

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

Titolo dell'elaborato

**Analisi della morfologia del segnale di variazione
percentuale di calo volume ematico in emodialisi in
risposta ad eventi intradialitici**

**Elaborato in
Laboratorio di Bioingegneria**

Relatore

Prof. Stefano Severi

presentata da

Marco Ricci

Correlatori

Dott.sa Claudia Perazzini

Ing. Rossella Domini

Ing. Paolo Rovatti

Ing. Alessandro Surace

Sessione II

Anno Accademico 2011-2012

INDICE

Introduzione	4
Capitolo 1: L'emodialisi	6
Il rene.....	6
Insufficienza renale.....	10
Terapie dialitiche.....	12
Bagno di dialisi.....	17
Il dializzatore.....	18
Accesso vascolare.....	19
Problematiche durante il trattamento dialitico.....	21
Il segnale variazione percentuale di volume ematico RBV.....	22
Utilizzo del segnale RBV come variabile di controllo per un sistema di biofeedback.....	25
Capitolo 2: Influenza degli eventi intra-seduta sul segnale RBV	27
Judith J. Dasselaar et al. (2005): Measurement of relative blood volume Changes during haemodialysis: merits and limitations.....	27
Hitoshi Inagaki et al. (2001): Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis.....	31
Capitolo 3: Analisi del segnale RBV acquisito durante sedute dialitiche presso l'Ospedale "Ceccarini" di Riccione	32
Acquisizione dei dati.....	32
Descrizione del set di dati.....	34
Importazione dei dati.....	37
Visualizzazione.....	39

Elaborazione e analisi dei dati.....	40
Analisi del segnale pre e post evento.....	43
Sovrapposizione dei tracciati.....	51
Capitolo 4: Risultati	53
ANOVA test.....	53
t-Test: Δ Slope.....	53
t-Test: Δ Assoluto e Δ relativo.....	56
Conclusioni	65
Appendice	67
Protocollo per lo studio della morfologia del segnale di variazione percentuale di volume ematico in emodialisi.....	67
Listati Matlab.....	71
Creazione_scheda_seduta.....	71
Inserimento_dati_seduta_OK.....	72
Import_dati.....	73
Analisi_evento_min.....	75
Creazione_matrice.....	79
Analisi_evento_sovrapp.....	80
Bibliografia	83

Introduzione

Negli ultimi anni la tecnica dialitica ha subito notevoli evoluzioni, rendendo significativamente migliore la qualità di vita dei pazienti; tuttavia questa tecnologia è in continuo sviluppo e alcuni aspetti ad essa associati sono ancora in via di approfondimento. Grande impulso all'evoluzione della terapia dialitica viene dalla possibilità di monitorare in maniera non invasiva parametri caratteristici del paziente, come ad esempio il volume ematico, fortemente rappresentativo dello status cardiovascolare.

Lo sviluppo futuro di questo settore volge ovviamente al perfezionamento delle tecniche alla base del trattamento e all'incremento della sua efficienza, ma anche al miglioramento della qualità di vita dei pazienti; per questo motivo si cerca sempre di più di personalizzare le sedute secondo le caratteristiche del paziente, in modo da ridurre al minimo ogni tipo di rischio e da aumentare i benefici di ogni singola seduta.

I sistemi che utilizzano biofeedback sono di ultima generazione e permettono di monitorare in tempo reale parametri rappresentativi dello stato del paziente e modificare in automatico le specifiche della terapia corrente in modo da evitare complicazioni come l'ipotensione intradialitica.

Lo studio, svolto in collaborazione con Gambro Hospal S.p.A., è incentrato sull'analisi del segnale di volume ematico relativo, "Relative Blood Volume" (RBV). In particolare l'obiettivo dello studio è quello di dimostrare che determinati "eventi", verificatisi durante la seduta dialitica, possono influenzare significativamente il segnale di calo volume ematico relativo. Se ciò fosse confermato sarebbe possibile in futuro approfondire lo studio e distinguere importanti andamenti del segnale (magari premonitori di ipotensione intradialitica) da "artefatti" causati invece dagli eventi intradialitici, come ad esempio un movimento del paziente.

Studi precedenti sono stati condotti sull'influenza dei cambi posturali sul segnale RBV, e sono stati adottati come punto di partenza per questo studio, in particolare possiamo citare:

- *Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations.*
Judith J. Dasselaar et al. [1].
- *Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis.*
Hitoshi Inagaki et al. [2].
- *Critical Evaluation of Blood Volume Measurements during Hemodialysis.*
Judith J. Dasselaar et al. [3].
- *Istantaneous changes in circulating blood volume due to various physiological maneuvers.*
Robert R. Steuer, MD et al. [4].

L'attività qui presentata, si articola nelle seguenti parti: il primo capitolo introduce la funzione del rene, le patologie ad esso associate e una panoramica generale sulla tecnica dell'emodialisi; il secondo capitolo descrive la modalità di studio, i materiali e i metodi utilizzati per l'analisi e l'elaborazione dei dati; nel terzo capitolo vengono presentati i risultati che emergono dall'elaborazione dei dati, e il quarto capitolo dedicato alla discussione delle conclusioni.

Capitolo 1: L'emodialisi

Il rene

Le funzioni principali dell'apparato renale consistono nella regolazione del volume del liquido extracellulare e della pressione arteriosa, nella regolazione dell'osmolarità, nel mantenimento del bilancio ionico, nella regolazione omeostatica del pH, nell'escrezione di prodotti di scarto e nella produzione di ormoni.

I reni sono due grossi organi ghiandolari situati a destra e sinistra della colonna vertebrale, nella parte posteriore dell'addome, vicino alla parete addominale. Costituiscono solo lo 0,4 % del peso corporeo, ma ricevono il 20-25% della gittata cardiaca, che in un individuo adulto normale è di circa 5000-6000 ml/minuto. Il rene riceve quindi una quantità di sangue compresa fra i 1000 e i 1500 ml/min, ma di questa quantità solo una minima parte serve per il suo metabolismo.

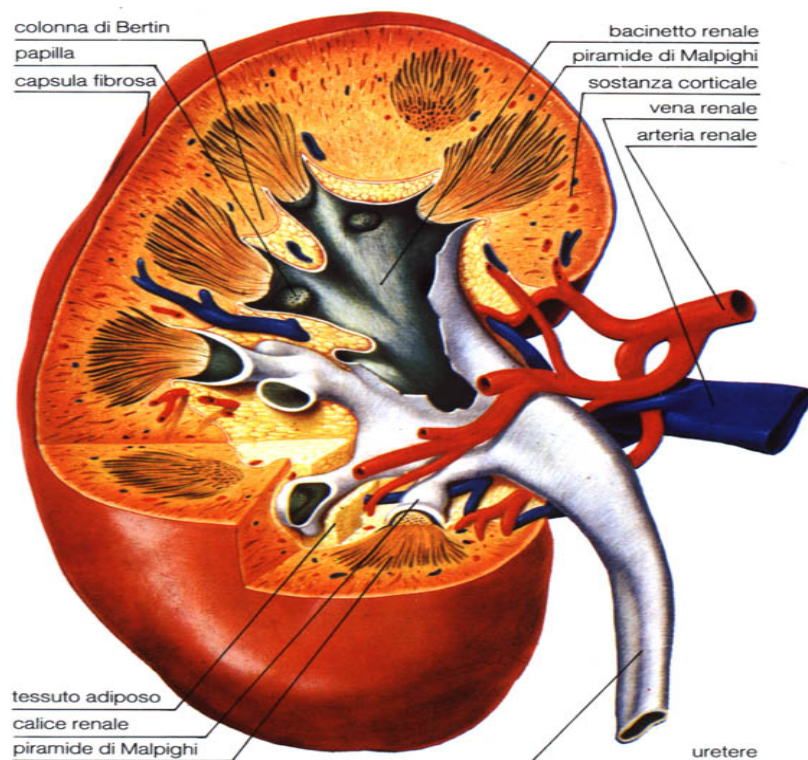


Figura 1: sezione del rene.

L'unità funzionale dei reni è il nefrone e in ognuno ve ne sono circa un milione. Ciascun nefrone, come mostrato in Figura 2, è costituito dalla capsula del Bowman, da un tubo prossimale, da un'ansa di Henle, da un tubulo distale e da un dotto collettore. L'ansa di Henle è un segmento a forma di U e comprende una branca discendente ed una branca ascendente.

Il nefrone permette lo svolgimento dei tre processi renali che sono la filtrazione glomerulare, il riassorbimento tubolare e la secrezione tubolare.

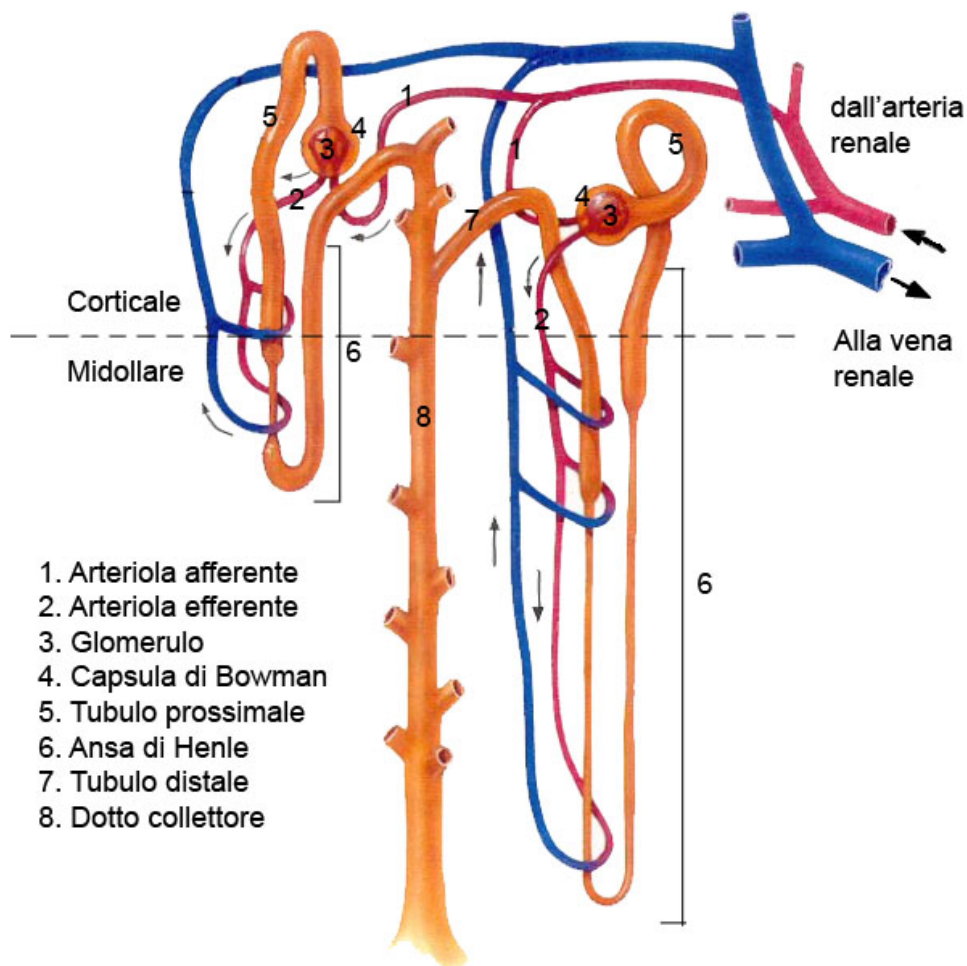


Figura 2: Il nefrone. Nella figura sono illustrate le parti che lo compongono.

La **filtrazione glomerulare** è il movimento di liquidi dal sangue al lume dei nefroni ed avviene a livello del corpuscolo renale, costituito dai capillari glomerulari circondati dalla capsula del Bowman. Questo processo crea un ultrafiltrato privo degli elementi corpuscolati ematici, di particelle colloidali, di proteine e lipidi e costituito solo da acqua, urea, glucosio e piccoli ioni. I fattori che influenzano la filtrazione delle sostanze sono il raggio e il peso molecolare, il legame con proteine plasmatiche, la forma e la carica della molecola.

Le sostanze con peso molecolare inferiore ai 5500 Dalton e raggio molecolare inferiore a 15-18 Å, ultrafiltrano liberamente. All'aumentare di tali valori si ha la diminuzione del rapporto filtrato/filtrando, ovvero il rapporto tra la concentrazione di una sostanza nell'ultrafiltrato e la concentrazione della stessa nel sangue.

Alcuni ioni o piccoli soluti filtrano con maggiore difficoltà se legati a proteine plasmatiche, essendo queste molecole ad alto raggio molecolare. La filtrazione per molecole relativamente compatte e di forma cilindrica è più facile rispetto a quelle di forma asimmetrica ellissoidale.

Le molecole con carica positiva filtrano meglio di quelle con carica neutra o negativa, per via dei residui anionici presenti nella membrana basale dei capillari glomerulari.

Le forze che guidano la filtrazione sono le pressioni idrostatiche e osmotiche del capillare glomerulare e della capsula di Bowman, la cui risultante nel verso favorente la filtrazione è una pressione netta di 10 mmHg. Il volume di liquido che filtra nell'unità di tempo è detta velocità di filtrazione glomerulare ed ha un valore medio di 125 ml/min.

Il **riassorbimento** è il processo di trasporto di sostanze presenti nel filtrato glomerulare dal lume del tubulo al sangue che scorre nei capillari che lo circondano, i capillari peritubulari. Esso permette ai reni di riportare selettivamente al plasma ioni, soluti (glucosio, aminoacidi, vitamine) e acqua per poter mantenere l'omeostasi corporea. Il processo del riassorbimento si può avere fino al dotto collettore, ma la maggior parte di questo avviene nel primo tratto del tubulo, attraverso meccanismi di trasporto attivo, che richiedono energia, e passivo, ossia favorito da gradienti di

potenziale. In questo processo circa il 99% del filtrato glomerulare viene riassorbito. La **secrezione**, infine, è il trasferimento di molecole dal liquido extracellulare all'interno del lume del nefrone e dipende principalmente dai sistemi di trasporto della membrana. La secrezione è un processo attivo poiché richiede il movimento delle sostanze contro gradiente di concentrazione e consiste nella secrezione del rene di composti organici, come i metaboliti prodotti dall'organismo, e sostanze introdotte dall'esterno, oltre a potassio e idrogenioni per garantire la regolazione omeostatica. La formazione dell'urina è il risultato di tutti i processi che avvengono a livello renale. Il liquido che raggiunge la parte terminale del nefrone è completamente diverso da quello filtrato nella capsula di Bowman: il glucosio, gli aminoacidi e i metaboliti utili sono riassorbiti nel sangue e i prodotti di scarto diventano più concentrati.

Per valutare la funzione renale, basta una semplice analisi delle urine e del sangue grazie al concetto di clearance. La clearance di un soluto è la velocità a cui tale soluto scompare dal corpo tramite processi di escrezione o metabolismo. Considerando un soluto che è eliminato solo tramite escrezione renale, la clearance è espressa come il volume di plasma, fluito attraverso i reni, che è stato completamente depurato da quel soluto nell'unità di tempo, cioè:

$$\text{clearance di } X = \frac{\text{velocità di escrezione di } X \left(\frac{mg}{min}\right)}{[X] \text{ nel plasma } \left(\frac{mg}{mL \text{ di plasma}}\right)}$$

dove X rappresenta la sostanza di cui si vuole conoscere la clearance e [X] la concentrazione di X.

La clearance è utile nei casi di sostanze che filtrano liberamente ma non vengono né riassorbite né secrete. In questi casi la clearance è uguale alla velocità di filtrazione glomerulare. Nella pratica clinica viene raccolta l'urina prodotta in un periodo di 24 ore e si misurano il volume totale e la concentrazione di creatinina, un prodotto di rifiuto del metabolismo muscolare che viene rimossa dal sangue principalmente

attraverso la filtrazione nei glomeruli. Durante il periodo di raccolta viene prelevato un campione di sangue per poter analizzare la concentrazione di creatinina nel plasma, potendo così ricavare la clearance, che in reni sani è di circa 120 ml/min. Con l'avanzare dell'età la clearance della creatinina diminuisce e, attorno ai 70 anni, si riduce del 50%.

Insufficienza renale

Per insufficienza renale s'intende un quadro clinico che ha come causa principale la perdita parziale o totale della funzione renale. Il rene ha due funzioni principali:

- Funzioni esocrine:
 - Mantenimento idrico;
 - Mantenimento elettrolitico;
 - Mantenimento dell'equilibrio acido-base;
 - Rimozione delle tossine uremiche.

- Funzioni endocrine:
 - Produzione di eritropoietina;
 - Produzione di renina;
 - Attivazione della vitamina D;
 - Partecipazione ai metabolismi del glucosio.

Possiamo distinguere due forme d'insufficienza renale:

1. IRA
2. IRC

La prima, l'IRA, indica un'Insufficienza Renale Acuta caratterizzata da un'improvvisa e inaspettata riduzione delle funzionalità renali.

In questa patologia il trattamento dialitico è specifico e temporaneo, entro 15-20 giorni abbiamo la ripresa fisiologica del rene e delle sue funzioni.

Nella pratica clinica l'IRA è suddivisa a sua volta in tre forme:

- Pre-renale,
- Renale;
- Post-renale.

Il primo caso, **pre-renale** o funzionale, è determinato da un'improvvisa riduzione dell'irrorazione ematica renale. Le cause più frequenti sono attribuite a:

1. Gravi perdite idrico-elettrolitiche con marcata disidratazione;
2. Emorragia massiva (causata per esempio da un trauma);
3. Elevata ipotensione arteriosa o riduzione delle resistenze periferiche.

Il secondo caso, **renale**, è caratterizzato da gravi lesioni del tessuto renale. Questa patologia può insorgere per cause infettive, tossiche, ostetriche e in seguito a traumi o a interventi chirurgici. Un Esempio può essere il rigetto da trapianto renale.

L'ultima patologia, l'IRA **post-renale** o ostruttiva, si verifica maggiormente con ostruzioni delle vie esocrine urinarie, che sono principalmente causate da calcoli o da neuroplasie. In tutti questi casi non abbiamo lesioni irreversibili e quindi dopo poche sedute dialitiche può avvenire il recupero totale della funzionalità renale.

La seconda tipologia di insufficienza renale, l'IRC (insufficienza renale cronica), è caratterizzata da una completa ed irreversibile perdita della funzionalità renale tale da provocare alterazioni nella composizione dei liquidi dell'organismo. Il degrado del rene è graduale quindi nella prima fase avremo una compensazione. Man mano che la malattia procede diminuirà la quantità di filtrato glomerulare con una caduta della clearance della creatinina sotto i 40ml/min. Il decorso della patologia è lento, può

impiegare mesi o addirittura anni per il completo esaurimento funzionale dell'organo. Le malattie che portano all'IRC colpiscono sempre entrambi i reni, una causa di questa insufficienza renale cronica è la glomerulonefrite. Nello specifico si ha un'inflammazione che colpisce prima i glomeruli e in un secondo tempo gli altri costituenti renali.

Terapie dialitiche

Per dialisi s'intende un trattamento atto a sopperire alle ridotte o assenti funzionalità renali, che ha come scopo principale quello di eliminare sostanze tossiche mantenendo quelle utili. Il filtro è la parte in cui avvengono tutti gli scambi, qui il sangue del paziente viene messo a contatto con un'altra soluzione a composizione nota (bagno di dialisi o dialisato), non in maniera diretta ma attraverso una membrana semipermeabile, che lascia passare acqua e piccole particelle presenti nel sangue, ma non i globuli rossi.

I principi fisici per mezzo dei quali avvengono gli scambi sono sostanzialmente due:

- Diffusione: processo che permette il passaggio di sostanze a basso peso molecolare;

La legge che governa la diffusione è la seguente (Legge di Fick):

$$J_f = D \cdot T \cdot A \cdot \frac{dC}{dx}$$

- J_f = Flusso di soluto (mg/min);
- D = Coefficiente di diffusione (ml/(min/cm²/C°));
- T = Temperatura della soluzione (C°);
- A = Superficie del fronte di diffusione (cm²);
- $\frac{dC}{dx}$ = Gradiente di concentrazione (mg/ml/cm);

In sostanza descrive la tendenza del soluto a muoversi dalla soluzione a concentrazione maggiore a quella a concentrazione minore fino ad ottenere l'equilibrio.

- Convezione: processo che permette lo scambio di sostanze ad alto peso molecolare.

$$Q_{uf} = K \cdot S \cdot P_{tm}$$

- Q_{uf} = Quantità di soluto trasferito
- K = Coefficiente di permeabilità della membrana
- S = Superficie della membrana
- P_{tm} = Pressione di trans-membrana

Questo fenomeno è regolato dalla differenza di pressione tra i due lati della membrana, che permette il passaggio di molecole d'acqua le quali trascinano con sé i soluti nella loro concentrazione originale.

Il sangue del paziente passa prima attraverso la linea sangue arteriosa, poi nel dializzatore e infine ritorna al paziente tramite la linea sangue venosa. Valori normali di flusso durante il trattamento sono dell'ordine di 250-350 ml/min. Una pompa peristaltica è posizionata prima del dializzatore per spingervi il sangue all'interno. Un'altra pompa presente è quella dell'eparina, che si trova successivamente a quella peristaltica, il suo scopo è quello di evitare la formazione di coaguli di sangue, tramite un'infusione continua.

Uno schema che rappresenta il circuito extracorporeo è il seguente:

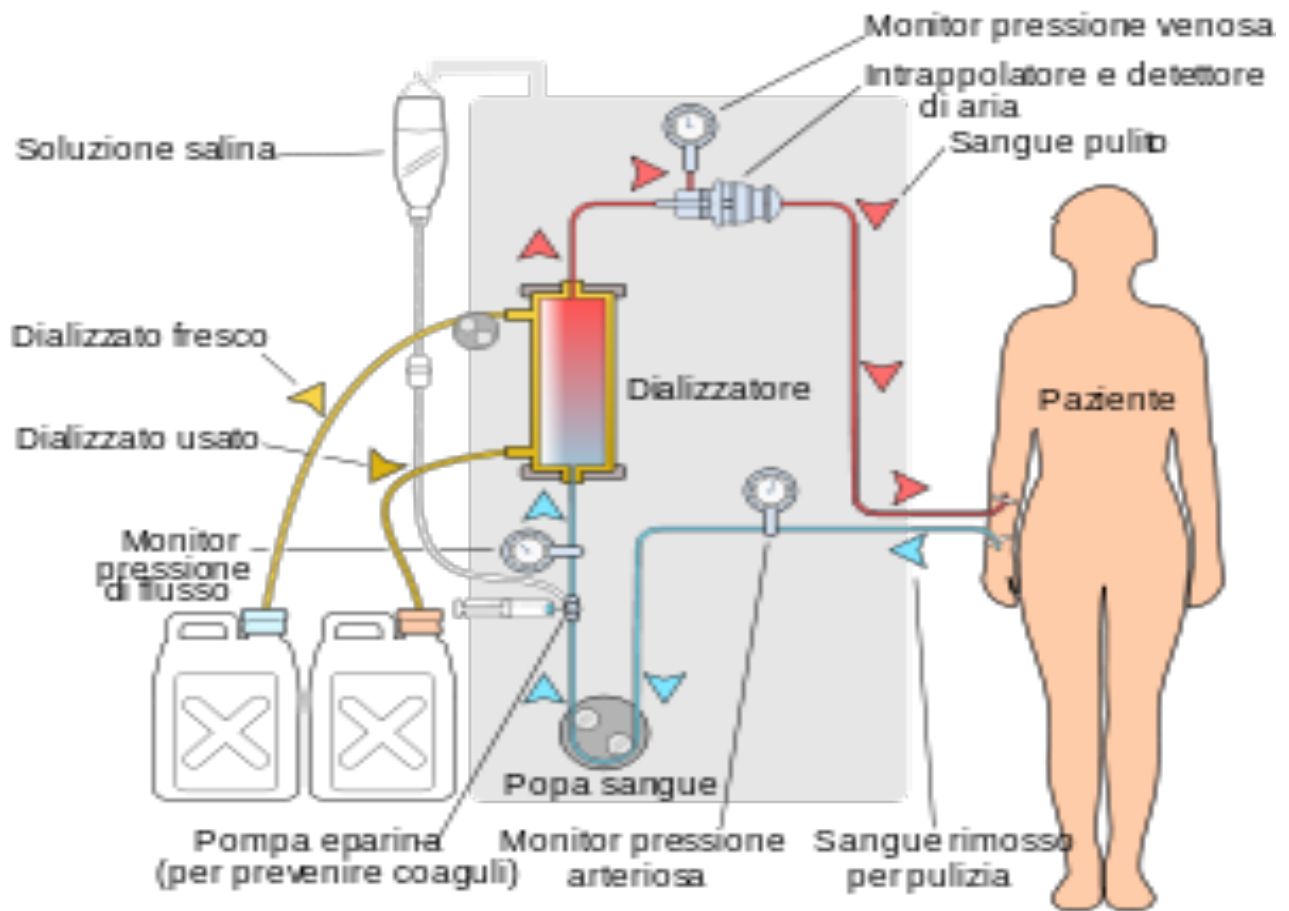


Figura 3: Schema del circuito dialitico standard.

La macchina di dialisi provvede anche a funzioni di sicurezza per rendere più sicuro il trattamento:

- Controllo sull'afflusso della linea arteriosa, che blocca la pompa se il flusso non è adeguato;
- Controllo sulla temperatura del dialisato;
- Sensori di rilevamento di aria nelle linee;
- Sensori di controllo del volume ematico
- Sensori di pressione delle linee arteriose e venose;
- Sensori per il controllo della pressione di trans-membrana.

