

# POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione  
Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



## VALUTAZIONE DELLA CAPACITÀ PREDITTIVA DI UN MODELLO DEGLI SCAMBI DI MASSA NEI PAZIENTI EMODIALIZZATI

Relatore:

**Prof. Ing. Maria Laura Costantino**

Correlatore:

**Dott. Ing. Giustina Casagrande**

Tesi di Laurea di

**Marco FRISON**

Matr. 767172

Anno Accademico 2012-2013



# Indice

Sommario .....	IV
Abstract .....	VI
Introduzione .....	VIII
<b>1. Anatomia, fisiologia e patologia renale.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anatomia del rene .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Il Nefrone.....	2
<b>1.2 Fisiologia renale .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Patologie renali.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Insufficienza renale acuta .....	5
1.3.2 Insufficienza renale cronica.....	6
<b>1.4 Terapie .....</b>	<b>6</b>
1.4.1 Trapianto.....	6
1.4.2 Dialisi .....	7
<b>2. Modellistica Matematica .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 L'approccio modellistico .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Ottimizzazione di un modello .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Relazioni costitutive.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Le membrane.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Diffusione .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Trasporto Convettivo .....</b>	<b>23</b>
<b>3.4 Osmosi.....</b>	<b>24</b>
<b>3.5 Pressione oncotica .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6 Trasporto attivo attraverso la membrana cellulare .....</b>	<b>27</b>
<b>4. Lo stato dell'arte.....</b>	<b>30</b>

<b>4.1</b>	<b>Modello per emodialisi standard (SHD)</b> .....	<b>30</b>
4.1.1	Scambi di soluto nel compartimento intracellulare .....	31
4.1.2	Scambi di soluto nel compartimento extracellulare .....	33
4.1.3	Scambi di volume nel compartimento intracellulare .....	35
4.1.4	Scambi di fluidi nel compartimento plasmatico ed interstiziale .....	37
<b>4.2</b>	<b>Modello per emodiafiltrazione (HDF)</b> .....	<b>39</b>
4.2.1	Scambi di soluto nel compartimento extra-cellulare.....	41
<b>4.3</b>	<b>Modello per Acetate Free Biofiltration (AFB)</b> .....	<b>43</b>
4.3.1	Sistema di preparazione del liquido di dialisi .....	44
4.3.2	Sistema di infusione del bicarbonato .....	46
4.3.3	Il sistema “paziente” .....	47
<b>5.</b>	<b>Materiali e Metodi</b> .....	<b>48</b>
5.1	Dati acquisiti.....	48
5.2	Inizializzazione del sistema per SHD, HDF e AFB .....	52
5.3	Procedura di ottimizzazione per SHD, HDF e AFB .....	54
5.4	Implementazione dei modelli .....	59
<b>6.</b>	<b>Capacità descrittive dei modelli</b> .....	<b>60</b>
6.1	Volume totale dei fluidi corporei .....	60
6.2	Calcolo degli errori di scostamento .....	62
6.2.1	Capacità descrittive SHD.....	63
6.2.2	Capacità descrittive HDF.....	67
6.2.3	Capacità descrittive AFB.....	70
<b>7.</b>	<b>Capacità predittive dei modelli</b> .....	<b>74</b>
7.1	Parametri ottimizzati con una sessione e due sessioni.....	74
7.2	Parametri ottimizzati sulle prime tre sedute .....	80
7.3	Confronto degli errori predittivi nelle tre metodiche.....	84

7.3.1	Errori di scostamento orari SHD .....	85
7.3.2	Errori di scostamento orari predittivi HDF .....	86
7.3.3	Errori di scostamento orari predittivi AFB.....	87
<b>7.4</b>	<b>Errori predittivi nel calcolo dei volumi plasmatici .....</b>	<b>89</b>
<b>7.5</b>	<b>Applicazioni dell'analisi predittiva .....</b>	<b>90</b>
<b>8.</b>	<b>Analisi dei risultati .....</b>	<b>99</b>
<b>8.1</b>	<b>Analisi delle capacità descrittive .....</b>	<b>99</b>
<b>8.2</b>	<b>Analisi delle capacità predittive.....</b>	<b>102</b>
<b>8.3</b>	<b>Analisi dei risultati ottenibili applicando il modello ad alcuni casi clinici. .</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusioni e sviluppi futuri.....</b>	<b>109</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>111</b>

# Sommario

Le procedure dialitiche hanno il compito di depurare il sangue dalle tossine uremiche, queste procedure inducono scambi di fluidi, di elettroliti e di cataboliti fra i compartimenti dell'organismo umano. I compartimenti nel corpo umano sono principalmente tre, il compartimento intracellulare più profondo e inaccessibile, il compartimento interstiziale e il compartimento plasmatico più facilmente accessibile. Rispetto al passato, quando la principale tecnica dialitica era l'emodialisi (HD), oggi sono disponibili molteplici metodiche, fra le quali l'emodiafiltrazione (HDF) e l'Acetate free biofiltration (AFB). Riuscire a descrivere e predire le dinamiche delle sedute dialitiche è di fondamentale importanza a fini terapeutici in modo da poter personalizzare la terapia in base alle esigenze di ogni singolo paziente,. I modelli matematici possono essere di aiuto ai clinici nella progettazione in tal senso della terapia. Il presente lavoro di tesi ha come obiettivo di fornire un tale strumento per le tipologie di trattamento più diffuse quali HD, HDF e AFB. Obiettivo finale della personalizzazione della terapia è il miglioramento delle condizioni cliniche del soggetto dializzato.

In questo lavoro di tesi, si propone un approccio per la valutazione delle capacità descrittive e predittive di un modello basato sulla descrizione della cinetica di alcuni soluti presenti nel sangue, il cui monitoraggio durante la seduta dialitica risulta di interesse clinico. Oltre alla cinetica dei soluti, sono presi in considerazione anche gli andamenti dei volumi plasmatici per le tre metodiche considerate. Il modello di partenza permette una personalizzazione paziente-dipendente sulla base di di tre parametri:  $\rho$ , che tiene conto della variabilità della permeabilità della membrana capillare;  $\eta$ , che rappresenta la capacità di estrazione del dializzatore, influenzato dallo strato proteico che si forma lungo i capillari del filtro durante la dialisi, ed infine  $k$  che rappresenta il coefficiente di trasferimento di massa alla membrana cellulare. Attraverso una procedura di ottimizzazione dell'errore tra dato simulato e dato clinico, è stato possibile definire un set di parametri ottimizzati per ognuna delle prime 6 sedute registrate per ogni paziente. Il primo obiettivo del lavoro è stato quindi la definizione del numero di sedute ottimale da monitorare per ogni paziente prima di poter definire con sufficiente accuratezza il valore dei parametri da utilizzarsi.

Per raggiungere tale obiettivo, la prima fase del lavoro ha previsto l'acquisizione di dati reali relativi alle sedute di dialisi: le concentrazioni plasmatiche orarie dei principali elettroliti (sodio, potassio, cloro, calcio e bicarbonato) ottenute attraverso emogasanalisi e i dati macchina memorizzati dal software di gestione del trattamento. Una seconda fase ha previsto l'analisi dei dati caratterizzata dal calcolo degli errori di scostamento sia descrittivi che predittivi. Grazie all'analisi predittiva è stato poi possibile confrontare le varie metodiche dialitiche, valutando l'entità degli errori di scostamento predittivi che si ottengono dal confronto tra seduta clinica e seduta predittiva.

Secondo obiettivo del lavoro è stata poi la valutazione delle possibilità applicative del modello a livello clinico. Si è infatti provato ad analizzare come alterazioni della prescrizione o della terapia possano influenzare la risposta del singolo paziente. Una delle valutazioni effettuate è relativa agli effetti del cambio di prescrizione della concentrazione del sodio nel bagno di dialisi, altre valutazioni sono concernenti la variazione della portata di ultrafiltrazione, la valutazione dei diversi effetti di pre e post-diluizione in HDF ed infine il confronto tra due diverse metodiche di dialisi. I modelli sono stati implementati utilizzando il software per il calcolo numerico Matlab<sup>®</sup> (R2009). Le simulazioni richiedono in ingresso i dati iniziali del paziente e i dati ricavati della macchina dializzatrice, in uscita si ricavano gli andamenti delle concentrazioni plasmatiche degli elettroliti considerati e l'andamento dei volumi nei diversi compartimenti. Si mostrano infine il riscontro tra i risultati ottenuti a livello modellistico e le evidenze cliniche.

Gli errori descrittivi relativi alle concentrazioni plasmatiche dei soluti di interesse risultano sempre inferiori al 10% , mentre quelli predittivi risultano tutti inferiori al 20%. Dalla valutazione degli errori che si sono ottenuti in fase di elaborazione dei dati, si può quindi affermare che i modelli hanno un'ottima capacità descrittiva, e una buona capacità predittiva.

# Abstract

The dialysis procedures are responsible for purifying the blood from uremic toxins, these procedures induce shifts of fluid, electrolytes and catabolites between the compartments of the human organism. The human body compartments are three, the intracellular compartment deeper and more inaccessible, the interstitial compartment and the blood compartment more easily accessible. Compared to the past, when the main dialysis technique was the hemodialysis (HD), today there are many methods, including hemodiafiltration (HDF) and Acetate free biofiltration (AFB). Being able to describe and predict the dynamics of the dialysis sessions is of paramount importance for medical purposes in order to personalize the therapy based on the needs of each individual patient. The mathematical modeling can be helpful in the prediction of the sessions, and the present work aims to provide such a tool for the most common types of treatment such as HD, HDF and AFB. The mathematical models may be helpful to the clinicians in the optimal therapy planning, taking into account the patient specific characteristics. The final objective is the personalization of the sessions, to allow an improvement in the clinical condition of the dialysis patient.

In this thesis, it has been proposed an approach for the evaluation of descriptive and predictive ability of a model, based on the description of the kinetics of some solutes in the blood, and their monitoring during the dialysis session. In addition to the kinetics of the solutes, it has been also considered the trends of the plasma volumes for the three dialysis methods. The starting model allows a customization-dependent patient on the basis of three parameters:  $\rho$ , which takes into account the variability of the permeability of the capillary membrane;  $\eta$ , which is the extraction capacity of the dialyzer, influenced by the protein layer which is formed along the capillaries of the filter during dialysis, and finally that  $k$  represents the coefficient of mass transfer to the cell membrane. Through an error optimization procedure between simulated and clinical data, it has been possible to define a set of optimized parameters for each of the first 6 recorded sessions for each patient. Then, the first objective of this study has been the definition of the optimal number of sessions to be monitored for each patient before you can define with sufficient accuracy the value of the parameters to be used.



To achieve this, the first phase of the work provided the acquisition of real data related to dialysis sessions: hourly plasma concentrations of the major electrolytes (sodium, potassium, chloride, calcium and bicarbonate) obtained through arterial blood gas analysis and through the machine data stored by the managing software. A second phase has provided the data analysis characterized by the calculus of the deviation errors both descriptive and predictive. Thanks to predictive analysis it has been possible to compare the various dialysis methods, valuating the predictive errors that are obtained from the predictive comparison between clinical session and predictive session.

The second aim of the work was the evaluation of the possible applications of the model at the clinical level. An evaluation of the alterations induced by a change of the prescription or the therapy on the individual patient behavior has been made. For example, the effects of the change of the dialysis fluid sodium concentration prescription has been evaluated, other evaluations are concerning the variation of the flow ultrafiltration, the different effects of pre-and post- dilution in HDF method and the comparison between two different dialysis techniques. The models were implemented using the software Matlab ® ( R2009 ). The simulations require as input the initial data of the patient and data from the machine dialysis, outgoing are obtained the trends of the plasma concentrations of the considered electrolytes and the volume trends in the different compartments . It has been finally shown the match between the results obtained at modeling level and clinical evidence.

The descriptive errors data of the plasma concentrations of the solutes of interest are always lower than 10%, while those predictive ones are all less than 20%. Then, by the evaluation of the errors that have been obtained during the data processing, it may be concluded that the models have excellent descriptive ability, and a good predictive one.

# Introduzione

Il miglioramento delle condizioni socio-economiche e l'evoluzione nel campo delle terapie mediche hanno determinato, negli ultimi 30 anni, un progressivo innalzamento dell'età media della popolazione e, conseguentemente, un aumento dei pazienti anziani portatori di malattie. Al fine di trattare il maggior numero di pazienti e ridurre la mortalità legata alle malattie renali, occorre un miglioramento delle tecniche dialitiche. Il progresso nel campo delle tecnologie biomediche e lo sviluppo di nuove metodiche, hanno consentito di migliorare l'efficacia depurativa per il paziente con conseguente riduzione dei tempi di degenza in ospedale e dei costi legati alla singola seduta.

Nello scenario descritto, risulta sempre più importante, sia per il nefrologo sia per i progettisti di dispositivi biomedicali, comprendere in modo dettagliato ed esaustivo la reazione di ogni singolo paziente alla seduta dialitica o almeno individuare dei criteri che facilitino la scelta della metodica più adatta per migliorare i risultati clinici. Allo stesso modo è estremamente utile poter simulare una seduta dialitica con un modello *in silico* che si avvicini il più possibile alle condizioni *in vivo*. Ciò consentirebbe di svolgere, *in vitro*, training che permettano al personale medico di ottimizzare e standardizzare le procedure dialitiche, rendendole più affidabili e riducendo la dipendenza del loro successo dall'esperienza dell'operatore. Le nefropatie rappresentano senza dubbio una delle voci principali per quanto riguarda le malattie croniche, sia per il sempre crescente numero di pazienti affetti, anche a causa dell'allungamento progressivo della vita media, sia perché la malattia renale porta progressivamente il paziente alla condizione di dializzato, comportando un notevole carico sociale ed economico. La dialisi è una tecnica terapeutica che ha rivoluzionato in pochi anni la gestione clinica del paziente nefropatico e che ha raggiunto livelli tecnici di eccellenza, permettendo una buona sopravvivenza a lungo termine ed una qualità della vita sempre migliore. Al momento attuale in Italia sono trattati circa 50.000 pazienti (Società Italiana di Nefrologia, 2012) e questo numero aumenta costantemente, a fronte di importanti costi socioeconomici. Tutto ciò si deve ad un progresso che ha interessato contemporaneamente sia la tecnica dialitica stessa, che le terapie di supporto e la qualità dell'assistenza al paziente dializzato.

In pochi anni dal punto di vista puramente tecnologico, si è passati dalle tecniche, si può dire, quasi rudimentali dei primi anni '60, che prevedevano la preparazione istantanea dei liquidi e dei filtri di dialisi, alle più moderne tecnologie, con l'uso di materiali sempre più biocompatibili e membrane di dialisi sintetiche, ad alta efficienza depurativa, che sfruttano la capacità di rimuovere le tossine uremiche di diverso peso molecolare. A questo si deve aggiungere il perfezionamento delle apparecchiature per emodialisi, che oltre alla dialisi standard consentono, mediante l'uso di software dedicato, di eseguire numerose tecniche dialitiche ad alta efficienza, atte a garantire un livello depurativo ottimale, cui fa riscontro una migliore qualità di vita.

# Capitolo 1

## 1. Anatomia, fisiologia e patologia renale

### 1.1 Anatomia del rene

I due reni giacciono sulla parete posteriore dell'addome, all'esterno della cavità peritoneale. Ciascun rene presenta, nella parte mediana, una rientranza detta ilo. Dall'ilo entrano e fuoriescono l'arteria e la vena renale, i vasi linfatici, i nervi e l'uretere. Quest'ultimo convoglia l'urina prodotta dal rene verso la vescica, dalla quale successivamente è espulsa allo stimolo della minzione.

Il flusso sanguigno in ingresso ai reni, ammonta a circa un quarto della gittata cardiaca, nonostante per garantire la funzionalità non occorra ad essi più di un decimo dell'ossigeno totale in circolo nell'organismo [1]. La perfusione è quindi di gran lunga sovradimensionata rispetto alle esigenze metaboliche locali, e ciò si riconduce alla funzione filtrante che i reni svolgono. Le unità funzionali dei reni sono i nefroni, nei quali viene convogliato la maggior parte del flusso renale. In queste unità, il sangue viene continuamente filtrato e purificato. Per una descrizione anatomica più dettagliata si consulti Guyton et al. [2].

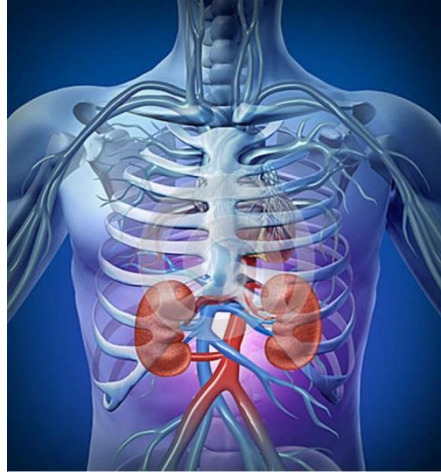


Fig. 1.1: Localizzazione anatomica dei reni.

### 1.1.1 Il Nefrone

Ogni rene è costituito da circa un milione di nefroni. Due strutture principali compongono il nefrone:

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

Una fitta rete di capillari ramificati e rivestiti da cellule epiteliali costituisce il glomerulo; il glomerulo è avvolto da un involucro che prende il nome di capsula di Bowman. Il liquido filtrato dai capillari glomerulari viene raccolto nella capsula di Bowman e convogliato nel tubulo prossimale che è localizzato nella parte corticale del rene [2]. Dal tubulo prossimale il liquido passa nell'ansa di Henle situata nella zona midollare, in cui avviene il riassorbimento di sostanze utili e la secrezione di cataboliti da e verso il lume dell'ansa. Con un tratto ascendente il percorso del filtrato prosegue verso la macula densa, che ha un ruolo di feedback molto importante per la modulazione della capacità filtrante del nefrone. Dopo la macula densa il liquido giunge, attraverso una serie di dotti collettori, nel bacinetto renale e di lì, attraverso gli ureteri, nella vescica, dalla quale è espulso per minzione.

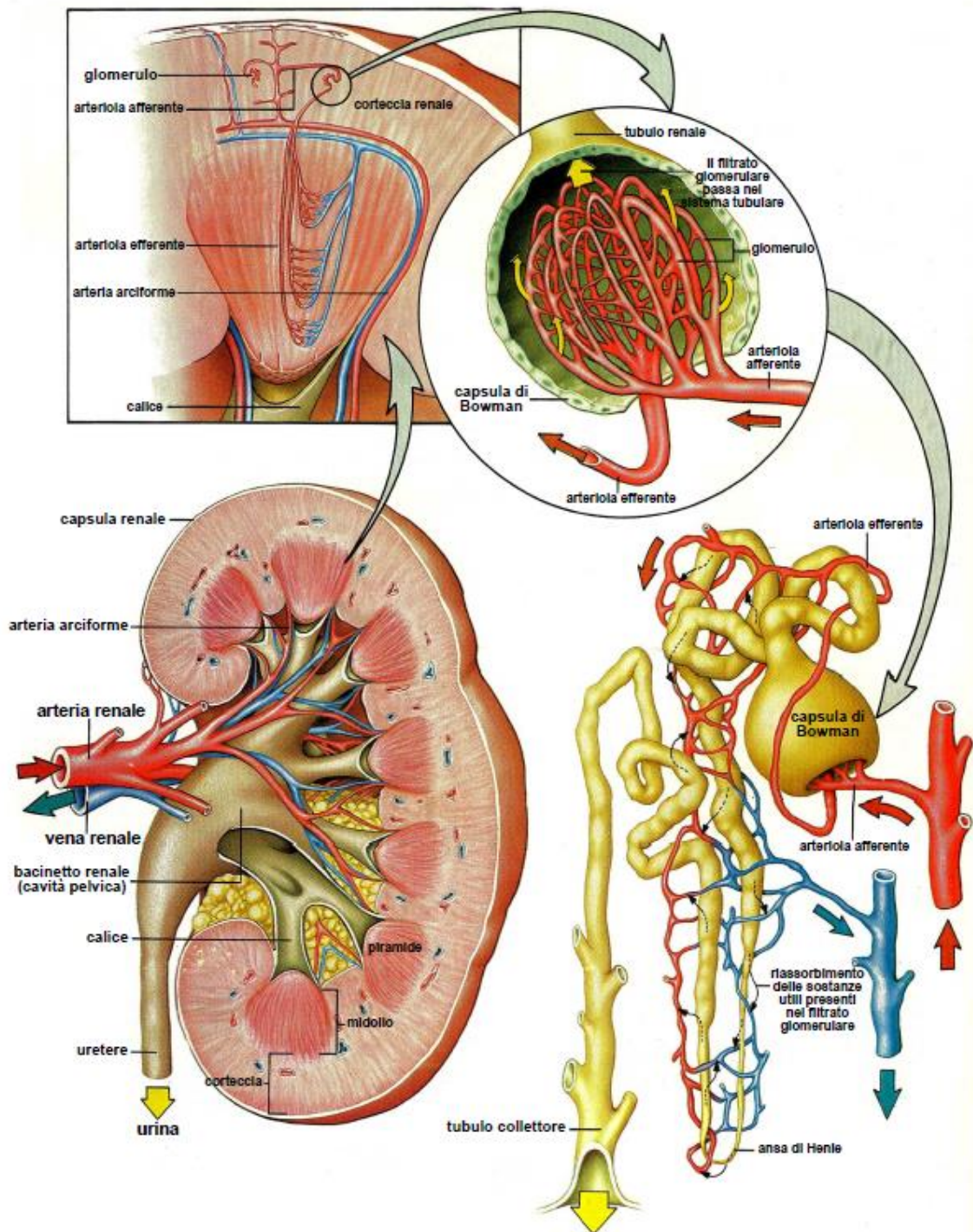


Fig. 1.2: Dettagli anatomici del rene.

## 1.2 Fisiologia renale

Il rene opera come un vero e proprio apparato di depurazione, sottraendo al sangue le sostanze superflue e quelle il cui eccesso potrebbe alterarne l'equilibrio chimico-fisico. Da un punto di vista più specifico, le sue principali funzioni sono quelle di regolare nel sangue il grado di acidità relativa, il contenuto idro-salino, le concentrazioni totali di urea, ammoniaca e acido urico. Il rene ha infine un importante compito di disintossicazione, elimina le sostanze circolanti fisiologicamente attive, cioè capaci di modificare radicalmente il funzionamento degli organi e dei tessuti [2].

In queste sostanze attive rientrano: gli ormoni elaborati dalle ghiandole endocrine, i farmaci somministrati durante le cure mediche e i composti ad azione nociva accidentalmente introdotti nel corpo. Altro esempio della funzione renale è la capacità di controllo della pressione arteriosa. Il rene libera ormoni che agiscono direttamente sullo stato vasopressivo del circuito arterioso (sistema aldosterone-renina-angiotestina).

Riassumendo, le funzioni del rene sono:

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

Tutte le funzioni renali si attuano mediante un unico meccanismo: quello della formazione dell'urina.

## 1.3 Patologie renali

Le patologie renali sono le principali cause di morte o di invalidità in tutti i paesi del mondo e possono essere riferite a due categorie generali che sono:

- Insufficienza renale acuta, dove i reni cessano di funzionare completamente ed improvvisamente, ma possono eventualmente recuperare la funzionalità.

- Insufficienza renale cronica, nella quale un numero di nefroni perde progressivamente le proprie funzioni, riducendo gradualmente la funzionalità renale, generalmente in maniera irreversibile

Entro queste due categorie si trovano una pluralità di disturbi a carico dei vasi renali, dei glomeruli, dei tubuli, dell'interstizio renale e in parte delle vie urinarie esterne ai reni, incluse gli ureteri e la vescica.

### **1.3.1 Insufficienza renale acuta**

L'insufficienza renale acuta è una sindrome caratterizzata dal brusco deterioramento delle funzioni renali. Essa è abitualmente associata ad oliguria (diuresi inferiore a 400ml in 24 ore), ma esistono forme di insufficienza renale acuta con diuresi conservata. L'insufficienza renale acuta può essere di vari tipi, a seconda della sede della disfunzione. Le varie tipologie sono:

- pre-renale, quando l'insufficienza si presenta a monte del rene; la sindrome pre-renale può verificarsi a seguito della diminuzione del volume del sangue che provoca un brusco calo di pressione arteriosa, come nel caso di una grave emorragia. Altro caso in cui può verificarsi l'insufficienza prerenale è a seguito di una insufficienza cardiaca. Lo scarso afflusso di sangue al rene provoca una brusca riduzione, fino alla soppressione completa, nella formazione dell'urina. In queste circostanze, per una serie di complessi riflessi che si instaurano automaticamente, alcuni organi, tra cui il rene, vengono sacrificati a favore di altri la cui insufficiente perfusione porterebbe alla morte immediata. Se la durata di tale fenomeno è prolungata, si possono instaurare lesioni istologiche gravi come necrosi tubolare e corticale.
- Intra-renale, le alterazioni sono interne al rene stesso e riguardano i tubuli renali, i glomeruli o i vasi. Nei casi più gravi sono necessarie cure dialitiche poiché la disfunzione è spesso irreversibile.
- post-renale, queste alterazioni sono abbastanza frequenti nell'età media e avanzata. L'insufficienza post-renale comporta l'ostruzione del sistema di raccolta dell'urina in qualunque punto, dai calici agli ureteri alle vie di uscita della vescica. I calcoli



renali sono la principale causa di ostruzione delle vie urinarie, facilmente eliminabili con ultrasuoni, oppure nei casi più gravi con la chirurgia.

L'effetto fisiologico che provoca l'insufficienza renale acuta è la ritenzione nel sangue e negli interstizi di acqua, prodotti di scarto del metabolismo ed elettroliti, che portano ad edema ed ipertensione. Nei casi più gravi di insufficienza renale acuta si ha totale anuria che, se non corretta con la dialisi porta il paziente al decesso.

### **1.3.2 Insufficienza renale cronica**

L'insufficienza renale cronica è caratterizzata dalla riduzione della funzionalità renale fino al 20-25% di quella normale. Le alterazioni che porta questa patologia è un circolo vizioso progressivo, poiché i nefroni superstiti subiscono con il tempo un carico di lavoro sempre maggiore che si conclude con lo stadio terminale della patologia. Il soggetto per sopravvivere, deve essere sottoposto a dialisi o a trapianto del rene in quanto un danno iniziale dei nefroni del rene ne comporta il progressivo deterioramento.

## **1.4 Terapie**

I reni possono essere danneggiati da numerose malattie, ed alcune di queste portano inesorabilmente alla perdita della loro funzionalità. Quando questo avviene, le uniche possibilità terapeutiche per il paziente sono la dialisi e il trapianto.

### **1.4.1 Trapianto**

Il trapianto renale è un intervento chirurgico che consiste nel prelevare un rene sano da cadavere o un donatore vivente. Attualmente, per i pazienti affetti da insufficienza renale cronica rappresenta il trattamento preferenziale, in quanto restituisce una normale funzionalità renale e il ritorno a una vita socialmente produttiva. Per evitare il rigetto vengono somministrati al paziente farmaci immunosoppressori [3]. Il vantaggio del trapianto da donatore vivente porta con sé dei vantaggi dal punto di vista della sua

programmabilità e ad una probabilità di successo superiore rispetto al trapianto da cadavere.

### 1.4.2 Dialisi

La dialisi è una terapia fisica adottata per il trattamento dell'insufficienza renale, dove avviene un processo di purificazione del sangue per mezzo di un altro fluido, detto dializzante. Sangue e fluido dializzante sono separati da una membrana semipermeabile, che può essere sia artificiale che biologica. Gli scambi di massa tra questi due fluidi seguono le leggi della diffusione e/o convezione.

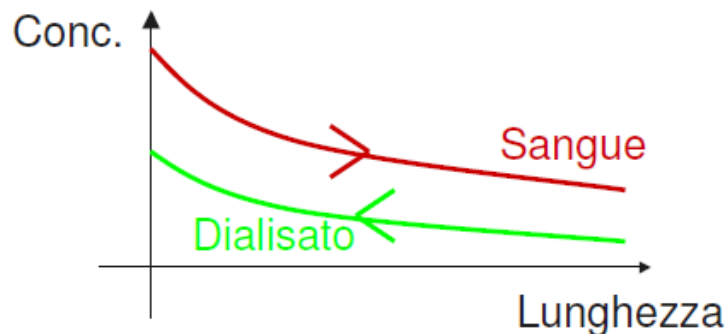
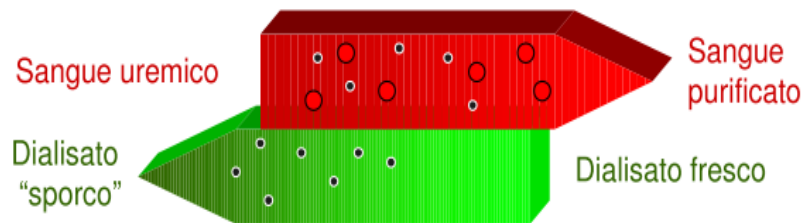


Fig. 1.3: Concetto base della dialisi.

### Dialisi peritoneale

Nella dialisi peritoneale, la membrana che viene utilizzata per gli scambi di massa è la membrana biologica del peritoneo. Il peritoneo è quella membrana semipermeabile che riveste la cavità addominale. L'inserimento del fluido dializzante all'interno dell'addome

avviene per via di un catetere trans-dermico. Lo scambio di soluti fra i vasi del peritoneo e il fluido dializzante, seguono le leggi della diffusione. Il dialisato, è mantenuto nella cavità addominale per il tempo necessario agli scambi [4].

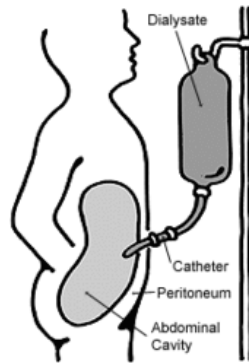


Fig. 1.4: Dialisi peritoneale.

Oltre ai cataboliti, sfruttando l'osmolarità del liquido dializzante è anche possibile estrarre fluidi corporei in eccesso (ultrafiltrazione). Il ciclo è ripetuto fino a dieci volte al giorno, nelle ore notturne un dispositivo automatico procede al riempimento e allo svuotamento dell'addome. La presenza del catetere costituisce un primo svantaggio del procedimento della dialisi peritoneale poiché la visibilità permanente e la sensazione tangibile del catetere rappresenta per molti pazienti in dialisi peritoneale e per il loro partner un grande problema psicologico, come emerge frequentemente dai dialoghi confidenziali con la maggior parte dei pazienti. L'esistenza del catetere è in ogni caso meno sopportabile della presenza di una fistola in dialisi extracorporea. La complicanza più importante della dialisi peritoneale è la peritonite. Questa può essere provocata dalla penetrazione di agenti patogeni nello spazio addominale attraverso il catetere, lungo il tunnel del catetere, per trasporto con il sangue, oppure dalla diffusione di agenti patogeni provenienti da organi della cavità addominale.

### **Emodialisi (HD)**

La terapia emodialitica permette di purificare il sangue del paziente attraverso un filtro, che viene detto dializzatore. Gli scambi di massa tra sangue e fluido dializzante avvengono tramite la membrana del dializzatore.

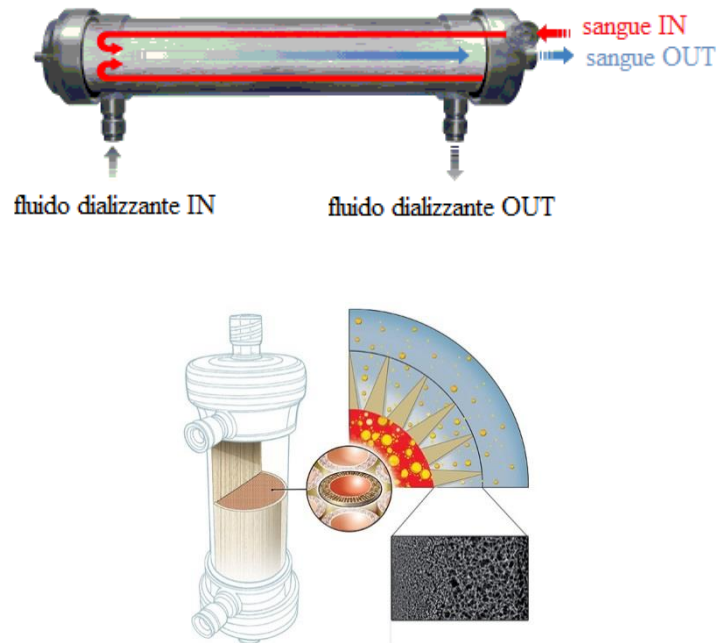


Fig. 1.5: Esempio di filtro dializzatore.

Il fluido dializzante ha una composizione simile a quella che fisiologicamente dovrebbe avere il plasma. Il filtro dializzatore possiede una membrana semipermeabile artificiale (Fig. 1.5) che permette la diffusione delle molecole di scarto e a basso peso molecolare (creatinina, urea e altre) dal plasma al liquido dializzante. Questa membrana permette però di trattenere proteine e globuli rossi all'interno del sangue. La concentrazione dei soluti nel plasma che all'inizio è elevata, durante la dialisi dovrebbe diminuire fino a raggiungere la stessa concentrazione del dialisato. Al processo di diffusione si aggiunge il fenomeno della convezione, poiché per permettere il passaggio dell'acqua dal sangue al fluido dializzante bisogna mantenere una modesta differenza di pressione idraulica. Grazie a questa differenza di pressione, il solvente riesce ad attraversare la membrana semipermeabile. Una brusca diminuzione del volume plasmatico porterebbe però al collasso cardio-circolatorio il paziente, e quindi la quantità di liquidi che vengono eliminati deve essere controllata nel corso della seduta.

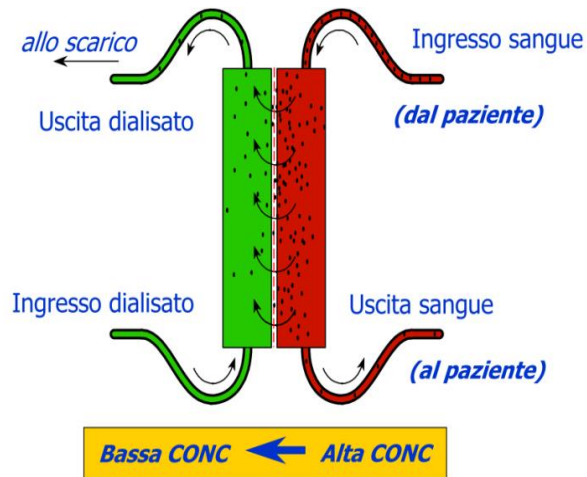


Fig. 1.6: Schema dializzatore SHD.

### Emofiltrazione (HF)

In questa tecnica dialitica, le membrane del dializzatore sono molto porose e la rimozione dei soluti avviene quasi del tutto per convezione. La grande quantità di acqua eliminata, circa una decina di litri a seduta, trasporta con sé le sostanze in essa disciolte. L'organismo, non è in grado di sostenere una perdita di fluidi così elevata, per questo, al paziente deve essere re infuso un liquido di sostituzione, detto anche liquido di diluizione. Questo liquido può essere inserito all'interno del circuito dialitico a monte o a valle del dializzatore e in questi casi si parla rispettivamente di pre- o post diluizione. Nella tecnica dell'emofiltrazione un ruolo molto importante è dato dalla porosità della membrana, più è elevata, maggiore è la rimozione di prodotti di peso molecolare medio alto attraverso il fenomeno della convezione.

