

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



PROGETTAZIONE DI UN DISPOSITIVO PORTATILE PER EMODIALISI E CARATTERIZZAZIONE DEL RELATIVO CIRCUITO EMATICO

Relatore: Prof. Ing. Maria Laura COSTANTINO

Correlatore: Dott. Ing. Giustina CASAGRANDE

Tesi di Laurea Magistrale di:

Marco GAMBOTTI Matr. 799182

Noemi VANERIO Matr. 801038

Anno Accademico 2013 - 2014

Indice

Abstract	I
Sommario	V
Capitolo 1: Introduzione	1
1.1 Anatomia e fisiologia del rene.....	1
1.2 Insufficienza renale.....	5
1.3 Trattamento dialitico.....	8
1.3.1 Principio fisico.....	8
1.4 Tipologie di dialisi.....	10
1.4.1 Dialisi peritoneale.....	10
1.4.2 Emodialisi.....	12
1.5 Macchinario per dialisi.....	14
1.5.1 Funzionamento.....	14
1.5.2 Componenti del macchinario.....	17
1.6 Complicanze del trattamento dialitico.....	24
1.7 Dispositivo portatile per emodialisi.....	27
Capitolo 2: Stato dell'Arte	29
2.1 Dispositivi indossabili.....	29
2.1.1 ViWAK.....	30
2.1.2 WAKMAN.....	32
2.1.3 iNephron.....	33
2.1.4 WUF.....	34
2.1.5 WAK.....	35
2.2 Dispositivi portatili compatti.....	37
2.2.1 NxStage® System One™.....	38

2.2.2 Quanta SelfCare+.....	41
2.2.3 Fresenius PAK.....	43
2.2.4 XCR-6.....	44
2.3 Analisi della componentistica dei dispositivi.....	45
2.3.1 Accesso vascolare.....	45
2.3.2 Sistema pompante.....	55
Capitolo 3: Materiali e Metodi.....	61
3.1 Progettazione del dispositivo.....	61
3.1.1 Scelta del trattamento.....	61
3.1.2 Specifiche di progetto del dispositivo.....	61
3.1.3 Progetto del dispositivo.....	63
3.1.4 Fasi di sviluppo del circuito.....	71
3.2 Soluzioni progettuali.....	74
3.2.1 Accesso vascolare.....	74
3.2.2 Circuito ematico.....	78
3.2.3 Circuito del dialisato.....	88
3.2.4 Sensoristica e sistemi di sicurezza.....	90
3.3 Prove sperimentali.....	95
3.3.1 Valutazioni preliminari.....	95
3.3.2 Valutazione della volumetricità a viscosità costante.....	95
3.3.3 Valutazione della volumetricità con fluidi di diversa viscosità.....	103
3.3.4 Valutazione dell'affidabilità nel tempo.....	107
3.3.5 Valutazione del parallelo di due pompe KPP.....	109
3.3.6 Valutazione dell'emoliticità della pompa.....	111
3.3.7 Valutazione dell'impiego del filtro dializzatore dal lato ematico.....	129
3.3.8 Valutazione della componente idraulica della pressione nell'ultrafiltrazione.....	131

3.3.9 Valutazione dello scambio di ioni e cataboliti.....	134
Capitolo 4: Risultati e Discussione.....	145
4.1 Valutazione del sistema pompante.....	145
4.1.1 Valutazione della volumetricità a viscosità costante.....	145
4.1.2 Valutazione della volumetricità con liquidi di diversa viscosità.....	149
4.1.3 Valutazione dell'affidabilità nel tempo.....	151
4.1.4 Valutazione del parallelo di due pompe KPP.....	156
4.1.5 Valutazione dell'emoliticità della pompa.....	158
4.1.6 Discussione dei risultati relativi al sistema pompante.....	162
4.2 Valutazione del circuito ematico.....	164
4.2.1 Valutazione dell'impiego del filtro dializzatore dal lato ematico.....	164
4.2.2 Valutazione della componente idraulica della pressione nell'ultrafiltrazione.....	166
4.2.3 Valutazione dello scambio di ioni e cataboliti.....	171
4.2.4 Discussione dei risultati relativi al circuito ematico.....	182
Capitolo 5: Conclusioni.....	185
Bibliografia.....	193

Abstract

Chronic Kidney Disease's patients are forced to undergo hemodialysis treatments 3 times a week for 3 ÷ 4 hours; due to patient's safety and to the size, the weight and the complexity of the equipment, dialysis sessions have to be controlled by qualified medical staff in hospitals or in nephrology centers. Problems related to dialysis treatment indeed can induce both psychological and social, in terms of limitation of freedom, and physiological such as infections, fever, fainting, disequilibrium syndrome, hypoxia and cardiovascular diseases caused by continuous imbalances of fluids and solutes in patient's body. In order to overcome these issues, it is important to find alternatives to traditional treatment. It is possible to identify two different ways to reach this goal: a wearable hemodialysis device and a portable hemodialysis device suitable for domestic use. The aim of this thesis is to design and to characterize a new compact and light device to allow the patient to undergo home hemodialysis independently and safely.

Some wearable devices, based on different approaches, are currently under clinical study such as ViWAK, WAKMAN, iNephron, WUF, WAK. In these devices, blood purification is continuous, allowing a better control over fluids and solutes in patient's body, simulating physiological diuresis process, but the requirements are very strict and the safety of the patient has to be under control all day long because of the non-stop connection to the machine.

Otherwise, portable devices significantly enhance the patient's quality of life and his freedom but at the same time they need less restrictive requirements; the NxStage[®] System One[™] and the Quanta SelfCare+ are commercially available, while the Fresenius PAK and the XCR-6 are in development.

The analysis of the mentioned devices has shown that the most critical elements, to get the possibility of their autonomous use by the patient and their portability, are the vascular access and the pump system. For this reason, a detailed review of these components has been provided to underline their main features in each described machine. Moreover, other possible ways have been outlined for the autonomous vascular access, identifying the oncological port-a-cath unit as an interesting solution to solve the problem. An analysis of vascular access devices, included in the state of the art and used in the past in traditional

hospital hemodialysis field, such as Hemasite, DiaTAP, LifeSite, Dialock and VWING, is provided; a patent search has been made too.

The design of the new device begins with the choice of a treatment that allows a mainly diffusive process in sessions of about 6 hours every day to approach the physiological condition. Afterwards, the drawing up of the requirements, both of the whole device and of each part of it, has been supplied, considering the importance of the low weight, the compact size and the ease of use for the patient. Three main parts have been identified: vascular access, blood circuit and dialysate circuit.

Regarding the vascular access, as a result of a depth evaluation of the existing devices, VWING and patented Medtronic port have been selected as the optimal solutions.

The designed blood circuit is composed by the blood pump, the dialyzer, the heparin pump and the proper sensors. The main trouble has been the blood pump selection because of its central role in the hemodialysis process. A small commercial peristaltic pump is the most suitable system for this application and Kamoer KPP pump has been chosen for its features, such as a flow rate of at least 100 mL/min.

The dialysate circuit is composed by two reservoirs, the dialyzer, the sorbent unit, the dialysate pump and a proper control unit.

Therefore, the entire designing path has been outlined and the best solutions for each element have been chosen and described.

Some tests on the selected pump and on the complete blood circuit have been made in order to evaluate the performance of the device. These experiments have been made after the drawing up of protocols *ad hoc* for each test. The pump has been tested with fluids of different viscosity to verify the maintenance of the set flow rate varying the afterload to ensure to the patient a fixed blood flow despite of changing systemic resistances. Pump reliability has been evaluate in 6-hours experiments to check its ability to maintain the same performances on the long term; during the test the working temperatures have been recorded to ensure the absence of thermal hemolysis. A system with two pumps working concurrently have been investigated to certify its possible use as a pumping system in the dialysate circuit to reach a double flow rate, at least of 200 mL/min. The pump has been also evaluated in term of hemolysis according to the ASTM F1841-97 standard, then an appropriate test protocol has been drafted according to treatment parameters, such as the

flow rate, the afterload, the temperature and the blood conditions. The evaluation has been made analyzing the free hemoglobin concentration in samples collected during the experiment.

The blood circuit has been characterized in terms of the pressure drop contribution of the dialyzer and of the ultrafiltration rate. In this test, the transmembrane pressure (TMP) has been studied only with reference to its hydraulic component, neglecting the oncotic one. The ultrafiltration rate (Q_{UF}) has been controlled by the variation of the geodesic height of the reservoirs to obtain a relation between TMP and Q_{UF} . The efficiency of the dialysis treatment has been tested analyzing the exchange of solutes in the dialyzer. Blood analog solution has been created adding dextran to deionized water. In this way it is possible to simulate oncotic pressure; sodium, potassium, chlorine, calcium, bicarbonate, urea and creatinine have been also added to the solution to achieve the uremic blood composition. This solution has been interfaced with dialysate produced by a standard hemodialysis machine. The protocol has been drafted according to the literature to define the parameters such as the Q_{UF} , set at about 3 mL/min, the flow rates, the volumes of the fluids, the temperatures and the test duration. The evolution of solutes and catabolites concentration has been analyzed through samples collected during the test.

The results of experimental tests show that the Kamoer KPP pumping system is able to maintain the flow rate of 100 mL/min independently from the afterload and from the viscosity of the working fluid. The pump is also reliable providing the set flow rate and the correct head pressure for a treatment duration of 6 hours. The thermal conditions of the components in contact with blood tubes have been kept within acceptable values, thus excluding phenomena of thermal hemolysis due to heat dissipation. A parallel configuration of the pumps is able to supply a double flow rate compared to a single pump independently from the afterload. The pumping system does not cause massive hemolysis. The blood circuit is functional and efficient. The dialyzer generates a low pressure drop easily overcome by the pump. The method to control the ultrafiltration rate, varying the geodesic height of one reservoir, resulted effective; in fact, the relation between TMP and Q_{UF} is linear, as shown in literature, and the ultrafiltration process is handily modifiable even in conditions different to that tested. The exchange of solutes and catabolites follows the theoretical laws of mass transfer ensuring the maintenance of homeostasis and cleansing the blood of uremic patient from waste substances.

In conclusion, the low-weight and compact device so far developed meets the design requirements, guaranteeing the principal properties of a traditional hemodialysis device such as reliability, independence from afterload, restrained hemolysis rate, functionality and efficiency in blood purification.

Sommario

I pazienti affetti da insufficienza renale cronica sono obbligati a sottoporsi a trattamenti di emodialisi 3 volte a settimane per 3 ÷ 4 ore; per garantire la sicurezza del paziente e a causa delle dimensioni, del peso e della complessità del macchinario, le sedute di dialisi devono essere controllate da personale medico qualificato all'interno di ospedali o di centri nefrologici. I problemi relativi a questo tipo di trattamento sono sia psicologici e sociali, in quanto risulta limitata la libertà del paziente, sia fisiologici, in quanto il trattamento può favorire l'insorgenza di infezioni, febbre, svenimenti, sindrome da disequilibrio, ipossia e complicanze cardiovascolari dovute ai continui squilibri di fluidi e soluti nell'organismo del paziente. Al fine di superare queste problematiche, è importante trovare alternative al trattamento tradizionale. È possibile individuare due differenti percorsi di ricerca per raggiungere questo scopo: un dispositivo indossabile per emodialisi (rene artificiale) e un dispositivo portatile per emodialisi adatto all'uso domestico. L'obiettivo del presente lavoro di tesi è progettare e caratterizzare un nuovo dispositivo compatto e leggero che consenta al paziente di sottoporsi all'emodialisi in ambiente domestico e in completa autonomia e sicurezza.

Sono attualmente in studio alcuni dispositivi indossabili, basati su tipologie di trattamento differenti, come il ViWAK, il WAKMAN, l'iNephron, il WUF e il WAK. In questi dispositivi, la purificazione del sangue è continua, permettendo un miglior controllo sulla concentrazione di soluti e sul volume di fluidi all'interno dell'organismo del paziente, simulando il processo fisiologico di diuresi; tuttavia, le specifiche di progetto risultano molto restrittive e la sicurezza del paziente è messa a rischio a causa della connessione continuativa al macchinario.

I dispositivi portatili migliorano significativamente anch'essi la qualità della vita del paziente e la sua libertà, ma, allo stesso tempo, richiedono specifiche meno stringenti; mentre l'NxStage® System One™ e il Quanta SelfCare+ sono disponibili in commercio, il Fresenius PAK e il XCR-6 sono in fase di sviluppo.

L'analisi dei dispositivi sopra citati ha condotto all'individuazione degli elementi più critici in termini di portabilità e di utilizzo autonomo da parte del paziente: l'accesso vascolare e il sistema pompante. Per questo motivo, è stata svolta un'analisi dettagliata dei

due componenti, sottolineandone le caratteristiche principali in relazione al macchinario esaminato. Inoltre, è stata individuata una possibile alternativa al tradizionale accesso vascolare che favorisse lo sviluppo di un dispositivo portatile: il port-a-cath oncologico. Sono state quindi condotte sia una valutazione dei dispositivi per accesso vascolare utilizzati nel campo dell'emodialisi ospedaliera inclusi nello stato dell'arte, come l'Hemasite, il DiaTAP, il LifeSite, il Dialock e il VWING, sia un'approfondita ricerca brevettuale.

Il progetto del nuovo dispositivo è iniziato con la scelta di un trattamento che permetta un processo prevalentemente diffusivo in sedute della durata di circa 6 ore ogni giorno per avvicinarsi alla condizione fisiologica. In seguito, sono state redatte le specifiche di progetto sia dell'intero dispositivo che di ciascuna sua componente, con l'obiettivo di mantenere contenuto il peso e l'ingombro e garantirne facilità di utilizzo da parte del paziente. Sono state individuate tre parti principali: l'accesso vascolare, il circuito ematico e il circuito del dialisato.

Per quanto riguarda l'accesso vascolare, dopo un'approfondita valutazione dei dispositivi esistenti, sono stati selezionati il VWING e il port brevettato da Medtronic come soluzioni ottimali.

Il circuito ematico progettato è composto da una pompa per il sangue, dal dializzatore, dalla pompa per l'eparina e dalla sensoristica opportuna. La difficoltà maggiore è stata incontrata nella selezione della pompa ematica, visto il suo ruolo centrale nel processo di emodialisi. Il sistema pompante più adatto per questa applicazione è risultato essere una mini-pompa peristaltica individuata nella Kamoer KPP, disponibile sul mercato, con caratteristiche rispondenti alle specifiche, come una portata fornita di almeno 100 mL/min.

Il circuito del dialisato è composto da due riserve, dal dializzatore, dall'unità Sorbent, dalla pompa del dialisato e da un'apposita unità di controllo.

È stato infine delineato l'intero percorso progettuale e sono state selezionate e descritte le migliori soluzioni per ciascuna componente del dispositivo.

Le prestazioni del sistema sono state valutate tramite opportuni test sperimentali sulla pompa selezionata e sul sistema completo. Queste prove sono state svolte dopo la stesura di protocolli *ad hoc* per ognuna di esse.

La pompa è stata testata con fluidi di differenti viscosità per verificarne la volumetricità al variare delle resistenze sistemiche del paziente, garantendo così una portata ematica costante. L'affidabilità della pompa è stata valutata attraverso prove della durata di 6 ore ciascuna, al fine di controllare la sua capacità di mantenere invariate le prestazioni sul lungo termine; durante le prove sono state registrate le temperature di lavoro per assicurarsi che non sopraggiungesse emolisi termica. È stato poi analizzato un sistema con due pompe Kamoer in parallelo per verificare la possibilità di un loro utilizzo nel circuito del dialisato al fine di raggiungere una portata doppia, di almeno 200 mL/min. La pompa è stata inoltre valutata in termini di emolisi in accordo con la norma ASTM F1841-97; è stato poi steso un appropriato protocollo in funzione dei parametri del trattamento quali la portata, il post-carico, la temperatura e le condizioni iniziali del sangue. La valutazione è stata effettuata analizzando la concentrazione di emoglobina libera contenuta nei campioni prelevati durante l'esperimento.

Il circuito ematico è stato caratterizzato in termini di perdita di carico indotta dal dializzatore e di controllo dell'ultrafiltrazione. In questa prova è stata considerata la sola componente idraulica della pressione transmembrana (TMP), annullando il contributo offerto dalla pressione oncologica. La portata di ultrafiltrazione (Q_{UF}) è stata controllata attraverso un metodo che prevede la modifica della quota geodetica di una riserva del circuito rispetto all'altra, al fine di individuare la relazione esistente tra TMP e Q_{UF} . Infine, è stata valutata l'efficienza del trattamento dialitico analizzando lo scambio di soluti all'interno del dializzatore. È stata creata una soluzione simulante il sangue aggiungendo destrano ad acqua deionizzata. In questo modo è stato possibile simulare la pressione oncologica; sono stati inoltre aggiunti alla soluzione sodio, potassio, cloro, calcio, bicarbonato, urea e creatinina per riprodurre la composizione del sangue uremico. Questa soluzione è stata interfacciata con dialisato prodotto da una macchina standard per emodialisi. Il protocollo è stato stilato alla luce della letteratura per definire i parametri quali la Q_{UF} , imposta pari a circa 3 mL/min, le portate, i volumi dei fluidi, le temperature e la durata della prova. L'evoluzione delle concentrazioni di soluti e cataboliti è stata analizzata attraverso il prelievo di campioni durante il test.

I risultati delle prove sperimentali hanno mostrato che il sistema pompante Kamoer KPP è in grado di mantenere una portata di 100 mL/min indipendentemente dal post-carico e al variare della viscosità del fluido di lavoro. La pompa è risultata affidabile, fornendo la

portata desiderata e mantenendo la prevalenza per una durata del trattamento pari a 6 ore. Le temperature dei componenti in contatto con i tubi ematici si sono mantenute all'interno di range accettabili, escludendo così fenomeni di emolisi termica causati dalla dissipazione del calore. È stato dimostrato che la configurazione di pompe in parallelo è in grado di fornire una portata doppia rispetto alla pompa singola, indipendentemente dal post-carico. Il sistema pompante non causa emolisi massiva.

Il circuito ematico è risultato funzionale ed efficiente. Il dializzatore genera una perdita di carico facilmente gestibile dalla pompa. Il metodo di controllo del tasso di ultrafiltrazione, modificando la quota geodetica di una delle riserve, è risultato efficace; infatti, la relazione tra TMP e Q_{UF} è lineare, come noto dalla letteratura, e il processo di ultrafiltrazione è modificabile comodamente anche in condizioni differenti da quelle testate. Lo scambio di soluti e cataboliti segue le leggi teoriche dello scambio di massa, assicurando il mantenimento dell'omeostasi e la purificazione del sangue del paziente uremico dalle sostanze di scarto.

In conclusione, il dispositivo leggero e compatto finora sviluppato rispetta le specifiche di progetto, garantendo le principali proprietà di un tradizionale dispositivo per emodialisi, quali volumetricità, affidabilità, emolisi contenuta, funzionalità ed efficienza nella purificazione del sangue.

Capitolo 1: Introduzione

1.1 Anatomia e fisiologia del rene [1]

I reni sono due organi posizionati in zona retroperitoneale ai lati della colonna vertebrale, tra la vertebra T12 e la L3. Misurano ognuno circa 12 cm da un polo all'altro, sono larghi 6 cm e antero-posteriormente arrivano a misurare 3 cm, mentre il loro peso si aggira intorno ai 150 g.

Le funzioni del rene sono molteplici:

- Regolazione del volume di liquido extracellulare e plasmatico, e di conseguenza della pressione arteriosa;
- Regolazione dell'osmolarità del liquido extracellulare e del plasma;
- Mantenimento del bilancio di ioni, quali Na^+ , K^+ e Ca^{++} ;
- Regolazione del pH plasmatico;
- Escrezione dei prodotti di scarto del metabolismo;
- Produzione e secrezione di ormoni, quali l'eritropoietina, che regola la produzione di globuli rossi, la renina, che si occupa del bilancio idrico dell'organismo e del mantenimento della pressione arteriosa attorno ad un valore costante, e la vitamina D3, che interviene nel metabolismo del calcio.

Al polo superiore di ogni rene è appoggiata la ghiandola surrenale, una struttura triangolare che secerne due importanti ormoni: adrenalina e noradrenalina, neurotrasmettitori del sistema simpatico che influenzano fortemente il sistema cardiovascolare, intervenendo nella variazione della pressione sistolica e delle resistenze vascolari.

La struttura esterna del rene è mostrata in Figura 1.1A. Come illustrato, i collegamenti con il sistema vascolare sono situati nell'ilo renale e constano di un'arteria, l'arteria renale, che si diparte dall'aorta addominale e riceve il 20/25% della gittata cardiaca, e di una vena, la vena renale, che termina nella vena cava inferiore.

Oltre ai due grossi vasi sanguigni, dall'ilo ha origine anche l'uretere, che trasporta l'urina fino alla vescica. Per quanto riguarda la struttura interna (Figura 1.1B), il rene è suddivisibile in due zone: una più esterna, la corticale, e una più interna, la midollare.

Nella zona corticale si trovano la maggior parte delle unità funzionali renali, i cosiddetti nefroni, che si occupano dell'ultrafiltrazione sanguigna, il processo di purificazione del sangue dai cataboliti di scarto, e del riassorbimento dell'acqua.

Nella zona midollare i tubuli collettori dei nefroni si raggruppano in alcune formazioni piramidali, definite Piramidi di Malpighi, dall'apice delle quali origina il dotto collettore che trasporta l'urina prodotta fino a delle strutture ad imbuto, i calici renali. Essi crescono di diametro gradualmente, fondendosi con quelli adiacenti, fino a costituire la pelvi renale presso l'ilo, dalla quale poi si diparte l'uretere.

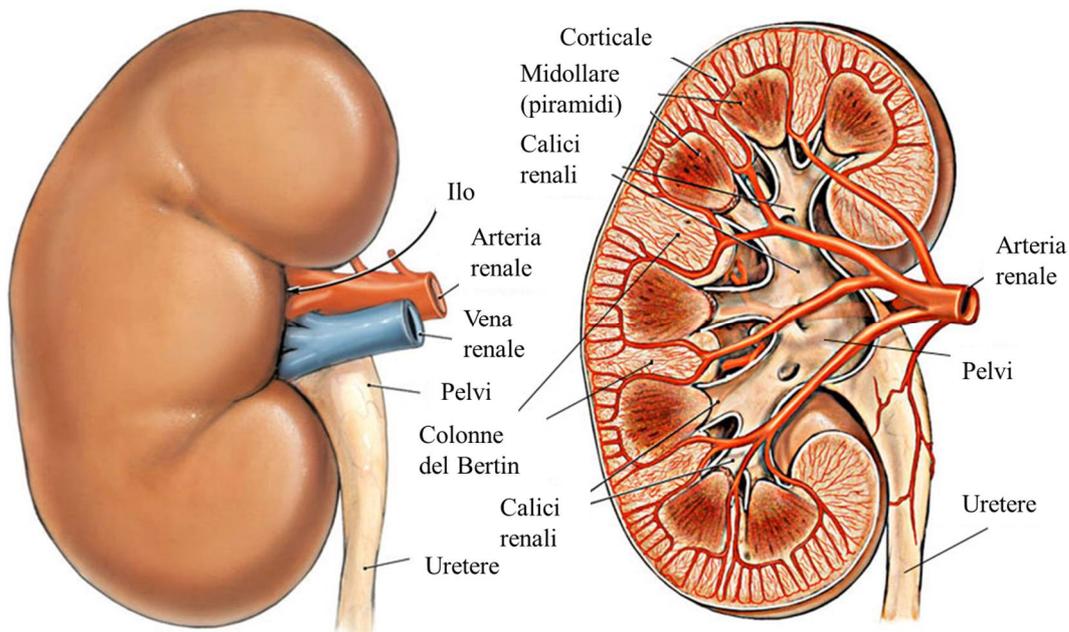


Figura 1.1 – A) sinistra, struttura esterna del rene; B) destra, rene in sezione con vista delle varie strutture interne [2].

L'unità funzionale del rene è il nefrone (Figura 1.2) il quale è presente in circa un milione di unità per rene. Il nefrone presenta una porzione vascolare che si sviluppa avvolgendosi attorno a una struttura tubulare, nella quale hanno luogo una serie di scambi di liquidi e soluti tra il sangue ed il lume tubulare.

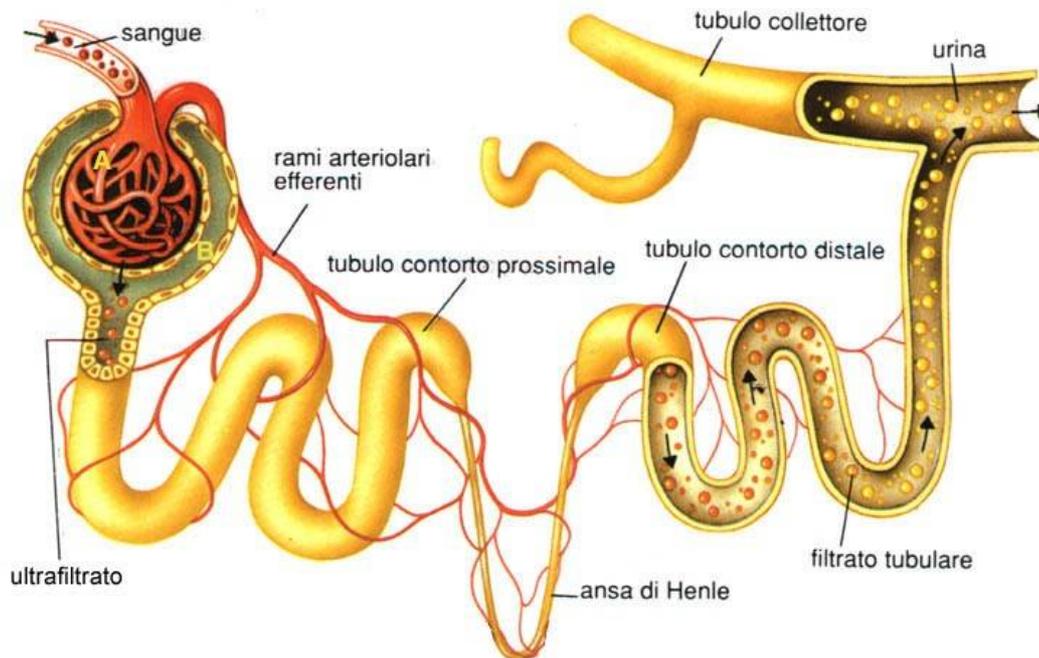


Figura 1.2 – Nefrone renale. In evidenza il glomerulo (A) e la capsula di Bowman (B), che insieme rappresentano il corpuscolo renale, nei quali avviene l’ultrafiltrazione del plasma [3].

Le funzioni del nefrone sono principalmente tre:

- Ultrafiltrazione del plasma, processo che avviene nel tratto iniziale del nefrone costituito dal corpuscolo renale; esso comprende il glomerulo, un groviglio di capillari (Figura 1.3) avvolto dalla capsula di Bowman, il bacino di raccolta iniziale del tubulo del nefrone. In questa zona avviene il riversamento, all’interno della capsula di Bowman, di cataboliti e acqua provenienti dal sangue, mentre le grosse molecole rimangono all’interno dei capillari.
- Riassorbimento di sostanze utili, processo che avviene a livello del tubulo prossimale e distale e che comporta un trasferimento di elementi utili all’organismo precedentemente filtrati, come ad esempio il glucosio o alcune vitamine, dal lume tubulare alle arteriole efferenti.
- Trasformazione dell’ultrafiltrato in urina, processo che avviene all’interno del dotto collettore e consta di un riassorbimento di acqua dal lume tubulare, grazie all’azione delle acquaporine sulle pareti del tubulo, che creano dei canali permeabili all’acqua, e a un processo attivo di secrezione di alcune sostanze, quali gli ioni H^+ o i farmaci, dai vasi sanguigni al lume tubulare.

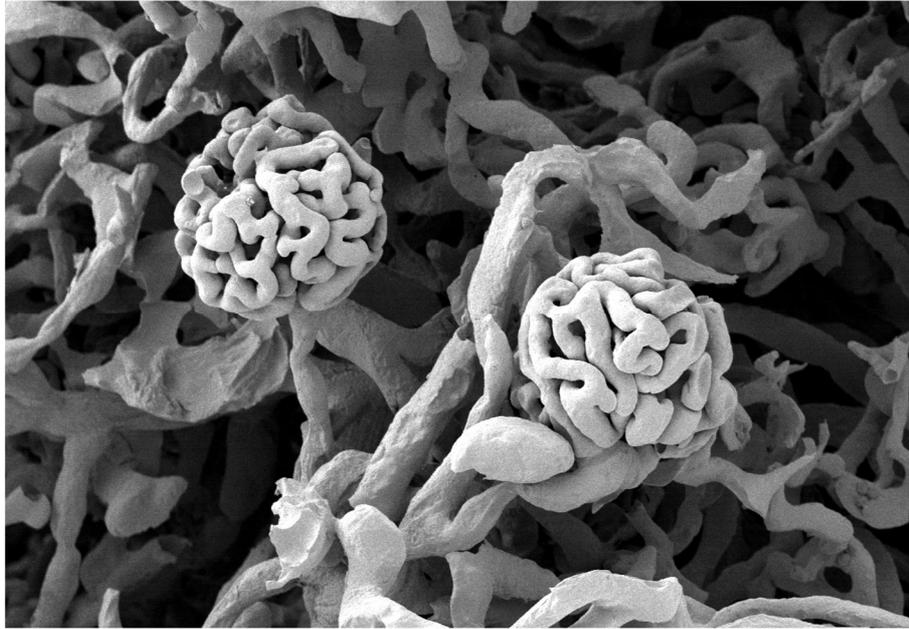


Figura 1.3 – Immagini al microscopio elettronico a scansione (SEM) di due glomeruli renali [4].

Gli scambi di cataboliti, tra zona vascolare e zona tubulare del nefrone, avvengono grazie ad un delta pressorio, che si instaura a cavallo delle membrane interposte tra i vasi sanguigni ed il lume tubulare. Questo ΔP è costituito da una componente idrostatica e da una componente osmotica, dovuta alle differenti concentrazioni di soluti tra lato sangue e lato ultrafiltrato:

$$\Delta P = (P_a - P_{cb}) + (\pi_a - \pi_{cb})$$

Dove P_a e π_a sono le pressioni, idrostatica e osmotica, lato sangue e P_{cb} e π_{cb} sono le pressioni nella capsula di Bowman. È importante notare che, mentre la differenza di pressione idrostatica favorisce il passaggio dei soluti nel tubulo, visto che $P_a > P_{cb}$ grazie al fatto che il circuito vascolare è in pressione, il $\Delta\pi_{(a-cb)}$ induce il riassorbimento di liquidi nei capillari, che hanno una concentrazione di soluti maggiore rispetto all'ultrafiltrato.

Applicando la legge di Starling è possibile calcolare la portata di ultrafiltrato (Q_{UF}):

$$Q_{UF} = - L_p \times \Delta P \times A$$

In cui, L_p è il coefficiente di filtrazione delle membrane interposte tra lato sangue e lume tubulare, e A è la sezione attraverso la quale avviene lo scambio. Il valore di Q_{UF} si aggira intorno ai 120 mL/min per l'uomo e i 95 mL/min per la donna, per un totale di 173 L di ultrafiltrato al giorno per gli uomini e di 137 L per le donne. Dell'ultrafiltrato, solo circa l'1% viene escreto sotto forma di urina ogni giorno, il restante volume di liquidi viene riassorbito durante il passaggio nel tubulo del nefrone.

1.2 Insufficienza renale [5]

L'insufficienza renale è la condizione di riduzione della funzionalità renale. Essa si traduce nella mancanza di una completa rimozione di tossine e prodotti metabolici di scarto dal sangue e comporta un deficit nel controllo della regolazione del bilancio elettrolitico, del pH e dei volumi di fluido nei compartimenti extracellulari.

Le patologie renali possono essere suddivise in due categorie principali:

- Insufficienza renale acuta;
- Insufficienza renale cronica.

L'insufficienza renale acuta (IRA) comporta un rapido peggioramento della funzionalità renale, la quale può però essere recuperata fino a ritornare a condizioni quasi fisiologiche.

Le cause dell'insufficienza renale acuta (Figura 1.4) vengono distinte in tre categorie principali:

- IRA prerenale (55-60%): si verifica in caso di problemi a monte del sistema renale i quali comportano una ipoperfusione dell'organo. La riduzione del flusso sanguigno al rene può essere imputabile a ipovolemia, scompenso cardiaco, vasodilatazione periferica causata da shock e conseguente ipotensione ed anomalie dell'emodinamica a livello dell'arteria renale.
- IRA postrenale (< 5%): è caratterizzata da un'ostruzione delle vie urinarie quali uretere, vescica o uretra.
- IRA intrinseca (35-40%): è originata dal danneggiamento delle strutture interne al rene. Le lesioni che portano alla perdita di funzionalità possono essere a carico del glomerulo o dei piccoli vasi renali (glomerulonefrite acuta), del tessuto epiteliale tubulare (necrosi tubulare) o dell'interstizio renale.

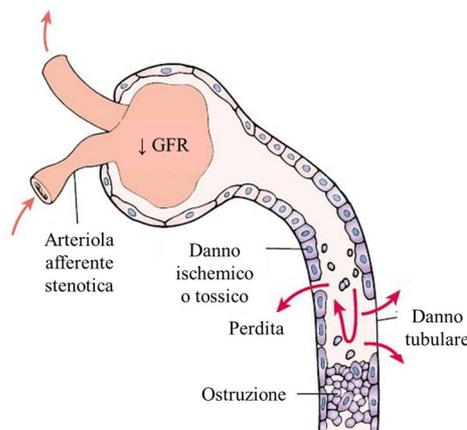


Figura 1.4 – Cause dell'IRA [5].

L'insufficienza renale acuta si sviluppa seguendo tre fasi: una fase iniziale corrispondente alla formazione della lesione, una fase di mantenimento, durante la quale si osserva una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, dell'escrezione di urina e l'accumulo dei prodotti di scarto nel sangue, e una fase finale di riparazione o di recupero, in cui si ha un ripristino delle condizioni fisiologiche attraverso l'intervento di sistemi di supporto esterno (dialisi) o l'intervento chirurgico.

L'insufficienza renale cronica (IRC o CKD) è caratterizzata da una progressiva ed irreversibile perdita della funzionalità renale dovuta alla distruzione delle unità funzionali del rene. Le cause dell'IRC sono: disordini metabolici, tra cui il diabete mellito, ipertensione, patologie a carico della vascolarizzazione renale, infezioni (pielonefrite), disturbi immunitari (glomerulonefrite), ostruzioni al tratto urinario e malattie congenite.

L'analisi della funzione renale e di conseguenza della gravità dell'insufficienza renale avviene principalmente attraverso due parametri: la velocità di filtrazione glomerulare GFR (*Glomerular Filtration Rate*) e il livello di azotemia e di creatinina nel sangue. La GFR indica la rapidità con cui i reni riescono a filtrare il sangue a livello del glomerulo per formare l'ultrafiltrato ed è utilizzata come indicatore fisiologico della funzionalità del rene. Il livello di azotemia e di creatinina nel sangue sono invece utili indicatori clinici, in quanto indicano rispettivamente la quantità di azoto non proteico nel sangue, scarto del metabolismo delle proteine, e la quantità di creatinina, prodotto metabolico della creatina. Il livello di GFR, unito ad esami strumentali ed istologici, è utilizzato dalla National Kidney Foundation per classificare gli stadi dell'insufficienza renale cronica [6]:

- Stadio 1: $GFR > 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$
Funzionalità renale normale ma segni di danno renale patologico.
- Stadio 2: $GFR \text{ tra } 60 \text{ e } 89 \text{ mL/min/1,73m}^2$
Lieve riduzione della funzionalità renale.
- Stadio 3: $GFR \text{ tra } 30 \text{ e } 59 \text{ mL/min/1,73m}^2$
Riduzione moderata della funzionalità renale.
- Stadio 4: $GFR \text{ tra } 15 \text{ e } 29 \text{ mL/min/1,73m}^2$
Grave riduzione della funzionalità renale. Preparazione alla terapia di sostituzione.
- Stadio 5: $GFR < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$
Insufficienza renale terminale o uremia. Terapia di sostituzione renale: trapianto o trattamento dialitico.

Le conseguenze dell'insufficienza renale cronica e quindi della perdita della funzionalità renale sono molteplici ed interessano tutti gli apparati ed i sistemi del corpo umano:

- Disordini nel bilancio di acqua, elettroliti e acido-base:
ritenzione idrica, iperkaliemia, alterazione del pH del sangue.
- Disordini nel metabolismo di lipidi e glucidi:
rischio di sviluppare diabete e aumento di grassi nel sangue.
- Disordini nel metabolismo dell'osso:
riduzione della produzione di vitamina D, aumento del paratormone con conseguente iperparatiroidismo, ipocalcemia e iperfosforemia. Le alterazioni ossee ed il metabolismo minerale prendono il nome di osteodistrofia renale.
- Disordini ematologici:
deficit di ferro, di eritropoietina e presenza di tossine uremiche comportano anemia nel paziente. Inoltre alterazioni delle piastrine causano un alto rischio di emorragie.
- Disturbi cardiovascolari:
ipertensione, ipertrofia al ventricolo sinistro, alterazione dei vasi sanguigni e pericardite sono i maggiori effetti dell'IRC sull'apparato cardiovascolare dovuti all'aumento delle resistenze periferiche e della volemia.
- Problemi gastrointestinali:
vomito, nausea, anoressia, sapore metallico in bocca, ulcere gastrointestinali dovuti all'alta concentrazione di ammoniaca.
- Disordini nella funzione neurale centrale e periferica:
disturbi cognitivi e del sonno, neuropatie, sindrome delle gambe senza riposo e depressione dovuti all'uremia.
- Alterazione nella funzione immunitaria:
gli alti livelli di urea nel sangue abbassano la conta dei globuli bianchi diminuendo le difese immunitarie.
- Disturbi nell'integrità dell'epidermide:
secchezza dell'epidermide, prurito, assottigliamento e fragilità delle unghie.
- Disfunzioni sessuali:
calo della risposta sessuale fisiologica, della libido e della capacità riproduttiva, impotenza a causa di fattori psicologici e fisiologici.
- Mancata eliminazione di farmaci.

Le terapie in uso clinico per l'insufficienza renale cronica ai primi stadi consistono nella somministrazione di farmaci e nella modifica della dieta. I trattamenti sostitutivi della funzionalità renale, una volta che la patologia ha raggiunto lo stadio terminale, sono il trapianto e la dialisi. Il trapianto di rene consiste in un intervento chirurgico al fine di posizionare, nell'addome del ricevente, l'organo di un donatore cadavere o vivente consanguineo; oltre alle problematiche immunologiche esistono criticità nella disponibilità della donazione di organi.

1.3 Trattamento dialitico [7-10]

Con il termine dialisi, ci si riferisce ad un trattamento di purificazione di un fluido da uno o più soluti in esso disciolti; il processo avviene facendo interfacciare il fluido bersaglio con un altro, detto dializzante, attraverso una membrana semipermeabile, che permette il passaggio dei soluti in una sola direzione.

In ambito clinico, questo procedimento viene utilizzato in sostituzione della funzione renale compromessa in pazienti nefropatici e prende il nome di emodialisi. Essa si rende necessaria quando la funzionalità renale del paziente scende sotto il 5% per ogni rene e richiede un trattamento continuativo per tutta la vita o fino al trapianto.

La dialisi quindi si pone l'obiettivo di rimuovere i prodotti di scarto metabolici del paziente, oltre ad intervenire sul controllo del volume di liquidi in eccesso presenti nel suo organismo, processo definito ultrafiltrazione.

1.3.1 Principio fisico

Il trattamento dialitico si basa su due particolari fenomeni riguardanti il trasporto di massa: la diffusione e la convezione.

La diffusione avviene attraverso la membrana porosa semipermeabile, interna al dializzatore, che separa il sangue dal dialisato. Essa consiste nel passaggio da un liquido all'altro di soluti di piccole e medie dimensioni in base al gradiente di concentrazione.

È regolata dall'equazione di Fick:

$$N = -DA \frac{dc}{dx}$$

Dove:

- N è il numero di moli di soluto che diffondono nell'unità di tempo [mol/sec];
- D è il coefficiente di diffusione dello specifico soluto nel solvente specifico [cm^2/sec];
- A è la superficie attraverso la quale avviene la diffusione [cm^2];
- c è la concentrazione di moli di soluto nell'unità di volume [mol/L];
- x è la distanza tra due punti [cm];
- $\frac{dc}{dx}$ è quindi il gradiente di concentrazione di soluto tra due punti.

È possibile notare che il termine di destra è preceduto dal segno "-" che sta ad indicare il fatto che la concentrazione del soluto va equilibrandosi; quindi il gradiente di concentrazione diminuisce man mano durante il processo.

La convezione, invece, interviene quando i soluti vengono "trascinati" dal solvente che si sposta grazie ad un gradiente di pressione idrostatica. Nella dialisi essa risulta importante per migliorare la *clearance*, cioè la capacità depurativa, di alcune sostanze, anche di dimensioni maggiori, che riescono a diffondere poco attraverso la membrana.

Durante il trattamento dialitico, il gradiente di pressione che si instaura tra compartimento ematico e compartimento del dialisato provoca un flusso di massa liquida; questo fenomeno prende il nome di ultrafiltrazione. La frazione di ultrafiltrato trascina quindi con sé i soluti in esso disciolti.

Noti entrambi i fenomeni, è possibile individuare il flusso di solvente che si genera tra i due compartimenti durante il trattamento. Esso risulterà:

$$J_{\text{solv}} = - L_p [\Delta P - \sigma \Delta \pi]$$

Dove:

- L_p è il coefficiente di filtrazione intrinseco della membrana;
- ΔP è il gradiente di pressione idrostatica;
- $\Delta \pi$ è il gradiente di pressione osmotica;
- σ è il coefficiente di riflessione di Staverman di un particolare soluto per la membrana.

Come si può notare dalla formula, nel trasferimento di solvente è presente anche un contributo dovuto all'osmosi che si instaura tra i due liquidi con concentrazioni di soluto differenti.

Per quanto riguarda invece il flusso totale di un soluto che attraversa la membrana si avrà:

$$J_{\text{sol}} = -P\Delta C + C_m(1 - \sigma)J_{\text{solv}}$$

In cui il primo termine rappresenta il contributo diffusivo, dato dal prodotto tra la permeabilità della membrana P e il gradiente di concentrazione ΔC , mentre nel secondo termine, che rappresenta il contributo convettivo del trasporto di massa, compare il termine C_m , che indica la concentrazione molare media di soluto nella membrana.

1.4 Tipologie di dialisi

Esistono due macro-tipologie di terapia dialitica:

- La dialisi peritoneale, che sfrutta la cavità peritoneale e la membrana del peritoneo per effettuare il trattamento;
- L'emodialisi, che invece necessita di un circuito esterno e di una membrana artificiale che tratti il sangue estratto dal paziente per 3 volte a settimana con sedute di 3 o 4 ore.

1.4.1 Dialisi peritoneale [9]

La dialisi peritoneale è un trattamento dialitico intracorporeo, che sfrutta il peritoneo come membrana dializzante. Il peritoneo è la membrana sierosa che avvolge la maggior parte dei visceri contenuti all'interno della cavità addominale e di quella pelvica. Esso è costituito da due foglietti, il peritoneo viscerale e il peritoneo parietale, tra i quali si crea una piccola cavità: la cavità peritoneale.

Grazie alla sua ampia superficie e all'elevata vascolarizzazione, il peritoneo viene utilizzato come membrana per lo scambio di soluti di scarto tra lato sangue e lato dialisato, che viene direttamente immesso nella cavità peritoneale grazie ad un catetere permanente (Figura 1.5). La depurazione del sangue avviene per diffusione grazie al passaggio dei soluti dalla soluzione più concentrata, cioè il sangue, a quella meno concentrata, cioè il dialisato, fino al raggiungimento dell'equilibrio.

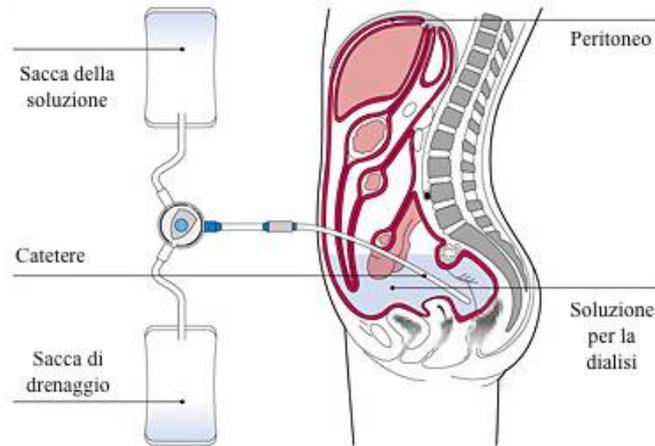


Figura 1.5 – Dialisi peritoneale: schema raffigurante il trattamento e i vari strumenti utilizzati [10].

Il trattamento può svolgersi in due modalità differenti:

- CAPD (*Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*)

Una sacca di liquido dializzante viene connessa al catetere e per caduta il liquido riempie la cavità peritoneale; passate 4 o 5 ore, tramite il catetere il liquido “sporco” viene estratto, sempre per caduta, e viene sostituito con del liquido pulito, ricominciando il ciclo;

- CCPD (*Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis*)

Il trattamento viene effettuato durante la notte ed è gestito da un apposito macchinario, detto *cycler*, riempito con il liquido dializzante e secondo specifiche particolari per ogni paziente.

Nonostante la terapia non obblighi il paziente ad una permanenza in ospedale durante il trattamento, essa mostra molteplici criticità; in primo luogo, essa può essere svolta solo in particolari casi, circa solo nel 10% dei pazienti, in cui il peritoneo si dimostra adeguato al “ruolo” di dializzatore, e non è possibile riproporla in maniera definitiva, poiché il peritoneo perde man mano le sue capacità di membrana dializzante.

In secondo luogo, la terapia richiede una preparazione adeguata da parte del paziente, che deve gestire i vari cicli di scambio, e una certa diligenza ed applicazione.

Inoltre, l’unico controllo sulla terapia è costituito dalla composizione del liquido dializzante, dato che le altre variabili in gioco, quali pressione arteriosa, resistenze sistemiche e composizione della membrana, sono dovute alle condizioni del paziente. Il maggiore problema dovuto all’utilizzo di questa terapia è l’insorgere di infezioni nella

zona percutanea di impianto del catetere e/o di peritoniti, che possono portare nei casi estremi anche alla morte del soggetto.

1.4.2 Emodialisi [9-12]

L'emodialisi prevede la purificazione del sangue del paziente nefropatico tramite il suo collegamento ad un macchinario extracorporeo, definito anche "rene artificiale".

Il collegamento al sistema vascolare del paziente avviene tramite 2 aghi, uno per l'estrazione e uno per la reimmissione del sangue, inseriti in zona periferica nella cosiddetta fistola artero-venosa (FAV) sul braccio, o per via centrale tramite catetere venoso inserito direttamente in atrio destro.

Il sangue estratto dal paziente, tramite una pompa peristaltica con una portata fissata, attraversa il dializzatore, dove avviene la vera e propria purificazione dalle sostanze di scarto. Il sangue entra in contatto con una soluzione di liquido, il dialisato, che è appositamente progettata per avere una concentrazione di metaboliti simile a quella del liquido extracellulare in condizioni fisiologiche. Tra i due liquidi è interposta una membrana semipermeabile che permette il passaggio dei soluti in eccesso e delle scorie presenti dal plasma al dialisato. In seguito, il sangue depurato viene restituito al paziente.

Per svolgere il trattamento è necessario recarsi in una clinica dotata di centro specializzato 3 volte a settimane per delle sedute di 3 ÷ 4 ore ciascuna. Questo risulta essere uno dei più pesanti limiti della terapia; insieme ad una dieta ferrea, infatti, la necessità di avere a disposizione un centro nefrologico specializzato con questa frequenza influisce enormemente sulla vita sociale del paziente.

Esistono diverse tipologie che rientrano sotto il nome di emodialisi; esse differiscono soprattutto per la cinetica di rimozione e la quantità rimossa di soluti e acqua:

- Emodialisi tradizionale (HD);
- Emofiltrazione (HF);
- Emodiafiltrazione (HDF).

Emodialisi tradizionale (HD)

Nell'emodialisi tradizionale i metaboliti vengono rimossi dal sangue principalmente per via diffusiva. Il sangue si interfaccia, attraverso una membrana semipermeabile, con il dialisato che scorre in controcorrente; la frazione di soluti ricevuta o ceduta dal dialisato dipende dai gradienti di concentrazione a cavallo della membrana.

La regolazione del volume di acqua plasmatica avviene per ultrafiltrazione grazie alla differenza di pressione tra compartimento ematico e compartimento del dialisato, nel quale la pressione è regolata dall'operatore.

In un circuito HD, il sangue fluisce con una portata intorno ai 300/350 mL/min mentre il dialisato raggiunge portate pari a 500 mL/min. La composizione di quest'ultimo è importante ai fini del successo del trattamento. Ad oggi vengono utilizzati dialisati costituiti da una soluzione tampone di Bicarbonato di Sodio (BIC).

Emofiltrazione (HF)

Nell'emofiltrazione il processo dell'ultrafiltrazione viene rivisto per migliorarne le capacità purificative.

Durante l'ultrafiltrazione, il liquido rimosso per via convettiva presenta la stessa concentrazione di elettroliti, urea, creatinina e sostanze non legate alle proteine dell'acqua plasmatica; questo fatto ne limita l'effetto depurativo.

L'idea alla base della HF è quella di reimmettere un liquido privo di tali sostanze al fine di diluire il plasma e di alzare la volemia, che potrebbe essere stata ridotta eccessivamente dal processo di ultrafiltrazione.

L'emofiltrazione prevede quindi l'utilizzo di membrane altamente permeabili e di flussi ematici elevati, intorno ai 400 mL/min, oltre ad un ben bilanciato liquido di sostituzione. Il liquido di reimmissione può essere inserito a monte del filtro dializzatore (pre-diluizione) o a valle dello stesso (post-diluizione). Esiste inoltre una tecnica mista che prevede l'utilizzo sia di una pre-diluizione che di una post-diluizione.

Questa metodologia di purificazione, seppur costosa, migliora enormemente la rimozione di sostanze di elevato peso molecolare, oltre a garantire un miglior controllo su ematocrito e concentrazione di proteine plasmatiche del paziente.

Emodiafiltrazione (HDF)

Nell'emodiafiltrazione i processi di convezione e diffusione coesistono massimizzando le capacità depurative e di rimozione di liquidi in eccesso del trattamento. Durante l'HDF il sangue viene depurato da medie e piccole molecole per diffusione, interfacciandosi al dialisato all'interno del dializzatore, mentre una piccola quantità di ultrafiltrato garantisce l'eliminazione delle grosse molecole per via convettiva. La post-diluizione, tipica anche dell'emofiltrazione, ristabilisce la volemia e la concentrazione di proteine plasmatiche.

È importante sottolineare che il liquido di reinfusione viene immesso a valle del dializzatore; in tal modo, il sangue non viene diluito prima di essere a contatto con il dialisato e il processo diffusivo, che dipende dal gradiente di concentrazione tra sangue e dialisato, viene ottimizzato. Una variante del processo è la HDF-online, in cui il liquido di reimmersione è preso direttamente dall'acqua di linea del centro per dialisi. Essa, dopo essere stata deionizzata e resa sterile ed apirogena da filtri appositi, viene inserita post-filtro. L'emodiafiltrazione, ad oggi, mostra risultati migliori dell'emodialisi tradizionale.

1.5 Macchinario per dialisi

1.5.1 Funzionamento [13]

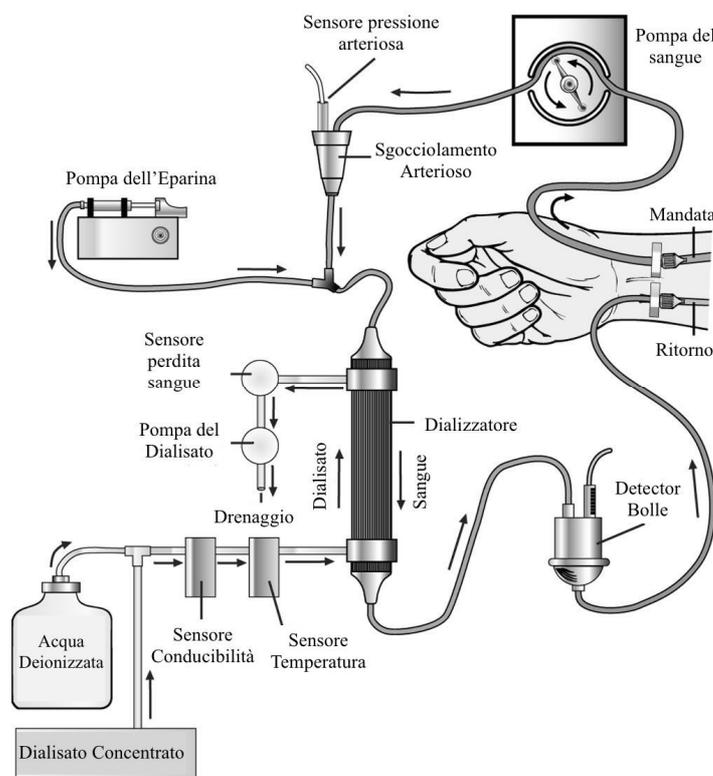


Figura 1.6 – Circuito del macchinario per emodialisi [14].

Il macchinario per emodialisi ha la funzione di estrarre il sangue dal paziente, depurarlo dalle sostanze di scarto e reimmetterlo nel paziente. L'emodialisi tradizionale prevede la sottoposizione del paziente alla terapia per circa 4 ore per 3 volte alla settimana. Il paziente viene collegato alla macchina attraverso un catetere venoso centrale, nei casi di emergenza o nel caso di pazienti cardiopatici, oppure più comunemente attraverso due aghi, uno per la mandata arteriosa, l'altro per il ritorno venoso. Gli aghi, dimensionati in modo da essere

minimamente emolitici, vengono solitamente inseriti nell'arto superiore del paziente, nel quale viene precedentemente confezionata una fistola arterovenosa, anastomosi chirurgica tra arteria e vena per ottenere l'arterializzazione di quest'ultima. Il sangue scorre dunque nei tubi che costituiscono la mandata arteriosa del circuito ematico e raggiunge la pompa peristaltica (roller) che fornisce la pressione adeguata per consentire al sangue di superare le perdite di carico di dializzatore e tubi e di tornare al paziente. Il sangue viene scoagulato con l'eparina iniettata da una siringa o da una pompa e attraversa il dializzatore (o rene artificiale) con una portata tra 200 e 500 mL/min. Il dializzatore è un filtro costituito da membrane semiporose che consentono di interfacciare il sangue ad un liquido chiamato dialisato (o soluzione dializzante) di composizione chimica controllata, al fine di permettere alle sostanze di scarto di passare dal compartimento ematico a quello dialitico attraverso fenomeni di trasporto diffusivo e convettivo. Il dialisato scorre solitamente in controcorrente rispetto al sangue e con una portata quasi doppia garantita da una pompa peristaltica posta a valle del dializzatore. Dopo aver attraversato il dializzatore, il dialisato sporco viene raccolto in una sacca e poi eliminato o rigenerato. Il sangue così purificato scorre nei tubi del ritorno venoso, viene controllato da un rilevatore di bolle e in seguito reimpresso nel paziente. Le pressioni sanguigne arteriose, di entrata nel dializzatore e di ritorno venoso, vengono monitorate continuamente al fine di scongiurare pericoli per il paziente. È inoltre sempre presente un sistema di sicurezza e controllo, dotato di allarmi e dispositivi per fermare il funzionamento della pompa e clampare il ritorno venoso, per isolare il paziente dal macchinario in caso di perdite del circuito, malfunzionamento dei componenti o presenza di bolle d'aria.

