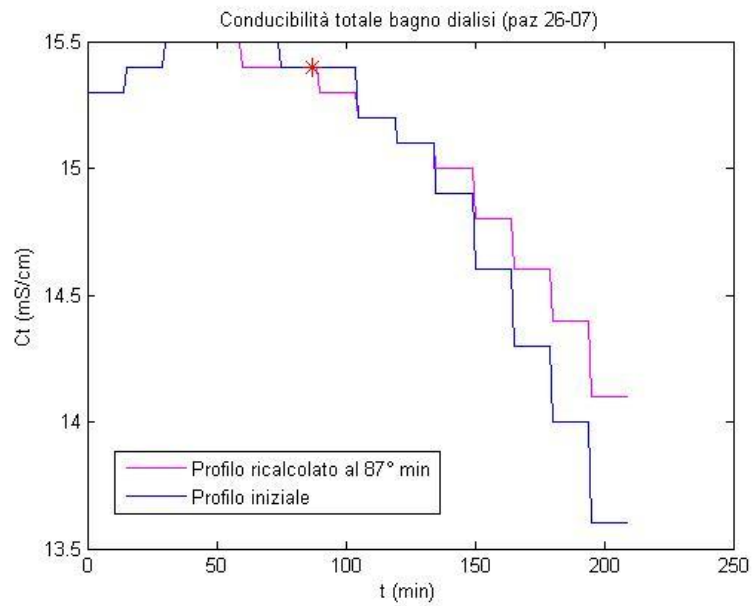


Figura 4.9 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo (linea viola)

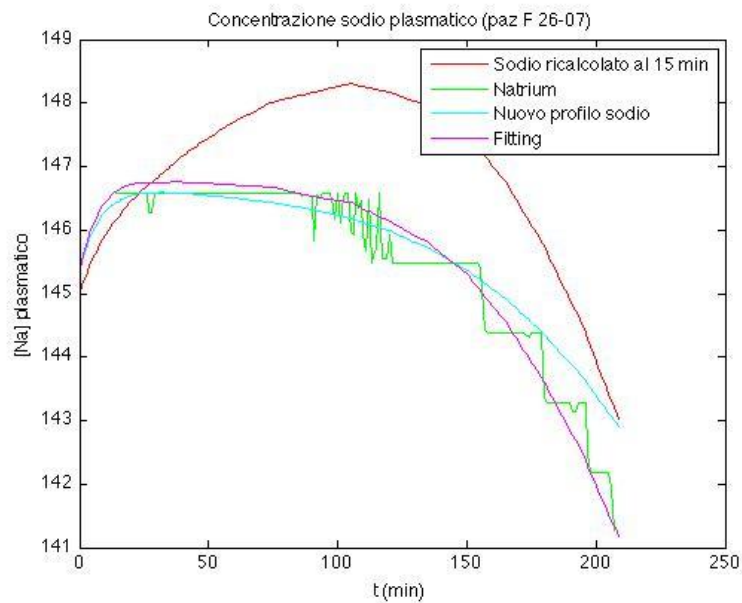
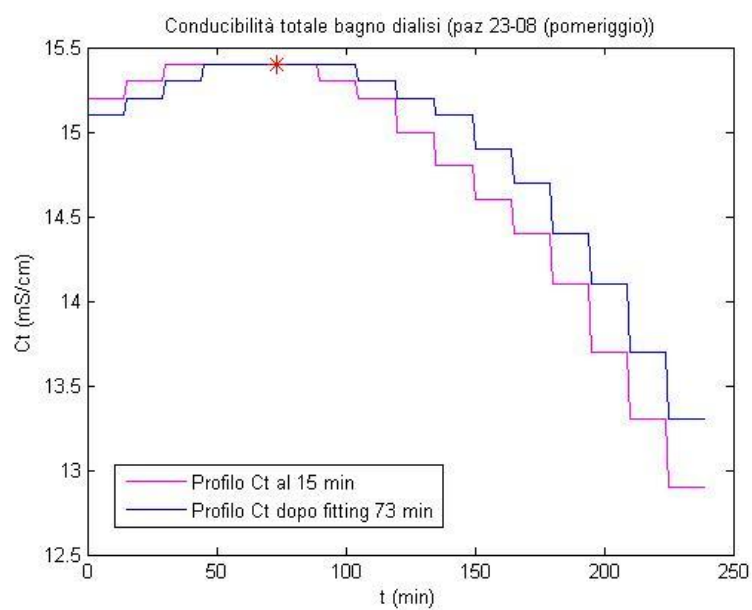
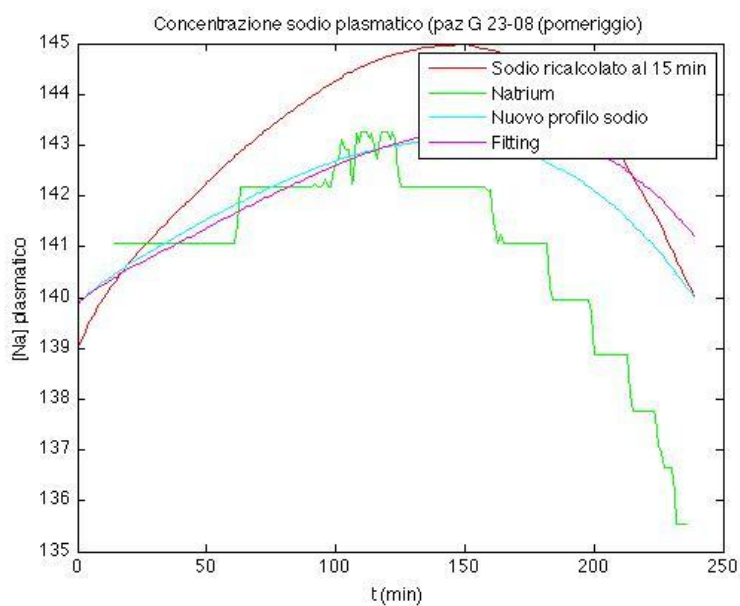