La combinazione di diffusione e convezione può dare vita a diverse terapie:

- Emodialisi (HD): questo trattamento utilizza esclusivamente la diffusione, è utilizzato principalmente per rimuovere molecole con basso peso molecolare, le quali diffondono per gradiente di concentrazione.
- Emofiltrazione (HF): tecnica dialitica esclusivamente convettiva, oramai raramente utilizzata grazie all'introduzione delle tecniche miste. La metodica prevede l'utilizzo di filtri ad alta permeabilità e la reinfusione al paziente di grandi quantità di liquidi, anche 40 litri. E' indicata in pazienti instabili emodinamicamente e che necessitano di un'alta depurazione.
- Emodiafiltrazione (HDF): Metodica dialitica convettiva-diffusiva, che permette contemporaneamente la depurazione dalle sostanze a basso e a medio peso molecolare. La reinfusione può essere eseguita sia pre-filtro che post-filtro; la reinfusione pre-filtro permette di restituire una maggiore quantità di liquidi e nel rapporto convezione-diffusione si privilegia la prima eliminando le macromolecole, ma facendo arrivare al filtro sangue diluito. Nella reinfusione post-filtro si privilegia la convezione in quanto il sangue arriva al filtro non diluito, per questo sono necessari filtri ad alta permeabilità. E' utilizzata in pazienti che necessitano di un'alta depurazione.
- Emodiafiltrazione On-Line (HDF On-Line): Rispetto alla precedente la reinfusione avviene non attraverso sacche, ma direttamente dall'impianto idrico del centro dialisi. L'acqua dopo essere stata deionizzata, è resa sterile per mezzo di ultrafiltri integrati nella macchina. Permette flussi di reinfusione maggiori rispetto all'HDF. La reinfusione può avvenire pre o post-filtro, in base alle specifiche caratteristiche dell'apparecchio di dialisi e alla prescrizione medica.

- Acetate free biofiltration (AFB): è una tecnica dialitica che permette una dialisi con un bagno completamente privo di tamponi (né acetato né bicarbonato), l'infusione di una soluzione di bicarbonato di sodio e la membrana più biocompatibile sul mercato. Tale metodica di trattamento consente una gestione personalizzata dell'equilibrio acido-base, del controllo idro-elettrolitico e una altissima stabilità cardiovascolare durante il trattamento. E' la terapia più idonea per i pazienti con gravi complicanze cardiovascolari (anziani, diabetici e pazienti con malattie cardiache) o con squilibrio acido-base derivante da disturbi metabolici.
- Acetate free biofiltration con profilo di potassio (AFB-K): trattamento che combina i benefici noti della terapia AFB con la creazione di un profilo di concentrazione di potassio nel bagno dialisi. AFB-K permette di definire il livello di potassio nel bagno dialisi da un valore alto all'inizio del trattamento, per evitare il disequilibrio elettrolitico, ad un valore più basso durante il trattamento, per realizzare l'eliminazione del potassio in eccesso dal corpo del paziente. E' adatta a pazienti che, durante il trattamento, soffrono di aritmia cardiaca e iperkaliemia.

Bagno di dialisi

Il bagno di dialisi è una soluzione di elettroliti avente composizione simile a quella dell'acqua plasmatica e viene definito liquido di dialisi o semplicemente dialisato. Questa soluzione contiene anche una sostanza detta tampone: l'acetato o il bicarbonato. Scopo fondamentale della dialisi è infatti quello di eliminare i tossici uremici, i liquidi in eccesso ma anche quello di equilibrare, attraverso la eliminazione degli ioni idrogeno, l'acidosi metabolica che insorge durante il periodo interdialitico. Le soluzioni che contengono come tampone l'acetato oggi sono sempre meno utilizzate dato che un eccessivo accumulo di acetati durante la dialisi provoca malesseri e danni cardiocircolatori al paziente. Il bicarbonato è invece da considerarsi un tampone fisiologico infatti durante il trattamento si ha un passaggio di bicarbonato dal liquido di dialisi al sangue e di conseguenza si ha l'innalzamento del valore di Ph plasmatici. L'utilizzazione del bicarbonato comporta difficoltà tecniche legate al fatto che lo ione bicarbonato è instabile e tende a dissociarsi in anione carbonato, inoltre il calcio e il magnesio possono interagire con il bicarbonato dando luogo alla formazione di complessi insolubili che sono la principale causa delle incrostazioni all'interno del circuito idraulico dell'apparecchiatura.

Per risolvere il problema della stabilità del bagno di dialisi bicarbonato vengono usati due contenitori:

- contenitore soluzione acida;
- contenitore della soluzione di bicarbonato.

Scartando infatti l'ipotesi di fabbricare sali in polvere, la metodica più praticabile appare quella di partire da una soluzione concentrata da diluire poi con un sistema volumetrico o a controllo conducimetrico.

Il dializzatore

La parte fondamentale del processo dialitico è il filtro per dialisi. Questo componente è composto da un fascio di fibre cave (10000-15000) con un diametro interno di 200 micrometri, all'interno delle quali scorre il sangue, mentre all'esterno scorre il dialisato.

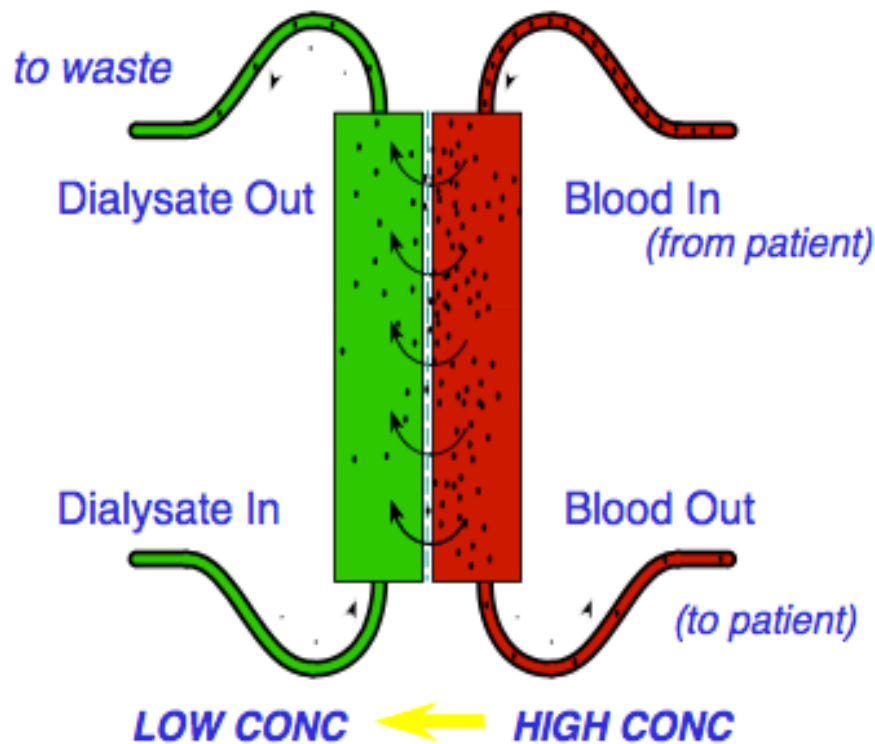


Figura 4: Rappresentazione dello scambio sangue-dialisato.

Il dializzatore è realizzato in modo da offrire una vasta superficie di contatto tra sangue e dialisato (fino a 2 m^2) in modo da favorire lo scambio. Il bagno di dialisi, scorre controcorrente rispetto al sangue, in questo modo la differenza di concentrazione è alta per tutta la lunghezza delle fibre e ciò contribuisce ad una quantità maggiore di soluto scambiato. I filtri differiscono tra loro per superficie di scambio, per tipo di membrana e per clearance. Dimensionando opportunamente questi parametri possiamo ottenere filtri con diverse caratteristiche, in modo da poter adattare il filtro alle esigenze del paziente e alle diverse terapie.

Accesso vascolare

L'accesso vascolare rappresenta un aspetto piuttosto critico, in quanto è necessario un collegamento paziente-circuito extracorporeo che garantisca un buon flusso ematico, che sia stabile per ripetute sedute dialitiche e che non sia troppo disagiata per il paziente.

Per ovviare a queste problematiche si è creato un accesso chirurgico chiamato fistola artero-venosa sottocutanea (FAV) costituita da un'anastomosi tra vena e arteria.



Figura 5: fistola artero-venosa.

In questo tipo di accesso è importante posizionare bene gli aghi, in modo da evitare il ricircolo del sangue. Con ricircolo s'intende infatti l'aspirazione da parte dell'ago arterioso di una quantità di sangue venoso rientrato nei vasi sanguigni dal circuito extracorporeo, in questo modo viene prelevata una quantità di sangue che è già stata filtrata e depurata dalla macchina di dialisi, con la conseguente diminuzione dell'efficacia del trattamento.

Un altro tipo di accesso vascolare è il catetere venoso centrale (CVC), utilizzato in casi d'urgenza e più critici o in attesa di maturazione della FAV. Esso è facilmente posizionabile e permette una maggior velocità di trattamento, tuttavia presenta diverse problematiche come la difficoltà nella manutenzione (pulizia da coaguli).

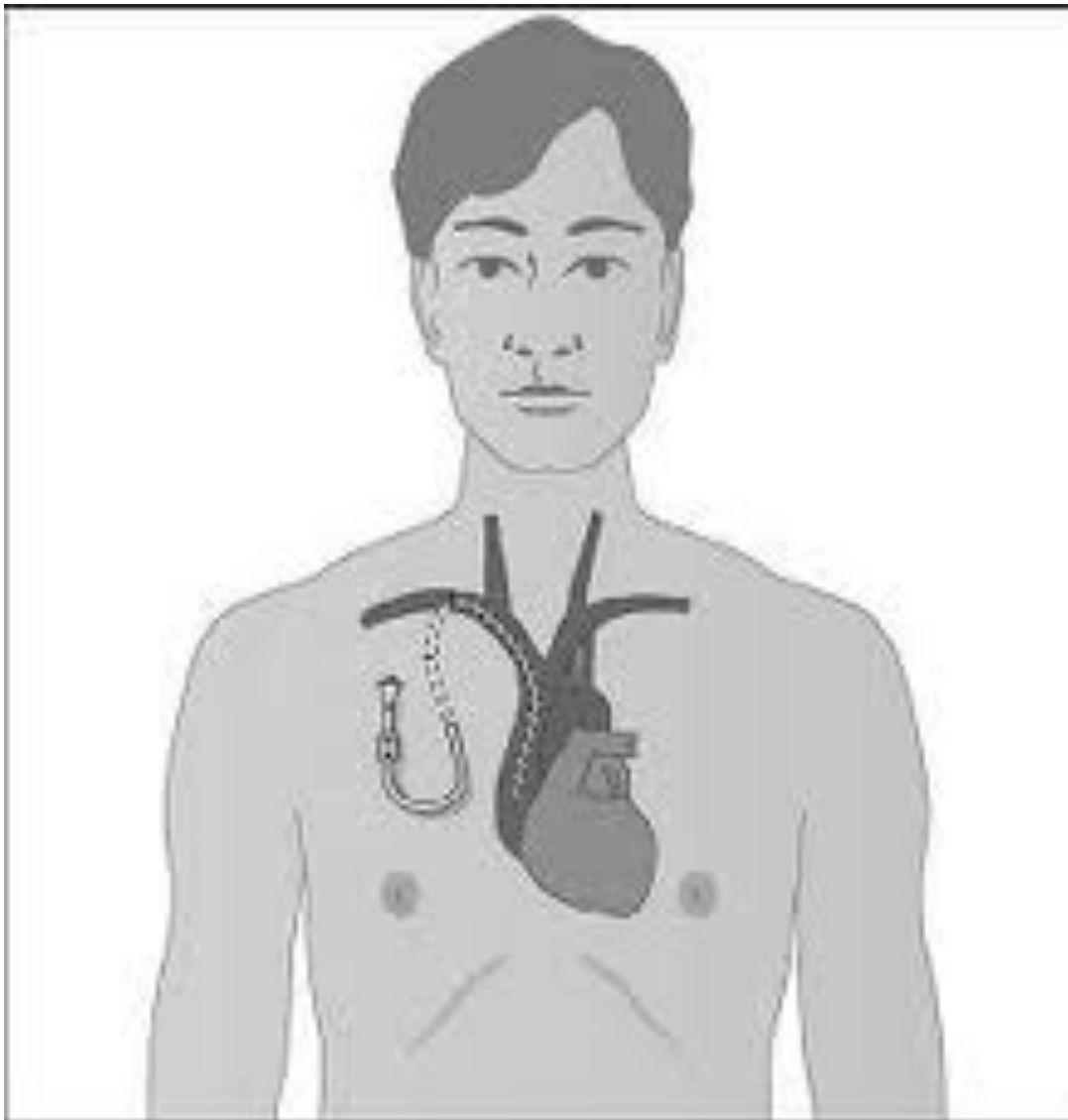


Figura 6: catetere venoso centrale.

Problematiche durante il trattamento dialitico

Una delle complicazioni più frequenti legate al trattamento dialitico è l'ipotensione intradialitica (IDH), ovvero un significativo e pericoloso calo della pressione arteriosa. Si presenta come una delle complicanze più frequenti, avvenendo all'incirca nel 20% di tutte le sedute. I sintomi, generalmente transitori, sono vari e tra i principali si ha affaticamento, sbadigli, crampi, nausea e vomito, fino all'angina pectoris o alla perdita di coscienza. Tuttavia, l'ipotensione dialitica può anche provocare danni permanenti, come infarti del miocardio, problemi cerebrovascolari, infezioni intestinali o occlusioni dello shunt arterovenoso. L'ipotensione intradialitica determina inoltre altre conseguenze negative, come il raggiungimento di uno stato di iperidratazione cronica del sistema cardiovascolare dovuto all'incapacità di raggiungere il peso secco. Le cause attribuibili a questo fenomeno sono diverse, ma l'ipovolemia è probabilmente quella fondamentale. L'ipovolemia, ovvero l'eccessivo calo del volume ematico, è dovuta a uno squilibrio tra liquidi rimossi e refilling, ciò avviene quando il tasso di ultrafiltrazione (UF) è maggiore del tasso di refilling plasmatico (cioè la velocità con cui i liquidi si spostano dai tessuti interstiziali verso il compartimento plasmatico).

Fattori che possono influenzare il refilling sono:

- pressione osmotica sanguigna
- grado di idratazione del paziente

Maggiore è il grado di idratazione del paziente e maggiore sarà la quantità di liquido nel tessuto interstiziale e maggiore sarà il tasso di refilling.

Al contrario più il peso del paziente si avvicina al suo peso secco e minore sarà la quantità di liquido nel tessuto interstiziale e minore sarà il tasso di refilling.

In sostanza l'ipovolemia è strettamente legata all'ipotensione, per questo motivo risulta importante durante l'emodialisi l'osservazione del volume ematico relativo.

Il segnale variazione percentuale di volume ematico RBV

Il principio dell'emodialisi è quindi quello di sostituire la funzione renale interagendo con il sangue circolante. La quantità totale di sangue circolante nell'uomo prende il nome di volume ematico ed è composta da globuli rossi e plasma. Il volume dei globuli rossi rimane invariato durante l'emodialisi, dunque ciò che varia è solamente il volume plasmatico. Durante la seduta di dialisi il volume ematico è soggetto a variazioni dovute alla rimozione dei fluidi in eccesso, anche se originariamente la maggior parte di essi si sono accumulati nel tessuto interstiziale e, in proporzione più ridotta, nel sistema circolatorio. Le variazioni di volume ematico però influenzano la pressione arteriosa, che dovrà essere mantenuta costante durante la seduta dialitica, evitando riduzioni critiche del volume ematico e/o aumentando l'efficacia dei meccanismi compensatori cardiovascolari.

Durante l'emodialisi i fluidi vengono sottratti dal sistema circolatorio per mezzo del rene artificiale, mentre i liquidi residui in eccesso presenti nell'organismo si spostano dal tessuto interstiziale verso la circolazione, secondo la teoria generale dello scambio di liquidi attorno ai capillari (principio di Starling-Landis):

$$Qf = K \cdot [(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)]$$

dove Qf è il movimento di fluido nell'unità di tempo, K è la costante di filtrazione del capillare, P_c la pressione idrostatica del capillare, P_i la pressione idrostatica del liquido interstiziale, π_c la pressione osmotica del capillare e π_i la pressione osmotica del liquido interstiziale.

Il tasso con cui il liquido viene sottratto dal sistema circolatorio, denominato tasso di ultrafiltrazione (UF), è quasi sempre maggiore del tasso di refilling plasmatico, ossia la velocità a cui il liquido si sposta dal tessuto interstiziale al sistema circolatorio. La differenza tra le due velocità spiega il motivo per cui in ogni seduta di dialisi si ha la riduzione del volume ematico.

Il segnale “Volume ematico relativo” (Relative blood volume o RBV) è dunque un importante indice dello stato del paziente. Questo segnale è calcolato con una tecnica non-invasiva, basata sul principio della conservazione della massa: la concentrazione delle particelle costituenti del sangue, confinate nelle zone vascolari, cambia proporzionalmente al cambiamento del volume di plasma. La misurazione viene fatta grazie a un sensore integrato direttamente nella macchina per dialisi, che permette di effettuare misure frequenti e real time (una al minuto). Noto il valore delle concentrazioni è possibile calcolare la variazione del volume ematico in questo modo:

$$\Delta RBV \text{ (in \%)} = \left(\frac{C_{iniziale}}{C_{durante la dialisi}} - 1 \right) \cdot 100$$

Dove $C_{iniziale}$ è la concentrazione dei costituenti del sangue all’inizio della seduta e $C_{durante la dialisi}$ la concentrazione negli istanti successivi del trattamento. Il segnale in sostanza indica di quanto è diminuito il volume del sangue (in percentuale) dall’inizio della seduta. I sensori utilizzati possono misurare diversi costituenti del sangue, ad esempio molti dispositivi misurano l’emoglobina oppure l’ematocrito, basandosi sull’assorbanza ottica di una luce monocromatica. Altri sensori invece misurano la concentrazione delle proteine plasmatiche sfruttando la dipendenza della velocità degli ultrasuoni dalla concentrazione delle proteine nel sangue. Entrambi i metodi comunque sembrano essere accurati e riportano risultati coerenti tra loro.

Si può osservare che il segnale RBV è “relativo” e non “assoluto”, vale a dire che non dà informazioni sull’effettiva quantità di volume ematico ma soltanto sulla variazione subita dall’inizio della seduta. Calcolare il volume ematico totale richiede una procedura molto più elaborata e complicata; infatti è necessario ricorrere alla tecnica della diluizione usando marcatori specifici per i componenti del sangue e ciò risulta sicuramente poco realizzabile nella pratica clinica¹. Al contrario il calcolo del segnale

¹ Dasselaar, F. van der Sande, C. Franssen: Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. Blood Purif 2012; 33:177-182

calo volume ematico relativo è più semplice, assolutamente non invasivo, e fornisce dati real-time, da qui l'importanza di questo segnale.

Il segnale RBV tuttavia non è completamente attendibile a causa di fattori che ne compromettono la solidità: il grado di idratazione del paziente influisce marcatamente sul calcolo del volume ematico assoluto all'inizio della seduta; in sostanza più è alto il grado di idratazione del paziente, più sarà elevato il volume ematico assoluto iniziale e maggiormente RBV può calare per raggiungere uno stesso livello di volume ematico assoluto.

Allo stesso tempo, se il grado di idratazione del paziente è basso, si avrà una marcata riduzione di RBV dovuta ad un basso refilling quando il paziente è prossimo a raggiungere il peso secco².

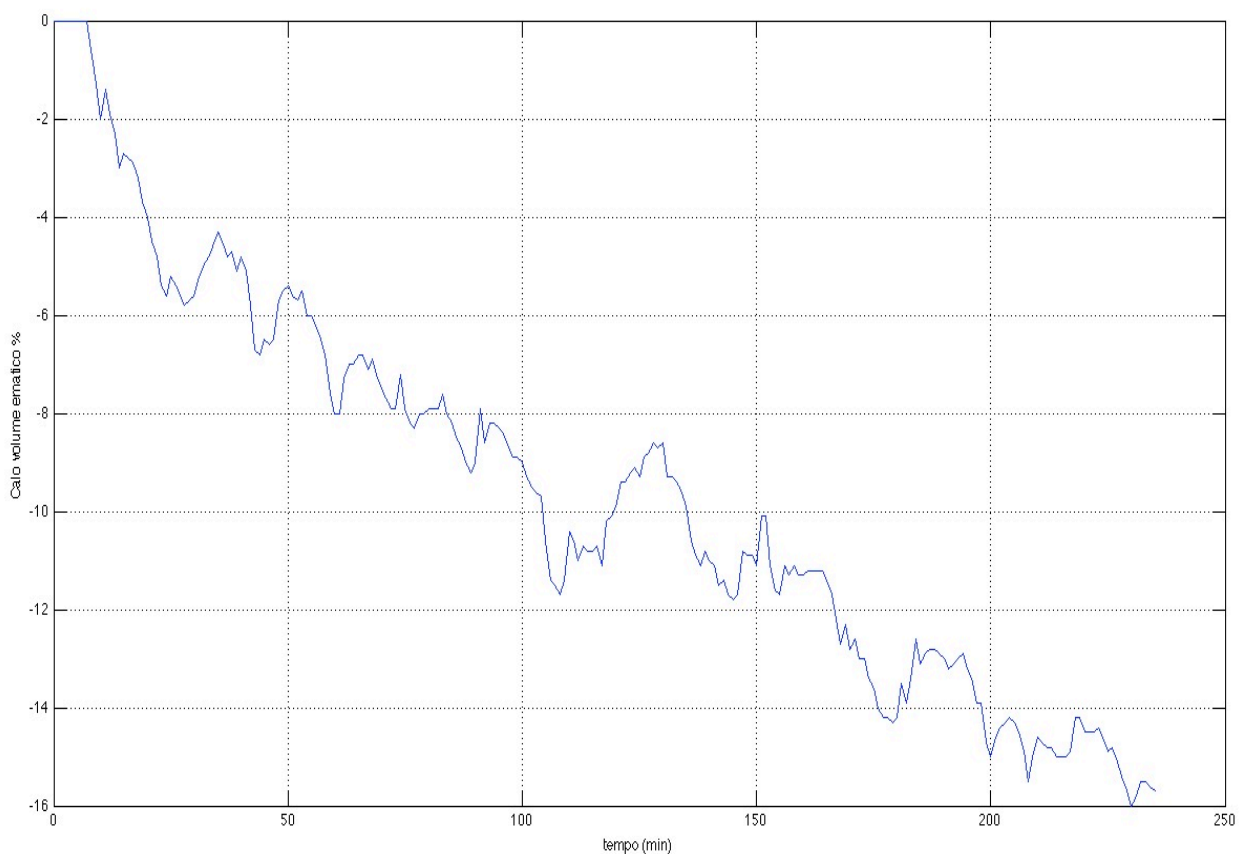


Figura 7: Esempio di segnale RBV

² J Dasselaar, R Huisman, P de Jong, C Fransen: Measurements of RBV changes during HD: merits and limitations. Nephrol Dial Transplant 2005

Utilizzo del segnale RBV come variabile di controllo per un sistema di biofeedback

Come già descritto in precedenza, l'ipovolemia gioca un ruolo determinante nello sviluppo dell'ipotensione intradialitica, per questo è importante non solo monitorare il segnale, ma anche poter agire su di esso in tempo reale in modo da prevenire l'insorgenza dell'ipotensione. Per questo motivo sono stati sviluppati sistemi di biofeedback con lo scopo di controllare i cambiamenti del volume ematico durante la dialisi.

Il sistema Hemocontrol (Gambro) è basato sul concetto di “blood volume tracking” (BVT); fissati i valori di calo peso e durata del trattamento, il sistema BVT guida il segnale volume ematico relativo lungo una predefinita traiettoria individuale (ideal RBV trajectory), continuamente aggiustando il tasso di ultrafiltrazione e la conducibilità del dialisato, con lo scopo di raggiungere il corretto peso ed evitare un accumulo di sodio.

La grande variabilità tra i pazienti e tra i trattamenti, rende praticamente impossibile la standardizzazione del procedimento, è quindi necessario adattare la curva guida al paziente in base alle sue caratteristiche (peso, tipo di terapia, gradi di idratazione, ecc.); la curva guida viene stabilita analizzando almeno 6 sessioni di HD standard, tenendo conto del corso spontaneo del RBV, del volume di ultrafiltrazione cumulativo e del comportamento della pressione sanguigna durante la seduta.