L'apparecchiatura per emodialisi può essere distinta in due parti [15]:

- **Circuito ematico:**
 comprende la linea di mandata arteriosa, i sensori per il monitoraggio della pressione arteriosa e venosa, la pompa peristaltica, la pompa (o siringa) per l'infusione dell'eparina, il dializzatore, la linea di ritorno venoso, il sistema per l'individuazione di bolle d'aria e il dispositivo di sicurezza per l'interruzione della portata nei tubi del ritorno venoso. È rappresentato in Figura 1.7.

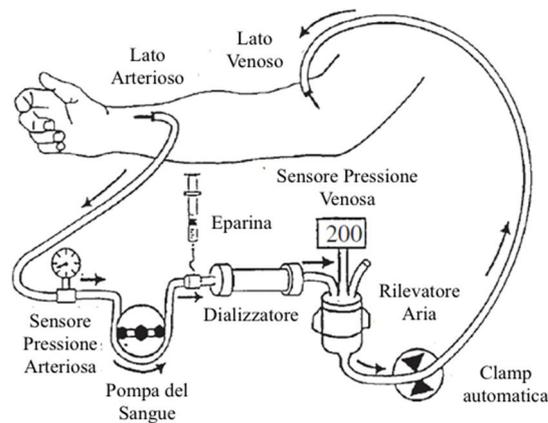


Figura 1.7 – Schema rappresentativo del circuito ematico [15].

- Circuito del dialisato:

comprende i tubi che permettono il passaggio del dialisato pulito e del dialisato sporco, la pompa peristaltica necessaria per permettere al dialisato di vincere le perdite di carico del dializzatore e sistemi di riscaldamento, degassamento, monitoraggio, controllo dell'ultrafiltrazione, della composizione, del pH e della pressione della soluzione dializzante. È illustrato in Figura 1.8.

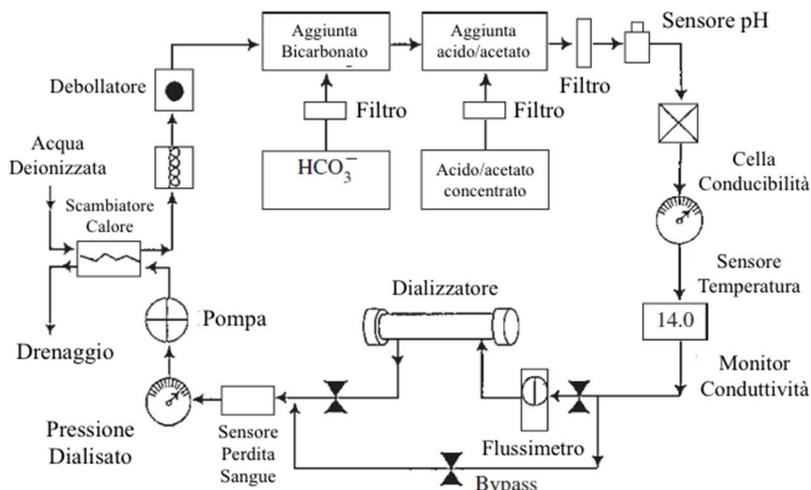


Figura 1.8 – Schema rappresentativo del circuito del dialisato [15].

1.5.2 Componenti del macchinario

Accessi vascolari

Il collegamento tra il paziente e il macchinario per emodialisi viene effettuato attraverso la creazione di un accesso vascolare [16]. Gli accessi vascolari possono essere temporanei o permanenti. Gli accessi vascolari temporanei vengono utilizzati principalmente per pazienti con IRA o per pazienti con IRC in attesa di accesso vascolare permanente e durano non più di 90 giorni [17]. I due accessi temporanei più comuni si realizzano in modo percutaneo attraverso un catetere non tunnellizzato a doppio lume od un catetere tunnellizzato entrambi costituiti da materiali polimerici come poliuretani, polietilene e politetrafluoroetilene (PTFE) [16]. Questi dispositivi vengono inseriti in una vena centrale come la vena succlavia (oggi sconsigliata), giugulare o femorale; la zona di impianto viene scelta in funzione del paziente. La portata media di sangue passante attraverso i cateteri temporanei è di circa 250 mL/min [17]. La criticità maggiore riguarda il rischio di infezione. Gli accessi vascolari permanenti, utilizzati per pazienti sottoposti ad emodialisi cronica, vengono scelti considerando le patologie, l'aspettativa di vita e la condizione del sistema cardiocircolatorio del paziente. I principali accessi vascolari permanenti sono:

- Fistola arterovenosa;
- Graft arterovenoso;
- Catetere cuffiato a doppio lume.

La fistola arterovenosa (Figura 1.9) viene creata dal chirurgo anastomizzando una vena ad una arteria al fine di ottenere un vaso sanguigno di calibro e spessore maggiori per assicurare una portata sanguigna più elevata, maggiore resistenza alla punture e facilità d'accesso. È la tipologia di accesso vascolare più utilizzata e con minore tasso di infezione e di complicazioni. La fistola può essere ottenuta suturando vena e arteria con anastomosi latero-laterale o termino-laterale in sede naturale, oppure spostando una vena da un diverso sito anatomico; essa viene considerata matura dopo 6-8 settimane dall'intervento, quando la portata di sangue passante è superiore a 480 mL/min [17]. Le fistole arterovenose più comuni sono la fistola radio-cefalica distale, la fistola brachio-cefalica e la fistola radio-basilica [16].

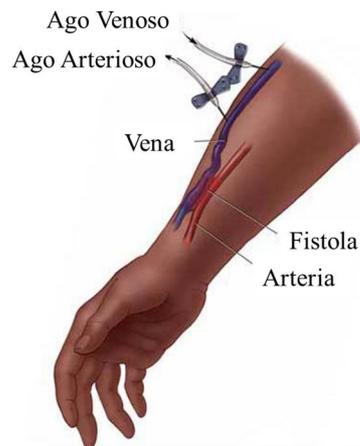


Figura 1.9 – Fistola artero-venosa [18].

Il graft arterovenoso è la tipologia di accesso vascolare permanente più utilizzata negli USA e consiste nell'inserimento di una protesi sintetica in PTFE solitamente nell'arto superiore (zona omero-ascellare) o nell'arto inferiore (zona femoro-femorale) del paziente al fine di collegare tra loro una vena ed un'arteria.

Il catetere cuffiato a doppio lume tunnellizzato viene utilizzato su pazienti con patologie vascolari periferiche o problemi cardiaci. Il catetere venoso centrale comporta un alto rischio di infezione e la portata di sangue uscente da esso non raggiunge le quantità garantite da fistola o graft. Viene posto generalmente nelle vene giugulari interne, nelle vene femorali, anche se di rado, ed eccezionalmente nelle vene cave.

Gli accessi vascolari, in quanto percutanei, possono facilmente condurre ad eventi infiammatori ed infezioni; inoltre, si registra un'alta incidenza di trombosi, aneurismi ed edemi [17].

Tubi [15]

I tubi lato sangue del circuito extracorporeo per emodialisi sono costituiti da materiali biocompatibili, emocompatibili e non tossici. Il tubo sottopompa è generalmente in silicone, al fine di minimizzare il rischio di formazione dei coaguli e per evitare il fenomeno di spallazione (*spalling*), il quale provocherebbe la creazione di microscaglie di materiale dovute alla sollecitazione ciclica dei rulli della pompa sul tubo; inoltre il silicone non cambia la propria geometria in funzione delle temperature di esercizio utilizzate in emodialisi. Lo svantaggio principale del silicone come materiale per i tubi del circuito è l'alto costo, pertanto, per i segmenti non a contatto con la pompa, viene utilizzato il

polivinilcloruro (PVC), materiale più economico il quale però può rilasciare ftalati nel torrente ematico e condurre a danni a livello epatico.

Pompa per l'eparina [15]

Il sangue all'interno del circuito deve essere necessariamente scoagulato in quanto si interfaccia direttamente con elementi costituiti da materiale artificiale. La scoagulazione avviene solitamente mediante anticoagulanti quali eparina o citrato che vengono immessi nel circuito ematico attraverso pompe a siringa o roller, solitamente poste a valle della pompa ematica e a monte del dializzatore per diminuire il rischio di embolia gassosa.

Pompa per il sangue [19]

Il circuito extracorporeo dialitico deve essere in grado di prelevare il sangue dal paziente e reimmetterlo, dopo averlo depurato, nel paziente stesso superando tutte le resistenze idrauliche e di conseguenza tutte le perdite di carico del sistema. Le perdite di carico, distribuite e localizzate, sono causate dai tubi che trasportano il sangue, dal dializzatore, dall'ago di reimmissione e da tutte le resistenze variabili del paziente. Dato che il dializzatore è uno degli elementi più resistivi del circuito la pompa va necessariamente posta a monte dello stesso. Al fine di garantire una portata fissa anche al variare delle resistenze a valle, viene utilizzata una pompa volumetrica peristaltica rotativa (roller) costituita da un motore che permette la rotazione di un albero collegato ad un braccio rotante su cui sono montati dei rulli (solitamente due). I rulli premono il tubo sottopompa spingendo il fluido in esso contenuto e garantendo così un aumento della pressione. Le pompe peristaltiche vengono utilizzate in emodialisi in configurazione completamente occlusiva, dato che le portate ematiche variano tra 200 e 500 mL/min, in funzione del tipo di emodialisi, non risultando comunque emolitiche. Inoltre, le pompe roller garantiscono una interazione tra sangue e macchinario quasi nulla in quanto il sangue scorre all'interno del tubo sottopompa e viene pompato senza entrare in contatto diretto con organi meccanici in movimento. Il volume di priming della pompa roller è minimo, dato che coincide con la quantità di sangue presente nel tubo sottopompa.

Dializzatore [19]

Il dializzatore (Figura 1.10) è il filtro costituito da una membrana che consente gli scambi diffusivi e convettivi tra sangue e dialisato; è uno scambiatore di massa. A valle del dializzatore sulla linea del circuito del dialisato è posta una pompa roller, la cui funzione è

massimizzare il gradiente pressorio tra il compartimento ematico ed il compartimento del dialisato, permettendo così un fenomeno convettivo di ultrafiltrazione. La membrana del dializzatore ha un basso spessore, al fine di minimizzare la distanza di diffusione dei soluti, ed è permeabile alle specie di interesse. La membrana, inoltre, presenta una porosità di circa 50 \AA la quale consente ai cataboliti di attraversarla per gradiente di concentrazione e per trascinamento causato dal flusso convettivo, senza però provocare interazioni con il sistema immunitario del paziente. In questo modo sono escluse dai fenomeni di trasporto tutte le sostanze con dimensione superiore a 50 \AA , in quanto utili al mantenimento del bilancio omeostatico. Le membrane dei dializzatori inizialmente erano costituite da materiali di origine biologica (acetato di cellulosa), ora vengono utilizzate prevalentemente membrane di materiali sintetici quali poliacrilonitrile (PAN), polimetilmetacrilato (PMMA) e polisolfoni. La geometria della membrana viene ottimizzata al fine di ottenere un'ampia superficie di scambio e un basso volume di priming pertanto vengono utilizzati prevalentemente dializzatori a fibre cave porose. All'interno delle fibre scorre il sangue, all'esterno, in controcorrente, viene fatto scorrere il dialisato. I dializzatori vengono caratterizzati e classificati in base alla clearance e alla dialysance.

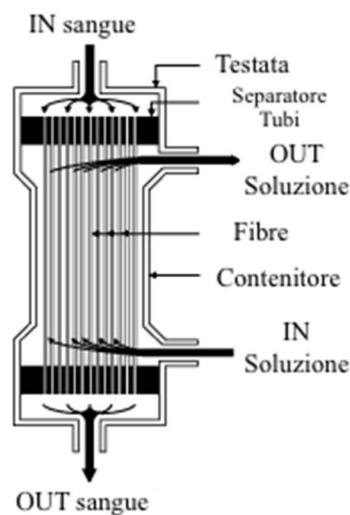


Figura 1.10 – Schema di un dializzatore [20].

Dialisato [8]

Il dialisato, o soluzione dializzante, è un liquido ultrapuro di composizione controllata e ben definita che viene pompato all'interno del dializzatore in controcorrente rispetto al sangue con portata circa doppia rispetto alla portata ematica ($500 \div 800 \text{ mL/min}$); ha lo

scopo di purificare il sangue dalle sostanze di rifiuto, sfruttando il gradiente di concentrazione di tali sostanze. Il dialisato è composto da soluzione fisiologica purificata, o acqua purificata, alla quale vengono aggiunte sostanze allo scopo di garantire il bilancio idrico ed elettrolitico del paziente. Ad oggi si utilizza una soluzione dializzante contenente una concentrazione analoga al sangue di sodio (140 mEq/L) e cloro (105 mEq/L), una concentrazione maggiore rispetto a quella nel sangue di bicarbonato (30 mEq/L), calcio (2,5 mEq/L) e glucosio (100 mg/dL) e una concentrazione inferiore rispetto a quella nel sangue di potassio (3 mEq/L) [21]. Il dialisato non contiene urea, creatinina e fosforo in quanto sono rifiuti dell'organismo che devono essere rimossi completamente e dunque necessitano del massimo gradiente di concentrazione possibile. La composizione chimica del dialisato varia in funzione delle caratteristiche del paziente e in funzione delle diverse tipologie di dialisi. La soluzione per emodialisi è significativamente diversa da quella per dialisi peritoneale. La produzione del dialisato avviene all'interno del macchinario per emodialisi utilizzando acqua proveniente dalla rete idrica, trattata con processi di osmosi inversa fino a renderla ultrapura, e sacche di soluzioni elettrolitiche concentrate; il macchinario, opportunamente impostato, può variare le concentrazioni delle sostanze all'interno del dialisato finale. Il volume di dialisato medio utilizzato per una singola seduta di emodialisi standard è di circa 120 L. Il dialisato sporco ottenuto dopo il passaggio nel dializzatore viene solitamente eliminato.

Sistema di sicurezza del circuito ematico [15]

In ogni macchinario per emodialisi è presente un complesso sistema di sicurezza, controllo e allarme al fine di rendere sicuro l'utilizzo del dispositivo. Tutti gli allarmi presenti in un circuito per emodialisi devono essere udibili (70 dB) e visibili (2 m) dal paziente. Nel caso in cui il sistema riscontri un'anomalia, l'intero processo di purificazione del sangue subisce un arresto ed il paziente viene isolato dal macchinario. Il sistema di sicurezza è composto da un numero elevato di componenti.

- **Monitor pressione arteriosa**

Il monitor della pressione arteriosa permette il controllo della pressione sanguigna nel tratto di circuito ematico compreso tra l'accesso vascolare arterioso del paziente e la pompa. La pressione nel segmento di circuito considerato è negativa e se il suo valore non rientra nel range accettabile viene automaticamente azionato un allarme che interrompe il flusso ematico a monte della pompa. Le possibili cause di un valore di

pressione arteriosa inferiore al valore minimo accettabile sono un'occlusione tra accesso e pompa, un abbassamento della pressione media sistemica del paziente od il collasso della parete del vaso sanguigno in cui si è effettuato l'accesso. È invece possibile riscontrare un valore di pressione arteriosa troppo elevato nel caso di aumento della pressione arteriosa del paziente o per un'interruzione del circuito tra l'accesso vascolare e la pompa.

- Monitor pressione venosa

Il monitor della pressione venosa consente di azionare un allarme nel caso in cui il valore della pressione venosa letta a valle del dializzatore non sia compreso nel range dei valori accettabili. L'allarme causa l'interruzione del funzionamento della pompa e della linea di ritorno venoso attraverso clampaggio. Le cause di un valore eccessivamente basso della pressione venosa sono una bassa portata di sangue a monte della pompa e una disconnessione a valle della pompa. Un valore di pressione venosa superiore al limite può causare una rottura della membrana del dializzatore e può essere causato da un malfunzionamento dell'accesso vascolare venoso o da un'occlusione della linea di ritorno venoso.

- Rilevatore di bolle

Il rilevatore di bolle è un elemento fondamentale nel circuito per emodialisi, in quanto evita il rischio di embolie gassose nel paziente individuando la presenza di bolle d'aria e schiuma nella linea di ritorno venoso al paziente. Nel caso di individuazione di una bolla d'aria viene immediatamente fermata la pompa, viene occlusa completamente la linea di ritorno venoso e viene attivato un allarme. L'ingresso di aria nel sangue del paziente avviene generalmente attraverso l'accesso vascolare arterioso, la porzione di circuito a monte della pompa in quanto presenta pressione negativa, il catetere venoso aperto o attraverso sacche di infusione vuote.

- Sistema di occlusione

Il sistema di occlusione dei tubi del circuito ematico permette di chiudere completamente e automaticamente i tubi in caso di rottura del circuito o di mancanza di energia elettrica.

Sistemi di controllo del circuito del dialisato [15]

Il dialisato all'interno del macchinario per emodialisi deve essere monitorato in termini di qualità al fine di garantire la sicurezza e l'efficienza del trattamento di purificazione del

sangue. Ogni malfunzionamento individuato dal sistema di controllo prevede l'attivazione di allarmi. Il sistema di controllo del dialisato è composto da diverse parti:

- Sistema di riscaldamento

In molti macchinari per emodialisi l'acqua ultrapura con cui viene prodotto il dialisato viene riscaldata fino al raggiungimento della temperatura corporea attraverso uno scambiatore di calore. La temperatura viene poi mantenuta monitorata per evitare brividi nel paziente, se la temperatura è inferiore a 35 °C, o fenomeni di denaturazione delle proteine o emolisi se la temperatura supera i 45 °C.

- Sistema di degassamento

Il dialisato viene controllato da un sistema di degassamento che si occupa dell'eliminazione di eventuali bolle d'aria al fine di evitare problemi fluidodinamici all'interno del dializzatore o cambiamenti nel livello di ultrafiltrazione.

- Sistema di controllo della composizione

Il dialisato viene prodotto all'interno del macchinario per emodialisi unendo all'acqua resa ultrapura le sostanze necessarie per garantire un'adeguata purificazione del sangue. La composizione del dialisato deve pertanto essere monitorata per garantire la giusta composizione dei soluti in ogni istante.

- Sistema di monitoraggio di pH e conducibilità

Alcuni macchinari per emodialisi sono dotati di monitor per il controllo del pH e della conducibilità del dialisato. Il pH deve essere mantenuto tra 6,8 e 7,6 per evitare di alterare l'equilibrio acido-base del corpo. La conducibilità del dialisato, determinata dalle concentrazioni di ioni, permette un controllo della composizione.

- Sistema di controllo dell'ultrafiltrazione e della pressione

La pressione del dialisato viene monitorata in modo analogo a quanto avviene per la pressione sanguigna. Il controllo dell'ultrafiltrazione avviene mediante il controllo del valore del parametro TMP (Pressione Trans Membrana), che indica la differenza di pressione tra il compartimento del sangue ed il compartimento del dialisato a cavallo della membrana del dializzatore. Viene monitorata inoltre l'eventuale presenza di sangue all'interno del dialisato sporco, indice di una rottura della membrana dializzante.

- Sistema di disinfezione

Il circuito in cui scorre il dialisato viene disinfettato e risciacquato prima di ogni utilizzo per minimizzare i rischi di contaminazione del sangue del paziente.

1.6 Complicanze del trattamento dialitico [19]

Durante il trattamento di emodialisi si possono registrare numerose complicanze, chiamate complicanze cliniche intradialitiche, le quali compromettono il benessere del paziente durante ed in seguito alla seduta.

- Alterazioni pressorie [22]

Le alterazioni pressorie sono una delle più frequenti complicanze durante il trattamento emodialitico. L'ipotensione intradialitica si verifica quando la pressione arteriosa sistolica scende sotto i 100 mmHg, oppure quando si osserva un abbassamento della pressione arteriosa sistolica di 20 mmHg rispetto alla pressione predialitica in concomitanza di sintomatologia. La causa più frequente dell'ipotensione intradialitica è l'ipovolemia dovuta ad una rimozione troppo rapida di grandi quantità di liquidi dal distretto ematico, senza permettere al corpo di ripristinare l'equilibrio tra il compartimento extravascolare ed il compartimento vascolare (*plasma refilling*). Il plasma refilling consente appunto la migrazione di liquidi provenienti dal compartimento extracellulare ed intracellulare nel compartimento ematico, ripristinando l'equilibrio compromesso dal fenomeno di ultrafiltrazione. Nel momento in cui il plasma refilling risulta inadeguato si verificano episodi di ipotensione. I sintomi più comuni della crisi ipotensiva sono collasso, nausea, dolori e crampi muscolari, diaforesi e perdita di conoscenza. Il ripristino di una condizione pressoria nei limiti fisiologici può avvenire intervenendo sulla macchina in termini di riduzione dell'ultrafiltrazione o di aggiunta al dialisato di soluzioni ricche di sodio oppure intervenendo sul paziente attraverso la somministrazione di farmaci.

- Sindrome da disequilibrio [23]

La sindrome da disequilibrio è una sindrome che comporta deterioramento neurologico. I sintomi sono simili a quelli di una iponatriemia acuta o di un aumento della pressione intracranica e sono mal di testa, confusione, sonnolenza, irrequietezza e coma. La causa della sindrome da disequilibrio è la differenza di concentrazione dell'urea tra il liquido cerebrospinale ed il sangue. Il liquido cerebrospinale presenta

una concentrazione di urea maggiore rispetto al sangue e ciò provoca la migrazione di acqua all'interno del sistema nervoso centrale, causando un aumento della pressione intracranica. La sindrome da disequilibrio può essere evitata abbassando lentamente la concentrazione di urea nel sangue controllando la cinetica dell'urea. Il trattamento della sindrome da disequilibrio consiste nel ridurre la pressione intracranica attraverso mannitolo o soluzione salina ipertonica.

- **Ipersensibilità**

Negli ultimi decenni sono stati sperimentati e studiati numerosi materiali per l'ottenimento di membrane dializzanti, al fine di ottimizzare la biocompatibilità del dializzatore. Il paziente può comunque sviluppare reazioni più o meno importanti dal momento che il sangue entra in contatto con il materiale estraneo. Le reazioni dell'organismo alla membrana possono essere distinte nella tipologia anafilattica o nella "sindrome da primo uso". La reazione anafilattica si presenta entro 30 minuti dall'inizio della seduta emodialitica ed è caratterizzata da dispnea, ipotensione e sensazione di calore. La "sindrome da primo uso" è dovuta all'attivazione del sistema del complemento e si presenta successivamente rispetto a quanto avviene per la reazione anafilattica. I sintomi più comuni sono ipotensione, dolori a torace e schiena e difficoltà a respirare. Esistono poi reazioni allergiche più lievi caratterizzate da prurito, orticaria, sintomi asmatici e rinocongiuntiviti. Gli allergeni che provocano le reazioni sopra descritte sono da ricercarsi nelle sostanze utilizzate per la sterilizzazione (es. ossido di etilene) o nei farmaci come eparine o antisettici, oppure possono essere causate da particelle rilasciate dal dializzatore nel torrente ematico.

- **Emolisi**

L'emolisi è il fenomeno di distruzione della membrana dei globuli rossi con successiva fuoriuscita del liquido da essi contenuto. Le cause possono essere molteplici e di diversa natura: il globulo rosso può andare incontro a lisi per fenomeni chimici, fisici o meccanici. Le cause chimiche e fisiche sono da ascrivere ad una inadeguata pulizia del circuito extracorporeo da sostanze disinfettanti e ad un'errata preparazione, o da una mancanza di controllo della composizione, della temperatura e della conducibilità del dialisato. Le cause meccaniche di emolisi sono imputabili all'inversione degli aghi di dialisi, alla presenza nelle linee ematiche di difetti che provocano uno sforzo di taglio eccessivo sul globulo e soprattutto alla cattiva progettazione o all'errato funzionamento

della pompa ematica. La presenza di emolisi è visibile da sintomi quali iperkaliemia, alterazioni pressorie e dolore lombare. Il paziente dializzato presenta bassi valori di ematocrito, dovuti alla diluizione del sangue, e bassa o nulla produzione di eritropoietina, risultando anemico; pertanto, una condizione di emolisi è da evitarsi attraverso un' accurata progettazione del circuito di emodialisi.

- Ipossia

L'ipossia si verifica nel paziente in trattamento dialitico, in quanto nella prima fase della seduta si osserva l'attivazione del sistema del complemento e il sequestro di leucociti a livello polmonare a causa del contatto del sangue con il circuito extracorporeo e con il dializzatore. I polmoni si ritrovano dunque in una condizione di ipertensione e gli scambi gassosi a livello alveolare si riducono, abbassando l'ossigenazione ematica. Questa condizione di scompenso respiratorio è aggravata inoltre dall'ipoperfusione dei distretti corporei durante la dialisi. L'ipossia provoca bassa saturazione arteriosa di ossigeno, ipotensione, angina e crampi muscolari e viene risolta con la ventilazione del paziente.

- Febbre e brividi

Durante il trattamento dialitico il sangue del paziente può essere contaminato da batteri i quali possono provocare reazioni febbrili e brividi. È necessario garantire quindi la sterilità di tutte le componenti circuitali e del dialisato che si interfaccia direttamente al sangue del paziente.

Il trattamento emodialitico comporta inoltre complicanze e restrizioni al di fuori della seduta vera e propria che condizionano la qualità della vita dei pazienti dializzati.

- Complicazioni al sistema cardiocircolatorio

La procedura di emodialisi provoca importanti complicazioni al sistema cardiocircolatorio per differenti motivazioni.

In primo luogo si è osservato che i pazienti portatori di fistola arterovenosa tendono a soffrire di cardiomiopatie dilatative e ipertrofiche in quanto lo shunt presenta una resistenza idraulica quasi nulla, pertanto viene richiesta al cuore una portata ematica superiore a quella fisiologica. Il cuore cambia dunque il proprio regime di lavoro e viene sottoposto a sovraccarico.

In secondo luogo, a causa dell'intermittenza del trattamento dialitico, il paziente vede aumentare e diminuire il proprio peso corporeo di 3 o 4,5 kg ogni 2-3 giorni. Il peso

acquisito è costituito dai liquidi che il rene non riesce più ad eliminare, tali liquidi comportano un aumento della volemia, con conseguente aumento della pressione media sistemica. Il cuore quindi vede frequentemente aumentare e diminuire il post-carico.

- **Restrizioni dieta**

Il paziente sottoposto ad emodialisi tradizionale deve seguire una dieta ferrea, concordata con il medico, e ridurre al minimo l'assunzione di liquidi. Il regime dietetico consiste nella minimizzazione del consumo di cibi contenenti potassio, fosforo e sodio ed elevato contenuto di acqua, nell'imporre un adeguato consumo di proteine ad alto valore biologico e nel controllo dell'apporto calorico.

- **Implicazioni psicologico-sociali [24]**

- Il paziente deve modellare la propria vita in base ai giorni ed ai turni di dialisi, che devono essere obbligatoriamente rispettati. Spesso, i centri di dialisi si trovano distanti dall'abitazione del paziente pertanto, oltre alle 12 ore settimanali della terapia dialitica convenzionale, è necessario aggiungere il tempo per il raggiungimento del luogo idoneo alla terapia.
- Il paziente deve assumere numerosi farmaci a cadenza giornaliera.
- Il paziente in dialisi può viaggiare per lavoro o per vacanze, ma deve preventivamente cercare una località attrezzata con un centro dialisi nelle vicinanze e deve assicurarsi che tale centro abbia disponibilità per il periodo desiderato.
- Il paziente vede ridotto il proprio desiderio e la propria potenza sessuale per cause fisiologiche e psicologiche derivanti direttamente dall'emodialisi.
- Il paziente è costretto ad ignorare il senso di sete che continua a provare e ciò provoca frustrazione.
- Il paziente è sottoposto a numerosi stress: dipendenza dalla macchina, perdita di una funzione essenziale, spesso perdita del ruolo familiare, sociale e lavorativo, frustrazione degli istinti, difficoltà nel programmare il futuro.

1.7 Dispositivo portatile per emodialisi

Viste le potenziali problematiche causate dal trattamento dialitico e le complicità legate alla modifica dello stile di vita del paziente, si è reso necessario lo sviluppo di dispositivi che possano superare tali criticità. La progettazione di un dispositivo per dialisi indossabile

(rene artificiale) e/o portatile, che permetta il trattamento domestico del paziente, è diventato un obiettivo primario nella ricerca riguardo questa terapia.

Un dispositivo del genere sarebbe in grado di trattare il paziente quotidianamente, con l'impiego di basse portate ematiche, evitando così di sottoporre il sistema cardiocircolatorio ad un eccessivo stress dovuto alle elevate variazioni di volemia e di resistenza idraulica, tipiche della dialisi ospedaliera tradizionale. Inoltre, un tale trattamento sottoporrebbe il paziente ad alterazioni pressorie di minore entità, superando il rischio di collassi, nausea e crampi muscolari.

Dal punto di vista psicologico – sociale, la possibilità di effettuare la dialisi senza la necessità di recarsi in un centro specializzato, permetterebbe al paziente di mantenere uno stile di vita il più simile possibile a quello precedente l'inizio del trattamento, con la possibilità di intraprendere viaggi e spostamenti senza il vincolo della presenza sul luogo di un ospedale con centro di dialisi annesso.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è quindi in prima battuta l'analisi dei dispositivi indossabili e portatili per emodialisi già esistenti sul mercato e/o in fase sperimentale, indagando sulle loro possibilità di impiego, sulle innovazioni introdotte e sulle criticità relative ad un loro utilizzo. Nella fase successiva alla loro valutazione, si è progettato un nuovo dispositivo portatile che permetta al paziente di sottoporsi ai trattamenti emodialitici in ambiente domestico, in completa sicurezza e in perfetta autonomia. In seguito quindi alla definizione delle specifiche di progetto, sono stati individuati i componenti ottimali per la composizione del device e sono stati testati sperimentalmente il sistema pompante scelto e il circuito ematico, così come progettato, per verificarne l'efficienza nell'impiego in un dispositivo per emodialisi.

Capitolo 2: Stato dell'arte

Negli ultimi anni, la ricerca nell'ambito del trattamento dialitico si è focalizzata sullo sviluppo di dispositivi che permettano al paziente di effettuare l'emodialisi anche in ambiente differente rispetto a quello ospedaliero. Le strade percorribili a tale scopo sono la progettazione di dispositivi indossabili (rene artificiale) o di dispositivi portatili compatti.

L'obiettivo del dispositivo indossabile è di massimizzare la libertà del paziente durante il trattamento; infatti, grazie ad un supporto ergonomico su cui è montato il macchinario miniaturizzato, il paziente può indossare il dispositivo, dunque effettuare il trattamento dialitico e contemporaneamente svolgere le normali attività quotidiane.

Il dispositivo portatile compatto consiste in un macchinario miniaturizzato trasportabile, che permette al paziente di effettuare viaggi e spostamenti, senza la necessità di ricorrere ad un centro specializzato per sottoporsi al trattamento dialitico, ma svolgendolo comodamente nella propria abitazione.

2.1 Dispositivi indossabili

I dispositivi indossabili nascono dall'esigenza di migliorare la qualità di vita del paziente e di ottimizzare dal punto di vista funzionale l'efficacia del trattamento dialitico. Il processo di purificazione del sangue avviene in modo continuo, permettendo un migliore controllo sul volume dei liquidi nell'organismo del paziente, simulando in maniera più fisiologica il meccanismo di diuresi.

I dispositivi attualmente in studio sono:

- ViWAK (Vicenza Wearable Artificial Kidney);
- WAKMAN;
- iNephron;
- WUF (Wearable Ultra Filtration);
- WAK (Wearable Artificial Kidney).

2.1.1 ViWAK

Il ViWAK (Figura 2.1) è un dispositivo con approccio peritoneale sviluppato da Ronco et al. [25]. È basato sulla combinazione tra scambio diffusivo notturno e dialisi peritoneale a flusso continuo durante il giorno. Il dispositivo necessita manovre di sostituzione del liquido dializzante solo al mattino e alla sera.

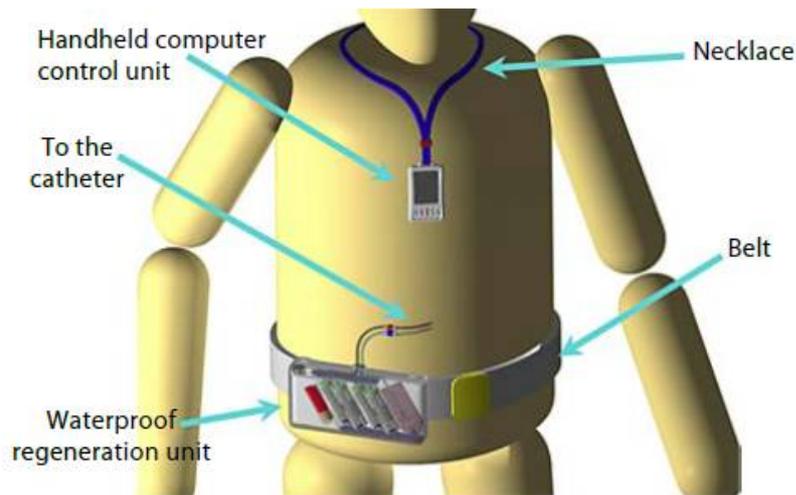


Figura 2.1 – ViWAK indossato [26].

Il dispositivo è costituito da:

- Cintura con unità *waterproof* di rigenerazione del dialisato. L'unità di rigenerazione (del peso di 200 g e di dimensioni 17 x 8 x 3 cm) (Figura 2.2) contiene un kit monouso per 12 litri costituito da:
 - tubi di collegamento;
 - filtro sterile per il dialisato e debollatore;
 - sensore di sicurezza per il controllo della pressione;
 - pack di 4 cartucce assorbenti, costituite per il 60% da carbone attivo (per la rimozione della creatinina) e per il 40% da resina polistirenica (per la rimozione di molecole di medie dimensioni);
 - batteria ricaricabile o usa e getta;
 - componenti elettroniche;
 - pompa volumetrica peristaltica miniaturizzata.

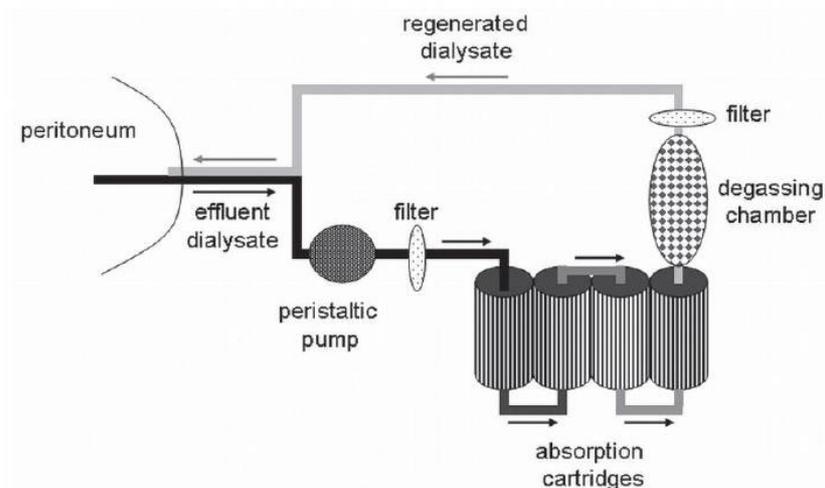


Figura 2.2 – Schema ViWAK [27].

- Catetere peritoneale *dual lumen* (Ronco Cath, Medcomp, Harleysville, Pa., USA) con punta a spirale per garantire il minimo ricircolo intraperitoneale del dialisato rigenerato;
- Unità di controllo computerizzata e wireless.

Il dispositivo è stato realizzato in modo da rispettare le seguenti specifiche di progetto:

- Facile indossabilità;
- Basso peso ed ingombro;
- Connessioni sicure al circuito ed al catetere;
- Interfaccia dispositivo-paziente semplice da utilizzare;
- Alimentazione a batteria;
- Portata pari a 20 mL/min per un tempo superiore alle 12 ore.

La procedura di utilizzo del dispositivo prevede che il paziente al risveglio riempia la cavità peritoneale con 2 litri di soluzione dializzante fresca. Dopo 2 ore, viene attivato il ricircolo del dialisato, per una durata di 10 ore, con portata $Q = 20$ mL/min. In serata il paziente svuota la cavità peritoneale dal dialisato sporco, per poi riempirla con nuovo dialisato per la fase diffusiva notturna.

2.1.2 WAKMAN

Il WAKMAN (Figura 2.3) è un dispositivo a giubbotto indossabile sviluppato da Ronco et al. [26, 28] che si basa sul processo di ultrafiltrazione.



Figura 2.3 – A) Giubbotto WAKMAN indossato; B) Unità integrata Pompa e Filtro; C) Schermata del controllo remoto [26].

Il dispositivo è costituito da:

- Unità integrata pompa-emofiltro, compatta e leggera;
- Unità di controllo/monitoraggio utilizzando tecnologia wireless;
- Batteria ricaricabile posta sul retro;
- Sensore monouso per il controllo della pressione del sangue (-50/300 mmHg);
- Rilevatore di perdite di sangue integrato all'unità pompa-emofiltro;
- Due sacchetti (2 x 0,75 L) per l'ultrafiltrato estratto;
- Sistema di controllo remoto wireless con touch-screen e altoparlanti.

Il WAKMAN è connesso al paziente tramite un catetere *dual lumen* attraversato da una portata di sangue tra i 50 e gli 80 mL/min, la quale consente un impiego del dispositivo per un tempo compreso tra le 8 e le 24 ore al giorno. Il sistema integrato pompa – emofiltro, permette il prelievo del sangue e la sua filtrazione; inoltre, la pompa è azionata da elementi piezoelettrici, per evitare danni meccanici alle cellule del sangue. Il liquido drenato viene raccolto nelle sacche in dotazione, mentre il sangue viene restituito al paziente dopo il trattamento. La portata di ultrafiltrazione si assesta su un valore compreso tra i 2 e i 10 mL/min, a seconda delle esigenze del paziente. Il sangue scorre dal basso verso l'alto nell'emofiltro per rimuovere le bolle nel comparto sangue durante il trattamento.

La struttura della porta di ingresso del sangue è asimmetrica, così da ottimizzare la distribuzione del flusso sanguigno all'interno del filtro [29].

2.1.3 iNephron

Lo scopo dell'iNephron [30, 31] è lo sviluppo di un prototipo di rene artificiale indossabile. Il dispositivo (Figura 2.4) si pone l'obiettivo di sostituire la funzione renale per 24 ore al giorno.

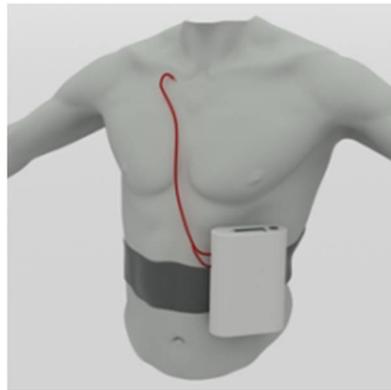


Figura 2.4 – iNephron [30].

La purificazione del sangue avviene attraverso l'utilizzo di filtri che permettono la separazione del plasma sanguigno, il quale viene in seguito interfacciato ad ulteriori filtri per la rimozione di piccole e medie molecole di scarto, quali K^+ , fosfati, urea, acido urico, creatinina, β 2-microglobuline, alcuni aminoacidi e tossine legate alle proteine; tali filtri sono basati sulla nuova tecnologia dei nanosorbents. Essi forniscono alte capacità di adsorbimento selettivo di soluti, attraverso ossidazione catalitica, pur avendo una piccola massa (30 – 50 g), garantendo all'intero dispositivo un peso complessivo compreso tra 1 e 2 kg. Inoltre, il dispositivo possiede un sistema ICT per il controllo del trattamento ed il monitoraggio remoto del paziente, assicurando elevati standard di sicurezza [32].

I componenti del dispositivo indossabile comprendono [30]:

- Accesso vascolare attraverso un catetere *dual lumen* posizionato nel collo;
- Unità miniaturizzata per la purificazione del sangue composta da un filtro ad alto flusso, sorbents, sensoristica, sistema pompante e batteria;
- Rivestimenti biocompatibili e *non-fouling*, che permettono di aumentare la durata di utilizzo dell'emofiltro.

2.1.4 WUF

Il dispositivo indossabile WUF (Xcorporeal Inc., Los Angeles, CA, USA) (Figura 2.5), del peso complessivo di circa 1,135 kg, è montato su una cintura che permette una buona mobilità al paziente durante il trattamento [33]. L'accesso vascolare avviene attraverso un catetere venoso centrale *dual lumen*, al quale sono collegati i sistemi pompanti.

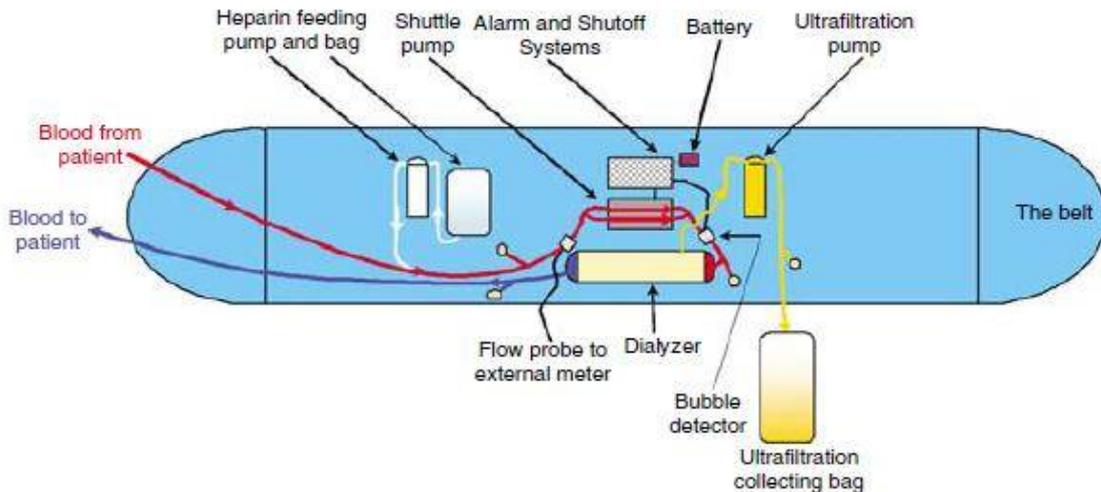


Figura 2.5 – Dispositivo a cintura WUF [34].

Il dispositivo è quindi composto da [34]:

- Emofiltro ad alto flusso (Medica, Medolla) in polisulfone con diametro interno = 250 μm , 2500 fibre cave, superficie pari a 0,25 m^2 ;
- Batteria standard da 9 V;
- Pompa per il sangue;
- Due micropompe (Sorenson, West Jordan, UT, USA): una per la somministrazione dell'eparina, l'altra per il controllo della quantità di ultrafiltrato rimosso;
- Servomeccanismo per l'individuazione di bolle;
- Servomeccanismo per l'arresto del flusso ematico;
- Flussimetro esterno separato (Transonic Systems, Ithaca, NY, USA).

Il sangue viene quindi pompato con una portata di circa 116 mL/min nell'emofiltro. Le quantità di urea e di creatinina rimosse durante il trattamento sono risultate inferiori rispetto alle quantità rimosse durante un trattamento di dialisi tradizionale; mentre la quantità di sodio rimossa è molto maggiore rispetto a quanto avviene per via diuretica [34].

Il progetto iniziale era indirizzato a pazienti che presentassero insufficienza renale cronica, come trattamento per la purificazione del sangue dalle sostanze di scarto. Il dispositivo, dopo aver valutato i dati sperimentali raccolti dai test, non è risultato adeguato a tale scopo, vista la bassa clearance di soluti quali urea e creatinina; in termini di quantità di ultrafiltrato si è però rivelato interessante per un impiego su pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, con l'obiettivo di rimozione di liquidi in eccesso al fine di abbassare la volemia.

2.1.5 WAK

Il dispositivo WAK (Xcorporeal Inc, Los Angeles, CA) ideato da Gura et al. si pone come evoluzione del dispositivo WUF. La principale innovazione introdotta risulta essere il sistema pompante che, sfruttando un meccanismo pulsatile, unisce una componente convettiva allo scambio diffusivo dei soluti aumentando l'efficienza del dispositivo. Esso permette un tempo di dialisi di 168 ore a settimana, circa 16 volte più di quanto avviene nei trattamenti correnti, senza interferire con la normale attività quotidiana del paziente né aumentare i costi del trattamento [35].

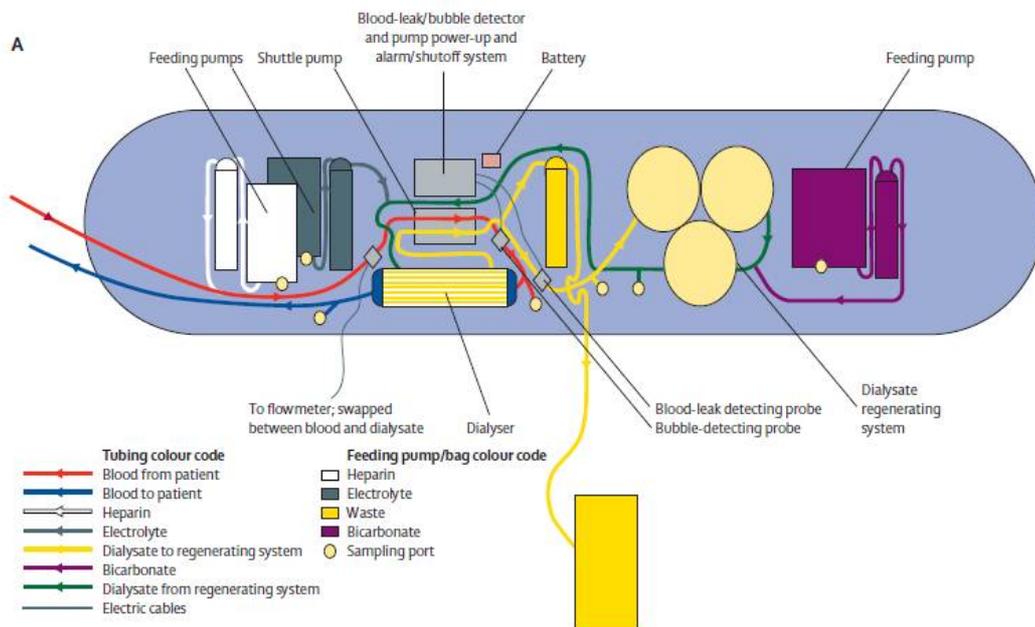




Figura 2.6 – A) e B) Dispositivo WAK [36].

In Figura 2.6 è mostrata la configurazione dei componenti del dispositivo montati su una cintura ergonomica. Il peso complessivo del dispositivo è di circa 5 kg [33].

Il sangue, estratto dal catetere *dual lumen* (rosso) da accesso centrale o periferico, è scoagulato con l'eparina contenuta nella riserva (bianco) usando una micropompa (ambIT, Sorenson, Sal Lake City, UT) disponibile in commercio e operante a batteria ed è fatto circolare attraverso la pompa pulsatile (grigio) e nel dializzatore (AN-69 0,6 m², Hospal, Francia). Il sangue ritorna sul lato venoso del catetere (blu). Il dialisato pulito (verde) entra nel dializzatore dopo che la pompa ambIT ha infuso una soluzione contenente potassio, calcio e magnesio da un'altra riserva (nero). Il dialisato circola in controcorrente rispetto al sangue ed esce (giallo) dalla pompa pulsatile. Un'altra pompa ambIT rimuove una quantità predefinita di dialisato sporco (giallo) che viene fatto fluire in una sacca. Il dialisato restante passa attraverso una serie di cartucce (giallo) progettate in laboratorio e contenenti ureasi, fosfato di zirconio, ossido di zirconio idrato e carbone attivo. Una pompa ambIT infonde nel dialisato una soluzione contenente bicarbonato di sodio da una riserva (marrone). Il dialisato torna quindi nel dializzatore (verde) [37].

Il WAK è costituito da [26, 35, 38, 39] :

- Dializzatore in polisulfone a fibre cave del peso di 100 g e con superficie di 0,2 m²;
- Fluido dializzante costituito da un volume pari a 375 mL di soluzione salina sterile;
- Sorbents composti da ureasi, carbone attivo, idrossido di zirconio e fosfato di zirconio;
- Riserve di eparina e additivi elettrolitici quali calcio, magnesio, bicarbonato di sodio;
- Micropompe volumetriche (ambIT) per garantire un flusso compreso tra gli 0,5 e i 10

mL/ora di eparina e/o additivi al sangue o al dialisato;

- Micropompa volumetrica (ambIT) per il controllo della rimozione del fluido;
- Pompa pulsatile che gestisce le portate di sangue e dialisato appositamente progettata e brevettata;
- Batteria standard da 9 V.

La pompa che gestisce la portata di sangue è differente dai sistemi pompanti tradizionalmente utilizzati per l'emodialisi, in quanto fornisce una portata pulsatile sia per il sangue che per il dialisato [33]. Le curve di pressione e la variazione di portata dei fluidi comportano differenze di TMP lungo le fibre del dializzatore ed un aumento del flusso di fluido che attraversa la membrana. Si osserva così un incremento della clearance dei soluti di scarto e una limitata formazione di film sulle pareti interne delle fibre del dializzatore, prevenendo l'accumulo di proteine e cellule del sangue [37]. Inoltre, la rimozione dell'urea è superiore a causa della turbolenza indotta dal flusso pulsatile e a causa dell'alto picco di velocità che viene raggiunto [37].

Le caratteristiche del WAK che consentono tale meccanismo sono:

- L'impossibilità dell'inversione del flusso attraverso le valvole della pompa, in modo tale che le pressioni dei compartimenti favoriscano l'ultrafiltrazione dal sangue al dialisato;
- Le fibre cave non elastiche;
- L'incomprimibilità dei liquidi.

2.2 Dispositivi portatili compatti

I dispositivi portatili compatti per emodialisi hanno l'obiettivo di offrire al paziente maggiore libertà, così come i dispositivi indossabili. A differenza di questi ultimi però, i dispositivi portatili compatti possiedono specifiche di progetto meno restrittive pur consentendo di migliorare notevolmente la qualità di vita del paziente e l'efficacia del trattamento emodialitico.

I dispositivi portatili compatti in commercio ed in studio sono:

- NxStage® System One™;
- Quanta SelfCare+;
- Fresenius PAK;
- XCR-6.

2.2.1 NxStage® System One™

Il dispositivo NxStage® System One™ (NxStage Medical, Inc., Lawrence, MA, USA) è un macchinario portatile compatto creato per consentire al paziente di effettuare il trattamento di emodialisi in ambiente domestico, per circa 2-3 ore per 6 volte alla settimana; non richiede particolari modifiche delle connessioni elettriche né dell'impianto idrico ai quali viene collegato [40]. Le dimensioni del dispositivo sono pari a 39 x 37 x 46 cm ed il peso è di circa 34 kg, pertanto risulta trasportabile anche grazie ad un trolley fornito dalla casa produttrice (Figura 2.7) [41].



Figura 2.7 - NxStage® System One™ con trolley [42].

La seduta dialitica inizia con l'inserimento della cartuccia nel cycler il quale provvede al priming dell'intero circuito prima del trattamento. Il dialisato viene preparato precedentemente attraverso il sistema PureFlow SL. Il paziente connette la linea ematica all'accesso vascolare ed avvia il macchinario per dare inizio al trattamento dialitico. Il sangue ed il dialisato scorrono nelle rispettive linee attraversando il dializzatore; il dialisato sporco viene poi convogliato in una linea di drenaggio standard. Il trattamento viene concluso nel momento in cui è stato impiegato dal macchinario il volume di dialisato prescritto dal medico. [43]

Il dispositivo prevede diverse modalità con cui effettuare la terapia: emodialisi tradizionale con o senza ultrafiltrazione. La portata ematica massima raggiunge i 600 mL/min mentre le portate massime scambiate e rimosse sono pari rispettivamente a 12 e 2,4 L/ora [40].

I componenti dell'NxStage® System One™ sono:

- Cyclor

Il cyclor (Figura 2.8) è l'unità fondamentale del dispositivo e contiene i sistemi pompanti, i meccanismi di controllo, sicurezza e di acquisizione dei dati relativi al trattamento. La terapia viene gestita attraverso microprocessori controllati da un'interfaccia per l'utente in termini di tempistica e portate. [41, 44]



Figura 2.8 – Cyclor dell'NxStage® System One™ [43].

- PureFlow SL [32]

Il sistema PureFlow SL (Figura 2.9) consiste in un'unità filtrante che consente la produzione di dialisato ultrapuro aggiungendo all'acqua proveniente dalla rete idrica una soluzione concentrata di sostanze dializzanti. Ogni sacca di soluzione concentrata contiene una combinazione personalizzata di componenti chimici e corrisponde a circa 50 litri di dialisato tradizionale in sacca [40]. È comunque possibile utilizzare il dispositivo NxStage® System One™ con sacche confezionate precedentemente e fornite dalla casa produttrice. Il sistema PureFlow SL ha dimensioni pari a 60 x 74 x 80 cm e pesa circa 56,5 kg [44].



Figura 2.9 – PureFlow SL dell'NxStage® System One™ [43].

- Cartuccia [41, 43]

Il dispositivo è dotato di una cartuccia monouso (Figura 2.10) che comprende un dializzatore sintetico ad alto flusso ed un set di tubi per la linea ematica e per la linea del dialisato. Ogni connessione del circuito è fornita già predisposta per il trattamento al fine di semplificare la procedura di preparazione alla seduta emodialitica durante la quale la cartuccia viene collocata al di sopra del cyclor. La sterilizzazione della cartuccia avviene attraverso i raggi gamma.

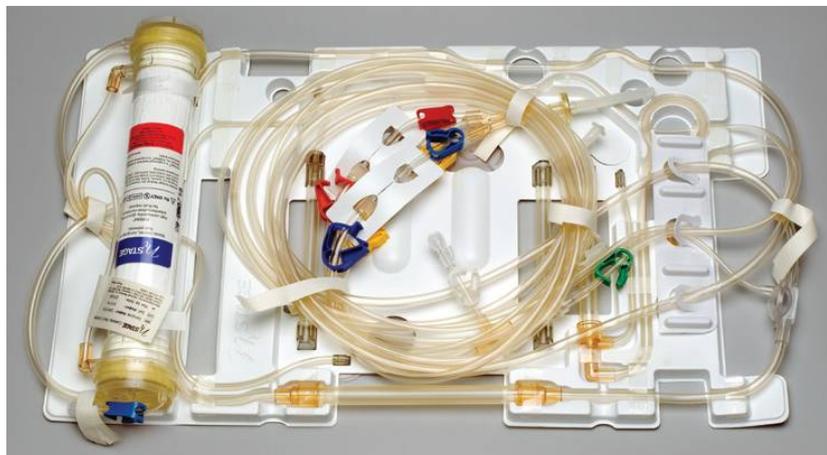


Figura 2.10 – Cartuccia dell'NxStage® System One™ [43].

Le caratteristiche del dispositivo NxStage® System One™ sono riassunte nella Tabella 2.1 [adattata da 41].

Proprietà	Caratteristiche
Modalità trattamento	Sola ultrafiltrazione Emofiltrazione Emodialisi
Portate	Sangue: 50-600 mL/min Ultrafiltrazione massima: 2,4 L/ora Fluido prescritto massimo: 12 L/ora
Sistemi sicurezza e controllo	Pressione venosa, pressione arteriosa, rilevamento bolle d'aria e perdite, temperatura, TMP
Dimensioni	39 x 37 x 46 cm
Peso	34 kg

Tabella 2.1 – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dell' NxStage® System One™ [adattata da 41].

2.2.2 Quanta SelfCare+

Il macchinario Quanta SelfCare+ [45] (Figura 2.11) è un dispositivo inglese, per emodialisi domestica, il cui funzionamento è fondato sull'utilizzo di cartucce. Le dimensioni pari a 48 x 45 x 37 cm consentono di definire il dispositivo come portatile e quindi adatto non solo all'ambiente ospedaliero, ma anche all'ambiente domestico o a spostamenti. Quanta SelfCare+ permette un semplice utilizzo ed una facile manutenzione e non prevede la necessità di disinfezione tra un trattamento ed il successivo.