Figura 4.10 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento finale (linea azzurra), andamento del fitting (linea rosa).

Paziente G: seduta del 23-08-2012.



**Figura 4.11 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo (linea viola)**



**Figura 4.12 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento finale (linea azzurra), andamento del fitting (linea rosa).**

Paziente H: seduta del 24-08-2012.

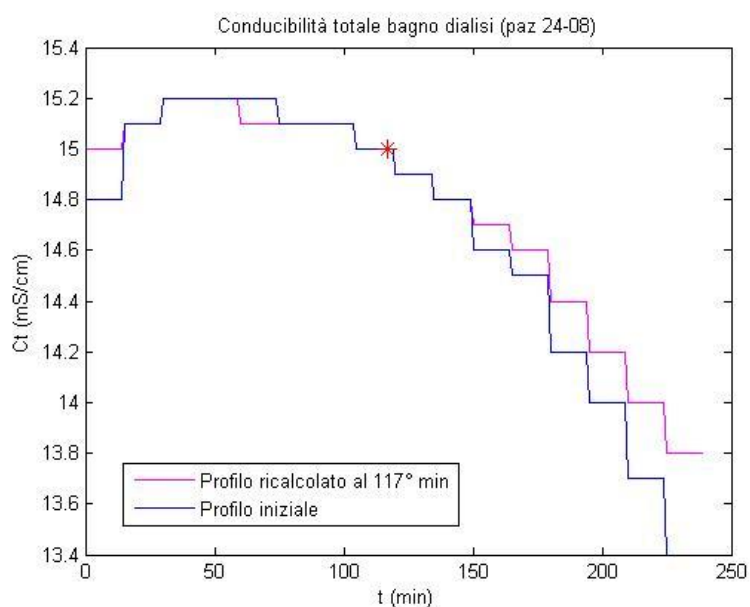


Figura 4.13 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo (linea viola)