Studi dimostrano che il sistema BVT permette:

- una migliore stabilità emodinamica intra-seduta;
- una più alta pressione sistolica nelle 16 ore successive alla seduta;
- una riduzione degli episodi ipotensivi;

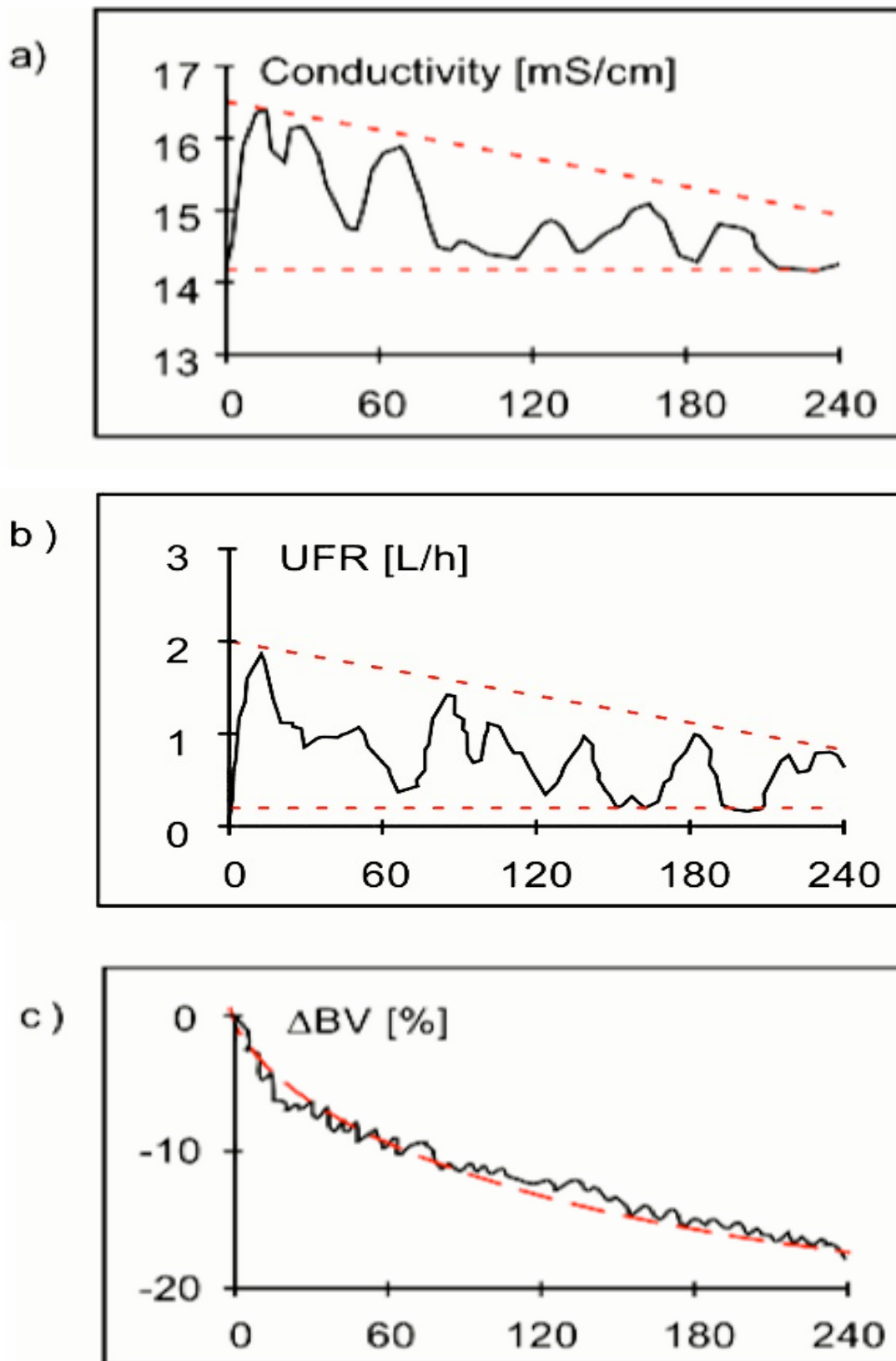


Figura 8: Sistema di biofeedback hemocontrol; in figura a) e b) abbiamo rispettivamente la conducibilità del dialisato e il tasso di ultrafiltrazione, le linee rosse tratteggiate rappresentano i limiti entro cui i valori devono stare per seguire un andamento ottimale; in figura c) è riportato il segnale calo volume ematico relativo, la linea rossa rappresenta l'andamento prefissato da inseguire.

Capitolo 2: Influenza degli eventi intra-seduta sul segnale RBV

Di seguito vengono riportati diversi lavori presenti in letteratura, che prendono in esame l'effetto di eventi intradialitici sul segnale RBV.

Judith J. Dasselaaar et al. [1]: Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations.

Il segnale RBV risulta attendibile se sono vere due assunzioni:

1. La quantità dei costituenti in circolazione deve essere costante;
2. La concentrazione dei costituenti deve essere omogenea in tutto lo spazio vascolare.

Se queste assunzioni sono vere, allora le variazioni di concentrazioni dei costituenti del sangue riflettono effettivamente le variazioni del volume ematico. Purtroppo queste ipotesi non sono del tutto vere in quanto l'ematocrito (Ht) dell'intero corpo è minore dell'ematocrito del sangue arterioso o venoso, questo a causa di un fenomeno chiamato effetto Fahreus, che si verifica nei vasi di piccolo calibro ($< 200\mu m$) dove la quantità di Ht è minore, per una diversa distribuzione degli eritrociti in questi piccoli vasi (a livello delle biforcazioni delle arteriole, solo una minoranza di eritrociti imbocca le diramazioni più piccole determinando così una riduzione di Ht).

La grandezza che è indice della differenza tra Ht arterioso o venoso, e Ht dell'intero corpo è l'*F-cell ratio* definita in questo modo:

$$F - cell\ ratio = \frac{Ht_{whole\ body}}{Ht_{arterial\ or\ venous}}$$

La mancanza di una mescolanza uniforme degli eritrociti in tutta la circolazione non introduce alcun errore nel calcolo dell'RBV fintantoché l'*F-cell ratio* rimane costante. Tuttavia eventi come movimenti o cambi posturali possono indurre una crescita

dell'F-cell ratio, conseguenza di una redistribuzione del sangue dalla microcircolazione alla circolazione centrale. Questo spostamento di sangue si suppone essere un meccanismo compensatorio cardiovascolare per mantenere il volume del sangue centrale, in risposta a una diminuzione del volume di plasma dovuta alla terapia dialitica. Ne consegue che il segnale RBV calcolato (sulla base di campioni di sangue arterioso/venoso), in realtà non riflette perfettamente il calo del volume ematico dell'intero corpo, ma è una sottostima di esso.

I cambiamenti posturali hanno un marcato effetto sul volume plasmatico sia nei soggetti sani che nei pazienti in emodialisi per effetto dello shift di fluidi dal comparto plasmatico a quello interstiziale, come descritto nell'articolo citato, in cui vengono discusse varie tematiche, tra cui la risposta fisiologica alla riduzione indotta del volume ematico, i metodi di misurazione del segnale RBV, la relazione tra cambiamenti di RBV e pressione sanguigna e fattori che influenzano la validità delle misure del segnale RBV.

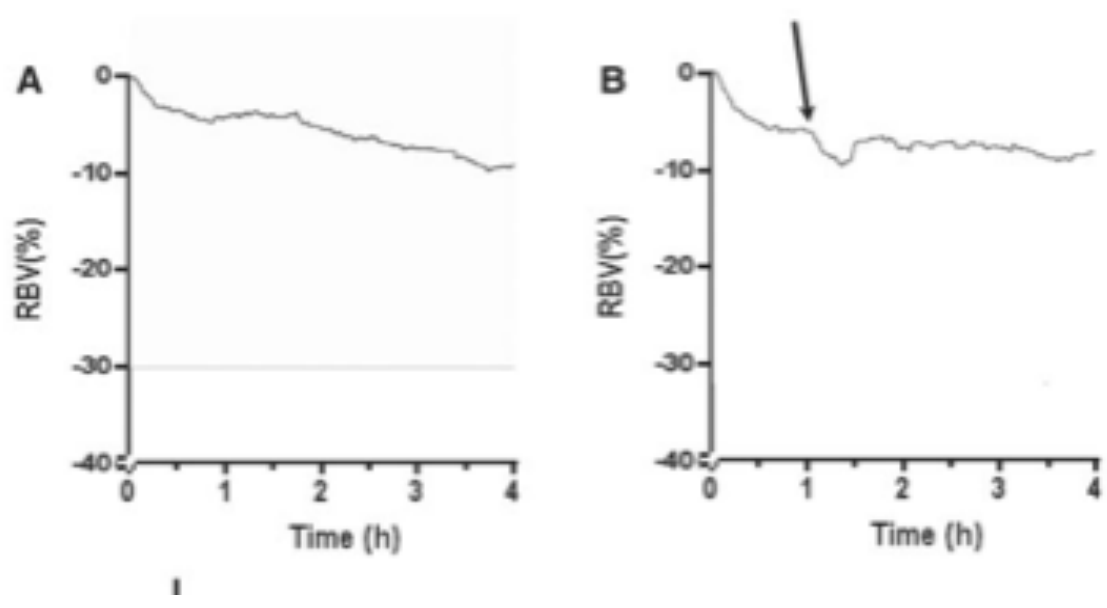


Figura 9: Rappresentazioni grafiche del segnale RBV nel corso di diverse sedute di emodialisi; nell'asse delle x troviamo la durata della seduta, e in asse y la variazione di RBV. In figura a) è rappresentata una sessione di emodialisi standard, mentre nella figura b) è riportata una seduta in cui è avvenuto un cambiamento posturale (da posizione supina a seduta), in corrispondenza della freccia; come è possibile notare, questo evento è associabile a un repentino calo del segnale RBV.

Nello stesso articolo è descritto come, la posizione eretta favorisce uno spostamento di fluidi corporei dalla circolazione alle aree interstiziali delle gambe, inducendo una crescita dell'Hct e provocando un conseguente cambiamento del segnale RBV. Il ritorno a posizione supina facilita il mescolamento del sangue tra i comparti circolatori e porta a una crescita dell'Hct. Successivamente l'Hct diminuirà lentamente a causa del refilling dai tessuti.

Una parte dell'articolo è dedicata alla descrizione di altri fenomeni, oltre ai cambiamenti posturali, che possono influenzare il segnale RBV, in particolare:

1. l'esercizio fisico intradialitico, che determina il passaggio di fluidi dalla microvascolatura all'interstizio, ed è quindi associato a una riduzione dell'RBV; l'esercizio fisico non compromette la stabilità emodinamica, ma al contrario favorisce la contrazione delle aree capacitive della circolazione, e così l'aumento della pressione sanguigna;

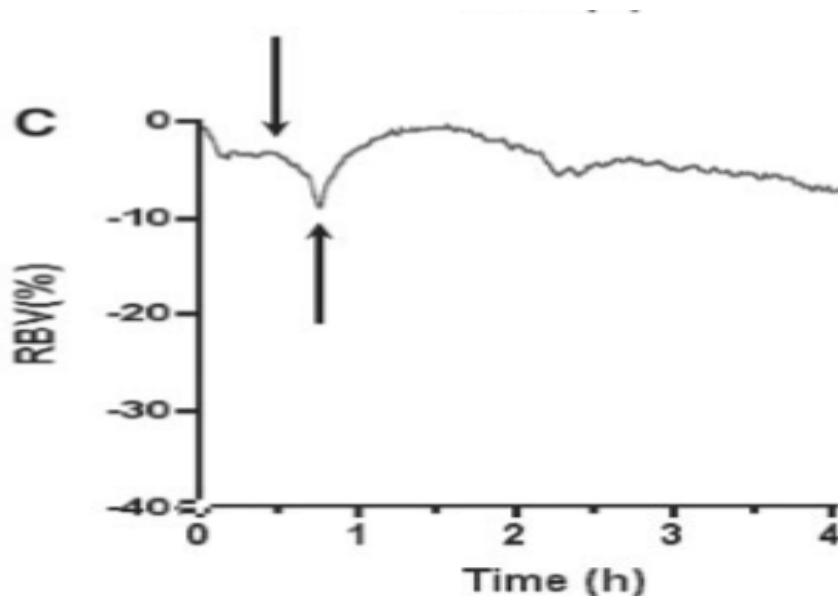


Figura 10: le frecce indicano gli istanti in cui il paziente inizia e termina di praticare esercizio fisico; è possibile notare un marcato decremento del segnale RBV successivo all'attività fisica.

2. l'ingestione di liquidi, che contribuiscono ad aumentare il grado di idratazione del paziente e così il refilling;
3. l'assunzione di alimenti con proprietà di vasocostrizione, con effetti benefici sulla pressione arteriosa, ma che possono creare un aumento dell'ematocrito, come ad esempio il caffè, il cioccolato o la liquirizia. Il meccanismo con cui l'ingestione di alimenti porti a un conseguente aumento dell'ematocrito, non è ancora chiaro, ma si pensa che la costrizione dei vasi splenici possa mettere in circolo sangue ricco di ematocrito nella circolazione centrale, provocando un aumento della parte corpuscolata del sangue.
4. la somministrazione di soluzione fisiologica o altri farmaci, che aumentano anch'essi il grado di idratazione;
5. la somministrazione intravenosa di albumina o soluzioni contenenti proteine, che può essere interpretata come una riduzione del RBV dai sensori che si basano sulla concentrazione totale delle proteine;

Hitoshi Inagaki et al. [2]: Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis

In questo articolo è presentato un altro studio, incentrato sui cambiamenti posturali, condotto da H. Inagaki, in cui vengono paragonati tra loro campioni di sangue prelevati da 10 pazienti dialitici, e da 10 pazienti sani. I primi campioni sono stati prelevati 5 minuti dopo lo spostamento da posizione eretta a posizione supina. Dopo 5 minuti ha inizio la seduta dialitica, e dopo 15 e 30 minuti vengono effettuati i successivi prelievi. Lo stesso procedimento è stato ripetuto sugli stessi pazienti in condizioni normali, ossia al di fuori della seduta dialitica, e su 10 soggetti sani. I risultati mostrano che dopo il cambio di posizione, l'ematocrito cala significativamente, in egual modo nei soggetti sani e nei pazienti HD. La causa del decremento è quindi attribuibile esclusivamente al movimento compiuto, e non alla procedura di dialisi o alla condizione di insufficienza renale. Questo studio suggerisce che passare dalla posizione eretta alla posizione supina durante HD, provoca variazioni nei componenti del sangue che rendono l'interpretazione del segnale più difficoltosa.

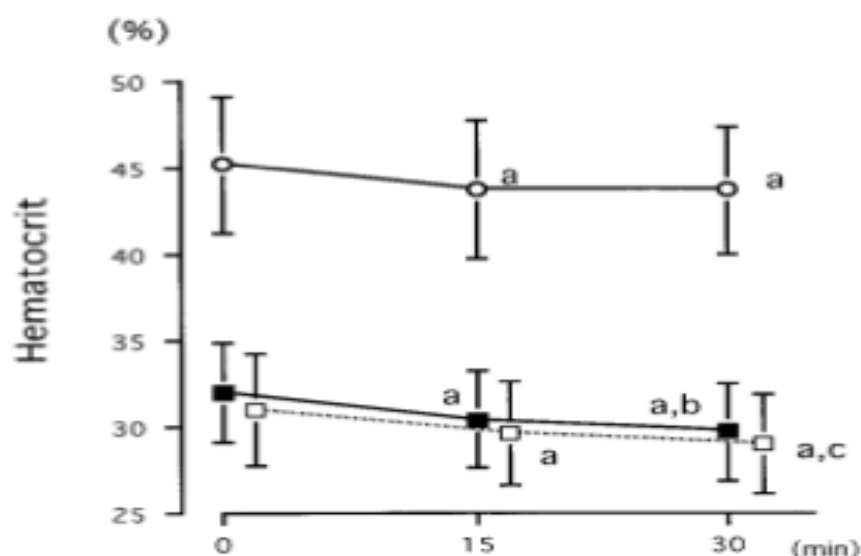


Figura 11: Variazioni dell'ematocrito. I campioni di sangue sono stati prelevati da 10 pazienti dialitici (□), dagli stessi pazienti al di fuori della seduta (■) e da 10 volontari sani (○). I campioni sono stati prelevati 5 minuti prima dell'inizio della seduta (0), 15 e 30 minuti dopo.

Capitolo 3: Analisi del segnale RBV acquisito durante sedute dialitiche presso l'ospedale "Ceccarini" di Riccione

Acquisizione dei dati

L'acquisizione dei dati è stata realizzata per mezzo di un protocollo, realizzato ad hoc in precedenza durante l'attività di tirocinio: “ *Protocollo per lo studio della morfologia del segnale di variazione percentuale di volume ematico in emodialisi* ”.

Il protocollo permette di annotare tutti gli eventi verificatisi dall'inizio della seduta per tutta la sua durata, registrando anche l'orario in cui sono avvenuti (orario solidale con quello della macchina per dialisi utilizzata), in modo da poter in un secondo momento scaricare i dati registrati dalla macchina, ricostruire il segnale RBV e sincronizzare con il suddetto segnale gli eventi verificatisi durante la seduta. Successivamente si potrà analizzare e studiare il segnale per osservare particolari andamenti che possono dipendere dagli eventi intra-seduta.

A questo scopo si è pensato di far eseguire al paziente alcuni semplici movimenti a determinati istanti di tempo, in modo da avere una base di dati su cui lavorare:

- un'ora dopo l'inizio della seduta portarsi da posizione **supina** a posizione **seduta**;
- dopo 15 minuti portarsi da posizione **supina** a **seduta**;
- dopo 15 minuti portarsi da posizione **seduta** a **supina**;
- dopo 15 minuti portarsi da posizione **supina** a **laterale**;
- dopo 15 minuti portarsi da posizione **laterale** a **supina**;
- dopo 15 minuti portarsi da posizione **supina** a **seduta**;
- dopo 15 minuti portarsi da posizione **seduta** a **supina**;
- dopo 15 minuti **alzare le gambe**;
- dopo 15 minuti **abbassare le gambe**.

Il protocollo (riportato in appendice) è strutturato in due parti:

1. La prima in cui vengono descritti l'obiettivo e la modalità di svolgimento dello studio;
2. La seconda in cui sono riportate le schede di registrazione, dove andranno inseriti tutti i dati relativi al paziente (nome, data di nascita, sesso, peso, altezza, ecc..), e al tipo di terapia (tipo di dialisi, filtro, bagno di dialisi, durata seduta, ecc..). Le schede di registrazione comprendono inoltre delle tabelle in cui annotare:
 - la posizione del paziente al momento del collegamento e l'orario di inizio seduta;
 - il valore di pressione e la frequenza cardiaca pre-dialisi;
 - tutti gli eventi, e l'istante temporale in cui si sono verificati durante la seduta. Gli eventi registrati si riferiscono sia al paziente, come ad esempio un cambiamento posturale, che alla macchina per dialisi, ad esempio il presentarsi di uno specifico allarme.

L'acquisizione dei dati è stata effettuata presso il reparto dialisi dell'Ospedale "Ceccarini" di Riccione; in questa struttura, grazie soprattutto alla collaborazione dei pazienti e del personale medico, è stato possibile mettere in pratica il protocollo di studio. Sono state utilizzate macchine per dialisi ARTIS, Gambro Hospal, equipaggiate con il sensore ottico Hemoscan, che consente di monitorare la variazione di RBV rivelando a intervalli regolari (un dato al minuto) la concentrazione di emoglobina del sangue. I pazienti hanno compiuto semplici cambi posturali, con l'ausilio degli infermieri e dello schienale meccanizzato del letto ospedaliero; sono stati annotati il tipo di movimento eseguito e l'orario in cui è stato compiuto, e tutti gli altri eventi non previsti dal protocollo. In un secondo tempo sono stati scaricati i dati dalle apparecchiature, grazie all'intervento dell'ing. Rossella Domini.

Descrizione del set di dati

Durante questo studio sono stati seguiti 11 pazienti, 5 dei quali in 2 sedute distinte, per un totale di 16 sedute dialitiche.

Di seguito sono riportati i principali dati relativi ai pazienti, nella notazione: media dei valori \pm deviazione standard:

- ricircolo medio = 6.83 ± 3.2 %;

Il ricircolo è un indice che descrive la quantità di sangue già depurato e reinfuso nel paziente per mezzo dell'ago venoso, che viene prelevato dall'ago arterioso dalla macchina per dialisi e processato nuovamente, riducendo l'efficacia della terapia.



Figura 12: Fenomeno del ricircolo; si notano gli aghi inseriti nella fistola artero-venosa, quello venoso restituisce il sangue filtrato al paziente e quello arterioso preleva nuovo sangue da depurare.

- altezza media = 171.18 ± 8.6 cm;
- peso secco medio = 75.68 ± 29.12 Kg;

possiamo notare che la deviazione standard è molto elevata, questo rispecchia la grande variabilità del peso secco tra i pazienti (da 50 a 156 Kg).

- età media = 59 ± 13.5 anni;
anch'essa varia significativamente, includendo pazienti più giovani (32 anni) e più anziani (85 anni);
- $BMI = \text{Peso secco}(Kg) / \text{Altezza}^2(m^2) = 25.46 \pm 7.73$;

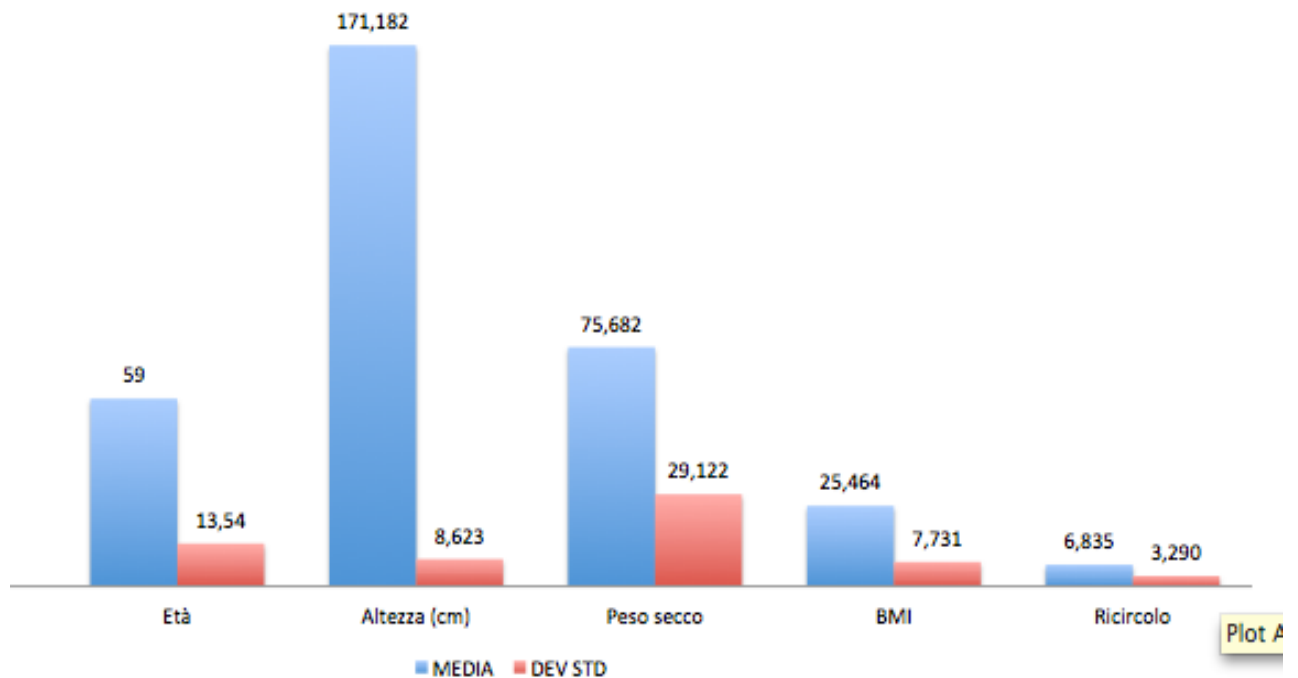


Figura 13: Grafico riassuntivo del set di dati.

Sono riportati inoltre dati sul sesso:

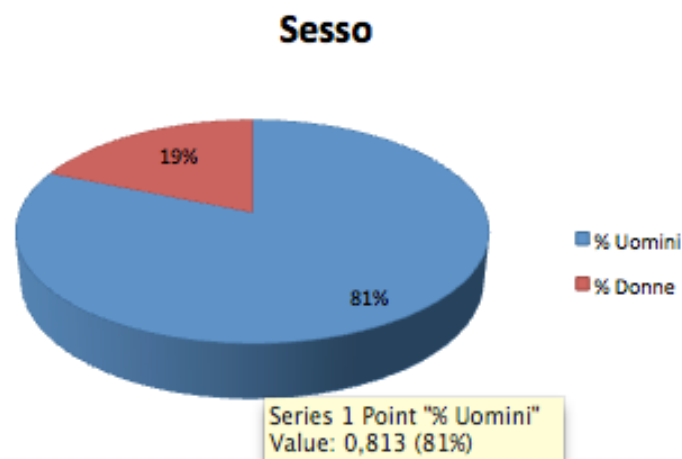


Figura 14: Grafico sulla percentuale di uomini e donne.