Il dispositivo può lavorare secondo differenti modalità per garantire la flessibilità del trattamento; esso supporta infatti sedute di emodialisi tradizionale, emodialisi breve giornaliera ed emodialisi di durata prolungata con differenti portate ematiche.



Figura 2.11 – Prototipo del dispositivo Quanta SelfCare+ [46].

La tecnologia di produzione del dialisato si basa sui principi di osmosi inversa e di filtraggio con bicarbonato (Figura 2.12). Il processo avviene in una cartuccia monouso composta da una membrana flessibile alla quale vengono applicate pressioni al fine di consentire il trattamento dei fluidi. La cartuccia viene inserita nel dispositivo che provvede al riempimento del circuito con il dialisato preparato con acqua trattata tramite osmosi inversa e soluzioni acide e basiche (bicarbonato). La portata massima di dialisato pompata è pari a 800 mL/min. [47]

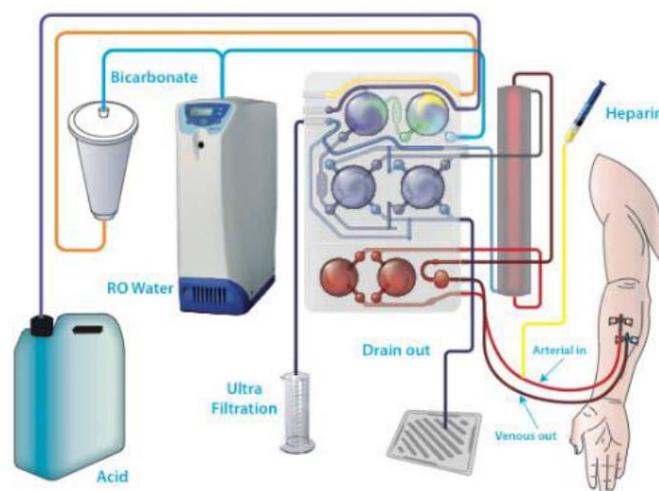


Figura 2.12 – Schema di funzionamento di Quanta SelfCare+ [47].

Dopo aver riempito automaticamente il circuito del dialisato, le linee ematiche vengono connesse al macchinario ed inizia il trattamento. Una volta terminata la seduta, la cartuccia viene rimossa e smaltita; il dispositivo è pronto per il trattamento successivo [48].

2.2.3 Fresenius PAK

Il dispositivo PAK (Portable Artificial Kidney) (Figura 2.13) prodotto da Fresenius, è un sistema portatile per emodialisi domestica basato sulla tecnologia dei sorbents [44].



Figura 2.13 – PAK [46].

Il macchinario è costituito da:

- Cartuccia di sorbents Dialisorb, formata da strati di materiali differenti ognuno dei quali è in grado di legare specifiche sostanze al fine di rigenerare il dialisato sporco;
- Unità pompante del peso di circa 20,4 kg [46];
- Riserva del peso di circa 10 kg [46];
- Cartuccia monouso contenente le linee ematiche e del dialisato ed il dializzatore (HFAK, Hollow-Fiber Artificial Kidney);
- Sistema pompante per l'inoculazione di eparina.

Il PAK gestisce portate di sangue di valore compreso tra 100 e 600 mL/min e portate di dialisato tra 150 e 500 mL/min per un volume totale di 6 litri a seduta [46].

Il dispositivo consente di registrare i dati relativi ai trattamenti, possiede un sistema che permette un sicuro riempimento del circuito ed un sistema per disinfettare il macchinario. Esso è progettato al fine di poter effettuare trattamenti secondo modalità differenti quali emodialisi tradizionale, dialisi breve giornaliera, emodialisi notturna [46].

La trasportabilità del dispositivo è garantita dalla possibilità di suddividere il PAK in due parti [44].

2.2.4 XCR-6

Il dispositivo XCR-6 [49], ideato dall'azienda Xcorporeal Inc., acquisita nel 2009 da Fresenius, è un sistema portatile per il trattamento emodialitico domestico. L'XCR-6 (Figura 2.14) non richiede particolari requisiti, solamente un'alimentazione elettrica fornita dal quadro domestico e acqua proveniente dalla rete idrica. Il sistema ha un peso di circa 18 kg; dimensioni pari a 25,4 x 40,6 x 48,3 cm e possiede un circuito monouso all'interno del quale scorrono sangue e dialisato, senza dunque avere la necessità di una pulizia e di una sterilizzazione delle linee.



Figura 2.14 – XCR-6 [49].

L'XCR-6 è composto da:

- Unità pompante;
- Interfaccia grafica *touch screen*;
- Dializzatore;
- Riserva da 6 litri di dialisato;
- Sorbents per la rigenerazione del dialisato sporco.

Il dispositivo fornisce portate ematiche comprese tra 50 e 600 mL/min e portate di dialisato tra 50 e 500 mL/min.

2.3 Analisi della componentistica dei dispositivi

Affinché un dispositivo per emodialisi possa considerarsi portatile e/o indossabile, la sua componentistica deve risultare efficiente ma, allo stesso tempo, deve garantire un peso contenuto insieme ad una certa facilità di utilizzo da parte dell'utente non specializzato.

È possibile individuare le componenti imprescindibili di un circuito emodialitico portatile nell'accesso vascolare, attraverso il quale il paziente si può connettere al dispositivo, nel sistema pompante, che produce la portata ematica e la portata del dialisato, e nell'unità Sorbent, che purifica il dialisato a valle del dializzatore per minimizzare il volume di acqua impiegato.

Mentre l'unità Sorbent verrà analizzata approfonditamente in un lavoro di tesi parallelo al presente, le possibilità esistenti per un accesso vascolare sicuro, semplice da utilizzare ed efficace e i sistemi pompanti tipici dei macchinari per emodialisi portatili sono stati attentamente esaminati.

2.3.1 Accesso vascolare

La facilità di impiego dell'accesso vascolare, da utilizzarsi per la connessione del paziente al dispositivo per emodialisi domestica, è una delle criticità che potrebbero limitare la diffusione dei dispositivi portatili per emodialisi; questo è però un tema che non è stato ancora approfondito negli studi sui dispositivi indossabili e portatili presentati in precedenza. Nel caso di WAKMAN, iNephron e WUF l'accesso vascolare consiste in un catetere venoso centrale *double lumen*. L'accesso vascolare del WAK può essere invece un catetere venoso centrale o periferico. Ad oggi, nessuno studio riguardante i dispositivi per dialisi portatile o indossabile prevede un particolare accesso vascolare, incluso nello studio del macchinario, che consenta al paziente un sicuro ed autonomo inserimento degli aghi.

Una soluzione per accesso vascolare, per ora utilizzata in altre tipologie di trattamento clinico, ma che garantisce una certa autonomia al paziente, oltre ad un facile e sicuro inserimento degli aghi, consiste in un componente basato sul concetto del port-a-cath oncologico (Figura 2.15), cioè un dispositivo che permetta di mantenere un accesso venoso permanente. È composto da un catetere che viene inserito in una vena centrale profonda e da uno o più reservoir (port), i quali vengono impiantati sottocute in zone prestabilite. I port sono generalmente costituiti da una parte rigida in titanio e da un setto perforabile in silicone *self-sealing* attraverso il quale è possibile inserire l'ago non carotante (Ago di Huber) per il prelievo di sangue o l'immissione di farmaci o sostanze.

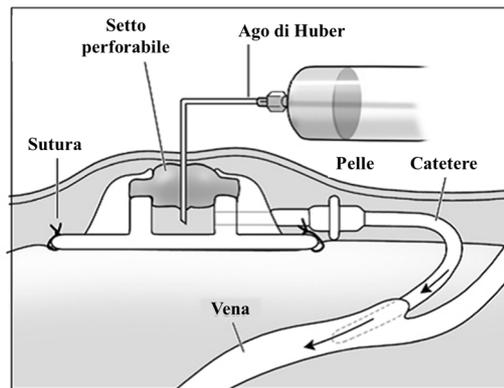


Figura 2.15 – Port-a-cath.

L'utilizzo del port-a-cath come accesso vascolare autonomo per dispositivi portatili o indossabili per emodialisi domestica offre i seguenti vantaggi:

- L'intervento chirurgico per la collocazione del dispositivo è breve (45-60 min) e viene effettuato in anestesia locale.
- L'accesso vascolare con port-a-cath risulta di facile individuazione attraverso semplice palpazione della zona di collocazione del port. Spesso sulla superficie del setto sono presenti delle protuberanze (marker) che semplificano la determinazione della zona da forare con l'ago.
- Il port è più facile da accettare per il paziente dal punto di vista estetico rispetto alla fistola ed al catetere venoso centrale.
- È possibile lasciare l'ago in sede all'interno del setto del port-a-cath fino a 5 giorni.
- Il port-a-cath rimane pervio ed efficace fino a 2000 forature.

Dispositivi testati a livello clinico

Alcuni dispositivi port-a-cath, ideati in prospettiva di un utilizzo nell'ambito dell'emodialisi, risultano già testati a livello clinico.

Negli anni '80 sono stati sviluppati due dispositivi precursori dei port per emodialisi: Hemasite (Renal Systems, Minneapolis, MN) (Figura 2.16) e DiaTAP (American Bentley, Irvine, CA), ideati con lo scopo di consentire un accesso vascolare rapido e che minimizzasse il dolore arrecato al paziente dializzato. Entrambi i sistemi per accesso vascolare erano connessi ad un graft sintetico in PTFE e possedevano un condotto di uscita separato dall'apparato circolatorio tramite un diaframma in Silastic. La connessione del paziente al macchinario avveniva poi rimuovendo la calotta esterna dall'uscita ed

inserendo nel diaframma silconico una connessione appositamente progettata fornita di aghi collegati a cannule [50].

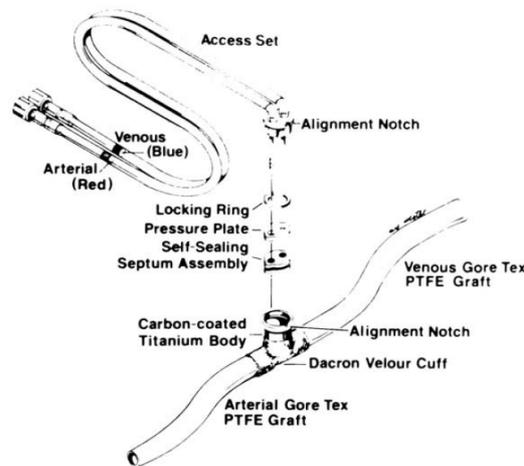


Figura 2.16 – Schema dispositivo Hemosite [50].

Negli anni successivi sono stati sviluppati due dispositivi basati sul concetto del port-a-cath: LifeSite Hemodialysis System e Dialock System [51].

Il dispositivo LifeSite Hemodialysis System (Figura 2.17) (Vasca, Inc., Tewksbury, Mass., USA) [52] è composto da una cannula in silicone posizionata nel sistema venoso centrale, solitamente nella vena giugulare interna destra con la punta posta nell'atrio destro.



Figura 2.17 – LifeSite Hemodialysis System [52].

La cannula da 12 French è connessa ad una valvola in acciaio inossidabile e lega di titanio che utilizza un meccanismo pinch-clamp, brevettato nel 1999 da Burbank et al. (US5931801) [53], che consente l'accesso di un ago da 14 Gauge (Figura 2.18). Il meccanismo prevede la presenza di una valvola per il prelievo del sangue e di una per il

ritorno venoso, con portate comprese tra 450 e 480 mL/min [54]. La pressione idrostatica del tessuto mantiene le valvole chiuse quando esse non sono utilizzate, prevenendo sanguinamenti indesiderati. Nel caso in cui venga inserito un ago di diametro inferiore ai 14 Gauge per il lavaggio del port, la valvola resta in configurazione chiusa al fine di impedire lo stravasamento dell'eparina o della soluzione fisiologica nel distretto vascolare (Figura 2.18c).

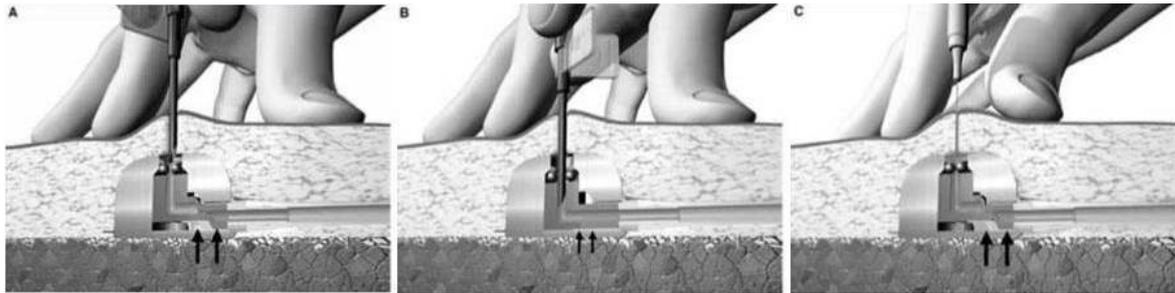


Figura 2.18 – Meccanismo pinch-clamp del dispositivo LifeSite Hemodialysis System [52].

Solitamente vengono impiantate due unità separate, una per il prelievo e l'altra per il ritorno del sangue nel caso di dialisi non *single-needle*; esse vengono poi collocate in una tasca muscolare e suturate per prevenire la migrazione del dispositivo

Il dispositivo Dialock System (Bioline, Inc., Middleboro, Mass) è piccolo (4,8 x 2,8 x 1,2 cm), leggero (48 g) e di forma rettangolare (Figura 2.19) [54] [55]. È composto da un singolo corpo a doppio canale comprensivo di due port e due cateteri separati da 11 F [51]. Il dispositivo viene impiantato nell'area toracica sotto la clavicola destra in una tasca sottocutanea. I cateteri sono inseriti in vena giugulare e le punte distali sono collocate in vena cava superiore o in atrio destro. La portata media di sangue passante per i cateteri è pari a 330 mL/min.



Figura 2.19 – Dialock System [54].

L'ingresso del dispositivo possiede una geometria tale da permettere un accesso agevole degli aghi mentre l'uscita presenta due protuberanze per il collegamento dei cateteri in Silastic. All'interno del dispositivo è presente una valvola a setto che viene aperta nel momento in cui viene inserito l'ago (Figura 2.20). La valvola previene la fuoriuscita indesiderata dell'ago durante il trattamento dialitico ed il flusso retrogrado attraverso il port.

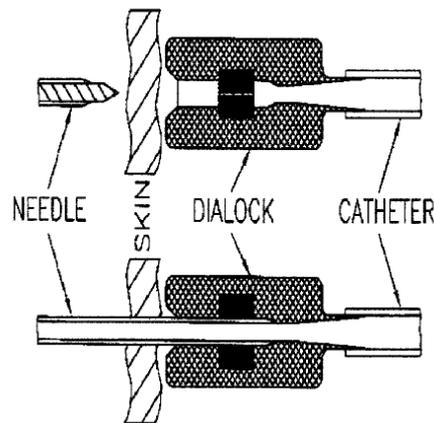


Figura 2.20 – Sezione del dispositivo Dialock System [55].

Nel 2012 è stata brevettata da Young et al. [56] (US8337464) e commercializzata sotto il nome VWING (Vital Access Corp, Salt Lake City, Utah) una guida per l'ago direttamente suturabile al vaso ematico di accesso. Il dispositivo non possiede setti né valvole e consente un accesso diretto all'apparato vascolare. Un disegno brevettuale della guida è rappresentato in Figura 2.21.

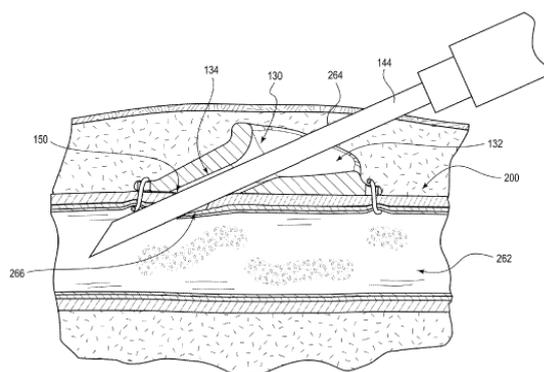


Figura 2.21 – Dispositivo del brevetto US8337464 [56].

Il dispositivo VWING (Figura 2.22) viene suturato alla fistola nativa, è costituito da titanio commercialmente puro e possiede sulla sua superficie delle creste che consentono l'individuazione della guida da parte dell'utente tramite palpazione. È disponibile

commercialmente con geometrie differenti e con distinti valori di altezza e larghezza al fine di soddisfare le esigenze di differenti tipologie di fistole e di pazienti. [57]

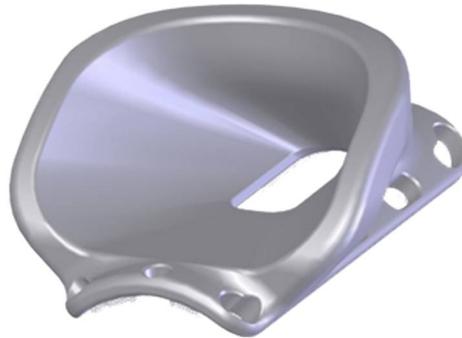


Figura 2.22 – Dispositivo VWING.

Dispositivi brevettati

Anche nella letteratura brevettuale è possibile trovare numerosi esempi di dispositivi di accesso vascolare per emodialisi basati sul concetto del port-a-cath.

Il brevetto US4892518 di Cupp et al. del 1990 [58] descrive un dispositivo composto da un insieme di port e catetere, illustrato in Figura 2.23, specifico per applicazioni in ambito dialitico. Il port possiede due setti non interconnessi, uno di ingresso per il sangue purificato ed uno di uscita per il sangue prelevato, ognuno dei quali è connesso ad un catetere. Il dispositivo è ideato per essere collocato in posizione sottocutanea nel petto del paziente, con le punte dei cateteri inseriti in vena succlavia. Al termine di ogni catetere è presente una valvola *flapper*, rispettivamente di ingresso e di uscita, con lo scopo di impedire il flusso retrogrado e di indirizzare il sangue senza creare impedimenti.

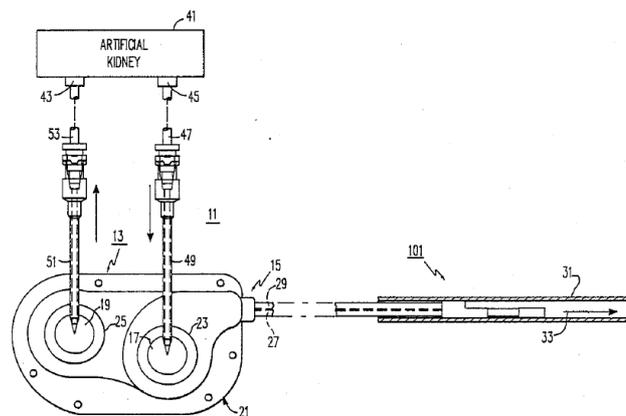


Figura 2.23 – Dispositivo del brevetto US4892518 [58].

Nel 1991 Loiterman et al. [59] brevettano (US5041098) un sistema di accesso vascolare per trattamenti extracorporei (Figura 2.24). Tale dispositivo è composto da uno o più port costituiti da una camera che si estende lungo l'asse di riferimento ed è ricoperta da un setto perforabile *self-resealing*. Alla camera è connessa una cannula che si estende lateralmente alla quale è collegato un catetere.

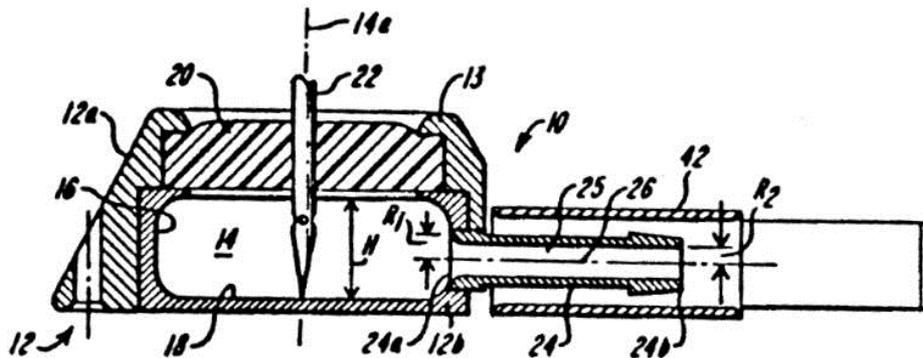


Figura 2.24 – Dispositivo del brevetto US5041098 [59].

Melsky et al. [60] nel 1998 brevettano (US5704915) un dispositivo per accesso vascolare per emodialisi composto da due port di forma conica con un ampio ingresso ed una piccola uscita uniti fra loro tangenzialmente. I port sono ricoperti da setti perforabili e terminano con due tubi di uscita di lunghezza differente. Il dispositivo è rappresentato in Figura 2.25.

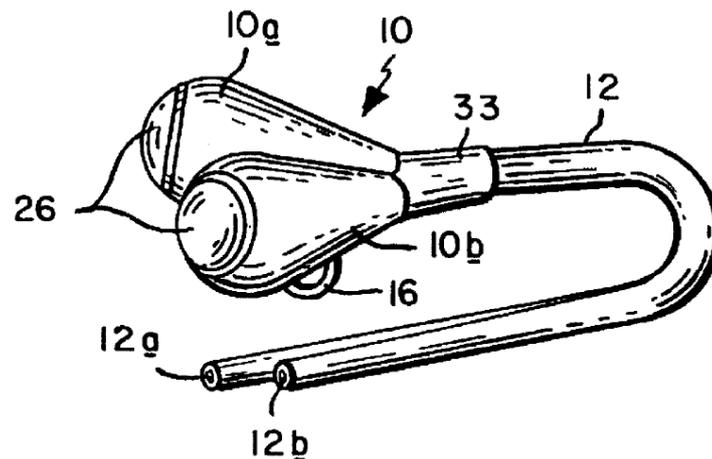


Figura 2.25 – Dispositivo del brevetto US5704915 [60].

Il dispositivo (Figura 2.26) brevettato nel 1998 da Speckman et al. (US5792104) [61] è composto da una serie di cavità per fluidi separate, ricoperte da setti perforabili. Ad ogni cavità è collegato un tubo di uscita che, tramite giunzioni, confluisce in un catetere a doppio lume il quale presenta un'estremità di lunghezza significativamente inferiore

rispetto all'altra. Il dispositivo possiede delle protuberanze sulla sua superficie ideate per consentire, tramite palpazione, l'individuazione del port ed il corretto inserimento dell'ago.

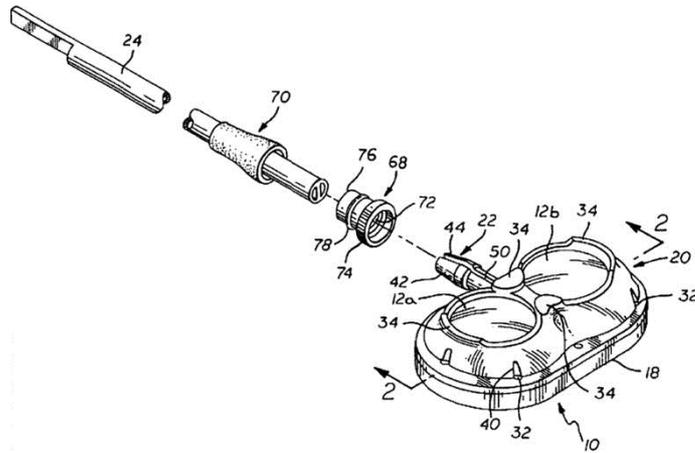


Figura 2.26 – Dispositivo del brevetto US5792104 [61].

Nel 2002 Prosl deposita il brevetto US6352521 [62] relativo ad un dispositivo per accesso vascolare sottocutaneo per trattamenti extracorporei del sangue caratterizzato dall'assenza di setti e dall'utilizzo di un materiale resiliente per sigillare dopo l'estrazione dell'ago. Il sistema presenta bassa resistenza al flusso e nessun punto di ristagno del sangue. Esso è connesso ad un catetere che trasporta elevate portate ematiche (400 mL/min) e possiede un meccanismo che blocca l'ago una volta posto in sede (Figura 2.27).

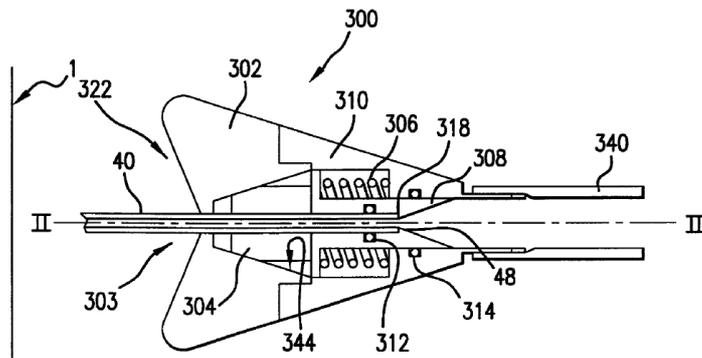


Figura 2.27 – Dispositivo del brevetto US6352521 [62].

Il sistema brevettato da Peavey nel 2009 (US7473240) [63] comprende un elemento tubulare ed un port composto da un alloggiamento contenente una valvola rotante (Figura 2.28). La valvola, girando, permette la comunicazione tra l'elemento tubulare ed il condotto consentendo il prelievo o l'inoculazione di fluidi nel paziente.

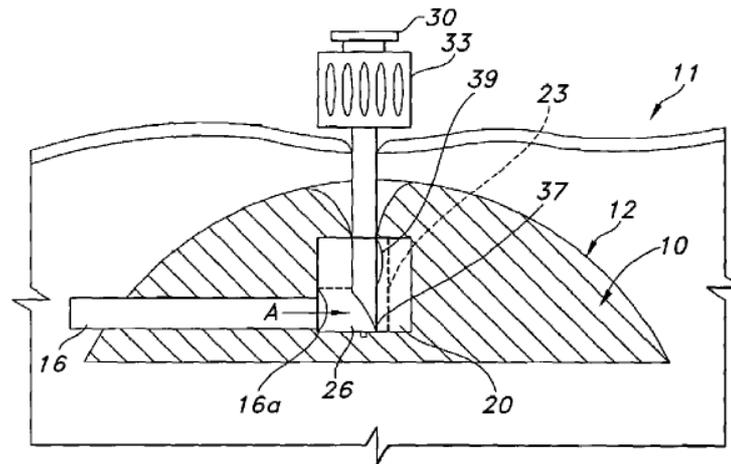


Figura 2.28 – Dispositivo del brevetto US7473240 [63].

Tallarida ed Ettliger hanno brevettato due differenti sistemi di accesso vascolare rispettivamente nel 2010 e nel 2013. Il primo brevetto (US7803143) [64] descrive un dispositivo, illustrato in Figura 2.29, composto da un alloggiamento in materiale flessibile che forma molteplici camere interconnesse fluidamente l'una con l'altra la cui singola uscita è costituita da un tubo. Ogni camera è ricoperta da un setto perforabile.

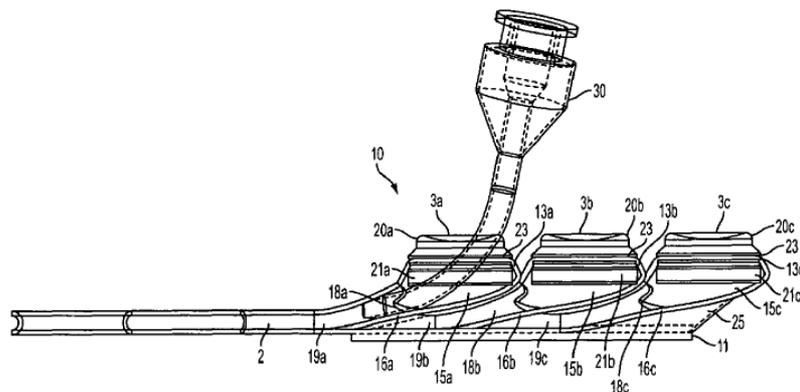


Figura 2.29 – Dispositivo del brevetto US7803143 [64].

Il secondo brevetto (US8409153) [65] presenta un dispositivo composto da un port singolo o da port multipli con camere non interconnesse (Figura 2.30). I port sono composti da un alloggiamento con base metallica e da setti perforabili. Il fondo metallico garantisce una superficie rigida che resiste all'abrasione ed alle forature accidentali dell'ago. Il dispositivo possiede marker per l'individuazione sottocutanea della zona perforabile.

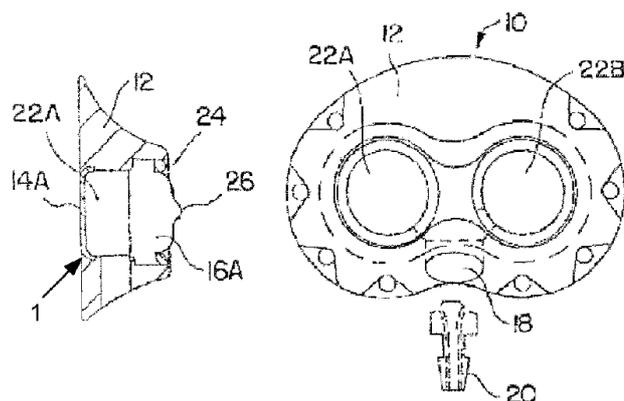


Figura 2.30 – Dispositivo del brevetto US8409153 [65].

Nel settembre del 2013 è stato depositato da Gerber e Fogt (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) il brevetto US8529525 [66]. Il dispositivo descritto è un port per accesso vascolare in grado di rilasciare sostanze antibiotiche, antiproliferative ed antitrombogeniche (Figura 2.31). È composto da una struttura rigida cilindrica cava (4-4') suddivisa a metà che viene incernierata attorno al vaso ematico al fine di stabilizzare a lungo termine il port, da un cilindro (1) che presenta due fori (2-2') all'interno dei quali è contenuta una membrana *self-resealing* in cui verranno inseriti gli aghi ed uno strato sottile (6) caricato con il farmaco da collocare nella parete interna del vaso ematico.

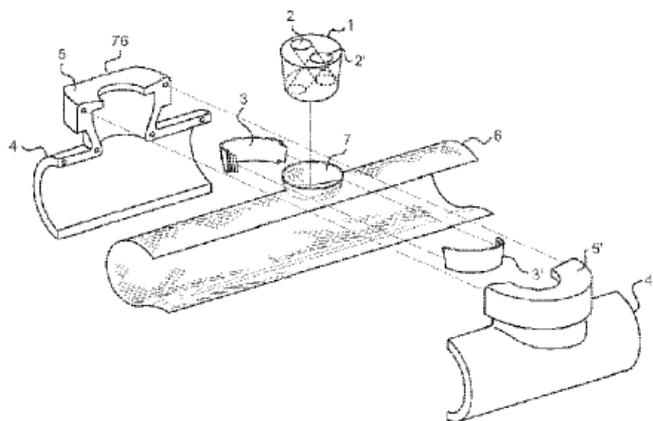


Figura 2.31 – Dispositivo del brevetto US8529525 [66].

Il dispositivo, la cui sezione è mostrata in Figura 2.32, è totalmente sottocutaneo, tuttavia nel brevetto è compresa la descrizione di un elemento esterno (26) da collocare sulla cute per facilitare l'individuazione dei fori per l'accesso degli aghi. Il sistema per l'accesso vascolare comprende inoltre un meccanismo di bloccaggio (2B, 2C), per evitare la dislocazione degli aghi durante il trattamento.

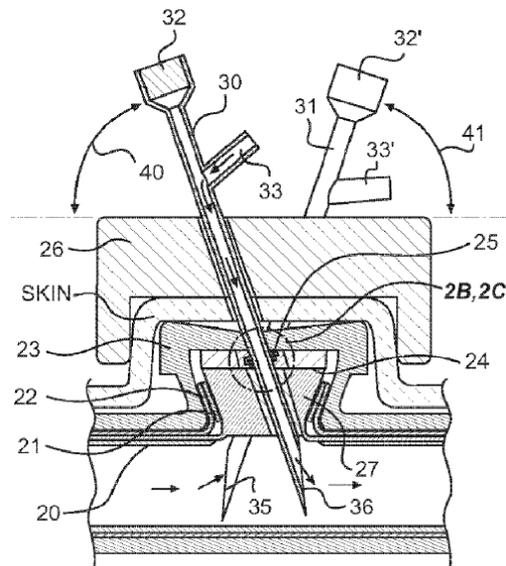


Figura 2.32 – Sezione del dispositivo del brevetto US8529525 [66].

Dispositivi simili a quelli finora analizzati consistono in port direttamente integrati a graft vascolari come nel brevetto US6261257 [67] oppure in dispositivi suturabili a vasi sanguigni in configurazione termino-terminale vincolando il passaggio del torrente ematico all'interno del canale artificiale (US7261705) [68].

2.3.2 Sistema pompante

I sistemi pompanti utilizzati nei dispositivi indossabili e portatili descritti nello stato dell'arte sono molteplici e diversi tra loro.

Nel ViWAK, la pompa gestisce solo il dialisato in quanto il dispositivo si basa sul principio della dialisi peritoneale per cui non viene trattato esternamente il sangue, ma solo il liquido dializzante. Viene utilizzata una pompa volumetrica peristaltica miniaturizzata.

Il dispositivo WAKMAN comprende un'unità integrata di pompa ed emofiltro la cui massima portata di sangue è pari a 50 mL/min. La pompa è azionata da elementi piezoelettrici. Le informazioni riguardanti il sistema pompante contenuto nel dispositivo iNephron si limitano ad indicare come soluzione tecnologica l'utilizzo di una pompa peristaltica. Nel WUF viene utilizzata una pompa pulsatile la cui peculiarità è la limitata capacità di generare depressioni al fine di non danneggiare l'accesso vascolare [34]. Il dispositivo WAK possiede il sistema pompante più avanzato ed innovativo tra i macchinari indossabili descritti. La pompa (Figura 2.33) è descritta nel brevetto US7854718 [69] ed è costituita da un meccanismo a doppio ventricolo, il quale gestisce sia la portata di sangue che la portata di dialisato, con valori di 59 mL/min e di 47 mL/min rispettivamente [33].

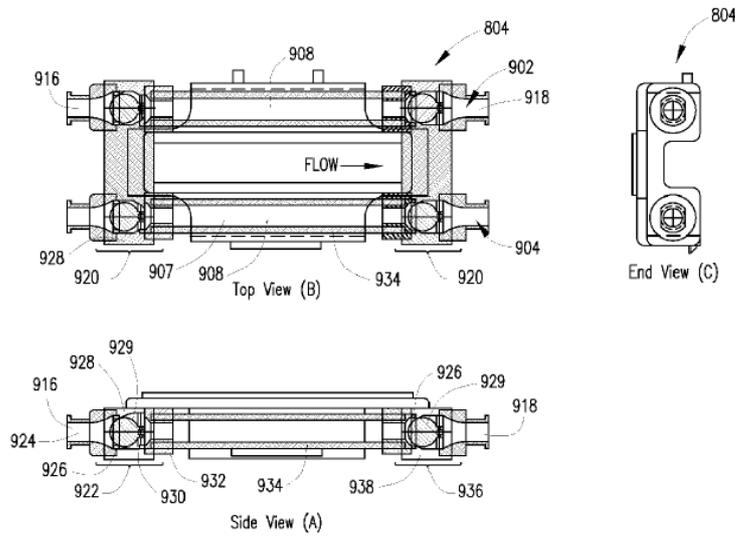
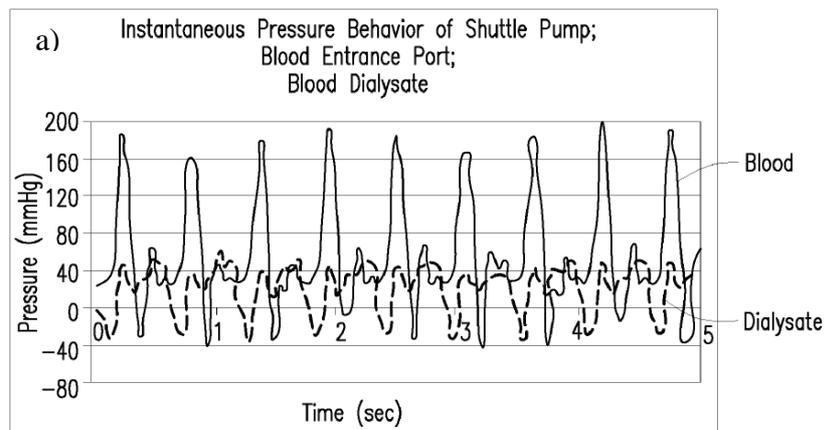


Figura 2.33 – Schema della pompa a doppio ventricolo del brevetto US7854718 [69].

La pompa viene azionata da un motore 3-Watt Faulhaber DC (Faulhaber GmbH & Co. KG, Schönaich, Germany). Due bracci metallici comprimono alternatamente le due camere elastiche di cui è composta la pompa, determinando un meccanismo intermittente. All'entrata e all'uscita delle camere, sono presenti delle valvole che si aprono e si chiudono per consentire un flusso pulsatile alternato di sangue e dialisato. Quando una camera comprimendosi spinge il fluido fuori dalla pompa (sistole), viene raggiunto il picco della portata in uscita; contemporaneamente, l'altra camera si dilata, riempiendosi di fluido [33]. L'andamento delle curve di pressione e le variazioni di portata dei fluidi comportano le differenze di pressione transmembrana (TMP) lungo le fibre del dializzatore come mostrato in Figura 2.34 ed in Figura 2.35.



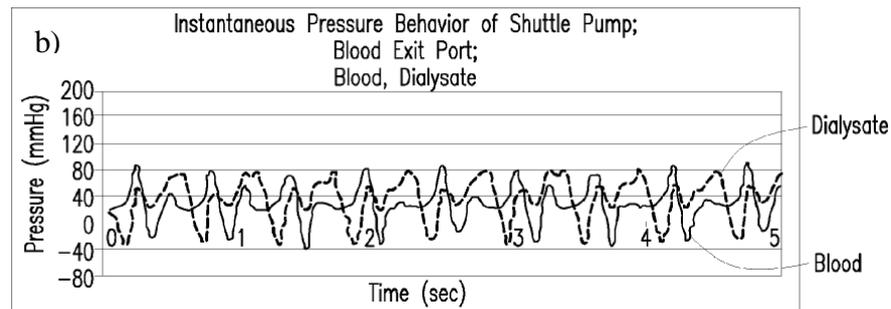


Figura 2.34 – Curve pressione-tempo di sangue e dialisato rispettivamente all'entrata (a) ed all'uscita (b) del dializzatore [69].

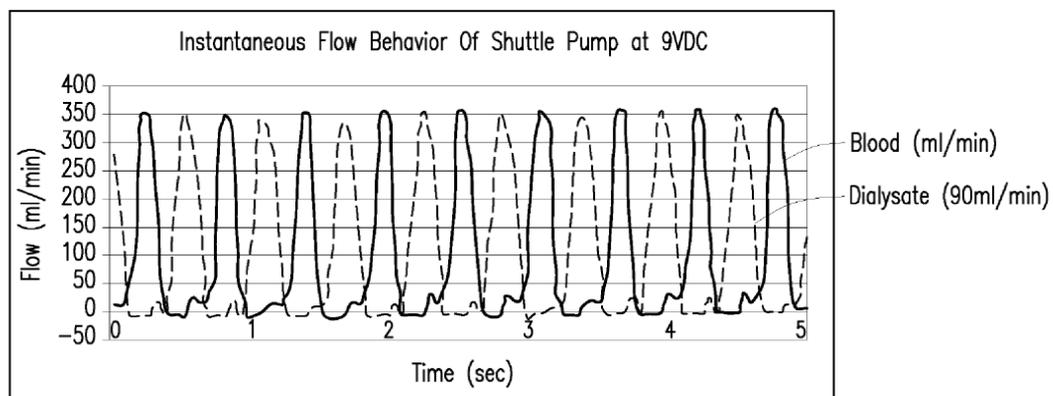


Figura 2.35 – Curva portata-tempo di sangue e dialisato della pompa del dispositivo WAK [69].

La direzione del gradiente di TMP all'ingresso del dializzatore è opposta rispetto alla direzione del gradiente all'uscita. Il dialisato fresco filtra quindi indietro nel compartimento del sangue nella parte distale delle fibre cave. Questo cambio intermittente della direzione del gradiente pressorio determina un fenomeno simile all'emodiafiltrazione interna, il cui principio di funzionamento è schematizzato in Figura 2.36. Questo tipo di emodiafiltrazione, basata sulla pulsatilità del sistema pompante, è chiamato “*pulsatile push/pull internal hemodiafiltration*”.

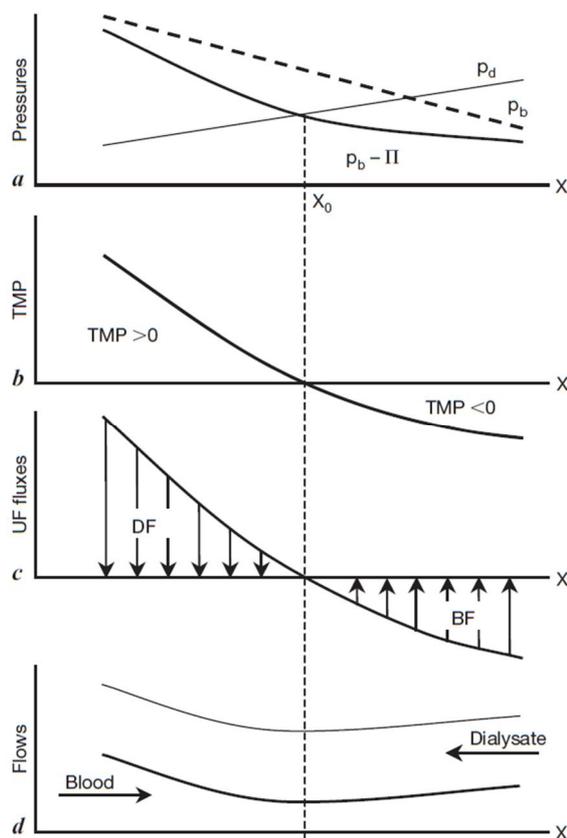


Figura 2.36 – Grafici relativi al meccanismo di emodiafiltrazione interna. a) Curve pressione-lunghezza dializzatore rispettivamente di sangue (p_b) e dialisato (p_d). b) Curva rappresentante la pressione transmembrana (TMP) in funzione della lunghezza del dializzatore. c) Curva delle portate di ultrafiltrazione in funzione della lunghezza del dializzatore, DF = flusso di dialisato, BF = flusso di sangue. d) Curva delle portate di sangue e dialisato [70].

Sul mercato ed in via di sviluppo vi sono diversi dispositivi portatili compatti per emodialisi domestica quali NxStage[®] System One[™], Fresenius PAK e XCR-6. Le informazioni relative ai sistemi pompanti in essi contenuti sono però generalmente riservate. L'unica caratteristica che viene comunicata all'interno delle schede di prodotto sono i valori delle portate trattate. Per quanto riguarda il dispositivo Quanta SelfCare+ è noto che esso utilizza una pompa roller.

Brevetto di un sistema pompante a dita

Nel 2010 è stata depositata una richiesta di brevetto (US2013/0071271) [71] da Rosen, Ku e Kang relativa ad un sistema pompante per un dispositivo portatile per la sostituzione renale, presentato nel Maggio 2010 nella tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Meccanica di Jane Kang del Georgia Institute of Technology [72]. Nel brevetto è descritta una pompa volumetrica pulsatile a dita, senza valvole e senza contatto tra il fluido trattato

e gli organi meccanici (Figura 2.37). La pompa è costituita da uno o più canali che costituiscono l'alloggiamento di tubi flessibili contenenti il fluido di lavoro, i quali vengono premuti dalle dita della pompa in modo sequenziale al fine di occludere una parte del tubo causando l'azione pompante. Le dita possono essere azionate da un albero a camme motorizzato oppure da un attuttore lineare.

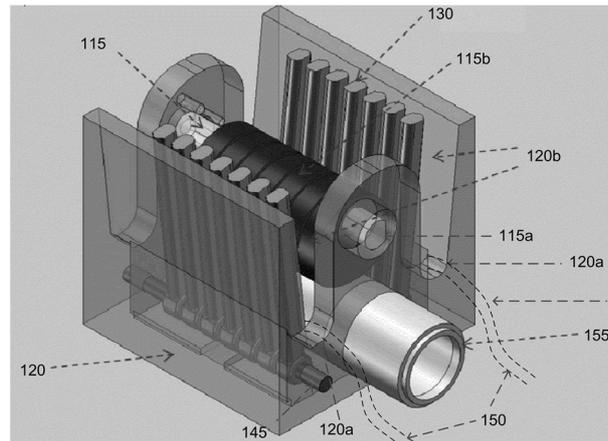


Figura 2.37 – Schema della pompa a dita del brevetto US20013/0071271 [71].

La pompa progettata fornisce una portata di circa 100 mL/min, le dimensioni risultano ridotte del 40% ed il consumo di energia è inferiore del 65% rispetto alla pompa a doppio ventricolo di Gura e Rambod, inoltre non possiede valvole, le quali potrebbero portare alla coagulazione del sangue e all'innalzamento del costo del dispositivo [72]. La pompa descritta presenta alcune limitazioni quali la mancanza di un meccanismo per la suzione e la possibilità di fornire portate ematiche contenute solo in un ristretto range di valori. Non sono inoltre disponibili studi sul profilo di velocità del sangue all'interno del dispositivo né sull'andamento dello sforzo di taglio e, di conseguenza, nemmeno sul tasso di emolisi causato dalla pressione delle dita sul tubo.

Capitolo 3: Materiali e Metodi

3.1 Progettazione del dispositivo

3.1.1 Scelta del trattamento

La scelta della tipologia di trattamento dialitico è stata effettuata con lo scopo di garantire al paziente la maggiore indipendenza possibile. Potersi curare nella propria abitazione, o comunque in ambiente diverso da quello ospedaliero, è una caratteristica indispensabile di cui tenere conto, se si desidera migliorare l'autonomia e la qualità di vita del paziente sia dal punto di vista sociale e psicologico, che dal punto di vista fisiologico.

Un trattamento giornaliero e di durata prolungata, compresa tra le 6 e le 12 ore continuative, avvicina, infatti, la terapia ad una condizione fisiologica, evitando gli scompensi e le complicanze causate dalle sedute tradizionali intermittenti a portate elevate. Lo scopo è dunque fornire al paziente la possibilità di sottoporsi ad un trattamento di tipo quotidiano e domestico, con la gestione autonoma da parte sua di un macchinario automatico progettato *ad hoc*, in modo che siano necessarie il minor numero di impostazioni ed interazioni possibili. La portata di sangue prelevato al paziente durante l'arco della seduta è stata prevista intorno ai 100 mL/min; tale portata, circa un terzo di quella classica utilizzata durante i trattamenti ospedalieri, riduce l'insorgenza di regimi di moto turbolento, che potrebbero portare a coagulazione, minimizza i fenomeni di emolisi e non priva il paziente di un eccessivo volume di sangue. La portata di dialisato impostata nel circuito, si deve assestare invece intorno ai 200 mL/min; la portata è doppia rispetto a quella ematica al fine di garantire una migliore filtrazione dei soluti di scarto e una maggiore purificazione del sangue durante il trattamento. Le basse portate impostate portano quindi alla definizione di un trattamento di tipo emodialitico, basato prevalentemente su fenomeni di tipo diffusivo.

3.1.2 Specifiche di progetto del dispositivo

Le specifiche di progetto che il dispositivo per dialisi portatile deve rispettare per raggiungere gli obiettivi previsti sono molteplici e complesse.

Il circuito ematico, che è connesso direttamente al paziente tramite un apposito accesso vascolare, deve essere realizzato in materiali biocompatibili e facilmente sterilizzabili, evitando così l'insorgenza di infezioni e contaminazioni del sangue del paziente; inoltre, il

progetto fluidodinamico del circuito deve porsi come obiettivo quello di minimizzare, l'emolisi meccanica e di ridurre al minimo il volume di priming necessario, al fine di non privare il paziente di elevati volumi di sangue e prevenendo così episodi di ipotensione causati da ipovolemia.

Dal punto di vista della sicurezza è necessaria la presenza di un sistema che provveda ad una disconnessione di emergenza del circuito dal paziente, in caso di perdite ematiche o di altri fluidi; inoltre, il dispositivo deve essere isolato elettricamente ed i tubi ed i cavi contenuti al suo interno devono possedere una protezione tale da garantirne l'integrità evitando disconnessioni o strozzamenti.

Un ulteriore obiettivo da conseguire è quello di rendere il macchinario indipendente dalla rete idrica durante il suo funzionamento; in questo modo è possibile ridurre gli sprechi ed il consumo di acqua, minimizzandolo. A questo fine è necessario prevedere un processo di purificazione del liquido dializzante a valle del filtro interfacciato con il sangue del paziente.

In merito al peso e all'ingombro del dispositivo completo ed assemblato, essi devono essere minimizzati al fine di consentire la portabilità del macchinario, anche per pazienti che presentino difficoltà di movimento. Al fine di arrecare il minor disturbo possibile al paziente, il rumore causato dai componenti elettrici e meccanici contenuti nel dispositivo deve essere minimizzato. Inoltre, l'intero dispositivo deve risultare economico, per poter essere disponibile al maggior numero possibile di pazienti.

Infine, il dispositivo deve essere reso il più possibile automatico e l'intervento del paziente sul macchinario deve essere minimizzato; deve comunque essere compresa una o più unità *disposable*, che egli è tenuto a sostituire quando necessario o richiesto dal macchinario.

Le specifiche relative al progetto del dispositivo portatile per emodialisi appena esposte, sono riassunte nello schema in Figura 3.1.



Figura 3.1 – Schema riassuntivo delle specifiche di progetto del dispositivo portatile per emodialisi.

3.1.3 Progetto del dispositivo

Il progetto del dispositivo deve prevedere l'interfacciarsi di due parti distinte: il circuito ematico ed il circuito del dialisato, che devono essere dimensionate e sviluppate rispettando le specifiche previste e garantendo la funzionalità ottimale del macchinario. Deve essere previsto inoltre un accesso vascolare, che garantisca al paziente di potersi connettere al circuito ematico in completa sicurezza ed autonomia.

Accesso vascolare

L'accesso vascolare rappresenta una criticità nella progettazione di un macchinario che si interfaccia con il paziente con connessioni e disconnessioni giornaliere al suo sistema circolatorio.

Il dispositivo utilizzato per l'accesso vascolare deve essere realizzato in materiali biocompatibili che devono garantire una bassa trombogenicità.

È quindi necessario che il paziente possa individuare facilmente l'accesso vascolare ed accedervi agevolmente, senza l'aiuto di personale specializzato. L'inserimento degli aghi deve pertanto risultare il più semplice, veloce ed indolore possibile.

Le connessioni e le disconnessioni del paziente dal macchinario, attraverso l'accesso vascolare, devono essere sicure; è necessario evitare sanguinamenti indesiderati, che potrebbero degenerare, dato che il paziente è scoagulato.

L'accesso vascolare deve inoltre essere in grado di sopportare portate sanguigne intorno ai 100 mL/min, secondo le specifiche di progetto del dispositivo previste, interferendo il meno possibile con le attività quotidiane del paziente.

Di seguito è riportato uno schema riassuntivo delle specifiche di progetto dell'accesso vascolare (Figura 3.2).

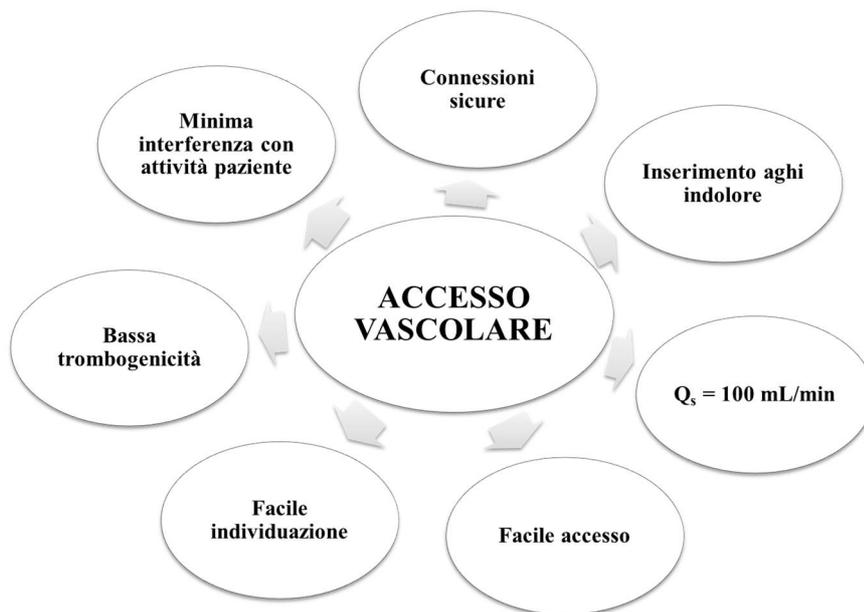


Figura 3.2 – Schema riassuntivo delle specifiche di progetto dell'accesso vascolare.

Circuito ematico

Il circuito ematico comprende tutte le componenti a contatto diretto con il sangue che si occupano del suo prelievo, del suo pompaggio, della sua purificazione e della successiva reimmissione nel corpo del paziente. Esso è connesso direttamente all'accesso vascolare e risulta composto da:

- uno o due aghi, a seconda dell'approccio scelto (*single-needle* o *double-needle*);
- una pompa per il sangue;
- una pompa per l'eparina, che deve mantenere il sangue scoagulato;
- un dializzatore (Filtro).

Specifiche di progetto degli aghi

Gli aghi utilizzati per il prelievo e la reimmissione del sangue devono poter sopportare una portata ematica di circa 100 mL/min, provocando un tasso di emolisi accettabile secondo la teoria di Tillman. Il diametro e la lunghezza degli aghi devono essere quindi scelti in modo appropriato alla luce di queste specifiche.

Specifiche di progetto della pompa per il sangue

Il circuito ematico ha nel sistema pompante il suo organo effettore, che spinge il sangue al suo interno rispettando le necessità imposte dalle caratteristiche del trattamento scelto.

In termini di funzionalità, il sistema pompante deve essere in grado di vincere tutte le resistenze idrauliche presenti nel circuito e nel paziente, in modo tale da garantire una portata ematica costante nel tempo, sopperendo alle variazioni delle resistenze sistemiche. Deve altresì permettere il funzionamento in continuo su lunghi periodi ed essere regolabile, quindi deve poter essere modificata la portata erogata.

Dal punto di vista energetico, il sistema pompante deve dissipare la quantità minima possibile di calore, al fine di evitare emolisi termica ed alterazioni delle componenti proteiche del sangue. Inoltre, deve poter essere azionato tramite collegamento alla rete elettrica domestica o tramite batteria ricaricabile.

Il dispositivo deve essere realizzato con materiali idonei che ne garantiscano l'integrità a lungo termine; il sistema pompante scelto deve poter assicurare l'assenza di contatto diretto tra sangue e parti meccaniche, garantendo sterilità e minimizzando il rischio emolitico e di formazione di trombi.

Il progetto fluidodinamico della pompa deve garantire che lo sforzo di taglio massimo agente sul sangue generi la minima emolisi meccanica possibile.

La portata ematica trattata dal sistema pompante deve poter essere fissata intorno ai 100 mL/min, limitandone variazioni brusche durante il trattamento; in questo modo il paziente può sottoporsi a sessioni giornaliere che non lo privano della libertà di intraprendere piccole attività quotidiane.

L'interazione con il paziente deve essere minima: il sistema pompante non deve essere soggetto a vibrazioni, deve essere silenzioso, l'ingombro deve essere ridotto al minimo ed il peso deve essere inferiore ai 500 g, per consentire la portabilità del dispositivo.

Le numerose specifiche appena descritte relative al sistema pompante sono riassunte di seguito nello schema in Figura 3.3.