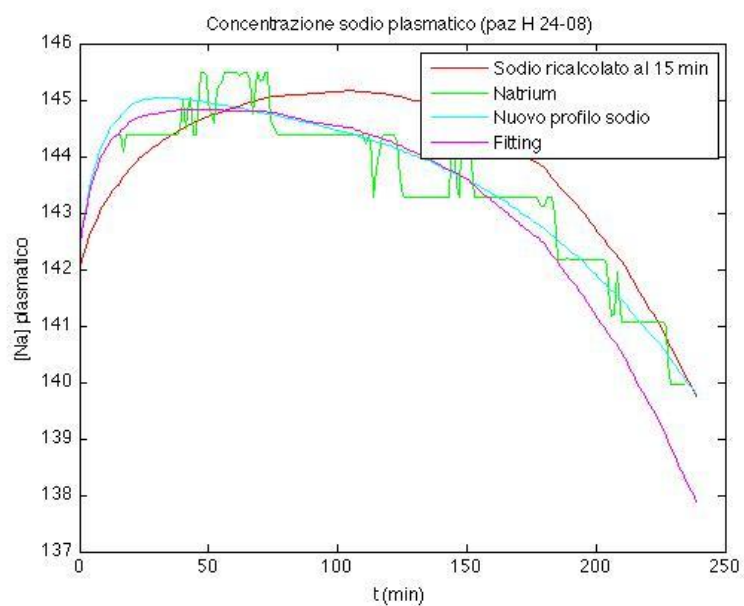


Figura 4.14 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento finale (linea azzurra), andamento del fitting (linea rosa).

Paziente D: seduta del 24-08-2012.

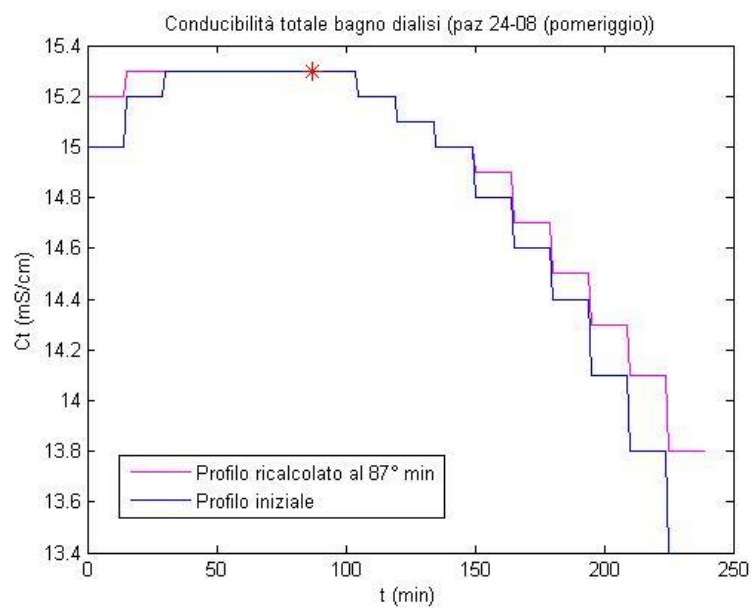


Figura 4.15 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo (linea viola)