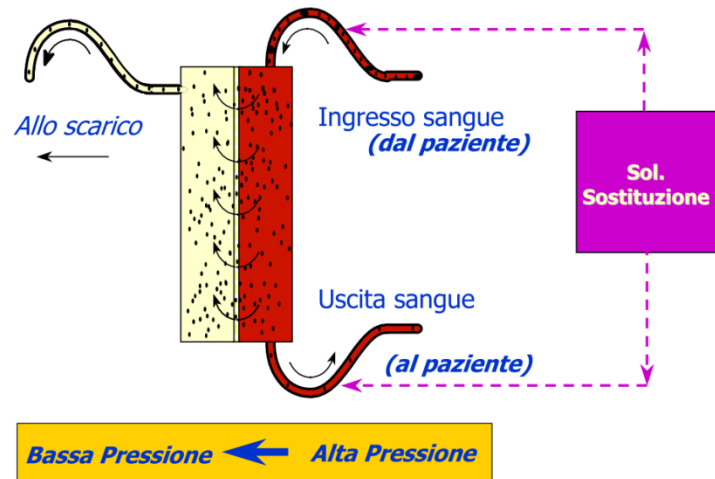


Fig. 1.7: Schema dializzatore HF.

### **Emodiafiltrazione (HDF)**

L'emodiafiltrazione è una tecnica di dialisi che si è sviluppata in questi ultimi anni. La purificazione del sangue avviene sempre sfruttando i principi fisici della diffusione e della convezione attraverso membrane semi-permeabili, costituite da polimeri sintetici, con una struttura ibrida idrofilica e idrofobica e caratterizzate da uno spessore di membrana ridotto. Durante l'HDF convezione e diffusione sono equamente determinanti per la rimozione di liquidi e di soluti di vario peso molecolare. Un risultato importante ottenuto dall'HDF è quello di permettere la rimozione non solo di soluti a basso peso molecolare, ma anche di molecole come le  $\beta_2$ -microglobuline, ritenute dannose per l'organismo. Matematicamente, il trasporto diffusivo è regolato dalla legge di Fick, espressa da :

$$J_d = -D_s \frac{dC_s}{dx} \quad (1.1)$$

dove  $J_d$  è il flusso netto diffusivo,  $D_s$  è il coefficiente di diffusione del soluto in esame mentre  $C_s$  è la sua concentrazione. Il trasporto convettivo invece è descritto come un filtrazione di fluido attraverso la membrana come conseguenza di un gradiente di pressione; in formule:

$$J_c = L_p (\Delta P - \Delta \Pi) C_M \quad (1.2)$$

dove  $L_p$  è la permeabilità idraulica della membrana,  $\Delta P$  il gradiente idraulico  $\Delta \Pi$  il gradiente osmotico a cavallo della membrana e  $C_M$  la concentrazione di membrana media del soluto trasportato.

Come per l'emodialisi, l'efficienza dell'HDF è influenzata dalla portata di sangue prelevato dalla fistola o dal catetere venoso, dall'ematocrito, proteinocrito e dalla portata di dialisato. L'efficienza dell'emodiafiltrazione dipende però anche dalle modalità di infusione del fluido di sostituzione (pre- o post-diluizione). A parità di altre condizioni, la clearance in post-diluizione delle molecole a basso/medio peso molecolare è maggiore rispetto all'emodialisi [5]. Il rischio però è quello che il sangue coaguli all'interno del filtro a seguito dell'emoconcentrazione che avviene lungo i capillari. La clearance dei soluti invece diminuisce in pre-diluizione, ma il sangue ha proprietà reologiche meno favorevoli alla coagulazione.

### **Tipologie di HDF**

L'emodiafiltrazione è una combinazione di emofiltrazione ed emodialisi che grazie al contributo della convezione, riesce a rimuovere sia soluti ad alto peso che a basso peso molecolare. Più alto è il peso molecolare del soluto da rimuovere più il contributo della convezione aumenta su quello della diffusione.

### **On-line Hdf**

L'On line HDF è una nuova tecnica di emodiafiltrazione che grazie al miglioramento della preparazione del liquido di dialisi è riuscita ad abbattere i costi delle sacche di reinfusione. Durante l'On-line HDF il dialisato ultrapuro è preparato al momento dell'uso della macchina dializzatrice. I sistemi di filtraggio in serie permettono al fluido prodotto di essere un prodotto eccellente [6]. La macchina dializzatrice regola automaticamente la diluizione delle soluzioni concentrate, per ottenere i giusti valori di concentrazione che possono essere variati per ogni paziente. Il liquido di sostituzione

quindi è reso disponibile immediatamente e a basso costo. Il ricambio di fluidi durante questa tecnica è di circa 40 L/sessione. L'On-line HDF è stata introdotta principalmente per contenere i costi del liquido di reinfusione rispetto all' HDF classica, dove il liquido di sostituzione era in quantità limitate ed in sacche sterili [7].

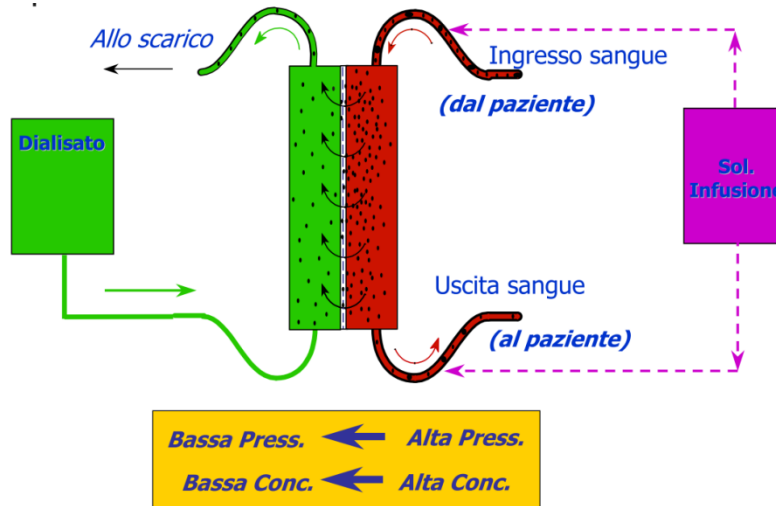


Fig. 1.8: Schema dializzatore in HDF.

### **Emodiafiltrazione con pre-diluizione**

In questa modalità di HDF il liquido di sostituzione è miscelato al sangue prima che questo entri nel dializzatore, abbassando la probabilità di coagulazione e le proprietà reologiche del sangue. Poiché il sangue coagula più difficilmente, sono richieste minori dosi di eparina rispetto ad altri tipi di dialisi. La modalità della pre-diluizione permette anche di effettuare ultrafiltrazioni spinte anche in pazienti dove le portate ematiche sono basse oppure hanno alto ematocrito, senza aumentare la pressione di trans-membrana (TMP) che potrebbe diminuire l'efficacia del dializzatore [8].



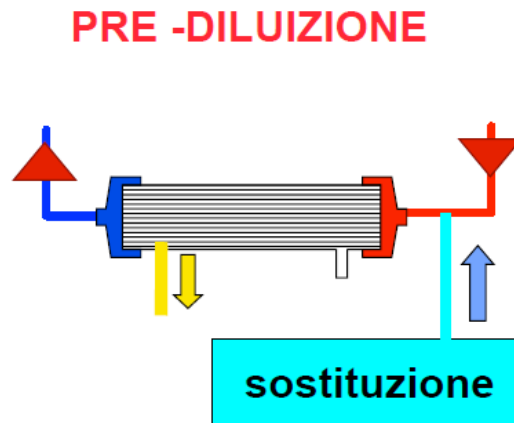


Fig. 1.9: Il fluido di sostituzione viene reinfuso pre-filtro.

Con la pre-diluzione si hanno alti volumi di reinfusione, aumentando il rischio di contaminazione da sostanze nocive a lungo termine, che potrebbero essere presenti nei fluidi usati per la miscela dialitica. Inoltre alti volumi di reinfusione comportano alti volumi di ultrafiltrazione che potrebbero trascinare anche sostanze utili per l'organismo come le vitamine e gli oligoelementi. Altro aspetto negativo per la pre-diluzione è la diminuzione dell'efficacia del fenomeno diffusivo; essendo i soluti uremici diluiti si ha un minor gradiente di concentrazione.

### **Emodiafiltrazione con post-diluzione**

In questa modalità di HDF il liquido di sostituzione è miscelato al sangue dopo che questo è passato nel filtro dializzatore e prima che venga reimmesso nel paziente. In post-diluzione il fenomeno della diffusione non subisce deterioramenti. Rispetto alla pre-diluzione c'è il rischio che a causa dell'ultrafiltrazione che rimane alta, l'emoconcentrazione lungo i capillari del filtro arrivi a tal punto da generare coaguli oppure emolisi. A parità di ultrafiltrazione impostata, l'otturazione dei capillari del dializzatore da parte dei coaguli, rende necessaria un aumento della TMP con conseguente aumento di probabilità di otturazione dei capillari rimanenti [9]. Un aumento della TMP può portare anche nel lato sangue ad una perdita di proteine per adsorbimento sulla membrana del dializzatore, fenomeno critico sia per il paziente in quanto ne altera il bilancio osmotico e critico anche per il filtro dializzatore poiché fa aumentare

ulteriormente la TMP richiesta per la dialisi, creando un circolo vizioso che termina con la completa otturazione del filtro.

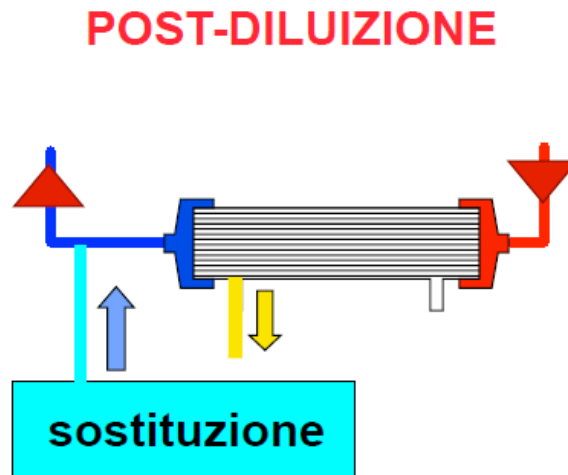


Fig. 1.10: Il fluido di sostituzione viene reinfuso post-filtro.

### **Acetate free biofiltration (AFB)**

L'Acetate free biofiltration è una metodica dialitica mista diffusiva-convettiva caratterizzata da un bagno di dialisi completamente privo di tamponi (né acetato né bicarbonato). La filtrazione utilizza sia il processo diffusivo che il processo convettivo per giungere ad una dialisi adeguata, il bicarbonato viene infusosuccessivamente. Attraverso il dializzatore avviene il passaggio del bicarbonato dal sangue al bagno di dialisi, viceversa il bicarbonato viene acquisito dal sangue esclusivamente in post diluizione attraverso infusione.

L'AFB si divide in due diverse metodiche di trattamento: AFB a potassio costante oppure AFB a profilo di potassio. L'AFB a potassio costante consente l'impostazione di un valore costante di potassio nel bagno di dialisi, in modo indipendente dagli altri elettroliti, da un valore minimo di 1,5 mmol/L ad un valore massimo di 3,5 mmol/L. L'AFB a profilo di potassio (AFB-K) consente la variazione automatica della concentrazione di potassio in base ad una curva esponenziale, da un valore iniziale variabile fra 5.5-3.0 mmol/L e una concentrazione finale variabile fra 3 e 1 mmol/L, con una risoluzione pari a 0,1 mmol/L. Il

potassio è somministrato automaticamente nel bagno di dialisi secondo il profilo impostato con i valori richiesti.

L'AFB nasce dal bisogno di alternative terapeutiche da un lato per pazienti con inadeguata stabilità cardiovascolare e dall'altro per l'insufficiente correzione dell'equilibrio acido base. In precedenza in tali pazienti veniva utilizzato come tampone l'acetato, ma si verificavano problemi legati ad un insufficiente controllo dell'equilibrio acido-base del paziente, all'instabilità cardiovascolare. Tale metodica consente una gestione personalizzata dell'equilibrio acido-base, e un'altissima stabilità cardiovascolare durante il trattamento. Inizialmente per l'AFB si utilizzava come tampone l'acetato nel bagno di dialisi, il meccanismo di azione di tale tampone è la rigenerazione del bicarbonato partendo dall'acido carbonico. Questi processi biochimici comportano che all'inizio della dialisi stessa si verifichi un brusco calo del pH ematico del paziente provocando l'insorgenza di eventi intradialitici avversi. Proprio per correggere la diminuzione brusca del pH si cominciò a prendere in considerazione l'idea di correggere direttamente con infusione endovenosa diretta di bicarbonato di sodio il pH ematico del paziente. Il bagno di dialisi completamente privo di tampone comporta la separazione dei meccanismi di acquisizione e cessazione del bicarbonato, e di conseguenza permette di calcolare più facilmente la quantità di bicarbonato somministrata al paziente e quindi di prevederne la bicarbonatemia finale [10]. Il bicarbonato viene acquisito dal sangue esclusivamente attraverso l'infusione in post-diluizione. In tal modo, si tende a raggiungere uno stato di equilibrio (steady-state) in cui input e output di bicarbonato si equivalgono, consentendo la quantificazione del bilancio di massa del bicarbonato.

# Capitolo 2

## 2. Modellistica Matematica

### 2.1 L'approccio modellistico

La modellistica matematica è un linguaggio usato per descrivere in maniera disambigua, concisa e consistente un dato fenomeno [11]. Disambigua poiché consente a differenti ricercatori di usare e testare lo stesso modello senza essere confusi riguardo alle ipotesi usate nel modello. Coincisa in quanto le equazioni impiegate nel modello essendo basate su una conoscenza pregressa del fenomeno sono utili per archiviare in forma compatta tali informazioni. Infine la consistenza del modello deriva dalle regole operative proprie della matematica. Il punto debole nell'utilizzare un modello matematico è che spesso le ipotesi insite nel modello sono appunto solo ipotesi. Spesso queste ipotesi sono incorrette o altre volte sono troppo semplificative. Come conseguenza il modello solitamente differisce dalla realtà che si vuole studiare. Tuttavia la potenza della modellistica matematica sta nell'uso del metodo scientifico: la discrepanza fra previsioni e osservazioni, può essere usata come feedback per stabilire l'inadeguatezza di una o più ipotesi. Questo sistema a feedback consente di ritornare alla fase di sviluppo del modello, modificarne le ipotesi e osservarne di nuovo il comportamento.

### 2.2 Ottimizzazione di un modello

Il processo di ottimizzazione è parte integrante per quanto riguarda la validazione del modello. L'ottimizzazione consiste nello stimare i parametri del modello in modo che questi minimizzino (o massimizzino) una qualche *criterion function* che indichi il grado di scarto (o corrispondenza) tra modello e realtà. La somma degli scarti quadratici fra modello e realtà è la *criterion function* più usata:

$$J = \sum_n (y(n) - y_{pred}(n))^2 = \sum_n (e(n))^2 \quad (2.1)$$

dove con  $n$  si indicano gli istanti temporali scelti per il calcolo dei valori; si tratta degli istanti di tempo in cui sono state effettuate le misure reali sul sistema fisiologico. L'obiettivo dell'ottimizzazione è trovare la combinazione dei valori dei parametri che la minimizzano. Se il modello fornisse una descrizione accurata della dinamica del sistema fisiologico, allora gli errori residui  $e(n)$  dovrebbero essere dello stesso ordine di grandezza degli errori di misura. Un'altra scelta importante per lo sviluppo del modello è la scelta dell'algoritmo di ottimizzazione. Un metodo efficiente è l'algoritmo del semplice di Nelder-Mead [12], dove per un problema a due parametri il semplice prende la forma di un triangolo mentre per un problema a tre parametri prende la forma di un tetraedro. Il semplice è la figura geometrica definita da  $N+1$  vertici e da tutte le linee che connettono tali vertici in uno spazio a  $N$  dimensioni. Nello spazio a due dimensioni il semplice è un triangolo, nello spazio a tre dimensioni il semplice è un tetraedro. In generale si ricercano i semplici non degeneri, ossia i semplici che racchiudono un volume  $N$ -dimensionale, nello spazio bi-dimensionale un triangolo è degenero se i suoi tre vertici sono collineari. In generale nello spazio a  $N$  dimensioni, un semplice è degenero se i suoi  $N+1$  vertici sono contenuti in un iperpiano di dimensione  $N-1$ . La funzione che implementa il metodo del semplice in Matlab è `fmincon` che è in grado di stabilire dei limiti al dominio di ricerca dei parametri.

# Capitolo 3

## 3. Relazioni costitutive

Le relazioni matematiche sperimentali che servono per descrivere in maniera schematica i fenomeni naturali e che attingono ai concetti della fisica, vengono definite relazioni costitutive. In questo capitolo verranno presentate tutte le principali relazioni, utili per la comprensione totale delle interazioni fra macchina dializzatrice e organismo umano.

### 3.1 Le membrane

Siano esse artificiali o biologiche, le membrane possono essere schematizzate geometricamente come pareti aventi spessore  $\Delta x$  e caratterizzate da fori cilindrici di raggio  $R$ . Considerando il volume totale della membrana e il volume dei pori, si introduce il coefficiente di partizione:

$$\alpha = \frac{V_{pori}}{V_{membrana}} = \frac{N_p \pi R^2 \Delta x}{A \Delta x} = n \pi R^2 \quad (3.1)$$

dove  $A$  è l'area della superficie della membrana,  $N_p$  è il numero dei pori e  $n = N_p / A$  è la densità superficiale dei pori. Il coefficiente di partizione rappresenta la frazione di vuoto della membrana in quanto per  $\alpha = 1$  si identifica una membrana virtuale, mentre per  $\alpha = 0$  la membrana è totalmente priva di fori [13].

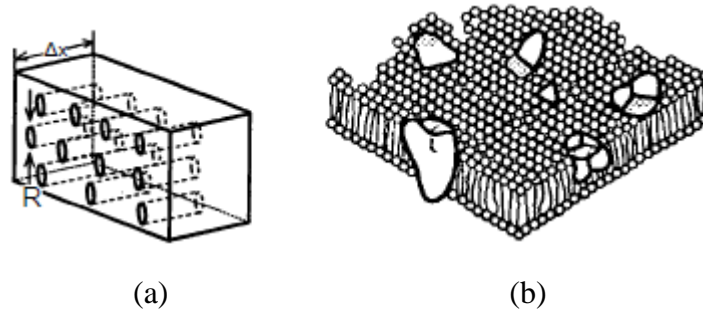


Fig. 3.1: (a) Geometria di una membrana. I fori hanno sezione media pari a  $\pi R^2$  mentre  $\Delta x$  rappresenta lo spessore medio della membrana. (b) Esempio di membrana biologica: doppio strato fosfolipidico con proteine di transmembrana come pori.

Il passaggio delle sostanze attraverso le membrane biologiche avviene per mezzo di due meccanismi: biochimici e fisici. I meccanismi biochimici sono anche detti meccanismi attivi, mentre quelli fisici sono detti anche passivi. Fenomeni come la diffusione, l'osmosi e la convezione sono tutti meccanismi passivi in quanto avvengono spontaneamente fino al raggiungimento dell'equilibrio termodinamico. I fenomeni di trasporto attivi contro gradiente richiedono invece l'uso di energia che viene prodotta dall'idrolisi dell'ATP, questi meccanismi tendono a far diminuire lo stato entropico del sistema.

### 3.2 Diffusione

Il trasporto di materia dovuto al moto molecolare del mezzo in cui essa è immersa, si definisce diffusione. L'agitazione termica è un continuo movimento casuale di atomi e molecole di cui sono composti i fluidi, questo fenomeno dipende dalla temperatura [14]. Grazie alla termodinamica abbiamo che:

$$E_{cin} = \frac{1}{2}mv^2 = \frac{3}{2}k_B T \quad (3.2)$$

dove  $m$  è la massa di un particella e  $v$  la sua velocità. Da questa legge si può notare come l'energia cinetica dipenda anche dalla costante di Boltzmann  $k_B$  e dalla temperatura  $T$ . La legge di Fick descrive il fenomeno della diffusione libera, dove il soluto diffonde liberamente a seguito dell'agitazione termica.

$$\Phi_d = -D \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad (3.3)$$

in cui  $D$  è la diffusività del mezzo in cui avviene la diffusione,  $\Delta C$  è il gradiente di diffusione,  $\Delta x$  è lo spessore della membrana e  $\Phi_d$  è il flusso diffusivo di soluto attraverso la membrana. Il coefficiente  $D$  dipende principalmente dalla temperatura assoluta, ma dipende anche dal tipo di urti che si instaurano tra le molecole di solvente e le molecole di soluto. La formula di Einstein-Stokes valida per particelle che si muovono in un mezzo viscoso, è la più semplice relazione per  $D$ :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (3.4)$$

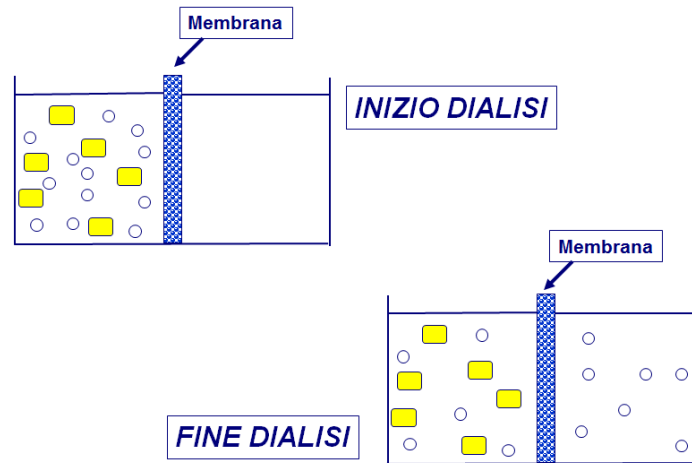


Fig. 3.2: Esempio di processo diffusivo

dove  $\eta$  è la viscosità del solvente, mentre  $r$  è il raggio efficace del soluto. Per attraversare la membrana caratterizzata da pori di raggio  $R$ , la molecola di raggio efficace  $r$  deve introdursi in questi pori senza urtarne il bordo altrimenti rimbalzerebbe e tornerebbe indietro. Come conseguenza abbiamo che l'area efficace di ingresso nel poro non sia  $\pi R^2$  ma:

$$\pi(R - r)^2 = \pi R^2 \left(1 - \frac{r}{R}\right) = \pi R^2 \epsilon_1 \quad (3.5)$$



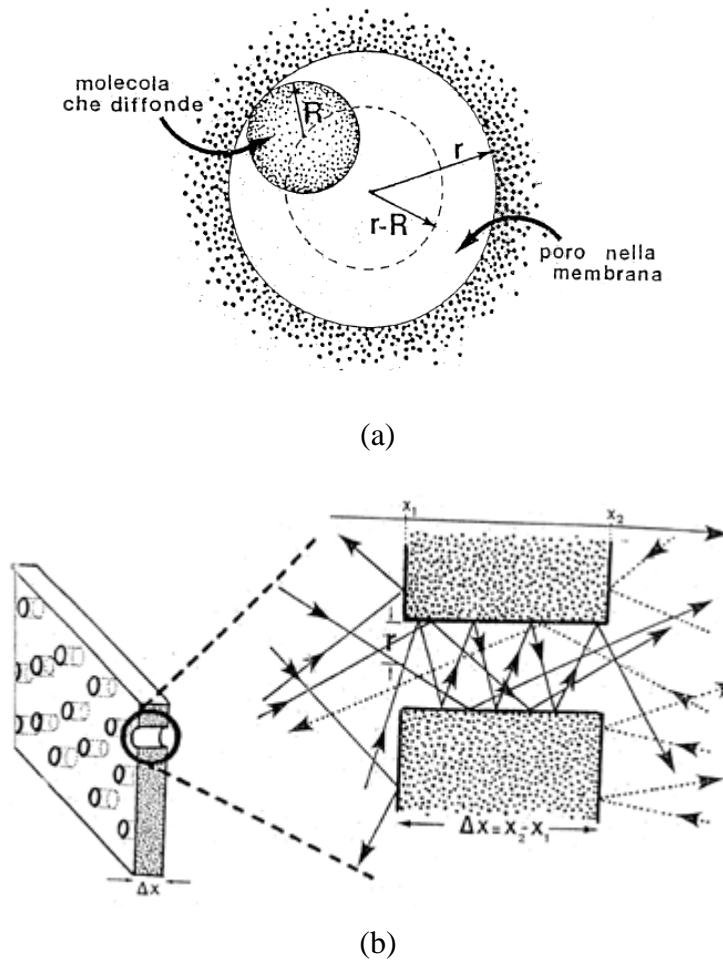


Fig. 3.3: (a) La molecola di raggio  $R$ , affinché possa penetrare nel poro di raggio  $r$ , il suo centro deve trovarsi all'interno della circonferenza tratteggiata di raggio  $(r-R)$ . (b) Una volta penetrata nel poro, la molecola urta le pareti interne per cui le proprietà diffusive all'interno della membrana risultano differenti da quelle esterne.

dove  $\epsilon_1$  è il fattore correttivo che tiene conto della geometria del poro della molecola. Altra limitazione per il fenomeno della diffusione è data dall'urto delle molecole con le pareti interne del poro che porta ad un'ulteriore riduzione del coefficiente di diffusione  $D$  di un coefficiente  $\epsilon_2$ . I due fattori  $\epsilon_1$  ed  $\epsilon_2$  possono essere inglobati in un unico fattore  $\epsilon$  detto fattore di hindrance, si giunge alla relazione:

$$D_p = \varepsilon_1 \varepsilon_2 D = \varepsilon D \quad (3.6)$$

Il coefficiente  $D_p$  ricavato è il coefficiente di diffusione libera attraverso un poro della membrana,  $D_p$  è sicuramente minore del coefficiente  $D$  di diffusione libera nel solvente. Per ricavare il coefficiente di diffusione dell'intera membrana partendo dal coefficiente di diffusione di un singolo poro, bisogna considerare la frazione di volume effettivo  $\alpha$  che le molecole hanno a disposizione per diffondere. L'equazione 3.3, effettuando le opportune sostituzioni diventa:

$$\Phi_d = -\varepsilon D \frac{\alpha \Delta C}{\Delta x} = -D_p \frac{\alpha \Delta C}{\Delta x} = -D_m \frac{\Delta C}{\Delta x} = -P_m \Delta C \quad (3.7)$$

in cui  $D_m = D_p \alpha$  e  $P_m = D_m / \Delta x$  viene chiamato coefficiente di permeabilità della membrana.

### 3.3 Trasporto Convettivo

Una differenza di pressione idraulica  $\Delta P$  applicata ai capi dei pori della membrana porosa, provoca un flusso volumetrico  $Q$  che è proporzionale alla pressione idraulica esercitata. Il flusso  $Q$  è descritto dalla legge di Poiseuille:

$$Q = -N_p \frac{\Delta P \pi R^4}{8 \eta \Delta x} = -N_p \frac{\Delta P}{R_p} = -L_m \Delta P \quad (3.8)$$

dove  $R$  è il raggio del poro,  $\eta$  è la viscosità del fluido,  $\Delta x$  la lunghezza del poro e  $N_p$  il numero totale di pori nella membrana. La resistenza del poro calcolata secondo la formula di Poiseuille è indicata con  $R_p$ , mentre il coefficiente di filtrazione della membrana è indicato con  $L_m$ . Al posto di  $C_m$  possiamo scrivere il valore medio fra le concentrazioni della membrana corretto per il coefficiente di partizione alfa. Si può affermare che il soluto trasportato per convezione è:

$$\phi_t = -\varepsilon C_m Q = -\varepsilon \alpha \frac{C_1 + C_2}{2} Q \quad (3.9)$$

In presenza simultanea di diffusione e convezione si ha interazione competitiva tra i due fenomeni: il soluto trasportato col meccanismo diffusivo, non potrà essere più trasportato per convezione.

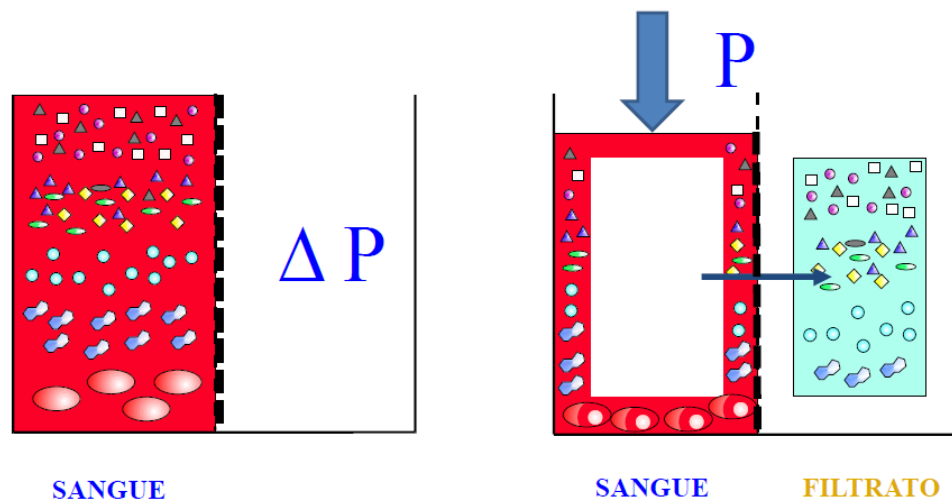


Fig. 3.4: Esempio di trasporto convettivo

### 3.4 Osmosi

L'osmosi è un processo fisico spontaneo, che tende a diluire la soluzione più concentrata e a ridurre la soluzione più concentrata. Consideriamo una membrana interposta tra due compartimenti contenenti l'uno una soluzione e l'altro un solvente puro ad esempio acqua. Se i pori della membrana hanno dimensioni tali da lasciar passare il solvente ma non il soluto, la membrana si dirà semipermeabile, ed il soluto non potrà diffondere da un compartimento ad un altro. Dopo un po' di tempo possiamo notare un innalzamento del livello della soluzione fino ad una posizione di equilibrio, nonostante non agisca nessuna pressione idrostatica tra i due compartimenti.

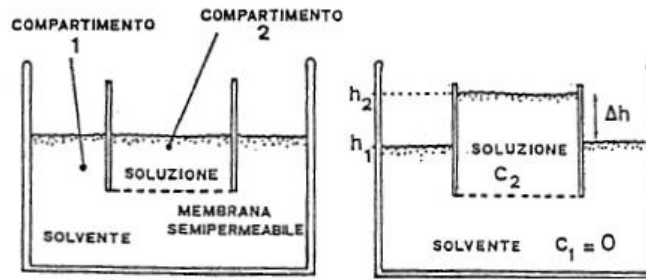


Fig. 3.5: Esempio del fenomeno dell'osmosi.

Tanto più elevata è la concentrazione del soluto, tanto più elevato sarà l'innalzamento della soluzione. Per comprendere il fenomeno dell'osmosi è necessario fare alcune considerazioni sulle forze che agiscono sulle molecole. Inizialmente le pressioni idrauliche ai due lati della membrana si equivalgono. Poiché la membrana è semipermeabile le molecole di soluto nel compartimento 2 non riescono a superare la membrana rimbalzando sul bordo dei pori muovendosi in verso opposto a quello del gradiente di concentrazione. In prossimità dei pori questo moto unidirezionale delle molecole di soluto trascina con sé per attrito viscoso le molecole di solvente dall'interno dei pori verso il compartimento 2, creando all'interno dei pori una pressione idraulica  $p_2^* < p_2$ . Ora dato che  $p_1 = p_2 > p_2^*$ , si crea un flusso di solvente dal compartimento 1 verso il compartimento 2. Questo flusso di solvente si evidenzia tramite una "pressione efficace" poiché, nella situazione finale, i suoi effetti sono bilanciati dalla pressione idrostatica determinata dal dislivello  $\Delta h$ . A questa pressione di richiamo, diretta nello stesso verso del gradiente di concentrazione del soluto, si dà il nome di pressione osmotica e si indica con la lettera  $\Pi$ . Per soluzioni diluite vale la seguente relazione, stabilita da Van't Hoff:

$$\Pi V = \delta nRT \quad (3.10)$$

Dove  $\delta$  è il coefficiente di dissociazione elettrolitica,  $n$  è il numero di moli del soluto,  $R$  è la costante dei gas perfetti e  $T$  la temperatura assoluta del sistema. Considerando una soluzione contenente più soluti, la pressione osmotica totale è data dalla somma delle pressioni osmotiche parziali dei vari soluti presenti.

$$\Pi_{tot} = \sum_i \Pi_i = \frac{RT}{V} \sum_i \delta_i n_i \quad (3.11)$$

Per ricavare il flusso totale di solvente attraverso la membrana, la pressione osmotica va sommata algebricamente alla pressione idraulica. Poiché una molecola che viene respinta contribuisce all'effetto osmotico ed  $\varepsilon$  indica la probabilità che la molecola non passi il poro, per la pressione osmotica utilizziamo il fattore  $z = (1-\varepsilon)$  chiamato fattore di riflessione. Sotto la spinta idrostatica il flusso volumetrico di solvente che attraversa la membrana corretto per l'effetto osmotico diventa:

$$Q = -L_m(\Delta P - z\Delta\Pi) \quad (3.12)$$

### 3.5 Pressione oncotica

La parete dei capillari separa il sangue dal liquido interstiziale e si comporta come una membrana semipermeabile, in quanto è permeabile agli ioni e in generale ai composti a basso peso molecolare come sodio e glucosio; mentre è impermeabile alle proteine ed ai composti ad alto peso molecolare.

Pertanto, tra il plasma nei capillari e il liquido interstiziale esiste una differenza di pressione osmotica determinata dalla presenza delle proteine nel plasma e dalla loro assenza nell'interstizio. La pressione osmotica esercitata dalle proteine, prende il nome di pressione oncotica. Attorno al capillare, si verifica una microcircolazione, che consente il trasferimento delle sostanze nutritive verso i tessuti e il richiamo di sostanze di scarto dai tessuti al sangue.

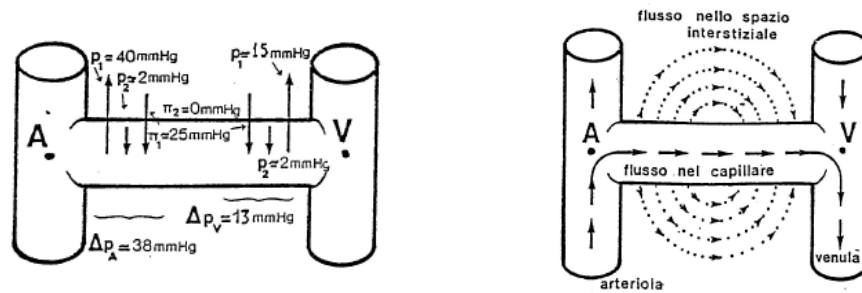


Fig. 3.6

Ciò che avviene è un equilibrio tra pressione osmotica e pressione idraulica, infatti in media non vi è un flusso netto di fluidi in entrata o in uscita dal capillare (Fig. 3.6), ma all'estremità arteriosa vi sarà un flusso di fluidi in uscita dal capillare, viceversa nell'estremità venosa vi sarà un flusso di fluidi in entrata.