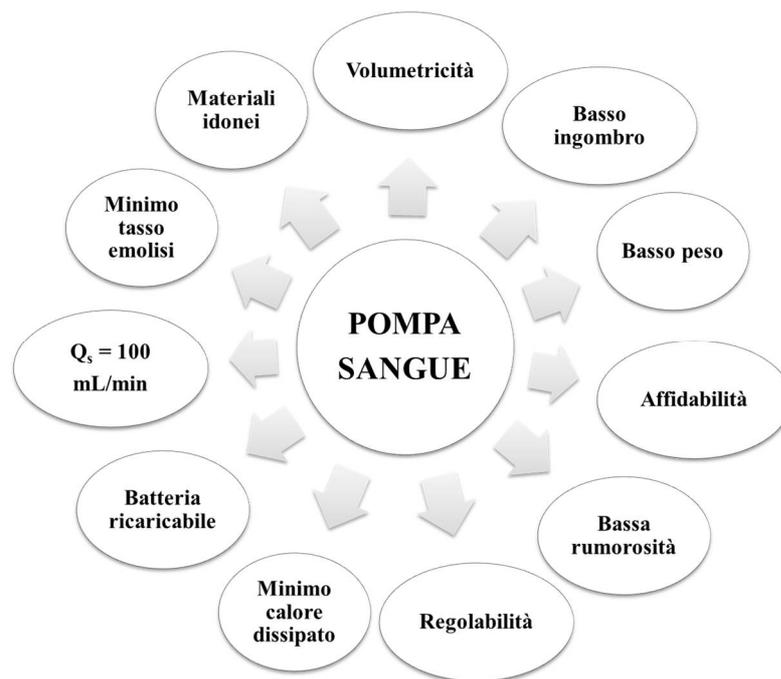


Figura 3.3 – Schema riassuntivo delle specifiche di progetto del sistema pompante per il sangue.

Specifiche di progetto della pompa per l'eparina

La pompa per l'eparina deve poter garantire la dose raccomandata di eparina pari a 2000-5000 UI per quanto riguarda il bolo iniziale e una dose pari a 5-10 UI/kg/h durante il tempo restante del trattamento. La pompa deve essere volumetrica, al fine di poter consentire l'infusione del farmaco scoagulante anche in caso di variazioni delle resistenze a valle della pompa stessa. L'alimentazione deve poter avvenire attraverso batteria ricaricabile. Il peso e l'ingombro devono essere minimi al fine di garantire la portabilità del dispositivo.

Specifiche di progetto del dializzatore

Il dializzatore, o filtro dializzante, scelto deve garantire una funzionalità ottimale nei confronti della tipologia di trattamento; deve quindi permettere un efficace scambio di massa con una portata ematica pari a circa 100 mL/min, minimizzando il tasso di emolisi indotto dal passaggio al suo interno; inoltre, la membrana del dializzatore deve opporre la minima resistenza intrinseca possibile e deve essere in grado di minimizzare la formazione di layer proteico secondario, che inibirebbe lo scambio dei soluti.

Il filtro deve comunque possedere un'alta capacità di assorbimento di tossine specifiche, per garantire un'ottimale purificazione del sangue ad ogni passaggio; per questo motivo i

pori presenti sulla membrana del dializzatore devono avere dimensioni uniformemente distribuite e geometria appositamente progettata.

Per certificare l'ottima funzionalità del filtro dializzante è necessario tenere conto della perdita di albumina attraverso la membrana, perdita che deve essere ridotta al minimo, e della clearance della creatinina, che deve essere pari ad un valore di circa 30 mL/min.

Circuito del dialisato

Il circuito del dialisato consente il passaggio del liquido dializzante e lo scambio dei soluti all'interfaccia tra sangue e dialisato all'interno del dializzatore. Il dispositivo comprende un'unità detta Sorbent che permette di rigenerare e depurare il dialisato dalle sostanze nocive, al fine di minimizzare il consumo di acqua. È inoltre presente una sezione di controllo, a valle del Sorbent, che deve analizzare la composizione del dialisato al termine del circuito e ristabilire le concentrazioni corrette dei soluti prima che esso torni nel serbatoio di rifornimento. Il circuito del dialisato è dunque composto da:

- due serbatoi di raccolta del dialisato;
- un dializzatore (Filtro);
- un'unità detta Sorbent;
- una pompa per il dialisato;
- un circuito di controllo della composizione del dialisato.

Specifiche di progetto dei serbatoi del dialisato

Il dialisato che viene utilizzato durante il trattamento dialitico viene raccolto all'interno di due serbatoi, uno di mandata e uno di ritorno, che devono essere appositamente dimensionati in funzione delle necessità del trattamento. Il serbatoio di mandata deve contenere acqua di rete precedentemente trattata con l'aggiunta di soluti in polvere, fino ad arrivare alla concentrazione adeguata alle necessità del paziente trattato. Il serbatoio di ritorno invece riceve il dialisato dopo il passaggio attraverso filtro ed unità Sorbent ed in esso avviene il riequilibrio dei soluti persi.

Entrambi i serbatoi devono essere realizzati in materiali opportuni, che non si degradino o rilascino particelle nel liquido dializzante contenuto al loro interno.

Specifiche di progetto del Sorbent

L'unità Sorbent deve avere un'alta capacità di assorbimento di piccole e medie molecole per garantire la pulizia del liquido dializzante dopo il passaggio nel dializzatore; a questo fine è necessario dimensionare opportunamente le dimensioni del Sorbent e ottimizzarne la geometria. La durata del componente è limitata, perciò è necessario che esso sia facilmente sostituibile dal paziente. Per rispettare le specifiche generali di bassi pesi ed ingombri relative all'intero dispositivo, anche l'unità Sorbent deve possedere pesi ed ingombri limitati. Il progetto e lo sviluppo dell'unità Sorbent sono trattati in un lavoro di tesi parallelo al presente.

Specifiche di progetto della pompa del dialisato

Anche per quanto riguarda il circuito del dialisato, la pompa deve essere volumetrica, dato che deve essere in grado di garantire una portata di liquido dializzante indipendente dalla variazione di resistenza idraulica interna al circuito; questa portata deve essere pari a circa due volte la portata di sangue passante nel circuito ematico, al fine di massimizzare gli scambi di soluti all'interno del filtro.

I pesi e gli ingombri della pompa del dialisato devono essere minimi al fine di consentire la portabilità del dispositivo, così come ogni altro componente. La rumorosità della pompa deve essere ridotta per non arrecare eccessivo disturbo al paziente. Dal punto di vista energetico, il calore dissipato deve essere minimo per evitare di surriscaldare le componenti adiacenti, a diretto contatto con il sangue, inoltre la pompa deve poter essere azionata attraverso un collegamento alla rete elettrica domestica o attraverso una batteria ricaricabile.

Specifiche di progetto del circuito di controllo del dialisato

Il circuito di controllo del dialisato si interfaccia con il liquido raccolto nell'apposito serbatoio di ritorno; ha il compito di verificare la composizione del liquido, in termini di concentrazione di creatinina (o urea) e pH, la sua temperatura e la sua conducibilità. All'interno del circuito devono essere inserite anche alcune componenti attive, con il compito di regolare composizione, temperatura e conducibilità nel caso in cui il sistema di controllo riferisca una variazione non opportuna dei parametri. Il controllo deve inoltre assicurarsi che il Sorbent abbia effettivamente purificato il dialisato dalle sostanze di rifiuto e che la temperatura sia nei range di lavoro predefiniti. Infine, il circuito, dopo aver

corretto le concentrazioni e gli squilibri chimici del dialisato di scarto, deve poter restituire il liquido al serbatoio di mandata.

Specifiche di progetto di sensoristica e sistemi di sicurezza

L'intero circuito, sia dal lato sangue che dal lato dialisato, necessita di strumentazioni per l'acquisizione di grandezze che devono essere controllate, al fine di garantire la sicurezza del paziente e al fine di verificare il corretto funzionamento del dispositivo. Tali grandezze sono la pressione e la portata lato sangue, la pressione e la portata lato dialisato, la composizione, la temperatura, la conducibilità ed il volume di dialisato contenuto nei serbatoi. Inoltre, deve essere possibile rilevare la presenza di sangue all'interno del compartimento del liquido dializzante, indice di una perdita ematica all'interno del filtro, e la presenza di bolle d'aria all'interno della linea ematica e di quella del dialisato, procedendo alla loro rimozione.

Oltre alla sensoristica di controllo, si devono includere delle componenti attive che intervengano in caso di malfunzionamenti o squilibri rilevati durante l'attività del macchinario. Qualora la sensoristica riportasse un segnale di errore, i sistemi di sicurezza devono poter intervenire consentendo l'immediato isolamento del paziente dal macchinario.

Analisi della disposizione degli elementi del circuito ematico

Il circuito ematico è organizzato come segue (Figura 3.4). Il sangue viene prelevato dall'accesso vascolare attraverso gli aghi, e grazie alla pompa volumetrica del sangue scorre nelle linee ematiche. A valle della pompa del sangue è posta una pompa che inietta boli di eparina direttamente nel torrente ematico per evitare fenomeni di coagulazione indesiderata. Il sangue percorre dunque il dializzatore, in cui avvengono gli scambi dei soluti con il dialisato, e passa attraverso un debollatore prima di essere reimmesso nel paziente. A cavallo del dializzatore è presente un bypass di sicurezza che consente al sangue di evitare il passaggio nel filtro nel caso in cui esso fosse occluso o forato.

A monte della pompa ematica deve essere collocato un trasduttore di pressione per monitorare la pressione arteriosa del paziente e per verificare l'assenza di occlusioni o interruzioni della linea ematica tra accesso vascolare e pompa del sangue. A valle della pompa viene posizionato un ulteriore trasduttore di pressione, per poter ottenere una misurazione di sicurezza sul funzionamento della pompa stessa. Nonostante la pompa

debba essere volumetrica, è necessario prevedere un controllo sulla portata erogata da essa al fine di verificare che al paziente arrivi il corretto valore di portata di sangue; è quindi necessario inserire un flussimetro a valle della pompa. La necessità di monitorare la pressione del ritorno venoso richiede il posizionamento di un terzo trasduttore di pressione a valle di filtro e debollatore; il compito di questo sensore è individuare eventuali occlusioni o disconnessioni del circuito.

Al fine di isolare il paziente dal dispositivo in caso di malfunzionamento, devono essere previsti sistemi di clampaggio automatico a monte della pompa del sangue e a valle di tutto il circuito; inoltre devono essere poste clamps automatiche anche a monte e a valle del dializzatore in modo tale da permettere al sangue di scorrere nel circuito di bypass, in caso di malfunzionamenti del filtro. In condizioni ordinarie il circuito di bypass rimane occluso consentendo all'intera portata di attraversare il dializzatore.

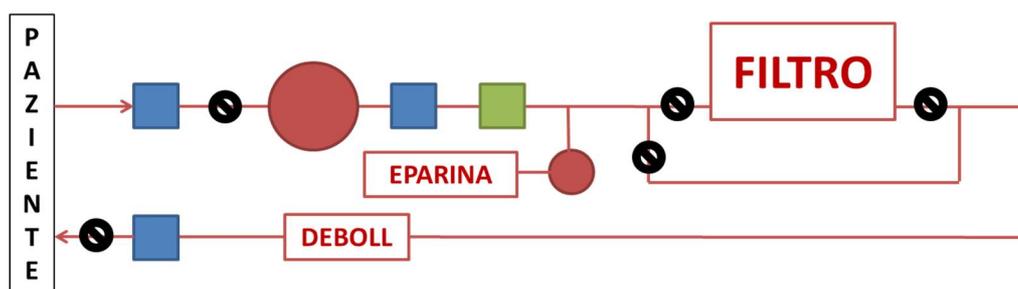


Figura 3.4 – Schema riassuntivo della disposizione degli elementi nel circuito ematico.

Analisi della disposizione degli elementi del circuito del dialisato

Il circuito del dialisato è organizzato come segue (Figura 3.5). Il dialisato viene prelevato dal serbatoio di mandata (Dial 1), passa attraverso il debollatore e si interfaccia al sangue all'interno del dializzatore. A valle del dializzatore, sono collocati il sensore per l'individuazione del sangue all'interno del dialisato ed i sensori per il controllo chimico del liquido. Il dialisato "sporco" viene fatto passare nell'unità Sorbent, all'interno della quale viene purificato e, in seguito, viene controllato nuovamente. A valle di questi componenti viene posta la pompa del dialisato in aspirazione, per massimizzare la TMP all'interno del filtro, seguita da un serbatoio di raccolta del liquido di scarto (Dial 2) che si interfaccia con un circuito di controllo di pH, temperatura e conducibilità elettrica del liquido; un sistema composto da pompe di dosaggio ha il compito di ristabilire le concentrazioni corrette dei

soluti ed uno scambiatore di calore, invece, mantiene il liquido alla temperatura di lavoro prevista.

Il liquido dializzante dopo essere stato depurato e arricchito dei soluti persi ritorna nuovamente nel serbatoio di mandata (Dial 1).

La sensoristica che controlla pressione e portata deve essere posta a monte e a valle del dializzatore per monitorare la TMP ed il tasso di ultrafiltrazione.

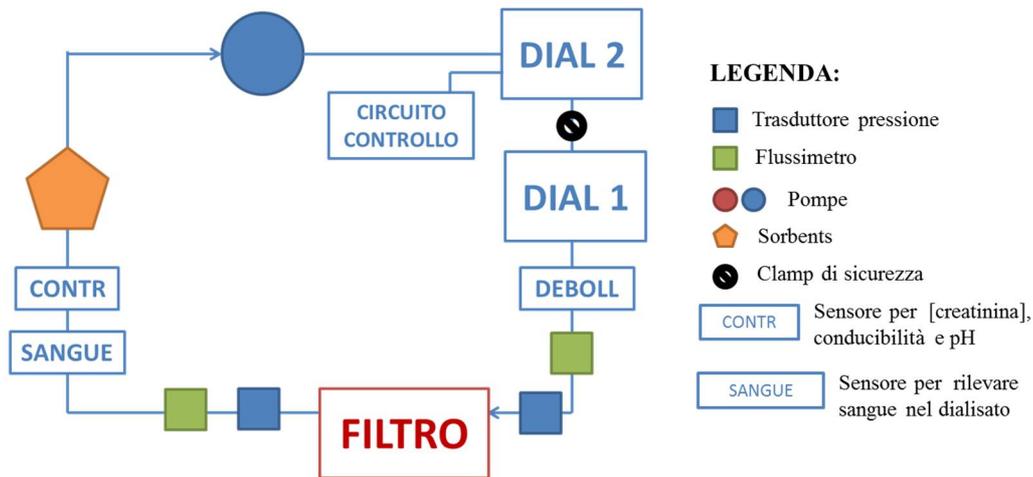


Figura 3.5 – Schema riassuntivo della disposizione degli elementi nel circuito del dialisato.

3.1.4 Fasi di sviluppo del circuito

Ai fini della realizzazione di un circuito complesso, in grado di garantire il corretto svolgimento del trattamento emodialitico in termini sia fluidodinamici che di scambio di massa, secondo le specifiche espresse, è necessario intraprendere un preciso percorso progettuale.

Come già suggerito, è utile affrontare lo sviluppo del dispositivo a fasi successive che consentano di arrivare allo stadio finale di realizzazione dell'intero macchinario.

In prima battuta la progettazione deve concentrarsi sul circuito ematico, in tutte le sue componenti, per verificarne il corretto funzionamento. In seguito, è necessario sviluppare il circuito del dialisato in modo tale che rispetti le specifiche di progetto prefissate. Dopo che entrambi i circuiti si riterranno completi e funzionanti, essi dovranno essere testati nella loro configurazione interfacciata, che risulterà essere quella finale da inserirsi nel macchinario portatile per emodialisi.

Vista la complessità del percorso, è necessario delineare dapprima l'intera linea progettuale ed in seguito realizzare i circuiti previsti a step successivi.

Inizialmente, deve essere realizzato il circuito ematico, un cui schema è visibile in Figura 3.6;

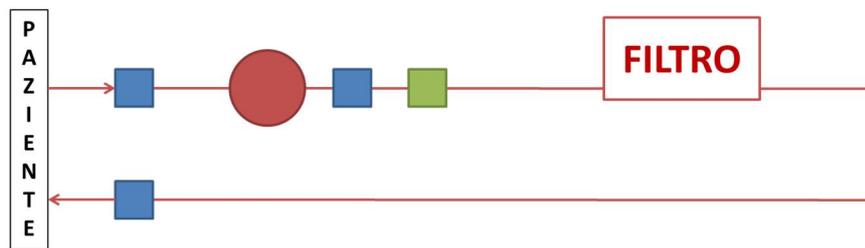


Figura 3.6 – Schema del circuito ematico base.

Come si può notare, in esso devono essere presenti la pompa e il dializzatore, oltre alla sensoristica di controllo delle condizioni fluidodinamiche e pressorie, come trasduttori di pressione e flussimetro. Il circuito ha inizio e fine in un simulatore di paziente costituito da un serbatoio e da una resistenza variabile che simula le resistenze sistemiche.

Una volta che il circuito ematico è risultato idoneo alle richieste progettuali, si procede con l’implementazione di un circuito per il dialisato semplificato, il cui schema è rappresentato in Figura 3.7.

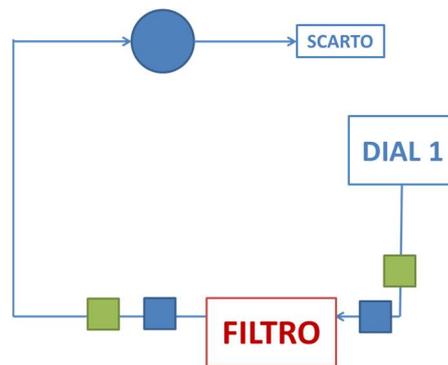


Figura 3.7 – Schema del circuito base del dialisato.

In questo circuito, il dialisato viene prelevato dal serbatoio di mandata (Dial 1), passa poi attraverso il dializzatore grazie all’azione della pompa; il dialisato “sporco” viene raccolto in un apposito recipiente di scarto. Per garantire il controllo di pressioni e portate sono inseriti gli appositi sensori, come descritto in precedenza per il circuito ematico. Lo scopo di questa fase è quindi la valutazione del circuito del dialisato dal punto di vista idraulico.

I due circuiti così realizzati, devono poi essere interfacciati per la valutazione delle capacità depurative del circuito per emodialisi così da verificare la rispondenza alle specifiche di progetto espresse. Uno schema di questa fase di analisi è rappresentato nella Figura 3.8.

Come si può osservare in figura, sono stati previsti tutti i componenti utili all'ottenimento di un dispositivo per emodialisi funzionale e rispondente alle caratteristiche volute. È stato già previsto l'inserimento nel circuito di debollatori sulle due linee, di una pompa per l'eparina sulla linea ematica, dell'unità Sorbent e del circuito di controllo della composizione del liquido dializzante sulla sua linea.

Inoltre, sono state già integrate le elettrovalvole di sicurezza necessarie ad escludere il filtro dializzatore dalla linea ematica in caso di malfunzionamenti e a bloccare il passaggio di sangue nel circuito in caso di perdite od occlusioni.

3.2 Soluzioni progettuali

Di seguito sono presentate le scelte progettuali intraprese riguardo ad ogni componente presente nel dispositivo per emodialisi.

3.2.1 Accesso vascolare

Come già presentato nel Paragrafo 2.3.1, esistono diversi dispositivi, basati sul concetto del port-a-cath oncologico, che sono già stati sperimentati a livello clinico. Analizzando i risultati dei test, è possibile ottenere una panoramica sull'efficienza e sulle cause di fallimento più comuni di questi dispositivi, in modo tale da poter determinare il più funzionale all'utilizzo in un macchinario portatile domestico per emodialisi.

Per quanto riguarda l'Hemasite (Renal Systems, Minneapolis, MN) e il DiaTAP (American Bentley, Irvine, CA), la collocazione non totalmente sottocutanea, l'incidenza di perdite ematiche dal sistema, il tasso di rottura del diaframma in silicone e di stenosi, i fenomeni di trombosi ed infezione dei siti di impianto hanno spesso provocato il loro fallimento [51]; per cui, vista la grande quantità di problemi, legati soprattutto alla struttura dei dispositivi stessi, è da escludersi il loro impiego.

Un'analisi più approfondita riguarda il LifeSite Hemodialysis System. Se da un lato il tasso di infezione e di fallimento del dispositivo è risultato comparabile al tasso dei cateteri tunnellizzati ed in generale è stato consigliato l'utilizzo del LifeSite per pazienti al primo accesso vascolare [73], dall'altro è da registrarsi il fallimento nel Gennaio del 2006 dell'impresa in seguito a 446 rapporti negativi inviati alla FDA; per questo motivo il dispositivo non è più disponibile sul mercato. Attraverso l'analisi dei report negativi presenti nel database FDA MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) è stato possibile analizzare la descrizione degli eventi avversi verificatisi dal Settembre del

2000 al Dicembre del 2005 a seguito dell'impianto del dispositivo. Gli eventi avversi analizzati sono classificabili in 14 categorie: malfunzionamento della valvola, dislocazione della cannula, dislocazione degli aghi, rottura e *kinking* della cannula, rottura dell'ago, difficoltà nell'incannulazione, bassa portata, *clotting*, infezione, mancata rimarginazione delle ferite, sanguinamenti, anemia, necrosi del tessuto e morte. In Figura 3.10 si osserva l'istogramma relativo all'incidenza degli eventi considerati. L'infezione, locale e sistemica, è la causa più frequente di invio di report negativi (50,45%); per la maggior parte dei pazienti in cui si è presentata l'infezione è stato necessario espianare il dispositivo. Il malfunzionamento della valvola presenta un'incidenza del 9,42%: sono inclusi l'impossibilità di bloccare l'ago nella valvola, trafiletti di sangue e la mancata chiusura della valvola. Il 9,19% dei report dell'FDA è relativo alla morte del paziente, soprattutto a causa di setticemia in soggetti con patologie pregresse. La dislocazione della cannula, i sanguinamenti e la difficoltà nell'incannulazione sono ulteriori importanti effetti indesiderati con un'incidenza rispettivamente del 6,73%, 6,05% e 4,04%.

LIFESITE VASCA FDA Manufacturer and User Facility Device Experience 2001-2005

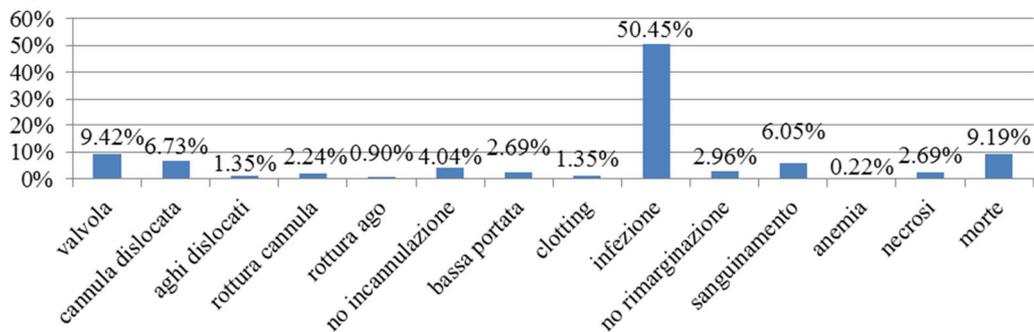


Figura 3.10 – Iistogramma relativo agli eventi avversi causati dal LifeSite Hemodialysis System.

Dal grafico si evince che l'infezione è l'evento avverso più frequente, ma rappresenta un rischio intrinseco dell'impianto di dispositivi medicali e del continuo accesso percutaneo. Per le altre complicanze con incidenza superiore al 4%, il fallimento è da imputarsi al dispositivo stesso in termini di affidabilità.

Un'analisi simile può essere effettuata sul Dialock System; il suo utilizzo è stato descritto come soddisfacente, sia dai pazienti, sia dal personale medico, con un basso tasso di complicanze, quali trombosi ed infezioni [51]. Nonostante i risultati preliminari positivi, il dispositivo non è più disponibile a causa del fallimento dell'azienda produttrice.

In entrambi i casi, l'elevato numero di fallimenti registrati nell'utilizzo dei due dispositivi, in aggiunta al fatto che nessuno dei due è ormai più disponibile sul mercato, hanno spostato la scelta del dispositivo ottimale su un altro approccio.

Considerando infatti la guida VWING, si è notato che i risultati dei trial clinici sono apparsi più soddisfacenti. Il dispositivo è stato testato in due studi clinici; nel trial preliminare due VWING sono stati impiantati in ognuno dei 9 pazienti dializzati, con problemi di accesso alla fistola, selezionati per lo studio. I risultati hanno evidenziato un tasso di successo dell'incannulazione pari al 94%. Inoltre, è stato confrontato lo stato della zona di fistola, che veniva incannulata senza dispositivo, con lo stato della zona di fistola in cui la guida indirizzava l'ago. Il dispositivo garantisce una limitazione del danneggiamento della fistola in termini di assenza di dilatazione, stenosi e segni di aneurismi o trombosi come mostrato in Figura 3.11 [57].

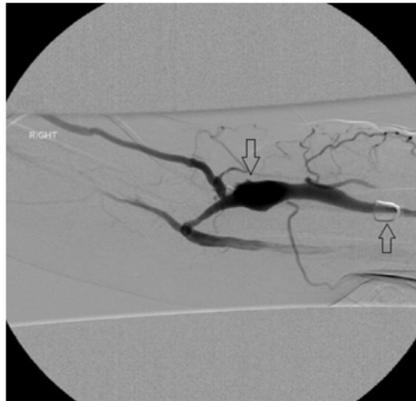


Figura 3.11 – Fistola con zona di accesso vascolare senza VWING (freccia sinistra) e zona di accesso tramite guida VWING (freccia destra) [57].

In seguito, il trial multicentrico SAVE (Salvage of AV Fistulae) ha coinvolto 54 pazienti per un totale di 82 dispositivi; i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione post-operatoria, ad una visita a 3 mesi dall'impianto e ad una visita a 6 mesi dall'impianto. Alla visita di follow-up a 3 mesi, il 96% dei pazienti esaminati ha ottenuto l'accesso tramite il dispositivo. Il tasso di utilizzo del VWING a distanza di 6 mesi dall'impianto è risultato pari al 92% dei dispositivi (corrispondente al 94% dei pazienti). Sono stati riportati alcuni gravi effetti indesiderati quali dolore nell'incannulazione tale da richiedere la rimozione del dispositivo (3,7%), stenosi (5,6%), incapacità di incannulazione (3,7%) e sepsi (1,9%); l'incidenza di tali complicazioni è comunque risultata bassa in relazione al tradizionale accesso alla fistola e nessuna di esse ha comportato alcuna perdita di funzionalità del vaso [74].

Analisi della letteratura brevettuale

È necessario però prendere in considerazione anche l'innomerevole quantità di dispositivi per accesso vascolare brevettati ma non testati clinicamente. Nonostante i brevetti presentati nel Paragrafo 2.3.1 risultino molto simili fra loro, essi differiscono per alcune importanti caratteristiche quali presenza di setto perforabile, valvola, marker, tipologia di catetere e pluralità ed interconnessione delle camere, come riassunto in Tabella 3.1.

Brevetto	Autore	Valvola	Setto	Marker	Catetere	Pluralità camere
US4892518	Cupp	Sì (fine cateteri)	Sì	No	Doppio, uno per ogni camera, non interconnessi.	Sì non interconnesse
US5041098	Loiterman	No	Sì	No	Uno per ogni camera.	Sì non interconnesse
US5704915	Melsky	No	Sì	No	Doppio	Sì
US5792104	Speckman	No	Sì	Sì	Double lumen. Ogni canale di lunghezza differente.	Sì non interconnesse
US6007516	Burbank (LifeSite)	Sì (due sfere e molla)	Sì	No	Singolo	No
US6261257	Utflacker (graft)	No	Sì	Sì	No	Non sono presenti camere vere e proprie.
US6352521	Prosl	Sì (pistone)	Sì	No	Singolo	No
US7261705	Edoga (graft)	No	Sì	No	No	Sì non interconnesse
US7473240	Peavey	Sì (rotabile)	?	Sì	Singolo	No
US7803143	Tallarida	No	Sì	No	Singolo	Sì Interconnesse
US8409153	Tallarida	No	Sì	Sì	Singolo	Sì non interconnesse
US8337464	Young	No	No	No	No	No
US8529525	Gerber	Sì	Sì	Sì dispositivo esterno	No	Sì

Tabella 3.1 – Sintesi dei parametri degli accessi vascolari brevettati analizzati.

Soluzioni ottimali per l'accesso vascolare

Alla luce delle specifiche di progetto delineate per il dispositivo per l'accesso vascolare, sono state quindi selezionate due soluzioni ottimali tra quelle descritte ed analizzate.

Visti i soddisfacenti risultati dei test clinici a cui è stato sottoposto, il dispositivo VWING è stato scelto come soluzione ottimale nel caso di approccio *single-needle*.

Per quanto concerne invece un approccio *double-needle*, si è notato che il dispositivo brevettato nel 2013 da Gerber di Medtronic risulta essere il più promettente per un utilizzo nel campo dell'emodialisi domestica, viste le sue caratteristiche già esposte nel Paragrafo 2.3.1.

3.2.2 Circuito ematico

Dopo aver delineato le specifiche di progetto di ogni componente del circuito ematico, sono state analizzate ed individuate le possibili soluzioni ottimali per il dispositivo portatile compatto per emodialisi domestica.

Soluzione ottimale per gli aghi

Gli aghi scelti per il trattamento dialitico con il dispositivo portatile compatto sono aghi tradizionali da emodialisi, anche per abbattere i costi che la produzione di aghi *ad hoc* comporterebbe. La dimensione degli aghi deve essere tale da causare il minimo tasso di emolisi possibile. Al fine di selezionare i diametri ottimali degli aghi, è stata utilizzata la formula di Tillman, in modo da poter rappresentare in un grafico sforzo di taglio-tempo il punto di funzionamento al variare della portata e quindi stimare la possibile emolisi causata dal passaggio dei globuli rossi nell'ago. Sono stati analizzati aghi di diametro variabile tra 14 e 25 Gauge e durate del trattamento pari a 1,4,6,8 e 12 ore.

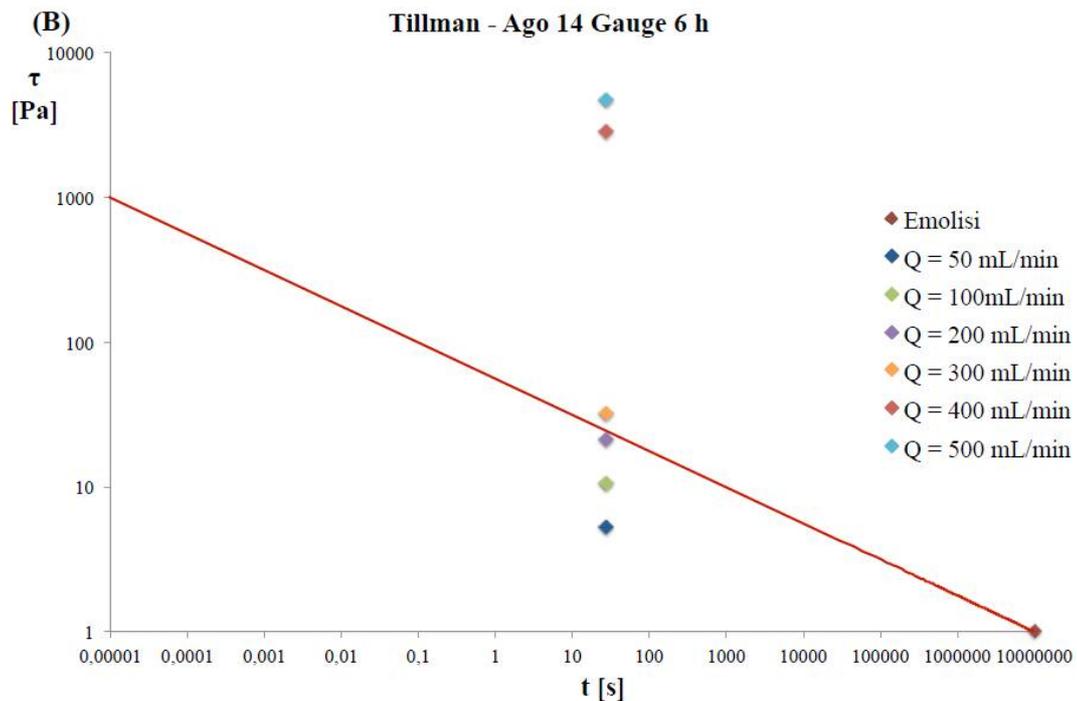
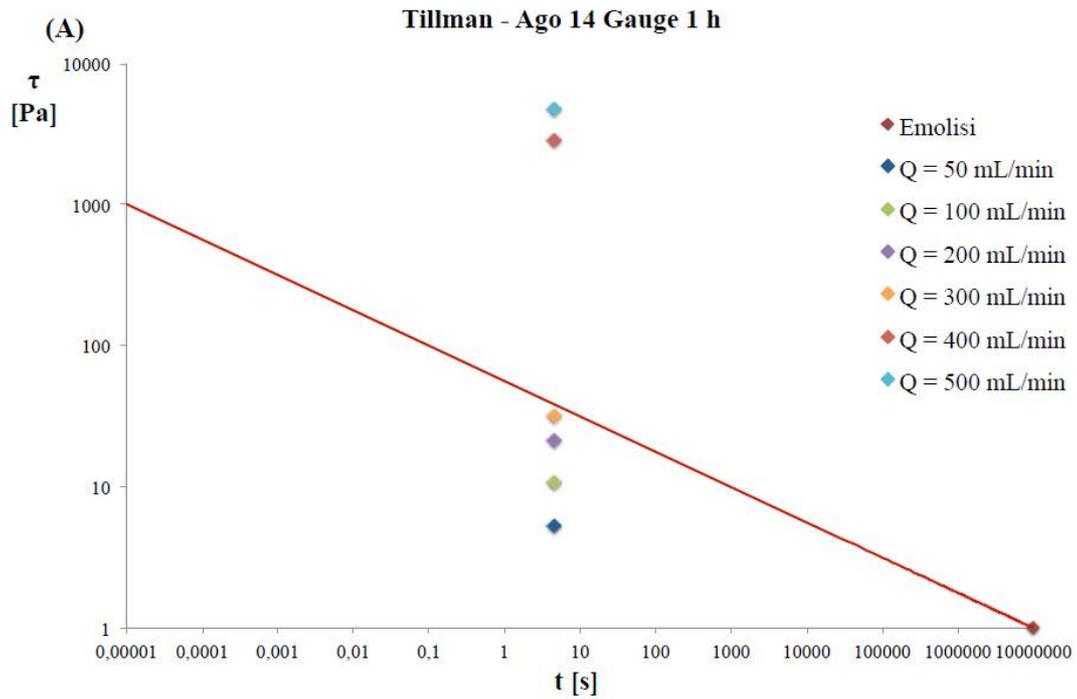
La stima è stata effettuata considerando i seguenti parametri:

$\rho_{\text{sangue}} = 1060 \text{ kg/m}^3$	$\tau \text{ [Pa]} = \frac{2\rho\lambda Q_b^2}{\pi^2 D^4}$
$\mu_{\text{sangue}} = 0,0027 \text{ Ns/m}^2$	$Re = \frac{vD\rho}{\mu}$
$T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$	$\lambda_{\text{aminare}} = \frac{64}{Re}$
$Ht = 0,45$	$\lambda_{\text{turbolento}} = \frac{0.3164}{Re^{0.25}}$
$L_{\text{ago max}} = 0.038 \text{ m}$	

E calcolando la formula di Tillman come :

$$\text{Log } \tau = 7/4 - 1/4 \times \text{Log } t$$

Di seguito sono rappresentati in Figura 3.12 e 3.13 alcuni esempi dei risultati ottenuti. Sono stati riportati solo i grafici ritenuti più significativi ai fini della scelta del corretto diametro dell'ago per il trattamento emodialitico, in funzione della durata dello stesso.



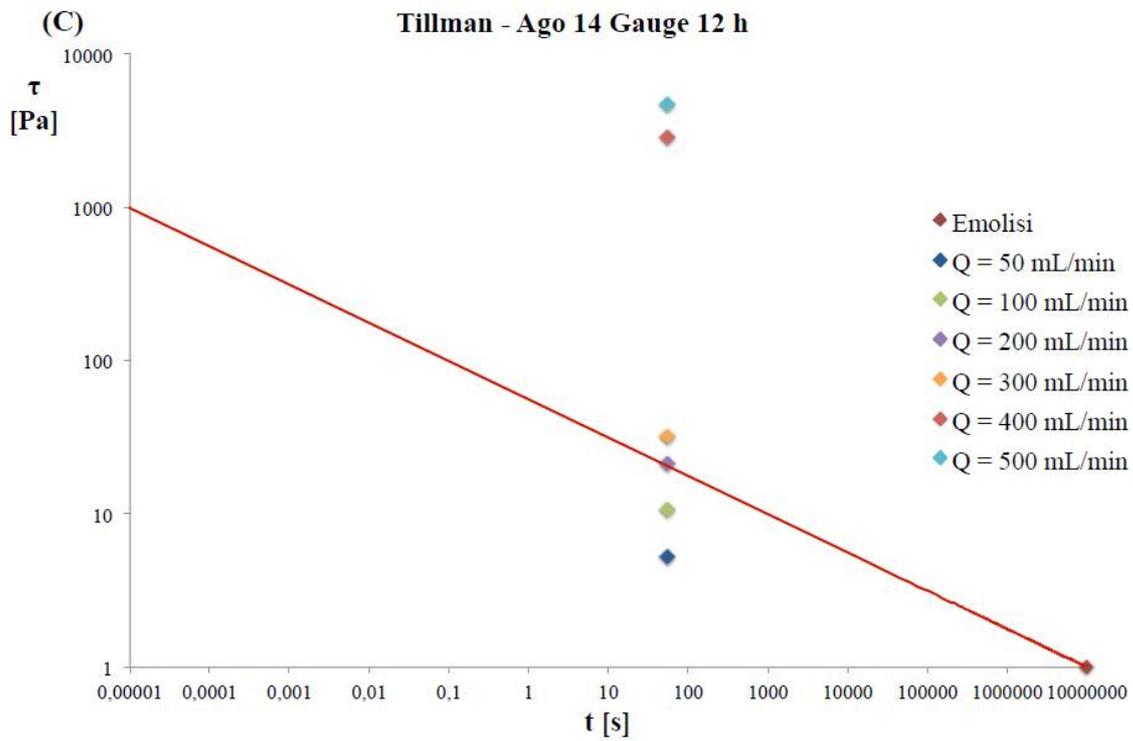
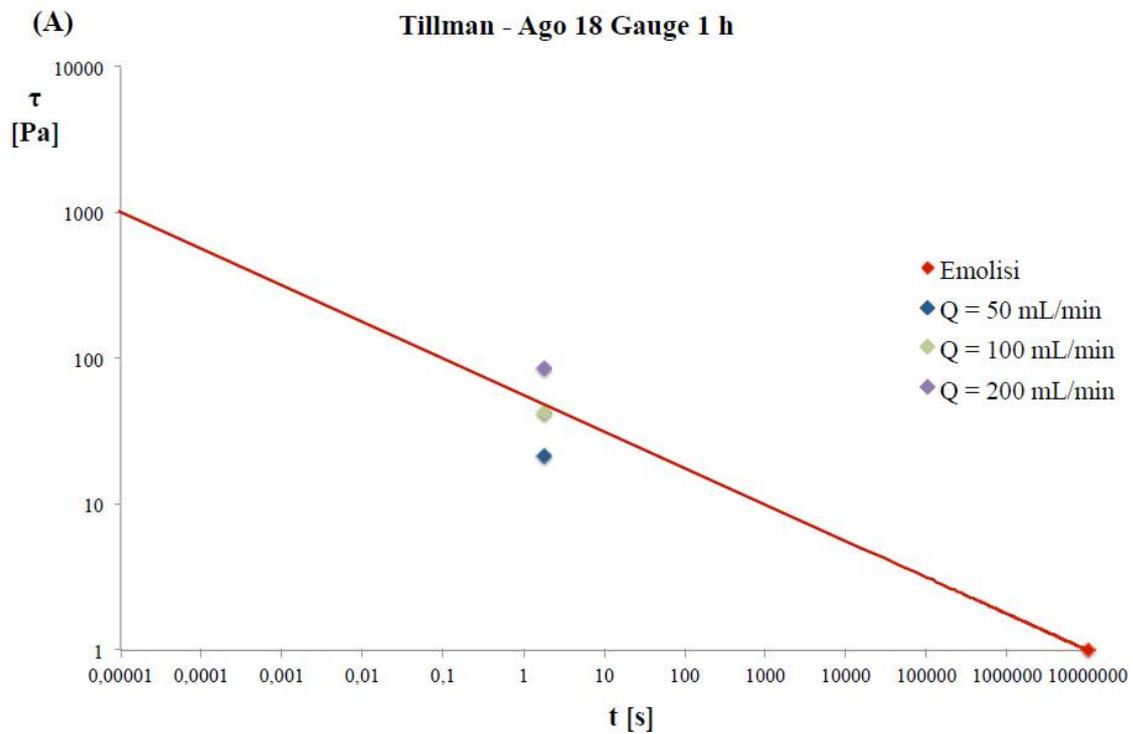


Figura 3.12– Diagrammi di Tillman sforzo di taglio - tempo per un ago del diametro di 14 Gauge per una durata del trattamento pari a 1 ora (A), 6 ore (B) e 12 ore (C) .



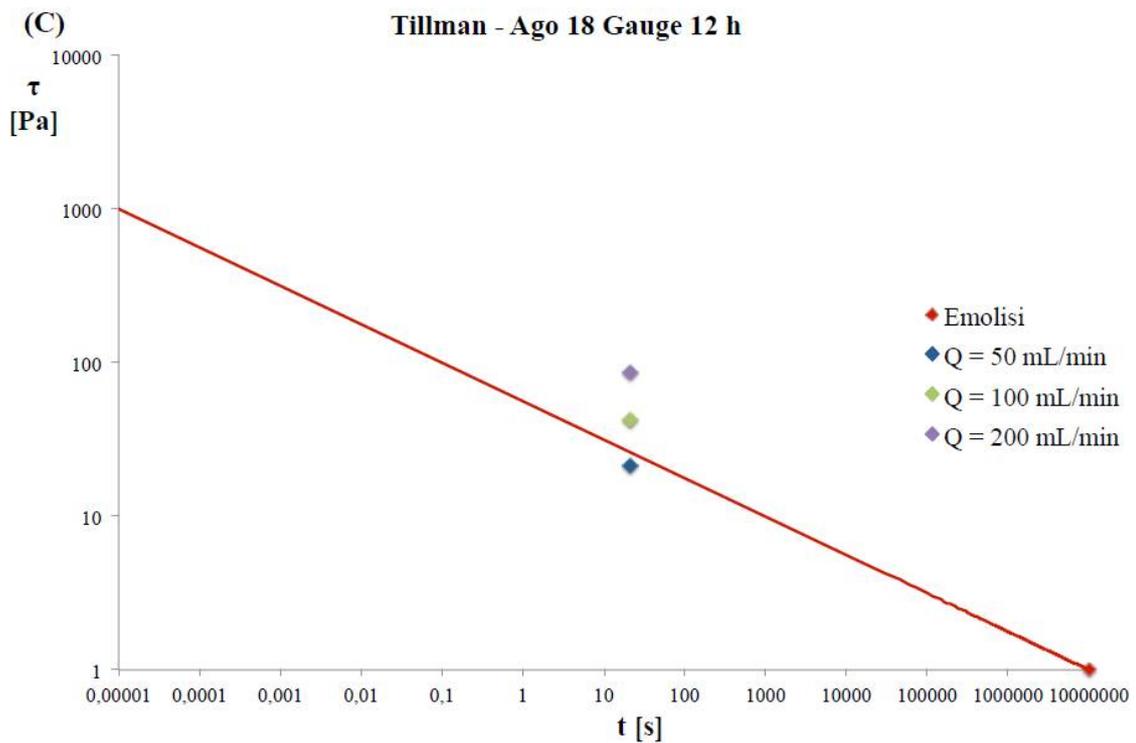
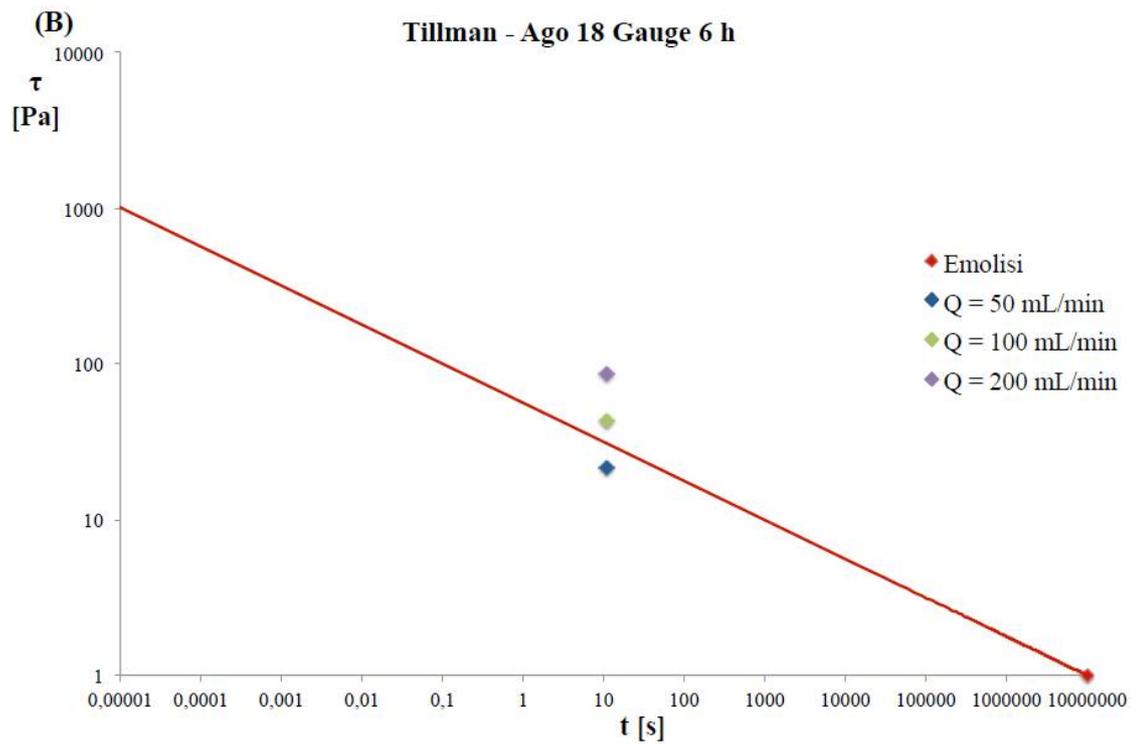


Figura 3.13 – Diagrammi di Tillman sforzo di taglio - tempo per un ago del diametro di 18 Gauge per una durata del trattamento pari a 1 ore (A) , 6 ore (B) e 12 ore (C).

Si osserva dai grafici che, per una portata pari a 100 mL/min, come quella prevista per il dispositivo portatile per emodialisi, sono accettabili diametri compresi tra 14 e 18 Gauge per una durata del trattamento pari a 1 ora. L'ago con diametro pari a 18 Gauge rappresenta però un caso limite se il trattamento dura per 6 ore, mentre è da escludersi per un trattamento prolungato per 12 ore. Nel caso di trattamenti della durata di 12 ore, il diametro minimo accettabile per non ricadere nella zona di emoliticità è pari a 16 Gauge (Figura 3.14).

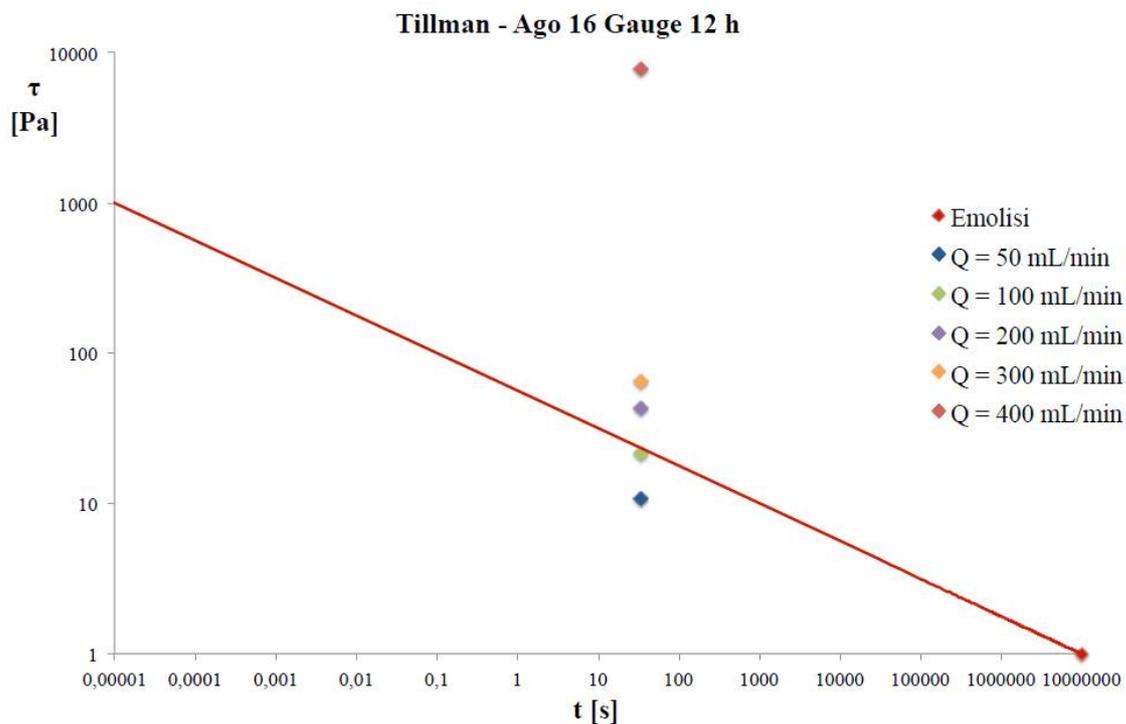


Figura 3.14 – Diagramma di Tillman sforzo di taglio - tempo per un ago del diametro di 16 Gauge per una durata del trattamento pari a 12 ore.

Soluzione per la pompa del sangue

Una volta delineate le specifiche di progetto che il sistema pompante deve rispettare, sono state analizzate le differenti tipologie di pompe esistenti al fine di individuare il meccanismo pompante ottimale per il dispositivo portatile per emodialisi domestica.

I sistemi pompanti possono essere suddivisi in due grandi tipologie: le pompe cinetiche (Dynamics Pump) e le pompe volumetriche (Positive Displacement Pumps) [72].

Le pompe cinetiche si suddividono in: pompe centrifughe, pompe elettroidrodinamiche e pompe magnetoidrodinamiche. Per il funzionamento delle prime due è necessario che il fluido di lavoro (sangue) entri in contatto diretto con i meccanismi pompanti al fine di imprimergli forza centrifuga, mentre non è indispensabile che ciò avvenga per le pompe

magnetoidrodinamiche, le quali però prevedono l'aggiunta di sostanze che inducano energia elettrica, procedura non accettabile per il sangue. Le pompe cinetiche inoltre variano la portata in uscita in funzione delle variazioni delle resistenze a valle del circuito, pertanto non sono in grado di garantire una portata fissa al variare delle resistenze sistemiche del paziente. Per questi motivi, non rispettando le specifiche di progetto sopra elencate, è stato ritenuto inadeguato il loro impiego.

Le pompe volumetriche erogano una portata costante indipendentemente dalla prevalenza; il principio di funzionamento si basa sulla spinta del fluido conseguente alla variazione di volume di una camera. Le pompe volumetriche vengono distinte in pompe a pistone e pompe rotative. L'analisi dei diversi tipi di pompe volumetriche porta ad escludere i meccanismi in cui è presente un contatto diretto tra sangue ed organi del sistema pompante come avviene nel caso di pompe le cui forze applicate risultano parallele alla direzione del flusso quali pompe a pistone ed alcune tipologie di pompe ad ingranaggi e pompe a lobi. Tra le pompe rotative rivestono un ruolo rilevante le pompe peristaltiche, comunemente utilizzate nei macchinari tradizionali per emodialisi, le quali sono costituite da un motore che aziona la rotazione di un albero collegato ad un braccio rotante su cui sono montati dei rulli; essi premono il tubo sottopompa imprimendo al fluido sia forze parallele che normali alla direzione del flusso. Le pompe peristaltiche rotative (roller) possiedono i seguenti vantaggi: il sangue è all'interno del tubo sottopompa pertanto non entra in contatto diretto con i meccanismi del sistema pompante, non è necessario introdurre nel circuito un flussimetro dato che imponendo il numero di giri della pompa è possibile stimare direttamente la portata erogata, la manutenzione della pompa roller è semplice e l'unica componente da sostituire periodicamente è il tubo sottopompa. Gli svantaggi principali delle roller tradizionalmente utilizzate per la dialisi ospedaliera consistono nelle dimensioni, nel peso e nella importante dissipazione di energia che possiedono. I sistemi pompanti che trasmettono solo forze con direzione normale alla direzione del flusso sono alcune tipologie di pompe a pistone, le pompe a diaframma e le pompe a dita. Tutti questi dispositivi, come le pompe peristaltiche rotative, non prevedono il contatto diretto tra sangue ed organi meccanici, ma sia le pompe a pistone che le pompe a diaframma necessitano la presenza di valvole al fine di evitare l'instaurarsi di flussi retrogradi.

Pompe peristaltiche commerciali

Al fine di trovare un sistema pompante da utilizzare all'interno del dispositivo portatile per emodialisi, sono state analizzate numerose soluzioni commercialmente disponibili. Si è scelto di valutare dapprima le caratteristiche delle pompe volumetriche peristaltiche disponibili in commercio. Sono state selezionate le pompe che rispettassero le specifiche di progetto così riassunte:

- $0 < Q_{\text{sangue}} < 200 \text{ mL/min}$;
- $\text{Peso} \leq 500 \text{ g}$;
- $P_{\text{max motore}} = 5 \text{ W}$
- $\text{Volume} < 0,95 \text{ m}^3$;
- Tubi in materiale biocompatibile.

In Tabella 3.2 sono riepilogate le caratteristiche delle pompe individuate sul mercato:

Marca	Modello	Q [mL/min]	Peso [g]	Volume [m ³]	L*h*s [mm]	Alimentazione [V]
TGD	SR25-S300	0,1-430	500	0,77	101x80x96	24 DC stepper motor
Microdos	MP3	75-266	350	0,66	90x70x104,5	24 DC
Microdos	MP2-R	0-200	500	0,93	106x84x105	24 DC
Welco	WPX1	max 270	210	0,23	49x46x100	12-24 DC o stepper motor
Watson Marlow	102FD/R	max 106	500	0,59	63x79x118	12 DC
Watson Marlow	400F/B1	max 117	420	0,49	70x65x109	12-24 DC
Watson Marlow	400F/M	max 118	430	0,31	53x53x112	12-24 DC
Kamoer	KAS	max 150	154	0,22	55x40x98	12-24 DC
Kamoer	KPP	2,2-140	110	0,14	46x40x75	6-12-24 DC
Kamoer	KP-New	4-90	110	0,17	55x40x75	3-6-12-24 DC

Tabella 3.2 – Comparazione delle pompe peristaltiche commerciali.

Soluzione ottimale per la pompa del sangue

Dopo aver analizzato i sistemi pompanti disponibili sul mercato, sono state escluse numerose soluzioni considerate non ottimali.

Le pompe selezionate sono risultate quindi:

- **Watson Marlow modello 400 F/B1** (Figura 3.15)

$Q_{\max} = 117 \text{ mL/min}$

Peso = 420 g

Dimensioni = 70 x 65 x 109 mm

Alimentazione = 12-24 V

Motore = Standard DC

N° rulli = 4

Diametro esterno tubo = 4,0 mm

Spessore tubo = 1,6 mm

Materiale tubo = Tygon R3603

Costo = 602,00 €(con scheda di controllo) (Ottobre 2014)



Figura 3.15– Pompa Watson Marlow 400 F/B1.