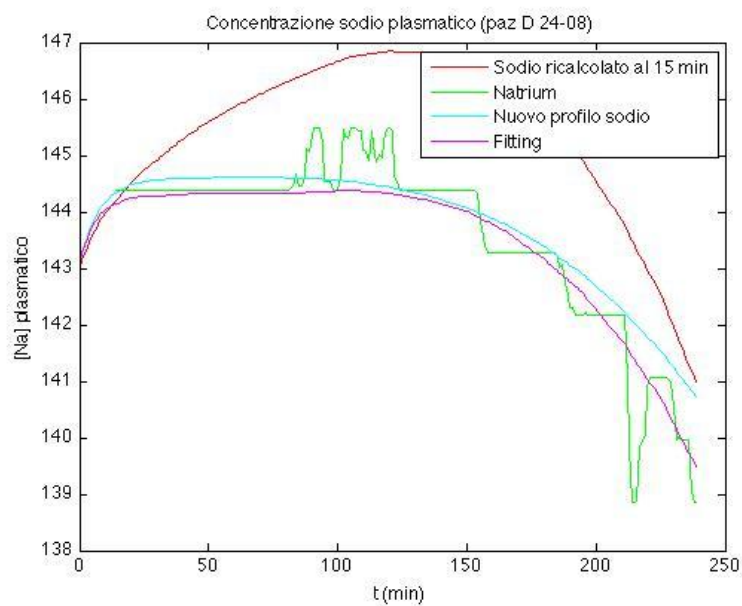


Figura 4.16 – Andamento della concentrazione plasmatica ottenuto dalla prima simulazione (linea rossa), segnale Natrium (linea verde), andamento finale (linea azzurra), andamento del fitting (linea rosa).

#### **4.5 Miglioramento introdotto dal modello HFR Aequilibrium Adeavance: nuova strategia di ricalcolo del profilo di conducibilità totale nel dialisato durante il trattamento.**

Come detto in precedenza, in questo studio si è cercato di capire quale fosse la miglior strategia da adottare nell'effettuare un ricalcolo del profilo di conducibilità totale nel dialisato durante la seduta di dialisi. Nel trattamento HFR con sonda Natrium, si è in grado di misurare la natremia del paziente nel corso della seduta ed è quindi possibile monitorare la risposta del paziente al profilo di ultrafiltrazione e conducibilità totale impostato. Durante la seduta, la natremia del paziente potrebbe non seguire la curva di concentrazione di sodio plasmatico previsto dalla macchina. In questi casi sarebbe opportuno applicare un biofeedback al Profiler, modificando la conducibilità del dialisato sulla base dei dati forniti dalla sonda Natrium fino all'istante in cui si verifica una differenza significativa tra la natremia del paziente e quella prevista.

Il calcolo del nuovo profilo di conducibilità della soluzione dializzante si ottiene risolvendo nuovamente il problema inverso imponendo nuovi vincoli sulla funzione  $M_{Na,e}(t)$ .

Ricordando l'espressione di  $M_{Na,e}(t)$ :

- $M_{Na,e}(t) = a_3 t^3 + a_2 t^2 + a_1 t + a_0$

si impongono i seguenti vincoli:

- $a_0 = C_{Na,e}(0) * V_e(0)$
- $a_2 = 0$
- $M_{Na,e}(t_d) - M_{Na,e}(t_1) = - \Delta M_{Na,e\_residuo}$

$t_d$  : durata totale del trattamento

$t_1$  : l'istante in cui si effettua il ricalcolo

In particolare, nell'ultimo vincolo,  $- \Delta M_{Na,e\_residuo}$  rappresenta la rimozione di sodio impostata inizialmente meno il sodio già rimosso fino all'istante del ricalcolo del profilo. Da quest'ultima relazione si ottiene:

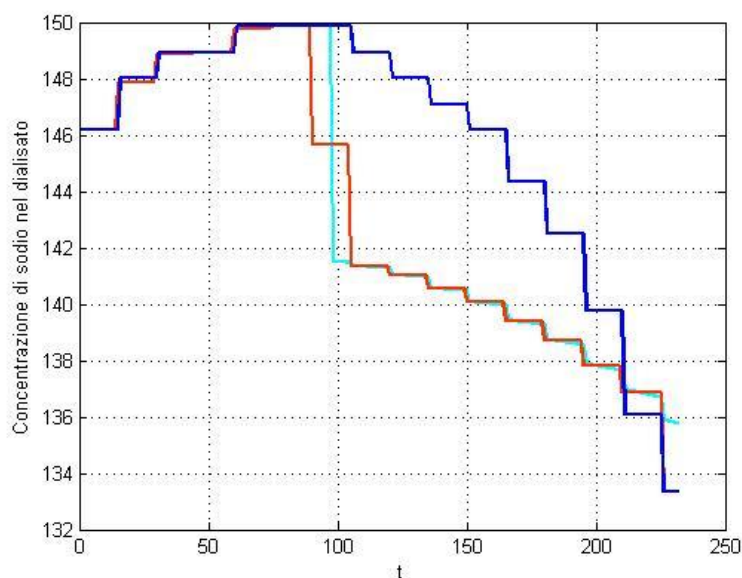
- $a_1 = (- \Delta M_{Na,e\_residuo} - a_3 *(t_d^3 - t_1^3)) / (t_d - t_1)$