Per il calcolo della pressione oncologica, si ricorre alla formula di Landis-Pappenheimer:

$$\pi_{onc} = 2,1 * T_p + 0,16 * T_p^2 + 0,009 * T_p^3 \quad (3.13)$$

che restituisce un valore in *mmHg* se la concentrazione delle proteine totali  $T_p$  è espressa in *gr/dL*.

### 3.6 Trasporto attivo attraverso la membrana cellulare

La struttura a doppio strato lipidico delle membrane biologiche condiziona fortemente il movimento di gas, ioni e molecole attraverso le membrane. L'interno idrofobico del doppio strato lipidico rende le membrane impermeabili alla maggior parte degli ioni e delle molecole cariche. In generale, mentre i gas come  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NO$  e le molecole lipofile permeano facilmente attraverso le membrane, gli ioni e le molecole idrosolubili permeano con molta difficoltà o non permeano affatto attraverso la fase lipidica della membrana [2]. Tuttavia, il passaggio di ioni e molecole attraverso la membrana avviene secondo il meccanismo della diffusione oppure attraverso il trasporto attivo. Della diffusione si è già discusso nel paragrafo § 3.2. A differenza del fenomeno

della diffusione che non richiede energia, il trasporto attivo impiega energia solitamente fornita dall'idrolisi dell' ATP. Grazie al trasporto attivo, sostanze come il sodio, il cloro, il potassio e altri ioni, vengono trasferiti all'interno o all'esterno della cellula.

Il trasporto attivo più studiato è la pompa *sodio-potassio*, che scindendo l'ATP permette il trasporto di tre ioni sodio all'esterno della cellula con il contemporaneo afflusso di due ioni potassio all'interno. Oltre a mantenere in equilibrio le concentrazioni di questi ioni, la pompa ha un ruolo importante nel controllo del volume cellulare. Il controllo del volume cellulare si basa sul fatto che all'interno della cellula sono presenti molte proteine ed altri composti, che non riuscendo ad oltrepassare il doppio strato generano una forza osmotica che richiama acqua verso l'interno della cellula e che in assenza della pompa ne provocherebbe l'esplosione.

Una relazione quantitativa che descrive il comportamento della membrana cellulare è la seguente:

$$\phi_{ic} = k(C_{is} - C_{ic}) + \lambda C_{is} \quad (3.14)$$

dove con il primo termine si indica il flusso di un generico soluto verso lo spazio intracellulare (*mmol/sec*), con  $k$  si indica la velocità di diffusione (*L/sec*), con il termine  $C_{is} - C_{ic}$  si indica la differenza di concentrazione tra spazio interstiziale e intracellulare, mentre con  $\lambda$  la velocità del trasporto attivo, proporzionale alla concentrazione interstiziale [15].

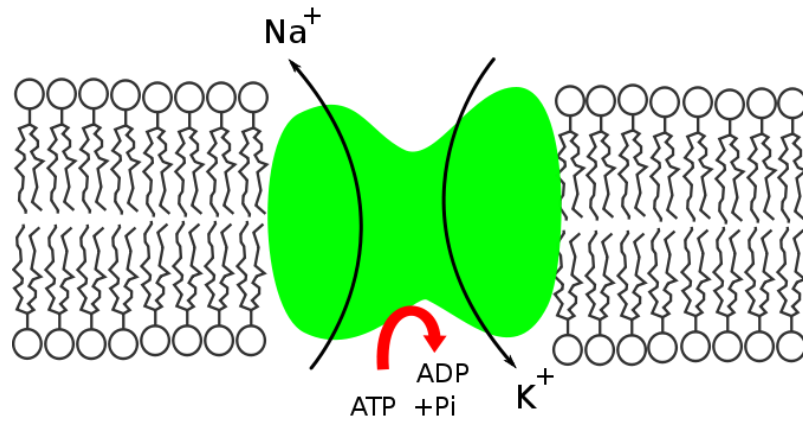


Fig. 3.7: La pompa *sodio-potassio* permette il passaggio di ioni all'interno e all'esterno della cellula.



# Capitolo 4

## 4. Lo stato dell'arte

### 4.1 Modello per emodialisi standard (SHD)

Per la simulazione della SHD è stato preso il modello già sviluppato precedentemente da Silvestri e Terenghi [16], modificato opportunamente per quanto riguarda il calcolo del volume totale dei fluidi corporei.

Il modello studia la distribuzione dei soluti presenti nel sangue adottando una ripartizione dei volumi corporei di tipo bi-compartmentale, mentre studia gli scambi di fluidi con una ripartizione di tipo tri-compartmentale. Per i soluti sono stati considerati il compartimento extracellulare ed intracellulare, mentre per i fluidi vengono considerati i compartimenti intracellulare, plasmatico ed interstiziale [4, 17, Ursino].

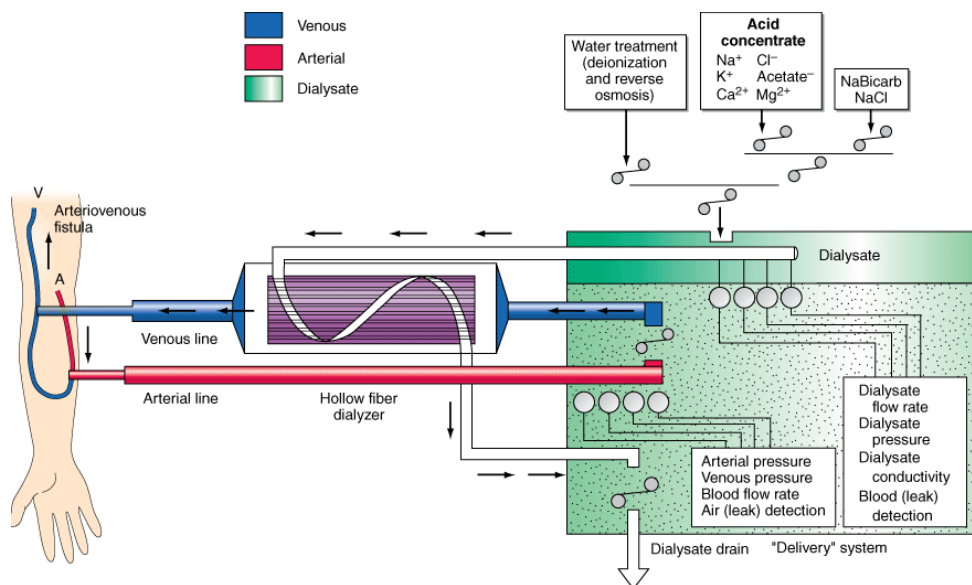


Fig. 4.1: Schema del circuito per l'emodialisi standard (SHD).

#### 4.1.1 Scambi di soluto nel compartimento intracellulare

All'interno del compartimento intracellulare, l'equazione che descrive gli scambi per uno specifico soluto (s) è la seguente:

$$\frac{dM_{s,ic}}{dt} = G_{s,ic} + \phi_s \quad (4.1)$$

dove

- $G_{s,ic} \left[ \frac{mmol}{min} \right]$  è il tasso di produzione di soluto all'interno del compartimento intracellulare;
- $\phi_s \left[ \frac{mmol}{min} \right]$  è il flusso di soluto attraverso la membrana cellulare.

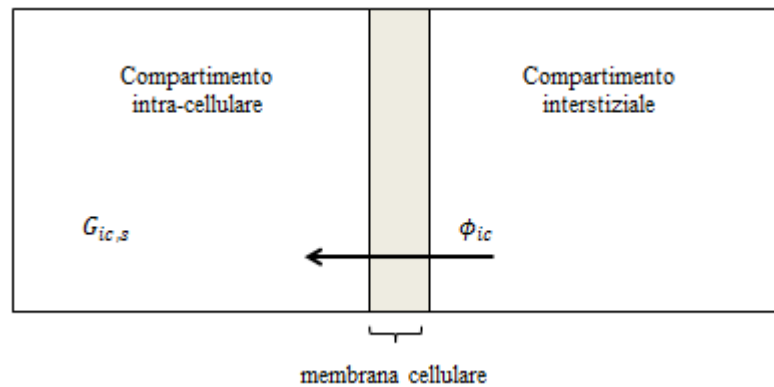


Fig. 4.2: Scambi di massa nel compartimento intracellulare.

Il passaggio di molecole e di ioni attraverso la membrana cellulare viene considerato positivo entrante nella cellula. Questo passaggio avviene secondo due meccanismi: il trasporto attivo e la diffusione (trasporto passivo). Il trasporto diffusivo tende a portare i due compartimenti separati dalla membrana ad una eguaglianza nelle concentrazioni dei vari soluti, ovvero portare i due compartimenti ad uno stato di equilibrio. Il trasporto attivo invece permette di mantenere una differenza di concentrazione tra compartimento intra ed extracellulare. In condizioni fisiologiche per esempio il compartimento extracellulare presenta basse concentrazioni di potassio ed alte concentrazioni di sodio mentre il

compartimento intracellulare è caratterizzato da alte concentrazioni di potassio e basse concentrazioni di sodio. Questa condizione è resa possibile dal trasporto attivo.

Il flusso di massa, che avviene tra compartimento intracellulare ed interstizio, è espresso dalla seguente equazione:

$$\phi_s = -k_s * (C_{s,ic} - \beta_s * C_{s,is}) \quad (4.2)$$

dove

- $\beta_s$  [adimensionale] è il rapporto tra la concentrazione intracellulare e quella interstiziale all'equilibrio;
- $k_s \left[ \frac{l}{min} \right]$  coefficiente di trasferimento di massa del soluto attraverso la membrana cellulare.

Le concentrazioni dei soluti all'interno del compartimento corporeo vengono espresse come rapporto tra massa molare e volume del compartimento in esame:

$$C_{s,ic} = \frac{M_{s,ic}}{V_{ic}} \quad (4.3a)$$

$$C_{s,is} = \frac{M_{s,is}}{V_{is}} \quad (4.3b)$$

$$C_{s,pl} = \frac{M_{s,pl}}{V_{pl}} = \frac{C_{s,is}}{\alpha_d} \quad (4.3c)$$

dove

- $\alpha_d$  [adimensionale] è il rapporto di Donnan per il soluto (s).

La concentrazione interstiziale si può esprimere con l'equazione 4.5 in quanto il compartimento interstiziale e quello plasmatico formano il compartimento extracellulare:

$$M_{ex} = M_{pl} + M_{is} \quad (4.4)$$

e la concentrazione interstiziale si esprimerà con l'equazione:

$$C_{s,is} = \frac{M_{s,ex}}{V_{is} + \frac{V_{pl}}{\alpha_d}} \quad (4.5)$$

#### 4.1.2 Scambi di soluto nel compartimento extracellulare

L'equazione che descrive gli scambi di soluto nel compartimento extracellulare è la seguente:

$$\frac{dM_{s,ex}}{dt} = G_{s,ex} - \phi_s - \phi_d + Q_{inf} * C_{s,inf} \quad (4.6)$$

dove

- $Q_{inf} * C_{s,inf} \left[ \frac{mmol}{min} \right]$  è la portata massica infusa nel plasma, (della soluzione fisiologica o glucosata può essere infusa nel plasma durante la seduta dialitica per aumentare la volemia del paziente per prevenire crisi ipotensive)
- $G_{s,ex} \left[ \frac{mmol}{min} \right]$  è il tasso di produzione di soluto all'interno del compartimento intracellulare, generalmente considerato nulla.

L'equazione che regola il flusso di soluto attraverso la membrana del dializzatore è la seguente:

$$\phi_d = D_s * \left( 1 - \frac{Q_f}{Q_{in}} \right) * (\alpha_d * C_{s,pl} - C_{s,d}) + Q_f * C_{s,pl} * \lambda \quad (4.7)$$

dove

- $C_{s,pl}$  e  $C_{s,d} \left[ \frac{mmol}{l} \right]$  sono le concentrazioni di soluto nel sangue e nel dialisato;

- $D_s \left[ \frac{l}{min} \right]$  è la dialisance del soluto;
- $\lambda$  è un coefficiente adimensionale correttivo dell'influenza dell'ultrafiltrazione, specifico per ogni soluto;
- $Q_f$  e  $Q_{in} \left[ \frac{l}{min} \right]$  sono la portata di filtrazione e la portata effettiva di acqua entrante nel filtro. La  $Q_{in}$  è calcolata con la seguente espressione:

$$Q_{in} = Q_b * (1 - Ht) * F_p \quad (4.8)$$

dove

- $Q_b \left[ \frac{l}{min} \right]$  è la portata di sangue in ingresso al filtro;
- $Ht$  è il valore di ematocrito;
- $F_p$  è la frazione di acqua nel plasma, calcolata con la formula di Colton et al. [28]:

$$F_p = 1 - 0,0107 * T_p \quad (4.9)$$

- $T_p$  è la concentrazione totale delle proteine plasmatiche.

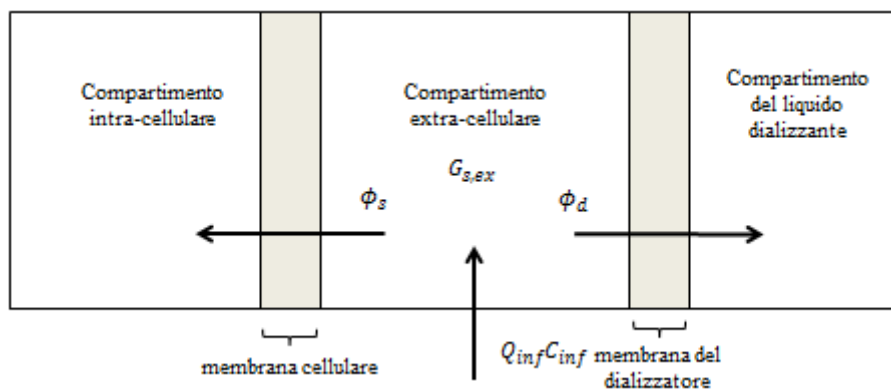


Fig. 4.3: Schema degli scambi che avvengono nel compartimento extracellulare.

Questa equazione di flusso è composta da due termini: uno rappresenta il contributo dell'ultrafiltrazione sullo scambio di massa, mentre l'altro esprime il fenomeno diffusivo vero e proprio. Il fattore  $\lambda$  è un termine correttivo che regola l'influenza dell'ultrafiltrazione sulla capacità di estrazione del soluto. Durante la seduta di dialisi si ha

gradualmente la deposizione di uno strato proteico sulla membrana del dializzatore, questo strato influisce negativamente sulla capacità estrattiva. Un aumento della portata di ultrafiltrazione potrebbe accentuare questo fenomeno, influenzando negativamente sull'efficienza del filtro dializzante. Il coefficiente  $\lambda$  esprime quindi in termini medi la variabilità di efficienza durante il trattamento.

#### 4.1.3 Scambi di volume nel compartimento intracellulare

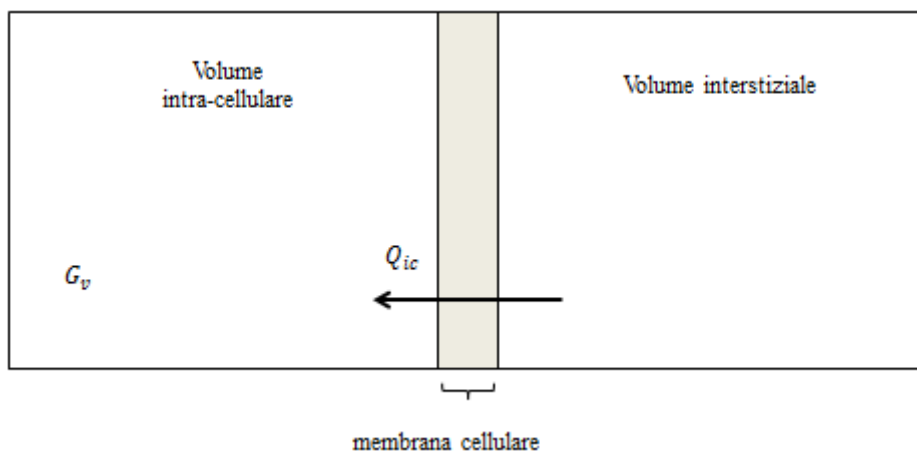


Fig. 4.4: Scambi di fluidi nel compartimento intracellulare.

I volumi di equilibrio intracellulare, interstiziali e plasmatici, ad ogni iterazione vengono ricalcolati con il seguente algoritmo:

$$V_{tot,\infty} = V_{ic} + V_{is} + V_{pl} \quad (4.10a)$$

$$V_{pl,\infty} = 0,077 * W * (1 - Ht) \quad (4.10b)$$

$$V_{ic,\infty} = 2,68 * V_{is,\infty} \quad (4.10c)$$

$$V_{is,\infty} = \frac{(V_{tot,\infty} - V_{pl,\infty})}{3,68} \quad (4.10d)$$

con

- $V_{ic}, V_{is}, V_{pl}$  valori correnti dei volumi intracellulare, interstiziale e plasmatico;
- $W$  valore corrente di peso corporeo;
- $Ht$  valore corrente di ematocrito.

Per ricavare le concentrazioni asintotiche:

$$M_{tot,\infty} = M_{ic} + M_{ex} \quad (4.11)$$

con  $M_{ic}, M_{ex}$  valori correnti.

$$M_{tot,\infty} = C_{pl,\infty} \left( V_{pl,\infty} + \alpha_s (V_{is,\infty} + V_{ic,\infty} * \beta) \right) \quad (4.12)$$

da cui si ricava:

$$C_{pl,\infty} = \frac{M_{tot,\infty}}{V_{pl,\infty} + \alpha_s (V_{is,\infty} + V_{ic,\infty} * \beta)} \quad (4.13a)$$

$$C_{is,\infty} = \alpha_d C_{pl,\infty} \quad C_{ic,\infty} = \beta C_{is,\infty} \quad (4.13b)$$

Il bilancio dei fluidi nel compartimento intracellulare si descrive con l'equazione:

$$\frac{dV_{ic}}{dt} = Q_{ic} = \gamma * K_f * \left[ \sum_s \sigma_s (C_{s,ic} - C_{s,is}) - \sum_s \sigma_s (C_{s,ic,\infty} - C_{s,is,\infty}) \right] \quad (4.14)$$

dove

- $\gamma$  [adimensionale] è il coefficiente di correzione che tiene conto dell'interazione osmotica fra i soluti;
- $\sigma_j$  [adimensionale] è il coefficiente di riflessione della membrana cellulare nei confronti del soluto (s);

- $C_{s,ic}, C_{s,is} \left[ \frac{mmol}{l} \right]$  sono le concentrazioni intracellulari ed interstiziali del singolo soluto (s);
- $C_{s,ic,\infty}, C_{s,is,\infty} \left[ \frac{mmol}{l} \right]$  sono le concentrazioni intracellulari ed interstiziali del singolo soluto (s) in condizioni di equilibrio.

#### 4.1.4 Scambi di fluidi nel compartimento plasmatico ed interstiziale

Nel modello per SHD la portata di fluido attraverso le pareti capillari viene espressa con due flussi distinti: per la filtrazione abbiamo ( $Q_{FA}$ ) mentre per il riassorbimento abbiamo ( $Q_{RV}$ ), rispettivamente da e verso il compartimento plasmatico.

Come proposto da Antelmi e D'Andrea, si utilizza l'espressione della portata di filtrazione capillare, che racchiude entrambi i flussi:

$$Q_{fc} = \rho(L_a + L_v)(P_{fc} + P_{fc,\infty}) \quad (4.15)$$

Dove:

- $L_a$  e  $L_v \left[ \frac{l}{mmHg*min} \right]$  sono i coefficienti di permeabilità dei capillari arteriosi e venosi della membrana capillare, considerati costanti;
- $\rho$  è il coefficiente adimensionale che regola la permeabilità della membrana capillare;
- $P_{fc}, P_{fc,\infty}$  sono le pressioni di filtrazione capillare istantanea ed all'equilibrio.

La pressione di filtrazione istantanea si calcola secondo la seguente equazione:

$$P_{fc} = \left( \frac{p_{ac} + p_{vc}}{2} - p_{is} \right) - \Delta\pi \quad (4.16)$$

La formula di Landis-Pappenheimer permette di calcolare la pressione oncotica in base alla concentrazione proteica dei rispettivi compartimenti.



Le pressioni idrauliche del lato arterioso dei capillari e dell'interstizio, si calcolano a partire dai volumi attraverso i valori di compliance,  $C_c$ , o elastanza,  $E_{is}$ , dei relativi compartimenti:

$$p_{ac}(t) = p_{ac}(0) + \frac{1}{C_c} * (V_{pl}(t) - (V_{pl}(0))) \quad (4.17a)$$

$$p_{is}(t) = p_{is}(0) + E_{is} * (V_{is}(t) - (V_{is}(0))) \quad (4.17b)$$

Il valore di pressione ai capillari venosi viene sempre considerato costante:

- $p_{vc} = 15 \text{ mmHg}$ ;

I valori iniziali di pressione ai capillari arteriosi e di pressione interstiziale sono:

- $p_{ac}(0) = 35 \text{ mmHg}$ ;
- $p_{is}(0) = 35 \text{ mmHg}$ .

L'elastanza ha valore:

- $E_{is} = 2,45 \frac{\text{mmHg}}{L}$ ;

$C_c$  si esprime con le espressioni proposte nel modello di partenza (numero eq).

La pressione di filtrazione capillare all'equilibrio è:

$$P_{fc,\infty} = \left( \left( \frac{1}{C_c} \right) * (V_{pl,\infty} + p_{vc}) * \frac{1}{2} - E_{is} * V_{is,\infty} \right) - \Delta\pi_{\infty} \quad (4.18)$$

La variazione di volume interstiziale nel tempo si esprime quindi con l'equazione:

$$\frac{dV_{is}}{dt} = -Q_{fc} - Q_{ic} \quad (4.19)$$

dove  $Q_{fc}$  si calcola con l'equazione 4.15.

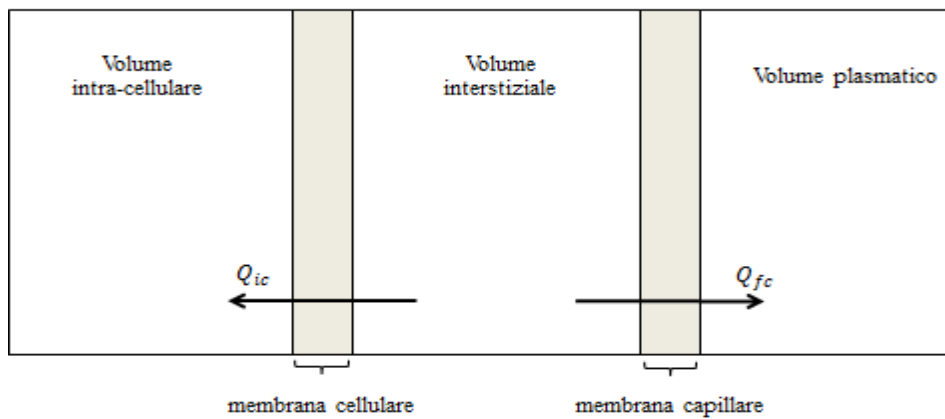


Fig. 4.5: Scambi di fluidi nel compartimento interstiziale.

La variazione nel tempo del volume plasmatico sarà quindi la seguente:

$$\frac{dV_{pl}}{dt} = -Q_{fc} - Q_{uf} \quad (4.20)$$

Dove  $Q_{uf}$  è impostato dall'operatore.

## 4.2 Modello per emodiafiltrazione (HDF)

Il modello considerato per le simulazioni di sedute HDF, è il modello sviluppato da Antelmi e D'Andrea [18] e modificato opportunamente nel calcolo del volume totale dei fluidi corporei. L'emodiafiltrazione descrive gli scambi di fluidi tra i diversi compartimenti e la cinetica dei soluti durante una seduta dialitica. Come nel caso dell'SHD, i soluti presi in considerazione per lo studio sono: potassio, cloro, calcio e sodio; e la ripartizione per i volumi corporei è tri-compartimentale per lo scambio di fluidi e bi-compartimentale per lo scambio di soluti.

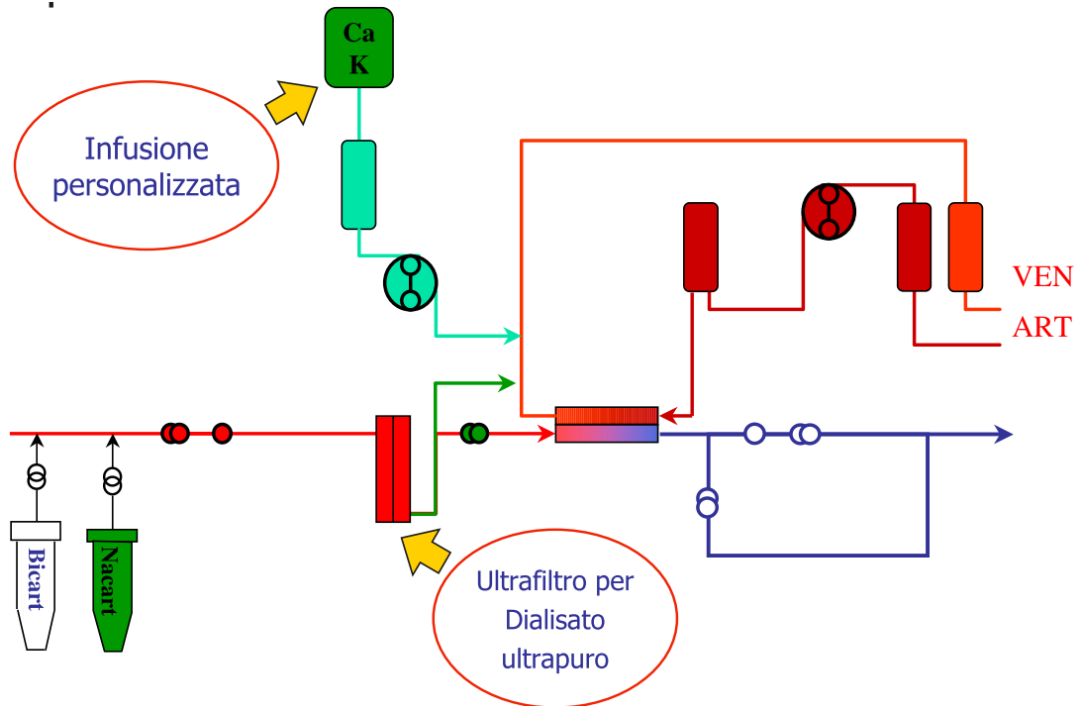


Fig. 4.7: Schema del circuito per HDF in post-diluizione.

Grazie all'uso di un unico sistema di equazioni differenziali ordinarie, è possibile sintetizzare le interazioni che avvengono in tre sistemi:

- Il sistema “ paziente”, composto da tre compartimenti (plasmatico, interstiziale, intracellulare) separati tra loro da membrane semipermeabili per lo studio dei fluidi, e da due compartimenti (intracellulare e extracellulare) per lo studio dei soluti;
- Il sistema di produzione on-line del fluido dializzante sostitutivo del plasma;
- Il filtro dializzatore, sede degli scambi di massa e volume fra plasma e liquido di dialisi.

### Sistemi di preparazione del liquido di dialisi

Il sistema di produzione del liquido di dialisi, detta produzione on-line in quanto avviene in loco, è gestito automaticamente dalla macchina dializzatrice. Grazie ad un algoritmo interno, e ai dati della seduta dialitica presi in ingresso, la macchina dializzatrice è in grado di miscelare opportunamente il concentrato acido e basico con l'acqua di dialisi,

in modo che sia il liquido di diluizione che il liquido di dialisi abbiano le giuste portate e concentrazioni di sodio e bicarbonato prescritte per lo specifico paziente.

**Sacca acida** Esistono diverse sacche acide tra cui è possibile scegliere, e che differiscono tra loro dalla composizione. La scelta è effettuata dal medico secondo la potassiemia basale del paziente, poiché l'unica differenza fra le sacche acide è data dal cloruro di potassio.

**Sacca basica** Questa sacca contiene bicarbonato di sodio in polvere. Per poterlo prelevare, la macchina versa dell'acqua sul bicarbonato, quest'acqua viene ripescata dal fondo della sacca quando ormai si è saturata di bicarbonato di sodio. In condizioni ambientali, la concentrazione di sodio e di bicarbonato nel liquido basico vale circa 1246 mmol/L.

**Dialisato.** Il software della macchina dializzatrice gestisce automaticamente la composizione del liquido di sostituzione e quello di dialisi. La macchina, in base alla tipologia della sacca acida e dei parametri fluidodinamici crea la giusta miscela, partendo dai dati in ingresso delle concentrazioni di bicarbonato e sodio prescritte, impostate dagli operatori sanitari nei monitor. Di questo sistema conosciamo solo alcune quantità, mentre per ricavare le grandezze incognite si procede nel modo seguente.

Nell'emodiafiltrazione, essendo presente la porta di diluizione/sostituzione, per la conservazione delle portate abbiamo che:

$$Q_{tot} = Q_d + Q_s = Q_{SA} + Q_{SB} + Q_{H2O} \quad (4.21)$$

Per la conservazione di bicarbonato presente solo nella sacca basica, e dello ione sodio che proviene sia dalla sacca basica che da quella acida valgono le stesse equazioni del modello SHD (paragrafo sopra).

#### 4.2.1 Scambi di soluto nel compartimento extra-cellulare

Gli scambi di soluto nel compartimento intracellulare rimangono invariati nel modello HDF rispetto a quello SHD, ciò che cambia sono le equazioni che descrivono gli scambi di soluto nel compartimento extracellulare:

$$\frac{dM_{s,ex}}{dt} = -\phi_{ic} - \phi_{hdf} + Q_s * C_{s,s} \quad (4.22)$$

dove

- $Q_s$  è la portata del fluido di sostituzione (ovvero la portata di pre- o post-diluizione);
- $\phi_{ic}$  è data dall'Eq. 3.14;
- $\phi_{hdf}$  è calcolata con l'Eq. 4.23.

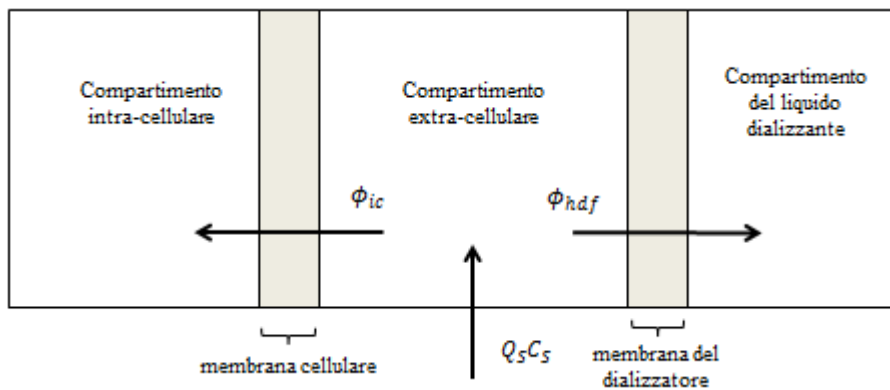


Fig. 4.8: Scambi di massa nel compartimento extra-cellulare.

L'equazione che regola il flusso di soluto attraverso la membrana del dializzatore è la seguente:

$$\phi_{hdf} = \left(1 - \frac{Q_f}{Q_{in}}\right) * [D(\alpha_d * C_i - C_d) + \phi_t] + \frac{Q_f}{Q_{in}} [Q_{in} - (1 - \eta)Q_f] * C_i \quad (4.23)$$

Col termine convettivo pari a :

$$\phi_t = Q_f * (1 - \sigma) * \frac{C_{in} + C_d}{2} \quad (4.24)$$

si assume che il soluto trascinato dal solvente si trovi ad una concentrazione intermedia tra quella plasmatica in ingresso al filtro ( $C_{in}$ ) e quella del bagno di dialisi ( $C_d$ ).

Il flusso  $\phi_{hdf}$  è composto da due termini: il primo somma di diffusione e convezione, proporzionale alla frazione di acqua non filtrata dal dializzatore; il secondo è un termine di correzione proporzionale alla frazione di filtrazione. La frazione di filtrazione è definita come il rapporto tra  $\frac{Q_f}{Q_{in}}$  fra acqua filtrata e acqua in ingresso al dializzatore. Gli algoritmi interni alla macchina dializzatrice fanno sì che, sia in pre- che in post-diluizione, la frazione di filtrazione sia pari a circa 0,5. Il termine correttivo ha quindi un peso molto importante nelle performance del dializzatore.

Il volume plasmatico, interstiziale ed intracellulare può essere calcolato utilizzando le stesse formule del modello SHD.

### 4.3 Modello per Acetate Free Biofiltration (AFB)

Il modello utilizzato per le simulazioni delle sedute dialitiche di AFB è stato sviluppato da Gasparini [19] utilizzando lavori già esistenti e fonti bibliografiche specifiche per questa nuova metodica dialitica.

L'Acetate Free Biofiltration (AFB) è una metodica mista diffusiva-convettiva caratterizzata dall'utilizzo di un bagno di dialisi completamente privo di tamponi (né acetato, né bicarbonato). Utilizzando sia il processo diffusivo che quello convettivo per ciò che riguarda i principi depurativi è confrontabile all'emodiafiltrazione, ma a differenza dell'HDF, l'AFB utilizza la somministrazione di un tampone fisiologico, il bicarbonato di sodio, per via endovenosa. Come nei casi dei due modelli precedenti, il procedimento dialitico può essere schematizzato in tre sistemi:

- Il sistema “ paziente”, composto da tre compartimenti (plasmatico, interstiziale, intracellulare) separati tra loro da membrane semipermeabili per lo studio dei fluidi, e da due compartimenti (intracellulare e extracellulare) per lo studio dei soluti;

- Il sistema di produzione del fluido dializzante;
- Il filtro dializzatore, sede degli scambi di massa e volume fra plasma e liquido di dialisi.

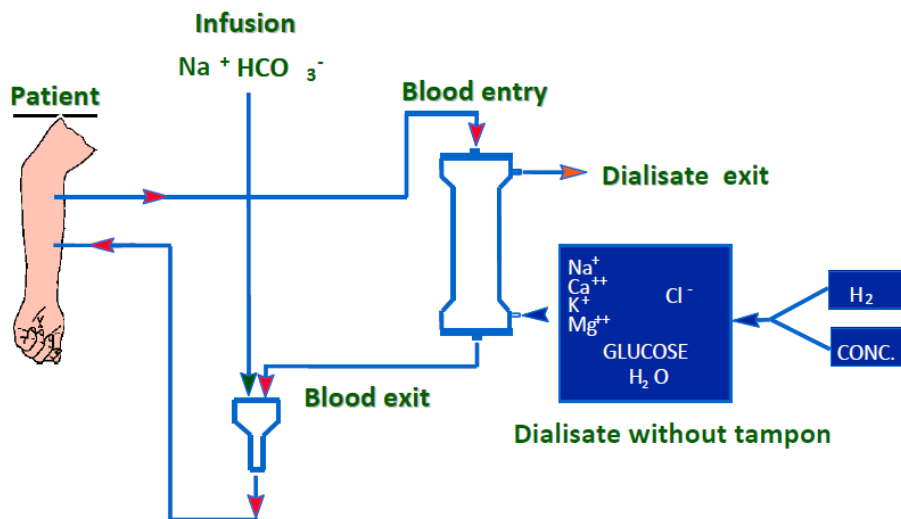


Fig. 4.9: Schema del circuito per AFB l'infusione di bicarbonato avviene per via endovenosa

Il sangue viene prelevato da una linea arteriosa del paziente, viene portato al filtro dializzatore e successivamente dopo essere stato depurato viene reimpresso nel paziente per via venosa. La differenza di questa metodica dalle altre è la composizione del bagno di dialisi e l'infusione di solo bicarbonato di sodio che viene sempre post filtro ed è esclusa dal sistema di gestione on-line. L'infusione di bicarbonato quindi avviene direttamente nella linea venosa di ritorno al paziente, a valle del filtro.