- **Watson Marlow modello 400 F/M1** (Figura 3.16)

$Q_{\max} = 118 \text{ mL/min}$

Peso = 430 g

Dimensioni = 65 x 65 x 112 mm

Alimentazione = 12-24 V

Motore = Standard DC

N° rulli = 4

Diametro esterno tubo = 4,0 mm

Spessore tubo = 1,6 mm

Materiale tubo = Tygon R3603

Costo = 670,00 €(con scheda di controllo) (Ottobre 2014)



Figura 3.16 – Pompa Watson Marlow 400 F/M1.

- **Microdos modello MP2-R** (Figura 3.17)

$Q_{\max} = 100 \text{ mL/min}$

Peso = 500 g

Dimensioni = 106 x 84 x 105 mm

Alimentazione = 24 V

Motore = Brush

N° rulli = 2

Dimensioni tubo = 5,8 x 9,4 mm

Materiale tubo = Silicone

Costo = 100,00 €(con scheda di controllo) (Ottobre 2014)



Figura 3.17 – Pompa Microdos MP2-R.

- **Kamoer Ultrao modello KPP** (Figura 3.18)

Q = 30-120 mL/min

Peso = 114 g

Dimensioni = 46 x 40 x 75 mm

Alimentazione = 24 V

Motore = Standard DC

N° rulli = 3

Dimensioni tubo = 3,0 x 5,0 mm

Materiale tubo = Silicone

Costo = 35,00 €(con scheda di controllo) (Ottobre 2014)



Figura 3.18 – Pompa Kamoer Ultrao KPP.

Soluzione per la pompa per l'eparina

Il sistema pompante relativo all'eparina deve garantire il rifornimento di farmaco nelle tempistiche e nelle modalità prescritte. Quindi, deve poter erogare un'elevata portata iniziale, pari a 2000-5000 UI, e successivamente una portata costante durante il resto del trattamento, stimata secondo le caratteristiche del paziente e pari a 5/10 UI/kg/h.

Il sistema che più soddisfa queste specifiche è stato individuato in una pompa siringa che unisce la facilità di programmare la portata fornita nell'arco del trattamento, con la possibilità di avere una parte *disposable* nella siringa, contenente l'eparina, che il paziente deve sostituire prima di ogni seduta.

I dispositivi commerciali selezionati in funzione delle specifiche di progetto previste sono:

- **SAI 3D MiniBT™** (Figura 3.19)

Q = 0,01 – 35 mL/ora

Accuratezza = +/- 2,0 %

Peso = 141 g (con batteria)

Dimensioni = 84,5 x 55 x 42mm

Volume riserva = 50 mL

Durata batteria = 3 – 4 mesi

Note: Possibilità di controllo del processo tramite bluetooth.

Costo = 3500,00 €(Ottobre 2014)



Figura 3.19 – Pompa a siringa SAI 3D MiniBT™

- **CME T34™** (Figura 3.20)
 - Q** = 0,1 – 650 mL/ora
 - Accuratezza** = +/- 2,0 %
 - Peso** = 277 g (con batteria)
 - Dimensioni** = 167 x 66 x 39 mm
 - Volume riserva** = 2 – 50 mL
 - Durata batteria** = 2 - 3 mesi
 - Costo** = 1250,00 €(Ottobre 2014)



Figura 3.20 – Pompa a siringa CME T34™

Soluzione per il dializzatore

Viste le specifiche descritte, è stato scelto di utilizzare un dializzatore pediatrico al fine di garantire la portata di 100 mL/min, solitamente non considerata portata di esercizio nei dializzatori tradizionali per adulti. Il filtro dializzante selezionato è il Polyflux® 6H prodotto dalla Gambro (Gambro, Baxter, Lund, Svezia), illustrato in Figura 3.21.



Figura 3.21 – Dializzatore Polyflux® 6H.

Il dializzatore Polyflux® 6H è progettato appositamente per trattamenti dialitici su persone di piccola taglia pertanto lavora a portate comprese tra 50 e 200 mL/min. È costituito da una membrana (0,6 m²) asimmetrica in Polyamix composta da tre strati al fine di fornire al dispositivo adeguate proprietà filtranti; le fibre sono distribuite in modo omogeneo e la geometria dei pori è ottimizzata. È caratterizzato da un volume di priming ridotto pari a circa 52 mL. Le performance in vitro e le ulteriori specifiche del dializzatore sono riportate in Figura 3.22.

Clearances in vitro
(ml/min) ± 10%

Hemodialysis

UF=0 ml/min, Q _D =500(ml/min), Q _B (ml/min)	50	100	150	200
Urea	50	97	136	167
Creatinine	50	93	124	146
Phosphate	49	89	116	136
Vitamin B ₁₂	45	68	81	90

Hemodiafiltration

UF=30 ml/min, Q _D =500 ml/min, Q _B (ml/min)	50	100	150	200
Urea	-	99	141	174
Creatinine	-	96	131	156
Phosphate	-	94	125	147
Vitamin B ₁₂	-	79	94	104
Inulin	-	65	74	79

Hemofiltration

Q _B (ml/min)	100	200
TMP 100	30-36	41-51
TMP 200	38-46	54-66

UF-coefficient
[ml/h · mmHg]

Sieving coefficients*

Vitamin B ₁₂	1.0
Inulin	0.99
β ₂ -Microglobulin	0.63
Albumin	< 0.01
Blood priming volume(ml)	52
Recommended volume for priming	≥1000
Maximum TMP (mmHg)	600

Operating range (ml/min):

Recommended Q _B in HD, HDF	50-300
Recommended Q _B in HF	50-200
Recommended Q _D	8-500

SPECIFICATIONS

Membrane

Effective surface area (m ²)	0.6
--	-----

Fiber dimensions

Wall thickness (µm)	50
Inner diameter (µm)	215

Figura 3.22 – Data-sheet del dializzatore Polyflux[®] 6H prodotto dalla Gambro.

3.2.3 Circuito del dialisato

Dopo aver delineato le specifiche di progetto di ogni componente del circuito del dialisato, sono state analizzate ed individuate le possibili soluzioni ottimali per il dispositivo portatile compatto per emodialisi domestica.

Soluzione ottimale per i serbatoi del dialisato

I serbatoi sono da realizzarsi, ad esempio, in polietilene ad alto peso molecolare (HDPE), polietilentereftalato (PET) o policarbonato (PC) così da essere inerti e trasparenti.

Inoltre, devono essere dimensionati correttamente, in modo tale che possano contenere tutto il fluido dializzante necessario al trattamento.

Il serbatoio di mandata viene riempito dal paziente con acqua di rete, opportunamente trattata per raggiungere le giuste concentrazioni di soluti, prima dell'inizio di ogni sessione di emodialisi.

Soluzione ottimale per la pompa del dialisato

La pompa selezionata per l'utilizzo nel circuito del dialisato è la Microdos modello MP2-R (Figura 3.23) avente le seguenti caratteristiche:

Q_{\max} = 200 mL/min

Peso = 500 g

Dimensioni = 106 x 84 x 105 mm

Alimentazione = 24 V

Motore = Brush

N° rulli = 2

Dimensioni tubo = 5,8 x 9,4 mm

Materiale tubo = Silicone

Costo = 100,00 €(con scheda di controllo) (Ottobre 2014)



Figura 3.23– Pompa Microdos MP2-R.

Tuttavia una soluzione accettabile è costituita dal parallelo tra due pompe Kamoer Utrao modello KPP (Figura 3.24) che possiede le seguenti caratteristiche:

Q_{\min} = 130 mL/min

Peso = 114 g

Dimensioni = 46 x 40 x 75 mm

Alimentazione = 24 V

Motore = Standard DC

N° rulli = 3

Dimensioni tubo = 3,0 x 5,0 mm

Materiale tubo = Silicone

Costo = 35,00 €(con scheda di controllo) (Ottobre 2014)



Figura 3.24 – Pompa Kamoer Utrao KPP.

Il parallelo tra le due pompe KPP permette di ottenere la portata desiderata, pari a 200 mL/min e consente di ridurre il peso del sistema pompante del dialisato.

Soluzione ottimale per il Sorbent

La composizione ottimale, la forma e le dimensioni dell'unità Sorbent, utili ai fini di una corretta purificazione del dialisato, sono in studio presso il Politecnico di Milano ed sono l'argomento di un lavoro di tesi parallelo al presente.

Soluzioni per il circuito di controllo del dialisato

Il circuito di controllo del dialisato ha un ruolo fondamentale nel riequilibrio dei soluti persi durante la fase di scambio di cataboliti con il compartimento ematico all'interno del dializzatore. Esso potrebbe essere costituito da un serbatoio di dimensioni opportune in cui viene raccolto il fluido a valle dell'unità Sorbent; esso deve essere inserito ad una quota geodetica più elevata rispetto al serbatoio di mandata iniziale, al quale sarà collegato tramite un condotto munito di elettrovalvola. Il serbatoio è collegato ad un controllore di pH, temperatura, concentrazione di soluti e conducibilità della soluzione che analizza i dati relativi al dialisato raccolto e comanda rispettivamente:

- un sistema di pompaggio di soluti costituito da n serbatoi collegati ad una pompa che ha il compito di immettere all'interno del dialisato le sostanze perse fino al raggiungimento dei livelli previsti;
- un'elettrovalvola posta sul condotto di collegamento tra serbatoio di ritorno e serbatoio di mandata in modo tale che essa possa aprirsi quando le concentrazioni di soluti, il pH, la conducibilità e la temperatura della soluzione raggiungono i livelli corretti;
- uno scambiatore di calore che ha il compito di riscaldare il dialisato presente nel serbatoio fino al raggiungimento della temperatura di lavoro prevista.

3.2.4 Sensoristica e sistemi di sicurezza

Trasduttori di pressione

Sono stati scelti i trasduttori di pressione modello TruWave prodotti dalla Edwards Lifescience® (Edwards Lifescience Corporation, Irvine, CA), uno dei quali è illustrato in Figura 3.25.



Figura 3.25 – Trasduttore di pressione TruWave della Edwards Lifescience®.

Il trasduttore è di tipo *flow-through* ed è composto da un diaframma cavo di forma ellittica. Il passaggio del fluido deforma la membrana al suo interno; questa deformazione viene convertita in segnale elettrico dalla presenza di *strain-gauge* in configurazione a ponte di *Wheatstone*. Il trasduttore risulta di dimensioni contenute e trasparente, caratteristica utile all'individuazione della presenza di eventuali bolle d'aria o impurità; inoltre grazie alla sua conformazione consente un riempimento ed un lavaggio semplici e rapidi. Il trasduttore TruWave opera in un range pressorio compreso tra -50 e +300 mmHg in un range di temperatura tra 15 e 40 °C, valori che rispettano perfettamente le condizioni di funzionamento del dispositivo portatile compatto per emodialisi. Il costo del trasduttore è di 13,50 € Le ulteriori specifiche sono riportate in Figura 3.26.

Operating Pressure Range	-50 to +300 mm Hg
Operating Temperature Range	15° to 40°C
Storage Temperature Range	-25° to +70°C
Sensitivity	5.0μ V/V/mm Hg ± 1%
Nonlinearity and Hysteresis	± 1.5% of reading or ± 1mm Hg, whichever is greater
Excitation Impedance	350 ohms ± 10% with Edwards Monitor Cable attached
Signal Impedance	300 ± 5%
Zero Offset	± 25 mm Hg
Zero Thermal Drift	± 0.3 mm Hg/°C
Output Drift	±1 mm Hg per 8 hours after 20 second warm-up
Sensitivity Thermal Drift	± 0.1%/°C
Natural Frequency	40 Hz nominal for a standard kit (48"/12"); > 200 Hz for transducer alone
Leakage Current	<2μ amps at 120V RMS 60 Hz
Overpressure Tolerance	-500 to +5000 mm Hg
Flow rate across flush device with IV bag pressurized to 300 mm Hg	
• Blue Snap-Tab	3±1 ml/hr
• Yellow Snap-Tab	30±10 ml/hr

Figura 3.26 – Specifiche tratte dal data-sheet del trasduttore di pressione TruWave della Edwards Lifescience®.

Flussimetri

I flussimetri scelti per il circuito sono del modello ME PXL prodotti da Transonic® (Ithaca, NY) (Figura 3.27) e sono flussimetri a tempo di transito.



Figura 3.27 – Flussimetri ME PXL della Transonic®.

Questa tipologia di sensore sfrutta il principio che l'energia sonora in un liquido in movimento è trasportata più velocemente quando si muove nella direzione di scorrimento del fluido. La misurazione del tempo necessario dall'onda generata da un emettitore per raggiungere un ricevitore permette di ottenere la velocità del fluido nel condotto essendo note la distanza tra emettitore e ricevitore e la costante di proporzionalità. Il flussimetro ME PXL viene collocato sul tubo attraverso un meccanismo *clip-on* che permette l'utilizzo del sensore senza che esso interferisca con la fluidodinamica interna al vaso e senza che entri in contatto con il fluido. Il sensore è disponibile per diverse portate, diametri del vaso e tipologie di fluidi. I parametri del flussimetro in termini di portate sono riportati in Figura 3.28.

SENSOR SIZE	CLAMP-ON FLOWSENSOR CALIBRATION RANGES ¹			
	LOW FLOW (¼ SCALE) ²		STANDARD FLOW (FULL SCALE)	
	LOWER LINEAR LIMIT ^{3,4}	MAX MEASUREMENT RANGE ⁵	LOWER LINEAR LIMIT	MAX MEASUREMENT RANGE ⁵
2PXL	50 ml/min	-250 to +250 ml/min	100 ml/min	-1 to +1 L/min
3PXL, 4PXL, 5PXL	100 ml/min	-500 to +500 ml/min	200 ml/min	-2 to +2 L/min
6PXL	250 ml/min	-1.25 to +1.25 L/min	500 ml/min	-5 to +5 L/min
7PXL, 8PXL, 9PXL	500 ml/min	-2.5 to +2.5 L/min	1 L/min	-10 to +10 L/min
10PXL, 11PXL, 12PXL	1 L/min	-5 to +5 L/min	2 L/min	-20 to +20 L/min
14PXL, 16PXL	2.5 L/min	-12.5 to +12.5 L/min	5 L/min	-50 to +50 L/min ⁶
20PXL	5 L/min	-25 to +25 L/min	10 L/min	-100 to +100 L/min ⁶

Figura 3.28 – Parametri del flussimetro ME PXL della Transonic®.

Ulteriore sensoristica

Entrambi i fluidi, sangue e dialisato, devono essere soggetti a controlli che ne evitino perdite e presenza di bolle.

Il debollamento avviene attraverso un apposito filtro già presente sulla linea ematica e del dialisato.

La presenza di perdite viene gestita dal circuito attraverso un sensore di umidità collocato alla base del macchinario; mentre la fuoriuscita di sangue all'interno del compartimento del dialisato viene rilevata da un sensore ottico.

Sistema di clampaggio

Come sistema di clampaggio per il controllo e la sicurezza del circuito ematico e di quello del dialisato è stata scelta come soluzione l'utilizzo di elettrovalvole.

Esse sono situate intorno ai tubi scelti, quindi non interferiscono con il flusso di liquido che scorre al loro interno in configurazione *open*, e stringono automaticamente le pareti del vaso, variandone la resistenza idraulica fino alla sua completa occlusione, quando azionate.

Sono state scelte le elettrovalvole prodotte dalla ASCO modello:

- **401NC24830** (Figura 3.29)

Dimensioni massime tubo:

D_{ext} = 6,5 mm

D_{int} = 3,2 mm

Spessore = 1,6 mm

Peso = 114 g (con motore)

Alimentazione = 24V

Motore = Standard DC



Figura 3.29 – Elettrovalvola 401NC24830

- **37324830** (Figura 3.30)

Dimensioni massime tubo:

D_{ext} = 6,5 mm

D_{int} = 3,2 mm

Spessore = 1,6 mm

Peso = 142 g (con motore)

Alimentazione = 24V

Motore = Standard DC

Note: Possibilità di occludere
alternativamente due vasi.



Figura 3.30 – Elettrovalvola 401NC24830

Il modello ASCO 37324830 è utile soprattutto nella doppia via a monte del filtro dializzatore sulla linea ematica dato che consente che l'elettrovalvola clampi la via del bypass durante il funzionamento normale del dispositivo lasciando pervia la via che passa attraverso il filtro. In caso di malfunzionamenti o occlusioni del filtro, la clamp chiude invece la linea diretta verso il filtro e apre quella del bypass permettendo le operazioni di sostituzione del dializzatore.

Sensoristica del circuito di controllo del dialisato

Il circuito di controllo deve presentare un sistema per il controllo della temperatura del liquido, un sistema per il controllo del pH, un sensore per il rilevamento della concentrazione di una specie chimica predefinita ed un sistema ottico che controlli il livello di riempimento dei due serbatoi.

3.3 Prove sperimentali

Alla luce delle specifiche di progetto delineate nel Paragrafo 3.1 e delle soluzioni ottimali discusse e selezionate nel Paragrafo 3.2, è stata scelta la pompa peristaltica Kamoer Ultrao modello KPP - S10 DB C0 come pompa ematica. Essa è stata testata al fine di valutarne il comportamento in relazione ai requisiti prefissati.

3.3.1 Valutazioni preliminari

Le prime valutazioni da effettuare riguardano le caratteristiche della pompa relativamente al grado di interazione che essa ha con il paziente in termini di peso ed ingombro.

I pesi della pompa e dell'intero sistema pompante, composto da testa pompante, motore ed interfaccia per la regolazione del numero di giri, devono essere quantificati. Attraverso una bilancia viene misurato il peso delle singole componenti che costituiscono il sistema pompante ed il peso del sistema pompante complessivo.

Dopo aver collocato le componenti del sistema pompante in modo da minimizzare l'ingombro totale e prestando attenzione al posizionamento degli elementi in parziale comunicazione con l'esterno, viene stimato l'ingombro del sistema pompante.

3.3.2 Valutazione della volumetricità a viscosità costante

Il sistema pompante viene testato in termini di volumetricità; a tale scopo è necessario costruire la curva caratteristica della pompa attraverso l'acquisizione di valori di portata e pressioni al variare del numero di giri e del postcarico. Per effettuare questa valutazione è predisposto un set-up sperimentale appositamente progettato.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale per la valutazione della volumetricità della pompa è costituito da un circuito chiuso composto da un serbatoio, da tubi che connettono il serbatoio al sistema pompante, dal sistema pompante stesso, da una clamp e dalla linea di ritorno del fluido di lavoro nel serbatoio. A monte e a valle del sistema pompante sono posizionati due trasduttori di pressioni per l'acquisizione dei valori pressori, mentre a valle del sistema pompante, del trasduttore di pressione e della clamp è collocato un flussimetro per l'acquisizione dei valori di portata. Lo schema del set-up sperimentale per la valutazione della volumetricità è rappresentato in Figura 3.31.

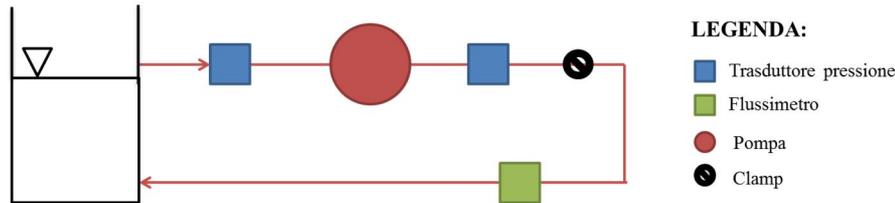


Figura 3.31 – Schema del set-up sperimentale per la valutazione della volumetricità.

Serbatoio

Il serbatoio a pelo libero è costituito da un cilindro graduato con un'uscita posta in basso la quale possiede un connettore luer che rende agevole il collegamento della riserva con i tubi.

Dimensionamento delle linee di mandata e di ritorno

Le linee di mandata e di ritorno del fluido di lavoro sono dimensionate in funzione del diametro del tubo che è alloggiato sotto la testa pompante al fine di minimizzare le perdite di carico dovute alle variazioni nella sezione del tubo ed alle connessioni tra i tubi stessi. Le linee ematiche scelte sono tubi da 1/8 di pollice (diametro interno = 3 mm e diametro esterno = 5 mm). Per quanto riguarda il tratto su cui deve essere alloggiata la sonda del flussimetro è stato scelto un tubo di diametro pari a 1/4 di pollice. La lunghezza delle linee è calcolata in modo da consentire l'alloggiamento della sensoristica e dei sistemi che interagiscono con il fluido di lavoro e risulta pari a 60 cm circa per il tubo da 1/8 e a 80 cm per il tubo da 1/4". Il materiale scelto per le linee è silicone.

Trasduttori di pressione

I trasduttori di pressione Honeywell (Morristown, New Jersey, U.S.) scelti sono di tipo *flow-through* e sono composti da un diaframma cavo di forma ellittica. Il passaggio del fluido deforma la membrana al suo interno; questa deformazione viene convertita in segnale elettrico dalla presenza di *strain-gauge* in configurazione a ponte di *Wheatstone*. I trasduttori di pressione scelti operano in un range pressorio compreso tra 0 e 5 psi.

Sistema pompante

Il sistema pompante scelto è il modello KPP della Kamoer Utrao (Figura 3.32).

Q = 30-120 mL/min

Peso = 114 g

Dimensioni = 46 x 40 x 75 mm

Alimentazione = 24 V

Motore = Standard DC

N° rulli = 3

Dimensioni tubo = 3,0 x 5,0 mm

Materiale tubo = Silicone

Nota: sono utilizzati connettori da 1/8'' per collegarsi al circuito.

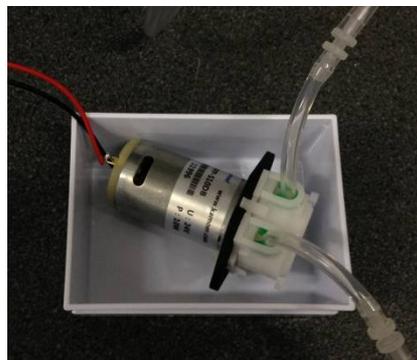


Figura 3.32 – Pompa Kamoer Utrao KPP.

Sistema di clampaggio

Al fine di simulare una resistenza variabile a valle del sistema pompante viene utilizzato uno stringitubo a vite. Per monitorare il grado di occlusione del tubo è posta una scala graduata solidalmente allo stringitubo.

Flussimetro

Il flussimetro scelto per il circuito è del modello ME PXL prodotto da Transonic® (Figura 3.33) ed è un flussimetro a tempo di transito.



Figura 3.33 – Flussimetri ME PXL della Transonic®.

Questa tipologia di sensore sfrutta il principio che l'energia sonora in un liquido in movimento è trasportata più velocemente quando si muove nella direzione di scorrimento del fluido. La misurazione del tempo necessario dall'onda generata da un emettitore per raggiungere un ricevitore permette di ottenere la velocità del fluido nel condotto essendo

note la distanza tra emettitore e ricevitore e la costante di proporzionalità. Il flussimetro ME PXL viene collocato sul tubo attraverso un meccanismo clip-on che permette l'uso del sensore senza che esso interferisca con la fluidodinamica interna al vaso e senza che entri in contatto con il fluido. Il sensore utilizzato possiede una sonda da 1/4 di pollice.

Protocollo di prova

Montaggio del set-up

Il montaggio del set-up avviene secondo la seguente procedura:

- collegare l'uscita del serbatoio ad un tubo da 1/8'' tramite un connettore luer;
- collegare l'altra estremità del tubo ad una valvola a tre vie provvista dell'uscita per il trasduttore di pressione;
- collegare l'estremità libera della valvola a tre vie ad un tubo da 1/8'';
- attraverso un connettore (1/8'' – 1/8''), collegare il tubo da 1/8'' all'ingresso della pompa;
- connettere il sistema pompante all'alimentatore impostato in modo che fornisca una differenza di potenziale pari a 24 V (assicurarsi che l'alimentatore sia spento durante tutte le fasi di montaggio del circuito) (Figura 3.34);

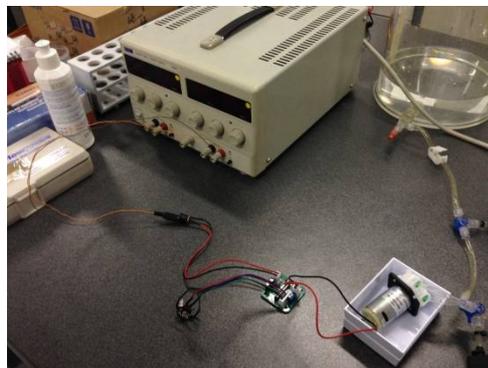


Figura 3.34 – Connessione della pompa all'alimentatore.

- collegare al tubo di uscita della pompa una valvola a tre vie provvista dell'uscita per il trasduttore di pressione;
- collegare l'estremità libera della valvola a tre vie ad un tubo da 1/8'';
- montare lo stringitubo sul tubo;
- collegare il tubo da 1/8'' al tubo da 1/4'' attraverso un connettore 1/8'' – 1/4'';

- montare la sonda del flussimetro sul tubo da 1/4'' dopo aver collocato il gel per ecografie sulla sonda e sul tratto di tubo prestando attenzione al verso di collocazione della sonda indicato dalla freccia, come indicato in Figura 3.35;



Figura 3.35 – Sonda del flussimetro montata correttamente sul tubo.

- collegare e fissare il tubo di uscita al serbatoio (Figura 3.36);



Figura 3.36 – Tubo di uscita connesso al serbatoio.

- dopo aver collegato tutti i componenti del circuito idraulico, collegare al pc la scheda di acquisizione spenta;
- collegare alla scheda di acquisizione la messa a terra, i due trasduttori di pressione ed il flussimetro;
- collegare la sonda al flussimetro;
- accendere il pc e la scheda di acquisizione;
- aprire il software LabVIEW;
- accendere i canali della scheda di acquisizione ai quali sono connessi i sensori (Figura 3.37).

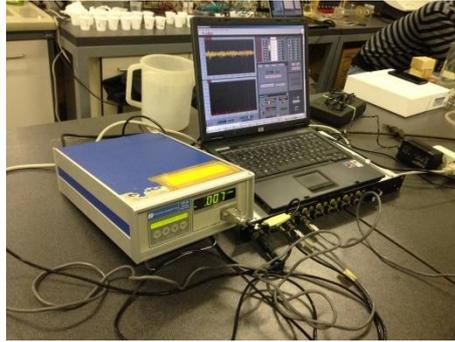


Figura 3.37 – Computer, flussimetro e scheda di acquisizione.

Le posizioni dei componenti descritti devono rispettare le indicazioni in Figura 3.31; tutti gli elementi del circuito devono risultare posti sullo stesso piano in modo da minimizzare le differenze di quote geodetiche.

In Figura 3.38 è illustrato il set-up per la prova di volumetricità.

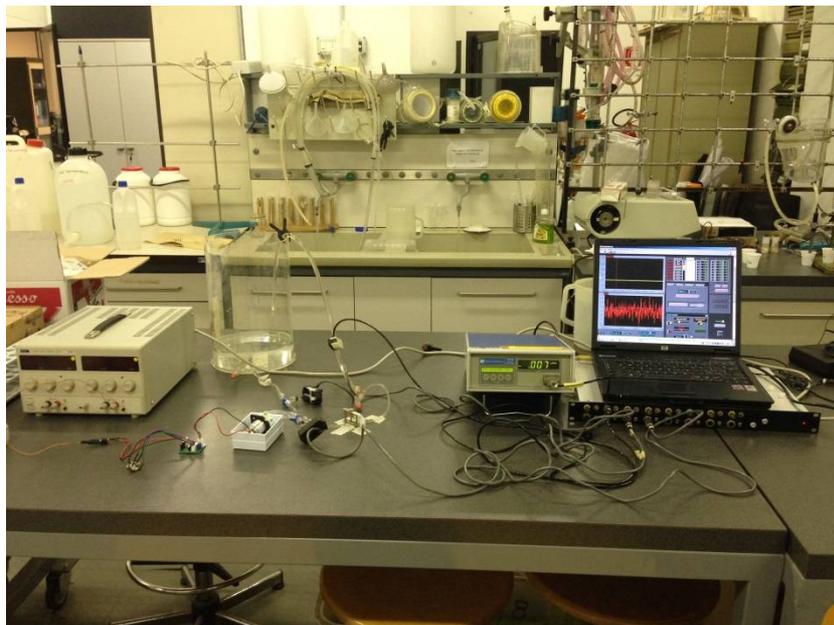


Figura 3.38 – Set-up per la prova di volumetricità.

Riempimento del circuito e debollamento

Il serbatoio viene riempito con 1,5 litri di acqua distillata ($\mu = 1\text{cP}$). La pompa viene azionata al minimo in modo da riempire l'intero circuito con acqua. Assicurarsi che nel circuito non siano presenti bolle d'aria; in tal caso provvedere al debollamento lasciando la pompa azionata al minimo e muovendo i tubi in modo da far defluire le bolle verso il serbatoio. Alla fine del processo di riempimento e debollamento spegnere l'alimentatore della pompa.

Calibrazione della strumentazione di misura

È necessaria una fase di calibrazione dei trasduttori di pressione e del flussimetro.

I trasduttori di pressione vengono posti alla stessa quota geodetica e lasciati a pressione atmosferica; all'interno della finestra di calibrazione del software LabVIEW viene quindi impostato il valore zero. I trasduttori vengono poi collegati ad uno sfigmomanometro a mercurio attraverso il quale viene impartito un valore di pressione pari a 140 mmHg, grandezza che viene inserita nel software.

Il flussimetro viene calibrato attraverso la misurazione della portata calcolata come il volume di acqua passante nel tubo nell'unità di tempo. Dopo aver predisposto il set-up sperimentale e riempito il circuito, è stato attribuito alla portata il valore zero all'interno della finestra di calibrazione del software LabVIEW. La pompa è stata poi azionata al numero di giri massimo ed il volume di acqua passante nel tubo è stato fatto confluire in un becher; al raggiungimento della portata massima è stato avviato un cronometro che è stato poi fermato dopo 1 minuto. Il rapporto tra il volume di acqua ed il tempo trascorso ha fornito il valore della portata che è stato inserito nel software.

Procedura di prova

Dopo aver riempito il circuito e calibrato i sensori, i canali contenenti le membrane dei trasduttori vengono riempiti con acqua con l'utilizzo di una siringa ed i trasduttori vengono collegati alle valvole a tre vie predisposte, come illustrato in Figura 3.39.

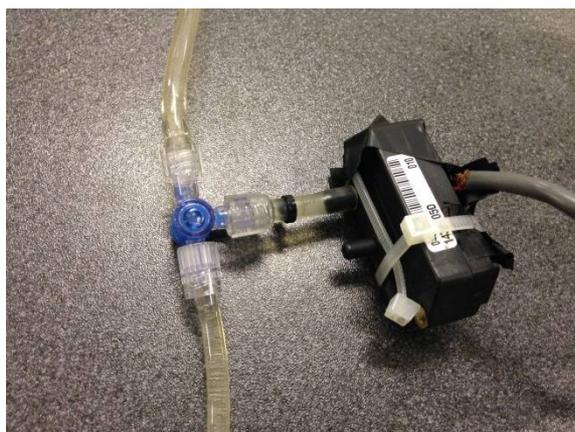


Figura 3.39 – Trasduttore di pressione correttamente riempito e montato sul circuito.

In seguito, viene azionato il sistema pompante e viene impostato un numero di giri predefinito attraverso il potenziometro (Figura 3.40) presente sulla scheda di interfaccia per la regolazione del numero di giri. Sono acquisiti i dati relativi a pressione e portata

mantenendo pervio il vaso lasciando inattivo il dispositivo per l'occlusione (stringitubo in configurazione aperta). Con il medesimo numero di giri viene poi occluso parzialmente il vaso abbassando lo stringitubo di 1 mm e vengono registrati i valori di pressione e portata relativi alla nuova condizione di post-carico. La procedura viene ripetuta abbassando il piattello dello stringitubo di 1 mm fino alla quasi totale occlusione; risultano quindi valutate 5 configurazioni differenti di occlusione del vaso (0 mm, -1 mm, -2 mm, -3 mm, -3,5 mm). Per ogni configurazione i dati vengono registrati per un tempo pari a 30 secondi. Dopo aver effettuato le precedenti acquisizioni, viene impostato un numero di giri superiore girando il potenziometro fino a raggiungere la tacca successiva, vengono ripetute le medesime operazioni di occlusione del vaso e vengono nuovamente registrati i valori relativi a pressioni e portate.



Figura 3.40 – Potenziometro.

Le prove vengono ripetute 3 volte per ogni configurazione di occlusione/numero di giri della pompa.

Acquisizione dei dati

L'acquisizione dei dati avviene simultaneamente alla prova e permette la registrazione dei valori di pressione e portata forniti rispettivamente da trasduttori e flussimetro. La fase di acquisizione avviene attraverso la scheda di acquisizione ad una frequenza pari a 200 Hz registrando i tracciati di pressioni e portata per una durata di 30 secondi.

Costruzione della curva caratteristica

I dati acquisiti durante la prova descritta vengono estrapolati per la costruzione della curva caratteristica del sistema pompante. Il grafico rappresentante la curva caratteristica prevede la portata (Q) come grandezza posta in ascissa e la prevalenza (ΔH) come grandezza in ordinata (Figura 3.41).

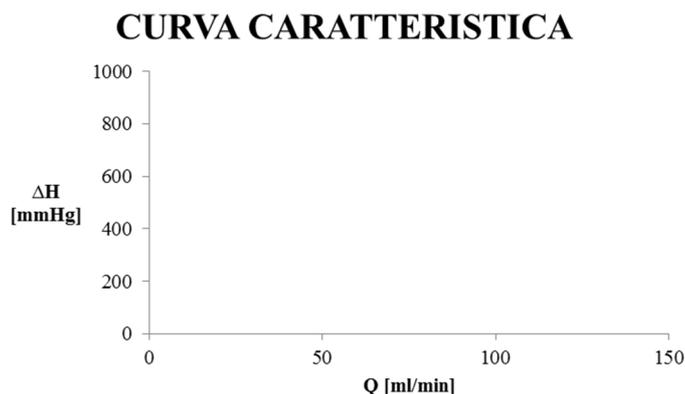


Figura 3.41 – Grafico base della curva caratteristica.

Fissato il numero di giri, vengono riportate sul grafico le coppie di valori di prevalenza e portata al variare del grado di occlusione del vaso e quindi del post-carico. Interpolando i punti trovati per ogni numero di giri si ottengono le curve caratteristiche della pompa utilizzata. Maggiore è la vicinanza della curva risultante ad una linea retta verticale, maggiore è la volumetricità del sistema pompante.

3.3.3 Valutazione della volumetricità con fluidi di diversa viscosità

La valutazione successiva sulla pompa Kamoer ha riguardato la sua capacità di mantenere invariata la volumetricità, anche nel caso in cui si utilizzino fluidi con diversa viscosità. È infatti noto dalla teoria di Poiseuille, che la viscosità di un fluido che scorre in un condotto influenza le perdite di carico che lo stesso fluido incontra nel suo tragitto.

La pompa Kamoer, nel suo utilizzo all'interno del dispositivo per dialisi, dovrà interfacciarsi con liquidi a differente viscosità: il sangue ed il dialisato. È stata quindi necessaria una valutazione delle sue performance con liquidi con viscosità maggiore dell'acqua.

Caratteristiche del fluido viscoso

Per determinare la viscosità del liquido di prova da utilizzare, sono state effettuate delle ricerche sul valore della viscosità del sangue di un paziente che si sottopone alla dialisi.

Come è noto, la viscosità del sangue dipende dal suo ematocrito, dalla temperatura di esercizio e dalla viscosità del plasma. Si è deciso di ipotizzare una temperatura di esercizio leggermente inferiore a quella corporea di 37°C, visto che il trattamento dialitico avviene all'esterno del corpo del paziente e, seppur il tratto di linea ematica sia breve, il sangue si

raffredda leggermente nel tragitto; si è ipotizzata quindi una temperatura $T = 35^{\circ}\text{C}$. Successivamente, è stata calcolata la viscosità del plasma, nota la relazione

$$\mu_{pl} = 1,8 \times \mu_{H_2O}$$

per temperature comprese tra i 20°C e i 40°C e sapendo che

$$\mu_{H_2O} = \mu_0 \times (1 + 0,0377 \times T + 0,00022 \times T^2)^{-1}$$

con $\mu_0 = 1,808 \text{ cP}$.

Infine, è stata calcolata la viscosità del sangue secondo la formula di Bull:

$$\mu_s = \mu_{pl} \times (1 + 2,5 \times Ht)$$

per ematocriti del 30% e 35% (situazioni tipiche per pazienti uremici) e del 40% e 45%, prevedendo cioè una situazione che si avvicina maggiormente a quella fisiologica. I valori ottenuti sono riportati nella Tabella 3.3.

Ht	T [$^{\circ}\text{C}$]	μ_{H_2O} (cP)	μ_{pl} (cP)	μ_s (cP)
0,3	35	0,7383	1,3289	2,3255
0,35	35	0,7383	1,3289	2,4916
0,4	35	0,7383	1,3289	2,6577
0,45	35	0,7383	1,3289	2,8238

Tabella 3.3 – Riassunto dei valori di Ht e di T ipotizzati e di μ_{H_2O} , μ_{pl} e μ_s ottenuti.

Una volta ottenute le varie viscosità del sangue, è stato preparato il liquido di prova con una soluzione di acqua e glicerina in differenti percentuali, a seconda della viscosità desiderata. La viscosità della soluzione di acqua e glicerina è stata calcolata in funzione dei dati raccolti nella Tabella 3.4.

Glycerine percent weight	Temperatur e (°C)										
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0 ⁽¹⁾	1.792	1.308	1.005	0.8007	0.6560	0.5494	0.4688	0.4061	0.3565	0.3165	0.2838
10	2.44	1.74	1.31	1.03	0.826	0.680	0.575	0.500	-	-	-
20	3.44	2.41	1.76	1.35	1.07	0.879	0.731	0.635	-	-	-
30	5.14	3.49	2.50	1.87	1.46	1.16	0.956	0.816	0.690	-	-
40	8.25	5.37	3.72	2.72	2.07	1.62	1.30	1.09	0.918	0.763	0.668
50	14.6	9.01	6.00	4.21	3.10	2.37	1.86	1.53	1.25	1.05	0.910
60	29.9	17.4	10.8	7.19	5.08	3.76	2.85	2.29	1.84	1.52	1.28
65	45.7	25.3	15.2	9.85	6.80	4.89	3.66	2.91	2.28	1.86	1.55
67	55.5	29.9	17.7	11.3	7.73	5.50	4.09	3.23	2.50	2.03	1.68
70	76	38.8	22.5	14.1	9.40	6.61	4.86	3.78	2.90	2.34	1.93
75	132	65.2	35.5	21.2	13.6	9.25	6.61	5.01	3.80	3.00	2.43
80	255	116	60.1	33.9	20.8	13.6	9.42	6.94	5.13	4.03	3.18
85	540	223	109	58	33.5	21.2	14.2	10.0	7.28	5.52	4.24
90	1310	498	219	109	60.0	35.5	22.5	15.5	11.0	7.93	6.00
91	1590	592	259	127	68.1	39.8	25.1	17.1	11.9	8.62	6.40
92	1950	729	310	147	78.3	44.8	28.0	19.0	13.1	9.46	6.82
93	2400	860	367	172	89	51.5	31.6	21.2	14.4	10.3	7.54
94	2930	1040	437	202	105	58.4	35.4	23.6	15.8	11.2	8.19
95	3690	1270	523	237	121	67.0	39.9	26.4	17.5	12.4	9.08
96	4600	1580	624	281	142	77.8	45.4	29.7	19.6	13.6	10.1
97	5770	1950	765	340	166	88.9	51.9	33.6	21.9	15.1	10.9
98	7370	2460	939	409	196	104	59.8	38.5	24.8	17.0	12.2
99	9420	3090	1150	500	235	122	69.1	43.6	27.8	19.0	13.3
100	12070	3900	1410	612	284	142	81.3	50.6	31.9	21.3	14.8

Tabella 3.4 – Valori di viscosità della soluzione di acqua e glicerina in cP in funzione della % in massa di glicerina e della temperatura [75].

Sono stati considerati i valori di viscosità riportati in tabella nella colonna relativa ai 20°C, temperatura di lavoro in laboratorio, per percentuali di glicerina tra lo 0% e il 40% dato che i valori di μ_s precedentemente calcolati si trovano nell'intervallo di questi valori di viscosità della soluzione.

I valori bersaglio sono stati posti in un grafico (Fig. 3.42) e, tramite una trend line, è stato possibile calcolare con precisione le percentuali di glicerina necessarie per ottenere una soluzione con la viscosità desiderata.

Viscosità della soluzione

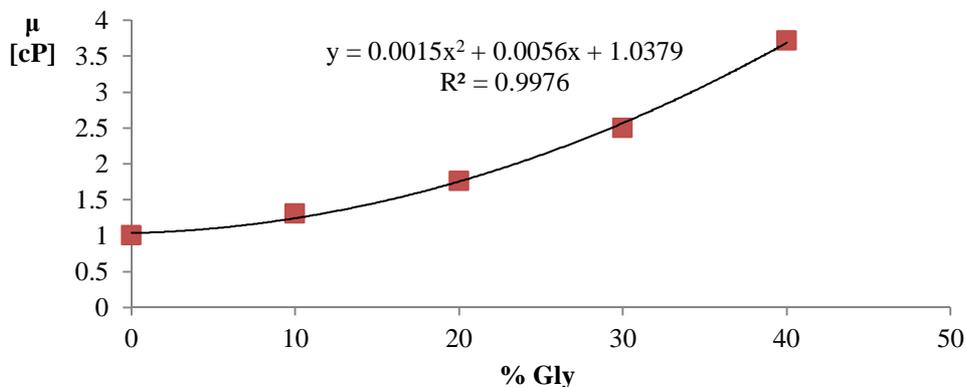


Figura 3.42 – Valori della viscosità di una soluzione acquosa di glicerina in funzione della percentuale di glicerina contenuta.

Conoscendo quindi le viscosità bersaglio, pari alle μ_s riportate in Tabella 3.3, e grazie ai valori delle variabili presenti nel polinomio di secondo grado, la cui curva approssima l'evoluzione della viscosità in funzione della percentuale di glicerina, sono state calcolate le esatte percentuali di glicerina necessarie ad ottenere le viscosità corrette. I valori ottenuti sono riportati in Tabella 3.5.

a	b	c = 1,0379 - μ_s	μ_s [cP]	% Gl
0,0015	0,0056	-1,2876	2,3255	31,22
0,0015	0,0056	-1,4537	2,4916	33,05
0,0015	0,0056	-1,6198	2,6577	34,78
0,0015	0,0056	-1,7859	2,8238	36,42

Tabella 3.5 – Variabili utilizzate per il calcolo delle percentuali di glicerina necessarie ad ottenere le viscosità volute.

Le percentuali di glicerina ottenute si riferiscono al valore in massa di glicerina; sapendo che la densità della glicerina è di 1260 g/dm³ e imponendo un volume di partenza di glicerina di 240 mL, per la soluzione a viscosità massima, si sono calcolati i volumi di acqua con i quali diluire man mano la soluzione per ottenere le viscosità desiderate. I valori calcolati e poi utilizzati nella prova sono riportati in Tabella 3.6.

μ [cP]	% Gl	V tot [L]	V H₂O [L]	V Gl [L]	m H₂O [g]	m Gl [g]
2,8238	36,42	1,07	0,830	0,24	830,25	302,4
2,6577	34,78	1,11	0,869	0,24	869,43	302,4
2,4916	33,05	1,15	0,915	0,24	914,87	302,4
2,3255	31,22	1,21	0,968	0,24	968,46	302,4

Tabella 3.6 – Dati utilizzati per preparare la soluzione di acqua e glicerina; ad ogni diluizione è stato aggiunto alla soluzione un volume di acqua pari alla differenza tra il volume di acqua riferito ad una certa viscosità e il volume di acqua riferito alla viscosità precedente.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale utilizzato per questa prova risulta essere lo stesso precedentemente utilizzato nella prova di volumetricità con acqua.

Protocollo di prova

Le fasi di montaggio, riempimento e debollamento del circuito e calibrazione della sensoristica sono avvenute secondo le procedure descritte nella prova di volumetricità. In questa prova a viscosità alterata sono state utilizzate solo tre configurazioni dello stringitubo, pari a un livello di occlusione di 0, 3 e 3,5 mm. Grazie ai sensori di pressione

posizionati a monte e a valle della pompa, sono state registrati i valori di pressione per poi calcolare la prevalenza fornita dalla pompa come loro differenza. Tramite il flussimetro si è invece registrato il valore della portata erogata dalla pompa nelle differenti configurazioni di lavoro. La procedura di acquisizione dei dati è avvenuta attraverso la medesima procedura e strumentazione descritta in precedenza. In aggiunta alla strumentazione già citata nel Paragrafo 3.3.2 (prova di volumetricità), è stato utilizzato un viscosimetro a capillare per verificare che la viscosità della soluzione calcolata corrispondesse a quella reale.

3.3.4 Valutazione dell'affidabilità nel tempo

L'affidabilità è valutata al fine di garantire la funzionalità dell'intero sistema pompante per trattamenti prolungati nel tempo.

Un'ulteriore valutazione da effettuare contemporaneamente alla prova, consiste nel monitoraggio della temperatura raggiunta dal sistema pompante, al fine di garantire l'assenza di emolisi termica ed il surriscaldamento eccessivo del dispositivo.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale utilizzato per effettuare le prove di affidabilità nel tempo è il medesimo set-up descritto nel Paragrafo 3.3.2. Alla strumentazione già descritta è da aggiungersi un cronometro, per la misurazione della durata della prova, ed una termocoppia, per il monitoraggio delle temperature (Figura 3.43).

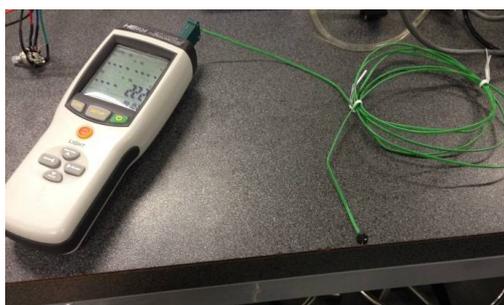


Figura 3.43 – Termocoppia.

Protocollo di prova

Preparazione del Set-up

Il montaggio del set-up, lo riempimento del circuito ed il suo debollamento e la calibrazione dei sensori avvengono in maniera analoga a quanto descritto per le prove di volumetricità.

Procedura di prova

Dopo aver preparato il set-up per la prova di affidabilità, si aziona il sistema pompante e si impone il massimo numero di giri in modo da ottenere la portata definita dalle specifiche di progetto pari a circa 100 mL/min. Durante la prova, viene mantenuto parzialmente abbassato lo stringitubo, allo scopo di aumentare la resistenza a valle del sistema pompante simulando il post-carico al quale lavorerà la pompa. Vengono acquisiti i valori di pressione a monte e a valle del sistema pompante e la portata, rispettivamente attraverso i trasduttori di pressione ed il flussimetro, posizionati come descritto nella preparazione del set-up e collegati alla scheda di acquisizione. I valori di temperatura vengono acquisiti attraverso la termocoppia appoggiando la sonda in 4 posizioni differenti del sistema pompante; viene inoltre registrato il valore della temperatura dell'ambiente circostante. Le posizioni scelte per l'acquisizione della temperatura, al fine di valutare incrementi di temperatura pericolosi per il paziente, sono: la testa pompante (Figura 3.44A), il motore della pompa (Figura 3.44B), la base del motore (Figura 3.44C) e la scheda elettronica (Figura 3.44D).

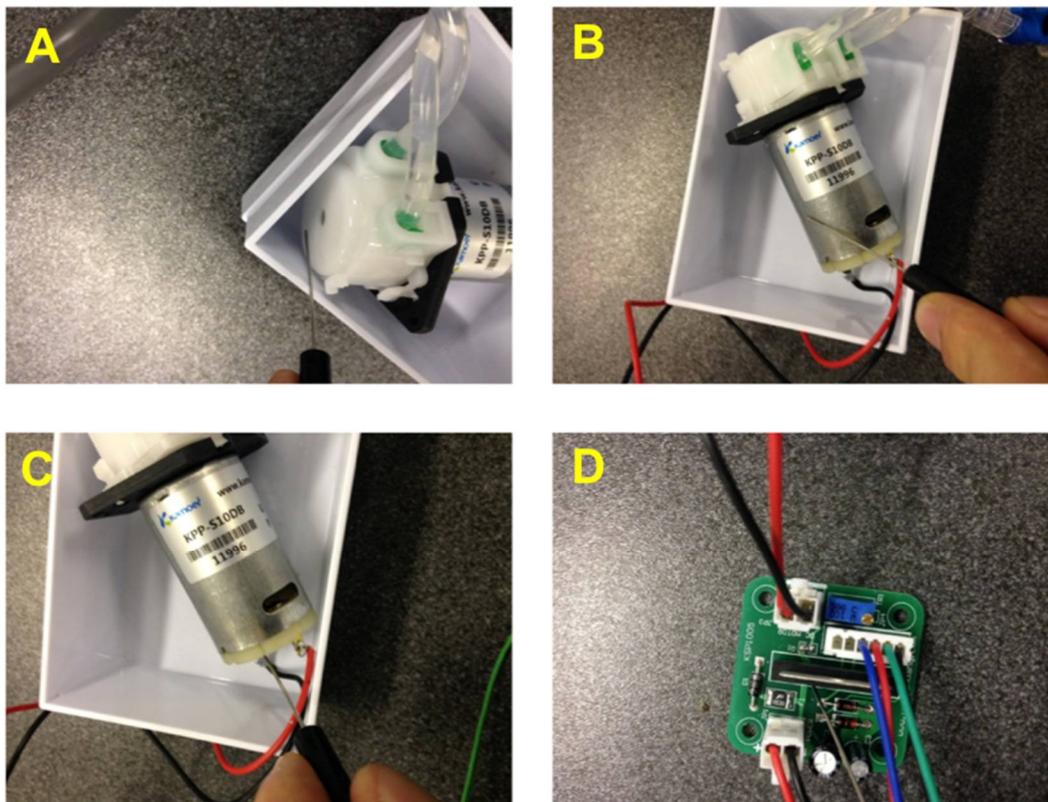


Figura 3.44 – Posizioni della sonda sul sistema pompante per l'acquisizione della temperatura.

I valori vengono acquisiti ad intervalli regolari per tutta la durata delle 6 ore previste dalla prova, al fine di testare la capacità del sistema pompante di fornire la portata impostata sul lungo termine. Le acquisizioni dei valori di pressioni e portate sono state effettuate ogni 20 minuti per durate di 30 secondi a frequenza pari a 200 Hz, di tali valori sono state calcolate le medie. Ogni misurazione della temperatura è stata ripetuta 3 volte in ogni posizione per ogni step di tempo ed è stato calcolato il valore medio. Sono state effettuate 3 prove di affidabilità nel tempo.

Analisi dei valori acquisiti

L'affidabilità del sistema pompante viene valutata analizzando gli andamenti della portata e delle pressioni lungo l'intera durata della prova. I valori acquisiti vengono posti in un grafico Portata/Tempo e Prevalenza/Tempo; maggiore è la stabilità dei valori nel tempo, maggiore è il grado di affidabilità del sistema pompante.

Le temperature registrate con la termocoppia sono rappresentate anch'esse in un grafico in funzione del tempo dal quale è possibile osservare l'andamento dell'innalzamento della temperatura nel corso della prova.

3.3.5 Valutazione del parallelo di due pompe KPP

Come riscontrato nella prova di volumetricità della pompa Kamoer, la portata massima raggiunta utilizzando tale dispositivo si attesta intorno ai 106 mL/min. Vista la necessità di movimentare il fluido del lato dialisato ad una portata doppia rispetto a quella del lato sangue, al fine di massimizzare lo scambio di soluti e il tasso di ultrafiltrazione, è stato necessario testare due pompe Kamoer poste in parallelo per raggiungere tale risultato.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale per la valutazione del comportamento delle due pompe Kamoer in parallelo prevede un circuito chiuso composto da un serbatoio, da tubi che connettono il serbatoio alle due pompe tramite connettori ad "Y", dalle pompe stesse poste in configurazione parallela, da uno stringitubo e dalla linea di ritorno del fluido di lavoro nel serbatoio. A monte del connettore di ingresso alle due pompe e a valle del connettore di uscita delle due pompe sono posizionati due trasduttori di pressioni per l'acquisizione dei valori pressori; mentre, a valle dello stringitubo è collocato un flussimetro per l'acquisizione dei valori di portata. Lo schema del set-up sperimentale utilizzato in questa prova è rappresentato in Figura 3.45.

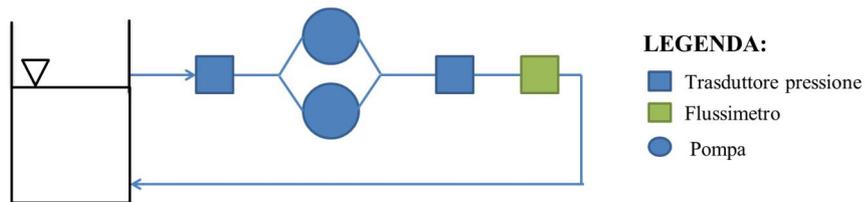


Figura 3.45 – Schema del circuito di prova con le pompe in parallelo.

Il serbatoio, i trasduttori di pressione, lo stringitubo, il flussimetro e i tubi utilizzati sono i medesimi della prova di volumetricità descritta nel Paragrafo 3.3.2; la differenza sostanziale tra le due prove è la presenza di due pompe, del medesimo modello Kamoer, posizionate in parallelo e collegate al circuito tramite connettori ad “Y” (Figura 3.46).

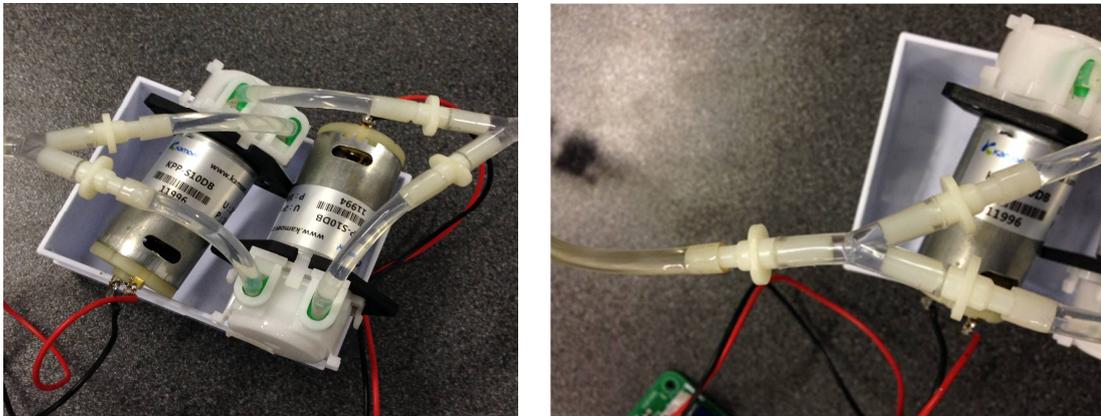


Figura 3.46 – A sinistra, pompe Kamoer posizionate in parallelo. A destra, particolare del connettore ad “Y” utilizzato nel circuito.

Nella Figura 3.47 si può invece vedere il circuito completo montato.