Sul tipo di terapia e sul tipo di filtro utilizzato:

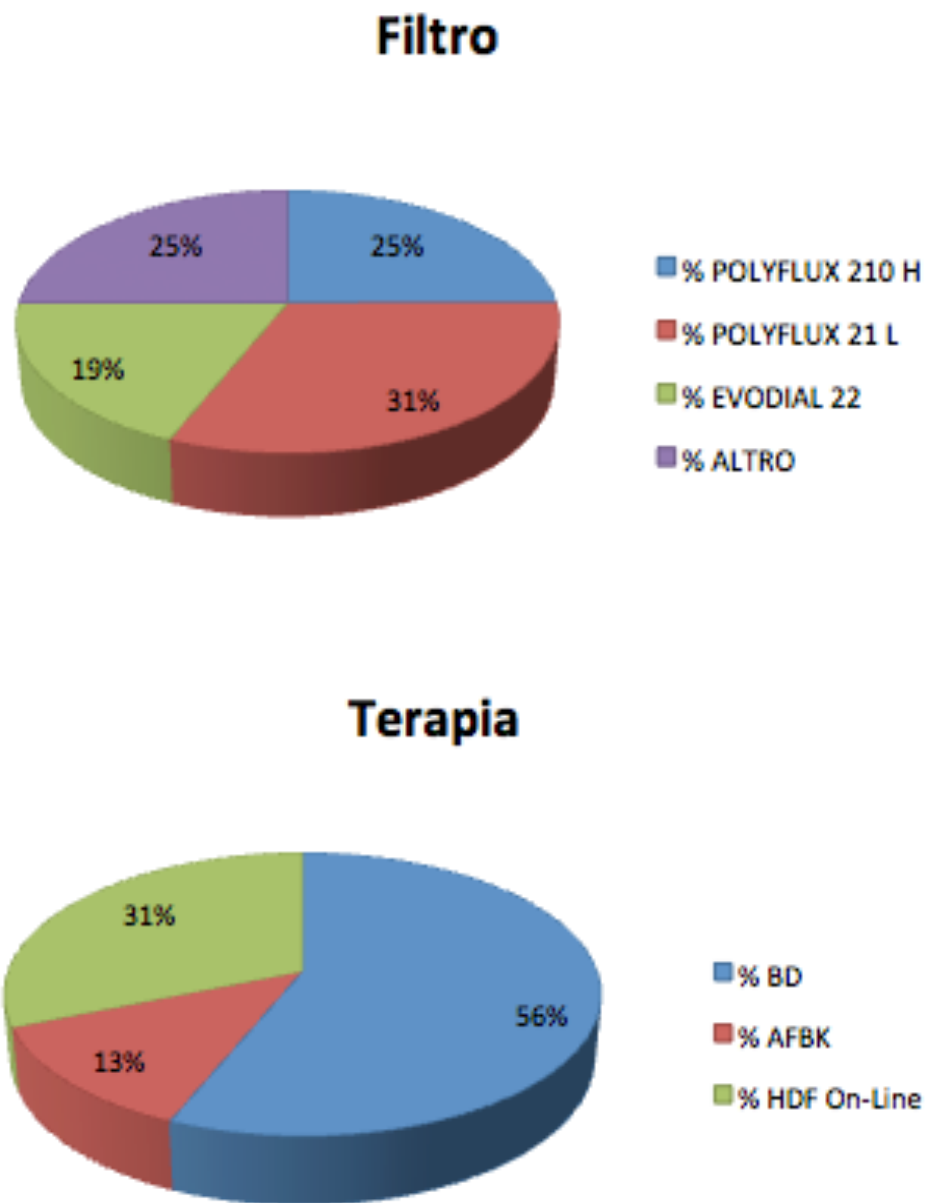


Figura 15: Grafici riassuntivi sul tipo di terapia e tipo di filtro.

Importazione dei dati

In seguito alla raccolta e al download dei dati presso il reparto dialisi dell'ospedale di Riccione, è stato necessario realizzare degli algoritmi ad hoc per l'importazione dei dati nella piattaforma Matlab, in modo da poter eseguire successivamente un'elaborazione.

Gli algoritmi (riportati in appendice) permettono di:

1. Inserire tutti i dati relativi al paziente (nome, cognome, data di nascita, peso, altezza, ecc..), e relativi alla terapia (tipo di terapia, di filtro, di sacca infusione, ecc.);

```
Nome                               Paolo Ferri
Sesso                               M
Data dialisi                        Lunedì 02-07-2012 mattina
Data di nascita                     20-08-1951
Tipo dialisi                         BD
Flusso infusione orario              /
Flusso infusione finale              /
Tipo di sacca di infusione           /
Tipo di filtro                       Polyflux 21L
Altezza paziente                    176
Peso secco                           77.5
Peso inizio seduta                   81.3
Peso fine seduta                     77.5
Calo peso totale;                   4
Calo peso orario                     1
Body Mass Index (BMI)               25.0194
Flusso sangue                        300
Durata dialisi                       240
QD                                   500
Ricircolo                            6% al 11-06-2012
Numero macchina Artis                7
Concentraro                          AX01 K=2.5 Ca=1.5
Na bagno dialisi                     140
HCO3 bagno dialisi                   34
conducibilità bagno dialisi          /
K+ bagno dialisi                     3.0
Terapia                              CARNITENE - FERLIXIT - EPREX 8000
Posizione paziente a inizio seduta    supina
Stato cardiovascolare del paziente:
Vasculite sistemica anca - Cardiopatia ipertensiva con dilatazione aorta ascendente
```

Figura 16: Esempio di scheda riassuntiva con i dati del paziente e del trattamento.

Inserire tutti gli eventi accaduti durante la seduta e l'istante di tempo in cui si sono verificati;

```
EVENTI =  
'1 - PAZIENTE MANGIA FETTE BISCOTTATE'  
'2 - PAZIENTE MANGIA ALIMENTO SALATO'  
'3 - PAZIENTE MANGIA ALIMENTO DOLCE'  
'4 - PAZIENTE MANGIA UNA CARAMELLA'  
'5 - PAZIENTE BEVE ACQUA'  
'6 - PAZIENTE BEVE CAFFE'  
'7 - PAZIENTE BEVE TE'  
'8 - PAZIENTE BEVE SUCCO DI LIMONE'  
'9 - SPOSTAMENTO DA POSIZIONE DA SUPINA A SEDUTA'  
'10 - SPOSTAMENTO DA POSIZIONE SEDUTA A SUPINA'  
'11 - SPOSTAMENTO DA POSIZIONE SUPINA A LATERALE'  
'12 - SPOSTAMENTO DA POSIZIONE LATERALE A SUPINA'  
'13 - SPOSTAMENTO DA POSIZIONE SUPINA A POSIZIONE GAMBE ALZATE'  
'14 - SPOSTAMENTO DA POSIZIONE GAMBE ALZATE A POSIZIONE SUPINA'  
'15 - SPOSTAMENTO DI ALTRO GENERE'  
'16 - PAZIENTE DORME'  
'17 - SOMMINISTRAZIONE LIZAN'  
'18 - SOMMINISTRAZIONE SOLUZIONE FISIOLGICA'  
'19 - MISURAZIONE PRESSIONE'  
'20 - DOLORE DOVUTO A CRAMPI'  
'21 - VISITA DOTTORE'  
'22 - VISITA CAPOSALA'  
'23 - PRELIEVO PER RICIRCOLO E ANNESSO STOP UF'  
'24 - CAMBIO CALO PESO ORARIO'  
'25 - STOP UF'  
'26 - RILASCIO TERAPIA'  
'27 - ALLARME FINE EPARINA'  
'28 - ALLARME ERRORE CONCENTRATO ACIDO SAFE BAG'  
'29 - ALLARME UF ORARIO MAGGIORE DEL PREVISTO'  
'30 - ALLARME LIMITE MASSIMO TMP'  
'31 - ALLARME PRESSIONE VENOSA ELEVATA'  
'32 - ALLARME PRESSIONE VENOSA BASSA'  
'33 - ALLARME ASPIRAZIONE ARTERIA'
```

Figura 17: Elenco eventi intra-seduta.

2. Estrarre da un file csv tutti i dati relativi a:

- tempo (espresso in minuti e secondi),
- segnale RBV;
- ultrafiltrazione;
- volume di infusione;
- tasso di infusione in AFB;
- pressione sistolica e diastolica;
- frequenza cardiaca;
- flusso impostato della pompa del sangue;
- flusso reale della pompa del sangue;
- emoglobina.

4. Convertire tutti i dati relativi al tempo in un'unità di misura unica (minuti);
5. Costruire i vettori calo volume ematico (VE) e ultrafiltrazione misurato e impostato (UF), mantenendo un campionamento di un dato al minuto (i dati di partenza sono ridondanti).

Visualizzazione

Per poter avere un quadro generale degli andamenti del segnale calo volume ematico e degli eventi verificatisi durante le sedute, si è pensato di raggruppare tutti i tracciati relativi ad un determinato evento e rappresentare con una linea verticale l'istante in cui gli eventi si sono verificati. In questo modo è possibile avere una visione generale di tutti gli andamenti ed identificare eventuali dettagli “macroscopici”.

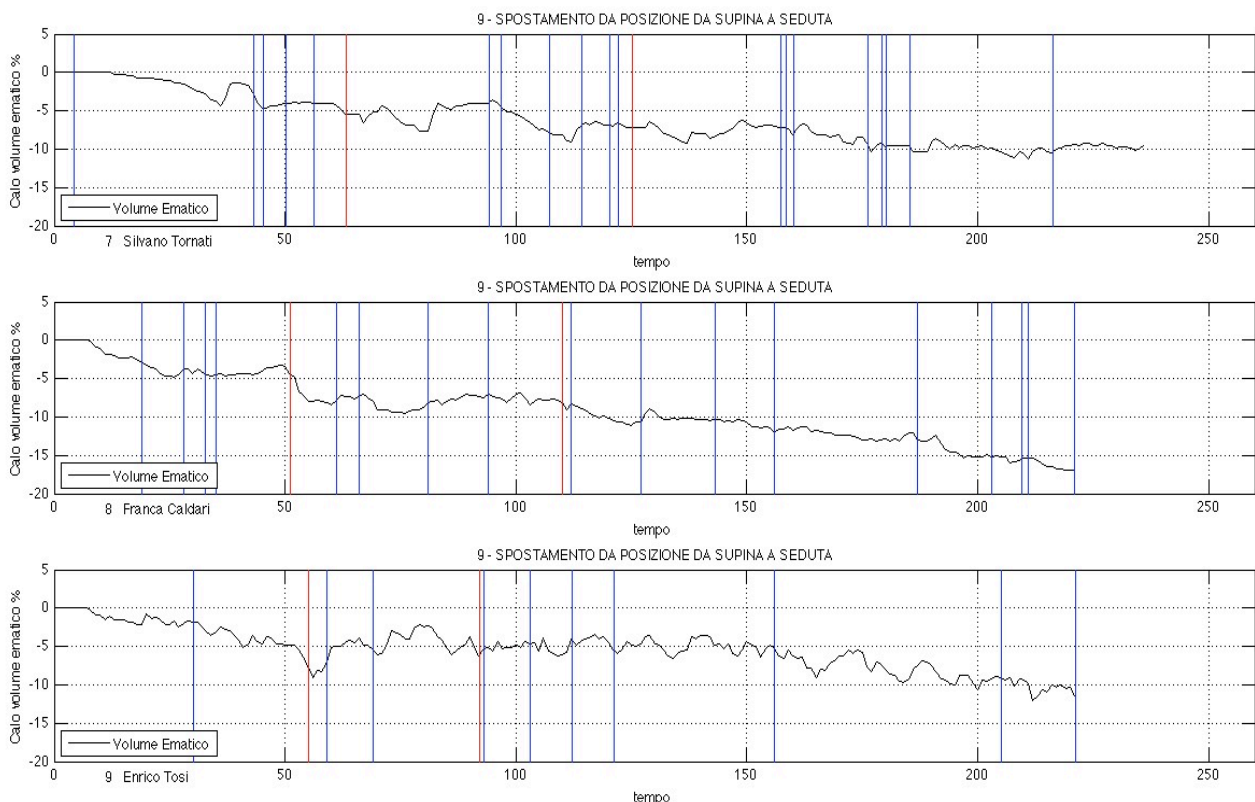


Figura 18: In figura sono riportati alcuni tracciati relativi al segnale calo peso orario; le linee rosse rappresentano l'evento in esame (in questo caso l'evento “Spostamento da posizione supina a posizione seduta”), le linee blu rappresentano gli altri eventi.

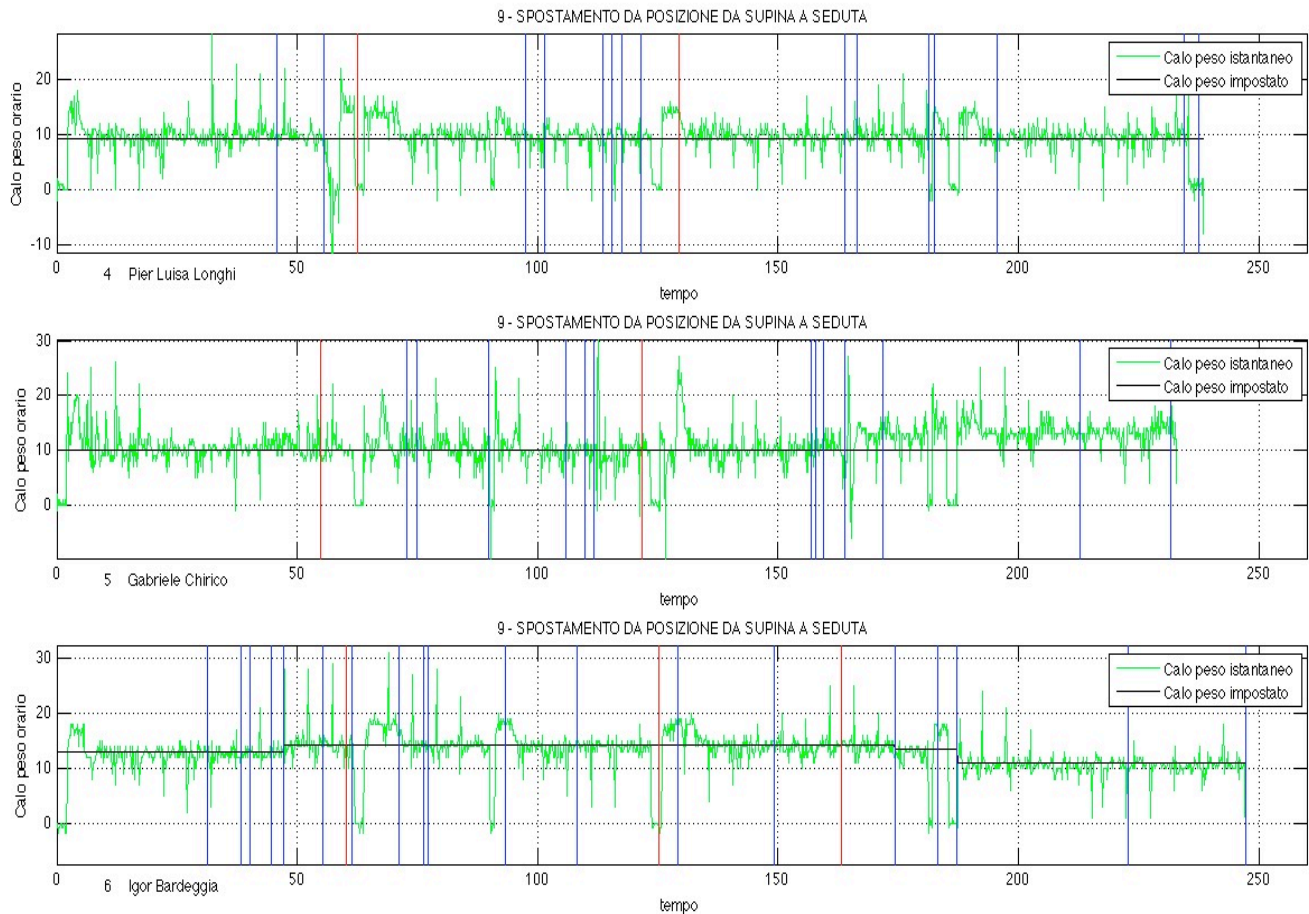


Figura 19: In figura sono riportati alcuni tracciati relativi al tasso di ultrafiltrazione, in verde sono rappresentati i valori di ultrafiltrazione misurati, in nero i valori impostati, in rosso gli eventi in esame (in questo caso “Spostamento da posizione supina a posizione seduta”) e in blu tutti gli altri eventi.

Elaborazione e analisi dei dati

L’analisi non è stata svolta su tutti gli eventi registrati; le informazioni su alcuni eventi (allarmi generati dalle apparecchiature, dolore dovuto a crampi, somministrazione di soluzione fisiologica, ecc.) sono insufficienti per permettere un’analisi adeguata, si è quindi scelto di scartarli e di incentrare lo studio sui cambi posturali e sull’ingestione di cibi e bevande.

Una prima analisi “superficiale” è stata effettuata semplicemente visualizzando tutti i tracciati contemporaneamente e ricercando, negli istanti successivi all’evento in esame, andamenti caratteristici e ricorrenti in più sedute.

Questa prima indagine non ha evidenziato alcuna traccia “macroscopica” di una possibile influenza degli eventi sul segnale RBV.

Per poter effettuare un’analisi più precisa e concreta, è necessario trovare uno o più metodi di studio che possano rivelare se è presente una dipendenza del segnale dagli eventi intra-dialitici.

Sono da considerare:

- gli effetti provocati dai cambiamenti posturali, ovvero lo shift di liquidi plasmatici tra microcircolazione e circolazione centrale e viceversa;
- il metodo di calcolo del segnale RBV, basato sulla misura della concentrazione dell’emoglobina nella linea arteriosa del sangue.

Le variabili in questione sono diverse e l’interpretazione dei tracciati non è semplice per diversi motivi:

1. Il segnale RBV è piuttosto irregolare;

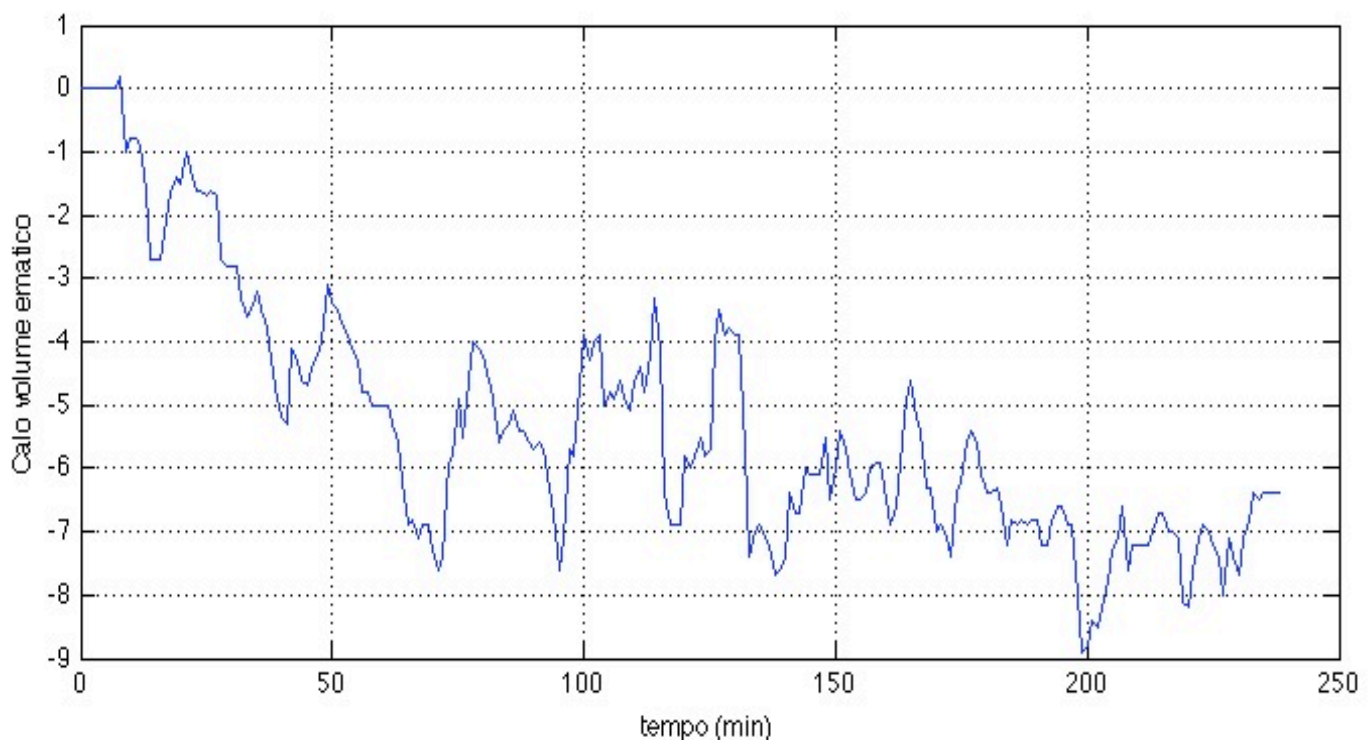


Figura 20: Esempio di segnale RBV, notare l’andamento irregolare.

2. La pendenza del segnale non è costante, l'andamento generale ricorda un'esponenziale decrescente.

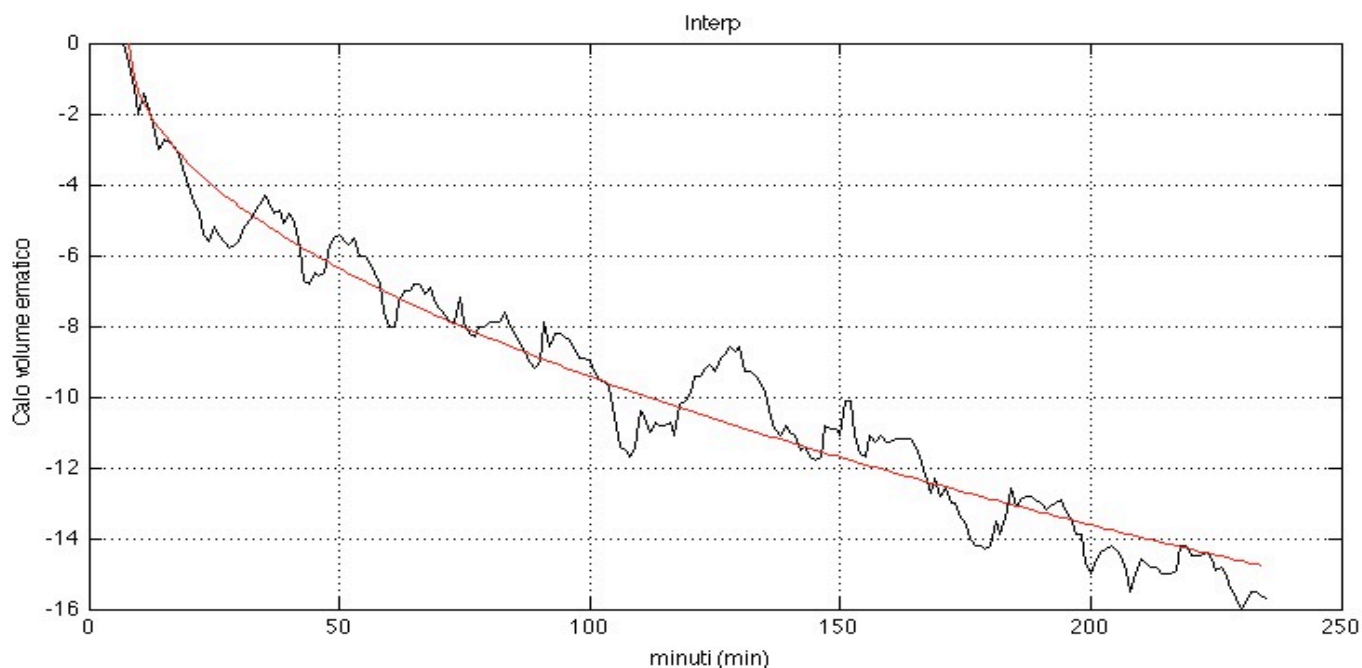


Figura 21: Approssimazione con esponenziale decrescente.

3. E' possibile che sulla pendenza agisca l'effetto di diversi eventi che si sono verificati vicini tra loro.

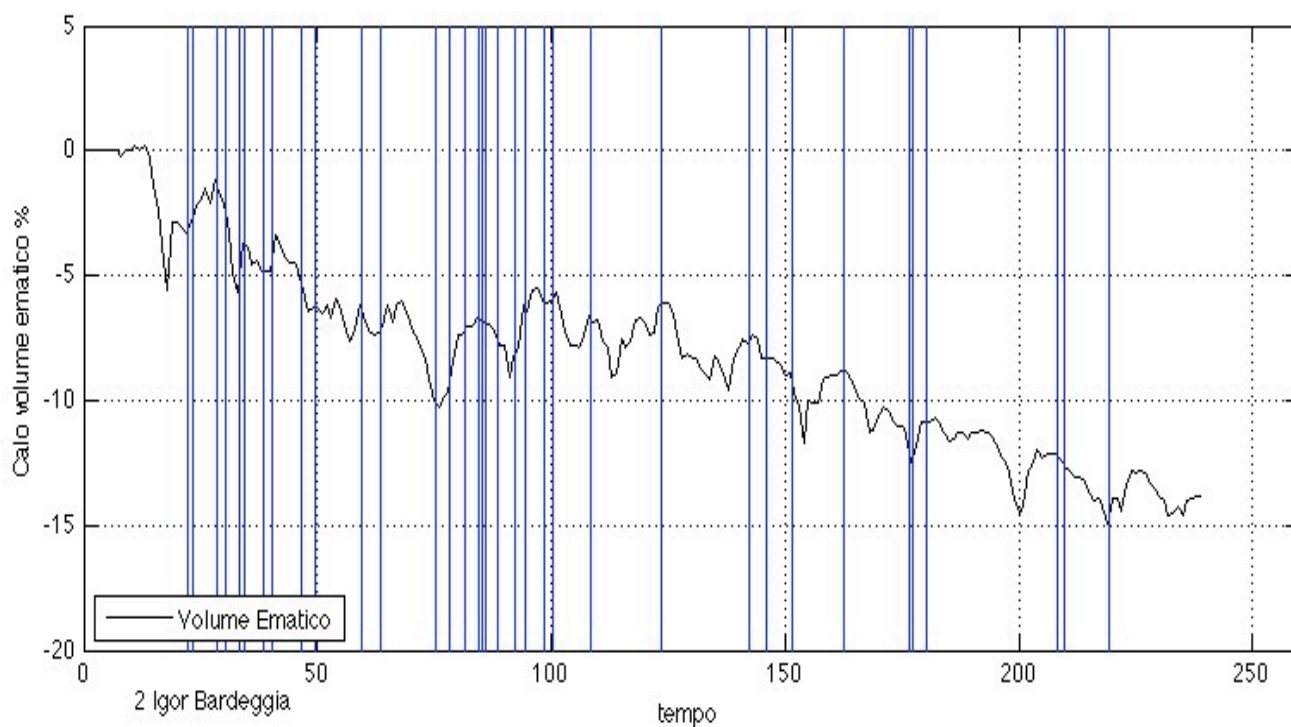


Figura 22: Esempio di eventi ravvicinati rappresentati dalle linee blu verticali.