Il parametro a 3 viene determinato per iterazione imponendo che il valore di concentrazione di sodio all'istante t1 del nuovo profilo non cambi rispetto a quello del profilo impostato (CNa,d\_old):

- $C_{Na,d}(t1) = C_{Na,d\_old}(t1)$

in modo tale da garantire un nuovo profilo il più possibile coerente con il profilo impostato fino all'istante t1.

Questa modifica sul ricalcolo del nuovo profilo di concentrazione del dializzato è utile per evitare profili non troppo coerenti con i precedenti, come mostrato in figura 4.16. Il grafico che segue è stato calcolato con il vecchio modello Standard che dava luogo, appunto, a tali incoerenza tra il profilo ricalcolato ed il precedente.



**Figura 4.16 – Profilo di concentrazione di sodio nel dialisato iniziale (linea blu) e ricalcolo 1 (linea azzurrina), ricalcolo 2 (linea rossa), esempio di curve non coerenti.**







## Conclusioni

In questo lavoro di tesi, tramite prove cliniche su pazienti, si è cercato di perfezionare il modello HFR Aequilibrium Standard al fine di apportare ulteriori modifiche e controlli specifici per la formulazione di una nuova implementazione di un algoritmo in tempo reale, HFR Aequilibrium Advanced.

Nel capitolo 3 si è constatato che il fattore di conversione  $K$ , utilizzato dal modello HFR Aequilibrium Standard al valore di 0,98, non approssimava al meglio la curva di concentrazione del sodio ematico, ricostruita con dei prelievi ematici ogni ora, e quindi è stato sostituito con un valore pari a 1, che successivamente sarà implementato nell'Advanced.

Nel capitolo quarto, invece, tramite lo step 1 e 2 si è osservato come l'intervallo di tempo più indicato per lanciare il ricalcolo del profilo di sodio, al fine di migliorare l'efficienza terapeutica e ridurre le complicazioni cliniche, si situa tra il 60' e il 120' (ovvero metà dialisi); inoltre si è osservato che lanciare un ricalcolo oltre metà dialisi potrebbe risultare molto dannoso per il paziente.

L'algoritmo mostra una soddisfacente capacità predittiva dei dati del Natrium, dopo aver effettuato il fitting e di conseguenza in ricalcolo del profilo nel bagno di dialisi.

Pertanto, avendo osservato che la soglia di  $2\text{mEq/L}$  non veniva mai superata tra la curva del Natrium ed il profilo impostato, si è deciso, nel nuovo algoritmo Advanced, di togliere tale controllo, precedentemente utilizzato nello Standard in qualsiasi intervallo.

Inoltre nell'Advanced si è cercato di introdurre maggiori controlli per quanto riguarda il profilo di concentrazione ricalcolato nel bagno di dialisi, in modo da garantire una buona continuità con il profilo precedente, in particolare che non andasse in contro a 'bruschi scalini' specialmente durante il picco massimo della curva per evitare al paziente cambi improvvisi di terapia.

In prospettiva, si potrebbero individuare strategie diverse come effettuare il fitting del segnale Natrium ad istanti di tempo ben stabiliti ed eseguire il ricalcolo del profilo solo nel caso in cui non viene garantito il valore finale di concentrazione di sodio plasmatico

impostato. Per questi motivi la valutazione di alternative di ricalcolo del profilo potrebbe essere l'obiettivo di studi futuri apportando modifiche di implementazione all'algoritmo e successive verifiche in vivo.

Inoltre è in progetto di introdurre ulteriori negli step futuri controlli quando viene lanciato il ricalcolo nel bagno di dialisi, per garantire ulteriormente la coerenza con il profilo precedentemente calcolato. Una strategia futura potrebbe essere di modificare l'algoritmo impostando l'area della curva del primo profilo uguale a quella del ricalcolo successivo.