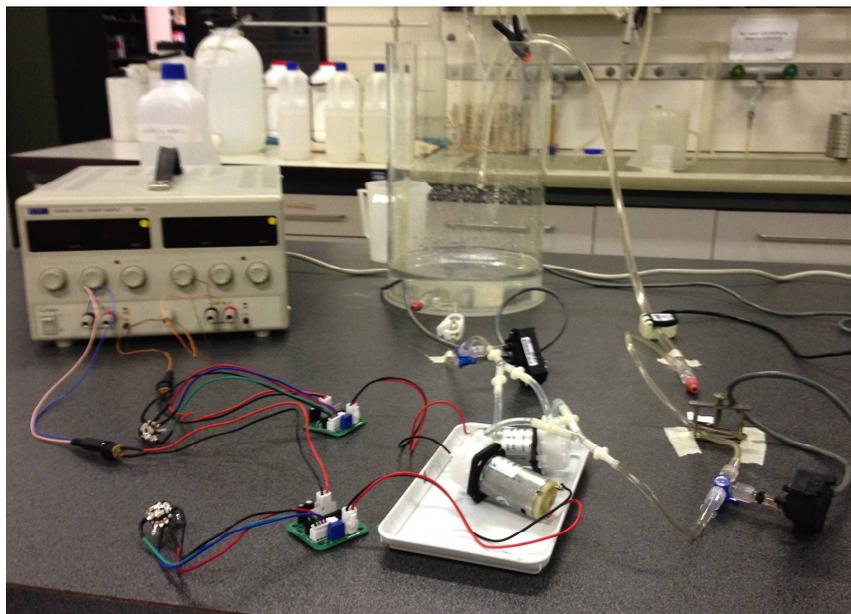


Figura 3.47 – Circuito di prova per testare il parallelo delle due pompe.

Protocollo di prova

Il montaggio del set-up, lo riempimento del circuito ed il suo debollamento e la calibrazione dei sensori avvengono in maniera analoga a quanto descritto per le prove di volumetricità. La procedura di acquisizione dei dati è avvenuta attraverso la medesima procedura e strumentazione descritta in precedenza.

Durante la prova sono state registrate portate e pressioni relative alle varie configurazioni di potenziometro e stringitubo, esattamente come nella prova di volumetricità per la singola pompa; è da specificare che i potenziometri delle due pompe sono sempre stati posizionati nella medesima configurazione, selezionando gli stessi RPM per ognuna delle due.

3.3.6 Valutazione dell'emoliticità della pompa

Il sistema pompante viene valutato in termini di emolisi al fine di verificare che il tasso di emoglobina libera nel plasma sia all'interno di un range di valori considerato accettabile. Il protocollo seguito per la prova di emolisi è contenuto nella norma ASTM F1841-97 "*Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps*"; tale protocollo è stato parzialmente adattato alla specifica applicazione, alla luce della letteratura scientifica riguardante le prove di emolisi ed in funzione delle prove sperimentali precedentemente effettuate sul medesimo sistema pompante e presentate nel lavoro di tesi. La prova di emolisi è stata svolta in parallelo sul sistema pompante Kamoer e su un sistema pompante standard nelle medesime condizioni.

Norma ASTM F1841-97

La norma ASTM F1841-97 "*Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps*" [76] contiene il protocollo per la valutazione delle proprietà emolitiche di pompe per il trattamento a flusso continuo del sangue.

La norma raccomanda l'utilizzo di sangue umano, bovino o porcino estratto da soggetti sani (con un tasso di emoglobina libera inferiore ai 20 mg/dL), raccolto in un contenitore di capacità compresa tra 500 mL e 2000 mL e trattato con una soluzione anticoagulante. Il sangue deve poi essere diluito o concentrato fino ad ottenere un valore dell'ematocrito pari a 30 ± 2 % allo scopo di standardizzare la prova.

Il circuito di prova è costituito da tubi in PVC, con diametro interno pari a 3/8 di pollice e della lunghezza di circa 2 m, e da una riserva a formare un circuito chiuso. Il volume di

priming risulta di circa 450 ± 45 mL. Nel protocollo è inoltre previsto l'utilizzo di uno stringitubo a vite, posto a valle della pompa, al fine di riprodurre le adeguate condizioni di post-carico pressorio; nel caso di assistenza al cuore sinistro è consigliata una portata di 5 L/min con una prevalenza pari a 100 mmHg mentre nel caso di bypass cardiopolmonare è riportata la medesima portata ma con prevalenza pari a 500 mmHg.

Al fine di monitorare la prevalenza della pompa, è richiesto l'inserimento di trasduttori di pressione a monte e a valle della pompa; per il controllo della portata ematica è necessario un flussimetro ad ultrasuoni od elettromagnetico posto a valle dello stringitubo e a monte della riserva.

Per mantenere la temperatura dell'ambiente di prova a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, è previsto l'utilizzo di un bagno termostatico all'interno del quale immergere porzioni del circuito. La temperatura del sangue durante la prova deve essere controllata. Il circuito di prova secondo norma è schematizzato in Figura 3.48.

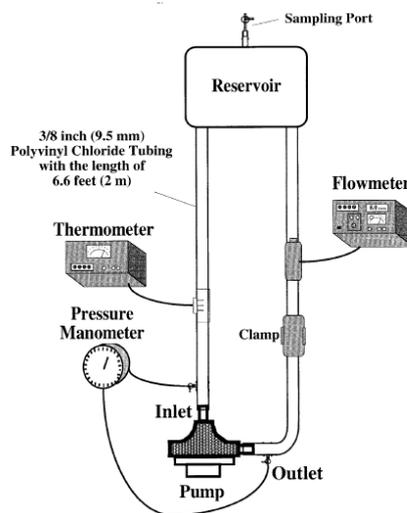


Figura 3.48 – Circuito di prova secondo norma ASTM F1841-97 [76].

La procedura di prova consiste dapprima nel montaggio del circuito e della sensoristica a cui segue lo riempimento ed il lavaggio del circuito con soluzione fisiologica per 10-20 minuti. Il circuito viene quindi riempito con il sangue, opportunamente diluito o concentrato, e debollato. Viene dato inizio alla prova prelevando il primo campione da analizzare; la pompa viene portata alla portata desiderata. La durata raccomandata per la prova è pari a 6 ore. Ogni ora vengono estratti due campioni di sangue di 1 o 2 mL, il primo viene scartato mentre il secondo viene analizzato attraverso un metodo clinicamente

approvato al fine di valutare il tasso di emoglobina libera nel plasma e quindi calcolare gli indici descritti di seguito.

Indici

Gli indici che vengono comunemente utilizzati per la valutazione del tasso di emolisi sono Normalized Index of Hemolysis (N.I.H.), Normalized Milligram Index of Hemolysis (mg.N.I.H.) e Modified Index of Hemolysis (M.I.H.), come espresso nella norma ASTM.

Gli indici sono calcolati con le seguenti formule:

$$N.I.H. = \Delta freeHb \cdot V \cdot \frac{100 - Ht}{100} \cdot \frac{100}{Q \cdot T}$$

$$M.I.H. = \Delta freeHb \cdot V \cdot \frac{100 - Ht}{100} \cdot \frac{10^6}{Q \cdot T \cdot Hb}$$

dove $\Delta freeHb$ è l'aumento della concentrazione di emoglobina libera plasmatica [g/L per N.I.H., mg/L per M.I.H.] nell'intervallo di tempo di campionamento, V è il volume di sangue contenuto nel circuito [L], Ht è l'ematocrito [%], Q è la portata di sangue [L/min], T è l'intervallo di tempo di campionamento e Hb è la concentrazione di emoglobina totale nel sangue al tempo 0 [mg/L].

Letteratura su prove emolisi

Sono stati analizzati diversi studi riguardanti test di emoliticità di dispositivi pompanti. Lo studio di Oku et al. [77] del 1988 tratta la valutazione del tasso di emolisi indotto da quattro pompe non pulsatili utilizzate per circolazione extracorporea. Il circuito chiuso utilizzato per la prova è standardizzato e composto dalla pompa ematica, da una riserva e da porzioni di tubo immerse in un bagno termostatico. Il volume di priming dell'intero circuito è pari a 1 litro. La portata scelta per la prova è pari a 6 L/min con un post-carico pari a 100 mmHg, sulla base delle curve di prestazioni emodinamiche precedentemente determinate per ciascuna pompa. La prova ha una durata di 12 ore durante le quali sono stati effettuati 12 prelievi ematici dal circuito per le analisi; le prove sono state ripetute cinque volte per ognuno dei quattro modelli di pompa e la temperatura dell'ambiente di prova è stata mantenuta intorno ai 37 °C attraverso un bagno termostatico. Il circuito di prova descritto è rappresentato in Figura 3.49.

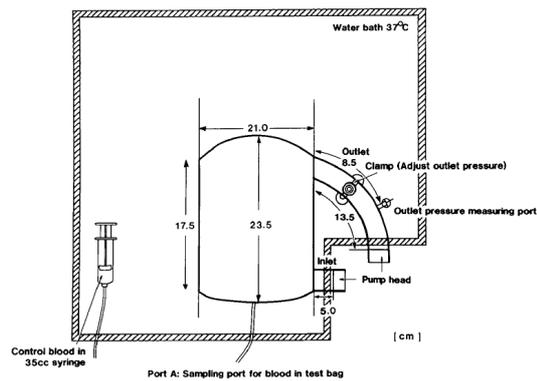


Figura 3.49 – Schema del circuito della prova di emolisi di Oku [77].

Nel 2008 è stato sviluppato da Lee et al. [78] un sistema pompante pulsatile (DPP, Dual Pulse Pump) per emodialisi costituito da un motore connesso ad una camma che, ruotando, spinge quattro attuatori che premono alternatamente i tubi in cui scorre il sangue; la pompa è caratterizzata dall'assenza di valvole e rigurgiti e da una minima occlusione dei tubi premuti dagli attuatori. Il dispositivo è stato testato con sangue bovino al fine di valutarne il comportamento in termini di emolisi. Gli esperimenti sono stati effettuati sviluppando due circuiti identici per confrontare il comportamento della pompa DPP con il comportamento di una pompa roller standard (AK-95S, Gambro, Sweden) in termini di NIH. Il volume di priming utilizzato per la prova è pari a 1 L per ogni circuito; il sangue bovino da singolo donatore è stato trattato con eparina (20 IU/mL). Il circuito di prova è costituito dalla pompa ematica, da una riserva e da tubi; sono collocati inoltre trasduttori di pressione (Sensys Inc., Gyeonggi-Do, Korea) ed un flussimetro (Transonic Sys., Ithaca, NY). La portata ematica è stata scelta pari a 200 mL/min in funzione dell'applicazione per la quale è stato sviluppato il sistema pompante DPP, la prevalenza è stata stabilita pari a circa 100 mmHg. La prova, della durata di 3 ore, è stata ripetuta 6 volte per ogni circuito ed è stata effettuata a temperatura ambiente; è stato prelevato un campione ogni ora. I livelli di emoglobina libera nel plasma sono stati determinati tramite spettrofotometria ed è stato poi calcolato l'indice NIH.

Nel 1997 uno studio di Tamaya et al. [79] ha analizzato il tasso di emolisi indotto da una pompa centrifuga utilizzata in modalità pulsatile confrontando tale valore con quelli ottenuti dalla medesima pompa utilizzata in modalità standard e da una pompa differente. Il circuito per la prova (Figura 3.50) è costituito dalla pompa ematica, da una riserva e da tubi in Tygon. Le condizioni di test hanno previsto portate pari a 5 L/min con prevalenza di 100 mmHg per l'assistenza ventricolare sinistra, 5 L/min con prevalenza di 350 mmHg per

la condizione di bypass cardiopolmonare e 3 L/min con prevalenza di 500 mmHg per supporto cardiopolmonare percutaneo. La portata e le pressioni a monte e a valle della pompa sono state monitorate rispettivamente attraverso un flussimetro (Transonic System, Inc., Ithaca, NY, USA) e attraverso trasduttori di pressione (Abbott Critical Care Systems, North Chicago, IL, USA). La prova è stata effettuata con un volume di priming di 250 mL di sangue bovino mantenuto a 27 ± 1 °C attraverso un bagno termostatico ed è stata scelta una durata della prova di 3 ore con prelievi ematici ogni 30 minuti. Il tasso di emoglobina libera nel plasma è stato analizzato usando il metodo TMB (tetrametilbenzidiene). Nello stesso anno è stata analizzata da Tayama et al. [80] l'influenza della frequenza cardiaca e del numero di giri sul tasso di emolisi nel caso di pompe centrifughe utilizzate per supporto cardiopolmonare. Il circuito di prova è rimasto inalterato, tuttavia è stata scelta una portata di 3 L/min con una prevalenza di 200 mmHg; la temperatura del sangue durante la prova è stata mantenuta pari a 36 ± 1 °C attraverso un bagno termostatico.

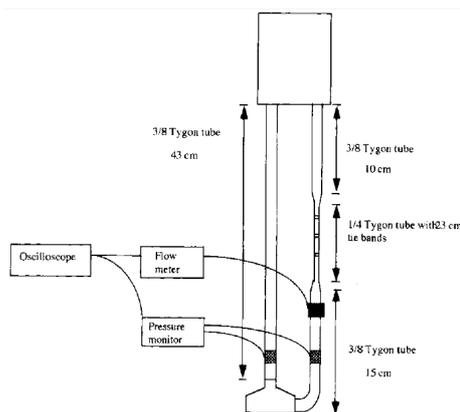


Figura 3.50 – Circuito per la prova di emolisi di Tayama [80].

Lo studio di Tamaya et al. [81] del 2004 esamina l'influenza dell'occlusività di una pompa roller sull'emolisi e sulle proprietà idrodinamiche. Il test *in vitro* per la valutazione dell'emolisi è stato svolto utilizzando un circuito composto da tubi in Tygon, una riserva e una pompa roller in due differenti condizioni di occlusività; un circuito analogo con una pompa centrifuga è stato utilizzato come confronto. È stato scelto di utilizzare un volume di priming pari a 500 mL per ogni circuito, una portata di sangue di 5 L/min con una prevalenza di 350 mmHg. La temperatura del sangue è stata mantenuta pari a 28 °C. Le prove hanno avuto una durata di 6 ore ed i prelievi sono avvenuti ogni ora.

All'interno del brevetto US7854718 di Gura et al. [69] del 2010 è contenuta la descrizione della prova di emolisi effettuata sulla pompa a doppio ventricolo brevettata (Paragrafo

2.3.2). Il protocollo della prova di emolisi è basato sulla norma ASTM F1841-97. La portata massima trattata dalla pompa è pari a 78 mL/min e la prevalenza imposta è pari a 100 mmHg. La pompa a doppio ventricolo è stata confrontata con tre pompe roller commerciali utilizzando lo stesso protocollo di prova. Il volume di priming per ogni circuito è stato scelto pari a 500 mL; le prove hanno avuto una durata di 6 ore ciascuna, con prelievi ematici ad ogni ora.

In Tabella 3.7 sono riassunti i valori dei parametri utilizzati nella norma ASTM ed in letteratura per le prove di emolisi su pompe ematiche; sono elencati il volume di priming del circuito, la portata di sangue, la temperatura mantenuta durante la prova, la prevalenza della pompa, la durata della prova, il numero di prelievi ematici, il metodo di analisi del tasso di emoglobina libera ed il tipo di applicazione per cui il sistema pompante è utilizzato.

	V_{priming} [mL]	Q_{sangue} [mL/min]	Prevalenza [mmHg]	T [°C]	t [h]	n prelievi	Analisi	Applicazione
ASTM F1841-97	450	5000	100- 500	37 ± 1	6	6	SP	CEC
Oku 1988	1000	6000	100	37	12	12	CME	CEC
Lee 2008	1000	200	100	ambiente	3	3	SP	dialisi
Tayama1 1997	250	3000- 5000	100- 350- 500	27 (sangue)	3	6	TMB	CEC
Tayama2 1997	250	3000	200	36 ± 1 (sangue)	3	6	TMB	CEC
Tayama 2004	500	5000	350	28 (sangue)	6	6	?	CEC
Gura 2010	500	78	100	?	6	6	?	dialisi

Tabella 3.7 – Valori scelti dei parametri utilizzati in letteratura per le prove di emolisi su pompe ematiche (SP = spettrofotometria; TMB = tetrametilbenzidene; CME = cianometemoglobina; CEC = circolazione extracorporea).

Identificazione del circuito e dei parametri di prova

La prova di emolisi svolta per questo lavoro di tesi è avvenuta su due circuiti identici in parallelo, come suggerito dalla letteratura [69, 78], al fine di confrontare il comportamento in termini di emolisi della pompa Kamoer Utrao KPP con il comportamento di una pompa standard da emodialisi Hospal (circuito bianco). Ciascun circuito di prova è stato progettato e realizzato secondo norma e risulta quindi composto da una riserva, da tubi in PVC e dalla pompa. Nonostante i due circuiti (Kamoer e Hospal) siano identici, la lunghezza del tubo sottopompa è maggiore nel circuito Hospal vista la rilevante differenza di dimensioni della testa pompante.

I parametri di prova per testare in termini di emolisi la pompa Kamoer sono stati scelti alla luce dei valori indicati nella norma ASTM F1841-97, nella letteratura descritta nel paragrafo precedente ed in base alle caratteristiche intrinseche del circuito di prova.

- V_{priming}: il volume di priming scelto per il circuito è pari a 800 mL. Tale valore è compreso tra i valori massimo e minimo riportati in Tabella 3.7 ed è stato dimensionato considerando l'influenza dei prelievi sul volume di sangue totale. È stato scelto di prelevare 10 mL di sangue ogni 30 minuti per consentire le analisi dell'emoglobina libera nel plasma. Il volume totale di sangue prelevato nel corso dell'intera prova risulta quindi pari a 120 mL rendendo necessario aumentare il volume di priming fino ad il valore sopra definito.
- Q_{sangue}: è stata scelta una portata di sangue pari a circa 100 mL/min in funzione delle specifiche di progetto correlate alla tipologia di applicazione (Paragrafo 3.1).
- Prevalenza: il valore di prevalenza scelto per la prova di emolisi è pari a circa 40 mmHg. Nella norma ASTM viene indicato che il valore di prevalenza può essere scelto in funzione del tipo di applicazione, pertanto sono state svolte delle prove preliminari, nelle quali il circuito comprende il filtro dializzante; in tali prove viene misurata una prevalenza media di circa 14,5 mmHg, valore che giustifica la scelta di una prevalenza di 40 mmHg al posto di 100 mmHg, prevalenza solitamente utilizzata per la sostituzione della funzione del cuore sinistro.
- Temperatura: è stato scelto di mantenere la temperatura dell'ambiente di prova a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, utilizzando un bagno termostatico all'interno del quale immergere porzioni del circuito, come indicato nella norma ASTM. In quasi tutte le applicazioni di CEC, il valore di temperatura che viene scelto e deve essere mantenuto non è quello

dell'ambiente di prova bensì quello del sangue in quanto al variare della temperatura, varia la curva di dissociazione dell'emoglobina comportando una differente ossigenazione del sangue. Nelle applicazioni di dialisi la temperatura deve essere monitorata, ma il suo valore non influenza le prestazioni del macchinario in modo rilevante pertanto Lee et al. svolgono le prove di emolisi a temperatura ambiente mentre Gura et al. non forniscono informazioni sul valore di temperatura mantenuto durante le prove.

- Durata della prova: la durata scelta per la prova di emolisi è pari a 6 ore, come indicato nella norma ASTM ed in linea con la durata prevista per il trattamento emodialitico.
- Numero prelievi: è stato scelto di effettuare un prelievo ematico ogni 30 minuti per monitorare l'andamento del tasso di emolisi nel tempo, per un totale di 12 prelievi ematici.
- Tipologia di analisi: la tipologia di analisi scelta per la valutazione del tasso di emoglobina libera è la spettrofotometria, metodo considerato clinicamente approvato dalla norma ASTM.

In Tabella 3.8 sono riassunti i parametri di prova scelti per il test di emolisi.

	V_{priming} [mL]	Q_{sangue} [mL/min]	Prevalenza [mmHg]	T [°C]	t [h]	n prelievi	Analisi	Applicazione
Gambotti Vanerio 2014	800	100	40	37 ± 1	6	12	SP	Dialisi portatile

Tabella 3.8 – Valori scelti per i parametri individuati per la prova di emolisi.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale per la prova di emolisi è costituito dal circuito di prova, dalla sensoristica e dalla strumentazione accessoria. Ogni circuito di prova è composto dalla riserva, dai tubi in PVC, dalla pompa, dai connettori e dallo stringitubo. La sensoristica comprende un trasduttore di pressione posto a monte ed uno posto a valle di ognuna delle due pompe testate ed un flussimetro, al fine di monitorare pressioni e portate durante tutta la prova di emolisi. La strumentazione accessoria è composta dal bagnetto termico, costituito dal circolatore ad immersione per riscaldamento e da una vasca, e dalla termocoppia comprendente la sonda per la misurazione della temperatura.

Riserva

La riserva scelta per la prova di emolisi è una riserva pediatrica per circolazione extracorporea (Figura 3.51) in quanto è necessario che il serbatoio per il sangue abbia una forma rastremata ed un port nella zona inferiore per evitare che la pompa aspiri aria ed una capacità che consenta l'alloggiamento di 800 mL di sangue. La riserva pediatrica permette inoltre una rapida lettura del volume ematico, in essa contenuto, attraverso una scala graduata e l'agevole misurazione della temperatura del sangue durante la prova.

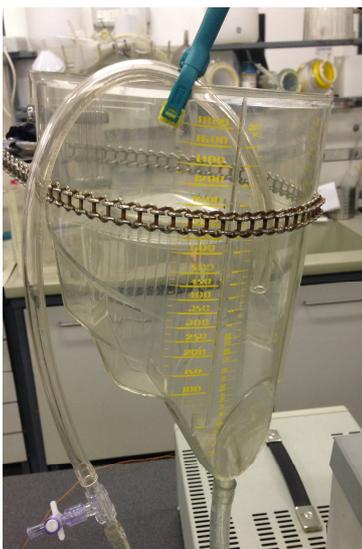


Figura 3.51 – Riserva pediatrica per la prova di emolisi.

Tubi

I tubi utilizzati per la prova di emolisi sono tubi in PVC del diametro di 3/8 di pollice per il tratto in uscita dalla riserva, 1/8 di pollice nel tratto di tubo sottopompa e 1/4 sul ritorno nella riserva, al fine di garantire l'alloggiamento della sonda del flussimetro.

Stringitubo

Al fine di ottenere il post-carico e dunque la prevalenza desiderata, viene collocato uno stringitubo a vite sul tratto con diametro pari a 1/4 di pollice, come indicato nella norma ASTM.

Connettori

I collegamenti tra i tratti di tubo con diametri differenti avviene attraverso l'utilizzo di connettori in polipropilene emocompatibile Kartell Labware 877/4 a diametro variabile.

Pompa

Le pompe utilizzate per la prova di emolisi sono: la pompa Kamoer Ultrao KPP e la pompa Hospal. Il tubo sottopompa ha diametro pari a 1/8 di pollice per entrambe le pompe, ma la lunghezza di tale tubo è differente viste le dimensioni delle teste pompanti. Le due pompe sono state programmate per erogare la medesima portata e sono state alimentate a 24 V dal medesimo alimentatore TTi EX354D. La pompa Hospal è rappresentata in Figura 3.52.



Figura 3.52 – Pompa Hospal.

Trasduttori di pressione

I trasduttori di pressione scelti sono di tipo *flow-through* e sono composti da un diaframma cavo di forma ellittica. Il passaggio del fluido deforma la membrana al suo interno; questa deformazione viene convertita in segnale elettrico dalla presenza di *strain-gauge* in configurazione a ponte di *Wheatstone*. I trasduttori di pressione posti a monte della pompa operano in un range pressorio compreso tra 0 e 1 psi mentre i trasduttori di pressione posti a valle operano in un range compreso tra 0 e 5 psi.

Flussimetro

Il flussimetro scelto per il circuito è del modello ME PXL prodotto da Transonic[®] ed è un flussimetro a tempo di transito, idoneo alla prova di emolisi secondo la norma ASTM. La sonda del flussimetro alloggia tubi da 1/4 di pollice. Il medesimo flussimetro è stato utilizzato nelle prove di Lee [78] e Tamaya [79, 80].

Circolatore ad immersione per riscaldamento

La temperatura dell'ambiente di prova è mantenuta costante a 37 ± 1 °C attraverso l'utilizzo di un circolatore ad immersione per riscaldamento alloggiato all'interno di una vasca riempita con circa 10 litri di acqua. Il circolatore ad immersione per riscaldamento Julabo MC (JULABO GmbH, Seelbach, Germany) è mostrato in Figura 3.53.



Figura 3.53 – Circolatore ad immersione per riscaldamento.

Termocoppia

Viene utilizzata la medesima termocoppia con sonda usata durante le prove di affidabilità nel tempo della pompa Kamoer, così da poter monitorare la temperatura del sangue nella riserva durante la prova.

Protocollo di prova

Montaggio del circuito

Ciascuno dei due circuiti idraulici di prova è montato secondo la seguente procedura:

- assicurare la riserva pediatrica per circolazione extracorporea allo stativo;
- collegare al port presente sulla parte inferiore della riserva un tubo con diametro pari a 3/8'';
- collegare al tubo da 3/8'' un tubo da 1/8'' attraverso un connettore a diametro variabile, come mostrato in Figura 3.54;



Figura 3.54 – Connettore a diametro variabile.

- collegare all'altra estremità del tubo da 1/8'' una valvola a tre vie provvista dell'uscita per il trasduttore di pressione;
- collegare l'estremità libera della valvola a tre vie al tubo sottopompa da 1/8'';
- collegare all'uscita del tubo sottopompa una valvola a tre vie provvista dell'uscita per il trasduttore di pressione;
- collegare l'estremità libera della valvola a tre vie ad un tubo da 1/8'';
- collegare al tubo da 1/8'' un tubo da 1/4'' attraverso un connettore a diametro variabile;
- montare lo stringitubo a vite sul tubo;
- collegare il tubo da 1/4'' ad un altro tubo da 1/4'' attraverso un connettore 1/4''-1/4''-luer per consentire i prelievi ematici durante la prova;
- montare la sonda del flussimetro sul tubo da 1/4'' dopo aver collocato il gel per ecografie sulla sonda e sul tratto di tubo prestando attenzione al verso di collocazione della sonda indicato dalla freccia;
- inserire e fissare la parte distale del tubo da 1/4'' nella riserva;
- fascettare ogni raccordo.

Parallelamente al montaggio del circuito avviene il montaggio del bagno termostatico. Il circolatore ad immersione per riscaldamento viene fissato ad una vasca in plexiglas della capacità di circa 10 litri; la vasca viene poi alloggiata in un catino.

Porzioni del tubo da 3/8'' vengono poste all'interno del bagno termostatico.

In Figura 3.55 è mostrato il circuito della pompa Kamoer montato.

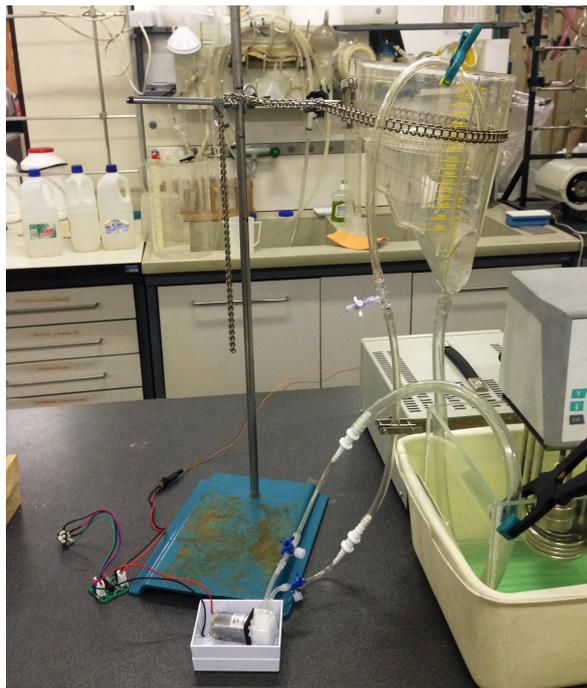


Figura 3.55 – Circuito della pompa Kamoer montato.

Dopo aver montato il circuito idraulico, viene montato il circuito elettrico secondo la seguente procedura:

- collegare entrambe le pompe all'alimentatore, programmato per erogare 24 V a ciascuna pompa;
- collegare al pc la scheda di acquisizione spenta;
- collegare alla scheda di acquisizione la messa a terra, i trasduttori di pressione ed il flussimetro;
- collegare la sonda al flussimetro;
- accendere il pc e la scheda di acquisizione;
- aprire il software LabVIEW;
- accendere i canali della scheda di acquisizione ai quali sono connessi i sensori.

Calibrazione della strumentazione di misura

È necessaria una fase di calibrazione dei trasduttori di pressione e del flussimetro.

I quattro trasduttori di pressione vengono posti alla stessa quota geodetica e lasciati a pressione atmosferica; all'interno della finestra di calibrazione del software LabVIEW viene quindi impostato il valore zero. I trasduttori da collocare a monte delle due pompe (trasduttori 0-1 psi) vengono poi collegati ad uno sfigmomanometro a mercurio attraverso

il quale viene impartito un valore di pressione pari a 50 mmHg, grandezza che viene inserita nel software. La stessa procedura viene ripetuta per i trasduttori da collocare a valle delle due pompe (trasduttori 0-5 psi), impartendo però un valore di pressione pari a 150 mmHg.

Il flussimetro viene calibrato attraverso la misurazione della portata calcolata come il volume di acqua passante nel tubo nell'unità di tempo. Il valore ottenuto con acqua viene poi convertito nel valore della portata di sangue attraverso un fattore di guadagno pari al 102 %.

Preparazione del sangue

Il sangue utilizzato per la prova proviene dal Macello Cremonini Inalca (Ospedaletto Lodigiano, Lodi, Italia) e appartiene al medesimo esemplare di vitellone, animale accettato dalla norma ASTM. Il sangue viene posto in un serbatoio precedentemente trattato con 1 mL di eparina sodica da 5000 U; al volume ematico viene poi aggiunto 1 mL di eparina sodica (5000 U). Il sangue viene poi filtrato al fine di eliminare eventuali coaguli e parti solide e viene mantenuto in agitazione mescolandolo (Figura 3.56).



Figura 3.56 – Sangue bovino filtrato e mantenuto in movimento.

Viene quindi effettuata un'analisi preliminare sul sangue, controllando l'ematocrito iniziale (Ht) ed il contenuto totale di emoglobina (ctHb). Per misurare l'ematocrito iniziale del sangue, ne viene prelevato un campione che viene poi inserito in un capillare, successivamente sigillato; il procedimento è ripetuto per un secondo capillare. I due contenitori vengono inseriti in una centrifuga, in posizione simmetrica per non mettere fuori asse il macchinario, che viene azionata ad una velocità di 6000 giri/min per 10 minuti. Al termine della fase di centrifuga i capillari vengono estratti dal macchinario e

vengono misurate le dimensioni della fase particolata, attraverso una scala graduata appositamente ideata. La misura viene effettuata anche tramite emogasanalizzatore per trovare conferma del risultato ottenuto.

A seconda del dato ottenuto il sangue viene diluito o concentrato fino ad arrivare ad un valore di ematocrito pari a $30 \pm 2 \%$, come indicato dalla norma ASTM.

Riempimento del circuito e debollamento

Le riserve vengono riempite ciascuna con 250 mL di soluzione fisiologica. Le pompe vengono azionate al minimo in modo da riempire lentamente i circuiti. È necessario assicurarsi che nei circuiti non siano presenti bolle d'aria; in tal caso è necessario provvedere al debollamento lasciando la pompa azionata al minimo e muovendo i tubi in modo da far defluire le bolle verso la riserva. Vengono quindi collegati al circuito i trasduttori di pressione, precedentemente riempiti attraverso l'utilizzo di una siringa, attraverso le valvole a tre vie precedentemente predisposte. Alla fine del processo di riempimento e debollamento del circuito lasciare le pompe azionate e procedere con la fase di lavaggio e preconditionamento della durata di 10-20 minuti secondo norma ASTM. Durante questa fase si procede al riempimento del bagno termostatico con circa 10 L di acqua e si accendere il circolatore ad immersione per riscaldamento impostato su $38 \text{ }^\circ\text{C}$, al fine di garantire una temperatura dell'acqua di $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 3.57).

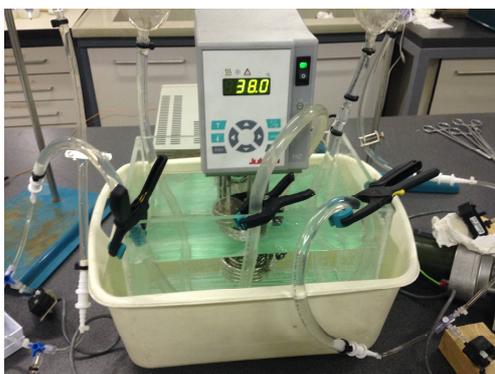


Figura 3.57 – Bagno termostatico riempito ed azionato.

Al termine di questa fase, vengono versati 550 mL di sangue in ogni riserva, ottenendo così 800 mL di volume di priming dati dal sangue diluito (Figura 3.58).



Figura 3.58 – Riempimento del circuito con sangue bovino.

Il sangue viene quindi portato da un valore di ematocrito pari al 45 % ad un valore di 29,5 % per il circuito Kamoer e 29.0 % per il circuito Hospal. Il contenuto totale di emoglobina passa da un valore pari a 13,1 g/dL ad un valore pari a 9,5 g/dL per il circuito Kamoer e 9,4 g/dL per il circuito Hospal.

Il circuito riempito e pronto per la prova è mostrato in Figura 3.59.



Figura 3.59 – Circuito completo montato e azionato.

Procedura di prova

La prova ha inizio con l'azionamento simultaneo dei due sistemi pompanti, dopo che il circuito è stato riempito con il sangue. Vengono immediatamente acquisiti i valori di pressioni, portate e temperature per ciascuno dei due circuiti ($t = 0$). Viene effettuato il

primo prelievo ematico. L'acquisizione di pressioni, portate, temperature ed il prelievo ematico vengono ripetuti ogni 30 minuti nel corso delle 6 ore di durata della prova per un totale di 12 acquisizioni e 12 prelievi per ogni circuito, da sommare alle acquisizioni ed al prelievo iniziale a $t = 0$. La prova termina dopo 6 ore dall'azionamento delle pompe.

Acquisizione di pressioni, portate e temperature

L'acquisizione delle pressioni a monte e a valle di ciascuna pompa avviene registrando il segnale proveniente dai trasduttori di pressione tramite LabVIEW, software presente sul pc collegato alla scheda di acquisizione alla quale sono connessi i sensori. L'acquisizione ha una durata di 30 secondi con una frequenza di 200 Hz. I valori ottenuti vengono poi mediati sui 30 secondi di ogni acquisizione. Le portate vengono acquisite tramite il flussimetro al quale è collegata la sonda. Vengono acquisiti 3 valori per ciascuno step temporale ($t = 30 \cdot k$ min dove $k = 1, 2, \dots, 12$), tali valori sono poi mediati. La temperatura del sangue viene monitorata inserendo la sonda, collegata alla termocoppia, all'interno del sangue contenuto nella riserva, come mostrato in Figura 3.60. Sono stati acquisiti 3 valori di temperatura per ciascuno step temporale, di questi valori viene poi calcolata la media.



Figura 3.60 – Inserimento della sonda per l'acquisizione della temperatura del sangue.

Procedura di prelievo

Il prelievo ematico avviene estraendo da ciascuno dei due circuiti un volume di 10 mL di sangue attraverso la valvola a 3 vie posta sul ritorno venoso secondo la seguente procedura:

- mantenendo chiusa la valvola a 3 vie, inserire la siringa da 20 mL senza ago all'interno del luer;

- aprire la valvola a 3 vie;
- prelevare 10 mL reimmettendo nel circuito il volume di sangue estratto al fine di risciacquare la valvola nella quale potrebbero essersi creati coaguli (Figura 3.61);



Figura 3.61 – Prelievo del sangue.

- ripetere la procedura 3 volte;
- prelevare 10 mL di sangue;
- chiudere la valvola a 3 vie;
- togliere la siringa dalla valvola;
- inserire il sangue nella provetta da centrifuga;
- con la valvola chiusa, lavare i residui di sangue rimanenti tramite fisiologica ed asciugare l'interno della valvola.

Protocollo di analisi del sangue prelevato

Dopo aver prelevato il sangue dal circuito, le analisi avvengono secondo il seguente protocollo:

- porre le provette contenenti il sangue di ciascun circuito nella centrifuga (Figura 3.62) in posizione simmetrica, in modo tale da mantenere in asse la zona rotante;



Figura 3.62 – Centrifuga.

- azionare la centrifuga a 6000 giri/min per 10 minuti;
- estrarre le provette dalla centrifuga;
- prelevare con uno spipettatore il plasma dalla provetta ed inserirlo in un'altra provetta (Figura 3.63);



Figura 3.63 – Prelievo del plasma tramite spipettatore.

- ripetere la procedura di centrifuga;
- prelevare il plasma con lo spipettatore e dividerlo in 5 provette Eppendorf;
- procedere con l'analisi tramite contatore di Coulter e spettrofotometria.

3.3.7 Valutazione dell'impiego del filtro dializzatore dal lato ematico

Una delle componenti fondamentali di un dispositivo per dialisi è il suo filtro dializzatore. All'interno del filtro, infatti, il circuito del lato ematico e il circuito del lato del dialisato si interfacciano al fine di favorire gli scambi di elettroliti e il passaggio di liquidi da un compartimento all'altro. È stato necessario quindi verificare che l'utilizzo della pompa Kamoer scelta permettesse l'impiego di un filtro dializzatore, che rappresenta una perdita di carico, senza provocare occlusioni o blocchi all'interno del circuito.

Durante questa prova, è stato testato l'impiego del filtro sul lato ematico.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale per questa prova prevede un circuito chiuso, composto da un serbatoio, tubi che collegano il serbatoio ad una pompa Kamoer, la pompa stessa al filtro dializzatore e il filtro dializzatore al serbatoio di mandata. Il filtro utilizzato è quello descritto nel Paragrafo 3.2; il Polyflux[®] 6H (Gambro) è un dializzatore pediatrico che quindi riesce a svolgere la sua funzione anche a portate di esercizio di circa 100 mL/min, corrispondenti a quelle fornite dalla pompa Kamoer.

All'interno del circuito sono inseriti tre trasduttori di pressione, già utilizzati durante le altre prove svolte in questo lavoro di tesi, posizionati a monte della pompa, a valle della pompa e a valle del filtro dializzatore ed un flussimetro per l'acquisizione dei valori di portata, anch'esso posizionato a valle del filtro.

Lo schema del setup sperimentale è riportato in Figura 3.64.



Figura 3.64 – Schema del circuito di prova.

Protocollo di prova

Il filtro è stato inserito nel circuito come mostrato in Figura 3.65, i tubi di ingresso e di uscita dal filtro sono stati avvitati ai due connettori appositamente predisposti per il lato ematico del dializzatore, mentre gli altri due connettori del filtro, predisposti per collegarsi al circuito del dialisato, sono stati occlusi con appositi tappi, in modo tale da evitare ultrafiltrazione all'interno del filtro e fuoriuscita di acqua.



Figura 3.65 – Posizionamento del filtro all'interno del circuito di prova. Il connettore blu è collegato all'ingresso del filtro, mentre il connettore rosso alla sua uscita.

Il resto del circuito è montato, riempito e debollato come descritto nelle precedenti prove. Il debollamento del filtro dializzatore viene effettuato mantenendo il filtro in posizione verticale colpendo il filtro in modo deciso per far defluire le bolle d'aria verso l'alto. La calibrazione della sensoristica avviene come descritto nella prova di volumetricità.

Durante la prova è stato registrato, oltre al valore di prevalenza fornito dalla pompa, anche il valore di pressione a valle del filtro dializzatore al fine di calcolare la caduta di pressione provocata dal filtro come differenza tra i valori di pressione a monte e a valle del filtro. La durata della prova è stata prevista pari a 2 ore.

In Figura 3.66 è mostrato il circuito completo e montato per essere utilizzato durante questa prova.

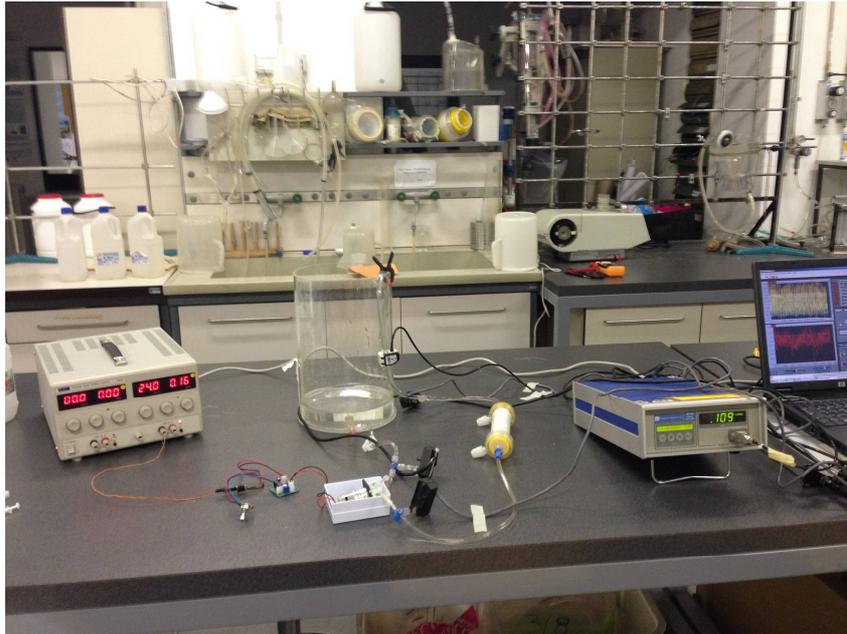


Figura 3.66 – Circuito di prova per il test del filtro dializzatore.

3.3.8 Valutazione della componente idraulica della pressione nell'ultrafiltrazione

L'ultrafiltrazione è una componente fondamentale dei trattamenti emodialitici; essa avviene all'interno del filtro dializzatore e permette di estrarre i liquidi in eccesso dal paziente uremico, ristabilendo i corretti valori di volemia ed ematocrito.

La variabile del trattamento che controlla la portata di liquido ultrafiltrato è la pressione transmembrana (TMP), che si instaura tra il compartimento ematico ed il compartimento del dialisato all'interno del filtro. Il valore della TMP viene calcolato come:

$$TMP = \Delta P_i - \pi_{onc}$$

dove ΔP_i è la differenza di pressione idraulica tra lato sangue e lato dialisato e π_{onc} è la pressione oncotica del sangue del paziente; il segno meno presente nella formula è dovuto al fatto che la pressione oncotica partecipa richiamando liquidi nel compartimento ematico,

mentre la pressione idraulica provoca lo stravasamento di liquido nel compartimento del dialisato.

Nella prova di seguito descritta, si è valutata la sola componente idraulica della TMP, interfacciando acqua deionizzata su entrambi i lati del filtro, calcolata come media tra il ΔP in ingresso al filtro e il ΔP in uscita dal filtro e sapendo che il fluido nel lato dialisato scorre in controcorrente rispetto al fluido nel lato sangue:

$$TMP = \frac{TMP_{in} + TMP_{out}}{2} = \frac{(P_{sin} - P_{dout}) + (P_{sout} - P_{din})}{2}$$

Inoltre, si è anche calcolata la portata di liquido ultrafiltrato (Q_{UF}) come differenza tra le portate di liquido in ingresso e in uscita lato sangue, o come differenza tra portate in uscita e in ingresso del liquido lato dialisato, cioè:

$$Q_{UF} = Q_{S_{in}} - Q_{S_{out}} = Q_{d_{out}} - Q_{d_{in}}$$

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale utilizzato in questa prova è schematizzato nella Figura 3.67.

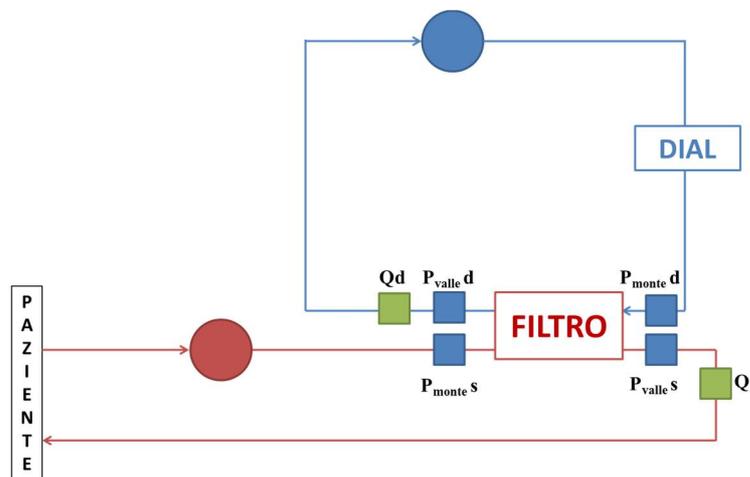


Figura 3.67 – Schema del circuito di prova; in evidenza ci sono i flussimetri (in verde), i trasduttori di pressione (in blu) e i sistemi pompanti (circolari).

Le due riserve del circuito, quella lato sangue e quella lato dialisato, in questa prova sono riempite entrambe con acqua deionizzata, in modo tale da poter valutare la sola componente idraulica nell’ultrafiltrazione, azzerando la componente oncotica. Si può notare che sul lato sangue il fluido è mobilitato da un’unica pompa Kamoer, posizionata in mandata a monte del filtro e impostata su una portata di circa 110 mL/min, mentre sul lato

dialisato sono posizionate due pompe Kamoer in parallelo in aspirazione, in modo tale da massimizzare la TMP, impostate su una portata di circa 220 mL/min. Inoltre, i due circuiti sono stati predisposti affinché l'acqua scorra in controcorrente all'interno del filtro nei due rispettivi compartimenti. Il filtro scelto è il Polyflux[®] 6H prodotto dall'azienda Gambro e già testato in precedenza, come riportato nel Paragrafo 3.3.6.

La sensoristica utilizzata nella prova è la medesima delle prove precedentemente descritte e consta di 4 sensori di pressione, posizionati rispettivamente a monte e valle del filtro sia sul lato sangue che sul lato dialisato, con i quali è possibile tenere traccia istante per istante delle differenze di pressione tra ingresso e uscita del filtro su ambo i lati del circuito, e quindi della TMP.

Sul circuito è posizionato anche un flussimetro che valuta le portate sul lato sangue e sul lato dialisato in ingresso ed in uscita dal filtro; in questo modo è possibile verificare le differenze tra Q_{in} e Q_{out} del filtro su entrambi i lati del circuito e ottenere delle valutazioni sulla portata ultrafiltrata.

In Figura 3.68 è possibile vedere il circuito montato per la prova.

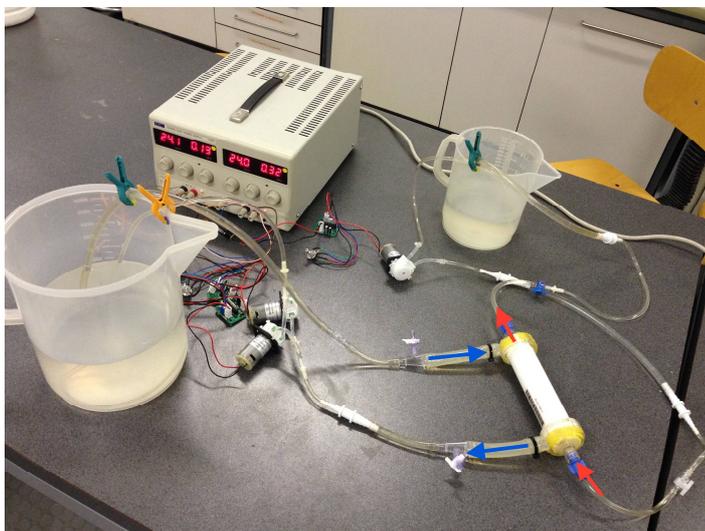


Figura 3.68 – Circuito di prova; le frecce rosse indicano il senso di percorrenza del fluido lato sangue e le frecce in blu il verso di percorrenza del fluido lato dialisato. Si può anche notare il filtro Polyflux utilizzato nella prova.

Protocollo di prova

Il circuito è montato e riempito con acqua deionizzata e opportunamente debollato, facendo attenzione che anche nel filtro non siano presenti bolle d'aria. In seguito i livelli di liquido nella riserva lato dialisato e nella riserva lato sangue sono registrati, in modo tale

che eventuali variazioni di volume nei due compartimenti, dovute all'ultrafiltrazione, siano rilevabili. La calibrazione di trasduttori di pressione e flussimetro avviene seguendo la procedura descritta nel Paragrafo 3.3.2.

La procedura di prova ha inizio con l'avvio dei sistemi pompanti; le pompe rimangono in funzione per 10 minuti nella configurazione del circuito precedentemente descritta e sono registrati i valori di pressione idraulica su un tracciato di 30 secondi. Il flussimetro è stato posizionato sui tubi di mandata e di ritorno del filtro sia sul lato sangue, che sul lato dialisato e i valori delle varie portate vengono registrati. Infine, trascorsi i 10 minuti, le pompe vengono spente e sono registrati i nuovi livelli dei volumi di liquido raggiunti all'interno delle riserve.

La differenza di volume nella riserva del lato dialisato, uguale e opposta a quella nella riserva del lato sangue, viene rapportata ai 10 minuti della durata della prova e così è possibile ottenere la portata di ultrafiltrato Q_{UF} in mL/min.

In seguito, le condizioni pressorie interne al filtro sono modificate intervenendo sulla quota geodetica della riserva del dialisato, così da poter valutare l'influenza della pressione idraulica sull'ultrafiltrazione che avviene all'interno del filtro a diverse TMP. Si è quindi deciso di posizionare più in alto la riserva del lato dialisato rispetto a quella del lato sangue di quote crescenti di 5, 10, 15, 20, 25, 27, 28 e 30 cm tramite appositi sostegni. Nelle varie configurazioni la prova viene poi svolta come già descritto e tutti i valori di Q_{UF} ed i regimi pressori sono registrati. Le acquisizioni di pressioni e portate avvengono tramite software e scheda di acquisizione, come descritto nel Paragrafo 3.3.2, con una frequenza di 200 Hz per 30 secondi di tracciato.

3.3.9 Valutazione dello scambio di ioni e cataboliti

Il trattamento emodialitico permette ai pazienti uremici di purificare il sangue dall'eccesso di soluti presenti, dai cataboliti e di ristabilire una corretta volemia.

Lo scambio di specie chimiche e l'ultrafiltrazione avvengono simultaneamente all'interno del filtro dializzatore quando si interfacciano il sangue e il dialisato, correttamente preparato per bilanciare le concentrazioni delle specie chimiche, secondo i fenomeni di trasporto di massa già descritti nel Paragrafo 1.3.

Letteratura sulle prove di scambio

Per stendere il protocollo di prova per la valutazione degli scambi delle specie chimiche coinvolte nel trattamento di dialisi, è stato necessario analizzare le differenti procedure presenti in letteratura. Negli studi di Rambod [82], Gura [37] e Kang [72], la valutazione degli scambi avviene al fine di validare l'efficacia di un nuovo sistema pompante, come nel caso del presente lavoro di tesi. In Huang [83] la valutazione degli scambi avviene per testare diverse configurazioni di un dializzatore.

I parametri principali coinvolti nella prova della valutazione della funzionalità degli scambi sono: la tipologia di liquidi utilizzati, le portate di tali liquidi lato sangue e lato dialisato, il volume di "sangue" utilizzato, la durata della prova, la temperatura dei fluidi durante la prova, le concentrazioni iniziali dei soluti quali specie ioniche e cataboliti e modalità di prova (*single-pass* o ricircolo).

Liquidi utilizzati: nei primi tre studi analizzati viene utilizzato sangue porcino interfacciato con dialisato o fisiologica, mentre nello studio di Huang il sangue viene simulato con una soluzione di acqua, urea e creatinina.

Volume di sangue utilizzato: il volume ematico trattato non viene esplicitato in ogni studio, viene riportato un volume di sangue pari a 5 L nella prova di Rambod mentre nello studio di Kang viene utilizzato un volume pari a 500 e 450 mL.

Tipologia di ricircolo: in quasi la totalità degli studi viene utilizzata la modalità *single pass*, nella quale il dialisato, dopo essere entrato in contatto con il sangue, viene scartato e non passa una seconda volta nel filtro dializzante. Kang, oltre a questa modalità, effettua una prova in cui il dialisato ricircola senza subire purificazione; ciò comporta un drastico abbassamento della clearance della creatinina. Gura riutilizza il dialisato speso dopo averlo fatto passare all'interno di cartucce Sorbent per la rigenerazione.

Portata di sangue: la portata ematica, entrante nel dializzatore, scelta per ciascuna prova è funzione della tipologia dell'apparato di dialisi che si intende testare e varia da 43 a 480 mL/min.

Portata di dialisato: la portata di dialisato impostata risulta circa il doppio della portata ematica solo nello studio di Huang. Negli studi di Rambod, Gura e Kang la portata di dialisato è circa pari alla portata di sangue dato che le pompe testate possiedono il lato

sangue ed il lato dialisato gestito dal medesimo sistema pompante (pompa a doppio ventricolo e pompa a dita).

BUN e Creatinina: il volume di sangue trattato viene portato ad una concentrazione di BUN pari a 60 mg/dL e di creatinina pari a 10 mg/dL nelle prove di Rambod e Gura mentre viene portato a concentrazioni di BUN e creatinina rispettivamente di 46 e 15 mg/dL nelle prove di Huang. Nello studio di Kang non vengono specificati i valori iniziali di BUN e creatinina.

Temperatura: la temperatura viene mantenuta a 37 °C nelle prove di Gura mentre non viene espressa la temperatura di esercizio nella restante letteratura.

Durata della prova e numero di prelievi: la durata della prova così come il tempo intercorso tra i vari prelievi prelievo, per l'analisi delle concentrazioni di BUN e Creatinina, sono molto differenti da prova a prova, passando da una durata di 1020 secondi con 7 prelievi ad una durata di 7 ore con 14 prelievi.

In Tabella 3.9 sono riassunti i parametri negli studi analizzati.

	$Q_{\text{sangue in}}$ [mL/min]	$Q_{\text{dial in}}$ [mL/min]	V_{sangue} [mL]	Liquidi	t [min]	T [°C]	BUN [mg/dL]	Creat [mg/dL]	Modo
Rambod 2010	43 - 77	36 - 42	5000	<u>sangue</u> : sangue porcino con Ht = 30 %; <u>dialisato</u> : fisiologica	15 (10 pr)		60	10	Single pass
Gura 2009	95	90		<u>sangue</u> : sangue porcino; <u>dialisato</u> : dialisato	7 ore (14 pr)	37	60	10	Ricirc
Kang 2010 (I)	105	100	500	<u>sangue</u> : sangue porcino; <u>dialisato</u> : dialisato	1380 sec (6 pr)				Single pass
Kang 2010 (II)	74	75	450	“	1020 sec (7 pr)				Ricirc

Huang 2003	360-480	500-800- 1000		<u>sangue:</u> acqua + urea + creatinina; <u>dialisato:</u> acqua			46	15	Single pass
-----------------------	---------	------------------	--	--	--	--	----	----	----------------

Tabella 3.9 – Valori dei parametri utilizzati e tipologie di trattamento delle varie prove di scambi analizzate.

Identificazione del circuito e dei parametri di prova

Liquidi utilizzati e soluti disciolti

In questa prova è stato scelto di interfacciare un fluido simulante il sangue con il dialisato. Per quanto riguarda il compartimento ematico, si è scelto di non utilizzare il sangue al fine di rendere la prova più controllata e replicabile. Si è dunque scelto di creare un fluido che rispettasse nel modo migliore possibile le caratteristiche del sangue umano, quali:

- viscosità analoga a quella del sangue del paziente uremico (circa 2,3 cP);
- composizione elettrolitica e concentrazione di cataboliti pari a quelle del paziente uremico;
- pressione osmotica prossima alla pressione oncotica data dalle proteine nel sangue pari a circa 25 mmHg, la quale partecipa attivamente alla determinazione della TMP del filtro e quindi allo scambio di massa stesso.