4. E' difficile stimare quanto tempo dopo l'evento si verifica l'effetto sul segnale e la sua durata; l'effetto dell'evento sul segnale non è immediato, ma è ragionevole pensare che eventuali influenze sul tracciato emergano dopo un certo intervallo di tempo. Bisogna infatti considerare che il sangue deve essere prelevato dall'ago arterioso e deve percorrere il circuito fino a dove è situato il sensore.

In base a queste considerazioni si è pensato di procedere secondo 2 direzioni distinte:

1. Concentrare l'analisi sui cambiamenti del segnale tra la parte prima dell'evento e la parte dopo;
2. Raccogliere tutti i tracciati relativi ad uno stesso evento e studiare il loro andamento medio.

Questi due metodi possono essere utilizzati in parallelo per avere una conferma reciproca dei risultati ottenuti.

Analisi del segnale pre e post evento.

Per poter effettuare un confronto approfondito, è prima necessario trovare dei parametri che siano indicatori dell'effetto degli eventi intradialitici sul segnale. La **pendenza** del tracciato potrebbe effettivamente essere un parametro molto rappresentativo, dato che descrive la velocità con cui diminuisce il volume ematico. Un cambiamento posturale, come già accennato sopra, può provocare uno spostamento di fluidi plasmatici dalla microcircolazione alla circolazione centrale e viceversa, provocando un'alterazione della concentrazione dell'emoglobina, che il sensore interpreta come una variazione di volume ematico; ci aspettiamo quindi che, nei minuti successivi all'evento, la pendenza del segnale venga condizionata dagli eventi intradialitici, in particolare dai movimenti e dai cambi di posizione.

Altri due parametri che possono essere indicativi dell'influenza degli eventi sul segnale RBV sono:

- ΔRel definito come la differenza tra il valore del segnale nel primo minimo dopo l'evento e il valore del segnale al momento dell'evento;
- ΔAss definito come la differenza tra il minimo assoluto del tracciato dopo l'evento e il valore al momento dell'evento; in entrambi i casi si è stabilito di assegnare segno positivo ai Δ quando sono associati ad una pendenza negativa, come nell'esempio di figura 16.

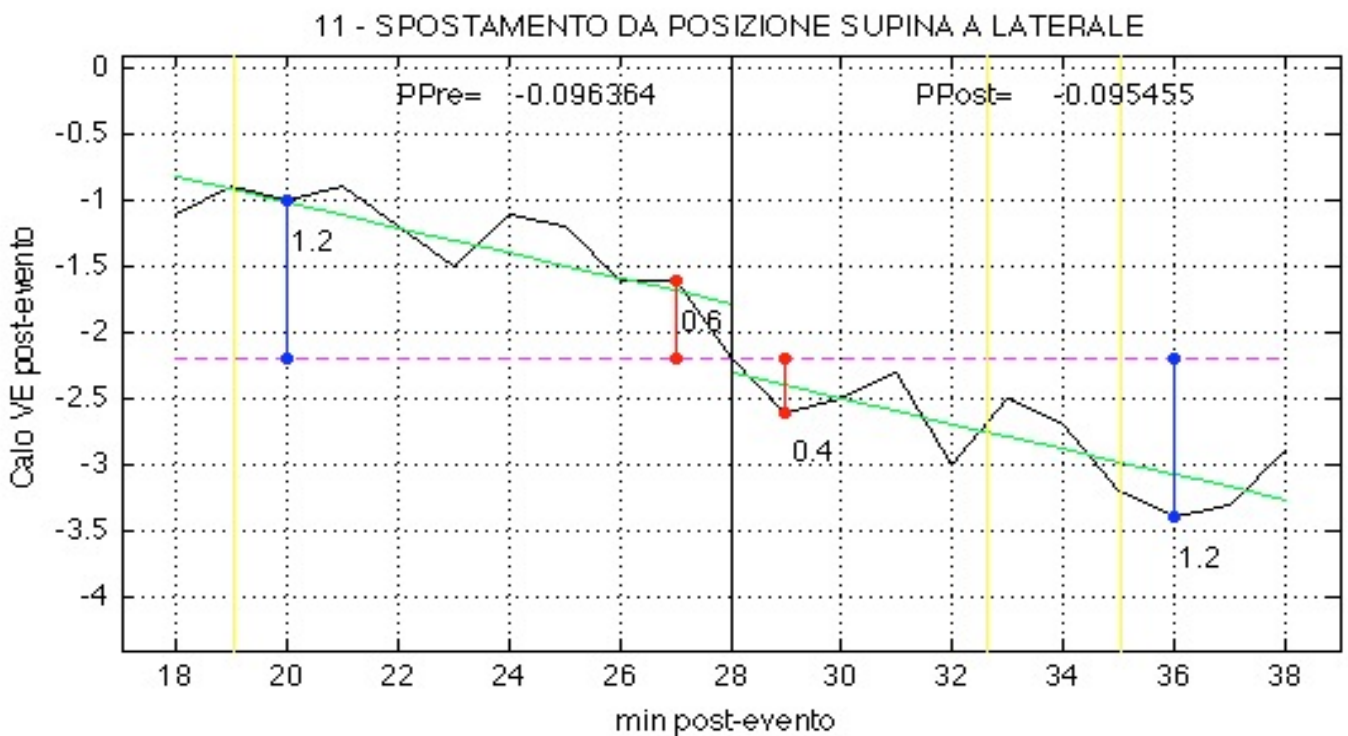


Figura 23: Tratto di segnale RBV; la linea verticale nera indica l'istante in cui si è verificato l'evento in esame (in questo caso "Spostamento da posizione supina a laterale"); le linee gialle indicano gli altri eventi verificati temporalmente vicini all'evento in esame; le linee rosse indicano il Delta corrispondente al primo minimo dopo l'evento (linea rossa a destra) e il suo corrispondente pre-evento (a sinistra); le linee blu indicano il Delta corrispondente al minimo assoluto post-evento (a destra) e il corrispondente pre-evento (a sinistra).

Anche questi due parametri, come la pendenza, possono essere indicativi dell'influenza dell'evento sul segnale. In particolare la ricerca del minimo "relativo" è maggiormente adatta ai casi in cui gli eventi provochino un calo del volume.

Per analizzare questi parametri è stato creato l'algoritmo "Analisi_evento_min" (riportato in appendice) in grado di:

- selezionare l'evento che si vuole studiare;
- impostare la lunghezza dell'intervallo pre e post-evento in modo da poter restringere o estendere l'analisi degli effetti dell'evento nel tempo;
- selezionare solamente gli eventi che si sono verificati isolatamente, e che quindi non subiscono l'influenza di altri eventi precedenti.
- Calcolare la pendenza del segnale pre e post-evento (PPre e PPost) e la differenza tra le due ($\Delta_{\text{Slope}} = \text{PPost} - \text{PPre}$);
- Calcolare i Δ Relativi pre e post-evento ($\Delta_{\text{Rel_Pre}}$ e $\Delta_{\text{Rel_Post}}$);
- Calcolare i Δ Assoluti pre e post-evento ($\Delta_{\text{Ass_Pre}}$ e $\Delta_{\text{Ass_Post}}$).

Come già detto in precedenza l'analisi è stata condotta su una gamma ristretta di eventi, in particolare sono stati scelti sei eventi relativi a cambi di posizione:

- 9 – spostamento da posizione supina a seduta;
- 10 – spostamento da posizione seduta a supina;
- 11 – spostamento da posizione supina a laterale;
- 12 – spostamento da posizione laterale a supina;
- 13 – spostamento da posizione supina a posizione gambe alzate;
- 14 – spostamento da posizione gambe alzate a posizione supina.

E due eventi di altro tipo:

5 – paziente beve acqua;

6 - paziente beve caffè;

Gli effetti degli eventi, che sono molto diversi tra loro, si possono manifestare con tempistiche diverse, in particolare l'ingestione di cibi o bevande avrà ripercussioni sul tracciato dopo un tempo maggiore rispetto a un movimento o a un cambio di posizione, perché le sostanze assunte devono essere prima assorbite dall'organismo. Per prendere in considerazione un quadro più ampio, l'analisi è stata ripetuta facendo variare l'intervallo di tempo post-evento considerato, in particolare 2 e 5 minuti dopo l'evento.

Come già accennato sopra, l'analisi è stata condotta sia considerando tutti gli eventi di un certo tipo, sia escludendo gli eventi "non isolati"; in sostanza sono stati esaminati gli eventi che, nell'intervallo scelto (5 o 2 minuti), si sono verificati da soli. Questo vincolo che andiamo ad imporre, va a ridurre la mole di dati di partenza. Ovviamente, maggiore sarà l'intervallo scelto e minore sarà la probabilità che l'evento sia isolato.

Qui sotto sono riportati tutti i casi di studio:

		Eventi intradialitici											
Isolato	Intervallo	1	2	3	5	6	7	9	10	11	12	13	14
no	5												
no	2												
si	5												
si	2												

Figura 24: Tabella riassuntiva di tutti i casi che sono stati analizzati.

Una volta calcolati Δ_{Slope} , Δ_{Ass_Pre} , Δ_{Ass_Post} , Δ_{Rel_Pre} , Δ_{Rel_Post} , in ogni caso di studio, è necessario ricorrere ad un'analisi statistica per verificare la significatività della variabilità tra i dati; a questo scopo è stato utilizzato NCSS 2007, un programma per l'analisi statistica in grado di effettuare in modo dettagliato:

- t-Test (Test di Student), che permette di confrontare campionamenti di 2 distribuzioni per stabilire se le medie delle popolazioni differiscono significativamente.

H0 (chiamata ipotesi nulla), è l'ipotesi secondo cui l'effetto osservato è dovuto a fattori di pura accidentalità e non a fattori sistematici.

H1 è l'ipotesi secondo cui l'effetto osservato non è imputabile a fattori di pura accidentalità bensì alla presenza di fattori sistematici.

Nel nostro caso effettueremo un'analisi per dati appaiati nel caso di Δ_{Rel} e Δ_{Ass} , e un'analisi per un campione nel caso di Δ_{Slope} .

In NCSS bisogna impostare questi parametri:

- Response variable: variabile in ingresso;
- Paired variable: variabile di riferimento.

- Test ANOVA (Analysis of variance), che permette di separare le differenze (variabilità) dei dati dovuta a fattori sistematici, da quelle dovute al caso. Definita una variabile in ingresso, questa viene sottoposta a diversi trattamenti. L'ANOVA consente di stabilire se un fattore ha importanza effettiva (statisticamente); Analogamente a quanto detto prima H0 è l'ipotesi secondo cui i trattamenti sono tutti uguali e nulli, mentre H1 è l'ipotesi per cui almeno un effetto è non nullo.

Nel nostro caso svolgeremo un'analisi per misure ripetute, dato che i dati vengono calcolati sempre sullo stesso gruppo di pazienti.

Nel caso dell'ANOVA test, i parametri da impostare sono i seguenti:

- Subject variable = variabile su cui sono state effettuate le misure ripetute, in questo caso il soggetto paziente;
- Within factor = variabile che rappresenta il fattore sistematico;
- Response variable = variabile (in ingresso) che contiene la misura relativa al soggetto.

NCSS impone che i dati siano inseriti in un determinato modo, per questo è stato creato in Matlab un algoritmo, “Creazione_matrice”, (riportato in appendice), in grado di inserire in una matrice tutti i parametri di ogni caso di studio, l'intervallo di tempo utilizzato durante il calcolo, un numero rappresentativo del paziente, uno del tipo di evento, e uno della condizione di evento isolato o non isolato. La matrice poi viene salvata in un file.xls, gestibile prima con Excel e poi con NCSS.

ID_Paziente	ID_Evento	Intorno	Isolato	Delta_Slope	Delta_Ass_Post	Delta_Rel_Post	Delta_Ass_Pre	Delta_Rel_pre	C10
1	1	1	5	0	-0,174285714	0,4	0,3	-0,7	0,1
2	2	1	5	0	-0,022857143	0,7	0,7	-0,3	-0,3
3	4	1	5	0	-0,137142857	0,5	0,2	-0,2	-0,6
4	2	1	5	0	0,051428571	0,5	0,5	0,4	0,4
5	6	1	5	0	0,088571429	0,6	0,1	0,2	-0,2
6	7	1	5	0	0,168571429	0,7	0,5	1,3	0,3
7	8	1	5	0	0,251428571	-0,4	-0,4	0,4	0,4
8	9	1	5	0	0,037142857	0,5	0,5	0,6	0,6
9	7	1	5	0	0,005714286	0,2	0,1	-0,1	-0,3
10	8	1	5	0	0,154285714	0,1	0,1	1,1	1,1
11	2	2	5	0	-0,048571429	0,9	0,9	0,2	0,2
12	2	2	5	0	0,171428571	0,2	0,2	0,4	0,4
13	2	2	5	0	-0,088571429	0,3	0,3	0,1	0,1
14	2	2	5	0	-0,174285714	0,4	0,3	-0,7	0,1
15	6	2	5	0	-0,105714286	0,9	0,9	0,1	0,1
16	1	3	5	0	-0,12	0,3	0,2	-0,3	0
17	1	3	5	0	0,188571429	0	0	1	1
18	1	3	5	0	-0,188571429	0,9	0,7	-0,2	-0,6
19	2	3	5	0	-0,02	0,4	0,4	-0,1	-0,1
20	2	3	5	0	-0,234285714	0,1	0,1	-0,3	-0,3
21	3	4	5	0	0,125714286	0,2	0,2	0,5	0,5
22	3	4	5	0	-0,014285714	0	0	-0,7	-0,7
23	4	4	5	0	-0,46	1,6	1,6	0	0
24	4	4	5	0	0,12	0,9	0,2	1,2	0,2
25	3	4	5	0	0,251428571	-0,4	-0,4	0,4	0,4

Figura 25: Foglio di calcolo NCSS: nelle colonne sono riportati l'ID paziente, l'ID Evento, l'intervallo di tempo (5 o 2 minuti), la condizione di evento isolato o meno (0 = non isolato, 1 = isolato), la differenza tra le pendenze (post - pre), il Δ assoluto post, il Δ relativo post, il Δ assoluto pre, e il Δ relativo pre.

Il t-Test è stato effettuato per ogni tipo di evento (in totale 12), e per ogni caso di studio:

- Intervallo = 5, non isolato;
- Intervallo = 2, non isolato;
- Intervallo = 5, isolato;
- Intervallo = 2, isolato.

In particolare sono state testate le seguenti possibilità:

1. t-Test per un campione

- Response variable = Δ_Slope ;
- Paired variable = 0.

Per determinare se la variabile Δ_Slope si discosta significativamente da zero.

2. t-Test per dati appaiati

- Response variable = Δ_Ass_Post ;
- Paired variable = Δ_Ass_Pre .

Per determinare se le variabili Δ_Ass_Post e Δ_Ass_Pre differiscono significativamente l'una dall'altra.

3. t-Test per dati appaiati

- Response variable = Δ_Rel_Post ;
- Paired variable = Δ_Rel_Pre .

Per determinare se le variabili Δ_Rel_Post e Δ_Rel_Pre differiscono significativamente l'una dall'altra.

Analogamente il test ANOVA è stato ripetuto spaziando tra tutti i casi di studio:

- Intervallo = 5, non isolato;
- Intervallo = 2, non isolato;
- Intervallo = 5, isolato;
- Intervallo = 2, isolato,

e sono state analizzate le seguenti possibilità:

1. ANOVA per misure ripetute
 - Subject variable = ID_Paziente;
 - Within factor = ID_Evento;
 - Response variable = Δ **Slope**;

2. ANOVA per misure ripetute
 - Subject variable = ID_Paziente;
 - Within factor = ID_Evento;
 - Response variable = Δ **Ass_Post**;

3. ANOVA per misure ripetute
 - Subject variable = ID_Paziente;
 - Within factor = ID_Evento;
 - Response variable = Δ **Rel_Post**.

Questi test dovrebbero rivelare se le differenze tra le variabili in ingresso, calcolate nei diversi casi di studio, sono attribuibili ad un tipo di evento oppure alla pura casualità.

Sovrapposizione dei tracciati

Contemporaneamente all'analisi delle pendenze, dei Δ_Ass e dei Δ_Rel , è stato adottato un altro metodo che ha come scopo quello di analizzare l'andamento medio dei tracciati nell'intorno di un determinato evento. Per effettuare questa analisi è stato creato l'algoritmo "Analisi_evento_sovrapp" (riportato in appendice).

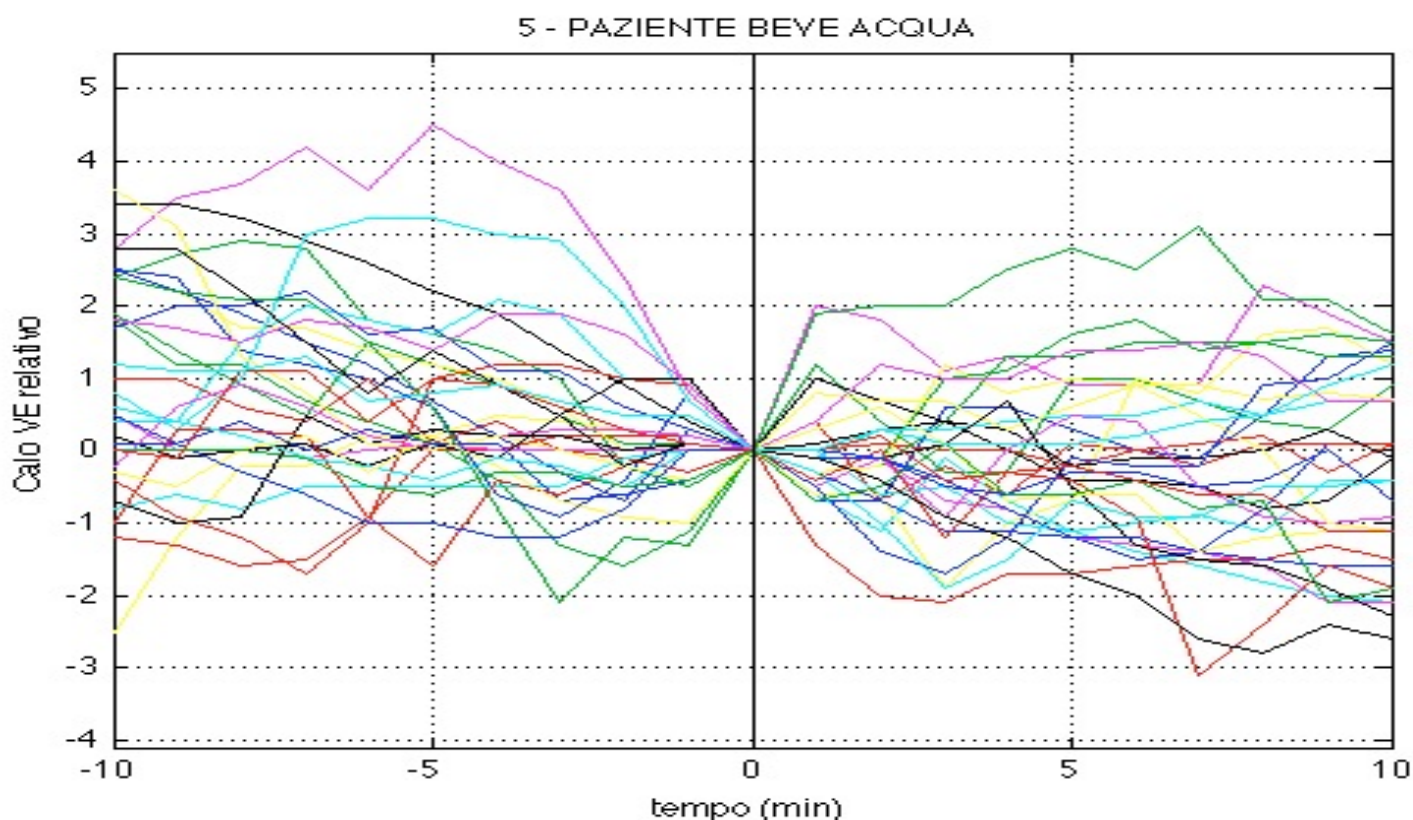


Figura 26: Esempio di tracciati sovrapposti, in particolare dell'evento "paziente beve acqua"; la linea nera verticale rappresenta l'istante in cui è avvenuto l'evento.

Come è visibile in figura 26, l'algoritmo è stato studiato per raccogliere tutti gli eventi di un certo tipo (in questo caso "5 - paziente beve acqua"), traslare i loro tracciati in modo da far coincidere l'istante in cui avviene l'evento e sovrapporli in un unico grafico. Come gli altri è stato creato in modo che si possa selezionare un certo tipo di evento, impostare l'intervallo di tempo e discriminare gli eventi isolati.

Una volta raccolti e sovrapposti i tracciati, è possibile calcolare l'andamento medio e mediano:

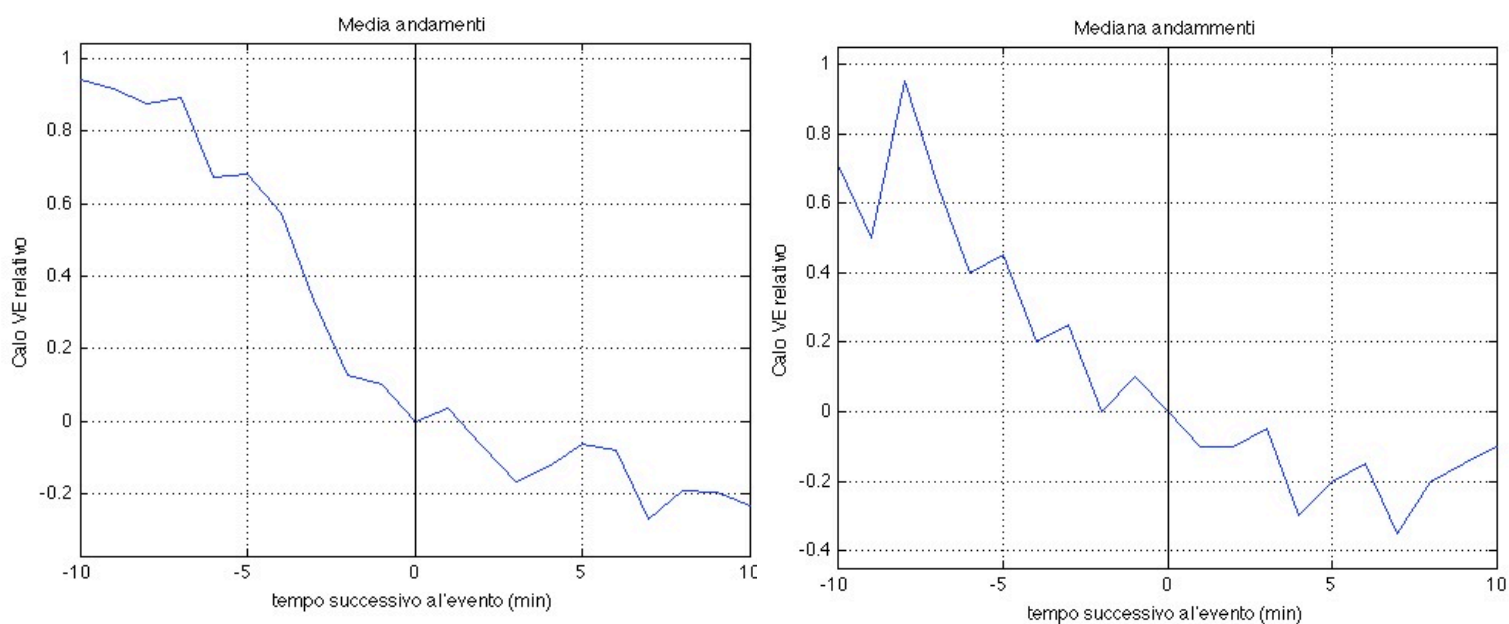


Figura 27: Esempio di tracciati medio e mediano relativi all'evento "5 – paziente beve acqua".

Con questo metodo è possibile avere un quadro generale del comportamento dei tracciati relativi a determinati eventi, e può essere utilizzato singolarmente per individuare comportamenti che si discostano dalla normalità, come ad esempio un calo repentino della pendenza oppure una risalita, inoltre può essere utilizzato insieme ad altri metodi, per confermare eventuali risultati significativi emersi.

Capitolo 4: Risultati

ANOVA test

I test ANOVA, condotti sui parametri Δ_Slope , Δ_Ass_Post e Δ_Rel_Post , non hanno evidenziato nessuna differenza significativa tra gli eventi, ciò rivela che nessun evento influisce sulle variabili in ingresso più degli altri; ciò può voler dire sia che nessun evento ha effetto sul tracciato, sia che tutti gli eventi hanno effetto sul tracciato con egual intensità, tuttavia questa seconda ipotesi è meno plausibile dell'altra. L'assenza di differenze significative, può essere dovuta alla mole di dati non abbastanza consistente e diversa a seconda del tipo di evento considerato o ad una elevata variabilità delle risposte a ciascun evento.