#### 4.3.1 Sistema di preparazione del liquido di dialisi

A partire dalle concentrazioni di sodio e potassio richieste dall'operatore e in base alla prescrizione clinica, viene preparato un fluido dializzante privo di tamponi. Le sacche di preparato per AFB sono concentrati per dialisi composti da un doppio compartimento; i due scomparti differiscono soltanto per le concentrazioni di potassio, contenuto solo in uno

dei due, e del cloro. Questa differenza nelle concentrazioni permette una gestione personalizzata della quantità di potassio richiesta nel bagno, che sia un valore costante o un profilo variabile nel tempo. Per mantenere il bilancio della soluzione il cloro varia di conseguenza.

	Safebag 93 KV	
	A(1900 ml)	B (3600 ml)
Sodio [ <i>mmol/L</i> ]	4865	4865
Potassio [ <i>mmol/L</i> ]	262	0
Calcio [ <i>mmol/L</i> ]	70	70
Magnesio [ <i>mmol/L</i> ]	1295	1295
Cloro [ <i>mmol/L</i> ]	5293	5031
Glucosio [ <i>mmol/L</i> ]	194,3	194,3

Tabella 4.1 : Composizione sacca per AFB.

	Safebag 93 KV
Sodio [ <i>mmol/L</i> ]	139
Potassio [ <i>mmol/L</i> ]	2,59 (concentrazione media)
Calcio [ <i>mmol/L</i> ]	0,37
Magnesio [ <i>mmol/L</i> ]	146
Cloro [ <i>mmol/L</i> ]	139
Glucosio [ <i>mmol/L</i> ]	1

Tabella 4.2 : Concentrazione elettrolitica dopo la diluizione.

Prima dell'inizio della seduta, l'operatore sanitario sceglie a video se effettuare AFB a K costante oppure AFB a profilo di potassio. La modalità a profilo di potassio consente la variazione automatica della concentrazione di potassio in base ad una curva esponenziale che permette la graduale rimozione di potassio, riducendo il rischio di sindrome da squilibrio elettrolitico. Come per la metodica SHD, nella AFB non c'è la portata di sostituzione ed inoltre il bicarbonato non compare nelle equazioni di bilancio, poiché il dialisato dovrà essere privo di tamponi [10]. L'algoritmo utilizzerà invece il valore di potassio impostato dall'operatore per i bilanci di massa.



### 4.3.2 Sistema di infusione del bicarbonato

La correzione dell'equilibrio acido-base in AFB avviene esclusivamente mediante l'infusione in post diluizione di una soluzione sterile di bicarbonato di sodio. Le sacche per infusione contengono bicarbonato di sodio diluito con concentrazioni di 145-167 mmol/L.

L'assenza di bicarbonato nel bagno di dialisi provoca uno sbilanciamento elettrolitico, da ripristinare aggiungendo anioni di cloro. Questo comporta una variazione della conducibilità, della quale bisognerà tenerne conto al momento dell'impostazione dei parametri dialitici. Una concentrazione di sodio di 140 mmol/L corrisponde a una conducibilità del fluido di 14 mS/cm. Come detto precedentemente nella AFB vengono aumentati gli anioni cloro fino a valori superiori a 145 mmol/L, per mantenere un equilibrio di cariche elettriche nel bagno di dialisi. Avendo grande mobilità elettrica, il cloro fa sì che per una concentrazione di sodio di 140 mmol/L, la conducibilità del bagno sia di 15.0 mS/cm, conducibilità che viene normalmente utilizzata in AFB. La macchina dializzatrice possiede un sistema integrato per il controllo della bicarbonatemia. Questo sistema assicura una prescrizione di bicarbonato adeguata in ogni momento della seduta. La cinetica del bicarbonato in AFB si può descrivere in due fasi ben distinte:

- Uscita del bicarbonato dal filtro, fase di sottrazione di bicarbonato dal plasma, dovuta al trasporto diffusivo e convettivo, verso un compartimento di dialisato completamente privo di questo soluto;
- Ingresso di bicarbonato dalla sacca di infusione, fase di reinfusione con una portata costante.

Il bilancio di massa del bicarbonato durante la seduta dialitica viene descritto in un modello matematico monocompartimentale [20], utilizzato nella pratica clinica per impostare la prescrizione di infusione di questo soluto. Le equazioni di bilancio sono le seguenti:

$$J_{inf} = Q_{inf} * HCO_{3,inf}^{-} \quad (4.25)$$

$$J_{out} = CL_{HCO_3^-} * HCO_{3,b}^- \quad (4.26)$$

$$J_{out} - J_{inf} = CL_{HCO_3^-} * HCO_{3,b}^- - Q_{inf} * HCO_{3,inf}^- \quad (4.27)$$

Dove:

- $Q_{inf}$  [mL/min] è la portata di infusione del bicarbonato;
- $HCO_{3,inf}^-$  e  $HCO_{3,b}^-$  [mEq/L] sono le concentrazioni di bicarbonato nella sacca di infusione e nel sangue;
- $CL_{HCO_3^-}$  [mL/min] è la clearance del bicarbonato, specifica per il filtro utilizzato.

Durante la seduta, si cerca di eliminare tutto il bicarbonato plasmatico attraverso il filtro per infondere la dose corretta di tampone nel sangue in ingresso al paziente.

In tal modo, si tende ad uno stato di equilibrio (steady-state) in cui input e output di bicarbonato si equivalgono, consentendo la quantificazione del bilancio di massa del bicarbonato:

$$C_{HCO_3^-} * HCO_{3,lim}^- = Q_{inf} * HCO_{3,inf}^- \quad (4.28)$$

Dove  $HCO_{3,lim}^-$  [mEq/L] è la concentrazione di bicarbonato nel sangue a cui il paziente tende durante la seduta, per raggiungere lo stato di equilibrio. Si tratta di un sistema autolimitante, in cui l'infusione resta costante al valore desiderato, mentre varia la quantità di soluto rimosso in base alla sua concentrazione nel sangue.

### 4.3.3 Il sistema “paziente”

Per descrivere le cinetiche all'interno del paziente, si fa riferimento al modello HDF, in quanto l'AFB è una metodica mista diffusiva-convettiva proprio come l'emodiafiltrazione [9,10,21].

# Capitolo 5

## 5. Materiali e Metodi

### 5.1 Dati acquisiti

Lo studio è stato effettuato su 13 pazienti di età e sesso differenti, sottoposti a tre metodiche di dialisi differenti:

- emodialisi standard (SHD)
- emodiafiltrazione (HDF)
- acetate free biofiltration (AFB)

La prima fase del lavoro è stata caratterizzata dall'acquisizione dei dati relativi alle sedute di dialisi. La raccolta dei dati ha avuto luogo da metà febbraio a maggio 2013, presso il reparto di dialisi del Policlinico San Donato (MI). I dati relativi ai pazienti considerati per lo studio sono riportati nelle seguenti tabelle.

Paziente	Metodica	Sesso	Diabete	Età (anni)	Età dialitica
Benita	HDF	m	si	72	11
Biafel	HDF	m	no	71	4
Boubra	HDF	m	si	59	2
Napcar	HDF	m	no	72	11
Rusalb	HDF	m	no	66	3
Leomar	HDF	f	si	70	2
Graren	SHD	m	no	80	4
Ingeli	SHD	f	no	45	2
Monaur	SHD	m	no	79	24
Monpas	SHD	f	no	55	2
Anadon	AFB	m	no	73	6
Canmas	AFB	m	no	62	4
Genang	AFB	f	no	71	12

Tabella 5.1: Dati relativi ai pazienti in studio.

	età	peso secco (Kg)	altezza(cm)
media	67,3±9,81	73,53±14,22	169,91±6,28

Tabella 5.2: Dati medi dei pazienti reclutati per lo studio.

Lo studio richiedeva che i soggetti fossero sottoposti a tutti e tre i tipi di metodiche dialitiche considerate, con la presenza per ciascuna di esponenti di entrambi i sessi. In tabella 5.4 è presentata la distribuzioni dei soggetti in maschi e femmine per le diverse metodiche.

	SHD	HDF	AFB
maschi	2	5	2
femmine	2	1	1
totale	4	6	3

Tabella 5.3: Sesso dei pazienti.

	età	peso secco (Kg)	altezza (cm)
SHD	64,75±17,51	72,87±3,70	170,33±5,50
HDF	68,33±5,08	79,33±17,38	170,16±7,19
AFB	68,67±5,85	62,83±12,82	168,66±7,76

Tabella 5.4: Dati medi per metodica dialitica dei pazienti in studio.

Per ogni seduta dialitica, dall'emogas-analisi sono stati ricavati i valori orari di ematocrito e delle concentrazioni plasmatiche dei soluti principali, come sodio, potassio, calcio, bicarbonato e cloro.

La durata della seduta, i valori delle portate, il volume di ultrafiltrazione e i valori di prescrizione del bagno di dialisi (concentrazioni di potassio, sodio e bicarbonato) sono tutti i dati macchina relativi alla seduta.

Per ogni paziente sono state ottenute 27 sedute simulabili, ogni seduta contiene i dati dei valori ematici orari e i parametri relativi alla seduta stessa ricavati direttamente dalla macchina per dialisi.

In aggiunta, per avere un doppio confronto è stata compilata per ogni seduta una scheda paziente contenente:

- dati relativi al paziente: il peso iniziale e il peso secco;
- i dati macchina: tipo di filtro e codice delle sacche di concentrato;
- valori di pressione misurati a cadenza oraria automaticamente dalla macchina per dialisi, e trascritti dal personale sanitario.

Durante il periodo di studio ogni paziente ha svolto due esami bioimpedenziometrici, esami utilizzati per determinare la composizione corporea (acqua totale, massa magra e massa grassa). In tabella 5.6 sono riportati i dati ricavati dalle bioimpedenziometrie. Tre pazienti su tredici non hanno potuto sostenere l'esame bioimpedenziometrico poiché deambulanti.

	TBW [l]		Media $\pm$ dev.std.
	I	II	
Ingol	35,7	37,9	36,8 $\pm$ 1,55
Russo	39,9	38,3	39,1 $\pm$ 1,13
Bianchi	38,2	37,2	37,7 $\pm$ 0,7
Monitillo	33,5	32,3	32,9 $\pm$ 0,84
Candiani	40,4	40,1	40,25 $\pm$ 0,21
Grassi	43,2	40,8	42 $\pm$ 1,69
Boussaa	42,4	43,8	43,1 $\pm$ 0,98
Napoli	37	35,7	36,35 $\pm$ 0,91
Montanari	38,7	x	38,7
Genco	34,9	37,2	36,05 $\pm$ 1,62

Tabella 5.5: Valori di TBW ottenuti dalle bioimpedenziometrie.

Per tutti i trattamenti di dialisi viene utilizzato il sistema Artis™ (Gambro Dasco), gestito dal software Exalis® (Gambro Dasco). Il software consente di acquisire e

visualizzare in forma di testo o grafica tutti i dati sulla prescrizione della dialisi, acquisire, modificare le prescrizioni paziente, visualizzare i trattamenti di dialisi in corso e già effettuati ed infine permette di visualizzare i dati personali del paziente. Nel sistema Artis™ è integrato il dispositivo Hemoscan® un utile sistema che permette la misurazione della variazione del volume ematico durante la seduta. La frequenza cardiaca, nonché i valori di pressione sistolica e diastolica vengono misurati automaticamente durante la seduta grazie ad un manicotto mantenuto al braccio del paziente e collegato direttamente alla macchina dializzatrice. I dati della seduta vengono registrati nella memoria interna della macchina e successivamente a fine seduta trasferiti nel database generale di Exalis® tramite cavi di rete.

Per tutti e tre i modelli, presentati specificatamente nel capitolo precedente, sono state valutate e validate le capacità descrittive e predittive degli stessi. Le capacità descrittive vengono valutate calcolando gli errori di simulazione che si commettono quando i parametri del modello utilizzati per simulare una particolare seduta sono ricavati dall'ottimizzazione della stessa specifica seduta. Le capacità predittive del modello, sono state valutate invece calcolando gli errori di simulazione che si commettono quando i parametri del modello utilizzati per simulare una particolare seduta sono ricavati dall'ottimizzazione sulle sedute precedenti dello stesso paziente. Gli errori di descrizione sono stati quindi confrontati con quelli di predizione. Lo scopo di questo confronto tra errori descrittivi ed errori predittivi è quello di valutare la possibilità di utilizzare il modello per predire l'andamento di sedute successive alla prima, dopo aver identificato i parametri su un set di dati provenienti dalle sedute precedenti.

Le capacità predittive dei modelli sono state valutate calcolando anche gli scostamenti orari delle concentrazioni plasmatiche dei soluti. I dati ottenuti dalle bioimpedenziometrie hanno inoltre permesso un'ulteriore valutazione sull'applicabilità della formula di Watson, scelta per il calcolo del TBW (Total Body Weight) per una maggiore accuratezza di stima.

## 5.2 Inizializzazione del sistema per SHD, HDF e AFB

Il modello prevede la risoluzione di un sistema di  $2n+5$  equazioni differenziali, dove  $n$  rappresenta il numero di soluti considerati:

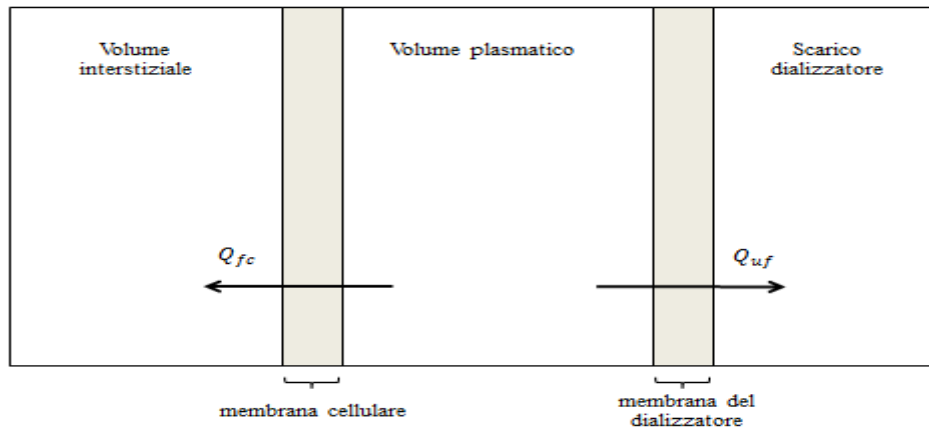


Fig. 5.1: Scambi di volume nel compartimento plasmatico.

- $2n$  equazioni con altrettante incognite per i bilanci di massa nel compartimento intracellulare e extracellulare di ogni soluto ( $C_{s,ic}$  e  $C_{s,ex}$ );
- 3 equazioni con altrettante incognite per i bilanci di fluido nei tre compartimenti considerati ( $V_{ic}, V_{pl}, V_{is}$ );
- 2 equazioni con altrettante incognite per il bilancio di massa intracellulare ed extracellulare delle proteine ( $M_{prot,ic}, M_{prot,is}$ )

Nel modello sono stati presi in considerazione gli andamenti delle concentrazioni dei 4 soluti principali (sodio, calcio, cloro e potassio) per cui al fine di validare il modello si risolverà un sistema di 13 equazioni.

Per calcolare i valori iniziali dei volumi corporei si utilizzano le relazioni seguenti:

- Volume totale dei fluidi corporei, calcolato con la formula di Watson, per gli uomini equazione 5.1a, per le donne equazione 5.1b:

$$V_{tot}(0) = 2,477 - 0,09516 * età + 0,1074 * altezza + 0,3362 * DW + (W_0 - DW) \quad (5.1a)$$

$$V_{tot}(0) = -2,097 + 0,1069 * altezza + 0,2466 * DW + (W_0 - DW) \quad (5.1b)$$

- Volume intracellulare e interstiziale:

$$V_{ic}(0) = 2,68 * V_{is}(0) \quad (5.2a)$$

$$V_{is}(0) = \frac{(V_{tot}(0) - V_{pl}(0))}{3,68} \quad (5.2b)$$

- Volume plasmatico e volume eritrocitario:

$$V_{pl}(0) = 0,077 * W_0 * (1 - Ht) \quad (5.3a)$$

$$V_{rc} = 0,077 * W_0 * Ht \quad (5.3b)$$

Sapendo che :  $V_{tot} = V_{ic} + V_{is} + V_{pl}$  , si può ricavare il volume totale iniziale dei liquidi corporei partendo dal peso iniziale del paziente, nonché la suddivisione dei fluidi nei vari compartimenti.

I valori delle concentrazioni iniziali e le masse nei vari compartimenti, possono essere calcolate a partire dai valori delle concentrazioni plasmatiche dei soluti ( $C_{pl}(0)$ ) :

- concentrazione interstiziale ed intracellulare:

$$C_{is}(0) = \alpha_d * C_{pl}(0) \quad (5.4a)$$

$$C_{ic}(0) = \beta * C_{is}(0) \quad (5.4b)$$

- massa intracellulare ed extracellulare:



$$M_{ic}(0) = V_{ic}(0) * C_{ic}(0) \quad (5.5a)$$

$$M_{ex}(0) = \left( V_{is}(0) + \frac{V_{pl}(0)}{\alpha_d} \right) * C_{is}(0) \quad (5.5b)$$

### 5.3 Procedura di ottimizzazione per SHD, HDF e AFB

Per i modelli SHD, HDF e AFB i parametri che sono stati ottimizzati sono:

- $\rho$ : il coefficiente adimensionale che regola la permeabilità della membrana capillare, membrana situata fra compartimento plasmatico e interstiziale (specifico per ciascun soluto);
- $k$ : il coefficiente di trasferimento di massa che regola per ogni soluto il trasporto diffusivo attraverso la membrana cellulare;
- $\eta$ : il coefficiente adimensionale che regola l'influenza dell'ultrafiltrazione sulla capacità estrattiva del filtro (specifico per ciascun soluto).

Per poter ottimizzare questi parametri [4, 17] è necessario svolgere un'analisi di sensitività, in quanto è necessario valutare l'influenza di ogni parametro su ciascuno dei soluti considerati. L'analisi di sensitività viene svolta facendo variare singolarmente i valori iniziali di ciascun parametro del  $\pm 10\%$ , mantenendo costanti tutti gli altri valori, per calcolare gli scostamenti rispetto al valore di riferimento delle uscite del modello ( $y_i$ ), che in questo caso sono le concentrazioni dei soluti plasmatici.

			valore parametro
1	$k$	Na	0,0025
2	$k$	K	0,000167
3	$k$	Cl	0,000167
4	$k$	Ca	0,000167
5	$k$	Mg	0,000167
6	$\eta$	Na	1
7	$\eta$	K	1
8	$\eta$	Cl	1
9	$\eta$	Ca	1
10	$\eta$	Mg	1
11	$\rho$		1

Tabella 5.6: Valori iniziali dei parametri per la metodica SHD.

Al parametro  $\eta$  si attribuisce valore 1, mentre i valori di  $\rho$  e  $k$  sono ricavati dalla letteratura [16].

			valore parametro
1	$k$	Na	0,0025
2	$k$	K	0,000167
3	$k$	Cl	0,000167
4	$k$	Ca	0,000167
5	$k$	Mg	0,000167
6	$\eta$	Na	0,5
7	$\eta$	K	0,5
8	$\eta$	Cl	0,5
9	$\eta$	Ca	0,5
10	$\eta$	Mg	0,5
11	$\rho$		1

Tabella 5.7: Valori iniziali dei parametri per la metodica HDF.

Al parametro  $\eta$  si attribuisce valore 0,5, mentre i valori di  $\rho$  e  $k$  sono uguali a quelli del modello per SHD.

I valori iniziali dei parametri per AFB sono espressi in tabella,

			valore parametro
1	$k$	Na	0,0025
2	$k$	K	0,000167
3	$k$	Cl	0,000167
4	$k$	Ca	0,000167
5	$k$	Mg	0,000167
6	$\eta$	Na	0,5
7	$\eta$	K	0,5
8	$\eta$	Cl	0,5
9	$\eta$	Ca	0,5
10	$\eta$	Mg	0,5
11	$\rho$		1

Tabella 5.8: Valori iniziali dei parametri per la metodica AFB.

Il procedimento di ottimizzazione permette quindi di ottenere una matrice di sensitività  $S$ , i cui elementi sono i coefficienti di sensitività [22, 23, 24]:

$$S_{ij} = \left| \frac{\delta y_j}{\delta \theta_i} \right| \quad (5.6)$$

Trattandosi di un modello discreto le derivate necessarie al calcolo degli elementi di  $S$  vengono approssimate con dei rapporti incrementali. Si approssimano le derivate con una precisione del secondo ordine sfruttando la teoria della serie di Taylor.

$$S_{ij} = \left| \frac{\delta y_j}{\delta \theta_i} \right| \cong \left| \frac{y_j^+ - y_j^-}{2\theta_i} \right| = \left| \frac{\Delta y_j}{\Delta \theta_i} \right| \quad (5.7)$$

Ciascun parametro non influenza soltanto la concentrazione del soluto corrispondente, ma spesso si osserva un'interazione dei vari elementi.

		Na	K	Cl	Ca	
ISI	K	Na	83,69	2,21	100,89	1,74
		K	399,72	4517,62	326,18	5,85
		Cl	100,29	0,38	77,24	1,35
		Ca	0,00	0,00	0,00	0,00
		Mg	19,48	0,60	16,43	0,30
	Eff,	Na	23,98	0,02	0,05	0,00
		K	0,02	0,41	0,01	0,00
		Cl	0,15	0,01	19,22	0,00
		Ca	0,00	0,00	0,00	0,30
		Mg	0,00	0,00	0,00	0,00
	RHO		0,96	0,09	0,52	0,02

		Na	K	Cl	Ca	
P	K	Na	0,44	0,01	0,54	0,01
		K	0,08	0,86	0,06	0,00
		Cl	0,56	0,00	0,43	0,01
		Ca	0,00	0,00	0,00	0,00
		Mg	0,53	0,02	0,45	0,01
	Eff,	Na	1,00	0,00	0,00	0,00
		K	0,04	0,93	0,03	0,00
		Cl	0,01	0,00	0,99	0,00
		Ca	0,00	0,00	0,00	1,00
		Mg	0,51	0,05	0,43	0,01
	RHO		0,60	0,05	0,33	0,01

Fig. 5.2: Matrice di sensitività e matrice dei pesi.

Tutti i parametri considerati partendo ovviamente da quello più influente a quello meno influente saranno interessati nell'ottimizzazione. In funzione del peso sulle uscite del modello, verrà costruito un vettore che indicherà l'ordine in cui andranno considerati i parametri. I coefficienti di sensitività relativi allo stesso parametro verranno quindi sommati, ottenendo quindi un unico valore che ne quantificherà la sua influenza. Eseguendo la somma per ciascuna riga della matrice S, si ottiene un vettore di valori, che ordinati dal maggiore al minore costituiscono l'ordine di ottimizzazione dei parametri. Per ogni parametro è necessario definire una *criterion function* J, per ogni parametro, funzione dell'errore dell'uscita del modello rispetto al valore reale:

$$E_{ij} = \sum_j (y_{j,sim}(\theta_i) - y_{j,real})^2 \quad (5.8)$$

Per tenere conto dell'influenza dello stesso parametro sulle diverse uscite del modello, si viene definita un'ulteriore matrice P, matrice dei pesi, i cui elementi sono ottenuti nella matrice di sensitività scalati per la somma di essi lungo la riga stessa:

$$P_{ij} = \frac{S_{ij}}{\sum_j S_{ij}} \quad (5.9)$$

La matrice P, fornisce quindi una serie di coefficienti di peso da accoppiare agli errori calcolati sulle uscite del modello.

La *criterion function* J sarà così definita:

$$J_i = \sum P_{ij} E_{ij} \quad (5.10)$$

è una funzione somma degli errori adeguatamente pesati.

L'ottimizzazione vera e propria consiste nella ricerca della combinazione di parametri che minimizzi lo scarto tra valore reale (misurato) e uscita del modello, ovvero l'errore del modello per ciascun soluto considerato. Analizzando un parametro alla volta si ricerca il valore che minimizza la  $J_i$ .

## 5.4 Implementazione dei modelli

Per il presente lavoro i modelli sono stati implementati in Matlab 2009a. Per ciascun modello si sono utilizzate diverse funzioni necessarie per le simulazioni e la presentazione dei risultati.

**hd.mat, hdf.mat, afb.mat** Sono le funzioni che eseguono le simulazioni, specifiche per le 3 metodiche considerate.

**pre processing.mat , pre processing\_pred.mat** Sono le funzioni che eseguono una pre-elaborazione dei dati. Queste due funzioni, prendono in ingresso i dati iniziali del paziente e le impostazioni della macchina dializzatrice convertendoli nelle giuste unità. La funzione `pre processing_pred` prende in ingresso i parametri ottimizzati per l'analisi predittiva.

**grafico.mat** Questa funzione permette la visualizzazione degli andamenti delle concentrazioni plasmatiche dei 4 soluti considerati nel caso HDF e SHD, 5 nella metodica AFB poiché oltre al sodio, calcio, cloro e potassio, viene considerato anche il bicarbonato.

**filtro.mat** Questa funzione applica il filtro di Savitzky-Golay, il filtro è utilizzato per rendere visibile sia la larghezza, sia l'altezza delle linee spettrali di dati rumorosi. Il filtro è caratterizzato da tre parametri, che ne determinano completamente il suo comportamento. Più grandi sono i parametri, maggiore sarà l'effetto di smoothing.

Sono state inoltre utilizzate altre due funzioni, una per l'ottimizzazione ed una per la *criterion function*.

# Capitolo 6

## 6. Capacità descrittive dei modelli

I risultati ottenuti utilizzando il modello per simulare delle sedute cliniche monitorate, verranno esposti in questo capitolo. Una prima parte del lavoro riguarda la scelta della formula più opportuna per il calcolo del volume totale dei fluidi corporei. Successivamente è stato valutato il contributo della procedura di ottimizzazione nelle capacità descrittive e predittive di ciascun modello e ne sono state analizzate e confrontate le stesse.

### 6.1 Volume totale dei fluidi corporei

Nella tabella seguente sono mostrati i valori di TBW calcolati, per ciascun paziente, con la formula di Watson e con la formula di Guyton, quest'ultima utilizzata in modelli precedenti [16, 18], la quale calcola il TBW come una percentuale del peso corporeo:  $TBW = 0,6 * W_0$  [2].

	TBW reale [l]	Watson [l]	Scost. %	Guyton [l]	Scost. %
Ingeli	36,80	33,54	-8,86	45,93	24,81
Rusalb	39,10	37,71	-3,55	40,10	2,56
Biafel	37,70	36,98	-1,91	39,27	4,16
Monpas	32,90	34,84	5,90	45,50	38,30
Canmas	40,25	42,59	5,81	47,31	17,54
Graren	42,00	41,35	-1,54	47,60	13,33
Boubra	43,10	48,57	12,68	54,43	26,29
Napcar	36,35	38,23	5,16	40,85	12,37
Monaur	38,70	39,34	1,65	42,69	10,31
Genang	36,05	31,12	-13,68	33,10	-8,18
		media	0,17	media	14,15

Tabella 6.1: Confronto dei valori di TBW, reale e calcolato con le due formule disponibili, Watson e Guyton.

Questi valori ricavati tramite le formule di Watson e Guyton, vengono confrontati con le misurazioni reali effettuate tramite bioimpedenziometria. Per avere un metodo di confronto, si ricava lo scostamento percentuale tra valore simulato e valore reale del TBW:

$$scost. \% = \frac{TBW_{stim} - TBW_{reale}}{TBW_{reale}} * 100 \quad (6.1)$$

Le sedute considerate sono 6 per ciascun paziente, per un totale di 78 sedute. I valori calcolati di TBW riportati per ogni paziente sono una media dei valori ricavati nelle 6 sedute considerate, mentre i valori reali sono mediati sulle due bioimpedenziometrie che i pazienti hanno eseguito durante lo studio. Per una visualizzazione più intuitiva sono stati esposti nel grafico di figura 6.1 i valori di TBW confrontati.

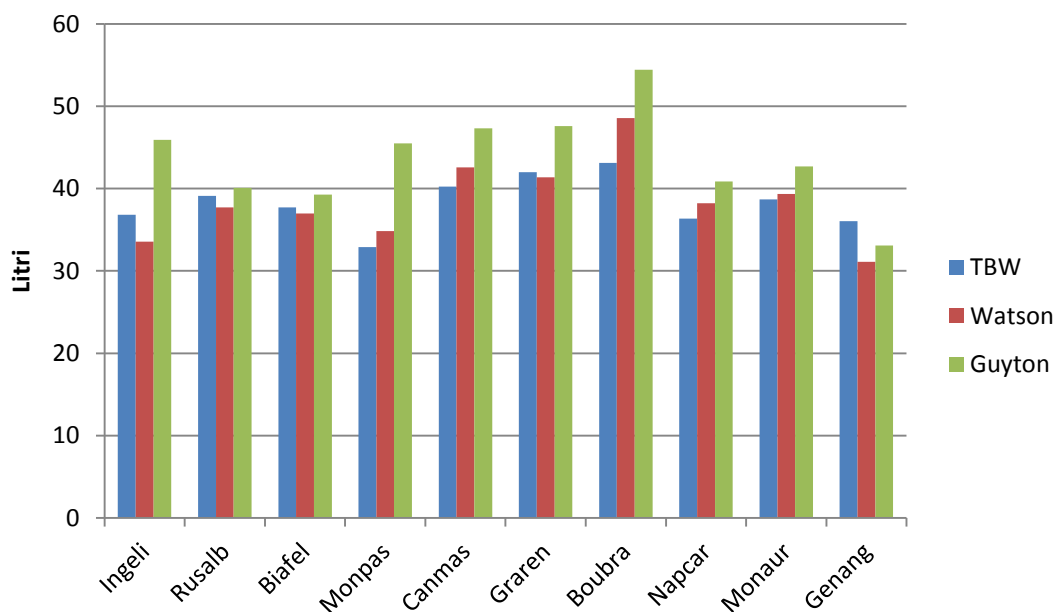


Fig. 6.1: Confronto dei valori di TBW, reale e calcolato con la formula di Watson e Guyton.



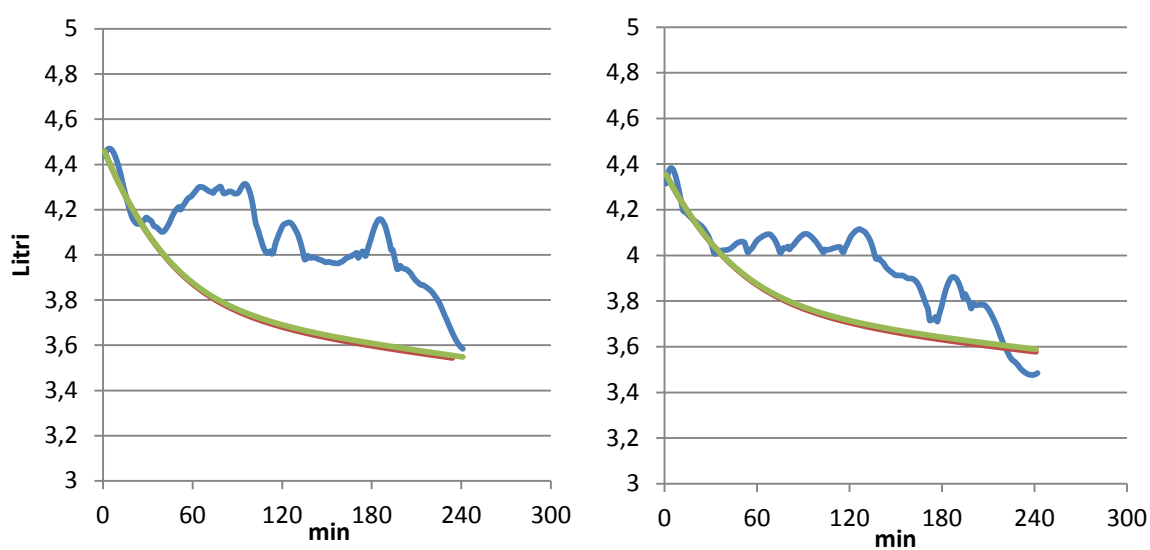


Fig. 6.2: Confronto degli andamenti dei volumi plasmatici utilizzando il dato reale ricavato dalle bioimpedenziometrie (rosso) , la formula di Watson (verde) e andamento del volume plasmatico clinico (blu).

Confronto tra volumi plasmatici simulati (Fig. 6.2) con la formula di Watson e volumi calcolati con il dato reale ricavato dalle bioimpedenziometrie. I volumi sono comparabili, se ne deduce che la formula di Watson ha come risultato un'ottima stima nel calcolo totale dei fluidi corporei.

## 6.2 Calcolo degli errori di scostamento

Come già descritto precedentemente, è molto importante ottimizzare alcuni parametri ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) al fine di ottenere una migliore modellizzazione della realtà. Nei paragrafi seguenti verranno presentati gli errori descrittivi dei vari modelli al fine della validazione degli stessi, e verificare come si comportano le uscite dopo aver fatto la procedura di ottimizzazione.

Per il calcolo degli errori descrittivi, sono state ottimizzate 6 sedute per ogni paziente, per un totale di 78 sedute. Le 6 sedute prese in considerazione per ogni soggetto, corrispondono alle sedute di due settimane complete di dialisi. I valori orari simulati ricavati in uscita delle concentrazioni ematiche dei soluti considerati sono stati confrontati

con i dati ematici reali. Per un confronto, è stato considerato lo scostamento percentuale così calcolato:

$$E\%_s = \frac{C_{s,sim} - C_{s,reale}}{C_{s,reale}} * 100 \quad (6.2)$$

dove  $C$  rappresenta la concentrazione plasmatica, mentre  $s$  indica il soluto considerato per il calcolo. Il tipo di errore che ne deriva quantifica lo scarto tra la simulazione e la realtà e dà un'informazione sulla direzione dello scarto: se lo scarto è positivo il dato simulato sovrastima il dato reale, se negativo il viceversa. Oltre che ad un errore polarizzato è stato introdotto l'errore in valore assoluto. L'errore assoluto è necessario per fornire un indice meno ambiguo e che mostri le effettive capacità descrittive del modello. Per fornire un esempio, se ci fossero solo due errori di scostamento da valutare e questi fossero pari a +5% e -5%, la media degli errori sarebbe zero, e si potrebbe erroneamente pensare che il modello non commetta errori in media e quindi che la simulazione corrisponda perfettamente alla realtà. Questa valutazione errata non si verifica se vengono calcolati gli errori di scostamento in valore assoluto. Di conseguenza, mentre gli errori di scostamento forniscono una misura della polarizzazione degli errori, gli errori in valore assoluto forniscono un'utile informazione per quanto riguarda l'effettiva quantificazione degli errori di simulazione.