Si è deciso di utilizzare come analogo del sangue una soluzione di acqua e destrano, polisaccaride che risulta essere inerte nei confronti delle altre specie ioniche coinvolte, non interagendo con nessuna di esse. La concentrazione del destrano è stata determinata in funzione dell'equazione di Van't Hoff in modo tale da instaurare una pressione osmotica di circa 25 mmHg. Sapendo quindi che:

$$\pi = \frac{\partial nRT}{V} \quad (\text{Eq. di Van't Hoff})$$

nota la valenza del Destrano $\partial = 1$, utilizzando la costante di Boltzmann $R = 62,3637 \text{ L}\cdot\text{mmHg}/\text{mol}\cdot\text{K}$, impostando la temperatura della soluzione a 37°C cioè $T = 310 \text{ K}$, per un volume di soluzione $V = 1 \text{ L}$, si è ottenuto $n = 1,25 \text{ mmol}$ di destrano per un litro di soluzione.

Le concentrazioni desiderate delle altre specie ioniche sono state ricavate da dati clinici e sono riportate di seguito [84]:

- $\text{Na}^+ = 138 \text{ mmol/L}$;
- $\text{Cl}^- = 108 \text{ mmol/L}$;
- $\text{Ca}^{++} = 1,2 \text{ mmol/L}$;
- $\text{K}^+ = 5,3 \text{ mmol/L}$;
- $\text{HCO}_3^- = 22 \text{ mmol/L}$;
- Urea = 26 mmol/L ;
- Creatinina = 0,884 mmol/L .

In Tabella 3.10 sono riportate le concentrazioni delle varie specie ioniche nella soluzione simulante il sangue aggiungendo NaCl, CaCl₂, KCl, NaHCO₃⁻, urea, creatinina e destrano all'acqua.

$\text{Na}^+ = 132 \text{ mmol/L}$	$\text{HCO}_3^- = 24 \text{ mmol/L}$
$\text{Cl}^- = 116 \text{ mmol/L}$	Urea = 26 mmol/L
$\text{Ca}^{++} = 1,4 \text{ mmol/L}$	Creatinina = 0,884 mmol/L
$\text{K}^+ = 5,2 \text{ mmol/L}$	Destrano = 1,25 mmol/L

Tabella 3.10 – Concentrazioni finali della soluzione simulante sangue.

La viscosità della soluzione di acqua e destrano così composta risulta essere pari a circa 1,9 cP attraverso il calcolo effettuato tramite l'equazione di Solomon-Ciuta. Il valore della viscosità è considerato accettabile nonostante sia inferiore al valore target, in quanto si è preferito prediligere una corretta composizione elettrolitica della soluzione e soprattutto una pressione osmotica analoga alla pressione oncotica delle proteine ematiche.

La presenza di urea e di creatinina nella soluzione utilizzata nel lato sangue del circuito per dialisi consente di calcolare la clearance di queste sostanze attraverso il filtro, secondo la formula:

$$Cl = \frac{Q_{dout} \times C_{dout} - Q_{din} \times C_{din}}{C_{sin}}$$

In questo modo è possibile valutare l'efficienza nello scambio di soluti e cataboliti durante il trattamento emodialitico.

Il dialisato è stato preparato utilizzando un macchinario standard per emodialisi, così da ottenere un fluido con pH = 8, conducibilità elettrica = 14,2 ms/cm e le concentrazioni ioniche riportate in Tabella 3.11.

$\text{Na}^+ = 140 \text{ mmol/L}$	$\text{HCO}_3^- = 34 \text{ mmol/L}$
$\text{Cl}^- = 109 \text{ mmol/L}$	$\text{Mg}^{++} = 0,5 \text{ mmol/L}$
$\text{Ca}^{++} = 1,5 \text{ mmol/L}$	$\text{CH}_3\text{COOH} = 3 \text{ mmol/L}$
$\text{K}^+ = 2 \text{ mmol/L}$	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 = 5,55 \text{ mmol/L}$

Tabella 3.11 – Concentrazioni ioniche nella soluzione dializzante.

Volume di analogo sangue utilizzato

Il volume di fluido simulante il sangue è stato scelto pari a 1 L; è possibile notare che in 10 minuti l'intero volume di sangue passa attraverso il dializzatore, pertanto si potrebbe in futuro ridurre la durata della prova.

Tipologia di ricircolo

Il volume di fluido simulante il sangue ricircola mentre per il lato dialisato viene utilizzata la modalità *single-pass* per aumentare l'efficienza dello scambio.

Portata di sangue

La portata di sangue è stata selezionata pari a circa 112 mL/min con la pompa ematica in mandata, posta a monte del dializzatore.

Portata di dialisato

La portata del dialisato è stata selezionata pari a circa 220 mL/min utilizzando le due pompe in parallelo ed in aspirazione, quindi a valle del dializzatore.

Temperatura

È stato ritenuto necessario mantenere la riserva del sangue (paziente) a 37 °C, per studiare gli scambi nelle effettive condizioni di utilizzo del macchinario, ed il dialisato a circa 38 °C, temperatura alla quale esce dal macchinario standard.

Durata della prova e numero di prelievi

La durata della prova è stata stabilita pari a 30 minuti. Nei primi 10 minuti si è deciso di effettuare un prelievo lato sangue ed uno lato dialisato ogni 2 minuti, vista la tendenza della curva di clearance ad essere più ripida all'inizio delle prove di scambio. Nei successivi 20 minuti sono effettuati prelievi ogni 5 minuti. Il totale dei prelievi è pari a 20, 10 lato sangue e 10 lato dialisato.

In Tabella 3.12 sono riassunti i parametri di prova scelti.

	$Q_{\text{sangue in}}$ [mL/min]	$Q_{\text{dial in}}$ [mL/min]	V_{sangue} [mL]	Liquidi	t [min]	T [°C]	BUN [mg/dL]	Creat [mg/dL]	Modo
Gambotti Vanerio 2015	115	220	1000	sangue: acqua + destrano + soluti dialisato: dialisato	30 (10 pr per lato)	37 / 38	70	10	Single pass

Tabella 3.12 – Valori dei parametri utilizzati e tipologia della prova degli scambi.

Set-up sperimentale

Per la prova di valutazione degli scambi è stato utilizzato il medesimo circuito utilizzato nella prova di caratterizzazione dell'ultrafiltrazione all'interno del filtro in funzione del ΔP idraulico tra i due compartimenti (Paragrafo 3.3.8).

È stato previsto un serbatoio in pyrex contenente 1 litro di soluzione simulante sangue umano, tale riserva è stata posizionata su una piastra termica per riscaldare e mantenere la soluzione a circa 37°C (Figura 3.69); la sua temperatura è stata monitorata attraverso una sonda termica durante l'arco dell'intera prova.



Figura 3.69 – Serbatoio di pyrex contenente la soluzione simulante sangue.

Il dialisato è stato raccolto in un bagno termostatico, già utilizzato nella prova di emolisi, in modo tale da poter mantenere la sua temperatura a circa 38°C.

Mentre il fluido simulante il sangue è stato fatto ricircolare durante tutto l'arco della prova, il dialisato è stato fatto defluire, dopo un singolo passaggio all'interno del filtro dializzatore, all'interno di un apposito serbatoio di raccolta, utilizzando quindi un approccio *single-pass* per il liquido dializzante.

Il filtro utilizzato per far interfacciare i due fluidi è sempre il Polyflux® 6H della Gambro, già utilizzato e caratterizzato in precedenza.

Sul circuito sono state previste 4 valvole per il collegamento dei trasduttori di pressione, due per il lato sangue e due per il lato dialisato, posizionati a monte e a valle del filtro in modo tale da poter monitorare la componente idraulica della TMP.

Attraverso un flussimetro sono state monitorate le portate in ingresso ed in uscita dal filtro su ambo i lati del circuito, così da valutare inoltre la portata di ultrafiltrazione.

Infine, sono state collocate due valvole, una sul lato sangue a monte del filtro e una sul lato dialisato a valle del filtro, per effettuare i prelievi dei liquidi dal circuito durante lo svolgimento della prova, così da poterne analizzare la concentrazione di ioni e cataboliti.

Dati i risultati ottenuti nella prova di ultrafiltrazione, in cui il contributo pressorio era dovuto alla sola pressione idraulica, e vista l'aggiunta di una componente di pressione oncologica pari a circa 25 mmHg, la riserva della soluzione "sangue" è stata posizionata ad

un'altezza di circa 20 cm rispetto alla riserva di mandata del dialisato, in modo tale da poter garantire una TMP sufficiente ad avere una $Q_{UF} = 3 \div 4$ ml/min circa, valore target per il trattamento. In Figura 3.70 si può osservare il circuito completo montato e pronto per la prova, si può notare che la pompa del lato sangue è posizionata a monte del filtro, mentre le pompe in parallelo sul lato dialisato sono posizionate in aspirazione a valle del filtro, così da poter aumentare la TMP.

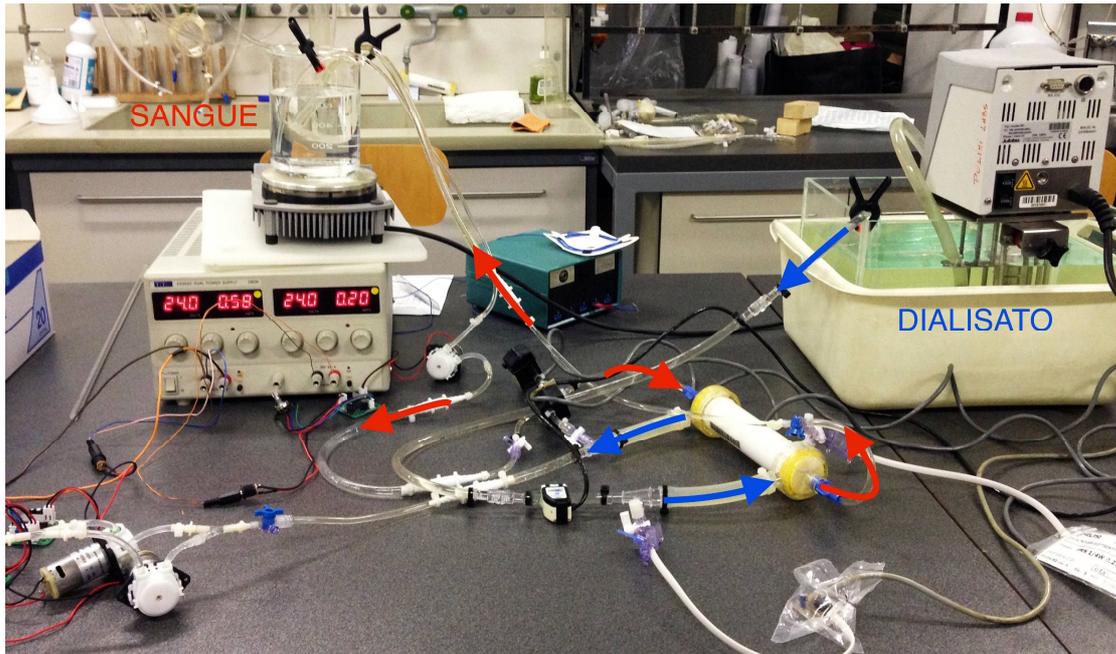


Figura 3.70 – Circuito completo montato per la prova di scambio di soluti; le frecce in rosso indicano il verso di percorrenza del liquido dal lato sangue all'interno del filtro, le frecce in blu indicano il verso di percorrenza del liquido dal lato dialisato all'interno del filtro.

Protocollo di prova

Prima dell'inizio della prova il circuito è stato montato, accuratamente riempito e debollato prestando particolare attenzione al filtro dializzatore. La calibrazione della sensoristica è stata effettuata seguendo la procedura descritta nel Paragrafo 3.3.2.

La durata della prova è stata prevista pari a 30 minuti, durante i quali sono stati effettuati i prelievi dal lato sangue e dal lato dialisato e sono state monitorate temperatura, portate e pressioni.

Il primo prelievo è avvenuto a tempo 0 a circuito fermo, prelevando i fluidi dalle due riserve di mandata. In seguito, sono stati effettuati prelievi da ambo i lati, tramite le

apposite valvole predisposte, ogni 2 minuti per i primi 10 minuti di prova; successivamente i prelievi sono avvenuti ogni 5 minuti fino al raggiungimento dei 30 minuti.

Infine, è stato effettuato un prelievo al termine della prova dalla riserva della soluzione “sangue” e dal serbatoio del dialisato “sporco” dopo aver spento le pompe.

Ad ogni prelievo sono stati estratti 6 mL di soluzione, sia per il lato sangue che per il lato dialisato. I 6 mL prelevati sono stati divisi in parti uguali in 3 Eppendorf per permettere un’analisi in triplo delle soluzioni per valutare le concentrazioni delle varie specie ioniche presenti e dei cataboliti, permettendo così di tracciarne l’evoluzione durante la prova.

Ad ogni step temporale descritto, sono state registrate anche le temperature della soluzione “sangue” e del dialisato, le portate in ingresso e uscita da ambo i lati del filtro e le pressioni a monte e valle del filtro da ambo i lati attraverso il sistema di acquisizione dei dati descritto nelle prove precedenti.

Capitolo 4: Risultati e Discussione

I risultati delle prove sperimentali, i cui protocolli sono stati descritti nel capitolo precedente, sono di seguito riportati. Le prime prove si riferiscono alle valutazioni relative al sistema pompante in termini di peso, ingombro, volumetricità, affidabilità ed emoliticità. Le prove successive riguardano la valutazione dell'intero circuito ematico dal punto di vista della caratterizzazione del filtro dializzatore, dell'ultrafiltrazione ed infine dal punto di vista della funzionalità ed efficienza del circuito nell'ottica degli scambi di massa.

4.1 Valutazione del sistema pompante

La prima valutazione sulla pompa Kamoer KPP scelta ha riguardato il suo peso ed il suo ingombro; la pompa pesa in totale circa 114 g ed occupa un volume di circa 0,5 dm³.

4.1.1 Valutazione della volumetricità a viscosità costante

Il primo test sul funzionamento della pompa è stato effettuato per valutarne la volumetricità, cioè la capacità di garantire una portata costante di liquido al variare del post-carico imposto.

Il post-carico variabile è stato realizzato tramite l'utilizzo di uno stringitubo in configurazioni di crescente chiusura del vaso, mentre le pressioni a monte e a valle della pompa e la portata erogata sono state registrate mediante gli appositi sensori descritti nel Paragrafo 3.3.2 ed acquisite, tramite scheda di acquisizione, in tracciati della durata di 30 secondi ciascuno ad una frequenza di 200 Hz.

La pompa è stata regolata, tramite potenziometro, a 6 crescenti velocità di rotazione, quindi ad un numero di giri sempre maggiore, aumentando così la portata erogata.

La configurazione dello stringitubo è stata variata consentendo di ottenere 5 differenti gradi di chiusura del tubo attraverso l'abbassamento della base dello stringitubo di valori pari a 0 mm (tubo completamente pervio), -1 mm, -2 mm, -3 mm, -3,5 mm.

Sono state registrate le pressioni di monte e di valle e la portata erogata per ogni configurazione numero di giri (RPM)/grado di chiusura del tubo, per un totale di 30 differenti acquisizioni; i dati acquisiti sono stati mediati sul periodo di ogni tracciato. Sono state effettuate tre prove di volumetricità nelle medesime condizioni di lavoro; in Tabella 4.1 sono riportate le medie dei valori ottenuti nelle tre prove.

	Occlusione [mm]	Q [mL/min]	P_{monte} [mmHg]	P_{valle} [mmHg]	ΔH [mmHg]
Potenzometro 1	0	34,48	1,71	12,70	10,99
	1	33,88	1,80	10,78	8,98
	2	33,05	1,93	9,33	7,40
	3	33,19	1,94	9,79	7,85
	3,5	33,39	2,19	40,77	38,58
Potenzometro 2	0	66,92	0,20	15,58	15,38
	1	67,91	0,06	12,45	12,39
	2	68,01	0,45	12,63	12,18
	3	67,39	0,51	13,60	13,09
	3,5	66,71	0,59	97,20	96,61
Potenzometro 3	0	93,32	-1,33	18,16	19,50
	1	92,41	-1,16	15,70	16,85
	2	92,57	-0,95	15,78	16,73
	3	91,59	-0,90	17,49	18,39
	3,5	92,85	-0,79	151,72	152,51
Potenzometro 4	0	98,67	-1,62	19,00	20,62
	1	99,19	-1,65	16,30	17,95
	2	98,89	-2,58	16,37	18,95
	3	98,11	-1,46	18,27	19,73
	3,5	98,31	-1,27	167,25	168,52
Potenzometro 5	0	102,63	-1,93	19,63	21,56
	1	102,38	-1,94	16,45	18,39
	2	102,83	-1,92	16,74	18,66
	3	101,75	-1,87	18,83	20,71
	3,5	101,93	-1,72	184,47	186,18
Potenzometro 6	0	106,11	-2,20	20,05	22,25
	1	105,93	-2,17	16,77	18,93
	2	105,48	-2,16	16,99	19,15
	3	106,13	-2,34	19,42	21,76
	3,5	106,00	-2,08	206,74	208,82

Tabella 4.1 – Valori medi di portata, pressione di monte, pressione di valle e prevalenza al variare del grado di chiusura del tubo e della velocità di rotazione.

Le deviazioni standard relative ai valori registrati in ogni configurazione nelle 3 prove sono risultate trascurabili, assestandosi a valori molto piccoli sia per la portata ($0,1 \div 0,6$ mL/min), che per la prevalenza ($0,7 \div 1,5$ mmHg).

Il controllo sulla velocità di rotazione dei rulli della pompa tramite potenziometro non fornisce direttamente il numero di giri impostato. È stato quindi previsto un codice colore attraverso il quale l'utente può impostare le differenti velocità girando la manopola del

potenziometro sulla tacca del colore corrispondente sulla sua base (Potenziometro 1 = Giallo, Potenzimetro 2 = Verde, Potenzimetro 3 = Grigio, Potenzimetro 4 = Blu, Potenzimetro 5 = Rosso, Potenzimetro 6 = Nero). Sono state effettuate delle valutazioni qualitative sul numero di giri al minuto a cui la pompa viene impostata in funzione della tacca selezionata; tale procedimento è stato possibile analizzando i tracciati della portata erogata forniti dal flussimetro (Figura 4.1).

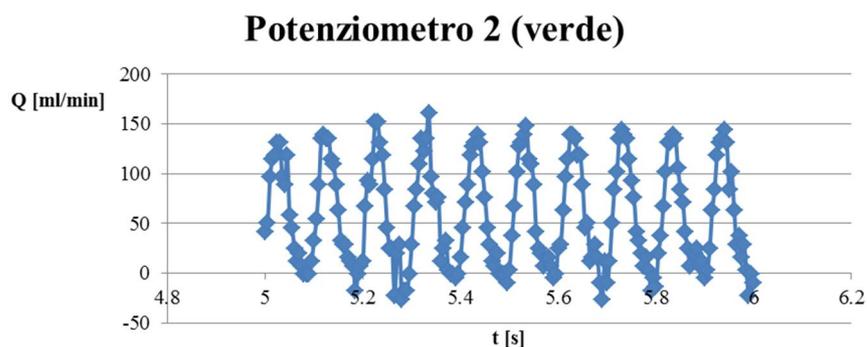


Figura 4.1 – Portata in funzione del tempo con potenziometro alla tacca 2 (verde).

Selezionando da ogni tracciato della durata di 30 secondi, un periodo di tempo Δt pari a 1 secondo, è possibile contare il numero di picchi presenti nel grafico della portata in funzione del tempo; ipotizzando che ogni picco sia dovuto alla spinta data al fluido dal distacco di uno dei tre rulli della pompa dal tubo sottopompa, si risale al numero di giri della pompa utilizzando la seguente formula:

$$\text{RPM} = \frac{(N \times 60)}{3}$$

Dove N è il numero di picchi rilevati in un secondo di tracciato della portata e 3 è il numero di rulli della pompa. I valori ottenuti sono riportati nella Tabella 4.2 e nel grafico in Figura 4.2.

	Q [mL/min]	N	RPM
Potenziometro 1	34	5	100
Potenziometro 2	67	10	200
Potenziometro 3	92	14	280
Potenziometro 4	98	15	300
Potenziometro 5	101	16	320
Potenziometro 6	105	16,5	330

Tabella 4.2 – Valori di RPM corrispondenti al codice colore.

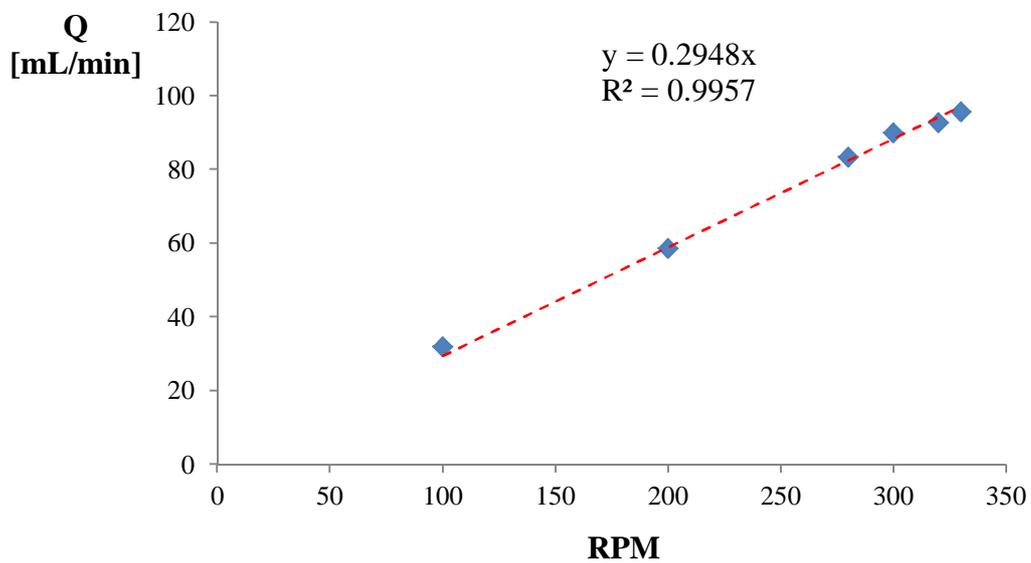


Figura 4.2 – Diagramma RPM / Q per la pompa oggetto di studio; la linea tratteggiata rappresenta la retta interpolante i valori ottenuti.

Noto il numero di giri al minuto della pompa, è stato dunque possibile ottenere delle curve Prevalenza/Portata in funzione degli RPM impostati.

Le curve ottenute dalla media delle tre prove sono riportate nel grafico in Figura 4.3.

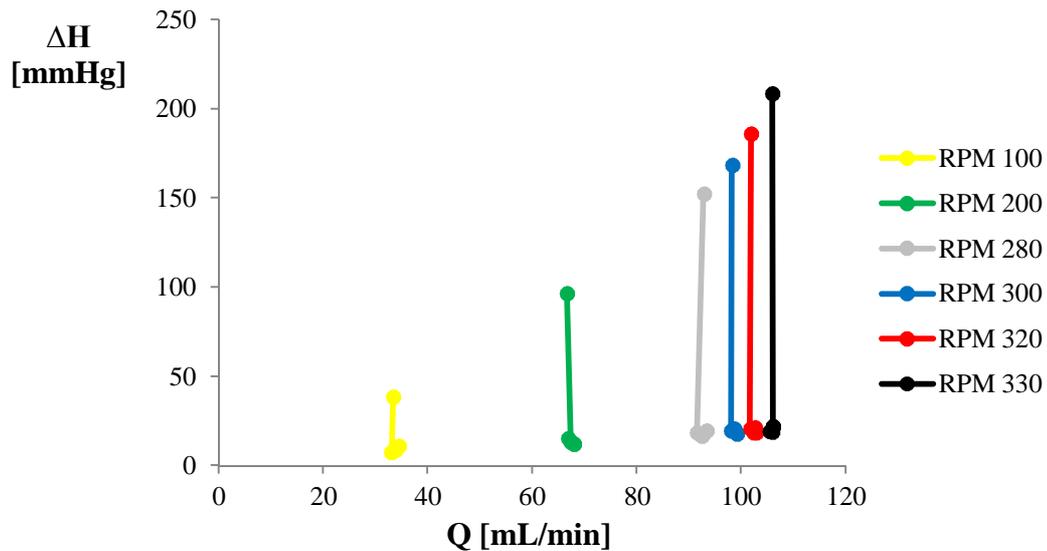


Figura 4.3 – Caratteristica Prevalenza / Portata della pompa in funzione dei diversi RPM.

Come si può osservare dal grafico, tutte le curve Prevalenza/Portata presentano un andamento analogo a delle rette verticali, in quanto, una volta impostato il numero dei giri (RPM), al variare della prevalenza la portata rimane circa costante.

4.1.2 Valutazione della volumetricità con liquidi di diversa viscosità

Esattamente come è stato fatto per la prova di volumetricità con acqua, sono stati registrati, anche con liquidi di diversa viscosità, dei tracciati di 30 secondi relativi ai valori delle pressioni di monte e di valle della pompa Kamoer, per ogni configurazione di prova,.

Le configurazioni scelte sono individuate dalle seguenti variabili: μ della soluzione, grado di occlusione del condotto e RPM della pompa. Sono stati utilizzati 4 diversi valori di viscosità, 3 configurazioni di occlusione e 6 valori di RPM, per un totale di 72 configurazioni diverse.

La viscosità della soluzione è stata misurata, in ognuna delle situazioni considerate, tramite un viscosimetro a capillare. I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli precedentemente calcolati in fase di progettazione dell'esperimento; il confronto tra i dati è riportato in Tabella 4.3.

μ_{teor} [cP]	μ_{sperim} [cP]
2,8238	2,7814
2,6577	2,6147
2,4916	2,4488
2,3255	2,3007

Tabella 4.3 – Confronto tra μ teorica e μ sperimentale della soluzione.

Si osserva che il valore di viscosità teorico ed il valore di viscosità ottenuto sperimentalmente coincidono.

I grafici Prevalenza/Portata in Figura 4.4 mostrano i dati rilevati durante lo svolgimento della prova; essi mostrano che la modifica della viscosità della soluzione non comporta alcuna variazione delle performance della pompa Kamoer.

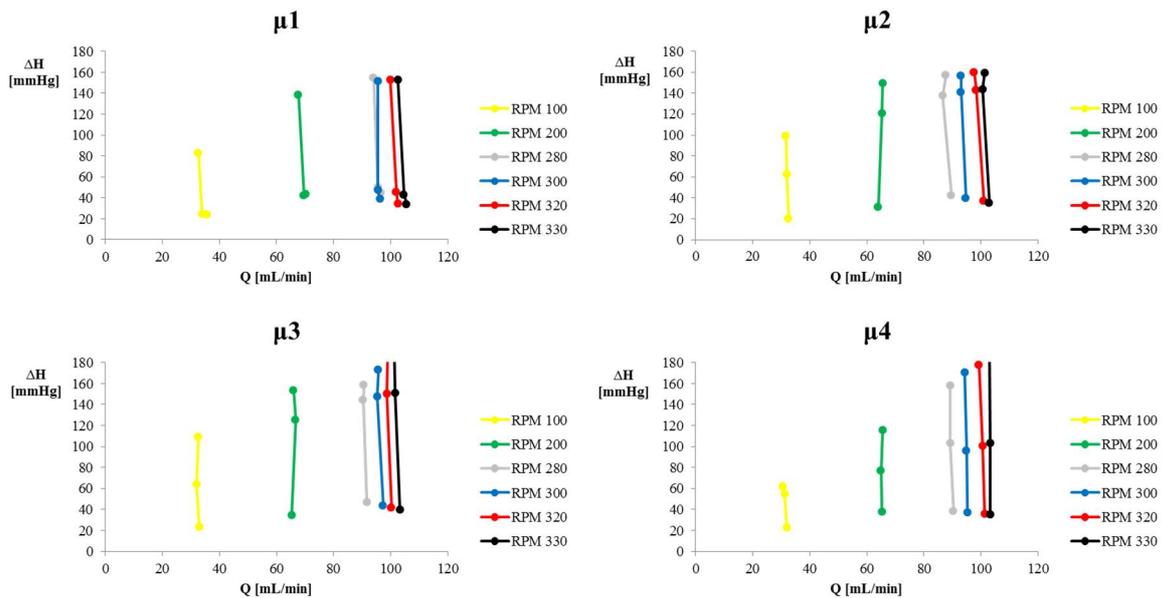


Figura 4.4 – Valutazione del legame tra portata erogata dalla pompa e prevalenza fornita a diversi RPM a seconda della viscosità della soluzione. La viscosità della soluzione è decrescente da μ_1 a μ_4 secondo i valori precedentemente riportati.

Come si può notare dai grafici in figura, le portate si mantengono sostanzialmente costanti all'aumentare del grado di occlusione del condotto, anche nel caso della viscosità più elevata ($\mu_1 = 2,78$ cP). Le curve Prevalenza/Portata risultano quindi delle rette pressoché verticali.

Nel grafico in Figura 4.5 sono riportate le variazioni di prevalenza fornita dalla pompa, impostata a 330 RPM, ai diversi gradi occlusione in funzione della viscosità della soluzione.

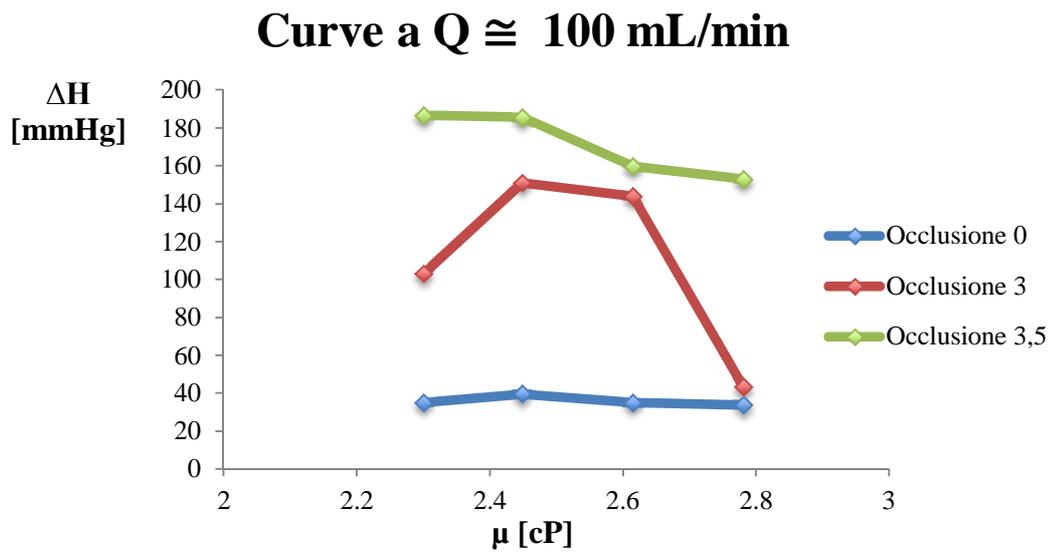


Figura 4.5 – Curve Prevalenza/Viscosità ottenute ai vari gradi di occlusione del condotto ed in funzione della viscosità del fluido, impostando la pompa a circa 100 mL/min (potenziometro nero, 330 RPM).

Si osserva che le curve a portata pari a circa 100 mL/min presentano andamenti diversi in funzione del grado di occlusione del tubo. Con tubo completamente pervio (Occlusione 0) la prevalenza risulta costante al variare della viscosità del fluido, con occlusione pari a 3 mm si nota un iniziale innalzamento della prevalenza seguito da una fase fortemente decrescente all'aumentare della viscosità mentre con occlusione pari a 3,5 mm si osserva un andamento decrescente della prevalenza all'aumentare della viscosità

4.1.3 Valutazione dell'affidabilità nel tempo

Desiderando impiegare la pompa in trattamenti di durata elevata, è stato necessario verificarne l'affidabilità nel tempo. A tal fine, sono stati effettuati tre test, della durata di 6 ore ciascuno, durante i quali sono stati raccolti i dati di pressione, a monte e a valle della pompa, e di portata erogata, ad intervalli di tempo regolari, per verificare che non ci fossero cali nella prestazione del dispositivo. Sono state inoltre rilevate le misure di temperatura in 5 punti differenti del dispositivo tramite l'utilizzo di una termocoppia dotata di sonda. Per lo svolgimento di questa prova, il potenziometro della pompa è stato impostato sul numero massimo di giri al minuto (330 RPM), in modo tale da verificare il comportamento del dispositivo nelle effettive condizioni di lavoro. Le misure di pressioni, portata e temperature sono state rilevate ad intervalli regolari di tempo di 20 minuti ciascuno. I risultati ottenuti durante le prove sono stati mediati e sono riportati nelle tabelle e nei grafici seguenti (Tabella 4.4-6; Figura 4.6-8)

Tempo [min]	Q [mL/min]	SD
0	111,67	1,67
20	111,11	1,95
40	111,44	2,22
60	109	2,96
80	107,67	2,33
100	107,11	2,27
120	107,22	2,55
140	107,44	2,91
160	107,44	3,36
180	106,22	2,17
200	107,11	2,83
220	106,78	2,04
240	105,67	1,45
260	106,11	1,84
280	105,33	1,53
300	106,78	3,40
320	106,44	0,96
340	106,56	2,34
360	106	2,19

Tabella 4.4 – Dati relativi alla portata registrati durante la prova di affidabilità.

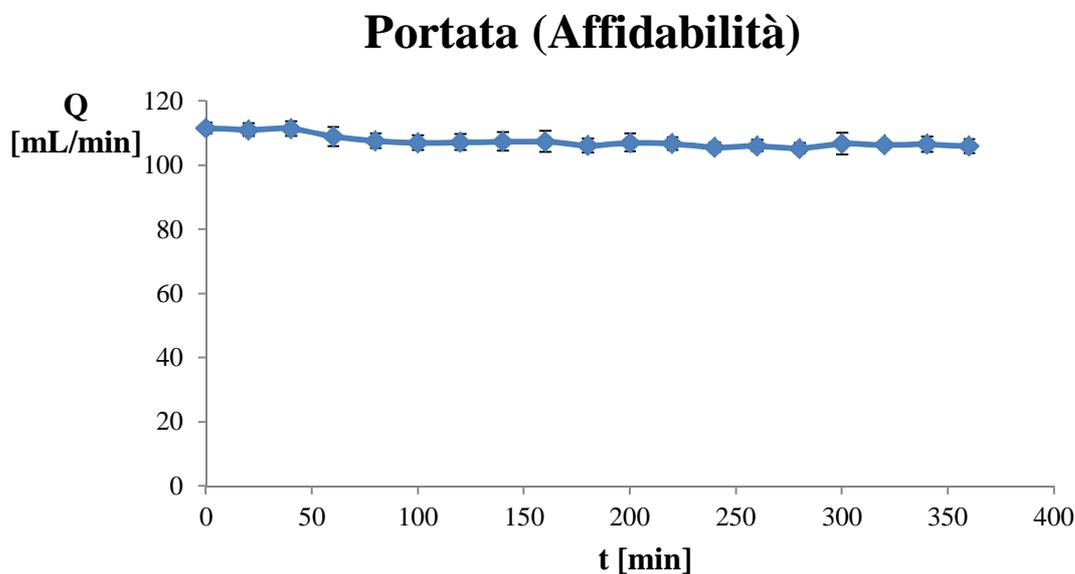


Figura 4.6 – Portata erogata dalla pompa in funzione del tempo.

Tempo [min]	P _{monte} [mmHg]	P _{valle} [mmHg]	ΔH [mmHg]	SD
0	-4,58	19,93	24,51	2,84
20	-4,25	19,00	23,25	4,11
40	-4,33	18,88	23,21	3,12
60	-3,62	18,73	22,35	3,25
80	-3,64	18,86	22,49	3,60
100	-3,60	18,69	22,28	3,60
120	-3,57	18,74	22,31	3,50
140	-3,69	18,79	22,48	3,84
160	-3,54	18,74	22,28	3,82
180	-3,44	18,67	22,12	3,87
200	-3,42	18,74	22,15	4,46
220	-3,72	18,80	22,51	4,12
240	-3,27	18,63	21,90	4,04
260	-3,29	18,62	21,91	4,18
280	-3,50	18,64	22,15	4,45
300	-3,96	18,84	22,81	4,90
320	-3,58	18,64	22,22	3,77
340	-3,47	18,60	22,07	3,88
360	-3,72	18,67	22,39	4,58

Tabella 4.5 – Dati relativi alle pressioni di monte e di valle registrate durante la prova di affidabilità; viene anche calcolata la prevalenza fornita dalla pompa.

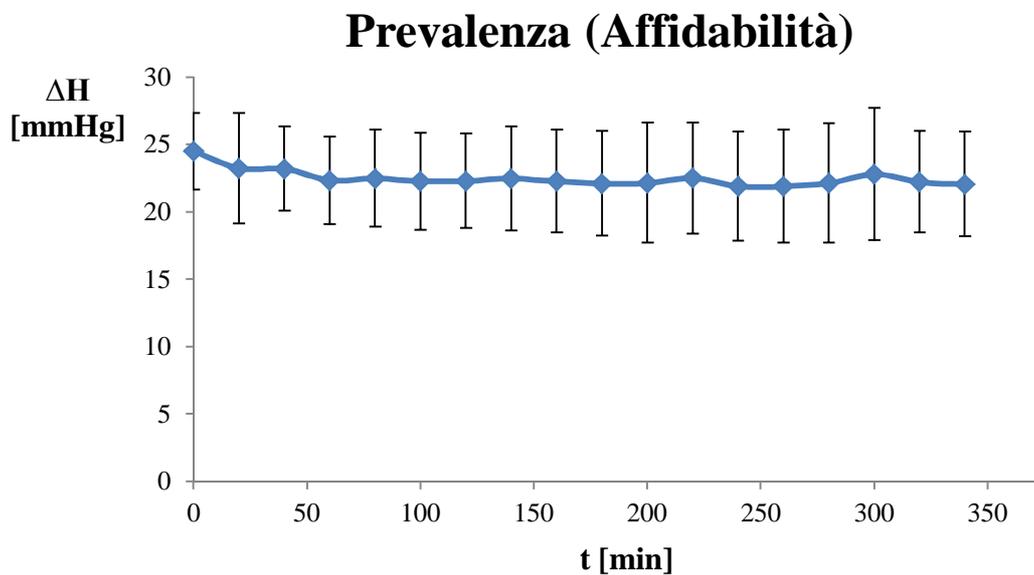


Figura 4.7 – Prevalenza fornita dalla pompa in funzione del tempo.

Tempo [min]	T _{testa} [°C]	T _{motore} [°C]	T _{base} [°C]	T _{scheda} [°C]	T _{ambiente} [°C]
0	22,5 ± 1,05	24,4 ± 3,06	25,4 ± 3,61	27,2 ± 4,89	21,4 ± 0,67
20	25 ± 0,12	36 ± 3,53	37,9 ± 3,22	45 ± 0,66	21,7 ± 0,61
40	25,8 ± 0,42	40,2 ± 1,61	40,7 ± 3,14	48,4 ± 0,63	22 ± 0,51
60	26,7 ± 0,41	43,4 ± 2,74	44 ± 2,32	51,1 ± 2,52	22,2 ± 0,7
80	27,1 ± 0,55	46,1 ± 2,36	47,2 ± 3,23	52,5 ± 3,35	22,3 ± 0,52
100	27 ± 0,27	46,1 ± 2,91	46,6 ± 2,94	53,3 ± 2,28	22,5 ± 0,92
120	27 ± 0,28	48,5 ± 1,35	49,3 ± 1,58	55,6 ± 3,34	22,2 ± 0,32
140	27 ± 0,25	48,7 ± 1,41	49,9 ± 1,26	54,9 ± 0,49	22,2 ± 0,27
160	26,8 ± 0,64	49 ± 1,03	51 ± 2,03	55,3 ± 1,11	22,5 ± 0,67
180	27,5 ± 0,31	49,7 ± 1,1	49,5 ± 3,9	55,9 ± 0,82	22,2 ± 0,66
200	27,3 ± 0,28	49 ± 1,65	51,2 ± 2,07	54,7 ± 1,48	22,2 ± 0,61
220	27,4 ± 0,58	49 ± 1,92	50 ± 2,93	54,7 ± 0,71	22,2 ± 0,18
240	27,3 ± 0,06	49,3 ± 1,67	50 ± 3,65	55,5 ± 0,77	22,5 ± 0,56
260	27,8 ± 0,4	49,8 ± 1,61	51,2 ± 1,89	56,4 ± 0,99	22,5 ± 0,69
280	27,8 ± 0,34	48,6 ± 1,11	50,9 ± 1,38	57,8 ± 1,42	22,6 ± 0,44
300	27,6 ± 0,19	49,6 ± 1,17	50,7 ± 2,33	56,8 ± 1,06	22,5 ± 0,53
320	28 ± 0,4	49,3 ± 0,76	50,2 ± 1,3	56,2 ± 2,11	22,7 ± 0,85
340	27,6 ± 0,48	49,8 ± 0,62	51,3 ± 0,98	56,4 ± 2,85	22,3 ± 0,39
360	27,8 ± 0,22	49,4 ± 1,16	50,7 ± 2,49	56 ± 1,62	22,6 ± 0,45

Tabella 4.6 – Dati relativi alle temperature dei vari punti del dispositivo registrate durante la prova di affidabilità; sono presenti anche le deviazioni standard di ciascun dato registrato nelle tre prove.

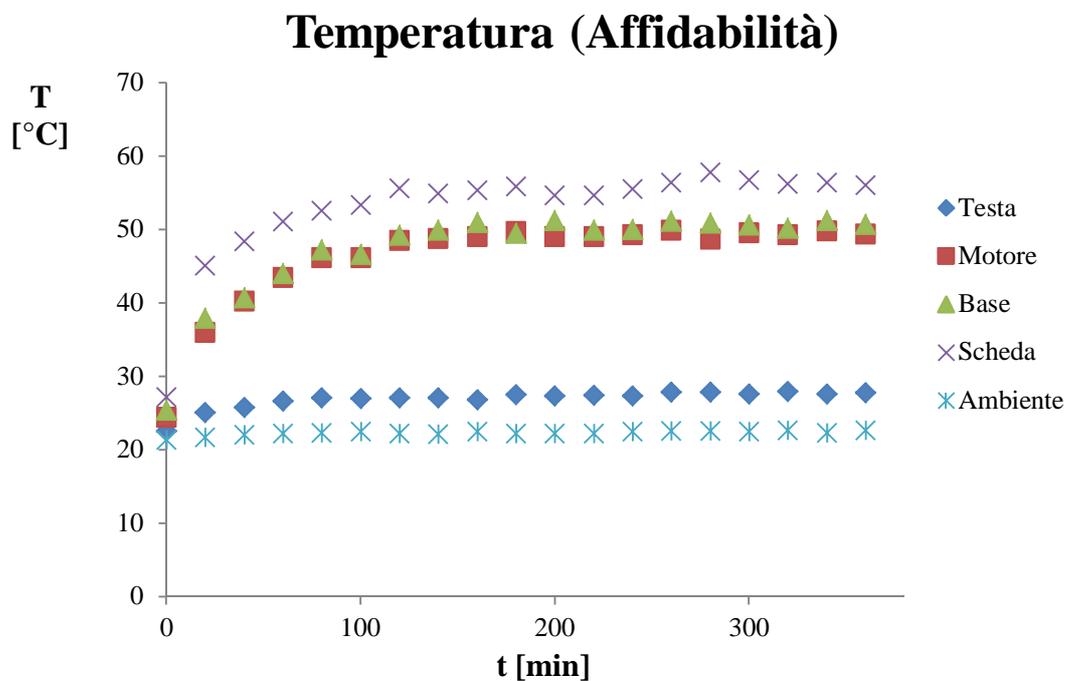


Figura 4.8 – Temperature registrate nelle zone previste del sistema pompante in funzione del tempo.

Come si può notare dai risultati riportati in Tabella 4.4 ed in Figura 4.6, la pompa mantiene la portata impostata per tutto l'arco delle 6 ore di prova. La massima variazione della portata rispetto al valore registrato all'inizio della prova (circa 112 mL/min) è di 7 mL/min. La portata minima registrata di 105 mL/min.

La prevalenza fornita dalla pompa (Tabella 4.5 e Figura 4.7) varia da un valore minimo di 21,90 mmHg ad un valore massimo di 24,51 mmHg, presentando quindi un andamento sostanzialmente costante.

Analizzando infine i valori di temperatura registrati (Tabella 4.6 e Figura 4.8), si può evincere che il componente che si scalda maggiormente durante le 6 ore di prova è la scheda di controllo della pompa, con una temperatura massima registrata di 57°C. Per quanto riguarda il motore, sia alla sua base che sul corpo stesso, la temperatura si assesta intorno ai 49°C. La testa pompante, nella quale si trovano i tubi in cui scorre il liquido, si scalda fino ad un valore massimo di circa 28°C. Si osserva che, dopo un iniziale innalzamento, tutte le temperature tendono a rimanere costanti. L'intero sistema pompante si raffredda, ritornando alle condizioni di temperatura iniziali, in circa 30 minuti.

Un'ulteriore valutazione, relativa al sistema pompante, ottenuta da questa prova è una stima del rendimento (η) del sistema pompante e di conseguenza dell'energia dissipata. Si è osservato che, durante l'esperimento, la pompa viene alimentata ad una tensione $V = 24$ V e assorbe una corrente $i = 0,15$ A. La potenza utile (P_u) risulta quindi:

$$P_u = V \cdot i = 24 \text{ V} \cdot 0,15 \text{ A} = 3,6 \text{ W}$$

Il rendimento è il risultato del rapporto tra la potenza utile e la potenza assorbita. Il datasheet della pompa indica che il motore assorbe una potenza pari a $P_{\text{ass}} = 10$ W; si ha quindi:

$$\eta = \frac{P_u}{P_{\text{ass}}} = \frac{3,6 \text{ W}}{10 \text{ W}} = 36 \%$$

La potenza dissipata (P_{diss}) risulta dunque:

$$P_{\text{diss}} = (1 - \eta) \cdot P_{\text{ass}} = (1 - 0,36) \cdot 10 \text{ W} = 6,4 \text{ W}$$

la maggior parte della quale viene dissipata sotto forma di calore.

4.1.4 Valutazione del parallelo di due pompe KPP

Desiderando avere una portata di dialisato di 200 mL/min, doppia rispetto a quella fluente nel circuito ematico, è stato previsto, in fase di progetto, l'utilizzo di due pompe Kamoer in parallelo. Le portate previste nei due circuiti fanno in modo che l'ultrafiltrazione e lo scambio di elettroliti all'interno del filtro vengano massimizzati.

Sul circuito di prova è stato previsto uno stringitubo a vite, posto a valle delle due pompe, che potesse produrre una resistenza variabile, modificando così il post-carico del sistema pompante. Sono state quindi valutate portate e perdite di carico a 6 diverse velocità di rotazione, impostate allo stesso modo su entrambe le pompe per ogni configurazione. Per ogni velocità di rotazione, i dati sono stati acquisiti con diversi gradi di occlusione del condotto (0 mm, -1 mm, -2 mm, -3 mm, -3,5 mm). La modalità di prova e di registrazione dei dati relativi ad ogni configurazione è la medesima utilizzata durante la prova di volumetricità della singola pompa (Paragrafo 3.3.2). Sono state così registrate le pressioni di monte e di valle e la portata erogata per ogni configurazione numero di giri (RPM)/occlusione del tubo su un periodo di 30 secondi. I dati acquisiti sono stati mediati sul periodo di ogni tracciato e sono state così effettuate tre prove nelle medesime condizioni di lavoro; in Tabella 4.7 sono riportate le medie dei valori ottenuti nelle tre prove.

	Occlusione [mm]	Q [mL/min]	P _{monte} [mmHg]	P _{valle} [mmHg]	ΔH [mmHg]
Potenzometro 1	0	69,67	0,20	13,93	13,74
	1	65,00	0,02	14,06	14,05
	2	66,00	0,23	14,47	14,25
	3	63,67	0,54	14,45	13,91
	3,5	63,67	0,90	42,53	41,63
Potenzometro 2	0	141,00	-5,37	22,30	27,67
	1	136,67	-5,01	21,77	26,78
	2	134,33	-4,56	21,81	26,38
	3	136,00	-4,56	22,54	27,10
	3,5	136,33	-3,92	99,96	103,88
Potenzometro 3	0	187,67	-11,68	29,47	41,15
	1	184,00	-11,24	29,08	40,32
	2	182,67	-10,81	29,15	39,95
	3	185,00	-11,05	29,91	40,96
	3,5	184,33	-10,35	131,72	142,06

Potenziometro 4	0	197,67	-13,19	30,60	43,79
	1	198,67	-13,68	30,89	44,57
	2	197,33	-13,24	30,85	44,10
	3	197,67	-13,05	31,37	44,41
	3,5	196,67	-12,12	163,44	175,56
Potenziometro 5	0	203,00	-14,15	31,19	45,34
	1	207,00	-15,16	31,90	47,06
	2	204,67	-14,30	31,85	46,15
	3	205,33	-14,27	32,40	46,68
	3,5	205,33	-13,51	191,03	204,54
Potenziometro 6	0	210,00	-15,41	32,03	47,43
	1	213,00	-16,00	32,73	48,73
	2	211,33	-15,45	32,59	48,04
	3	211,67	-15,33	33,23	48,56
	3,5	212,00	-14,70	209,43	224,13

Tabella 4.7 – Riassunto dei risultati mediati sulle tre prove con le due pompe in parallelo.

Le deviazioni standard dei valori sulle tre prove sono da ritenersi minime sia per la portata (0,3 ÷ 1,5 mL/min), sia per la prevalenza (1,1 ÷ 2,5 mmHg). I dati ottenuti sono riportati anche nel grafico in Figura 4.9, dove è possibile osservare l'andamento della prevalenza fornita dalle due pompe in parallelo in funzione della portata erogata nelle diverse configurazioni di prova.

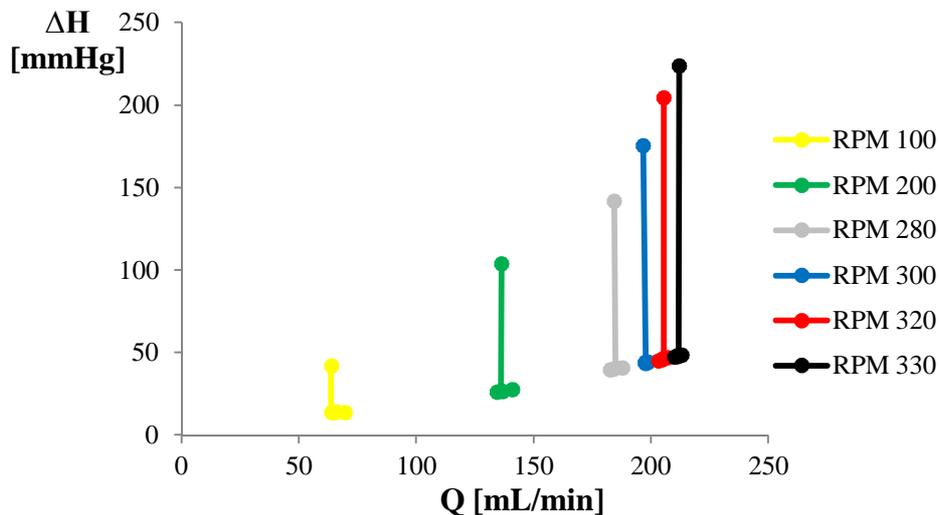


Figura 4.9 – Caratteristica Prevalenza/Portata relativa alla prova con le pompe in parallelo.

Le curve Prevalenza/Portata hanno un andamento analogo a rette verticali; al variare della prevalenza, fissato un valore RPM, la portata rimane costante. La portata massima fornita dal parallelo delle due pompe è di 212 mL/min.

4.1.5 Valutazione dell'emoliticità della pompa

La prova di emolisi è stata svolta secondo norma, con l'obiettivo di valutare la possibilità di utilizzare la pompa Kamoer per movimentare il sangue di un paziente uremico, all'interno del circuito ematico del dispositivo per emodialisi.

La prova è stata effettuata analizzando simultaneamente l'evolversi delle condizioni fluidodinamiche, termiche e le condizioni dei globuli rossi in due circuiti perfettamente identici, a meno del sistema pompante, riempiti con sangue bovino. Sono state utilizzate la pompa Kamoer nel Circuito A e una classica pompa Hospal nel Circuito B.

Condizione iniziale del sangue

Il sangue è stato analizzato per conoscerne l'ematocrito (Ht) e la concentrazione totale di emoglobina (ctHb) prima dell'inizio della prova.

L'ematocrito è stato valutato per centrifugazione ed è risultato pari al 45%. Tale risultato è stato confermato grazie ad un'analisi all'emogasanalizzatore. In seguito, il volume di sangue da inserire nei due circuiti è stato opportunamente diluito con soluzione fisiologica; in questo modo è stato possibile portare l'ematocrito ad un valore del 30%, così come previsto dalla norma. Il sangue è quindi stato nuovamente analizzato per verificare l'effettivo raggiungimento dell'ematocrito desiderato. Nel circuito A si sono ottenuti Ht = 29% e ctHb = 9,4 g/dL, mentre nel circuito B si sono ottenuti Ht = 29,5% e ctHb = 9,5 g/dL.

Valutazione della temperatura del sangue

Una variabile importante per il corretto svolgimento di una prova di emolisi è la temperatura di lavoro dei circuiti ematici. Il sangue deve essere mantenuto ad una temperatura costante per tutto l'arco della prova e deve essere mantenuto in un ambiente con temperatura pari a 37 °C circa.

La temperatura è stata monitorata durante l'arco della prova con l'ausilio di una sonda termica e i risultati ottenuti sono riportati di seguito in Figura 4.10.

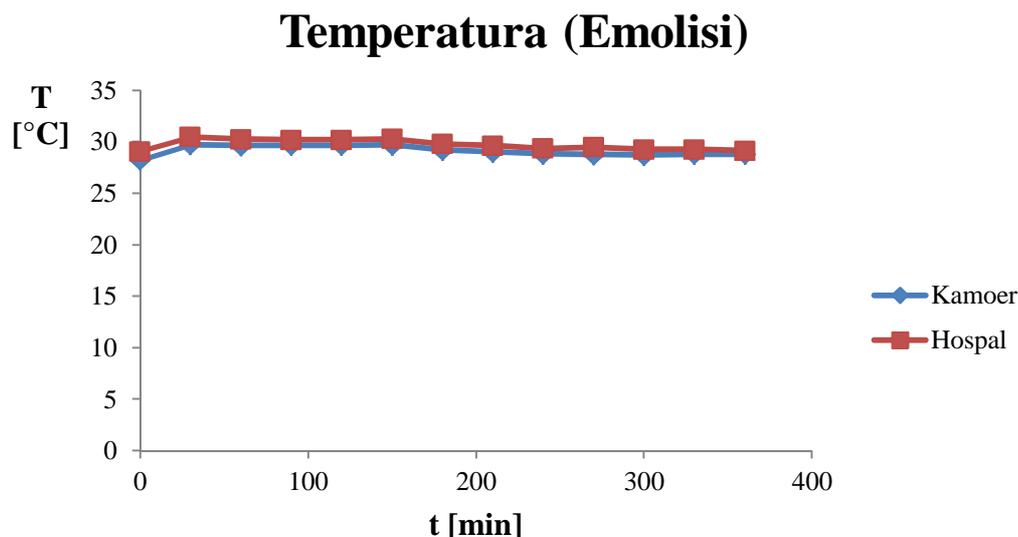


Figura 4.10 – Temperatura dei due circuiti in funzione del tempo nella prova di emolisi.

Come si può notare dal grafico, i valori delle temperature sono rimasti costanti durante la prova. I valori medi della temperatura dei due circuiti sono:

$$T_{\text{Kamoer}} = 29,13 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$T_{\text{Hospal}} = 29,75 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$$

La temperatura dell'ambiente circostante, mantenuta grazie ad un bagnetto termostato, è risultata pari a 37 °C durante tutto l'arco della prova.

Valutazione della portata dei due circuiti

Durante la prova sono state monitorate le portate in entrambi i circuiti in modo tale da verificare che esse rimanessero costanti e paragonabili alla portata scelta per il trattamento emodialitico, cioè $Q_s = 100 \text{ mL/min}$ circa.

I risultati rilevati sono riportati nel grafico in Figura 4.11.