Tutte questi miglioramenti dell'implementazione di modello concorrono alla formulazione del nuovo modello Aequilibrium HFR Advanced.

## *Bibliografia*

BOLASCO P, GHEZZI P, SERRA A, CORAZZA L, FUNDONI G F, PISTIS R et al. *Effects of acetate-free haemodiafiltration (HDF) with endogenous reinfusion (HFR) on cardiac troponin levels.* Nephrol. Dial. Transplant. 2010.

COLI L, URSINO M, MAGOSSO E, CAPRIOTTI P, DONATI G, CIANCIOLO G, PANCALI L, RUGGERI G, NASTASI V, PICCARI M, Di NICOLO P, CANNARILE D, BERGAMINI C, STEFONI S. *Profiled-HFR: a new mathematical model for sodium and UF profile elaboration.* Journal of Biomechanics 39: Suppl 1, S247, 2006.

DHEENAN S and HENRICH WL. *Preventing dialysis hypotension: A comparison of usual protective maneuvers.* Kidney. Int. **59**: 1175-1181, 2001.

Di FILIPPO S, MANZONI C, ANDRULLI S, et al: *How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose.* Kidney Int **59**: 774–782, 2001.

Di FILIPPO S, POZZONI P, MANZONI C, ANDRULLI S, PONTORIERO G, LOCATELLI F, *Relationship between urea clearance and ionic dialysance determined using a single-step conductivity profile,* Kidney Int **68**: 2389-2395, 2005.

EMILIANI G, COLI L, BERGAMINI C, BARONI P, FIORENZI A, FUSAROLI M, STEFONI S. *Validation of a new on line sodium sensor applied in hemodiafiltration with regeneration of ultrafiltrate (HFR).* Nephrol. Dial. Transplant 21(4), 2006.

FRANK A., GOTCH FA, SARGENT JA, KEEN ML: *Whither goest Kt/V?.* Kidney Int, **58**., Suppl. 76 pp. S-3–S-18, 2000.

GOTCH FA & SARGENT, JA: *Mathematic modeling of dialysis therapy.* Kidney Int **18** (Suppl 10):2–10, 1980.

GOTCH FA & SARGENT, JA: *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS).* Kidney Int **28**:526–534, 1985.

LEUNISSEN KML, KOOMAN JP, VAN DER SANDE FM, VAN KUIJK WHM. *Hypotension and ultrafiltration physiology in dialysis.* Blood Purif **18**: 251-254, 2000.

MANDEPP M. SAHANI, TAREK M. DAOUD, RAMIN SAM, JERRY ANDREWS, YUK LUN CHENG, CARL M. KJELLSTRAND, TODD S. ING. *Dialysis Disequilibrium Syndrome Revisited.* Hemodialysis International, Vol. 5, 92-96, 2001.

MERCANDAL L, PETITCLERC T, JAUDON MC, *et al*: *Is ionic dialysance a valid parameter for quantification of dialysis efficiency?* *Artif Organs* **22**:1005–1009, 1998.

NAGA S, MOWAFY N, KHALIL ESE, ELBAHEY O, GABER EW. *Effect of cool dialysate and sodium profiling on intradialytic hypotension and their effect on urea kinetics.* *Journal of the Medical Research Institute* Vol. 27 No.1: (40 - 4), 2006.

PETITCLERC T. *Recent developments in conductivity monitoring of haemodialysis session.* *Nephrol. Dial. Transplant.* **14**:2607-2613, 1999.

PETITCLERC T, GOUX N, REYNIER AL, BENE B: *A model for noninvasive estimation of in-vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis.* *Int J Artif Organs* **16**:585–591, 1993.

PETITCLERC T, BENE B, JACOBS C, *et al*: *Non-invasive monitoring of effective dialysis dose delivered to the hemodialysis patient.* *Nephrol Dial Transplant* **10**:212–216, 1995.

PETITCLERC T: *Do dialysate conductivity measurements provide conductivity clearance or ionic dialysance?* *Kidney Int.* **70**: 1682–1686, 2006.