### 6.2.1 Capacità descrittive SHD

Per valutare le capacità descrittive del modello sono state considerate 6 sedute per ciascun paziente trattato con SHD. Sono state quindi ottimizzate 24 sedute, e i valori orari simulati delle concentrazioni ematiche dei soluti sono stati confrontati con i dati ematici reali utilizzando la formula dello scostamento percentuale (Eq. 6.2). Nelle sedute di SHD la portata di dialisato è fissa e pari a  $Q_d = 500 \left[ \frac{ml}{min} \right]$ .

	tempo [min]	$W_0$ [Kg]	$Q_b$ [ml/min]	$Q_{uf}$ [ml/min]
Graren	240	77	296±4,9	10,04±1,58
Ingeli	240	73	300	14,86±2,22
Monaur	240	73,5	285,16±17,1	12,06±2,72
Monpas	240	68	282,83±9,7	8,35±1,77

Tabella 6.2: Dati medi per paziente delle 24 sedute considerate.  $W_0$  è il peso iniziale del paziente,  $Q_b$  è la portata di sangue,  $Q_{uf}$  è la portata di ultrafiltrazione.

	media	dev.std.	scost. % min	scost. % max
Sodio	0,52	0,42	0,07	1,90
Potassio	6,04	3,61	0,77	16,58
Calcio	4,26	3,87	0,02	13,30
Cloro	0,96	1,23	0,03	5,79

Tabella 6.3 : Errori descrittivi in valore assoluto metodica SHD.

% sedute	Scostamenti percentuali			
	< 2%	2-5 %	5-10 %	> 10 %
Sodio	100	0	0	0
Potassio	4	39	39	18
Calcio	39	29	18	14
Cloro	86	11	4	0

Tabella 6.4: Distribuzione percentuale delle sedute considerate.

In tabella 6.4 sono presentate le distribuzioni percentuali degli errori descrittivi di simulazione che prendono in considerazione 96 errori di scostamento per ogni soluto (24 sedute per 16 rilevazioni). Si nota come la maggior parte degli scostamenti si attestò sotto il 5%. In figura 6.3 si mostrano i grafici riportanti gli andamenti delle concentrazioni reali e simulate di alcune sedute specifiche.

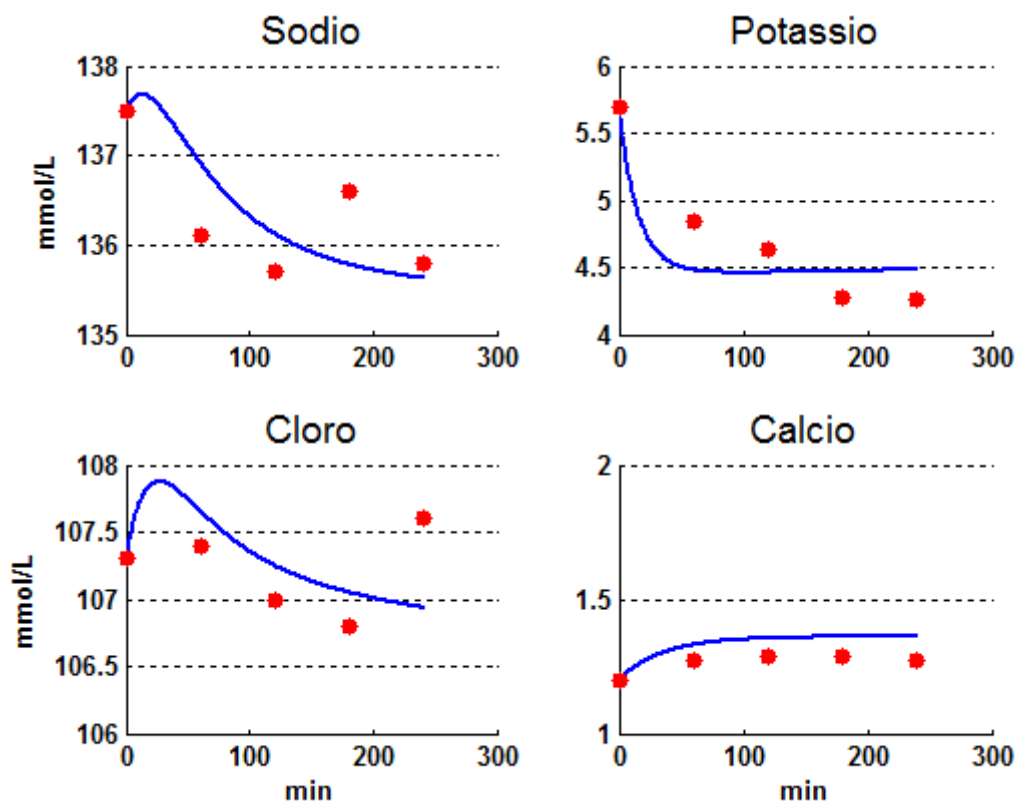


Fig. 6.3: Andamenti delle concentrazioni reali (dots) e simulate (linee blu) dei soluti considerati in una seduta di SHD.

Dai grafici si può notare come il modello per SHD simuli bene le concentrazioni plasmatiche dei soluti.

Grazie alle registrazioni dell'emoscan, riguardanti la variazione di volume ematico percentuale durante il trattamento ( $\%V_{emo}$ ), il volume plasmatico reale può essere calcolato a partire dalla seguente formula:

$$V_{tot} = V_{pl} + V_{rc} \quad (6.3)$$

dove:

- $V_{rc}$  è il volume eritrocitario, considerato costante durante la seduta;
- $V_{pl}$  è il volume plasmatico.

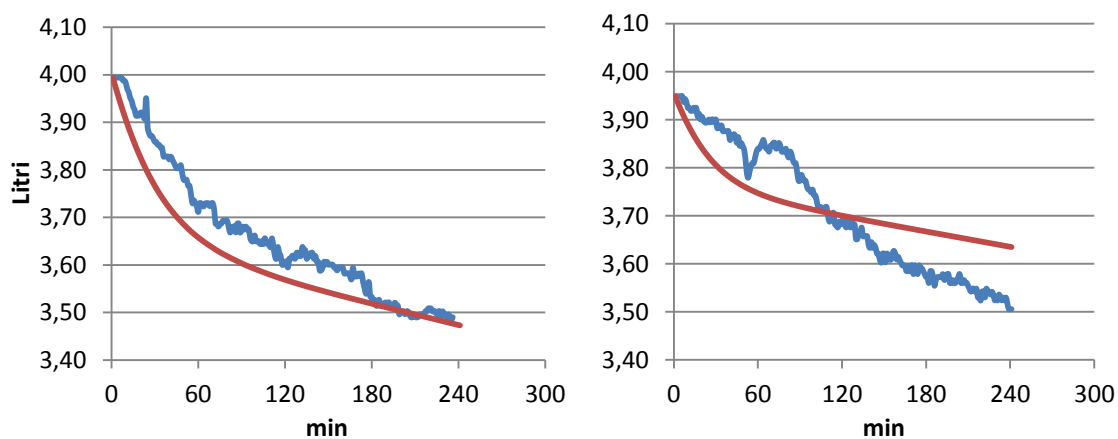
Dopo aver calcolato il volume totale, plasmatico ed ematico iniziali, come illustrato precedentemente si ricava l'andamento del volume ematico istante per istante con l'equazione:

$$V_{emo}(t) = \%V_{emo}(t) * V_{emo}(0) + V_{emo}(0) \quad (6.4)$$

per ottenere l'andamento del volume plasmatico si procede sottraendo il volume eritrocitario:

$$V_{pl}(t) = V_{emo}(t) - V_{rc} \quad (6.5)$$

Ciò che si ottiene dalla formula è l'andamento di  $V_{pl}$  reale che verrà confrontato con l'andamento del  $V_{pl}$  che si ottiene in uscita dal modello.



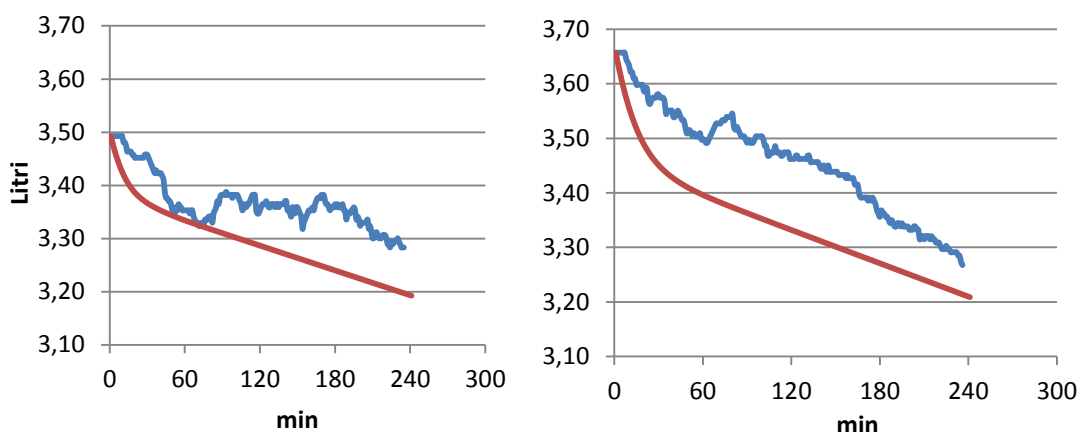


Fig. 6.4: Andamento del volume plasmatico di quattro sedute di SHD; Volume plasmatico reale (blu), volume plasmatico simulato (rosso).

### 6.2.2 Capacità descrittive HDF

Per valutare le capacità descrittive del modello sono state considerate 6 sedute per ciascun paziente trattato con HDF. Sono state ottimizzate 36 sedute con la procedura descritta precedentemente (§ 5.3), e i valori orari simulati delle concentrazioni ematiche dei soluti sono stati confrontati con i dati ematici reali utilizzando la formula dello scostamento percentuale (Eq. 6.2). Nelle sedute di HDF la portata di dialisato è fissa e pari a  $Q_d = 600 \left[ \frac{ml}{min} \right]$ , mentre la portata di sostituzione in post-diluizione varia a seconda del paziente ma rimane compresa tra i 60 e 100  $\left[ \frac{ml}{min} \right]$ .

	tempo [min]	$W_0$ [Kg]	$Q_b$ [ml/min]	$Q_{uf}$ [ml/min]
Benita	240	88	305±4,56	14,93±2,29
Biafel	240	63	302,8±5,41	7,19±1,91
Boubra	240	88	302,4±9,76	15,84±1,68
Leomar	240	106	285,66±9,39	9,53±1,79
Napcar	240	66	303,2±4,6	12,22±1,56
Rusalb	240	65	303,83±5,63	8,31±1,91

Tabella 6.5: Dati medi per paziente delle 36 sedute considerate.  $W_0$  è il peso iniziale del paziente,  $Q_b$  è la portata di sangue,  $Q_{uf}$  è la portata di ultrafiltrazione.

Si riportano i valori medi degli errori di scostamento descrittivi in valore assoluto, calcolati per ciascun soluto.

	media	dev.std.	scost. % min	scost. % max
Sodio	0,78	0,86	0,003	3,73
Potassio	3,84	3,76	0,37	19,69
Cloro	1,08	1,77	0,02	11,71
Calcio	1,19	1,07	0,01	4,16

Tabella 6.6: Media, deviazione standard, scostamenti minimi e massimi per ciascun soluto nella metodica HDF.

% sedute	< 2%	2-5 %	5-10 %	> 10 %
Sodio	90	10	0	0
Potassio	38	32	23	7
Cloro	87	10	2	2
Calcio	78	22	0	0

Tabella 6.7: Distribuzione percentuale delle sedute considerate.

In tabella 6.7 si presentano le distribuzioni percentuali degli scostamenti, che prendono in considerazione 144 misurazioni per ciascun soluto ( 36 sedute per 16 rilevazioni). Si può osservare come la maggior parte degli errori si attestino sotto il 5%. In figura 6.5 si mostrano i grafici riportanti gli andamenti delle concentrazioni reali e simulate di alcune sedute specifiche.

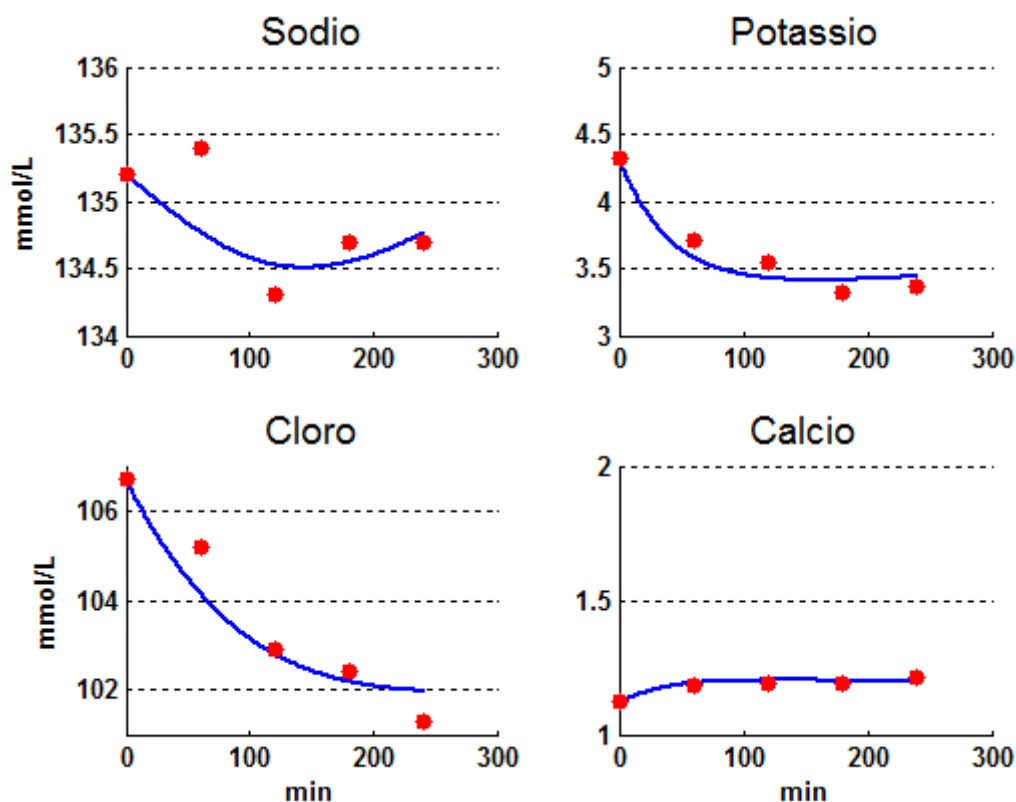


Fig. 6.5: Andamento delle concentrazioni reali (dots) e simulate (linee blu) dei soluti considerati in una seduta di HDF.

Grazie alle registrazioni dell'emoscan, riguardanti la variazione di volume ematico percentuale durante il trattamento ( $\%V_{emo}$ ), il volume plasmatico può essere calcolato seguendo la stessa procedura per il calcolo del  $V_{pl}$  per la metodica SHD. Per una lettura più chiara e semplificata del grafico dei  $V_{pl}(t)$ , i volumi plasmatici reali sono processati con un filtro di smoothing Savitzky-Golay [25] per ridurre il rumore dovuto alle alte frequenze che caratterizzano il pattern originale.



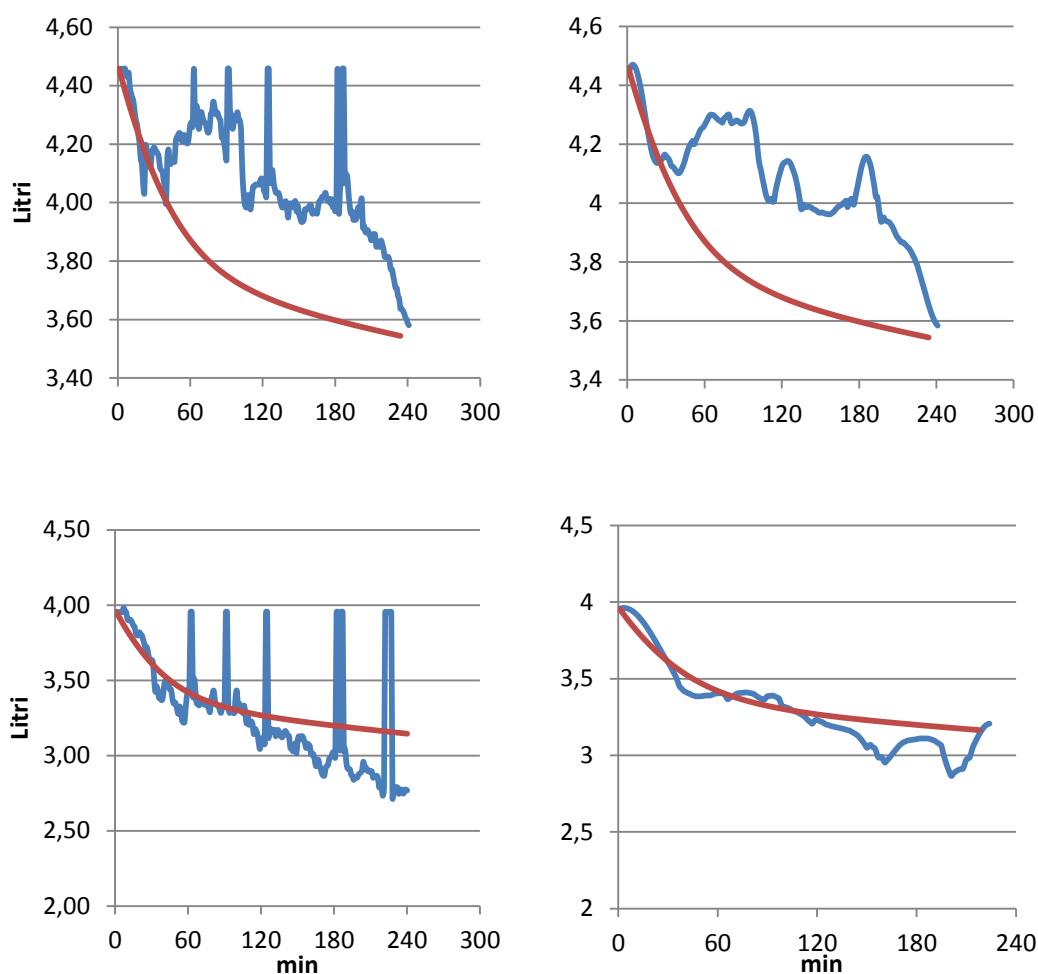


Fig. 6.6: Andamento del volume plasmatico di due sedute di HDF. A sinistra sono raffigurati i volumi plasmatici reali, a destra sono raffigurati i volumi plasmatici reali filtrati per ridurre il rumore dovuto alle alte frequenze.

### 6.2.3 Capacità descrittive AFB

Per valutare le capacità descrittive del modello sono state considerate 6 sedute per ciascun paziente trattato con AFB. Sono state ottimizzate 18 sedute con la procedura descritta precedentemente (§ 5.3), e i valori orari simulati delle concentrazioni ematiche dei soluti sono stati confrontati con i dati ematici reali utilizzando la formula dello scostamento percentuale (Eq. 6.2). Nelle sedute di AFB la portata di dialisato è fissa e pari a  $Q_d = 600 \left[ \frac{ml}{min} \right]$ , mentre la portata di sostituzione in post-diluizione non è presente.

	tempo [min]	$W_0$ [Kg]	$Q_b$ [ml/min]	$Q_{uf}$ [ml/min]
Anadon	240	59,5	296,5±8,24	11,04±1,52
Canmas	180	75	299,16±0,98	12,49±2,14
Genang	240	52	295,5±8,31	13,15±1,29

Tabella 6.8: Dati medi per paziente delle 18 sedute considerate.  $W_0$  è il peso iniziale del paziente,  $Q_b$  è la portata di sangue,  $Q_{uf}$  è la portata di ultrafiltrazione.

Si riportano i valori medi degli scostamenti in valore assoluto, calcolati per ciascun soluto.

	media	dev.std.	scost. % min	scost. % max
Sodio	0,68	0,59	0,00	2,59
Potassio	7,94	4,99	0,28	19,40
Calcio	1,09	1,04	0,00	4,24
Cloro	2,37	2,51	0,11	11,04
Bicarbonato	6,16	3,63	0,21	14,32

Tabella 6.9: Media, deviazione standard, scostamenti minimi e massimi per ciascun soluto nella metodica AFB.

	< 2%	2-5 %	5-10 %	> 10 %
Sodio	94	3	3	0
Potassio	12	15	15	29
Calcio	62	21	21	3
Cloro	82	15	15	0
Bicarbonato	15	21	21	9

Tabella 6.10: Distribuzione percentuale delle sedute considerate.

In tabella 6.10 si presentano le distribuzioni percentuali degli scostamenti, che prendono in considerazione 72 misurazioni per ciascun soluto ( 18 sedute per 16 rilevazioni). Anche in questo caso si può osservare come la maggior parte degli errori si attestino sotto il 5%. In figura 6.7 si mostrano i grafici riportanti gli andamenti delle concentrazioni reali e simulate di alcune sedute specifiche.

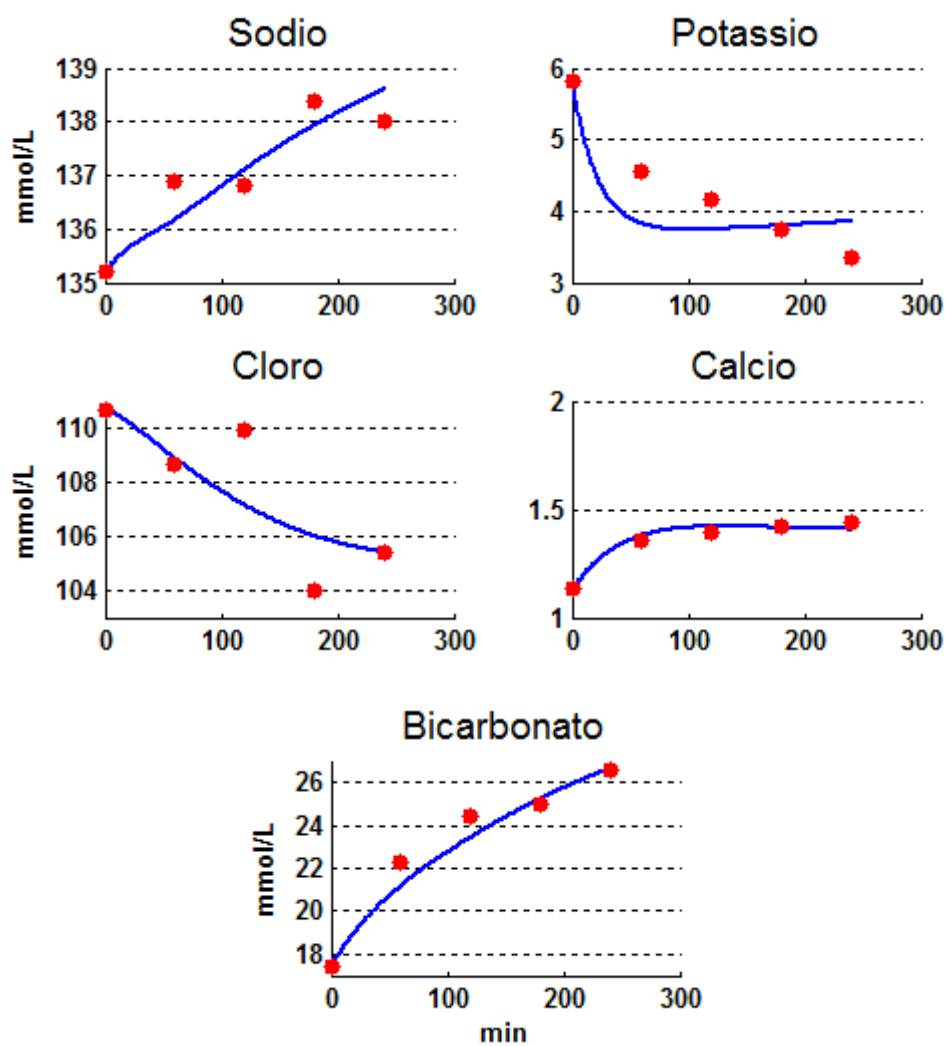


Fig. 6.7: Andamento delle concentrazioni reali (dots) e simulate (linee blu) dei soluti considerati in una seduta di AFB .

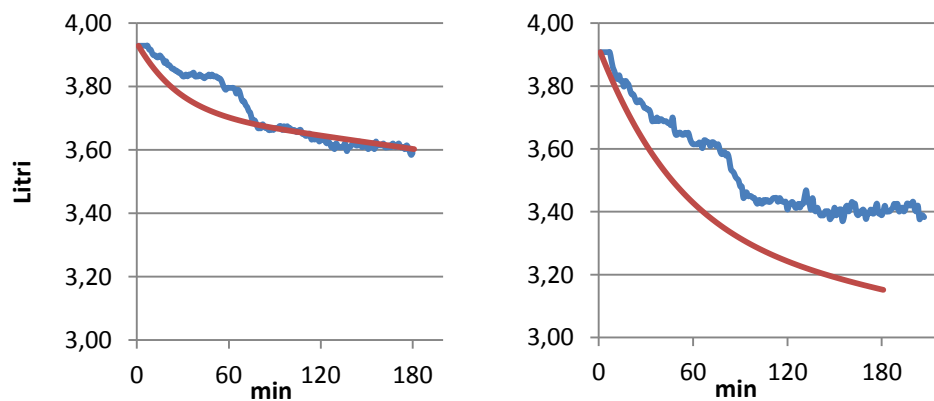


Fig. 6.8: Andamento del volume plasmatico reale e simulato di due sedute di AFB.

Il grafico seguente rappresenta quanto calcolato in questo paragrafo e confronta gli errori descrittivi per i soluti considerati nello studio ricavati nelle tre metodiche. Come si può notare il potassio è il soluto che presenta in media l'errore descrittivo più alto nella metodica AFB, mentre il sodio è il soluto miglior simulato nella metodica SHD.

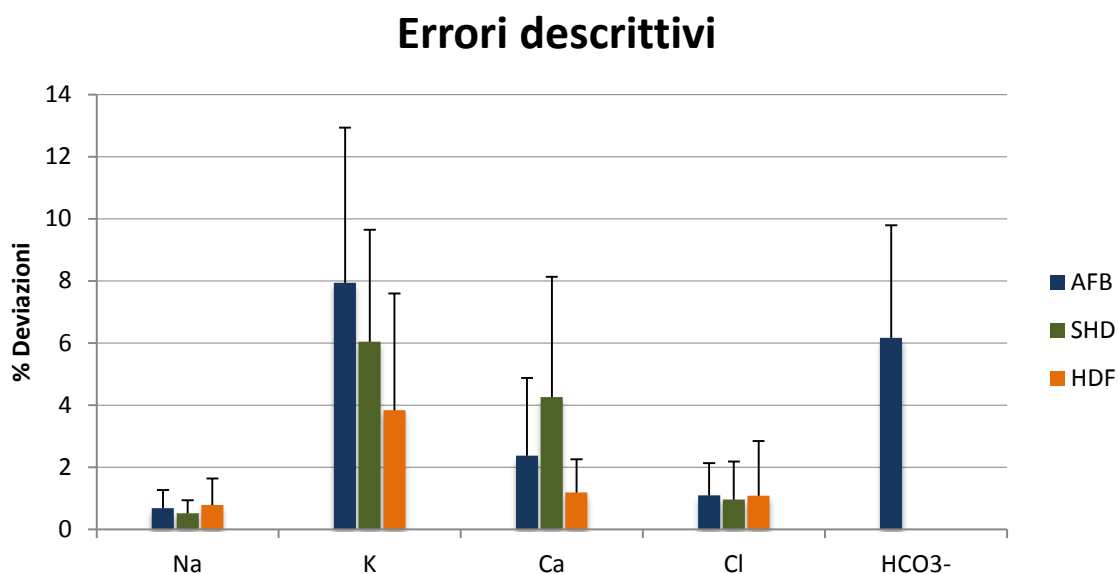


Fig. 6.9: Confronto degli errori medi descrittivi nelle tre metodiche. La metodica AFB è quella che presenta l'errore maggiore nella simulazione del potassio, il sodio in SHD invece è il soluto che viene simulato meglio.

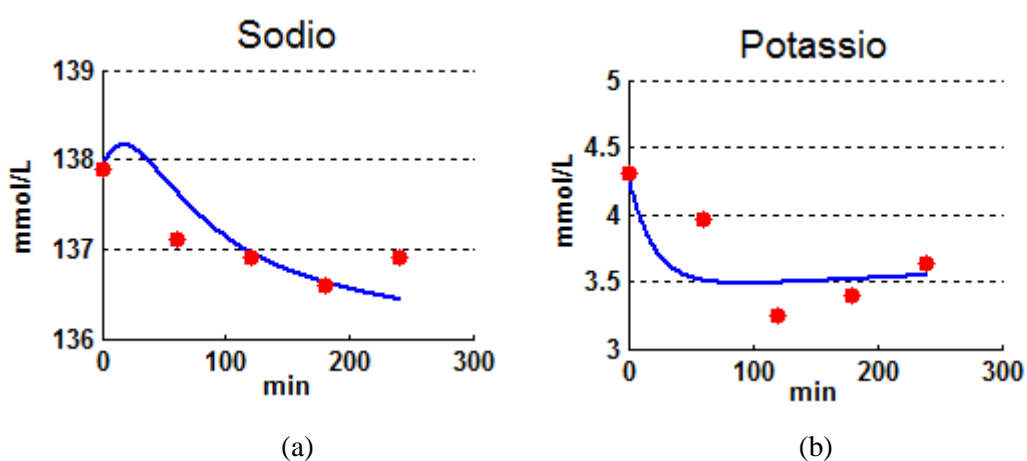


Fig. 6.10 : (a) Simulazione del sodio in una seduta di SHD. (b) Simulazione del potassio in una seduta di AFB.

# Capitolo 7

## 7. Capacità predittive dei modelli

In questo capitolo verranno presentate le capacità predittive del modello, ovvero verranno quantificati gli errori di simulazione che si commettono quando i parametri del modello utilizzati per simulare una seduta sono ricavati dall'ottimizzazione sulle sedute precedenti dello stesso paziente. Si confronteranno quindi gli errori di predizione, con gli errori di descrizione ricavati dall'analisi presentata nel capitolo precedente. L'analisi predittiva verrà svolta sugli scostamenti orari dei soluti e sull'andamento dei volumi plasmatici, e sulle possibili applicazioni dell'analisi predittiva cambiando alcuni parametri di ingresso della seduta e valutando la variazione dell'uscita, fornendo così al personale clinico uno strumento più completo per l'ottimizzazione della terapia.

Lo scopo, è quello di valutare la possibilità di utilizzare i modelli per predire gli andamenti di sedute successive utilizzando i parametri ottimizzati sulla sedute già svolte dal paziente al fine di stabilire il numero minimo di sedute necessarie per caratterizzare il comportamento clinico del dializzato, ottenendo in uscita il minor errore di scostamento possibile.

### 7.1 Parametri ottimizzati con una sessione e due sessioni

Le tabelle 7.1, 7.2 e 7.3, mostrano gli errori di simulazione in valore assoluto che si commettono sulle concentrazioni plasmatiche, calcolati in due casi:

1. gli errori di predizione sono stati valutati quando le sedute 2,3,4,5 e 6 vengono simulate con i parametri ottimizzati ricavati dalla prima seduta (seduta 1).

2. gli errori di predizione sono stati valutati quando le sedute 3,4,5 e 6 vengono simulate con i parametri ottimizzati e mediati ricavati dalla prima e seconda seduta (seduta 1 e 2)

In figura 7.1 vengono confrontati gli errori descrittivi con gli errori predittivi per la metodica SHD, nel primo caso gli errori predittivi sono stati ricavati utilizzando un set di parametri derivanti da una sola seduta ottimizzata, mentre nel secondo caso gli errori predittivi sono stati calcolati utilizzando due set di parametri mediati tra loro ricavati da dalla prima e seconda seduta. In tabella 7.1, si mostrano gli errori che si commettono in predizione quando le sedute sono state simulate avendo a disposizione i parametri ottimizzati e mediati di due sedute.

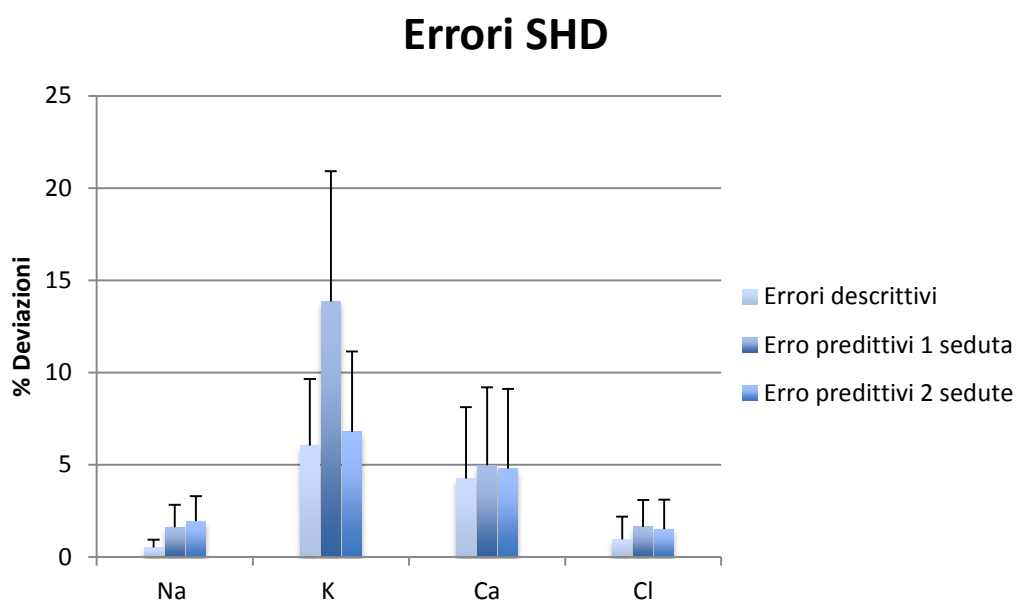


Fig. 7.1: Media + deviazione standard degli errori descrittivi confrontati con quelli predittivi in SHD (1 seduta e 2 sedute). I parametri per la predizione nel caso di due sedute sono stati identificati e mediati sulle sedute 1 e 2. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

Errori di simulazione $ e_i $ (%)						
errori descrittivi			errori predittivi			
Soluto	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
Sodio	0,52	0,42	1,90	1,94	1,36	5,81
Potassio	6,04	3,61	16,58	6,80	4,35	16,28
Calcio	4,26	3,87	13,30	4,79	4,34	14,65
Cloro	0,96	1,23	5,79	1,51	1,59	5,27

Tabella 7.1: Errori  $|e_i|$  descrittivi a confronto con quelli predittivi in SHD. I parametri sono identificati sui dati delle sedute 1 e 2 e mediati fra loro.