La maggior quantità di dati corrisponde al seguente caso di studio:

- 9 – spostamento da posizione supina a posizione seduta;
- intervallo = 5;
- evento non isolato:

in cui abbiamo 36 rilevamenti; al contrario, in altri casi, soprattutto in quelli con intervallo = 5 minuti ed evento isolato, abbiamo un numero di misure molto minore.

t-Test: Δ_Slope

I t-Test invece rivelano risultati più interessanti; nelle figure 29, 31 e 32 sono riportate delle tabelle riassuntive con i casi di studio e i livelli di significatività. E' stato preso come riferimento per discriminare la rilevanza di un caso di studio, il valore $p \neq 0$ piuttosto che $p > 0$ oppure $p < 0$, in quanto indica intrinsecamente una discriminazione più forte (t-Test a due code).

I t-Test sono stati inizialmente eseguiti con livello di significatività $\alpha = 0,05$, dove α rappresenta la probabilità di commettere un errore di tipo I, ovvero di respingere erroneamente H_0 nel caso in cui H_0 sia in realtà vera, e successivamente nei casi con esito positivo, sono stati ripetuti prima con $\alpha = 0,01$ e poi con $\alpha = 0,001$.

Grado di significatività	Alfa = 0,05
Grado di significatività	Alfa = 0,01
Grado di significatività	Alfa = 0,001

Figura 28: Livelli di significatività: legenda.

Evento			Delta Slope		n.	p ≠ 0	p > 0	p < 0
	Intervallo	Isolato	Media	Dev. STD				
5 - beve acqua	5	no	-0,034	0,293	33			
	2	no	-0,035	0,465	33			
	5	si	-0,017	0,460	10			
	2	si	0,080	0,407	22			
6 - beve caffè	5	no	0,003	0,179	8			
	2	no	0,139	0,214	8			
	5	si	-0,079	0,142	3			
	2	si	-0,042	0,139	6			
9 - da supina a seduta	5	no	-0,001	0,441	36			
	2	no	0,125	0,392	36		0,032	
	5	si	-0,112	0,448	17			
	2	si	0,120	0,433	28			
10 - da seduta a supina	5	no	0,054	0,501	30			
	2	no	-0,077	0,632	30			
	5	si	0,047	0,519	15			
	2	si	0,098	0,612	21			
11 - da supina a laterale	5	no	-0,021	0,141	18			
	2	no	-0,142	0,287	18			0,026
	5	si	-0,017	0,117	7			
	2	si	-0,154	0,261	14	0,046		0,023
12 - da laterale a supina	5	no	-0,044	0,204	16			
	2	no	-0,031	0,293	16			
	5	si	-0,109	0,071	4			0,027
	2	si	-0,031	0,239	13			
13 - da supina gambe alzate	5	no	-0,123	0,235	15			0,031
	2	no	-0,113	0,307	15			
	5	si	-0,124	0,267	7			
	2	si	-0,156	0,384	9			
14 - da gambe alzate a supina	5	no	0,058	0,215	15			
	2	no	0,033	0,294	15			
	5	si	0,005	0,161	7			
	2	si	0,021	0,322	12			
Ev_Int_Is	Intervallo	Isolato	Media	Dev. STD		p ≠ 0	p > 0	p < 0

Figura 29: Tabella riassuntiva delle analisi per mezzo di t-Test relative a Δ _Slope.

In figura 29 è riportata la tabella riassuntiva riguardante la variabile Δ_Slope ; le colonne (da sinistra verso destra) riportano rispettivamente:

- il tipo di evento;
- l'intervallo di tempo;
- la condizione di evento isolato o non isolato;
- la media;
- la deviazione standard;
- il numero di campioni;
- il valore di significatività per $\Delta_Slope \neq 0$;
- il valore di significatività per $\Delta_Slope > 0$;
- il valore di significatività per $\Delta_Slope < 0$.

Come si può notare dalla tabella vi è solamente un valore significativo, in corrispondenza dell'evento isolato "11 – spostamento da posizione supina a laterale", con intervallo di tempo = 2 minuti; il fatto che si presenti una significatività solamente in questo caso e in nessun altro, non aiuta a confermare pienamente il risultato; analizzando ulteriormente questo caso particolare, si nota che il test indica una significatività per $\Delta_Slope < 0$, che rappresenta un calo della pendenza. Utilizzando il metodo della sovrapposizione dei tracciati è possibile visualizzare l'andamento medio e mediano:

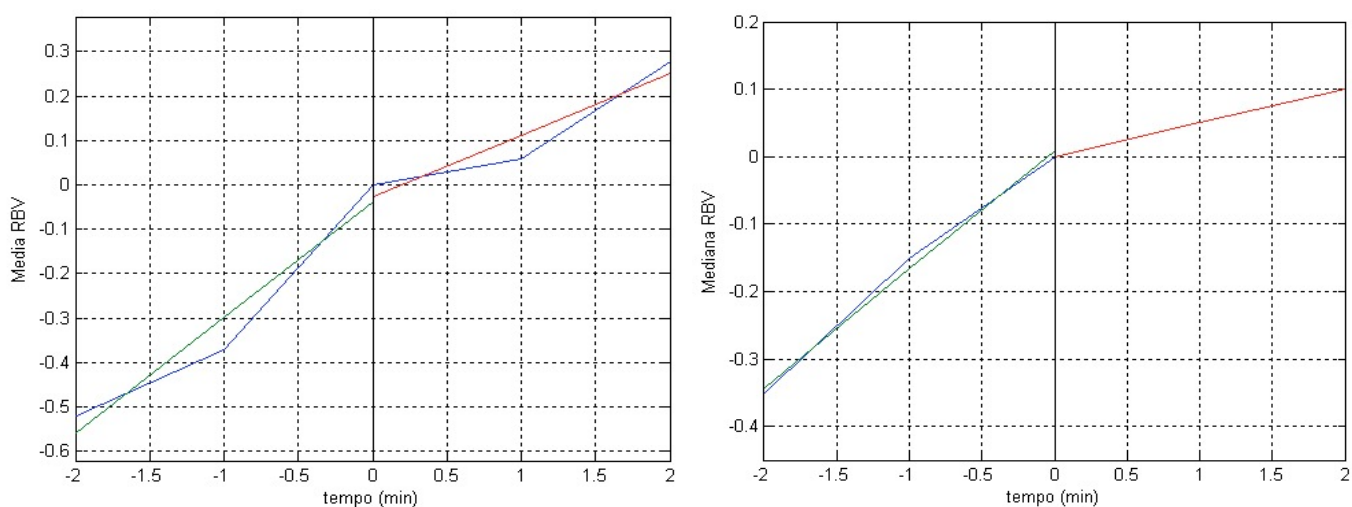


Figura 30: media (a destra) e mediana (a sinistra) degli andamenti relativi all'evento 11 nell'intervallo di 2 minuti.

Gli andamenti medi e mediani (relativi all'intervallo di 2 minuti) confermano il calo della pendenza (che in questo caso è positiva), anche se non in modo evidente; in sostanza queste due analisi sono coerenti tra loro e suggeriscono che questa variazione comporti un decremento della pendenza nel segnale RBV; il fatto che soltanto il caso “evento isolato, intervallo=2” sia significativo può indicare che l'influenza dell'evento si manifesti entro 2 minuti dal verificarsi dell'evento e che negli altri casi sia mascherata da effetti provocati da altri eventi.

t-Test: Δ Assoluto e Δ relativo

In figura 31 e 32 sono riportate le tabelle per le variabili Δ_{Ass} e Δ_{Rel} :

Evento	Intervallo	Isolato	Delta Ass Post-Delta Ass Pre				n.	p ≠ 0	p > 0
			Delta Ass Post		Delta Ass Pre				
			Media	Dev. STD	Media	Dev. STD			
5 - beve acqua	5	no	0,539	0,854	0,027	0,743	33	0,023	0,012
	2	no	0,185	0,379	-0,015	0,648	33		
	5	si	0,880	1,099	0,450	0,905	10		
	2	si	0,145	0,346	0,150	0,545	22		
6 - beve caffè	5	no	0,475	0,306	-0,400	0,725	8	0,003	0,002
	2	no	0,063	0,374	-0,375	0,652	8	0,029	0,014
	5	si	0,700	0,265	0,000	0,954	3		
	2	si	0,083	0,306	-0,200	0,642	6		
9 - da supina a seduta	5	no	0,692	1,148	0,067	0,535	36	0,013	0,007
	2	no	0,230	0,693	-0,093	0,875	36		
	5	si	0,871	1,340	0,094	0,659	17		0,043
	2	si	0,238	0,802	-0,133	0,722	28		
10 - da seduta a supina	5	no	0,587	0,955	-0,037	1,100	30	0,048	0,024
	2	no	0,230	0,693	-0,093	0,875	30		
	5	si	0,620	1,214	-0,007	1,145	15		
	2	si	0,238	0,802	-0,133	0,722	21		
11 - da supina a laterale	5	no	0,439	0,384	-0,144	0,419	18	0,000	0,000
	2	no	0,256	0,318	-0,056	0,329	18	0,008	0,004
	5	si	0,214	0,449	-0,186	0,353	7		0,035
	2	si	0,207	0,308	-0,064	0,363	14	0,033	0,017
12 - da laterale a supina	5	no	0,450	0,755	-0,019	0,283	16	0,043	0,022
	2	no	0,169	0,282	0,056	0,287	16		
	5	si	0,550	0,252	-0,100	0,163	4		0,026
	2	si	0,208	0,161	0,100	0,255	13		
13 - da supina gambe alzate	5	no	0,440	0,762	-0,173	0,450	15	0,012	0,006
	2	no	0,167	0,525	0,000	0,382	15		
	5	si	0,371	1,081	0,057	0,493	7		
	2	si	0,256	0,648	0,067	0,444	9		
14 - da gambe alzate a supina	5	no	0,333	0,552	0,047	0,295	15		
	2	no	0,153	0,358	0,093	0,276	15		
	5	si	0,300	0,513	0,071	0,325	7		
	2	si	0,208	0,332	0,100	0,295	12		
Ev_Int_Is	Intervallo	Isolato	Media	Dev. STD	Media	Dev. STD		p ≠ 0	p > 0

Figura 31: Tabella riassuntiva delle analisi per mezzo di t-Test relative a Δ Assoluto.

				Delta Rel Post-Delta Rel Pre					
				Delta Rel Post		Delta Rel Pre			
Evento	Intervallo	Isolato	Media	Dev. STD	Media	Dev. STD	n.	p ≠ 0	p > 0
5 - beve acqua	5	no	0,448	0,861	0,000	0,713	33	0,046	0,023
	2	no	0,185	0,379	-0,015	0,648	33		
	5	si	0,680	1,155	0,280	0,894	10		
	2	si	0,145	0,346	0,150	0,545	22		
6 - beve caffè	5	no	0,250	0,185	-0,388	0,645	8	0,018	0,009
	2	no	0,063	0,374	-0,375	0,652	8	0,029	0,014
	5	si	0,200	0,173	0,000	0,656	3		
	2	si	0,083	0,306	-0,200	0,642	6		
9 - da supina a seduta	5	no	0,550	1,246	0,203	0,790	36		
	2	no	0,075	0,388	0,053	0,346	36		
	5	si	0,729	1,411	-0,018	0,559	17		
	2	si	0,096	0,419	0,025	0,375	28		
10 - da seduta a supina	5	no	0,473	0,983	-0,090	1,050	30		0,032
	2	no	0,230	0,693	-0,070	0,868	30		
	5	si	0,527	1,252	-0,200	1,119	15		
	2	si	0,238	0,802	-0,100	0,711	21		
11 - da supina a laterale	5	no	0,272	0,320	-0,039	0,345	18	0,008	0,004
	2	no	0,256	0,318	-0,061	0,327	18	0,007	0,003
	5	si	0,157	0,382	-0,243	0,404	7		0,035
	2	si	0,207	0,308	-0,064	0,363	14	0,033	0,017
12 - da laterale a supina	5	no	0,363	0,754	0,031	0,314	16		
	2	no	0,169	0,282	0,056	0,287	16		
	5	si	0,325	0,096	-0,075	0,263	4		
	2	si	0,208	0,161	0,100	0,255	13		
13 - da supina gambe alzate	5	no	0,313	0,765	-0,233	0,611	15	0,012	0,006
	2	no	0,167	0,525	0,047	0,329	15		
	5	si	0,300	1,120	-0,271	0,912	7		
	2	si	0,256	0,648	0,144	0,343	9		
14 - da gambe alzate a supina	5	no	0,287	0,559	-0,027	0,345	15		0,045
	2	no	0,153	0,358	0,093	0,276	15		
	5	si	0,214	0,491	-0,014	0,418	7		
	2	si	0,208	0,332	0,100	0,295	12		
Ev_Int_Is	Intervallo	Isolato	Media	Dev. STD	Media	Dev. STD		p ≠ 0	p > 0

Figura 32: Tabella riassuntiva delle analisi per mezzo di t-Test relative a Δ Relativo.

Confrontando direttamente i risultati tra queste due variabili, si possono notare subito delle significatività ricorrenti, in dettaglio sugli eventi:

1. paziente beve acqua;
2. paziente beve caffè;
3. spostamento da posizione supina a posizione a gambe alzate;
4. spostamento da posizione supina a posizione laterale;

I risultati mostrano che, in tutti i casi, le significatività descrivono lo stesso effetto: $\Delta_{Ass} > 0$, $\Delta_{Rel} > 0$, a significare che il Δ post-evento (cioè il calo volume ematico misurato) è significativamente maggiore di quello pre-evento, indicando quindi un calo di volume ematico (vero o artefattuale che sia) indotto dall'evento in esame.

1. Paziente beve acqua:

La significatività non è delle più alte ($\alpha = 0,05$) ed è presente solo in uno dei 4 casi; bisogna comunque tenere conto del basso numero di campioni nel caso di evento isolato e intervallo = 5 (10 campioni), e del fatto che in 2 minuti l'effetto dell'evento possa non essersi ancora verificato, in quanto l'assunzione di liquidi necessita di più tempo perché gli effetti si possano manifestare.

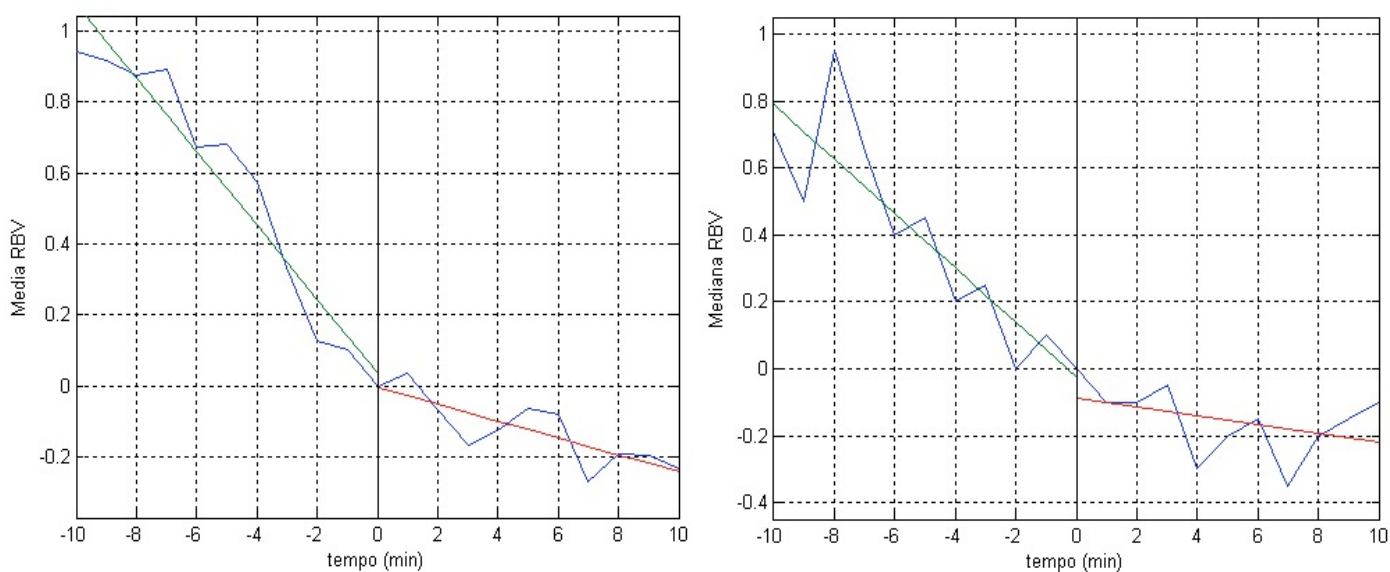


Figura 33: media e mediana degli andamenti relativi all'evento 5 – paziente beve acqua nell'intervallo di 10 minuti.

In questo caso sono stati riportati gli andamenti medi e mediani nell'intervallo di 10 minuti. Gli andamenti suggeriscono che il segnale, in seguito all'evento tenda a compiere una risalita, in disaccordo con il significato di $\Delta > 0$, che indicherebbe invece un decremento del volume ematico. L'aumento del grado di idratazione del paziente è un dato di fatto, questo porta a pensare che il parametro Δ non sia del tutto

rappresentativo dell'effetto dell'evento sul tracciato, in particolare nei casi in cui si verifichi una risalita del segnale RBV.

2. Paziente beve caffè:

Purtroppo per questo caso di studio, è possibile trarre conclusioni basandosi su una quantità esigua di dati (solamente 8 campioni). Nonostante ciò c'è una forte corrispondenza tra il Δ_Ass e il Δ_Rel (entrambi > 0), sia nel caso in cui l'intervallo sia di 5 minuti, che nel caso in cui sia di 2 minuti, ed è presente una significatività forte ($\alpha = 0,01$), come si può notare in figura 31, in corrispondenza del caso di evento non isolato, intervallo = 5 minuti.

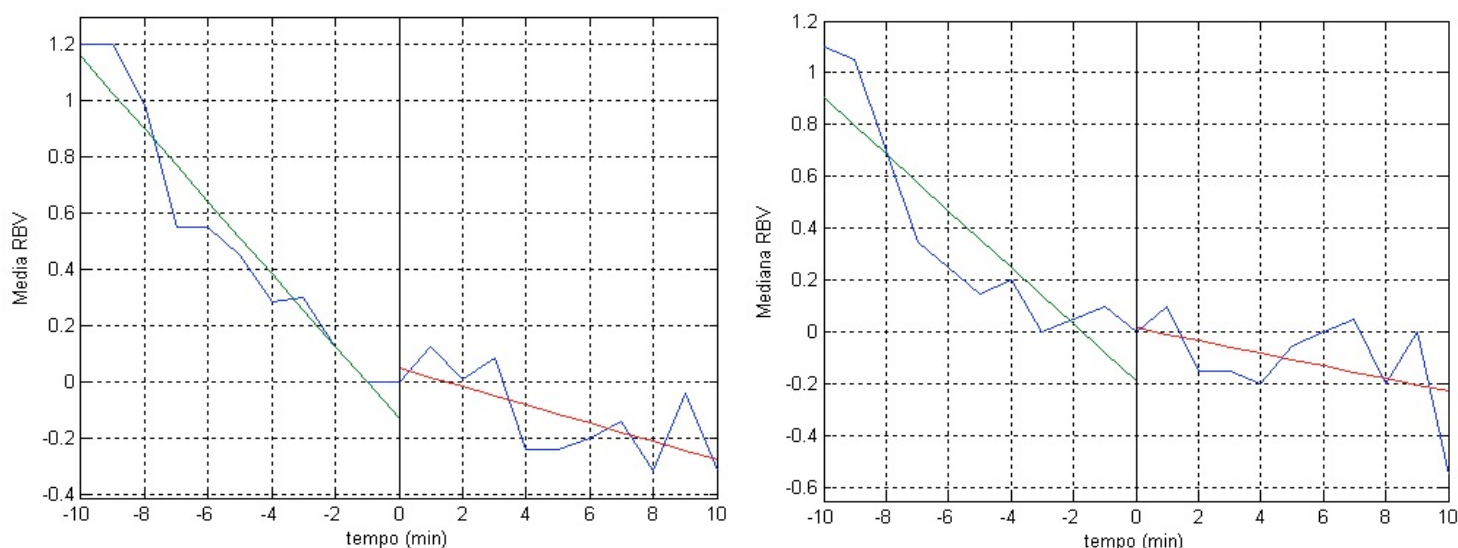


Figura 34: media e mediana degli andamenti relativi all'evento 6 – paziente beve caffè nell'intervallo di 10 minuti.

Anche in questo caso sono stati riportati gli andamenti medi e mediani nell'intervallo di 10 minuti. Anche qui i tracciati suggeriscono che il segnale, in seguito all'evento tenda a compiere una risalita. Il caffè dovrebbe avere proprietà di vasocostrizione, e secondo le ipotesi, già citate sopra, di J. J. Dasselaar³, dovrebbe favorire il mescolamento dell'ematocrito proveniente da zone in cui è presente in maggior

³ J. J. Dasselaar et al. [1]: Measurements of RBV changes during HD: merits and limitations. Nephrol Dial Transplant 2005

quantità, provocando una discesa nel segnale RBV. Questa teoria, in disaccordo con i risultati qui ottenuti, in realtà è riferita all'ingestione di cibi, e alla vasocostrizione dei vasi splenici; è dunque possibile che i due casi si possano considerare diversi tra loro, e che l'assunzione di caffè possa provocare una vasocostrizione dei vasi periferici con uno spostamento di fluidi plasmatici verso la circolazione centrale, causando una diluizione del sangue, interpretata dal sensore come un aumento di volume ematico; questo fenomeno è dunque un artefatto verificatosi in risposta all'evento, in quanto l'incremento del volume ematico è solo "apparente", non reale. Anche in questo caso, il comportamento del segnale riportato nei grafici medio e mediano è in disaccordo con i risultati del t-Test, che invece suggeriscono un calo di volume ematico, questo ci porta a pensare che i casi in cui il segnale tende a risalire non sono ben rappresentati dai parametri Δ_Ass e Δ_Rel .

3. Spostamento da posizione supina a posizione a gambe alzate (Trendelenburg):

In questo caso di studio la correlazione è piuttosto debole, in quanto risulta significativo solamente un caso di studio (evento non isolato, intervallo = 5), anche se presente in entrambi i casi ($\Delta_Ass > 0$ e $\Delta_Rel > 0$).

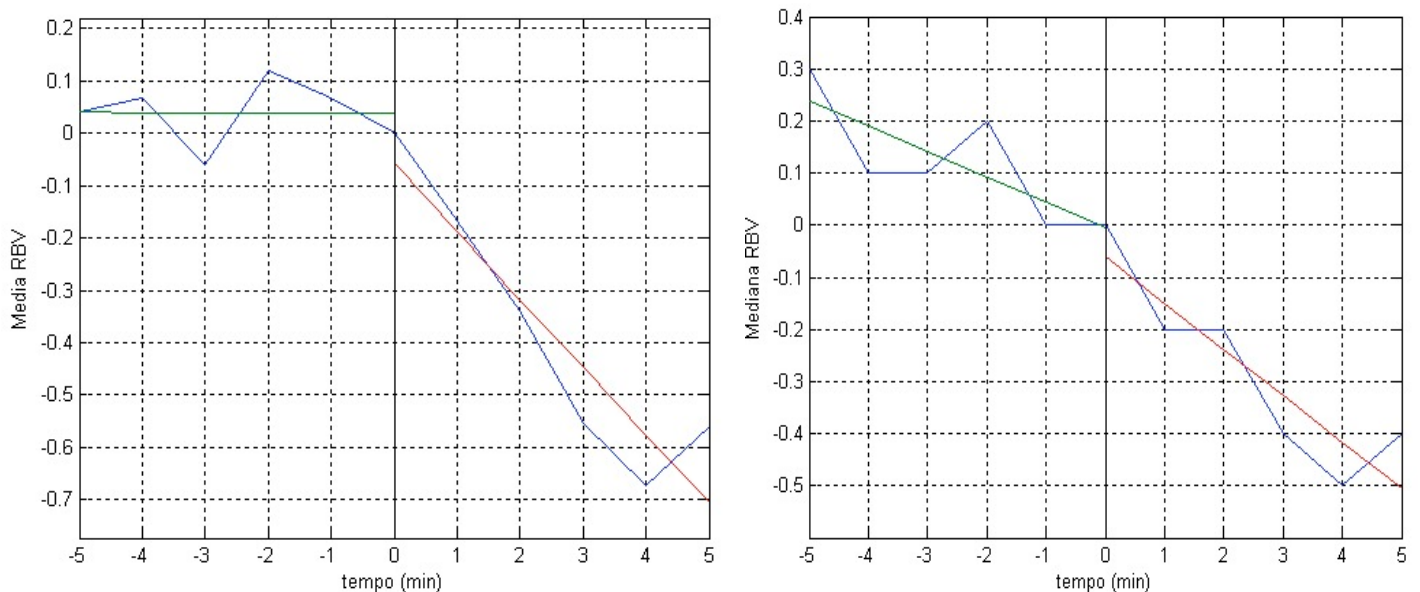


Figura 35: media e mediana degli andamenti relativi all'evento 13 – spostamento da posizione supina a posizione a gambe alzate (Trendelenburg) nell'intervallo di 5 minuti.

E' noto che la posizione di Trendelenburg è utilizzata come manovra di sicurezza in caso di ipotensione, in quanto permette uno shift di fluidi dalle zone periferiche (gambe) alla circolazione centrale, aumentando il ritorno venoso e favorendo il mantenimento della pressione sanguigna. Questo dato di fatto è nettamente in disaccordo con quanto mostrato dai grafici di andamento medio e mediano, che suggeriscono invece un decremento del volume ematico. E' da puntualizzare il fatto che ai pazienti non è stata fatta eseguire la manovra di Trendelenburg vera e propria, ma più semplicemente uno spostamento in alto delle gambe (circa 45 °) con l'ausilio del letto ospedaliero; questo movimento meno accentuato può avere conseguenze meno definite. Tuttavia è possibile che la manovra porti ad un incremento di ematocrito nel punto di misura, interpretato dall'apparecchiatura come un calo di volume ematico; questa ipotesi è in accordo con gli andamenti mostrati dai grafici medi e mediani, e dai risultati del t-Test. E' da puntualizzare che anche questo decremento registrato, non è reale, ma è un artefatto dovuto all'interpretazione della variazione di ematocrito.