POLASHEGG HD: *Automatic non-invasive intradialytic clearancemeasurement.* *Int J Artif Organs* **16**:185–191, 1993.

RONCO C, HAAPIO M, CRUZ D. *Haemodiafiltration-The new gold standard?* *European Renal Disease* 54-57, 2007.

SULOWICZ W and RADZISZEWSKI A. *Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension.* *Kidney Int.* **70**: S36-S39, 2006.

TERUEL BRIONES J L. *Convection versus diffusion: i sit time to make the change?* *Nefrologia* **29(6)**: 594-603, 2009.

URSINO M, COLI' L, LA MANNA G, GRILLI CICILIONI M, DALMASTRI V, GIUDICISSI A, MASOTTI P, AVANZOLINI G, STEFONI S, BONOMINI V. *A simple mathematical model of intradialytic sodium kinetics: "in vivo" validation during hemodialysis with constant or variable sodium.* *The international Journal of Artificial Organs* **19**: 393-403, 1996.

URSINO M, COLI' L, DALMASTRI V, VOLPE F, LA MANNA G, AVANZOLINI G, STEFONI S, BONOMINI V. *An algorithm for the rational choice of sodium profile during hemodialysis.* *The international Journal of Artificial Organs* **20**: 659-672, 1997.

URSINO M, COLI' L, MAGOSSO E, CAPRIOTTI P, FIORENZI A, BARONI P, STEFONI S. *A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolarity and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltration (HFR)*. The international Journal of Artificial Organs **29**: 1031-1041, 2006.



## **Ringraziamenti**

Al termine di questo elaborato e di questa avventura universitaria durata sette anni vorrei ringraziare il professore al quale ho chiesto questo lavoro di tesi, il prof. Mauro Ursino, per avermi seguito e dato la possibilità di approfondire una tematica così interessante come lo studio dei modelli adottati in dialisi. Lo ringrazio anche per la sua capacità di ascolto e comprensione verso le vicissitudini da me esposte che a volte si incontrano nel percorso di studi.

Vorrei ringraziare anche e soprattutto i miei genitori ovvero: mia madre Daniela, mio padre Tullio e mia sorella Francesca ai quali dedico i miei anni di studio e la mia tesi, vi voglio molto bene.

Se adesso che ho raggiunto questo traguardo lo devo solo ed esclusivamente a mia madre Daniela che mi ha fatto capire l'importanza nella vita dell' 'andare avanti' nonostante i problemi che a volte possono arrivare anche tutti insieme e al non lasciarsi condizionare eccessivamente dalle situazioni che ci circondano, che non riguardano noi stessi.

Sono stati in fondo anni belli, però anche velati da pagine grigie e dolori che mi hanno turbato: per mia sfortuna non ho saputo ben fronteggiare situazioni complesse e molto spesso mi sono ritrovata a dover sopportare situazioni difficili che non meritavo; spero di farne tesoro di queste esperienze in modo tale da sapere sempre trovare una via di uscita immediata senza star lì troppo a sopportare, come in passato ho fatto.

Un ringraziamento va anche ai miei due zii Ada e Ugo che mi hanno seguito con le loro telefonate odierne in questo percorso e non hanno mai smesso di credere in me.

Uno sguardo adesso va al mio futuro, non so in cosa posso ambire o sperare ma la passione c'è ancora, e nella vita si guarda sempre avanti e io lo farò, proiettandomi al meglio nel mondo del lavoro.



Anche se i miei studi non sono stati brillanti, penso che un numero in fondo non può stabilire quello che una persona è, ma sicuramente in futuro sarà mio compito afferarmi anche nei giudizi più brillanti, adesso che molte incertezze non le ho più.

Grazie ancora a tutte le persone che mi hanno accompagnato in questo percorso, coinquilini cari, amici.

Spero che le persone che incontrerò in futuro siano migliori di quelle che hanno caratterizzato il mio passato.

Ed inoltre vorrei ringraziare me stessa per la mia forza di volontà che mi ha portato a terminare il tutto.

Grazie.