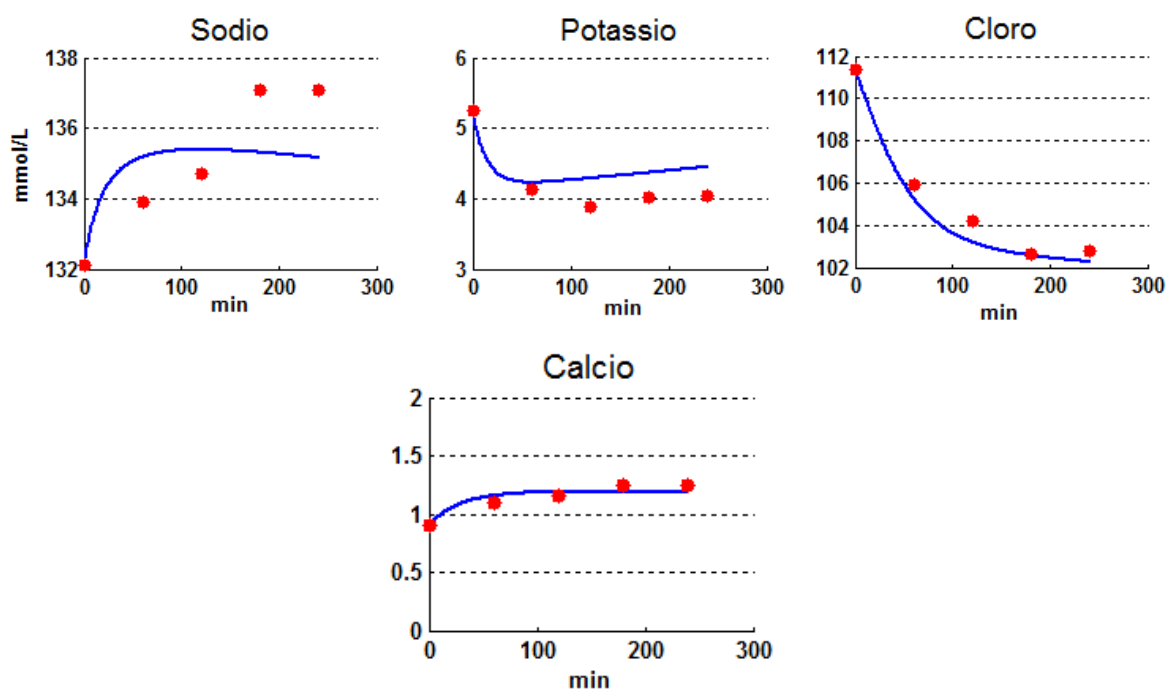


Fig. 7.2 : Andamento delle concentrazioni orarie reali (punti rossi) e predittive (linea blu) dei soluti considerati in una seduta SHD. I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1 e 2.

In figura 7.3 vengono confrontati gli errori descrittivi con gli errori predittivi nella metodica HDF, nel primo caso gli errori predittivi sono stati ricavati utilizzando un set di parametri derivanti da una sola seduta ottimizzata, mentre nel secondo caso gli errori predittivi sono stati calcolati utilizzando due set di parametri mediati tra loro. In tabella

7.2, si mostrano gli errori che si commettono in predizione quando le sedute sono state simulate avendo a disposizione i parametri ottimizzati e mediati di due sedute.

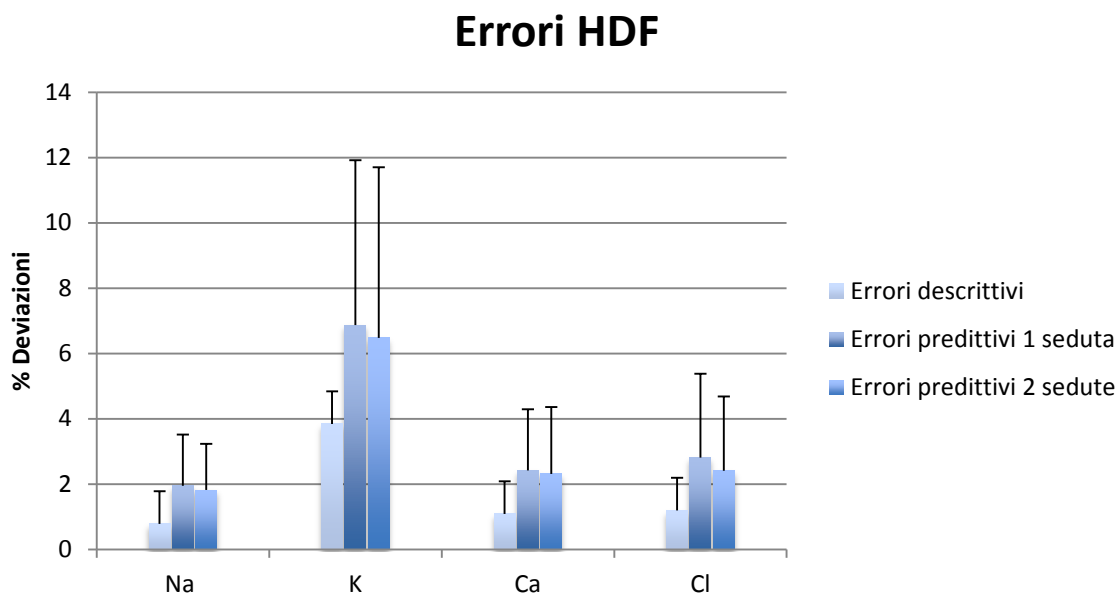


Fig. 7.3: Media + deviazione standard degli errori descrittivi  $|e_i|$  confrontati con quelli predittivi  $|e_i|$  in HDF (1 seduta e 2 sedute). I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1 e 2. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

Errori di simulazione $ e_i $ (%)						
errori descrittivi				errori predittivi		
Soluto	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
Sodio	0,78	0,86	3,73	1,81	1,41	7,90
Potassio	3,84	3,76	19,69	6,47	5,22	21,42
Cloro	1,08	1,77	11,71	2,31	2,04	10,80
Calcio	1,19	1,07	4,16	2,41	2,28	10,94

Tabella 7.2: Errori  $|e_i|$  descrittivi a confronto con quelli predittivi in HDF. I parametri sono identificati sui dati delle sedute 1 e 2 e mediati fra loro.



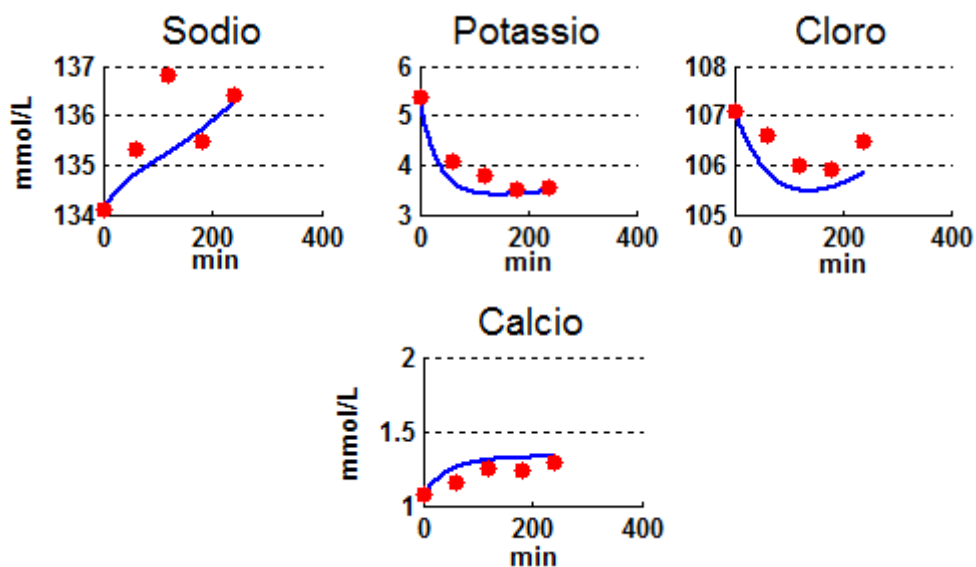


Fig. 7.4 : Andamento delle concentrazioni orarie reali (punti rossi) e predittive (linea blu) dei soluti considerati in una seduta HDF. I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1 e 2.

In figura 7.5 vengono confrontati gli errori descrittivi con gli errori predittivi nella metodica AFB, nel primo caso gli errori predittivi sono stati ricavati utilizzando un set di parametri derivanti da una sola seduta ottimizzata, mentre nel secondo caso gli errori predittivi sono stati calcolati utilizzando due set di parametri mediati tra loro. In tabella 7.3, si mostrano gli errori che si commettono in predizione quando le sedute sono state simulate avendo a disposizione i parametri ottimizzati e mediati di due sedute.

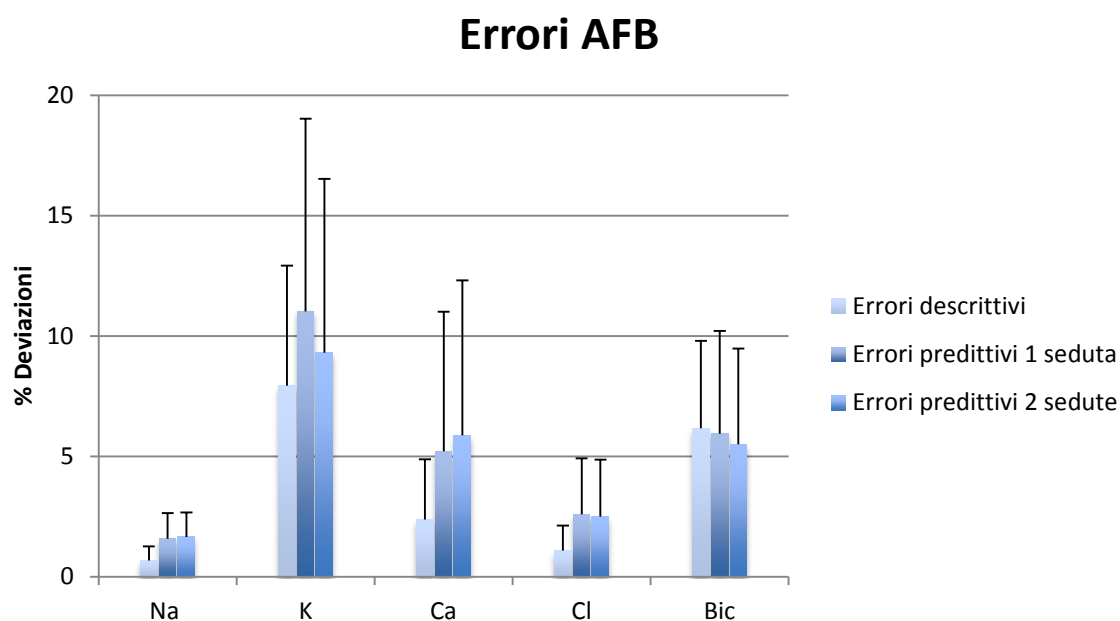


Fig. 7.5: Media + deviazione standard degli errori descrittivi confrontati con quelli predittivi in AFB (1 seduta e 2 sedute). I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1 e 2. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

Errori di simulazione $ e_i $ (%)						
Soluto	errori descrittivi			errori predittivi		
	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
Sodio	0,68	0,59	2,59	1,65	1,03	3,94
Potassio	7,94	4,99	19,40	9,30	7,23	29,72
Calcio	2,37	2,51	11,04	5,87	6,44	22,04
Cloro	1,09	1,04	4,24	2,49	2,38	9,54
Bicarbonato	6,16	3,63	14,32	5,50	3,97	14,45

Tabella 7.3: Errori  $|e_i|$  descrittivi a confronto con quelli predittivi in AFB. I parametri sono identificati sui dati delle sedute 1 e 2 e mediati fra loro.

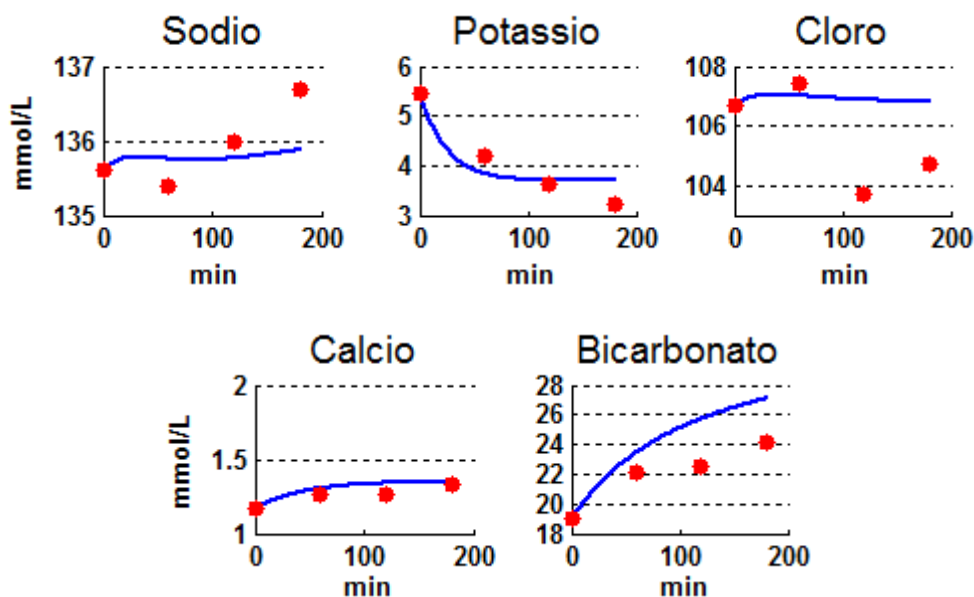


Fig. 7.6 : Andamento delle concentrazioni orarie reali (punti rossi) e predittive (linea blu) dei soluti considerati in una seduta AFB. I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1 e 2.

## 7.2 Parametri ottimizzati sulle prime tre sedute

Nel lavoro precedente di Antelmi-D'Andrea [18] era già stato introdotto l'utilizzo dei parametri ottimizzati per l'analisi predittiva. In quel caso, l'analisi prevedeva che le sedute venissero simulate utilizzando i parametri ricavati dall'ottimizzazione da una e due sedute. In questo lavoro, si sono ricavati gli errori di scostamento predittivi utilizzando un set di parametri ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) ricavati dall'ottimizzazione di tre sedute e mediati tra loro. L'analisi predittiva con tre sedute è stata studiata per valutare se ci fossero degli effettivi miglioramenti nelle simulazioni delle sedute successive rispetto all'analisi effettuata con una e due sedute.

Le tabelle 7.4, 7.5 e 7.6, mostrano gli errori di simulazione in valore assoluto che si commettono sulle simulazioni delle concentrazioni plasmatiche. Gli errori di predizione sono stati valutati quando le sedute 4,5 e 6 sono simulate con i parametri ottimizzati e mediati sulle sedute 1,2 e 3.

## Errori SHD

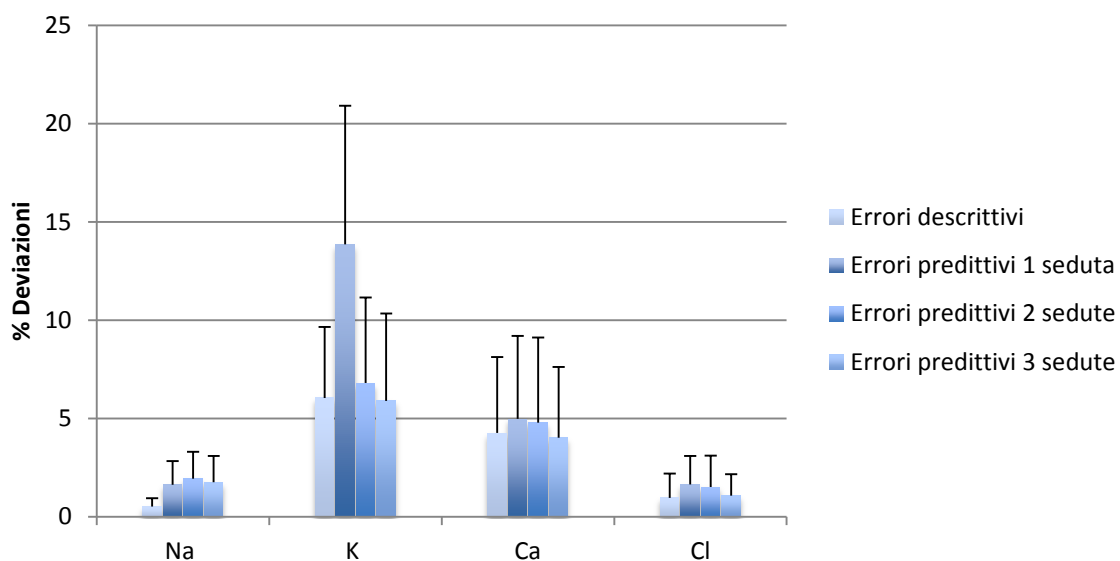


Fig. 7.7: Media + deviazione standard degli errori descrittivi confrontati con quelli predittivi in SHD. I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1, 2 e 3. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

Errori di simulazione $ e_i $ (%)						
Soluto	errori descrittivi			errori predittivi		
	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
Sodio	0,52	0,42	1,90	1,75	1,35	5,02
Potassio	6,04	3,61	16,58	5,90	4,45	16,73
Calcio	4,26	3,87	13,30	4,02	3,60	14,29
Cloro	0,96	1,23	5,79	1,07	1,08	3,88

Tabella 7.4: Errori  $|e_i|$  descrittivi a confronto con quelli predittivi in SHD. I parametri sono identificati sui dati delle sedute 1, 2 e 3 e mediati fra loro.

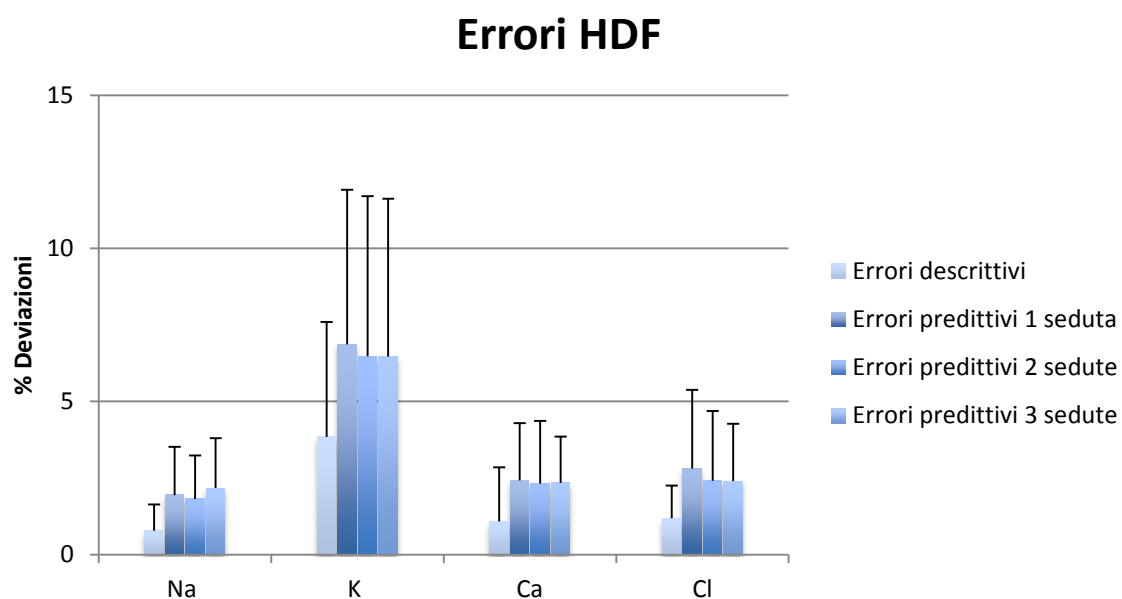


Fig. 7.8: Media + deviazione standard degli errori descrittivi confrontati con quelli predittivi in HDF. I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1, 2 e 3. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

Errori di simulazione $ e_i $ (%)						
errori descrittivi				errori predittivi		
Soluto	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
Sodio	0,78	0,86	3,73	2,17	1,64	8,02
Potassio	3,84	3,76	19,69	6,46	5,16	19,15
Cloro	1,08	1,77	11,71	2,34	1,51	7,10
Calcio	1,19	1,07	4,16	2,40	1,87	7,32

Tabella 7.5: Errori  $|e_i|$  descrittivi a confronto con quelli predittivi in HDF. I parametri sono identificati sui dati delle sedute 1, 2 e 3 e mediati fra loro.

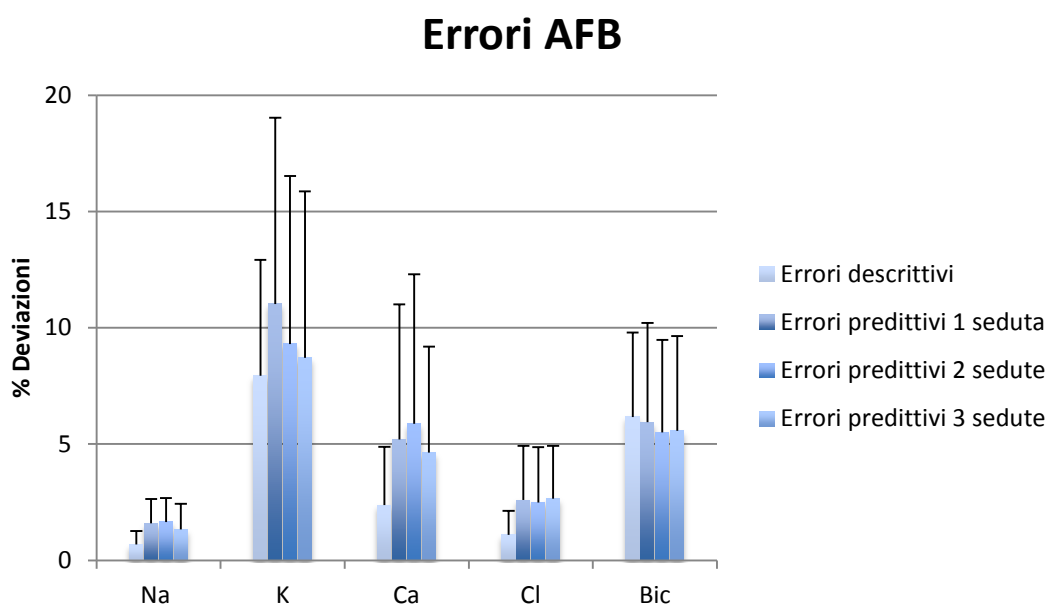


Fig. 7.9: Media + deviazione standard degli errori descrittivi confrontati con quelli predittivi in AFB. I parametri per la predizione sono stati identificati e mediati sulle sedute 1, 2 e 3. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

Errori di simulazione $ e_i $ (%)						
errori descrittivi				errori predittivi		
Soluto	$\mu$	$\sigma$	max	$\mu$	$\sigma$	max
Sodio	0,68	0,59	2,59	1,33	1,10	5,07
Potassio	7,94	4,99	19,40	8,71	7,15	26,09
Calcio	2,37	2,51	11,04	4,63	4,55	16,46
Cloro	1,09	1,04	4,24	2,66	2,26	8,88
Bicarbonato	6,16	3,63	14,32	5,57	4,08	14,30

Tabella 7.6: Errori  $|e_i|$  descrittivi a confronto con quelli predittivi in AFB. I parametri sono identificati sui dati delle sedute 1, 2 e 3 e mediati fra loro.

### 7.3 Confronto degli errori predittivi nelle tre metodiche

Il grafico (Fig. 7.8) presenta un confronto degli errori predittivi per le tre metodiche che si commettono quando le sedute 3,4,5 e 6 sono simulate con i parametri ottimizzati e mediati sulle sedute 1 e 2. A seguito dell'analisi predittiva svolta, si è infatti potuto constatare come gli errori di predizione ottenuti utilizzando il set di parametri identificati ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) su due sedute e mediati sia quello che simula meglio quelle successive. Confrontando gli errori ricavati utilizzando il set di parametri provenienti dall'ottimizzazione di due sedute e quelli ricavati utilizzando un set di tre sedute si può notare come tra essi non ci siano sostanziali differenze. Gli errori ricavati utilizzando due set di parametri risultano essere nella maggior parte dei casi minori rispetto a quelli ricavati utilizzando il set di parametri ottenuti da una sola ottimizzazione. Uno degli scopi di questo studio era di riuscire a caratterizzare il comportamento clinico del singolo paziente con il minor numero di sedute possibili. Per questo, si è deciso di prendere come gold standard per l'analisi predittiva le simulazioni effettuate con un set di parametri identificati e mediati su due sedute.

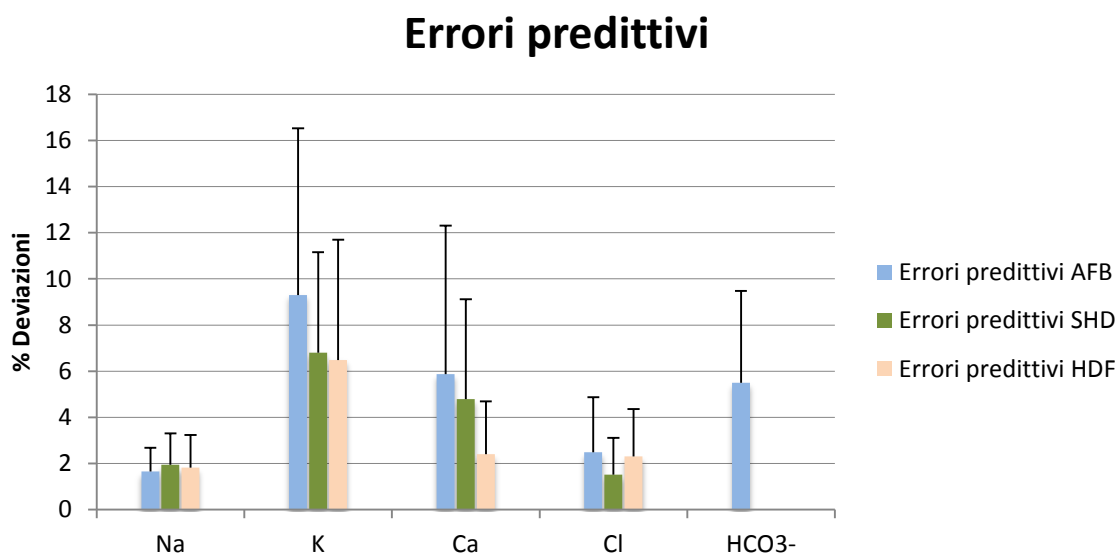


Fig. 7.10: Media + deviazione standard degli errori predittivi nelle tre metodiche dialitiche considerate. Come gold standard è stata presa l'analisi predittiva che utilizza i parametri identificati e mediati su due sedute. Gli errori considerati sono in valore assoluto  $|e_i|$ .

### 7.3.1 Errori di scostamento orari SHD

In figura 7.11a vengono presentati gli errori di scostamento predittivi orari. Gli errori sono stati valutati quando tutte le sedute di ciascun paziente, sottoposto a metodica SHD, sono simulate con i parametri ottimizzati ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) e mediati sulle sedute 1 e 2. Questa analisi consente di avere un quadro generale sull'andamento dell'errore medio predittivo di ciascun soluto in una singola seduta.

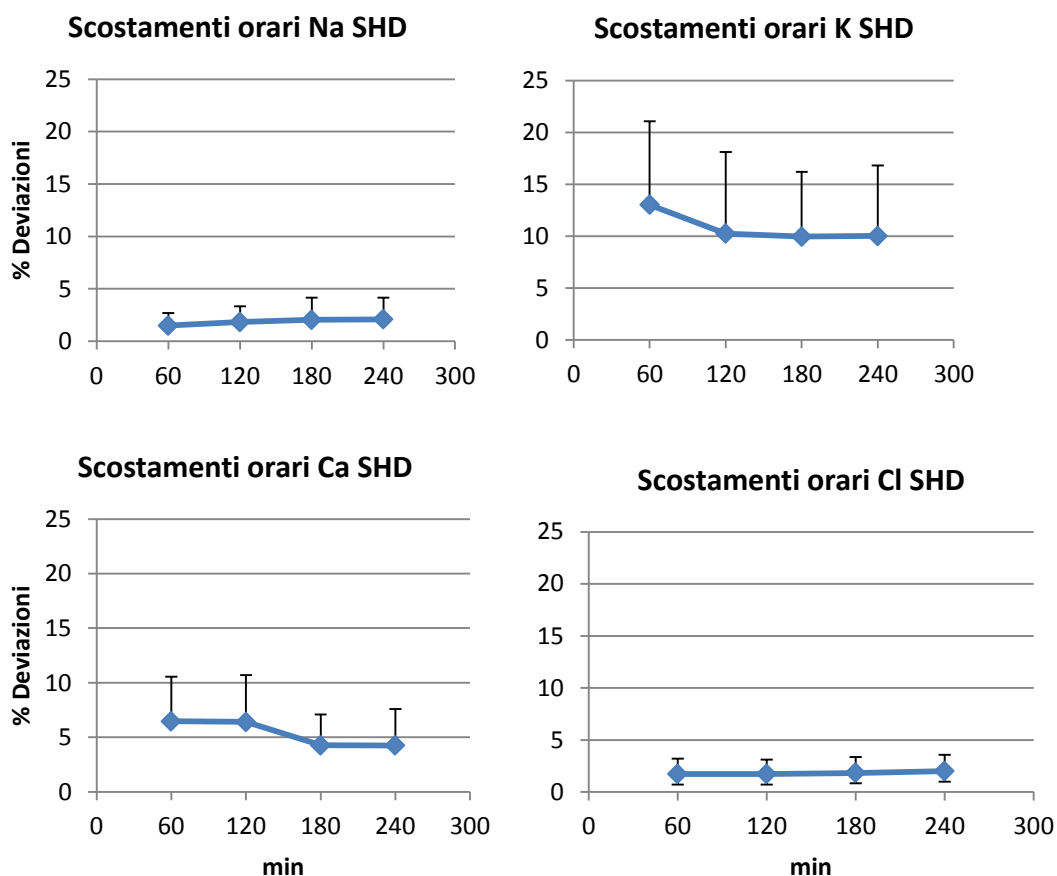


Fig. 7.11a: Errori di scostamento orari per i soluti considerati SHD.

	SHD Errori orari $ e_i $ (%)			
min	60	120	180	240
Sodio	1,48	1,83	2,03	2,08
Potassio	13,02	10,26	9,96	10,01
Calcio	6,47	6,40	4,26	4,26
Cloro	1,73	1,72	1,84	2,01

Tabella 7.7: Errori di scostamento orari, caso SHD.



### 7.3.2 Errori di scostamento orari predittivi HDF

In figura 7.11b vengono presentati gli errori di scostamento predittivi orari. Gli errori sono stati valutati quando tutte le sedute di ciascun paziente, sottoposto a metodica HDF, sono simulate con i parametri ottimizzati ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) e mediati sulle sedute 1 e 2. Questa analisi consente di avere un quadro generale sull'andamento dell'errore medio predittivo di ciascun soluto in una singola seduta.

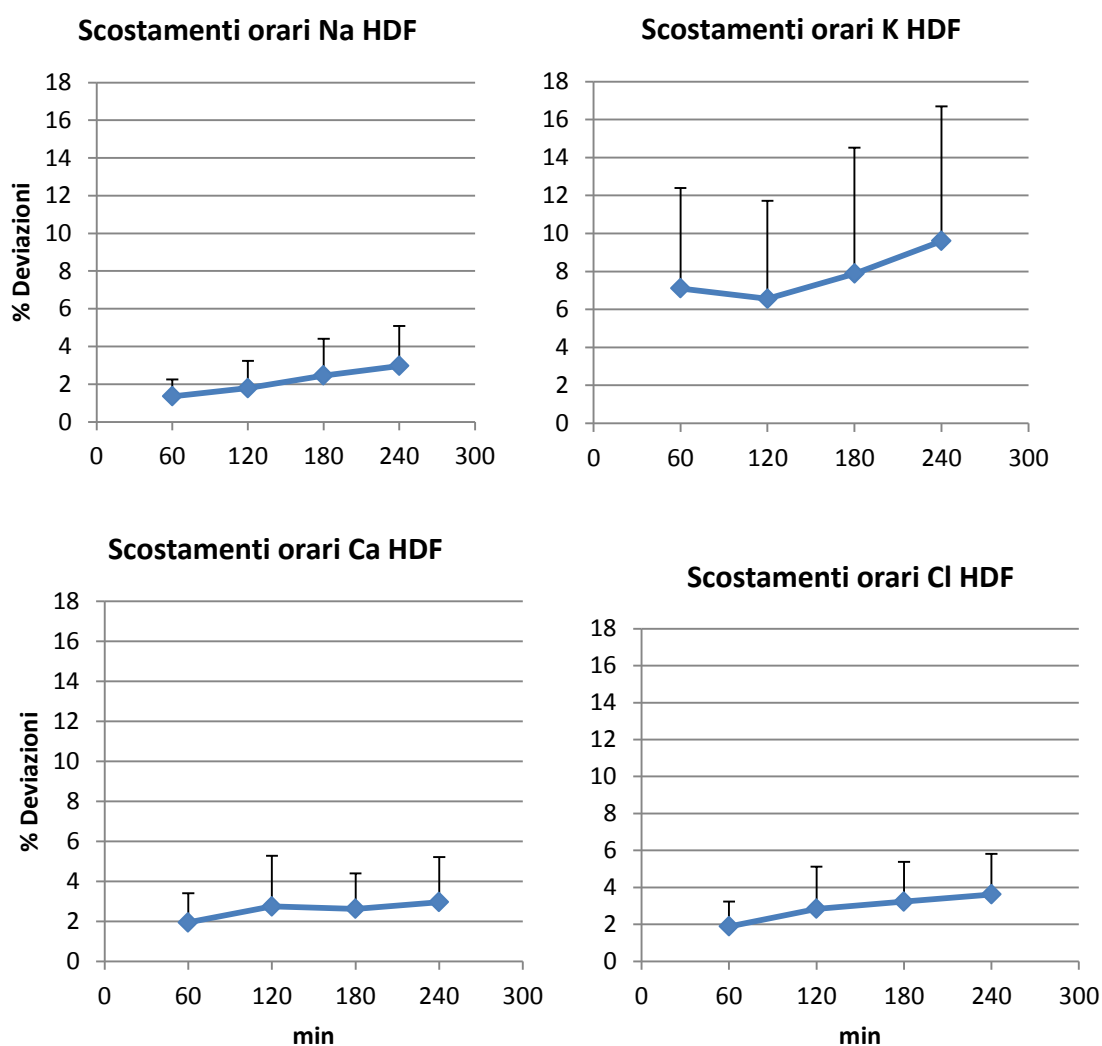


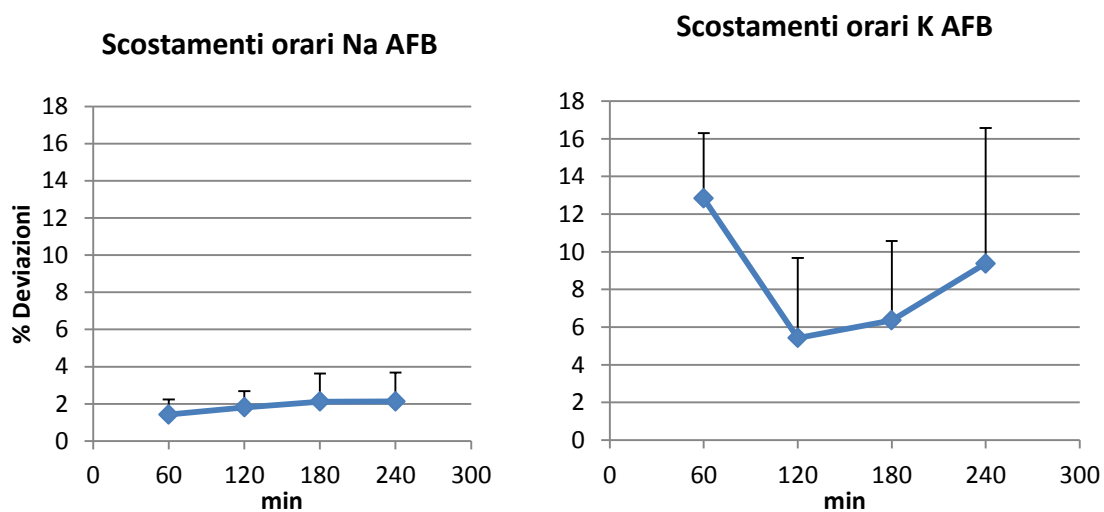
Fig. 7.11b: Errori di scostamento orari per i soluti considerati HDF.