4. Spostamento da posizione supina a posizione laterale:

Questo evento è quello che presenta il maggior numero di casi significativi, e il più alto livello di significatività, sempre nella direzione $\Delta_Ass > 0$ e $\Delta_Rel > 0$:

relativamente a Δ_Ass risulta:

- evento non isolato, intervallo 5 minuti: significatività molto alta ($\alpha = 0,001$);
- evento non isolato, intervallo 2 minuti: significatività alta ($\alpha = 0,01$);
- evento isolato, intervallo 5 minuti: nessuna significatività, probabilmente non rilevata per il basso numero di campioni (7 campioni);
- evento isolato, intervallo 2 minuti: significatività normale ($\alpha = 0,05$);

mentre relativamente a Δ_Rel risulta:

- evento non isolato, intervallo 5 minuti: significatività alta ($\alpha = 0,01$);
- evento non isolato, intervallo 2 minuti: significatività alta ($\alpha = 0,01$);
- evento isolato, intervallo 5 minuti: nessuna significatività, probabilmente per lo stesso motivo di cui sopra;
- evento isolato, intervallo 2 minuti: significatività normale ($\alpha = 0,05$);

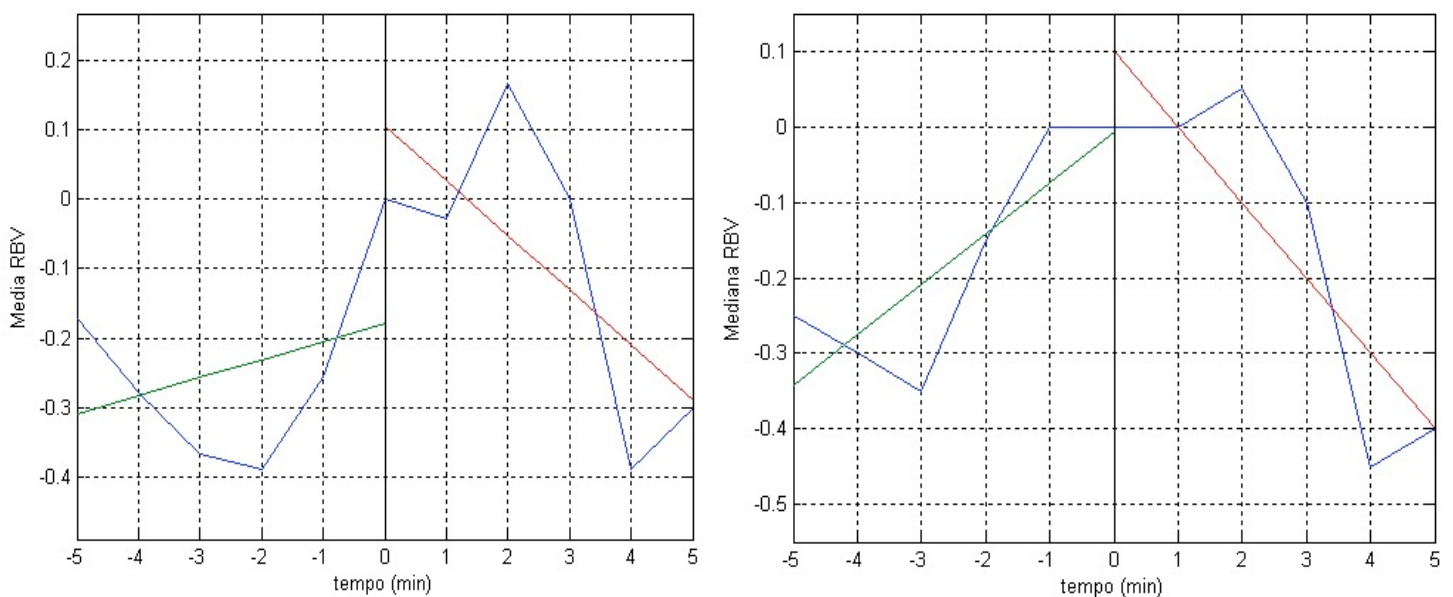


Figura 36: media e mediana degli andamenti relativi all'evento 11 – spostamento da posizione supina a posizione laterale, nell'intervallo di 5 minuti.

I tracciati medio e mediano nell'intervallo di 5 minuti sottolineano un repentino decremento della pendenza, compatibile con i risultati del t-Test. E' tuttavia inusuale che l'andamento del segnale pre-evento sia crescente; per conferma sono stati riportati i grafici relativi ad un intervallo di tempo maggiore (20 minuti), nei quali si può notare che l'andamento generale è decrescente, e che l'andamento crescente non notato in precedenza è dovuto solamente all'irregolarità del segnale.

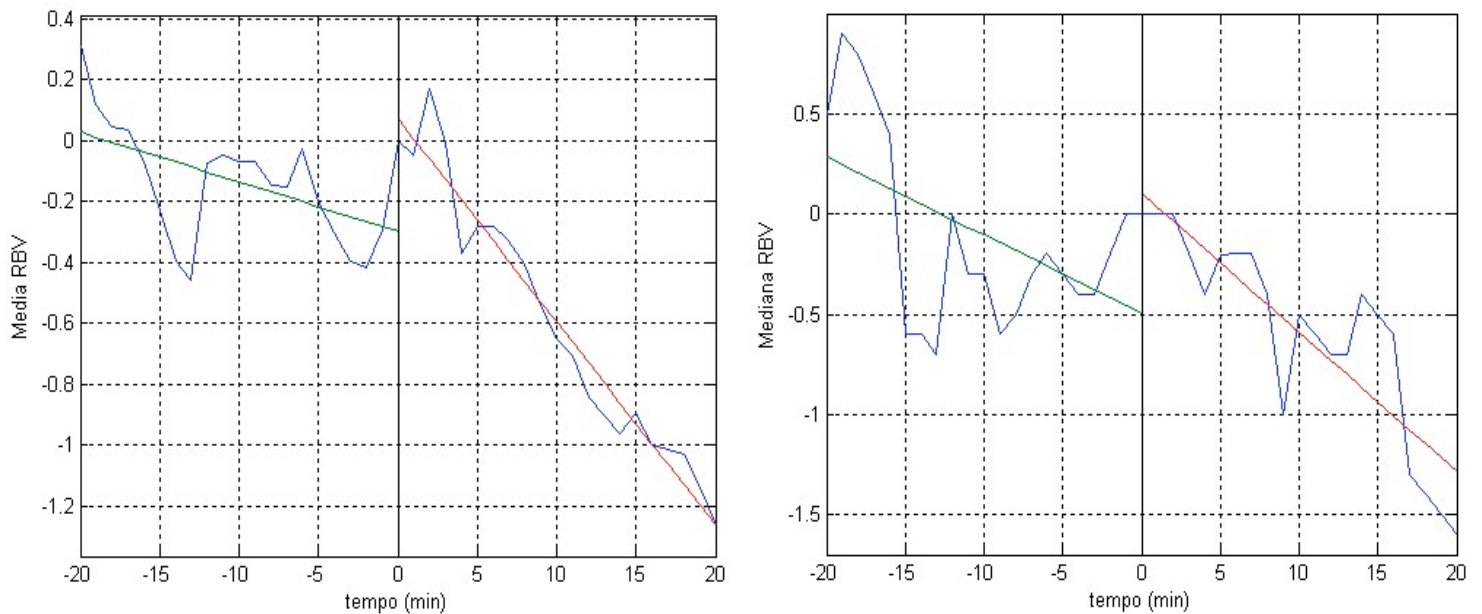


Figura 37: media e mediana degli andamenti relativi all'evento 11 – spostamento da posizione supina a posizione laterale, nell'intervallo di 20 minuti.

Interpretare il meccanismo che porta questo cambio di posizione a provocare un decremento nel segnale RBV non è immediato; ricordiamo che per comodità il paziente effettuava il cambio di posizione dallo stesso lato del corpo in cui erano inseriti gli aghi di prelievo e restituzione del sangue; questo può essere in qualche modo significativo e fornire una linea guida nell'interpretazione dei risultati.

In base ai risultati si può elaborare una prima ipotesi secondo la quale sembra che questo particolare spostamento provochi un calo apparente di volume ematico, che potrebbe essere dovuto a un temporaneo aumento della concentrazione dell'ematocrito.

Un ragionamento inverso porta a elaborare una teoria differente che induce a pensare che lo spostamento da posizione supina a laterale causi uno shift di fluidi dall'alto verso il basso (ovvero verso il braccio dove sono posizionati gli aghi), provocando una diluizione dell'ematocrito e un aumento apparente del volume ematico, inoltre dato il coinvolgimento diretto della zona dove sono inseriti gli aghi, si è portati a pensare che le conseguenze si manifestano subito dopo il verificarsi dell'evento.

Di sotto riportiamo i grafici degli andamenti medi e mediani relativi a un intervallo di 2 minuti:

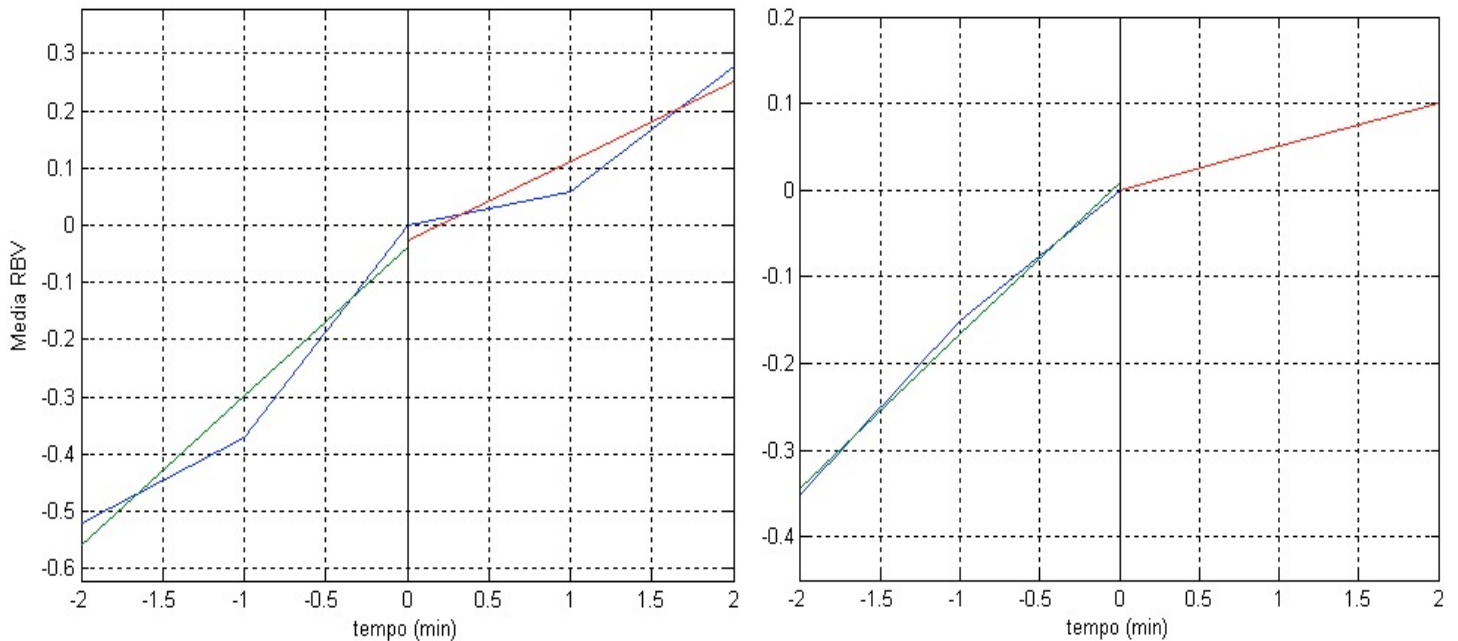


Figura 38: media e mediana degli andamenti relativi all'evento 11 – spostamento da posizione supina a posizione laterale, nell'intervallo di 2 minuti.

Da questi grafici si può notare un lieve decremento della pendenza.

Le due ipotesi formulate sono in disaccordo tra loro, ma il grado di significatività mostrato dai risultati e la mole di dati (18 e 14 campioni), sembra confermare marcatamente la prima ipotesi.

Conclusioni

Il monitoraggio del volume ematico in emodialisi è attualmente possibile grazie all'impiego di sensori non invasivi che rilevano la variazione di volume ematico relativo, un parametro che riflette l'entità dell'ultrafiltrazione e del refilling plasmatico.

Obiettivo del presente studio era quello di valutare l'effetto di determinati eventi intradialitici sul segnale RBV, seguendo un protocollo di studio applicato in sedute di emodialisi, che prevedeva l'esecuzione di cambiamenti posturali da far compiere al paziente e la registrazione di tutti gli eventi verificatisi durante la seduta, come ad esempio l'assunzione di cibi e bevande, la presenza di sintomi o la somministrazione di farmaci.

Inizialmente è stata considerata una lista di 33 eventi diversi, in un secondo momento sono stati esclusi tutti gli eventi accaduti in misura troppo limitata per poter effettuare uno studio significativo. L'analisi statistica è stata condotta basandosi su 3 parametri principali: Δ_Slope strettamente legato alla variazione di pendenza, Δ_Rel , calcolato in corrispondenza del primo minimo dopo l'evento, che rappresenta una misura di calo volume ematico, e analogamente Δ_Ass , calcolato invece in corrispondenza del minimo assoluto presente all'interno dell'intervallo considerato.

L'analisi di Δ_Ass e Δ_Rel ha evidenziato 4 eventi con effetti particolarmente significativi rilevabili sul segnale RBV:

1. paziente beve acqua;
2. paziente beve caffè;
3. spostamento da posizione supina a posizione gambe alzate;
4. spostamento da posizione supina a posizione laterale;

Gli eventi “spostamento da posizione supina a posizione gambe alzate” e “spostamento da posizione supina a posizione laterale”, possono causare un

decremento apparente del volume ematico, probabilmente causato dallo shift di fluidi tra compartimenti.

Analizzando gli eventi “paziente beve acqua” e “paziente beve caffè” sono emerse diverse discrepanze tra i risultati dei test statistici e gli andamenti mostrati dai grafici medi e mediani; ciò porta a pensare che, nei casi in cui l’evento comporti un incremento del volume ematico, i parametri Δ_Ass e Δ_Rel non siano del tutto rappresentativi dell’influenza dell’evento sul segnale e per questo motivo i risultati evidenziati dai test statistici relativi a questi parametri vanno interpretati con particolare attenzione.

Maggior rilevanza è stata data all’analisi di Δ_Slope , la quale mostra solamente un risultato significativo: “spostamento da posizione supina a posizione laterale”.

Come anche mostrato dai risultati di Δ_Ass e Δ_Rel , questo evento sembra provocare un calo apparente del volume ematico, anche se il meccanismo con cui questo avviene non è ancora chiaro.

Lo studio ha dunque confermato quanto riportato da studi presenti in letteratura, limitatamente all’effetto dell’assunzione di liquidi, mentre di più difficile interpretazione è l’effetto prodotto dallo “spostamento da posizione supina a posizione laterale”, plausibilmente correlato al fenomeno dello shift di fluidi fra i compartimenti.

Comprendere la morfologia del segnale RBV e l’effetto degli eventi intradialitici su di esso, rimane di estrema importanza ai fini di un corretto monitoraggio del paziente e dell’utilizzo di tale segnale in complessi sistemi di biofeedback.

Appendice

Protocollo

Studio della morfologia del segnale di variazione percentuale di volume ematico in emodialisi

Il seguente protocollo indica un procedimento da eseguire nel corso di una seduta dialitica, al fine di identificare eventuali correlazioni tra particolari andamenti del segnale 'variazione del volume ematico percentuale' e rispettive azioni eseguite dai pazienti, che potrebbero influenzare la misura del segnale, ad esempio:

- semplici cambi di posizione come il portarsi da posizione supina a posizione laterale o ortopnoica (seduta) e viceversa;
- l'ingestione di bevande o alimenti con proprietà di vasocostrizione, ad esempio acqua, tè, caffè, cioccolato, liquirizia.

In particolare è importante la posizione del paziente nei momenti iniziali della seduta, in quanto potrebbe influire sulla misura iniziale del volume ematico che funge da riferimento per tutti i valori rilevati in seguito. E' quindi necessario modificare la posizione del paziente, di seduta in seduta, al momento delle misurazioni iniziali del segnale di volume ematico, e successivamente confrontare i dati per rilevare differenze significative.

In seguito si fanno eseguire al paziente le azioni di interesse, con l'accortezza di lasciar trascorrere tempo tra un'azione e l'altra, in modo da permettere agli effetti sul segnale di esaurirsi e non sovrapporsi tra loro. Contemporaneamente registrare i precisi istanti di tempo in modo da poter, in seguito, sincronizzare l'andamento del segnale con la lista di eventi.

Può essere importante annotare anche l'eventuale visita del medico e le misurazioni di pressione. Questi eventi possono indurre cambiamenti nel paziente (ansia, agitazione), e di conseguenza provocare un cambiamento nell'andamento del segnale.

Lo studio prevede il monitoraggio di 10 sedute di dialisi, annotando i parametri caratteristici dei pazienti (sesso, età, tipologia di accesso vascolare, peso, stato cardiovascolare) e della seduta.

Eventi

- a 1 h dall'inizio portarsi da posizione supina a seduta;
- 15 min. dopo portarsi da posizione seduta a supina;
- 15 min. dopo portarsi da posizione supina a laterale;
- 15 min. dopo portarsi da posizione laterale a supina;
- 15 min. dopo portarsi da posizione supina a seduta;
- 15 min. dopo portarsi da posizione seduta a supina;
- 15 min. dopo alzare le gambe;
- 15 min. dopo tornare a posizione supina.

SESSO _____

TIPO DI DIALISI _____

TIPO DI FILTRO _____

PESO INIZIO DIALISI (Kg) _____

PESO FINE DIALISI (Kg) _____

CALO PESO ORARIO (Kg/h) _____

FLUSSO SANGUE _____

DURATA DIALISI (min) _____

CONDUCIBILITA' TOTALE (mS/cm) _____

MODALITA' PRELIEVO SANGUE _____

ACCESSO VASCOLARE _____

Peso secco (Kg) _____

Altezza (cm) _____

BMI _____

DATA DI NASCITA _____

CALO PESO (Kg) _____

In caso di HDF On-Line

FLUSSO INFUSIONE _____

VOLUME TOT INFUSIONE _____

In caso di AFBK

TIPO SACCA INFUSIONE _____

INFO sul BAGNO di DIALISI

QD= _____

Na= _____

HCO3= _____

Cond= _____

K= _____

INFO sul RICIRCOLO _____

INFO sul CONCENTRATO _____

INFO sulla TERAPIA _____

STATO CARDIOVASCOLARE _____

N° macchina ARTIS _____

POSIZIONE DEL PAZIENTE DURANTE LE MISURAZIONI INIZIALI	
EVENTI PAZIENTE	EVENTI SEDUTA
Anti-trendelemburg (testa su – gambe giù) Beve Caffè Cefalea Crampi Dorme Giramenti di testa Eritropoietina Fine della flebo Fisiologica Flebo di amminoacidi Flebo di glucosio Infusione EMAGEL Infusione potassio Lamenta dolora alle braccia Lamenta dolore alle gambe Mangia Movimento accidentale braccio Nausea Parla Prelievo per emogas-analisi Singhiozza Starnutisce Suda (ha caldo) Tachicardia Terapie personali paziente (infusioni) Tossisce Trendelenburg Abbassamento testa	Allarme aspirazione arteria Allarme fine eparina Allarme pressione venosa Attacco aghi Attacco linee Bolo eparina By pass Disattivazione UF minima Distacco aghi Distacco linee Fine dialisi Inizio dialisi Interruzione dialisi Lavaggio aghi con fisiologica Misura pressione Modifica calo peso orario Modifica calo peso totale Modifica conc. Sodio Modifica conducibilità Modifica flusso infusione Modifica flusso sangue Modifica infusione eparina Modifica peso secco Modifica temperatura dializzato Modifica VE/CP Modifica velocità pompa Restituzione finale da linee a paziente Ripresa dialisi Stop calo peso Stop flusso UF minima
EVENTI PRE - DIALISI	
Pressione pre-dialisi	

Listati Matlab

Creazione_scheda_seduta

```
clc
clear all
load s;s
load PAZIENTI
disp('Inserire 1 per azzerare il contatore delle sedute')
s=input('Inserire s per continuare ad aggiungere sedute nuove ');

disp('
                                INSERIMENTO DATI SEDUTA')

Nome_paziente=input('Inserire il nome del paziente ','s');
Sesso=input('Inserire il sesso del paziente (M/F) ','s');
Data_dialisi=input('Inserire la data della seduta ','s');
Data_nascita=input('Inserire la data di nascita ','s');
TD={'BD';'HDF On-line';'AFB'};
disp('Inserire la tipologia di dialisi');

% selezione del tipo di dialisi e inserimento delle informazioni in
% base alla tipologia di dialisi specificata
Tipo_dialisi=TD(input('digitare 1 per BD, 2 per HDF On-line, 3 per AFB '))
if strcmp(Tipo_dialisi,'BD')==0
    Flusso_infusione_orario=input('Inserire il flusso di infusione e specificare
unit# di misura (mL/min oppure L/ora) ','s');
    Flusso_infusione_finale=input('Inserire il flusso totale finale infuso
(Litri) ','s');
    if strcmp(Tipo_dialisi,'AFB')==1
        Tipo_sacca_infusione=input('Inserire il tipo di sacca di infusione
','s');
        else Tipo_sacca_infusione='/';
    end
else
    Flusso_infusione_orario='/';
    Flusso_infusione_finale='/';
    Tipo_sacca_infusione='/';
end
Tipo_filtro=input('Inserire il tipo di filtro utilizzato ','s');
Altezza=input('Inserire l'altezza del paziente (cm) ');
Peso_secco=input('Inserire il peso secco del paziente (Kg) ');
Peso_paziente_iniziale=input('Inserire il peso del paziente a inizio seduta
','s');
Peso_paziente_finale=input('Inserire il peso del paziente a fine seduta
','s');
Calo_peso_tot=input('Inserire il calo peso totale impostato (Kg) ','s');
Calo_peso_orario=input('Inserire il calo peso orario (Kg/ora L/ora) ','s');
BMI=Peso_secco/((Altezza/100)^2);
Flusso_sangue=input('Inserire il flusso del sangue impostato (mL/min) ','s');
Durata_dialisi=input('Inserire la durata della seduta (minuti) ','s');
QD=input('Inserire il flusso del bagno di dialisi (QD) (mL/min) ','s');
Ricircolo=input('Inserire informazioni sul ricircolo ','s');
N_macchina=input('Inserire il numero della macchina Artis utilizzata nella
seduta ','s');
Concentrato=input('Inserire eventuali informazioni sul concentrato utilizzato
','s');
disp('Inserire informazioni sul bagno dialisi')
Na=input('Na= ','s');
HCO3=input('HCO3= ','s');
Cond=input('Conducibilit# = ','s');
K=input('K+= ','s');
```

```

Terapia=input('Inserire informazioni sulla terapia      ','s');
Posizione_inizio_seduta=input('Inserire la posizione del paziente a inizio
seduta      ','s');
Stato_cardiovascolare=input('Inserire eventuali informazioni sullo stato
cardiovascolare del paziente      ','s');

PAZIENTI{1,s}=[Nome_paziente;Sesso;Data_dialisi;Data_nascita;Tipo_dialisi;Flusso
_infusione_orario;Flusso_infusione_finale;Tipo_sacca_infusione;Tipo_filtro;Altez
za;Peso_secco;Peso_paziente_iniziale;Peso_paziente_finale;Calo_peso_tot;Calo_pes
o_orario;BMI;Flusso_sangue;Durata_dialisi;QD;Ricircolo;N_macchina;Concentrato;Na
;HCO3;Cond;K;Terapia;Posizione_inizio_seduta;Stato_cardiovascolare;];
save('PAZIENTI','PAZIENTI')

Scheda(s);
Inserimento_dati_sedute_OK;
Import_dati(s);

s=s+1;
save('s','s')

```

Inserimento_dati_seduta_OK

```

clc

eval(['seduta',int2str(s),'=zeros(1,32);']);           %
Inizializzo le variabili                               %
press={};ev=1;fine=0;                                  %
sedutaN, press, ev, fine

for i=1:33                                             %
Inizializzo i contatori k a 1                           %
    eval(['k',int2str(i),'=1;'])                       %
end                                                     %

press{k19}=input('Inserisci i valori di pressione e battito cardiaco pre-seduta
','s');

paziente=PAZIENTI{s};
cpo=str2num(paziente{15});
while ev~=0
    EVENTI_SEDUTA
    disp('Inserire fine per terminare');
    ev=input('Inserisci il numero corrispondente all''evento da inserire      ');
    if ev~=0
        ora=input('Inserisci l''ora in cui l''evento si È verificato      ');
        if ev==19
% inserimento valori di pressione
            press{k19+1}=input('inserisci i valori di pressione e battito
cardiaco      ','s');    % e valori battito cardiaco
        else end
    %

        if ev==24
% inserimento nuovi valori di
            cpo(k24+1)=input('inserisci il nuovo valore di calo peso orario
(L/h)      ');    % calo peso orario
        else end
    %

        min=HM_to_MIN(ora);
% conversione in minuti