	HDF Errori orari $ e_i $ (%)			
	60	120	180	240
min	60	120	180	240
Sodio	1,35	1,79	2,46	2,97
Potassio	7,10	6,56	7,88	9,60
Cloro	1,88	2,84	3,23	3,62
Calcio	1,94	2,74	2,62	2,95

Tabella 7.8: Errori di scostamento orari, caso HDF.

### 7.3.3 Errori di scostamento orari predittivi AFB

In figura 7.11c vengono presentati gli errori di scostamento predittivi orari. Gli errori sono stati valutati quando tutte le sedute di ciascun paziente, sottoposto a metodica HDF, sono simulate con i parametri ottimizzati e mediati ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) sulle sedute 1 e 2. Questa analisi consente di avere un quadro generale sull'andamento dell'errore medio predittivo di ciascun soluto in una singola seduta.



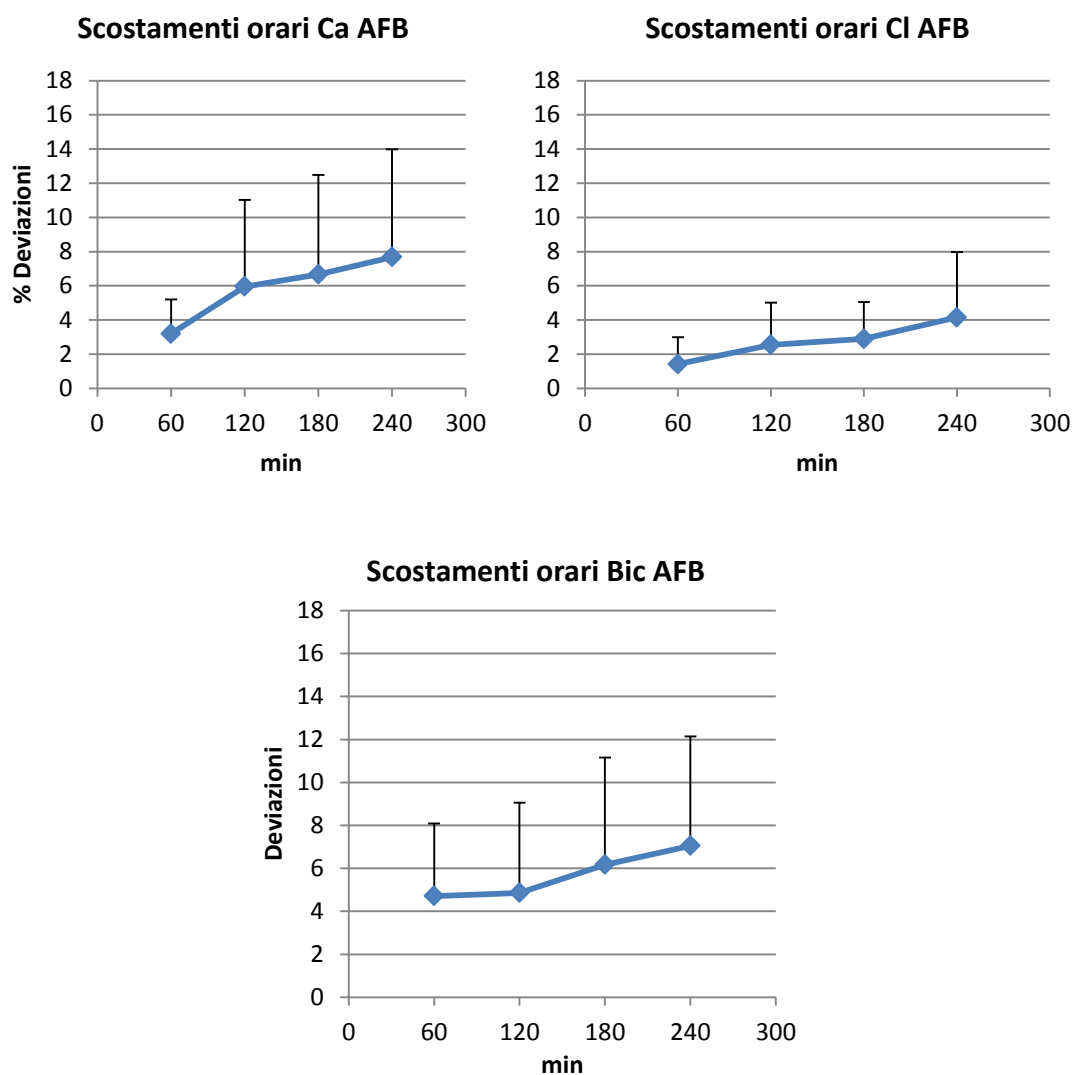


Fig. 7.11c : Errori di scostamento orari per i soluti considerati AFB.

	AFB Errori orari $ e_i $ (%)			
	60	120	180	240
Sodio	1,43	1,81	2,12	2,13
Potassio	12,84	5,42	6,36	9,38
Calcio	3,19	5,96	6,67	7,68
Cloro	1,41	2,54	2,89	4,14
Bicarbonato	4,71	4,86	6,17	7,05

Tabella 7.9: Errori di scostamento orari presi in valore assoluto, caso AFB.

#### 7.4 Errori predittivi nel calcolo dei volumi plasmatici

Per valutare la bontà dell'analisi predittiva, sono stati calcolati gli errori predittivi dei volumi plasmatici calcolati dallo scostamento percentuale del valore simulato rispetto al valore reale:

$$\text{scost. \%} = \frac{V_{pl,sim}(t) - V_{pl,reale}(t)}{V_{pl,reale}(t)} \quad (7.1)$$

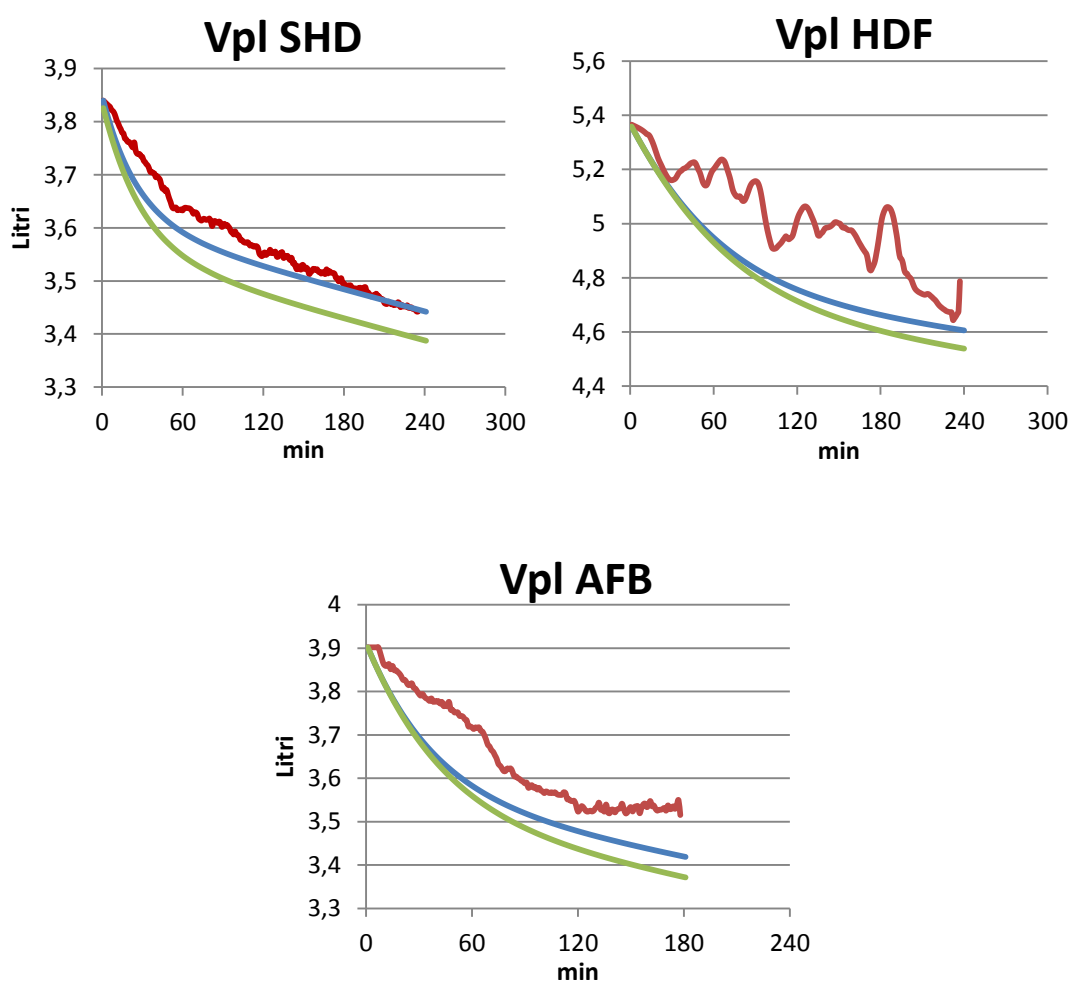


Fig. 7.12: Andamento dei volumi plasmatici medi, volume plasmatico reale mediato (rosso), Vpl descrittivo mediato (blu), Vpl predittivo mediato (verde) nei casi SHD, HDF e AFB.

	errori descrittivi $ e_i $		errori predittivi $ e_i $	
	media	dev. std.	media	dev. std.
SHD	0,85	0,52	2,15	0,44
HDF	4	2,13	4,57	2,13
AFB	2,45	0,79	3,21	0,9

Tabella 7.10: Media + deviazione standard dei volumi plasmatici descrittivi e predittivi nelle tre metodiche.

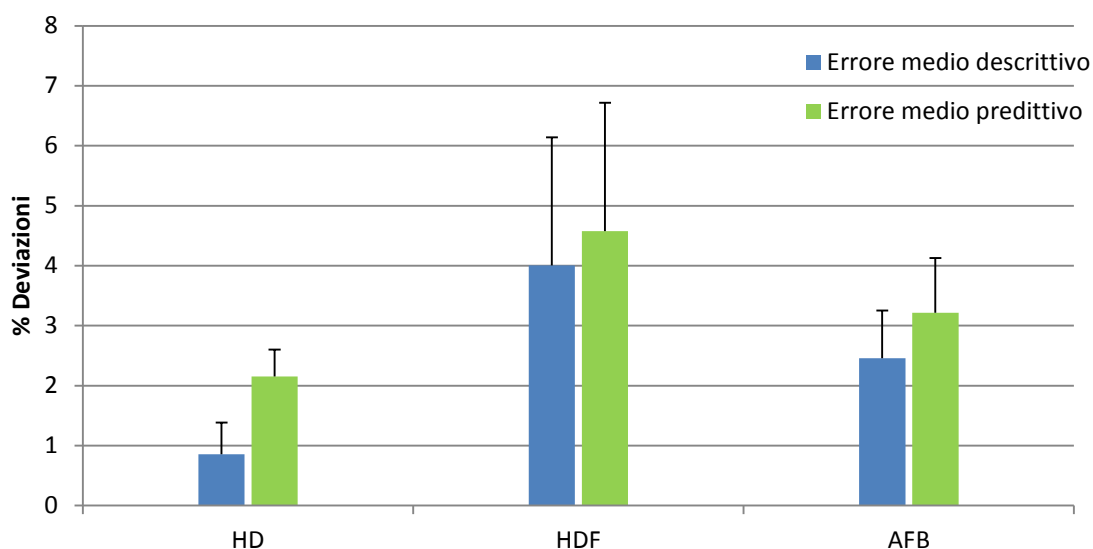


Fig. 7.13: Errori medi descrittivi e predittivi che si ottengono nel calcolo dei volumi plasmatici nelle tre metodiche.

Dall'analisi del grafico si può notare come la metodica HDF sia quella che produce un errore maggiore nel calcolo dei volumi plasmatici rispetto alle altre due metodiche. L'errore di scostamento maggiore, potrebbe essere dovuto alla portata di sostituzione o di diluizione presente nell'emodiafiltrazione, ma mancante nelle metodiche SHD e AFB.

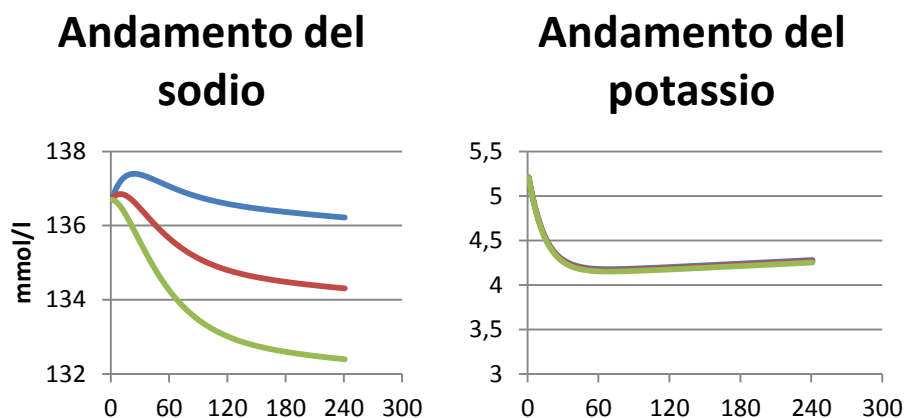
## 7.5 Applicazioni dell'analisi predittiva

In questo paragrafo, verranno presentate varie applicazioni dell'analisi predittiva nei modelli presi in considerazione. Gli andamenti dei soluti e dei volumi considerati in questo paragrafo sono stati valutati quando le sedute vengono simulate avendo già a disposizione due set di parametri ottimizzati ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) e mediati sulle sedute 1 e 2.

### Cambio di prescrizione del sodio nel fluido dializzante in SHD

Una possibile applicazione riguarda lo studio del valore della concentrazione di sodio nel fluido dializzante nel modello SHD. Il valore di sodio prescritto per la seduta dialitica viene impostato dall'operatore sanitario all'inizio del trattamento. In base alla concentrazione richiesta la macchina prepara il fluido dializzante. Una corretta prescrizione del sodio è molto importante, in quanto il suo valore influenzerà l'andamento dell'intera seduta essendo il soluto che influisce maggiormente sull'osmolarità plasmatica.

Sfruttando il modello matematico per SHD, si è studiato l'andamento dei vari soluti plasmatici, in funzione della variazione del valore di sodio prescritto per il fluido di dialisi ( $Na = 142$ ,  $Na=140$  e  $Na=138 \text{ mmol/L}$ ). Due set di parametri (seduta 1 e 2) specifici per soggetto e seduta ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) ricavati grazie all'ottimizzazione sono stati mediati, questi parametri mediati sulle due sedute sono stati utilizzati per simulare le sedute prese in considerazione variando i valori di sodio nel fluido dializzante. L'andamento delle concentrazioni dei vari soluti, ricavato con diversi valori di sodio in prescrizione, è mostrato in figura 7.14.



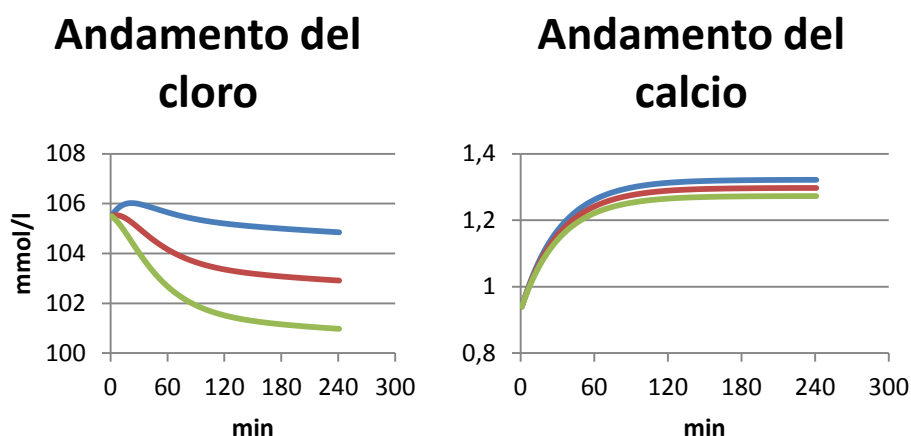
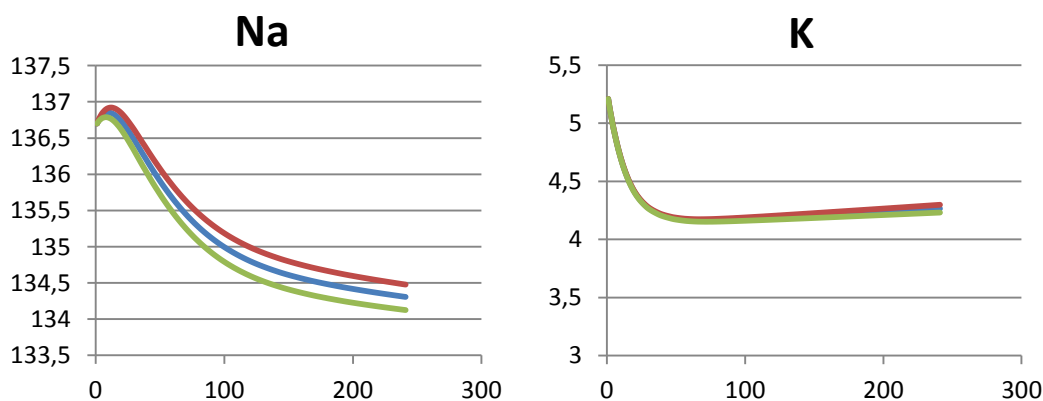


Fig. 7.14: Andamenti predittivi di sodio, cloro, potassio e calcio per diversi valori di concentrazioni di sodio nel fluido dializzante. Na = 142 mmol/L (blu), Na = 140 mmol/L (rosso), Na = 138 mmol/L (verde).

Si può notare come una diversa concentrazione di sodio in prescrizione influisca di molto non solo la sua concentrazione plasmatica, ma anche le concentrazioni di cloro e calcio. L'andamento del potassio non viene modificato significativamente.

### Variatione della portata di ultrafiltrazione in SHD

Sempre per la metodica SHD è stata considerata per la simulazione un cambiamento di  $Q_{uf}$ . Questa modifica viene effettuata per valutare come il cambiamento della portata di ultrafiltrazione può far variare sia la cinetica dei soluti che l'andamento del volume plasmatico. Per le simulazioni sono state utilizzate portate di ultrafiltrazione variare del  $\pm 10\%$ .



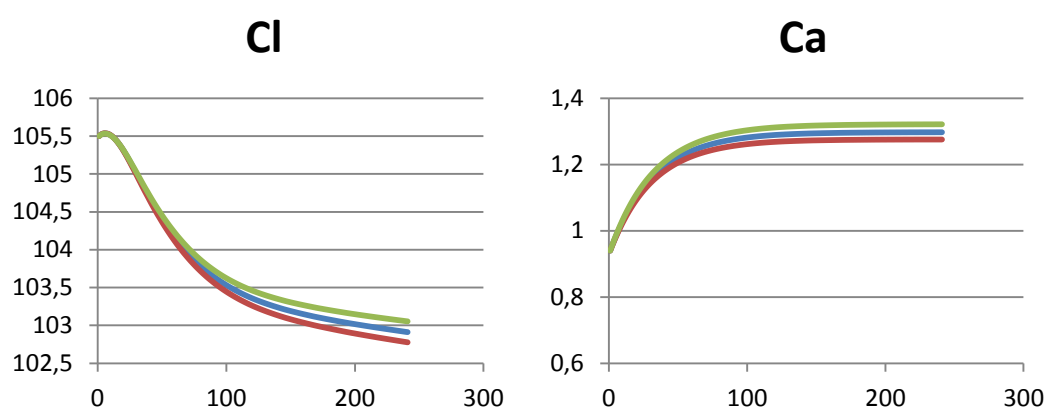


Fig. 7.15: Cinetica dei soluti plasmatici ottenuti considerando una variazione del  $\pm 10\%$  della portata di ultrafiltrazione.

Gli andamenti dei soluti che si ottengono in uscita sono comparabili tra di loro.

In figura 7.16 è presentato il calcolo del volume plasmatico, sempre utilizzando una variazione del  $\pm 10\%$  della portata di ultrafiltrazione.

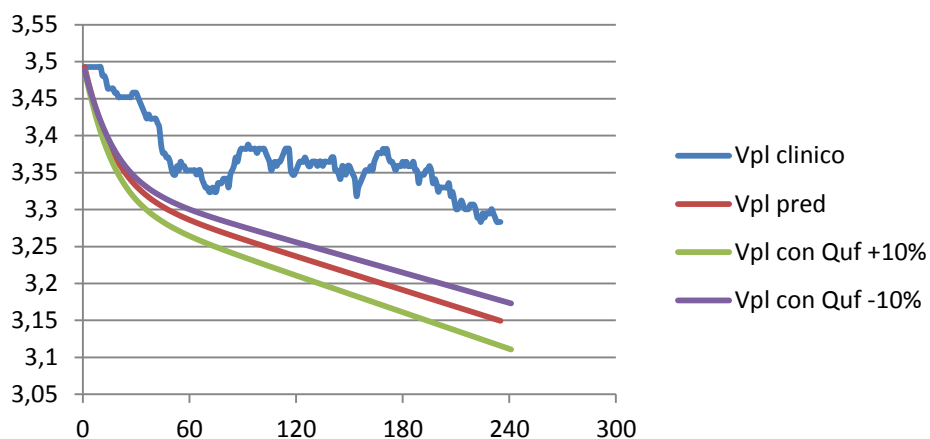


Fig. 7.16: Andamento del volume plasmatico ottenuto considerando una variazione del  $\pm 10\%$  della portata di ultrafiltrazione.

### Pre- vs Post-diluizione

Per l'HDF sono state considerate pre e post-diluizione. L'HDF come esposto nel paragrafo §1.4.2 può essere condotta sia in pre che in post diluizione. Entrambe queste



metodiche presentano sia vantaggi che svantaggi. Le sedute acquisite in questo studio sono state tutte effettuate in post-HDF. Tuttavia nel modello proposto è possibile simulare l'andamento della seduta dialitica condotta in pre e post HDF. Due set di parametri specifici per soggetto e seduta ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ) ricavati grazie all'ottimizzazione sono stati mediati (seduta 1 e 2), questi parametri ottenuti sono stati utilizzati per simulare le sedute successive. Studi precedenti [26] dimostrano che la reinfusione in pre- deve essere almeno il doppio di quella in post. In questo studio per le sedute considerate, la portata di diluizione in pre è stata aumentata in modo che il rapporto tra la portata di filtrazione e la portata di sangue sia  $\frac{Q_f}{Q_b} \cong 70\%$ . Pertanto per ottenere la stessa efficienza di una post diluizione a  $100 \text{ mL/min}$  (24 L in 4 ore), in pre-diluizione devono venire reinfusi almeno  $200 \text{ mL/min}$  (48 L in 4 ore). In tale esempio, poiché i  $200 \text{ mL/min}$  di infusato derivano dal dialisato, la macchina per dialisi deve produrre una quantità globale di liquidi di  $800 \text{ mL/min}$  per poter mantenere una quota di dialisato "reale" di  $600 \text{ mL/min}$ . Spingere l'infusato a scapito del dialisato significa penalizzare la diffusione e quindi la *clearance* delle piccole molecole.

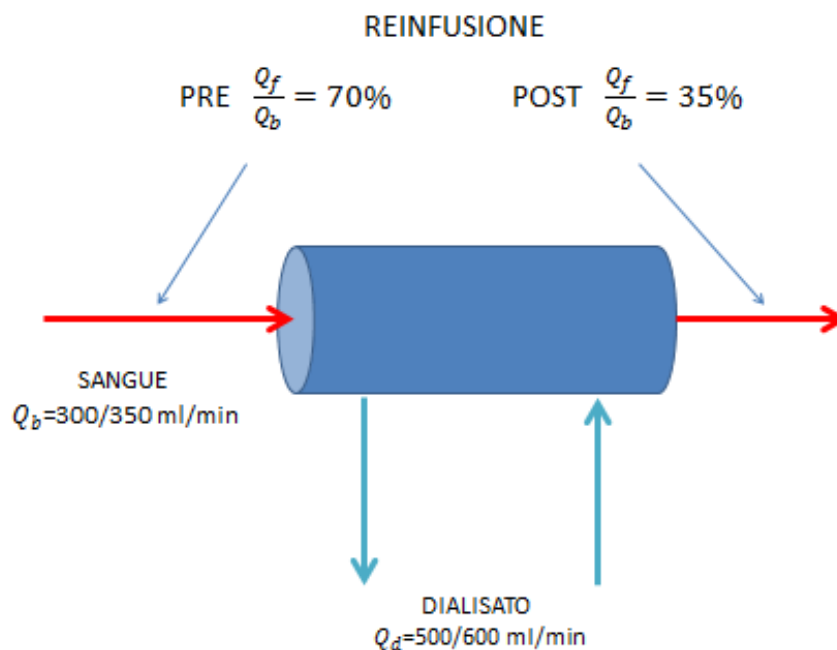


Fig. 7.17: Esempio di reinfusione in pre- e post-diluizione (HDF).

L'andamento delle concentrazioni in pre e in post diluizione delle sedute considerate è mostrato in figura 7.18.

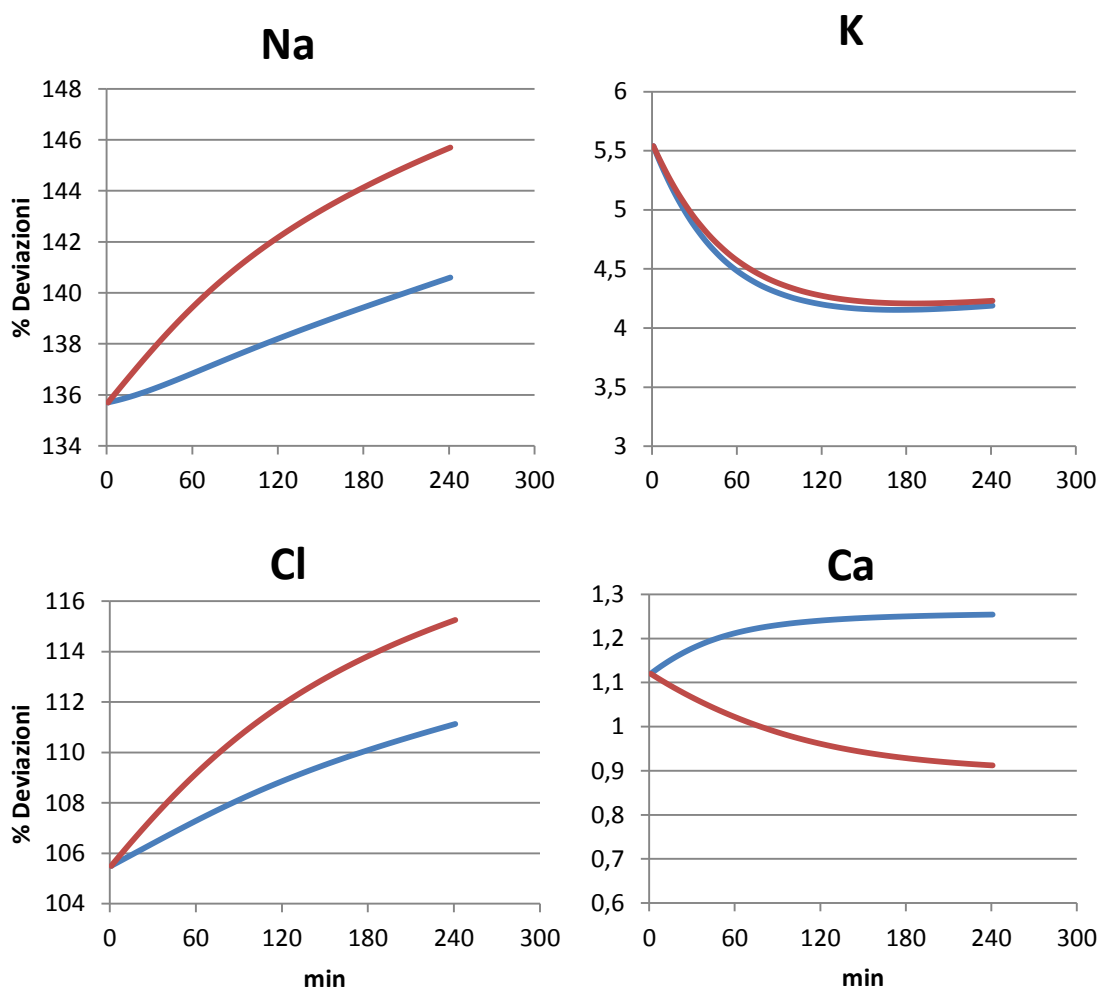


Fig. 7.18: Cinetica dei soluti confrontati in pre-diluizione (rosso) e post-diluizione (blu)

Fra i soluti considerati il sodio, il potassio e il cloro mostrano una clearance maggiore in post-diluizione, il che è confermato dalla letteratura quando si afferma che i soluti a basso peso molecolare sono meglio rimossi in post-diluizione [8].

Sono stati considerati anche gli andamenti dei volumi plasmatici predittivi per poter valutare la possibile influenza di una metodica di pre o post diluizione nell'equilibrio dei volumi nei vari compartimenti.

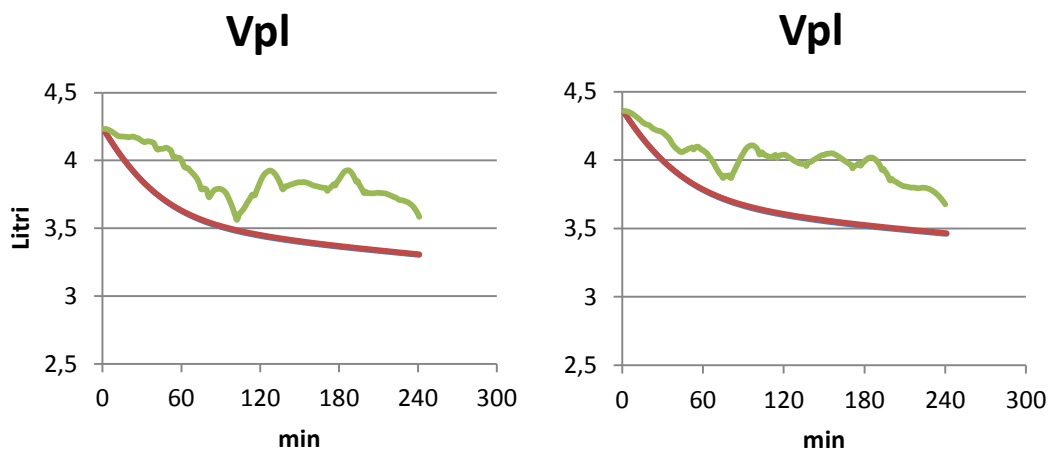


Fig. 7.19: Andamento dei volumi plasmatici predittivi in pre e post-diluizione. Volume plasmatico predittivo in pre-diluizione (rosso), Volume plasmatico predittivo in post-diluizione (blu).

### HDF vs AFB

L'ultima analisi riguarda il confronto nelle cinetiche dei soluti e dei volumi plasmatici tra due metodiche dialitiche, HDF e AFB, attraverso la quale è stato possibile osservare l'andamento di una seduta caratterizzata da stessa ultrafiltrazione e tempo di dialisi, ma simulata con differenti metodiche. Come detto precedentemente, HDF e AFB sono due metodiche molto simili tra loro per quanto riguarda i fenomeni fisici che le caratterizzano negli scambi di massa, HDF e AFB sfruttano entrambe la diffusione e la convezione. Per questa analisi è stato preso in considerazione un paziente che nello studio di Gasparini [19] è stato sottoposto alla metodica AFB, mentre in questo studio è stato sottoposto ad HDF. Per le simulazioni, si sono utilizzati gli stessi dati in ingresso, modificando opportunamente la portata di diluizione presente in HDF ma assente in AFB, il filtro dializzatore e il valore di potassio per il liquido dializzante. Inoltre, per le simulazioni si sono utilizzati i parametri che sono stati ricavati dall'ottimizzazione di due sedute di HDF e mediati tra di loro ( $k$ ,  $\rho$ ,  $\eta$ ). Il valore di potassio per il liquido dializzante in AFB, permette una maggior sicurezza ed un elevato livello di personalizzazione della seduta,

evitando la somministrazione di soluzione concentrata di potassio. Nei grafici di figura 7.20, si possono osservare andamenti diversi tra HDF e AFB.

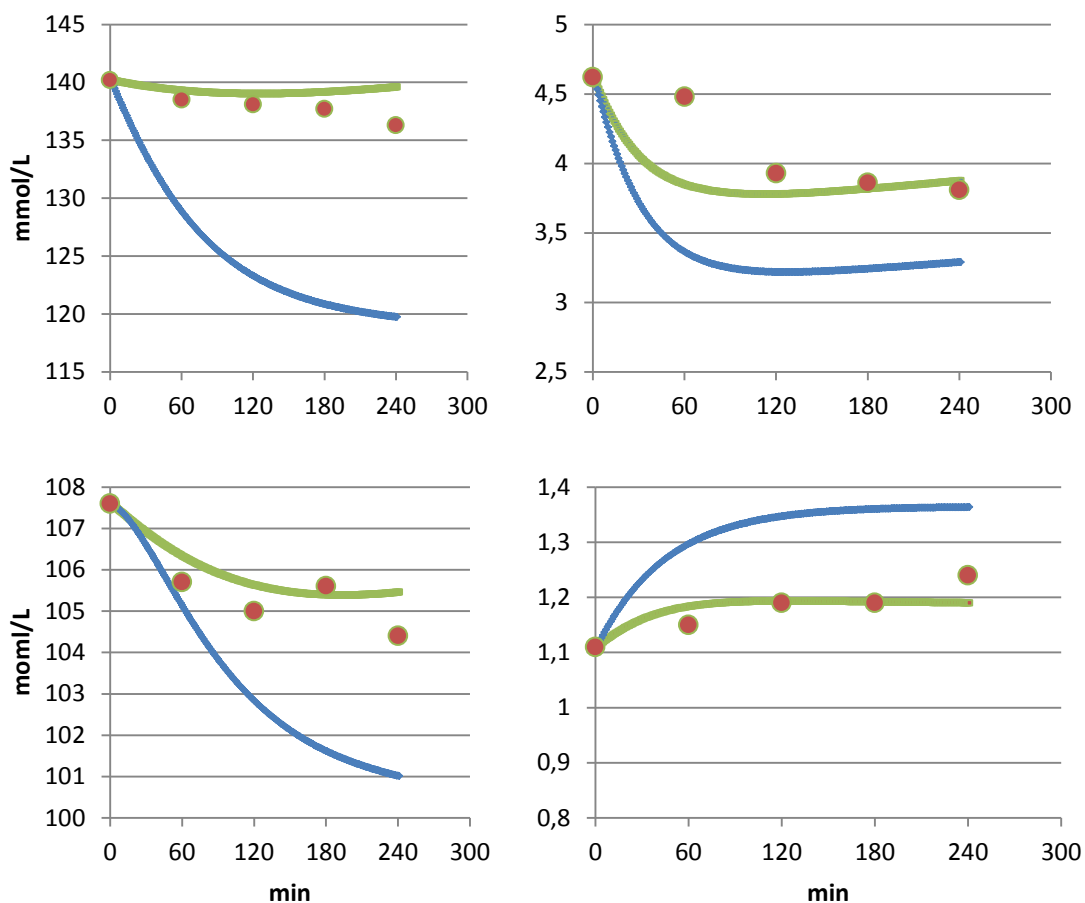


Fig. 7.20: Confronto tra gli andamenti predittivi dei soluti considerati in una seduta di AFB (blu) e una seduta di HDF (rosso) rapportati ai valori clinici (dots).

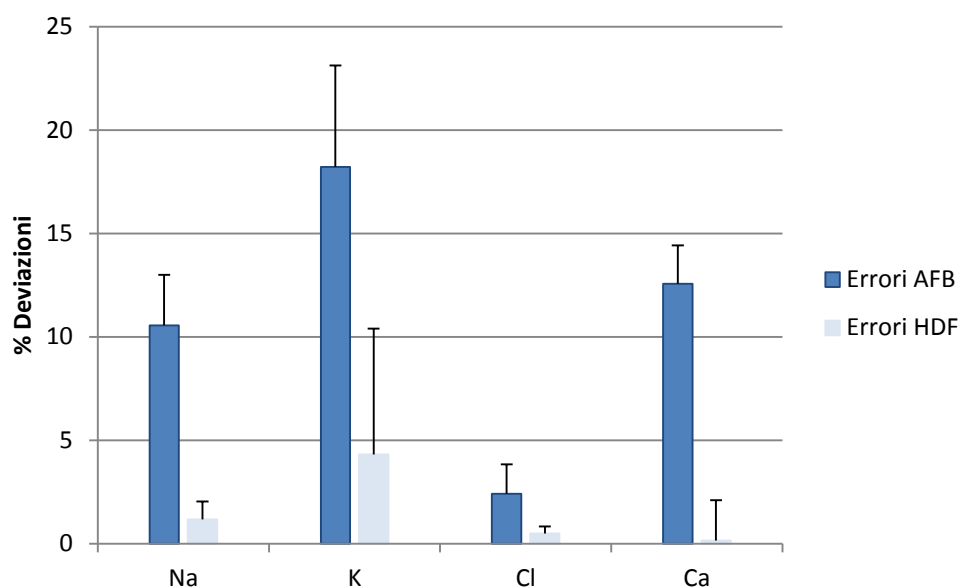


Fig. 7.21: Errori predittivi

Osservando i risultati dell'analisi si vede chiaramente la differenza nella cinetica dei tre soluti: potassio, cloro e calcio. Calcio e cloro sono eliminati maggiormente nell'HDF mentre per il potassio la *clearance* maggiore si riscontra in AFB.

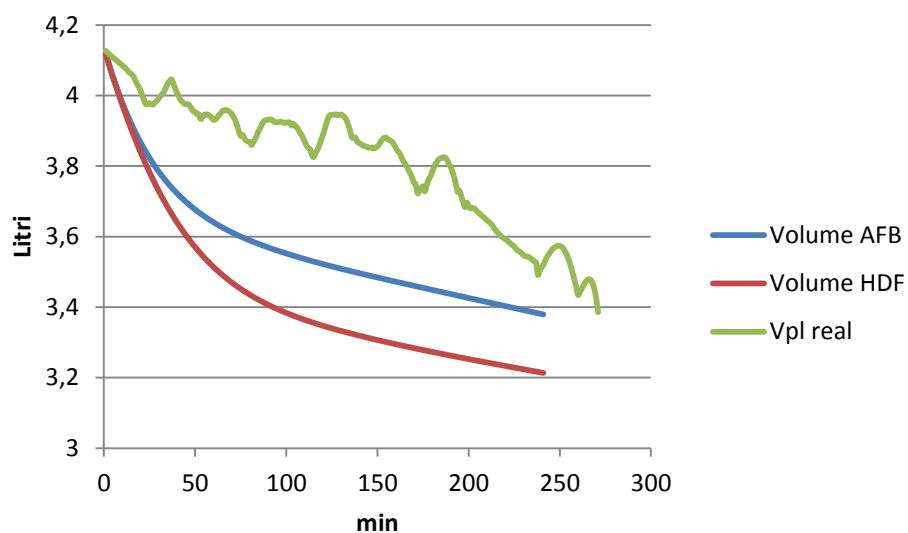


Fig. 7.22: Confronto tra gli andamenti dei volumi plasmatici

Per la simulazione dei volumi plasmatici si ha una miglior stima nella metodica AFB rispetto alla metodica HDF.

# Capitolo 8

## 8. Analisi dei risultati

In questo capitolo verranno valutati i risultati esposti nei capitoli precedenti. Le valutazioni delle capacità descrittive e predittive dei modelli, non possono basarsi solo sull'analisi degli errori percentuali, poiché si corre il rischio di dare poco peso agli errori più gravi in termini di *mmol/L*. Per questo motivo, oltre che analizzare gli errori di scostamento delle simulazioni si cercherà di fornire in queste pagine considerazioni di tipo clinico le quali potranno essere d'aiuto per la corretta interpretazione dei risultati.

### 8.1 Analisi delle capacità descrittive

In questo paragrafo verranno analizzate le capacità descrittive che sono state indagate nelle tre metodiche dialitiche considerate. Verranno quindi considerati gli errori di simulazione che si commettono quando i parametri del modello utilizzati per simulare una particolare seduta, sono ricavati dall'ottimizzazione della stessa specifica seduta.

#### Analisi dei risultati descrittivi per SHD

Per il modello SHD, per ciascun soluto considerato, gli scostamenti si mantengono sotto il 5% nel 100%, 97%, 68% e 44% dei casi, rispettivamente per sodio, cloro, calcio e potassio. Per quanto riguarda l'andamento dei volumi plasmatici, si può osservare una buona simulazione della realtà (Fig. 6.4), l'errore di scostamento medio descrittivo è dello 0,85%. Si può quindi affermare che il modello per SHD abbia buone capacità descrittive. Il soluto che viene simulato con minor precisione è il potassio. Una considerazione su questo soluto è necessaria prima di proseguire. Gli errori di scostamento, calcolati secondo l'Eq. 6.2, sono misure di scarto rapportate al valore vero rispetto al quale si calcola lo scarto. Ciò significa che se il valore vero è molto basso, gli errori tenderanno ad essere alti dando così l'impressione che il modello simuli bene la predizione. Un esempio di questo tipo è proprio il potassio, la cui concentrazione plasmatica è bassa (c. rif 5-2 *mmol/l*).

L'accettabilità di questi scostamenti dipende dalla tollerabilità di un'errore di questa entità a livello clinico. Per permettere di migliorare la modellizzazione del potassio si potrebbe pensare ad una modifica nella sua cinetica.

### **Analisi dei risultati descrittivi per HDF**

Per il modello HDF, per ciascun soluto considerato, gli scostamenti si mantengono sotto il 5% nel 100%, 100%, 97% e 70% dei casi, rispettivamente per sodio, calcio, cloro e potassio. Per quanto riguarda l'andamento dei volumi plasmatici, si può osservare una buona simulazione della realtà (Fig. 6.6), l'errore di scostamento medio descrittivo è del 4%. Si può quindi affermare che il modello per HDF abbia ottime capacità descrittive per quanto riguarda le simulazioni dei soluti, buone capacità per le simulazioni dei volumi. Il soluto che viene simulato con minor precisione è il potassio come nel caso SHD.

### **Analisi dei risultati descrittivi per AFB**

Per il modello AFB, per ciascun soluto considerato, gli scostamenti si mantengono sotto il 5% nel 97%, 97%, 83% 36% e 27% dei casi, rispettivamente per sodio, cloro, calcio, bicarbonato e potassio. Per quanto riguarda l'andamento dei volumi plasmatici, si può osservare una buona simulazione della realtà (Fig. 6.8), l'errore di scostamento medio descrittivo è del 2,45%. Si può quindi affermare che il modello per AFB abbia buone capacità descrittive. Il soluto che viene simulato con minor precisione è il potassio come nei casi HDF e SHD.

### **Valutazioni cliniche per gli errori descrittivi**

**Sodio:** l'errore massimo in valore assoluto sul sodio è dello 0,78 % in HDF, mentre l'errore minimo si ha in SHD con un errore dello 0,52 %. Un errore dello 0,78% corrisponde ad uno scostamento di 1,1 *mmol/l* della reale concentrazione plasmatica. Lo scopo di ciascuna seduta dialitica, per quanto riguarda il bilancio idrosalino, consiste nell'ottenere che la rimozione risulti esattamente corrispondente all'accumulo idrico e sodico interdialitico. La scelta della concentrazione sodica del liquido di dialisi è resa problematica da due contrastanti obiettivi: la riduzione del *pool* sodico e il mantenimento di una stabile osmolarità plasmatica efficace. Considerando i concetti di sodio

ultrafiltrabile e sodio diffusibile, in caso di insufficiente rimozione, un aumento della percezione della sete, un aumento del peso interdialitico e sovraccarico idrosalinico generalizzato (ipertensione, scompenso cardiaco, edema polmonare). Di contro, un'eccessiva rimozione può associarsi a una maggiore predisposizione a episodi ipotensivi intradialitici (crampi) e a una sintomatologia neurologica, correlate alla sindrome da disequilibrio (cefalea, nausea, vomito). La variazione di sodio nel bagno di dialisi può, quindi, influenzare la conduzione della seduta emodialitica stessa.

**Potassio:** l'errore massimo in valore assoluto sul potassio è del 7,94 % in AFB, che corrisponde a circa 0,3 *mmol/l* . Le alterazioni acute della potassiemia sono riconosciute come gli eventi più aritmogeni in assoluto e, quindi, più pericolosi per la vita. Pertanto, il controllo della potassiemia nei pazienti emodializzati è ancora un dei principali obiettivi poiché, interferendo sulla contrattilità miocardica, può, in base a variazioni del rapporto potassio extracellulare - potassio intracellulare, predisporre il paziente ad arresto cardiaco, rischio di morte improvvisa o aritmie.

**Calcio:** gli errori di descrizione nel caso peggiore raggiungono un valore medio del 4,26% nella metodica SHD e nel caso migliore si ha un errore dell'1,19% in HDF. Un errore del 4,26% corrisponde a circa 0,72 *mmol/L* (rif. 17 *mmol/L*). Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia comprendono stitichezza, nausea, dolori addominali, vomito, disturbi psicologici, debolezza e sete. L'ipocalcemia provoca un aumento dell'eccitabilità muscolare [27].

**Cloro:** la concentrazione plasmatica del cloro, dopo quella del sodio è la più alta fra i soluti considerati nello studio. Bisogna quindi porre molta attenzione alla valutazione degli errori. L'errore massimo in valore assoluto descrittivo del cloro è del 1,09% in AFB che corrisponde a circa 1,17 *mmol/l* (rif. 108 *mmol/L*). Come il sodio, anche il cloro ha un effetto importante sull'osmolarità plasmatica, e un errore di simulazione su di esso potrebbe comportare effetti anche nella simulazione degli altri soluti. Considerando gli errori medi in fase descrittiva, il cloro sembra essere il soluto meglio simulato in tutti e tre le metodiche.



**Bicarbonato:** gli errori descrittivi raggiungono un valore medio del 6,16% e nel caso migliore si ha un errore dell' 5,5% nella metodica AFB. Un errore del 6,16% corrisponde a circa 1,72 *mmol/L* (rif. 28 *mmol/L*). In ambito dialitico il bicarbonato consente una maggiore stabilità emodinamica e una possibilità di correggere la bicarbonatemia solitamente ridotta nei pazienti uremici e si correla con una minore mortalità intradialitica, ma si associa a un'instabilità delle soluzioni, fenomeno non presente nell'utilizzo dell'acetato che però risulta maggiormente associato a vomito, instabilità emodinamica e riduzione della contrattilità miocardica.

## 8.2 Analisi delle capacità predittive

Lo scopo del confronto tra gli errori descrittivi e gli errori predittivi è stato quello di valutare la possibilità di utilizzare il modello per predire l'andamento di sedute successive alla prima, e allo stesso tempo cercare di caratterizzare il comportamento clinico del singolo paziente utilizzando per l'analisi il minor numero di sedute possibili con errori di scostamento in uscita accettabili. Gli errori di predizione risultano essere sempre mediamente più alti rispetto a quelli descrittivi.

**Sodio:** gli errori di predizione nel caso peggiore raggiungono un valore medio del 2,17% nella metodica HDF, mentre il caso migliore si ha in AFB con errore dell'1,33%. Per quanto riguarda il caso peggiore un errore del 2,17% corrisponde a circa 3,1 *mmol/L* (il valore di riferimento è 142 *mmol/L*). Il sodio è il soluto che influisce maggiormente sull'osmolarità plasmatica, e gli errori di predizione su di esso potrebbero influenzare la simulazione della dinamica degli altri soluti. Considerando la realtà clinica, uno dei sintomi più frequenti in dialisi sono i crampi muscolari imputabili alla variazione di sodio nel plasma, sebbene l'HDF riduca tali sintomi rispetto all'emodialisi convenzionale[6]. Nel caso un medico basasse le proprie decisioni utilizzando il modello predittivo qui presentato, dovrebbe stabilire quale sia la variazione accettabile sulla concentrazione plasmatica del sodio.

**Potassio:** gli errori di predizione nel caso peggiore raggiungono un valore medio del 13,85% nella metodica SHD e nel caso migliore si ha un errore del 5,9% sempre in SHD. Un errore del 13,85% in ambiente clinico corrisponde a circa 0,6 *mmol/L* (rif. 4,2 *mmol/L*). Un errore di valutazione di questo soluto potrebbe costituire un pericolo per il paziente, in quanto le alterazioni acute della potassiemia sono universalmente riconosciute come gli eventi più aritmogeni in assoluto e, quindi, più pericolosi per la vita [27].

**Calcio:** gli errori di predizione nel caso peggiore raggiungono un valore medio del 5,87% nella metodica AFB e nel caso migliore si ha un errore del 2,34% in HDF. Un errore del 5,87% corrisponde a circa 1 *mmol/L* (rif. 17 *mmol/L*). Poiché l'errore massimo in predizione del calcio in AFB raggiunge valori anche del 22%, prima di utilizzare il modello predittivo con questa metodica, sarebbe opportuno rivederne la modellizzazione del soluto in quanto il calcio ha un ruolo cruciale nell'accoppiamento eccitazione-contrazione nella muscolatura miocardica, liscia e scheletrica [27].

**Cloro:** gli errori di predizione nel caso peggiore raggiungono un valore medio del 2,81% nella metodica HDF e nel caso migliore si ha un errore dell' 1,07% in SHD. Un errore del 2,81% corrisponde a circa 3 *mmol/L* (rif. 108 *mmol/L*). Per il cloro valgono le stesse valutazioni cliniche fatte nel caso descrittivo.

**Bicarbonato:** gli errori di predizione nel caso peggiore raggiungono un valore medio del 5,94% e nel caso migliore si ha un errore dell' 5,5% nella metodica AFB. Un errore del 5,94% corrisponde a circa 1,66 *mmol/L* (rif. 28 *mmol/L*). Per il bicarbonato valgono le stesse valutazioni cliniche fatte nel caso descrittivo.

### 8.3 Analisi dei risultati ottenibili applicando il modello ad alcuni casi clinici.

In questo paragrafo, verranno discussi i risultati ottenuti dalle applicazioni dell'analisi predittiva nei modelli presi in considerazione.

#### Cambio di prescrizione del sodio nel fluido dializzante in SHD.

La prima applicazione presa in considerazione ha riguardato lo studio del valore della concentrazione di sodio nel fluido dializzante nel modello SHD. Una corretta prescrizione del sodio è molto importante, in quanto il suo valore influenzerà l'andamento dell'intera seduta essendo il soluto che influisce maggiormente sull'osmolarità plasmatica.

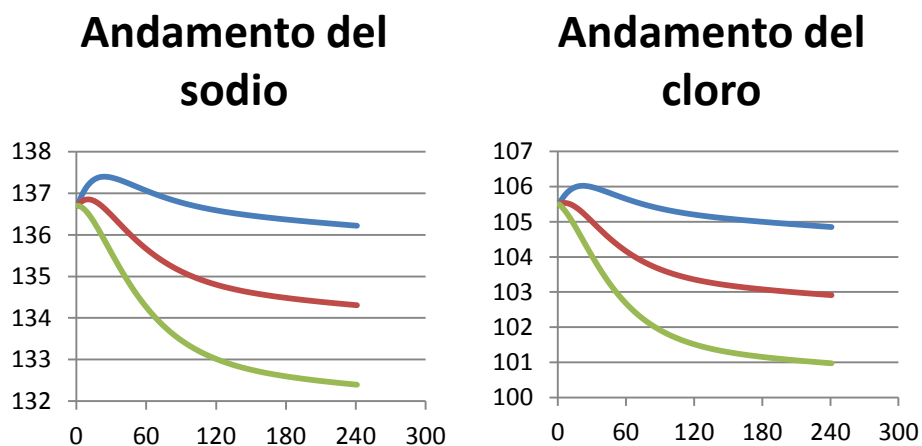


Fig. 8.1: Andamenti predittivi di sodio e cloro per diversi valori di concentrazioni di sodio nel fluido dializzante. Na = 142 mmol/L (blu), Na = 140 mmol/L (rosso), Na = 138 mmol/L (verde).

Analizzando la figure 7.14 e 8.1 si può notare come una diversa concentrazione di sodio in prescrizione influisca di molto non solo la sua concentrazione plasmatica, ma anche le concentrazioni di cloro e calcio. L'andamento del potassio non viene modificato significativamente. La metodica di preparazione del fluido dialitico prevede l'impostazione del valore di concentrazione del sodio e la successiva regolazione di tutte le altre concentrazioni in funzione di questa. Se ne deduce che una corretta prescrizione del sodio da parte del personale medico è fondamentale, in quanto il suo valore influenzerà

l'andamento dell'intera seduta essendo il soluto che influisce maggiormente sull'osmolarità plasmatica ed evitando una dialisi ipo o iper-natrice.

### Variazione della portata di ultrafiltrazione in SHD.

Sempre per la metodica SHD è stata considerata per la simulazione un cambiamento di  $Q_{uf}$ . Questa modifica viene effettuata per valutare come il cambiamento della portata di ultrafiltrazione può far variare sia la cinetica dei soluti che l'andamento del volume plasmatico.

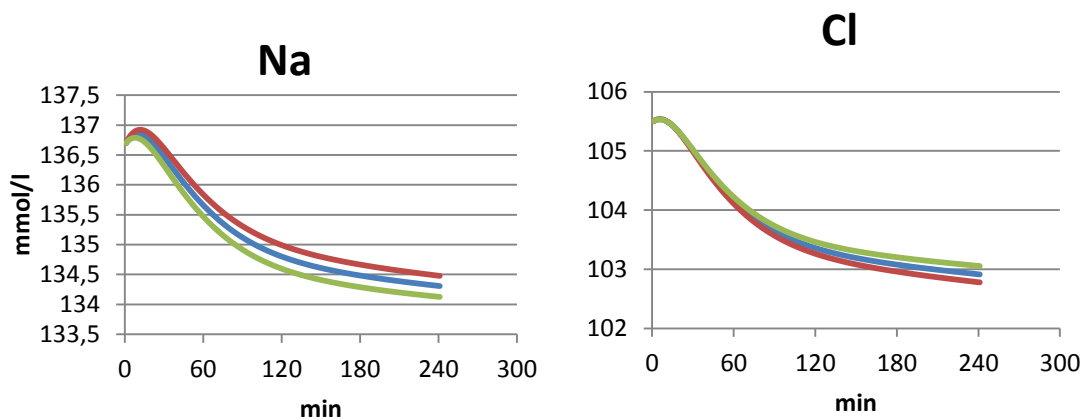


Fig. 8.2: Cinetica del sodio e del cloro nel plasma ottenuti considerando una variazione del  $\pm 10\%$  della portata di ultrafiltrazione.

Gli andamenti dei soluti che si ottengono in uscita sono comparabili tra di loro. Aumentando o diminuendo la portata di ultrafiltrazione si favorisce o inibisce il fenomeno della convezione ma il fenomeno della diffusione rimane invariato in quanto non vengono intaccate le concentrazioni dei soluti. Poiché i soluti considerati sono tutti a basso peso molecolare e dipendenti maggiormente al fenomeno diffusivo, la cinetica degli elettroliti nel plasma rimane pressoché invariata.

A differenza dei soluti, un cambio di ultrafiltrazione anche minimo cambia la cinetica dei volumi plasmatici. Infatti, per quanto riguarda il calcolo del volume plasmatico predittivo, un andamento come quello presentato in figura 7.16 era ipotizzabile ed è stato confermato dallo studio. Aumentando la portata di ultrafiltrazione di un  $+10\%$ , il paziente dializzato deve perdere più liquidi durante la dialisi, per questo durante la prima ora di

seduta si ottiene per il volume plasmatico una pendenza più brusca. Viceversa, se la portata di ultrafiltrazione viene diminuita, il soggetto deve perdere meno liquidi e si ottiene una pendenza più dolce.

### Applicabilità clinica pre- vs post-diluizione.

Per quanto riguarda l'applicabilità clinica della pre- vs post-diluizione, si è potuto notare come la pre-diluizione privilegi il trasporto convettivo e quindi la rimozione di soluti ad alto peso molecolare, a discapito della clearance dei soluti a basso peso molecolare, la quale si riduce a causa della diluizione del sangue a monte del filtro. Il calcio, pur essendo un soluto a basso peso molecolare mostra però un comportamento opposto agli altri elettroliti.

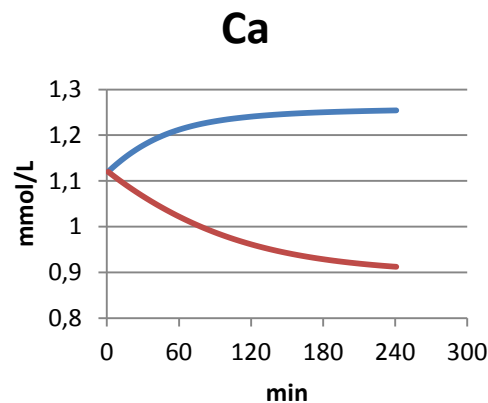


Fig. 8.3: Simulazione del calcio nella metodica HDF pre-diluizione (rosso), post-diluizione (verde)

Il diverso comportamento del calcio potrebbe essere spiegato dall'interazione sangue membrana [8]. Questa interazione influenza il trasferimento di elettroliti in quanto le cariche elettriche negative delle proteine adese alla membrana esercitano un effetto attrattivo sui cationi e repulsivo sugli anioni secondo l'effetto Donnan. Tale fenomeno si manifesta sia nel trasporto convettivo che in quello diffusivo e in misura tanto maggiore quanto maggiori sono la concentrazione proteica e lo spessore dello strato polarizzato che si realizza sulla membrana. Essendo il calcio l'unico soluto ad avere doppia carica positiva ( $\text{Ca}^{++}$ ) il suo comportamento potrebbe essere spiegato. Il calcio è indispensabile per la contrazione di cuore e muscoli e per mantenerne una concentrazione plasmatica accettabile, in pre-diluizione è suggeribile aumentarne la concentrazione elettrolitica nel

dialisato /infusato. Nel caso del potassio, si osserva una differenza meno marcata tra i due andamenti. Il comportamento del potassio potrebbe essere giustificato dal fatto che avendo una concentrazione plasmatica già bassa ed avendo una compartimentazione prettamente intracellulare viene poco influenzato dalla metodica di diluizione scelta.

Oltre alla cinetica dei volumi plasmatici sono stati considerati gli andamenti dei volumi plasmatici predittivi per poter valutare la possibile influenza di una metodica di pre- o post-diluizione nell'equilibrio dei volumi nei vari compartimenti. Gli andamenti dei volumi plasmatici ottenuti con l'analisi predittiva sono paragonabili, per cui si può ipotizzare che non ci siano differenze nella distribuzione dell'acqua corporea nei vari compartimenti.

### Confronto HDF vs AFB

L'ultima analisi riguarda il confronto tra due metodiche dialitiche, HDF e AFB, attraverso la quale è stato possibile osservare l'andamento di una seduta caratterizzata da stessa ultrafiltrazione e tempo di dialisi, ma simulata con differenti metodiche. Per questa analisi è stato preso in considerazione un paziente che nello studio di Gasparini [19] è stato sottoposto alla metodica AFB, mentre in questo studio è stato sottoposto ad HDF. Nei grafici di figura 7.20, si possono osservare andamenti diversi tra HDF e AFB.

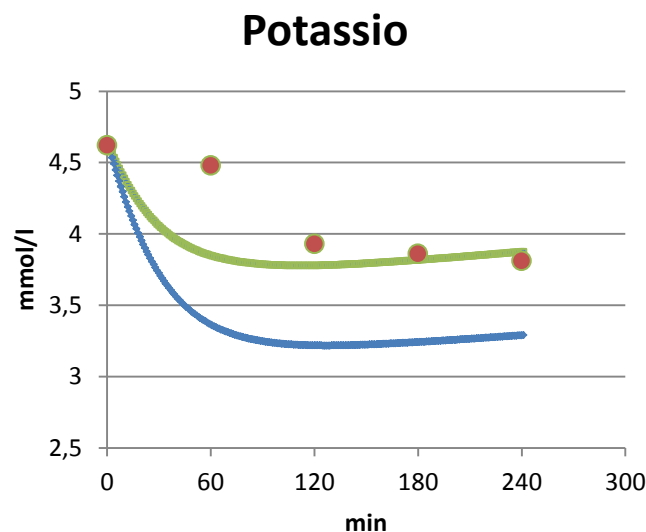


Fig. 8.4: Confronto tra l'andamento predittivo del potassio in una seduta di AFB (blu) e una seduta di HDF (rosso) rapportati ai valori clinici (dots).

Osservando i risultati dell'analisi si vede chiaramente la differenza nella cinetica dei tre soluti: potassio, cloro e calcio. Calcio e cloro sono eliminati maggiormente nell'HDF mentre per il potassio la *clearance* maggiore si riscontra in AFB. Il potassio è particolarmente importante per l'efficienza del lavoro del miocardio ed un maggior controllo di questo elettrolita consentito dalla AFB aiuta a prevenire le insorgenze di aritmie cardiache sia durante la dialisi che successivamente alla stessa.

Per la simulazione dei volumi plasmatici un andamento come quello riportato in figura 7.22 era ipotizzabile. La peggior stima del volume plasmatico simulato con la metodica HDF è dovuta principalmente alla presenza della portata di sostituzione in post-diluizione, che fa sicuramente aumentare la portata di filtrazione rispetto alla metodica AFB.

# Capitolo 9

## 9. Conclusioni e sviluppi futuri

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di simulare le metodiche dialitiche più comunemente usate, quali emodialisi standard, emodiafiltrazione e acetate free biofiltration al fine di stabilire il numero minimo di sedute necessarie per caratterizzare il comportamento clinico del paziente dializzato ottenendo in uscita il minor errore di scostamento possibile, fornendo così al clinico un utile strumento di analisi. Una delle ragioni cliniche per cui è stato affrontato questo studio è quella che vede in un prossimo futuro la dialisi come una terapia altamente personalizzabile per il singolo paziente. Personalizzare il trattamento ed aumentarne l'efficacia, è una delle sfide tecnologiche ancora aperte in questo ambito. Semplificare la somministrazione del trattamento permetterebbe inoltre una maggiore flessibilità terapeutica e risultati clinici migliori, a beneficio del paziente sia in termini clinici che in termini di recupero sociale .

Per effettuare tutte le simulazioni con le metodiche considerate sono stati utilizzati modelli già esistenti, con l'accortezza di implementare la formula di Watson per una miglior stima del volume di acqua corporea totale. Per tutti e tre i modelli presentati è stata ipotizzata per i fluidi una schematizzazione tricompartimentale (compartimento plasmatico, interstiziale ed intracellulare), mentre per i soluti una schematizzazione bicompartimentale (compartimento intracellulare ed extracellulare). I modelli sono stati valutati calcolando lo scostamento percentuale delle uscite del modello rispetto ai dati reali raccolti in fase di acquisizione; in particolare i valori orari di concentrazioni plasmatiche dei soluti considerati e volumi plasmatici. La dinamica di ogni soluto è regolata attraverso due parametri specifici: il coefficiente di trasferimento di massa attraverso la membrana cellulare e il coefficiente della capacità di estrazione del filtro dializzatore; più un terzo parametro di carattere generale, il coefficiente di permeabilità capillare. Dall'analisi dei vari modelli e dall'entità degli errori di scostamento si può affermare la buona capacità descrittiva e predittiva degli stessi.



Avendo verificato le capacità predittive dell'andamento dei soluti, sarebbe interessante proseguire il lavoro effettuando l'identificazione dei parametri del modello attraverso un approccio statistico-bayesiano. Tale approccio permette di calcolare la probabilità che ogni parametro ha di essere la causa dell'alterazione evidenziata a livello clinico, svelando il rapporto causa-effetto nascosto dentro i dati. Un'ulteriore analisi predittiva potrebbe riguardare l'andamento delle pressioni durante la seduta dialitica, in modo da fornire al clinico uno strumento in più per la prevenzioni di fenomeni di tipo ipo/ipertensivo a cui i pazienti dializzati sono spesso soggetti. Per quanto riguarda l'ottimizzazione dei modelli sarebbe utile considerare la TMP (Pressione di trans membrana) in rapporto alla portata di ultrafiltrazione e alla portata di sangue. Con il passare del tempo di dialisi, diminuisce l'efficienza del dializzatore (riduzione della permeabilità idraulica, parziale coagulazione, emoconcentrazione), quindi a parità di TMP ci dobbiamo aspettare un' ultrafiltrazione inferiore. Proprio per questo motivo sarebbe utile nel modello considerare anche le TMP, un aumento della pressione di trans-membrana all'aumentare del tempo di trattamento permetterebbe di mantenere costante la portata di ultrafiltrazione. Ulteriore miglioramento si potrebbe avere prevedendo la possibilità di regolare l'ultrafiltrazione durante il trattamento. Ciò consentirebbe di ottenere una più ampia casistica consegnando al personale ospedaliero uno strumento di analisi ancora più completo.

---

# Bibliografia

- [1] Alan C. Burton. *Fisiologia e biofisica della circolazione*, chapter 1. Il pensiero scientifico editore, 1983.
- [2] Arthur C. Guyton and John E. Hall. *Fisiologia medica*, chapter 4, 25-31. Masson 2006.
- [3] Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. *Il trapianto di rene: percorso assistenziale, intervento e follow-up*. <http://www.ao-siena.toscana.it/>, Ottobre 2006.
- [4] G. Casagrande. *Hydro-electrolytic equilibrium and cardiac mechanics alterations in hemodialysis patients*. PhD thesis, Politecnico di Milano, 2007. Research Doctorate course in Bioengineering, XIX cycle.
- [5] N.A. Hoenic. *Membranes and filters for haemodiafiltration*. *Contrib Nephrol*, 158:57-67, 2007.
- [6] C. Ronco. *Evolution of hemodiafiltration*. *Contrib Nephrol*, 158:9–19, 2007.
- [7] L.A. Pedrini, G. Cozzi. *Le tecniche dialitiche miste convettive-diffusive*. *G Ital Nefrol* 2007.
- [8] Giuseppe Ferro, Francesco Pizzarelli. *Emodiafiltrazione in pre-diluizione e in post-diluizione*. *G Ital Nefrol* 2012.
- [9] G. Sau. *Emofiltrazione in pre-diluizione e in post-diluizione*. *G Ital Nefrol* 2012.
- [10] M. Martello, M. Di Luca. *Acetate Free Biofiltration*. *G Ital Nephrol* 2012; 29 (S55): S62-S71.
- [11] Michael C.K Khoo. *Physiological Control System. Analysis, simulation, and estimation*. Wiley-IEEE Press 2000.
- [12] Jeffrey C. Lagarias, James A. Reeds, Margaret H. Wright, and Paul E. Wright. *Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions*. *SIAM Journal of Optimization*, 9:112-147, 1998.
- [13] M. L. Costantino. *Progettazione di sistemi di supporto alla vita*. Dispense del corso, 2012.
- [14] Sandro Salsa. *Equazioni a derivate parziali. Metodi, modelli e applicazioni*. Springer, 2007.

- 
- [15] A. Ciandrini, S. Severi, S. Cavalcanti, F. Fontanazzi, F. Grandi, M. Buemi, C. Mura, P. Bajardi, F. Badiali, and A. Santoro. *Model-based analysis of potassium removal during hemodialysis*. *Artif Organs*, 33:835–843, 2009.
- [16] C. Silvestri and S.M. Terenghi. *Studio del trasporto di massa paziente dipendente durante emodialisi*. Tesi di Laurea Specialistica - Politecnico di Milano - AA 2006-2007.
- [17] R. Gatti. *Modello tricompartimentale del trasporto di massa nel paziente emodialitico*. Tesi di Laurea Specialistica - Politecnico di Milano - AA 2004-2005.
- [18] L. Antelmi, S. D'Andrea. *Sviluppo, implementazione e validazione di un modello matematico per l'emodiafiltrazione on-line*. Tesi di Laurea Specialistica – Politecnico di Milano – AA 2010-2011.
- [19] M. Gasparini. *Modello integrato per la simulazione di tre tipologie di emodialisi: standard, HDF, AFB*. Tesi di Laurea Specialistica – Politecnico di Milano – AA 2011-2012.
- [20] A. Pacitti, FG. Casino, I. Pedrini, A. Santoro, M. Atti. *Prescription and surveillance of the acetate-free biofiltration session: the bycarbonate cycle*. *Int J Artif Organs* 1995; 18:722-725.
- [21] A. Santoro, F. Guarnieri, E. Ferramosca, F. Grandi. *Acetate Free Biofiltration*. *Contrib Nephrol*, 158:138-152, 2007.
- [22] A. Saltelli, M. Ratto, T. Andres, F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gatelli, M. Saisana, and S. Tarantola. *Global Sensivity Analysis*. The primer. Wiley, 2008.
- [23] J. I. Myung, Y. Tang, and M. A. Pitt. *Evaluation and comparison of computational models*. *Meth. Enzymol.*, 454:287-304, 2009.
- [24] F. M. Hemez and Y. Ben-Haim. *The good, the bad, and the ugly of predictive science*. *4<sup>th</sup> International Conference on Sensitivity Analysis of Model Output*. Santa Fe, NM, USA, March 8-11, 2004.
- [25] J. Titapiccolo et al.. *Relative Blood Volume Monitoring during Hemodialysis in End Stage Renal Disease Patients*. 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, August 31 - September 4, 2010.
- [26] M. Pozzato. *Terapie convettive: una nuova amica, la TMP vs UF*. Struttura complessa di Nefrologia e dialisi, Ospedale San G. Bosco – Torino. 2009.
- [27] D. Galli et al.. *La terapia emodialitica dei disordini elettrolitici*. *G Ital Nefrol* 2011, 28 (4): 408-415.
- [28] C. K. Colton, et al. *Kinetics of hemodiafiltration. In vitro transport characteristics of a hollow-fiber blood ultrafilter*. *J. Lab. Clin. Med.*, 85:355–371, 1975.