```



```

        eval(['seduta',int2str(s),'(k',int2str(ev),'ev)=min;'])
        eval(['k',int2str(ev),'=k',int2str(ev),'+1;'])
    else
    end
end
ora_stop=input('Inserisci l'orario di fine seduta '); %
Inserimento, %
min_stop(1,s)=HMS_to_MIN(ora_stop);min_stop(1,s) %
conversione, %
save('min_stop','min_stop') %
salvataggio dell'orario di fine seduta

press{k19+1}=input('Inserisci i valori di pressione e battito cardiaco di fine
seduta ','s');

eval(['press',int2str(s),'=press']); %
eval(['save(''press',int2str(s),'',''press',int2str(s),'')']) %
salvataggio delle variabili %
disp('orario eventi in minuti da inizio seduta') %
seduta e press %
eval(['seduta',int2str(s)]); %
eval(['save(''seduta',int2str(s),'',''seduta',int2str(s),'')']) %
eval(['cpo',int2str(s),'=cpo']); %
eval(['save(''cpo',int2str(s),'',''cpo',int2str(s),'')']) %
salvataggio cpo

```

Import_dati

```

function Import_dati(x)

load PAZIENTI;paziente=PAZIENTI{x};
eval(['D=read_mixed_csv(''Dati',int2str(x),'.csv',';')']) %
caricamento file %
load min_stop %
caricamento ora fine seduta
load min_start

eventi=D(:,5); %
estrazione eventi col. E

H=1;
while strcmp(eventi(H),'EVENT_START_TREATMENT')==0 %
individuazione istante di inizio trattamento %
    H=H+1; %
corrispondente a evento: EVENT_START_TREATMENT %
end %
min_start(1,x)=HMS_to_MIN(D{H,2});min_start(1,x) %
estrazione orario di inizio seduta, %
save('min_start','min_start')

h=H;
while h==H
    t(h-H+1,1)=HMS_to_MIN(D{h,2});
    h=h+1;
end

while t(h-H)<min_stop(1,x)
    t(h-H+1,1)=HMS_to_MIN(D{h,2});
% estrazione tempo in minuti col. B
    ve=str2num(D{h,202});VE(h-H+1,1)=(ve(1)/10);

```

```

% estrazione current blood volume          col. GT
uf=str2num(D{h,186});UF(h-H+1,1)=uf(1);
% estrazione ultrafiltrazione              col. GD
Vol_inf(h-H+1,1)=str2num(D{h,188});
% estrazione volume infusione              col. GF
if strcmp(paziente{5},'AFB')==1
    Inf_rate(h-H+1,1)=str2num(D{h,182});
% estrazione tasso infusione in AFB        col. FZ
    %eval(['Inf_rate',int2str(x),'=Inf_rate;']);
%
    %eval(['save(''Inf_rate'',int2str(x),'',''Inf_rate'',int2str(x),'')'])
%
    else end
    ps=str2num(D{h,68});press_sist(h-H+1,1)=ps(1);
% estrazione pressione sistolica           col. BP
pd=str2num(D{h,69});press_diast(h-H+1,1)=pd(1);
% estrazione pressione diastolica         col. BQ
freq(h-H+1,1)=str2num(D{h,70});
% estrazione frequenza                    col. BR
flux_impostato(h-H+1,1)=str2num(D{h,61});
% estrazione flusso pompa sangue impostato col. BI
flux_reale(h-H+1,1)=str2num(D{h,60});
% estrazione flusso pompa sangue reale    col. BH
emoglob1(h-H+1,1)=str2num(D{h,124});
% estrazione emoglobina 1                 col. DT
emoglob2(h-H+1,1)=str2num(D{h,126});
% estrazione emoglobina 2                 col. DV
h=h+1;
end
t=t-t(1);

eval(['tempo',int2str(x),'=t;']);
%
eval(['save(''tempo'',int2str(x),'',''tempo'',int2str(x),'')'])
% salvataggio delle variabili
if strcmp(paziente{5},'AFB')==1
%
    eval(['UF',int2str(x),'=UF-Inf_rate;']);
%
else
%
    eval(['UF',int2str(x),'=UF;']);
%
end
%
eval(['save(''UF'',int2str(x),'',''UF'',int2str(x),'')'])
%

% eval(['ps',int2str(x),'=ps;']);
%
% eval(['save(''ps'',int2str(x),'',''ps'',int2str(x),'')'])
%
% eval(['pd',int2str(x),'=pd;']);
%
% eval(['save(''pd'',int2str(x),'',''pd'',int2str(x),'')'])
%
% eval(['freq',int2str(x),'=freq;']);
%
% eval(['save(''freq'',int2str(x),'',''freq'',int2str(x),'')'])
%
% eval(['flux_impostato',int2str(x),'=flux_impostato;']);
%
%

```

```

eval(['save(''flux_impostato',int2str(x),'','flux_impostato',int2str(x),'')'])
) %
% eval(['flux_reale',int2str(x),'=flux_reale;']);
%
% eval(['save(''flux_reale',int2str(x),'','flux_reale',int2str(x),'')'])
%
% eval(['emoglob1',int2str(x),'=emoglob1;']);
%
% eval(['save(''emoglob1',int2str(x),'','emoglob1',int2str(x),'')'])
%
% eval(['emoglob2',int2str(x),'=emoglob2;']);
%
% eval(['save(''emoglob2',int2str(x),'','emoglob2',int2str(x),'')'])
%

% creo un vettore RBV in cui ho un solo dato al minuto
[tve vve]=unoXmin(t,VE);
VE=[tve vve];
eval(['VE',int2str(x),'=VE;']);
%
eval(['save(''VE',int2str(x),'','VE',int2str(x),'')'])
%

% Modifica del vettore UF
% La prima colonna È il valore calo peso orario istantaneo misurato
% La seconda colonna È il calo peso orario impostato

creo_UF(x);

```

Analisi_evento_min

```

% Funzione per analizzare la pendenza e il delta pre e post evento nel primo
minimo locale

function [ST I0 p t y DeltaAssPost DeltaRelPost DeltaAssPre DeltaRelPre tPre
tPost yPre yPost PPre PPost RPre RPost]=Analisi_evento_min(N,t1,Is)

% Ingresso della funzione
% N = numero dell'evento
% t1 = tempo prima e dopo l'evento
% Is = inserire 0 per visualizzare tutti gli eventi del tipo scelto, inserire 1
per visualizzare solo gli eventi isolati

% ST = matrice dei tempi degli eventi:
%   nella prima riga ci sono gli istanti degli eventi scelti
%   nelle righe successive gli istanti degli eventi vicini entro t1
% I0 = indici degli eventi isolati
% t = matrice dei tempi
% y = matrice dei valori
% MinAssPost = minimo assoluto post-e
% MinRelPost = minimo relativo post-e
% IAssPost = indici dei minimi assoluti post
% IAssRel = indici dei minimi relativi post
% IAssPre = indici dei minimi assoluto pre
% IRelPre = indici dei minimi relativi pre
% DeltaAssPost = delta assoluto post
% DeltaRelPost = delta relativo post
% MinAssPre = valore corrispondente al delta assoluto pre
% MinRelPre = valore corrispondente al delta relativo pre
% DeltaAssPre = delta assoluto pre
% DeltaRelPre = delta relativo post

```

```

% tPre = tempi pre
% tPost = tempi post
% yPre = valori pre
% yPost = valori post
% PPre = Pendenza pre
% PPost = Pendennza post
% RPre = valori retta pre
% RPost = valori retta post

% esempio per lanciare:
% [ST I0 p t y DeltaAssPost DeltaRelPost DeltaAssPre DeltaRelPre tPre tPost yPre
yPost PPre PPost RPre RPost]=Analisi_evento_min(9,5,0);

close all
Caricamento_dati

ST=[];t=1;y=1;d=1;
for I=1:s-1
    % Estrazione tempo, VE e istanti eventi
    clear tempo;clear VE; clear seduta;
    eval(['tempo=VE',int2str(I),'(:,1);'])
    eval(['VE=VE',int2str(I),'(:,2);'])
    eval(['seduta=seduta',int2str(I),';'])

    L=length(tempo);
    [Rs Cs]=size(seduta);

    % Creazione matrice ST degli istanti degli eventi e riferimento a inizio
    seduta

    for i=1:Rs;
        if seduta(i,N)~=0 && seduta(i,N)-min_start(I)+tl<tempo(end) &&
seduta(i,N)-min_start(I)-tl>0
            ST(1,d)=seduta(i,N)-min_start(I);
            % Estrazione di tutti gli eventi verificati vicino all'evento in
esame
                g=2;
                for k=1:Cs
                    for h=1:Rs
                        if seduta(h,k)-min_start(I)>ST(1,d)-tl && seduta(h,k)-
min_start(I)<ST(1,d)+tl && seduta(h,k)~=0 && seduta(h,k)-min_start(I)~=ST(1,d)
                            ST(g,d)=seduta(h,k)-min_start(I);
                            p(1,d)=I;
                            g=g+1;
                        else end
                    end
                end
                p(1,d)=I;
                d=d+1;
            else end
        end
    end

% Creazione matrice ST0 degli eventi 'isolati'

[R C]=size(ST);
ST0=zeros(1,C);

for i=1:C
    if sum(ST(:,i))==ST(1,i)
        ST0(1,i)=ST(1,i);
    else end
end
end

```

```

I0=find(ST0);

% Creazione matrice dei tempi e dei valori
for i=1:C
    r=1;
    for k=1:L
        if tempo(k)> ST(1,i)-tl-1 && tempo(k)<=ST(1,i)+tl && ST(1,i)~=0
            t(r,i)=tempo(k);
            y(r,i)=VE(k);
            r=r+1;
        else end
    end
end

% In caso non ci sia nessun evento utile
if y==1
    disp('Nessun evento utile')
    t=0;p=0;y=0;DeltaAssPost=0;DeltaRelPost=0;DeltaAssPre=0;
    DeltaRelPre=0;tPre=0;tPost=0;yPre=0;yPost=0;PPre=0;PPost=0;RPre=0;RPost=0;
else
    [r c]=size(t);
    % Calcolo minimo assoluto
    [MinAssPost IAssPost]=min(y(tl+2:end,:));
    IAssPost=IAssPost+tl+2-1;

    % Calcolo minimo relativo
    MinRelPost=MinAssPost;
    IRelPost=IAssPost;
    for i=1:c
        for j=tl+3:r
            if y(j,i)>y(j-1,i) && y(j-1,i)<=y(j-2,i)
                if y(j-1,i)==y(j-2,i)
                    MinRelPost(1,i)=y(j-2,i);
                    IRelPost(1,i)=j-2;
                else
                    MinRelPost(1,i)=y(j-1,i);
                    IRelPost(1,i)=j-1;
                    break
                end
            else end
        end
    end

    IAssPre=2*(tl+1)-IAssPost;
    IRelPre=2*(tl+1)-IRelPost;

    % Calcolo del Delta (minimo-istante iniziale)
    DeltaAssPost=y(tl+1,:)-MinAssPost;
    DeltaRelPost=y(tl+1,:)-MinRelPost;

    for i=1:c
        % Calcolo del Delta assoluto e relativo Pre-evento
        MinAssPre(1,i)=y(IAssPre(i),i);
        MinRelPre(1,i)=y(IRelPre(i),i);
        DeltaAssPre(1,i)=MinAssPre(i)-y(tl+1,i);
        DeltaRelPre(1,i)=MinRelPre(i)-y(tl+1,i);
        % Calcolo della retta interpolante Pre e Post-evento
        tPre=t(1:tl+1,:);
        tPost=t(tl+1:end,:);
        yPre=y(1:tl+1,:);
        yPost=y(tl+1:end,:);
        PPre(:,i)=polyfit(tPre(:,i),yPre(:,i),1);
        PPost(:,i)=polyfit(tPost(:,i),yPost(:,i),1);
    end
end

```

```

        RPre(:,i)=polyval(PPre(:,i),tPre(:,i));
        RPost(:,i)=polyval(PPost(:,i),tPost(:,i));
    end
    PPre=PPre(1,:);
    PPost=PPost(1,:);

    if Is==1
        ST=ST(:,I0);
        t=t(:,I0);
        y=y(:,I0);
        p=p(I0);
        DeltaAssPost=DeltaAssPost(:,I0);
        DeltaRelPost=DeltaRelPost(:,I0);
        DeltaAssPre=DeltaAssPre(:,I0);
        DeltaRelPre=DeltaRelPre(:,I0);
        tPre=tPre(:,I0);
        tPost=tPost(:,I0);
        yPre=yPre(:,I0);
        yPost=yPost(:,I0);
        PPre=PPre(:,I0);
        PPost=PPost(:,I0);
        RPre=RPre(:,I0);
        RPost=RPost(:,I0);
        IAssPost=IAssPost(I0);
        IAssPre=IAssPre(I0);
        IRelPost=IRelPost(I0);
        IRelPre=IRelPre(I0);
    else end

    [r c]=size(ST);

    %     % Creazione grafici
    %     f=1;
    %     for i=1:c
    %         subplot(2,2,f)
    %
    %
    plot(t(:,i),y(:,i),'k',tPre(:,i),RPre(:,i),'g',tPost(:,i),RPost(:,i),'g',t(:,i),
    y(tl+1,i)*ones(1,length(t(:,i))), '-- m')
    %     grid
    %     hold on
    %     plot([t(IAssPost(i),i) t(IAssPost(i),i)], [y(IAssPost(i),i)
    y(tl+1,i)], 'b.-')
    %     plot([t(IRelPost(i),i) t(IRelPost(i),i)], [y(IRelPost(i),i)
    y(tl+1,i)], 'r.-')
    %     for j=2:R
    %         if ST(j,i)~=0
    %             plot([ST(j,i) ST(j,i)], [min(y(:,i))-3 max(y(:,i))+1], 'y')
    %         else end
    %     end
    %     plot([t(IAssPre(i),i) t(IAssPre(i),i)], [y(IAssPre(i),i)
    y(tl+1,i)], 'b.-')
    %     plot([t(IRelPre(i),i) t(IRelPre(i),i)], [y(IRelPre(i),i)
    y(tl+1,i)], 'r.-')
    %     plot([t(tl+1,i),t(tl+1,i)], [min(y(:,i))-3,max(y(:,i))+1], 'k')
    %     title(EVENTI(N))
    %     xlabel('min post-evento')
    %     ylabel('Calo VE post-evento')
    %     %legend('RBV', 'PPre', 'PPost', 'Ass', 'Rel')
    %     text(t(IAssPost(i),i)+0.1,y(IAssPost(i),i)-
    0.3,num2str(DeltaAssPost(i)))

```

```

%           text(t(IRelPost(i),i)+0.1,y(IRelPost(i),i)-
0.3,num2str(DeltaRelPost(i)))
%           text(t(IAssPre(i),i)+0.1,y(IAssPre(i),i)-0.3,num2str(DeltaAssPre(i)))
%           text(t(IRelPre(i),i)+0.1,y(IRelPre(i),i)-0.3,num2str(DeltaRelPre(i)))
%           text(t(tl,i)-tl/2,max(y(:,i))+0.7,'PPre=')
%           text(t(tl,i)-tl/3.5,max(y(:,i))+0.7,num2str(PPre(i)))
%           text(t(tl+1,i)+tl/3,max(y(:,i))+0.7,'PPost=')
%           text(t(tl+1,i)+tl/1.7,max(y(:,i))+0.7,num2str(PPost(i)))
%
%           axis([t(1,i)-1 t(end,i)+1 min(y(:,i))-1 max(y(:,i))+1])
%           hold on
%
%           f=f+1;
%           if f==5 && i~=length(t)
%               figure
%               f=1;
%           else end
%       end
end

fprintf('%8s  %4g\n','Il numero totale di eventi del tipo scelto È ',c)
fprintf('%10s\n','')

```

Creazione_matrice

```

% Creazione della matrice per l'analisi con CNSS

clc
clear all
eventi=[1 2 3 5 6 7 9 10 11 12 13 14];

M=[];

for Is=0:1
    for tl=5:-3:2
        for i=1:length(eventi)
            ev=eventi(i)
            [ST I0 p t y DeltaAssPost DeltaRelPost DeltaAssPre DeltaRelPre tPre
tPost yPre yPost PPre PPost RPre RPost]=Analisi_evento_min(ev,tl,Is);

            if Is==1
                IIs=ones(length(p),1);
            else
                IIs=zeros(length(p),1);
            end
            DeltaSlope=PPost-PPre;

% mettere nella matrice come vengono e riordinare dopo
% test da eseguire :
%
%
% Matrice
%
% Paziente    ev    tl    Is    DeltaSlope    DeltaAssPost
DeltaRelPost
%

%**** attualmente p rappresenta l'ID_seduta
%**** codice per correggere l'ID_seduta in ID_paziente

```

```

for i=1:length(p)
    if p(i)==8 || p(i)==9 || p(i)==10
        p(i)=p(i)-2;
    else if p(i)==12
        p(i)=p(i)-3;
    else if p(i)==6 || p(i)==7
        p(i)=p(i)-4;
    else if p(i)==15 || p(i)==16
        p(i)=p(i)-5;
    else if p(i)==11 || p(i)==13 || p(i)==14
        p(i)=p(i)-6;
    else end
    end
end
end
end
end

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

eval(['M_',int2str(ev),'_',int2str(tl),'_',int2str(Is),'=[p''
ev*ones(length(p),1) tl*ones(length(p),1) IIs DeltaSlope'' DeltaAssPost''
DeltaRelPost'' DeltaAssPre'' DeltaRelPre''];'])
eval(['M=[M;M_',int2str(ev),'_',int2str(tl),'_',int2str(Is),''];']);
end
end
end

Filename='Matrice_dati.xls';

% xlswrite('xls',M)
% dlmwrite('dlm',M,'\t')
% csvwrite('csv',M)

```

Analisi_evento_sovrapp

```

% Analisi evento - sovrapposizione tracciati
function [ST VEE tee p PPre PPost]=Analisi_evento_sovrapp(N,tl,Is)

% Ingresso della funzione
%
% N = numero dell'evento
% tl = tempo prima e dopo l'evento
% Is = inserire 0 per visualizzare tutti gli eventi del tipo scelto, inserire 1
per visualizzare solo gli eventi isolati
%
% Uscita della funzione
%
% ST = matrice dei tempi degli eventi:
%   nella prima riga ci sono gli istanti degli eventi scelti
%   nelle righe successive gli istanti degli eventi vicini entro tl
% tee = matrice dei tempi
% VEE = matrice dei valori
% p = ID_seduta

% Esempio per lanciare:
% [ST VEE tee p]=Analisi_evento_sovrapp(9,5,0);

close all

```



```

%clc
Caricamento_dati
EVENTI_SEDUTA

w=1;d=1;
ST=[];tee=[];VEE=[];I0=[];
for I=1:s-1
    tempo=[];VE=[];
    % Estrazione dati seduta
    eval(['tempo=VE',int2str(I),'(:,1);'])
    eval(['VE=VE',int2str(I),'(:,2);'])
    eval(['seduta=seduta',int2str(I),';'])
    L=length(tempo);
    [Rs Cs]=size(seduta);

    % Creazione matrice ST degli istanti degli eventi e riferimento a inizio
    seduta

    for i=1:Rs;
        if seduta(i,N)~=0 && seduta(i,N)-min_start(I)+tl<tempo(end) &&
seduta(i,N)-min_start(I)-tl>0
            ST(1,d)=seduta(i,N)-min_start(I);
            % Estrazione di tutti gli eventi verificati vicino all'evento in
esame
            g=2;
            for k=1:Cs
                for h=1:Rs
                    if seduta(h,k)-min_start(I)>ST(1,d)-tl && seduta(h,k)-
min_start(I)<ST(1,d)+tl && seduta(h,k)~=0 && seduta(h,k)-min_start(I)~=ST(1,d)
                        ST(g,d)=seduta(h,k)-min_start(I);
                        p(1,d)=I;
                        g=g+1;
                    else end
                end
            end
            p(1,d)=I;
            d=d+1;
        else end
    end
    % Creazione matrice ST0 degli eventi 'isolati'

    [R C]=size(ST);
    ST0=zeros(1,C);

    for i=1:C
        if sum(ST(:,i))==ST(1,i)
            ST0(1,i)=ST(1,i);
        else end
    end
    I0=find(ST0);

    % Costruzione matrice con tutti gli andamenti post-eveto di tutte le sedute
    for i=w:C
        j=1;
        while tempo(j)< ST(1,i)-(tl+1)
            j=j+1;
        end
        c=1;
        while tempo(j)<ST(1,i)+tl
            tee(c,w)=tempo(j);
            VEE(c,w)=VE(j);
            j=j+1;c=c+1;
        end
    end

```

```

        end
        % "Normalizzazione" shift degli andamenti a zero
        tee(:,w)=tee(:,w)-tee((tl+1),w);
        VEE(:,w)=VEE(:,w)-VEE((tl+1),w);
        w=w+1;
    end
end

if Is==1
    p=p(I0);
    ST=ST(:,I0);
    VEE=VEE(:,I0);
    tee=tee(:,I0);
else end

[r c]=size(VEE);
mtee=mean(tee');
media=mean(VEE');
mediana=median(VEE');

teepre=mtee(1:tl+1);
teepost=mtee(tl+1:end);

pmediapre=polyfit(teepre,media(1:tl+1),1);PPre=pmediapre(1);
pmediapost=polyfit(teepost,media(tl+1:end),1);PPost=pmediapost(1);
rmediapre=polyval(pmediapre,teepre);
rmediapost=polyval(pmediapost,teepost);

pmedianpre=polyfit(teepre,mediana(1:tl+1),1);
pmedianpost=polyfit(teepost,mediana(tl+1:end),1);
rmedianpre=polyval(pmedianpre,teepre);
rmedianpost=polyval(pmedianpost,teepost);

figure
%subplot(2,2,1)
plot(tee,VEE),grid,hold on
plot([0;0],[min(min(VEE))-1;max(max(VEE))+1],'k'),hold on
title(EVENTI(N))
xlabel('tempo (min)')
ylabel('Calo VE relativo')
axis([-tl tl min(min(VEE))-1 max(max(VEE))+1])

figure
%subplot(2,2,2)
plot(mtee,media,teepre,rmediapre,teepost,rmediapost),grid,hold on
plot([0;0],[min(media)-1;max(media)+1],'k'),hold on
title('Media andamenti')
xlabel('tempo (min)')
ylabel('Media RBV')
axis([-tl tl min(media)-0.1 max(media)+0.1])

figure
%subplot(2,2,3)
plot(mtee,mediana,teepre,rmedianpre,teepost,rmedianpost),grid,hold on
plot([0;0],[min(mediana)-1;max(mediana)+1],'k'),hold on
title('Mediana andamenti')
xlabel('tempo (min)')
ylabel('Mediana RBV')
axis([-tl tl min(mediana)-0.1 max(mediana)+0.1])

fprintf('%10s %5g\n','Il totale dei tracciati È ',c)
fprintf('%10s\n','')

```

Bibliografia:

1. *Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations.*
Judith J. Dasselaar, Roel M. Huisman, Paul E. de Jong and Casper F. M. Franssen.
Nephrol Dial Transplant (2005); 20: 2043- 2049.
2. *Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis.*
Hitoshi Inagaki, Masahiro Kuroda, Shiro Watanabe and Tomohito Hamazaki.
Nephrol Dial Transplant (2001); 16: 798-802.
3. *Critical Evaluation of Blood Volume Measurements during Hemodialysis.*
Judith J. Dasselaar, Frank M. van der Sande, Casper F.M. Franssen.
Blood Purif (2012); 33: 177–182.
4. *Istantaneous changes in circulating blood volume due to various physiological maneuvers.*
Robert R. Steuer, MD; David H. Harris; James M. Conis.
Dialysis & Transplantations (1994); 23: 643-646
5. *Relative Blood Volume monitoring during Hemodialysis in end stage disease patients.*
Jasmine Ion Titapiccolo, Manuela Ferrario, *Member, IEEE*, Francesco Garzotto, Dinna Cruz, Ulrich Moissl, Ciro Tetta, Claudio Ronco, Maria G. Signorini, Sergio Cerutti, *Fellow, IEEE*.
32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Buenos Aires, Argentina,
August 31 -- September 4, 2010: 5282-5285.

6. *Determination of circulating blood volume by continuously monitoring hematocrit during hemodialysis.*
John K. Leypoldt, Alfred K. Cheung, Robert R. Steuer, David H. Harris, and James M. Conis.
Journal of the American Society of Nephrology (1995); Volume 6 Numero 2: 214-219.
7. *Automatic feedback control of relative blood volume changes during hemodialysis improves blood pressure stability during and after dialysis.*
Casper F. M. Franssen, Judith J. Dasselaar, Paulina Sytsma, Johannes G. M. Burgerhof, Paul E. De Jong, Roel M. Huisman.
Hemodialysis International (2005); 9:383-392
8. *Relative Blood Volume changes underestimate total blood volume changes during haemodialysis.*
Judith J. Dasselaar, Marjolijn N. Lub-de Hooge, Jan Pruijm, Hugo Nijhuis, Anneke Wiersum, Paul E. de Jong, Roel M. Huisman, and Casper F.M. Franssen.
9. *Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans.*
P.Boer.
The American Physiological Society (1984);
Normalization of body fluid volumes: F632-F636.
10. *Gambro (2004): Bibliografia sul monitoraggio e il controllo del volume ematico;*
11. *Andrea Visotti (2011): Monitoraggio del calo volume ematico in emodialisi tramite sensori ottici;*
12. *Filippo Buldrini: Valutazione del rischio di episodi ipotensivi intradialitici basata sul monitoraggio del volume ematico.*