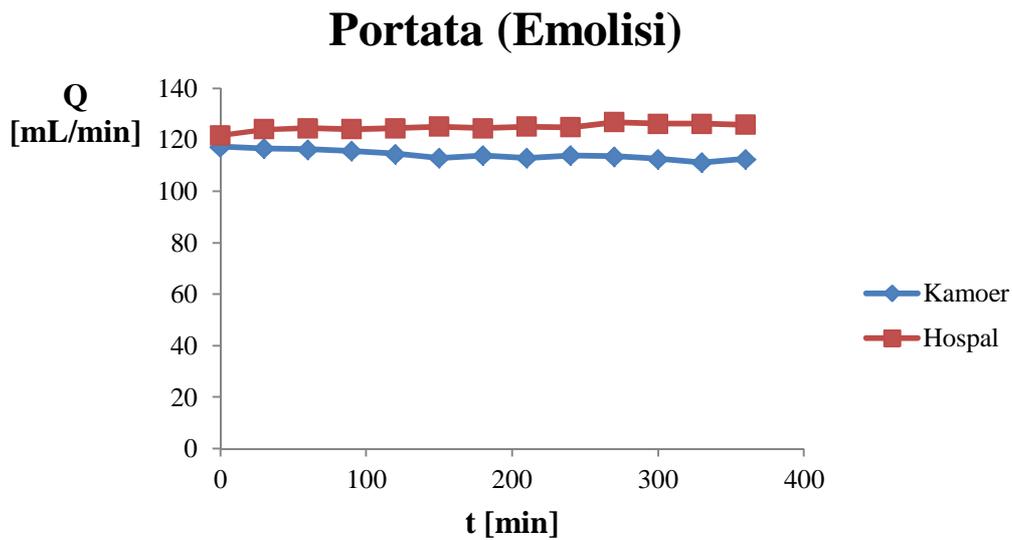


Figura 4.11 – Portata fluente nei due circuiti in funzione del tempo nella prova di emolisi.

I valori medi delle portate registrate sono:

$$Q_{\text{Kamoer}} = 114,13 \pm 1,84 \text{ mL/min}$$

$$Q_{\text{Hospal}} = 124,85 \pm 1,28 \text{ mL/min}$$

Come si può osservare dal grafico e dai valori sopra elencati, le portate sono rimaste circa costanti durante le 6 ore di durata della prova ed i valori nei due circuiti sono paragonabili.

Valutazione della prevalenza dei circuiti

In entrambi i circuiti sono state monitorate le pressioni di monte e di valle delle due pompe in modo tale da poter valutare la prevalenza instauratasi per ciascun sistema pompante.

Sui circuiti sono stati posizionati due stringitubo a valle del sistema pompante al fine di aumentare la prevalenza fino ad un valore paragonabile a quello di un ipotetico circuito per dialisi completo.

I risultati ottenuti sono mostrati nel grafico in Figura 4.12.

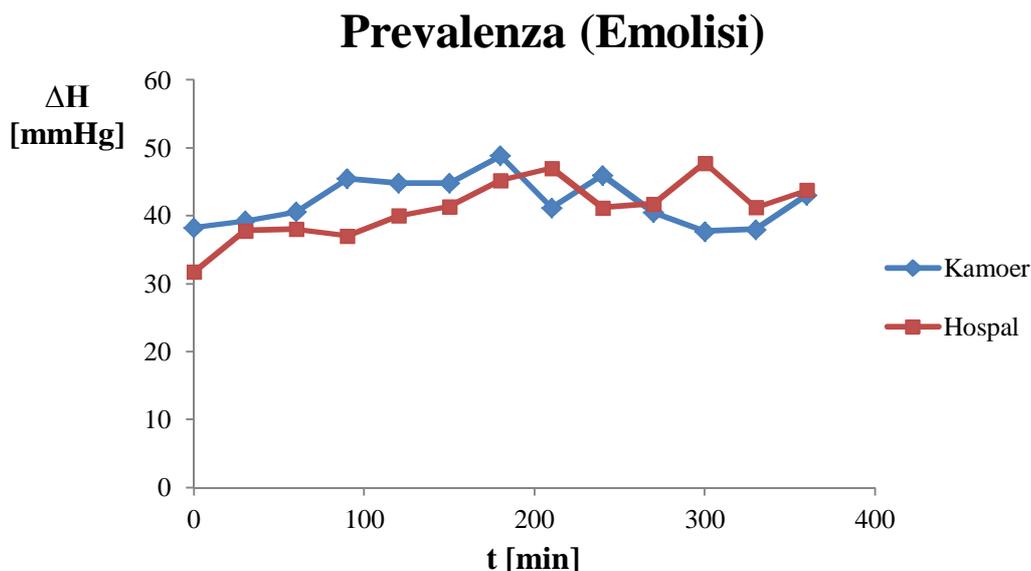


Figura 4.12 – Prevalenza instauratasi nei due circuiti in funzione del tempo nella prova di emolisi.

I valori medi delle prevalenze rilevate sui due circuiti sono:

$$\Delta H_{\text{Kamoer}} = 42,22 \pm 3,57 \text{ mmHg}$$

$$\Delta H_{\text{Hospal}} = 41,11 \pm 4,37 \text{ mmHg}$$

Sui tracciati del grafico si possono notare delle variazioni nel valore pressorio le quali si sono verificate durante lo svolgimento della prova.

Valutazione della concentrazione di emoglobina libera

La valutazione della concentrazione di emoglobina libera è avvenuta qualitativamente, tramite analisi colorimetrica, e quantitativamente, dapprima mediante contatore di Coulter ed in seguito tramite analisi di spettrofotometria.

Il colore del plasma prelevato è passato dal colore giallo paglierino iniziale ad un giallo più aranciato al termine della prova per entrambi i circuiti. Il plasma proveniente dal circuito A (Kamoer) è risultato leggermente più aranciato rispetto al plasma proveniente dal circuito B (Hospal).

L'analisi mediante contatore di Coulter non ha rilevato componenti figurate nel plasma. L'analisi quantitativa spettrofotometrica ha registrato per ogni campione di ciascun circuito un valore di emoglobina libera sottosoglia ($< 0,1 \text{ g/dL}$). Un'analisi spettrofotometrica con soglia inferiore non è stata possibile, dato che l'uso della cianometemoglobina, utilizzata solitamente per questo tipo di analisi, non è più consentito dalla legge italiana.

4.1.6 Discussione dei risultati relativi al sistema pompante

Volumetricità

Dai risultati delle prove di volumetricità effettuate con fluidi a varia viscosità, ed in particolare dall'analisi delle Figure 4.3 e 4.4, è possibile osservare che le curve caratteristiche Prevalenza/Portata risultano quasi del tutto verticali in tutti i casi analizzati; ciò significa che la pompa scelta garantisce portate costanti all'aumentare del post-carico, a meno di variazioni nell'ordine di 1 mL/min, trascurabili e dovute probabilmente alla non perfetta occlusività del tubo sottopompa. La pompa è quindi volumetrica. Inoltre, come si nota dal grafico in Figura 4.5, la variabile che influenza maggiormente l'aumento della prevalenza è il grado di occlusione dello stringitubo, che è però risultato difficilmente replicabile in maniera precisa durante le prove. È interessante analizzare la curva blu nel grafico in figura, relativa ad una condizione di tubo completamente pervio e prevalenza derivante solo dalla viscosità della soluzione: come si può osservare, la curva è pressoché costante; questa informazione rafforza la tesi già esposta riguardo alla poca influenza delle variazioni di viscosità sulle performance della pompa.

I valori di portata ottenuti alle varie viscosità di fluido analizzate risultano sempre accettabili per l'ambito di applicazione previsto. Permettono infatti di avere una portata fluente maggiore di 100 mL/min, valore desiderato alla luce delle ipotesi fatte sul dispositivo portatile per la dialisi.

La volumetricità del sistema pompante è stata inoltre verificata anche nella configurazione prevista per il circuito del dialisato, ove due pompe Kamoer in parallelo funzionano simultaneamente (Figura 4.9). La portata risultante è da ritenersi sufficiente per gli scopi previsti, in quanto è superiore a 200 mL/min, valore minimo indicato nelle specifiche.

Affidabilità

Durante le prove di affidabilità della durata di 6 ore ciascuna, la pompa ha mantenuto i valori di portata desiderati garantendo quindi un'erogazione costante di fluido (Figura 4.6). Il valore minimo registrato ($Q = 105$ mL/min) compare solo due volte durante le 6 ore e non risulta essere una variazione significativa in funzione degli standard di utilizzo della pompa, che prevedono una portata costante di almeno 100 mL/min. Anche la prestazione della pompa in termini di prevalenza è mantenuta nel corso della prova (Figura 4.7).

Le temperature registrate (Figura 4.8) su motore e scheda di controllo sono superiori alla soglia di emolisi termica ($T > 42 / 43^{\circ}\text{C}$), ma nessuna delle due componenti entra in

contatto diretto con i tubi in cui scorre il sangue. È pertanto da escludersi qualsiasi rischio di emolisi termica o di alterazione del sangue; sarà comunque necessario prevedere un sistema di isolamento termico o di raffreddamento di questi componenti, in modo tale che essi non surriscaldino eccessivamente l'ambiente interno del dispositivo finale. La testa pompante, all'interno della quale scorre il sangue, raggiunge invece una temperatura massima pari a 28 °C, valore molto inferiore alla soglia di emolisi termica, pertanto è possibile l'utilizzo della pompa per movimentare il sangue nel circuito ematico.

Emoliticità

I risultati della prova di emolisi riportano dapprima le caratteristiche del sangue utilizzato, il quale rientra nei parametri riportati nella norma in termini di ematocrito e concentrazione totale di emoglobina nel sangue. Sono stati inoltre monitorati i valori di temperatura, portata e prevalenza durante tutto il corso della prova. La temperatura dei fluidi è rimasta costante (Figura 4.10) in un ambiente con temperatura fisiologica, controllata come da norma. I valori di portata e prevalenza si sono mantenuti anch'essi costanti durante la prova (Figura 4.10-11), a meno di alcune piccole variazioni per quanto concerne la prevalenza. Tali variazioni sono probabilmente da imputare alla sensoristica, in quanto le effettive condizioni pressorie dei due circuiti durante le 6 ore di prova non sono state modificate in alcun modo; vista l'entità esigua delle oscillazioni rispetto al valor medio calcolato, peraltro simile nei due sistemi pompanti, esse sono state ritenute trascurabili.

Il calcolo dell'NIH non è stato possibile poiché il metodo standard di analisi dei campioni di plasma, che utilizza cianometemoglobina per meglio quantificare l'emoglobina libera, non è più utilizzabile in Italia. I valori ottenuti risultano sottosoglia sia per il contatore di Coulter sia per lo spettrofotometro, permettendo di affermare che nessuna delle due pompe produce emolisi massiva. Confrontando qualitativamente il colore del plasma prelevato dai due circuiti, si nota inoltre che il tasso di emolisi delle pompe è paragonabile.

Valutazione finale del sistema pompante

Il sistema pompante Kamoer KPP è risultato quindi volumetrico ed affidabile. Inoltre, le temperature dei componenti a contatto con i tubi in cui scorrerà il sangue si sono sempre mantenute entro valori accettabili, escludendo l'insorgenza di emolisi termica. La valutazione secondo norma dell'emoliticità del sistema pompante permette di affermare che non si instaura emolisi massiva durante il suo utilizzo.

4.2 Valutazione del circuito ematico

Dopo aver testato il sistema pompante, sono state effettuate le prove sperimentali sull'intero circuito ematico valutando il comportamento del dializzatore, il processo di ultrafiltrazione e la funzionalità ed efficienza generale del circuito, analizzando gli scambi di massa di ioni e cataboliti.

4.2.1 Valutazione dell'impiego del filtro dializzatore dal lato ematico

La prova del circuito idraulico ematico, completo di filtro e sensoristica, si è resa necessaria al fine di verificare che la pompa Kamoer scelta fosse in grado di vincere le resistenze offerte dai vari componenti, mantenendo un regime di portata costante intorno ai 100 mL/min.

Durante la prova sono state registrati, ad intervalli regolari di 20 minuti, i valori di pressione a monte e a valle della pompa Kamoer, i valori di pressione a valle del filtro dializzatore e i valori di portata fluente nel circuito. I dati ottenuti sono stati registrati ad una frequenza di 200 Hz su tracciati di 30 secondi ognuno, grazie all'utilizzo della scheda di acquisizione già utilizzata nel corso delle prove precedenti. Dai tracciati sono stati poi ricavati i valori medi di pressioni e portate e, in seguito, sono stati calcolati i valori di prevalenza fornita dalla pompa, come delta pressorio tra valle e monte della stessa, e i valori di perdita di carico causati dalla presenza del filtro, come delta pressorio tra valle e monte dello stesso.

I valori ottenuti sono riportati in Tabella 4.8 e nei grafici di Figura 4.13 e Figura 4.14.

Tempo [min]	Q [mL/min]	ΔH [mmHg]	Perdita filtro [mmHg]
0	106,67	13,24	7,30
20	107,33	13,19	7,13
40	109,00	12,86	7,38
60	107,33	13,04	7,13
80	106,67	13,12	7,17
100	106,67	13,32	7,12
120	106,67	13,81	7,12
MEDIA	107,19	13,23	7,19

Tabella 4.8 – Valori ottenuti durante la prova per la valutazione del dializzatore.

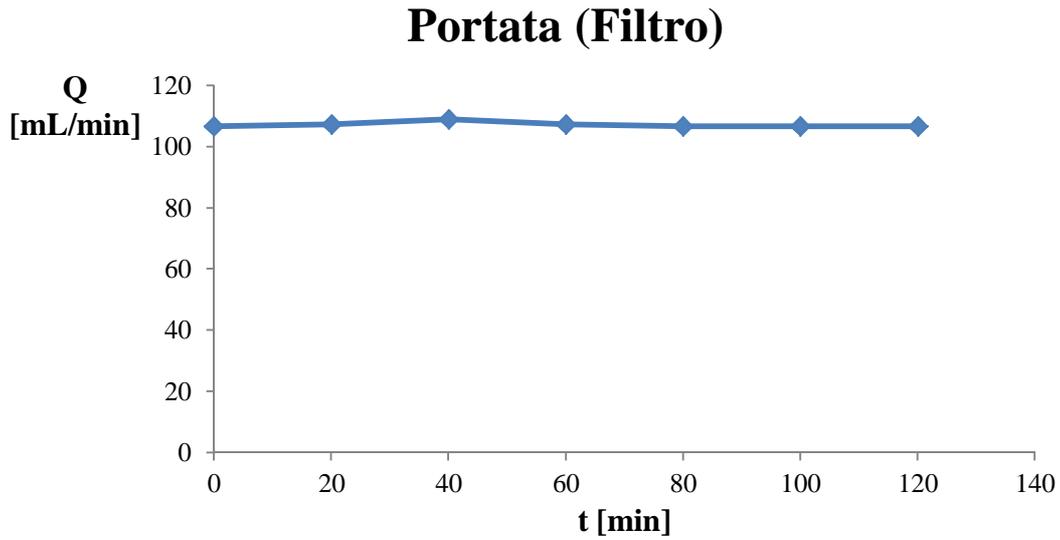


Figura 4.13 – Portata fornita dalla pompa Kamoer in funzione del tempo in presenza del filtro dializzatore.

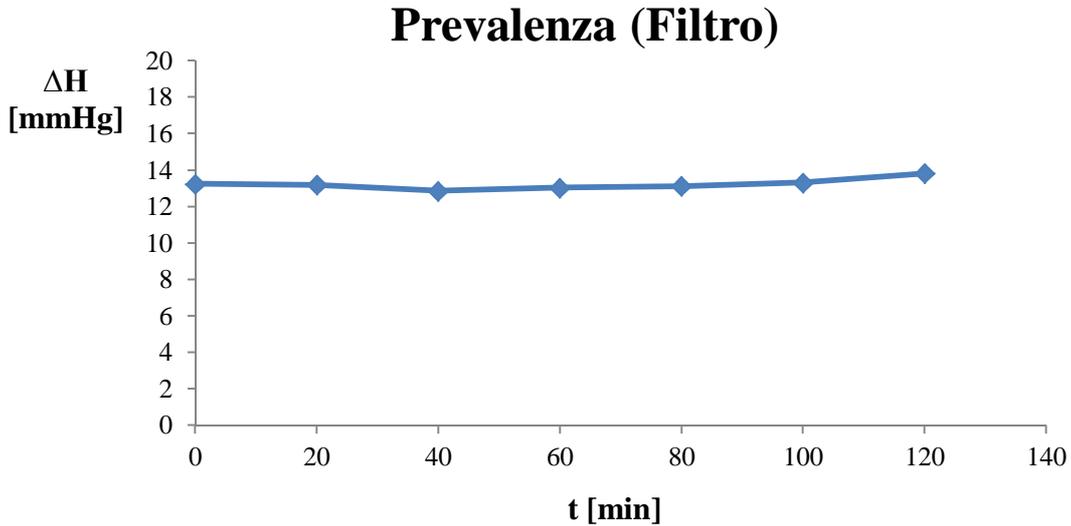


Figura 4.14 – Prevalenza del circuito in funzione del tempo in presenza del filtro dializzatore.

Le deviazioni standard dei valori registrati durante la prova risultando trascurabili, assestandosi a 0,86 mL/min per la portata e a 0,29 mmHg per la prevalenza.

Dal grafico in Figura 4.13 e dalla Tabella 4.8 si osserva che la portata di fluido oscilla tra i 106 e i 109 mL/min durante l'arco delle 2 ore della prova, mantenendosi quindi circa costante. Il valore relativo alla prevalenza della pompa in presenza del filtro dializzatore si mantiene costante tra i 13 ed i 14 mmHg durante l'intera prova, come si nota dalla Tabella 4.8 e dal grafico in Figura 4.14.

Il valore medio della perdita di carico causata dalla presenza del filtro ottenuto durante l'arco della prova è di $7,2 \pm 0,11$ mmHg; questo valore è stato estrapolato poiché utile nelle

successive analisi, che avvengono con il circuito lato sangue interfacciato al circuito lato dialisato attraverso il filtro per ottenere valutazioni sulla pressione transmembrana (TMP) instaurata al suo interno.

4.2.2 Valutazione della componente idraulica della pressione nell'ultrafiltrazione

Al fine di valutare l'ultrafiltrazione del dispositivo portatile per emodialisi sono state analizzate la portata di ultrafiltrazione e la pressione transmembrana (TMP) al variare della quota (z) della riserva del dialisato rispetto alla quota della riserva del sangue, posta uguale a zero. Il valore della portata di ultrafiltrazione è stato ottenuto attraverso due metodi differenti: come differenza tra la portata di sangue entrante nel dializzatore e la portata uscente e come differenza tra il volume di dialisato all'istante finale ed il volume di dialisato all'istante iniziale ($V_{d_{iniz}} = 1000$ mL) nell'intervallo di tempo considerato ($t = 10$ minuti). I risultati ottenuti attraverso il primo metodo sono riassunti in Tabella 4.9, mentre in Tabella 4.10 sono riportati i valori ottenuti con il secondo metodo. I valori sono stati poi mediati fra loro e sono rappresentati nel grafico di Figura 4.15.

z [cm]	Q_{Sin} [mL/min]	Q_{Sout} [mL/min]	ΔQs [mL/min]
0	110	63	47
5	110	70	40
10	111	78	33
15	112	83	29
20	111	91	20
25	112	98	14
27	110	104	6
28	108	108	0
30	111	114	-3

Tabella 4.9 – Valori della portata di sangue in ingresso ed in uscita dal dializzatore e portata di ultrafiltrazione (ΔQ_s) al variare della quota z.

z [cm]	Vd finale [mL]	Q_{UF} [mL/min]
0	1500	50
5	1400	40
10	1300	30
15	1250	25
20	1150	15
25	1063	6
27	1050	5
28	1015	2
30	950	-5

Tabella 4.10 – Valori del volume di dialisato all’istante finale e della portata di ultrafiltrazione (Q_{UF}) al variare della quota z.

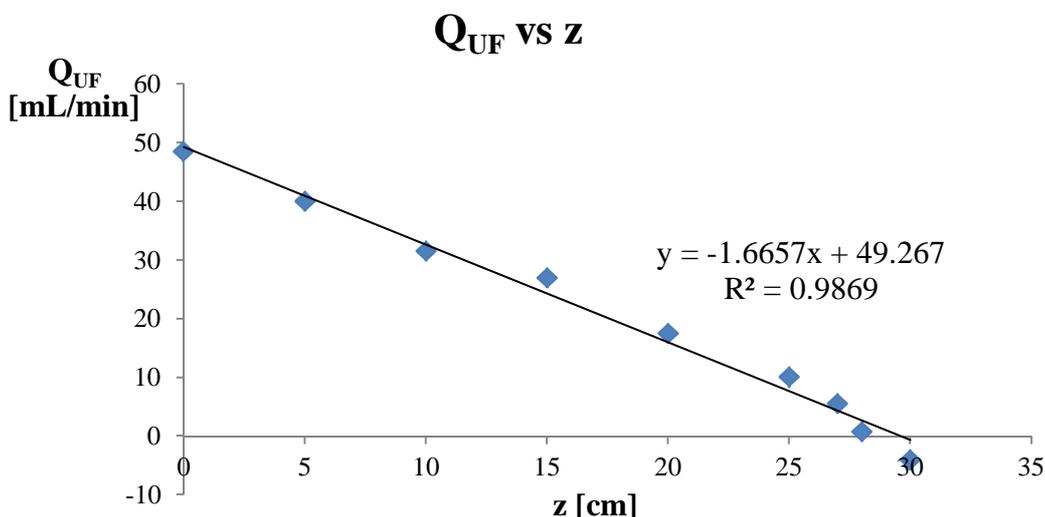


Figura 4.15 – Portata di ultrafiltrazione in funzione della variazione della quota z della riserva del dialisato.

Dal grafico in Figura 4.15 si osserva che la portata di ultrafiltrazione decresce all’aumentare della quota della riserva di mandata del dialisato rispetto alla riserva del “sangue” con un andamento ben approssimato da una linea retta ($R^2 = 0,98692$).

La pressione transmembrana (TMP) è stata calcolata attraverso la formula descritta nel paragrafo 3.3.8; i valori della pressione a monte e a valle del dializzatore lato sangue ed i valori della pressione a monte e a valle del dializzatore lato dialisato sono riassunti in Tabella 4.11. Il delta pressorio in ingresso al dializzatore (ΔP_{IN} , Figura 4.16 IN) e quello in uscita (ΔP_{OUT} , OUT Figura 4.16) sono stati calcolati.

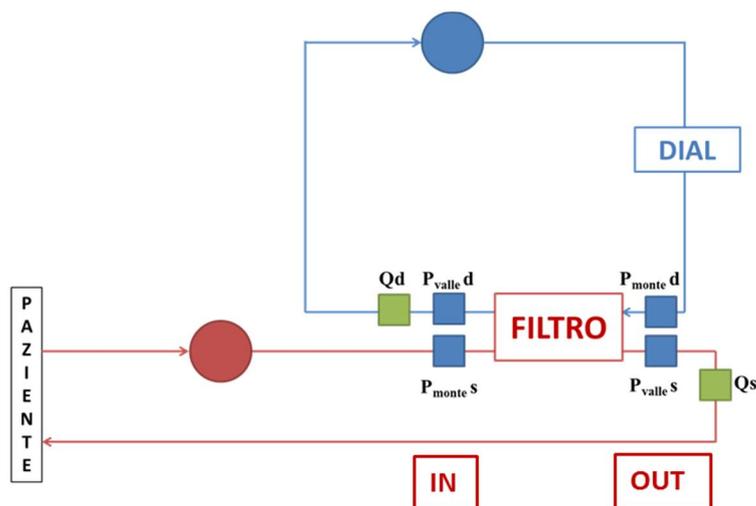


Figura 4.16 – Schema del circuito con indicazioni relative alle posizioni delle pressioni di monte e di valle e della convenzione scelta per l'ingresso (IN) e l'uscita (OUT) del dializzatore.

z [cm]	$P_{monte-s}$ [mmHg]	$P_{valle-s}$ [mmHg]	$P_{monte-d}$ [mmHg]	$P_{valle-d}$ [mmHg]	ΔP_{IN} [mmHg]	ΔP_{OUT} [mmHg]	TMP [mmHg]
0	22,89	18,22	1,90	-1,47	24,36	16,31	20,34
5	23,70	15,93	5,59	1,67	22,03	10,34	16,18
10	25,07	14,90	9,10	4,06	21,01	5,79	13,40
15	25,40	12,23	12,72	7,75	17,65	-0,48	8,58
20	27,20	11,29	16,83	11,12	16,07	-5,54	5,27
25	27,77	9,31	20,54	14,33	13,44	-11,24	1,10
27	27,87	8,16	21,73	15,56	12,31	-13,57	-0,63
28	28,08	8,00	22,45	15,99	12,09	-14,45	-1,18
30	28,55	7,24	24,33	17,71	10,85	-17,09	-3,12

Tabella 4.11 – Valori delle pressioni di monte e valle lato sangue e lato dialisato e valori dei ΔP in ingresso ed in uscita dal dializzatore in funzione della quota z . Nell'ultima colonna è riportato il valore calcolato della TMP.

L'andamento della TMP in funzione di z è riportato in Figura 4.17. Dal grafico si può notare che l'andamento della TMP in funzione della quota della riserva del dialisato rispetto alla riserva del "sangue" è interpolato da una retta ($R^2 = 0,99833$). Inoltre, all'aumentare della quota si osserva un abbassamento della TMP.

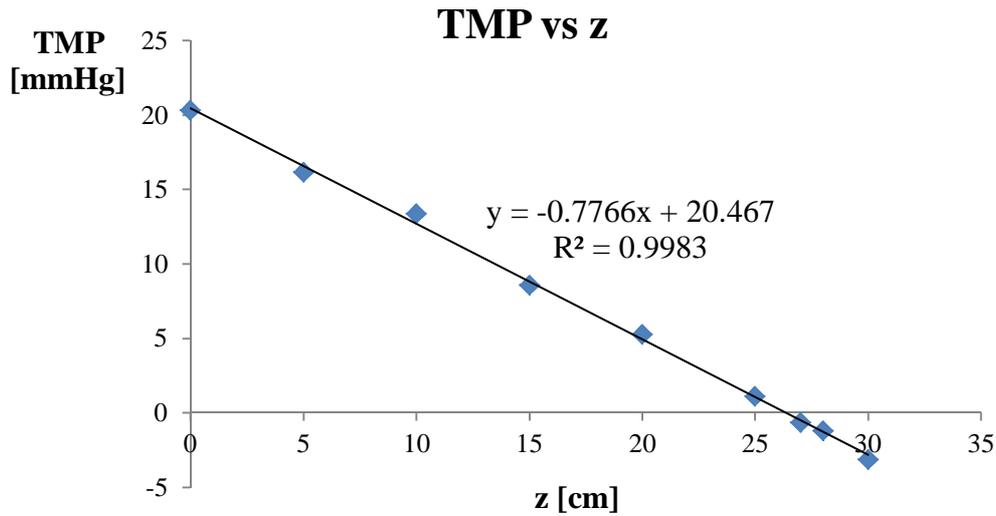


Figura 4.17 – Pressione transmembrana in funzione della variazione di quota z.

Dallo studio dei valori pressori precedentemente riportati, è possibile ricavare un'interessante analisi dell'andamento della TMP in funzione della lunghezza del dializzatore (L); l'analisi è stata effettuata valutando la situazione a differenti quote della riserva del dialisato (Figura 4.18).

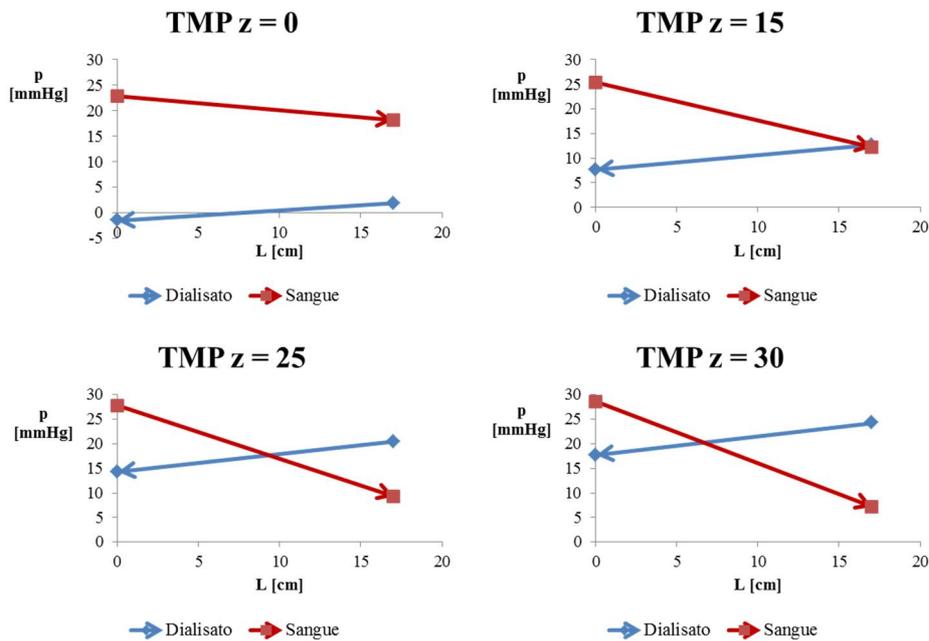


Figura 4.18 – Pressione transmembrana lato sangue (in rosso) e lato dialisato (in blu) in funzione della lunghezza del dializzatore a differenti quote della riserva del dialisato.

A quota nulla si osserva che la curva di pressione del sangue si trova al di sopra della curva di pressione del dialisato, con un valore medio di TMP di circa 20 mmHg, ad indicare che il liquido viene ultrafiltrato dal compartimento sangue al compartimento dialisato.

Portando la riserva di mandata del dialisato ad una quota pari a 15 cm, il valore della pressione del sangue a valle del filtro dializzante coincide con il valore della pressione del dialisato a monte del filtro, pertanto l'ultrafiltrazione avviene nello stesso verso (dal compartimento sangue al compartimento dialisato), ma il tasso si riduce lungo il filtro fino ad azzerarsi all'uscita del dializzatore. A quota pari a 25 cm le curve di pressione di sangue e dialisato si intersecano e sottendono aree simili, dunque la TMP è prossima allo zero. In questa condizione, nonostante la portata di ultrafiltrazione risulti solo leggermente positiva, avviene lo stravasamento di sangue nel compartimento del dialisato lungo la prima metà del filtro, mentre si instaura il fenomeno di *backfiltration* nella seconda metà del filtro, nella quale è il dialisato ad ultrafiltrare nel compartimento ematico. La quota 30 cm corrisponde ad una situazione di *backfiltration* dominante rispetto all'ultrafiltrazione, in quanto l'area sottesa dalla curva del dialisato è maggiore dell'area sottesa dalla curva del sangue, indice di una TMP negativa e di una conseguente portata di ultrafiltrazione negativa.

In Figura 4.19 è rappresentata la relazione tra portata di ultrafiltrazione e pressione transmembrana, la quale risulta ben interpolata da una retta ($R^2 = 0,98579$).

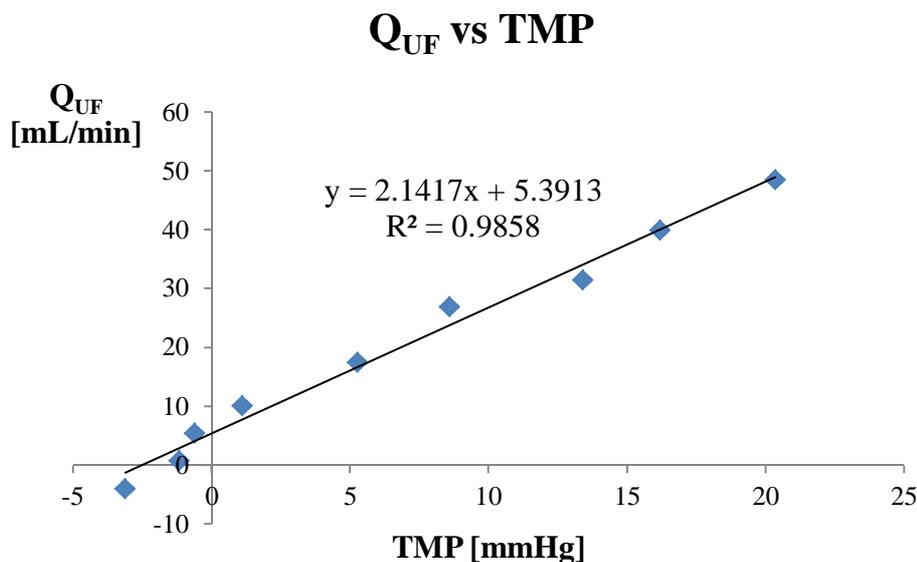


Figura 4.19 – Portata di ultrafiltrazione in funzione della TMP.

Si osserva che la retta interpolante possiede un'intercetta diversa da zero, in quanto la portata di ultrafiltrazione risulta nulla ad una quota di circa 29 cm se vengono analizzati le portate mentre risulta nulla ad una quota pari a circa 26 cm se si analizzano i valori di TMP. Tale discrepanza può essere imputata alla sensibilità della sensoristica utilizzata che ha la sua zona lineare per valori di pressione superiori ai 5 mmHg.

4.2.3 Valutazione dello scambio di ioni e cataboliti

Al fine di valutare quantitativamente la funzionalità del circuito predisposto alla rimozione dal sangue del paziente uremico di ioni e cataboliti, sono state analizzate le concentrazioni dei soluti nei campioni raccolti durante lo svolgimento di questa prova, con le modalità già descritte nel Paragrafo 3.3.9. Durante la prova sono stati inoltre registrati i valori delle portate in ingresso e in uscita dal filtro e le pressioni di monte e di valle da ambo i lati del circuito, per poter monitorare rispettivamente la portata di ultrafiltrazione ed il comportamento idraulico del filtro dal punto di vista della TMP. La temperatura dei due fluidi è stata controllata per tutta la durata della prova.

Composizione del fluido simulante il sangue

La composizione iniziale teorica del fluido simulante il sangue è stata confrontata con la composizione sperimentale effettiva. I risultati sono riassunti in Tabella 4.12.

Soluti	Teorico	Sperimentale
Na ⁺	132 mmol/L	139,4 mmol/L
Cl ⁻	116 mmol/L	113,5 mmol/L
K ⁺	5,2 mmol/L	5,04 mmol/L
Urea	155 mg/dL	151,3 mg/dL
Creatinina	10 mg/dL	10,25 mg/dL

Tabella 4.12 – Comparazione tra la composizione teorica e quella reale della soluzione “sangue”.

Si osserva che i valori delle concentrazioni effettive di soluti del fluido simulante il sangue sono risultati analoghi ai valori calcolati teoricamente.

Valutazione della portata di ultrafiltrazione

Nell’arco della prova sono stati registrati, utilizzando un flussimetro, i valori delle portate in ingresso e in uscita dal filtro lato sangue e lato dialisato. Le portate in ingresso ed in uscita lato sangue si sono attestate su una media rispettivamente di $Q_{sIN} = 118,56 \pm 1,50$ mL/min e di $Q_{sOUT} = 115,85 \pm 1,50$ mL/min; da questi valori è stata calcolata la portata di ultrafiltrazione, come differenza tra il valore in ingresso ed il valore in uscita, pari a $\Delta Q_s = 2,70 \pm 0,26$ mL/min. Per quanto riguarda i valori delle portate in ingresso e in uscita dal

filtra lato dialisato, invece, i valori medi registrati sono rispettivamente di $Q_{dIN} = 222,30 \pm 1,98$ mL/min e di $Q_{dOUT} = 225,15 \pm 1,97$ mL/min; la portata di ultrafiltrazione lato dialisato è risultata dunque $\Delta Q_d = 2,85 \pm 0,34$ mL/min. I valori ottenuti sono riassunti in Tabella 4.13.

PORTATE SANGUE [mL/min]	PORTATE DIALISATO [mL/min]
$Q_{sIN} = 118,56 \pm 1,50$	$Q_{dIN} = 222,30 \pm 1,98$
$Q_{sOUT} = 115,85 \pm 1,50$	$Q_{dOUT} = 225,15 \pm 1,97$
$\Delta Q_s = 2,70 \pm 0,26$	$\Delta Q_d = 2,85 \pm 0,34$

Tabella 4.13 – Riepilogo delle portate di sangue e dialisato e relative portate di ultrafiltrazione.

I valori delle portate, e di conseguenza della portata di ultrafiltrazione, sono stati calcolati attraverso la registrazione delle variazioni dei volumi di fluido contenuti nelle riserve, oltre che attraverso le misurazioni con il flussimetro precedentemente riportate.

La variazione del volume nella riserva dell’analogo sangue tra istante iniziale e finale è risultata essere $\Delta V_s = 90$ mL, valore ottenuto tenendo anche conto dei 10 prelievi di 6 mL svolti durante la prova; la variazione del volume comporta quindi una portata di ultrafiltrazione pari a:

$$Q_{UF\ s} = \frac{\Delta V_s}{t} = \frac{90\ \text{mL}}{30\ \text{min}} = 3\ \text{mL/min}$$

Analizzando la variazione dei volumi lato dialisato, si osserva che il volume finale del dialisato “sporco” raccolto nell’apposito contenitore risulta $V_{d\ \text{finale}} = 6520$ mL, il quale, tenendo conto del volume di dialisato totale utilizzato $V_{d\ \text{iniziale}} = 6500$ mL e dei 10 prelievi di 6 mL svolti durante la prova, comporta una portata di ultrafiltrazione pari a:

$$Q_{UF\ d} = \frac{\Delta V_d}{t} = \frac{[(6520+60)-6500]\ \text{mL}}{30\ \text{min}} = 2,67\ \text{mL/min}$$

In Tabella 4.14 sono riportati i valori dei volumi lato sangue e lato dialisato e le rispettive portate di ultrafiltrazione.

V_s iniziale	930 mL	V_d iniziale	6500 mL
V_s prelevato	60 mL	V_d prelevato	60 mL
V_s finale	780 mL	V_d finale	6520 mL
V filtrato	90 mL	V filtrato	80 mL
$Q_{UF\ s}$	3 mL/min	$Q_{UF\ d}$	2,67 mL/min

Tabella 4.14 – Riepilogo dei volumi di sangue e dialisato e relative portate di ultrafiltrazione.

La media dei valori di Q_{UF} precedentemente calcolati è di 2,81 mL/min.

Valutazione della TMP

La TMP interna al dializzatore è responsabile degli scambi di massa e di liquidi tra i due compartimenti; essa può essere calcolata come:

$$TMP = \Delta P_i - \pi_{onc}$$

Dove la π_{onc} è impostata pari a circa 25 mmHg, aggiungendo la corretta quantità di destrano nella soluzione “sangue”, come spiegato nel Paragrafo 3.3.9, mentre la componente idraulica ΔP_i è stata calcolata secondo la formula:

$$\Delta P_i = \frac{\Delta P_{in} + \Delta P_{out}}{2} = \frac{(P_{sin} - P_{dout}) + (P_{sout} - P_{din})}{2}$$

I valori medi della differenza di pressione idraulica all’ingresso e all’uscita del filtro dializzatore sono rispettivamente $\Delta P_{in} = 44,39 \pm 1,28$ mmHg e $\Delta P_{out} = 17,71 \pm 1,04$ mmHg, che comportano quindi un $\Delta P_i = 31,05 \pm 1,15$ mmHg. I valori di ΔP_i registrati durante la prova sono riportati nel grafico in Figura 4.20.

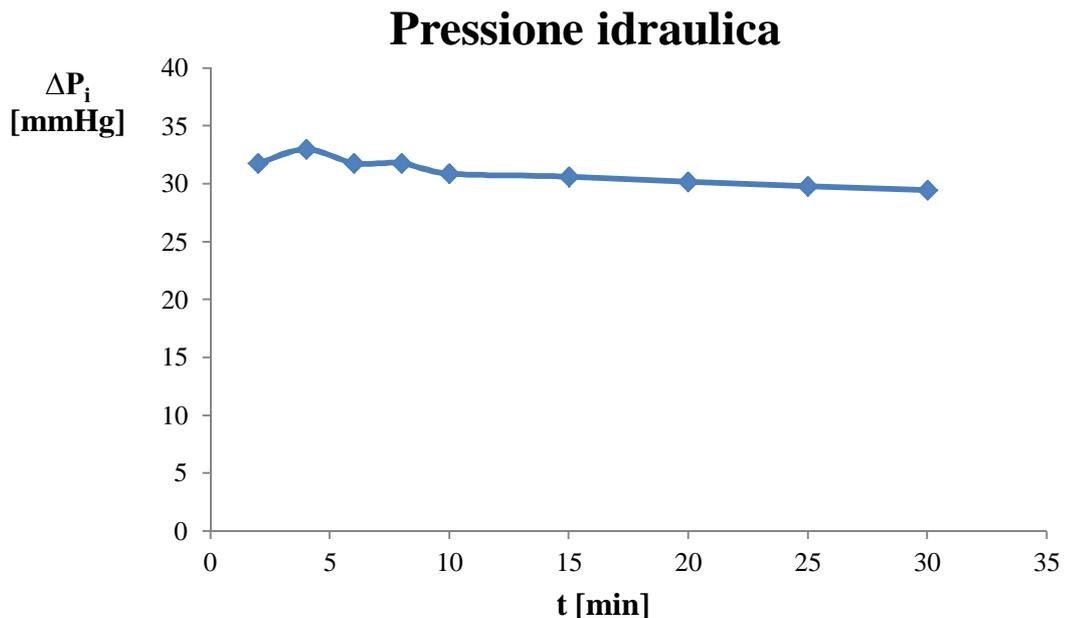


Figura 4.20 – Componente idraulica della TMP in funzione del tempo durante la prova di scambio.

Dai valori ottenuti, si può affermare che la TMP che si è instaurata durante la prova svolta è di circa 6 mmHg. Tale TMP nel caso specifico di questa prova ha consentito di ottenere una portata di ultrafiltrazione pari a circa 3 mL/min, come desiderato. La quota della riserva della soluzione “sangue” è stata modificata nelle fasi iniziali della prova, al fine di ottenere Q_{UF} pari a 3 mL/min. È da sottolineare che questa portata di ultrafiltrazione si ha ponendo la riserva di dialisato a $z = 0$ e la riserva dell’analogo sangue a $z = 20$ cm. Questa configurazione corrisponde ad un $\Delta P_i = 31,05$ mmHg e ad una $\pi_{onc} = 25$ mmHg.

Valutazione della temperatura dei fluidi

La solubilità dei soluti, la viscosità delle soluzioni e quindi il processo di scambio di massa stesso sono altamente influenzati dalle condizioni termiche dei fluidi coinvolti. Le temperature del dialisato e della soluzione “sangue” sono state monitorate con le modalità già esposte nel Paragrafo 3.3.9, i risultati mediati sono riportati di seguito:

$$T_{\text{sangue}} = 36,82 \pm 0.31 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{dialisato}} = 37,82 \pm 0.42 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

Si può affermare che le temperature delle due soluzioni sono rimaste circa costanti durante tutto il test, assestandosi ai valori voluti.

Analisi dell'andamento delle concentrazioni dei soluti

L'effettiva funzionalità del trattamento dialitico è stata valutata analizzando l'andamento delle concentrazioni dei soluti nel tempo sia lato sangue che lato dialisato. Sono state dunque analizzate le concentrazioni di Sodio, Potassio, Cloro, Urea e Creatinina nei campioni di “sangue” e dialisato prelevati rispettivamente a monte e a valle del filtro nel corso della prova. Le concentrazioni risultanti di Urea e Creatinina sono riportate nei grafici nelle Figure 4.21-22.

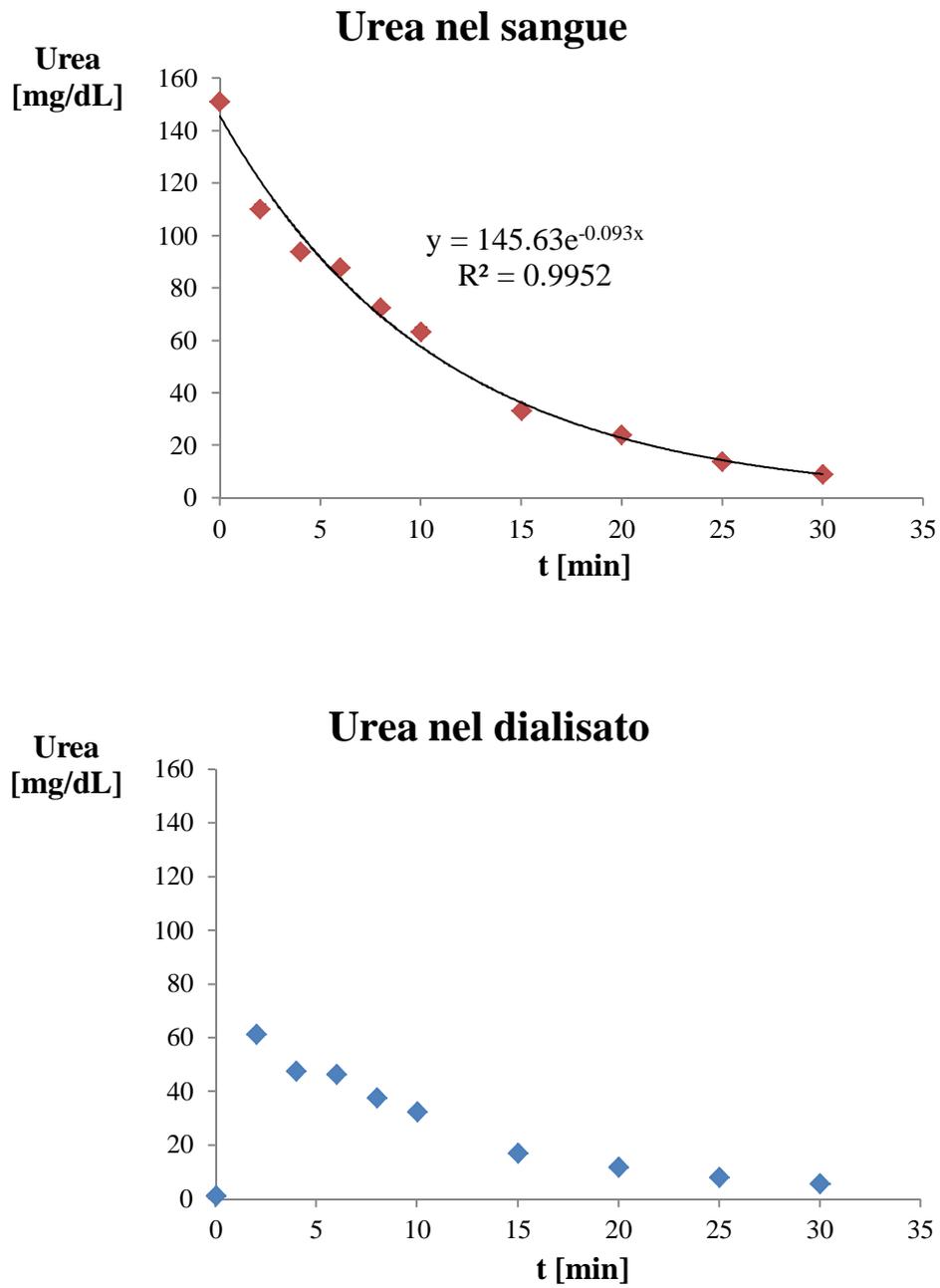


Figura 4.21 – Andamento nel tempo della concentrazione di urea nel sangue (in alto) e nel dialisato (in basso).

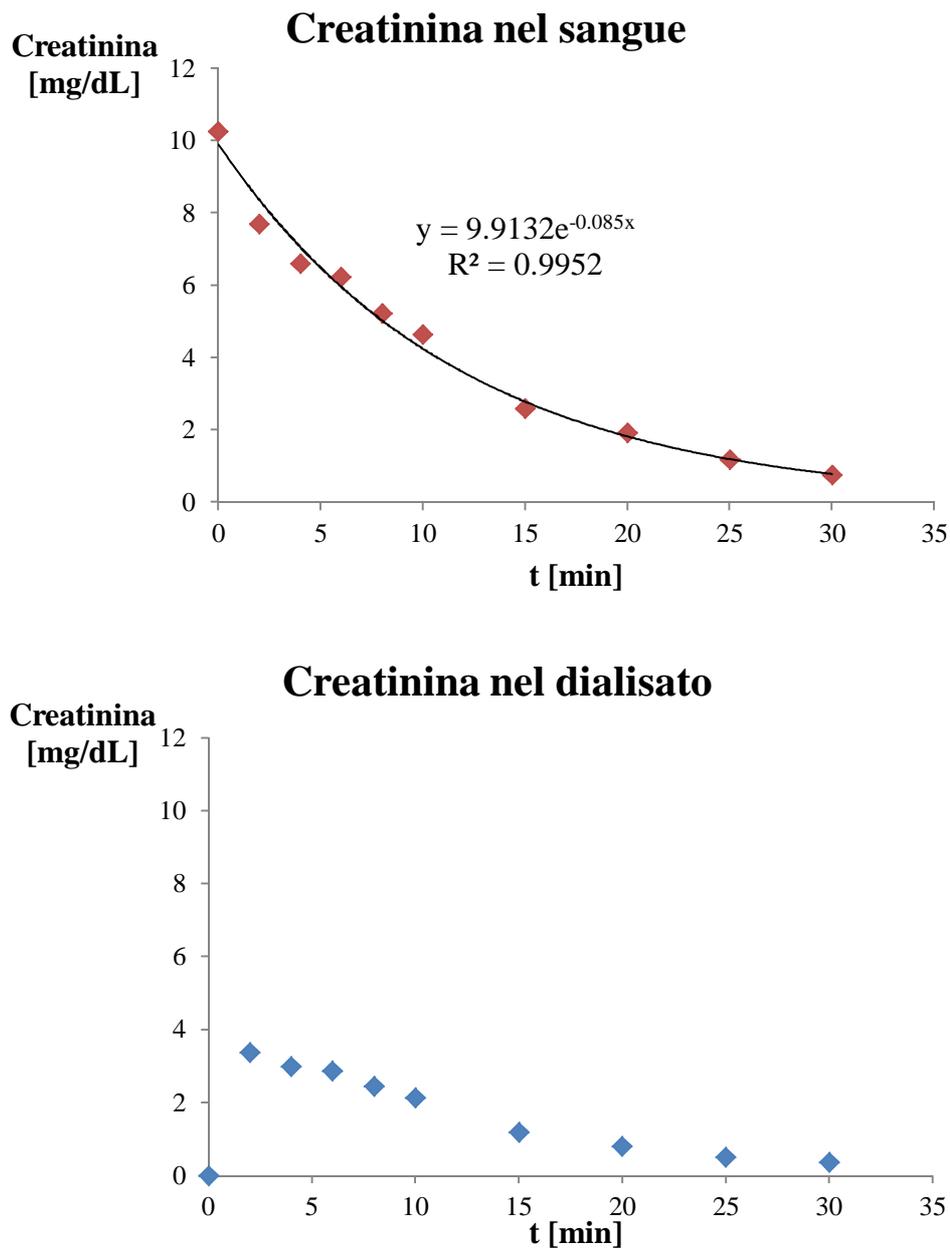


Figura 4.22 – Andamento nel tempo della concentrazione di creatinina nel sangue (in alto) e nel dialisato (in basso).

Entrambe le curve sono ben approssimate da un andamento esponenziale decrescente (Figura 4.21, $R^2 = 0,99519$; Figura 4.22, $R^2 = 0,99519$). La concentrazione di urea ha un valore massimo pari a 151,33 mg/dL, registrato prima dell'inizio del trattamento, e decresce fino a raggiungere un valore pari a 9 mg/dL dopo 30 minuti. Il valore della creatinina passa invece da un valore massimo pari a 10,25 mg/dL ad un valore di 0,76 mg/dL dopo 30 minuti di trattamento dialitico.

I valori iniziali delle concentrazioni di urea e creatinina nel dialisato sono nulli, in quanto al tempo zero il trattamento non ha ancora avuto inizio, mentre, a test iniziato, si evidenzia un continuo passaggio dei cataboliti dal sangue al dialisato, dapprima più marcato ed in seguito di minore entità.

Gli andamenti delle concentrazioni risultanti di Sodio, Potassio e Cloro sono riportate nelle Figure 4.23 – 25.

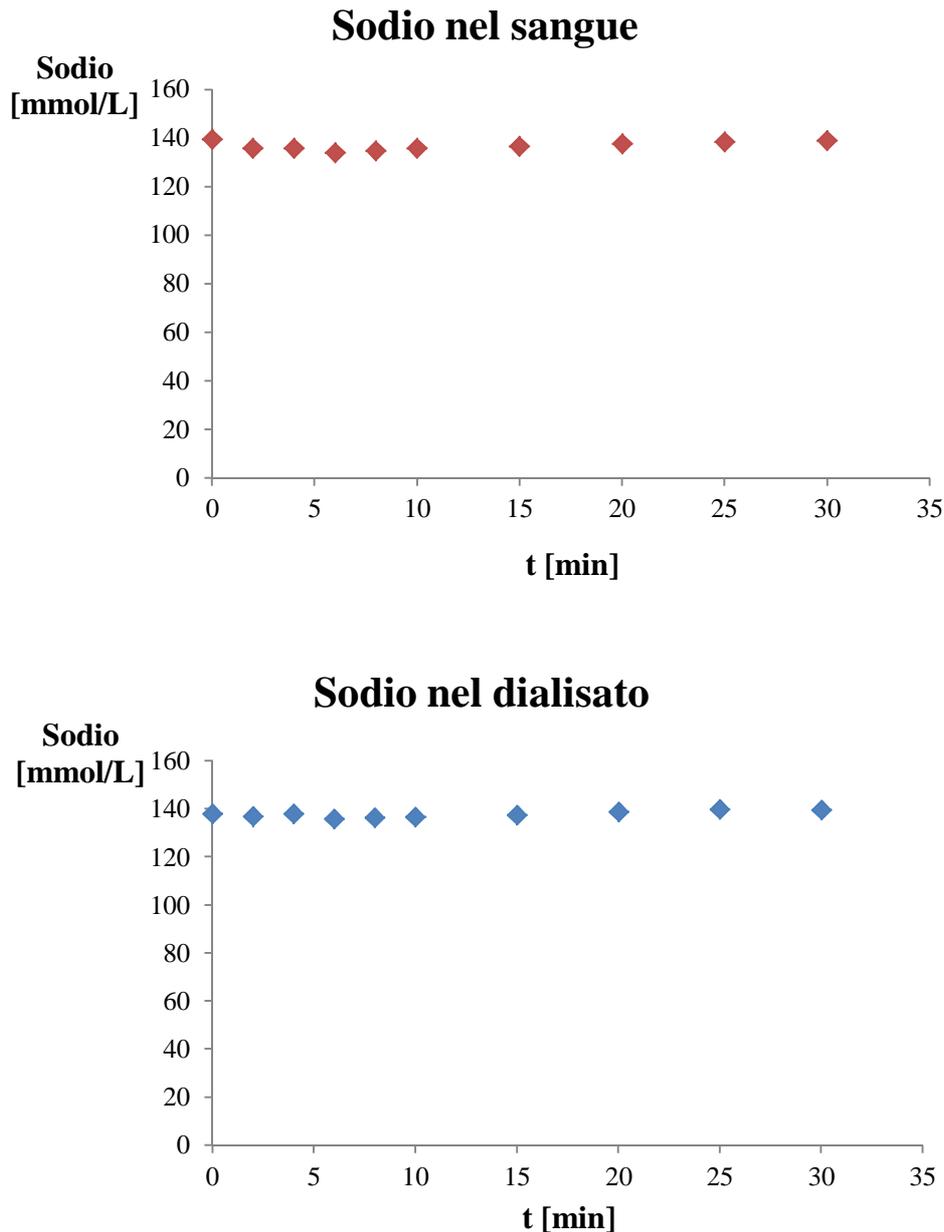


Figura 4.23 – Andamento nel tempo della concentrazione di sodio nel sangue (in alto) e nel dialisato (in basso).

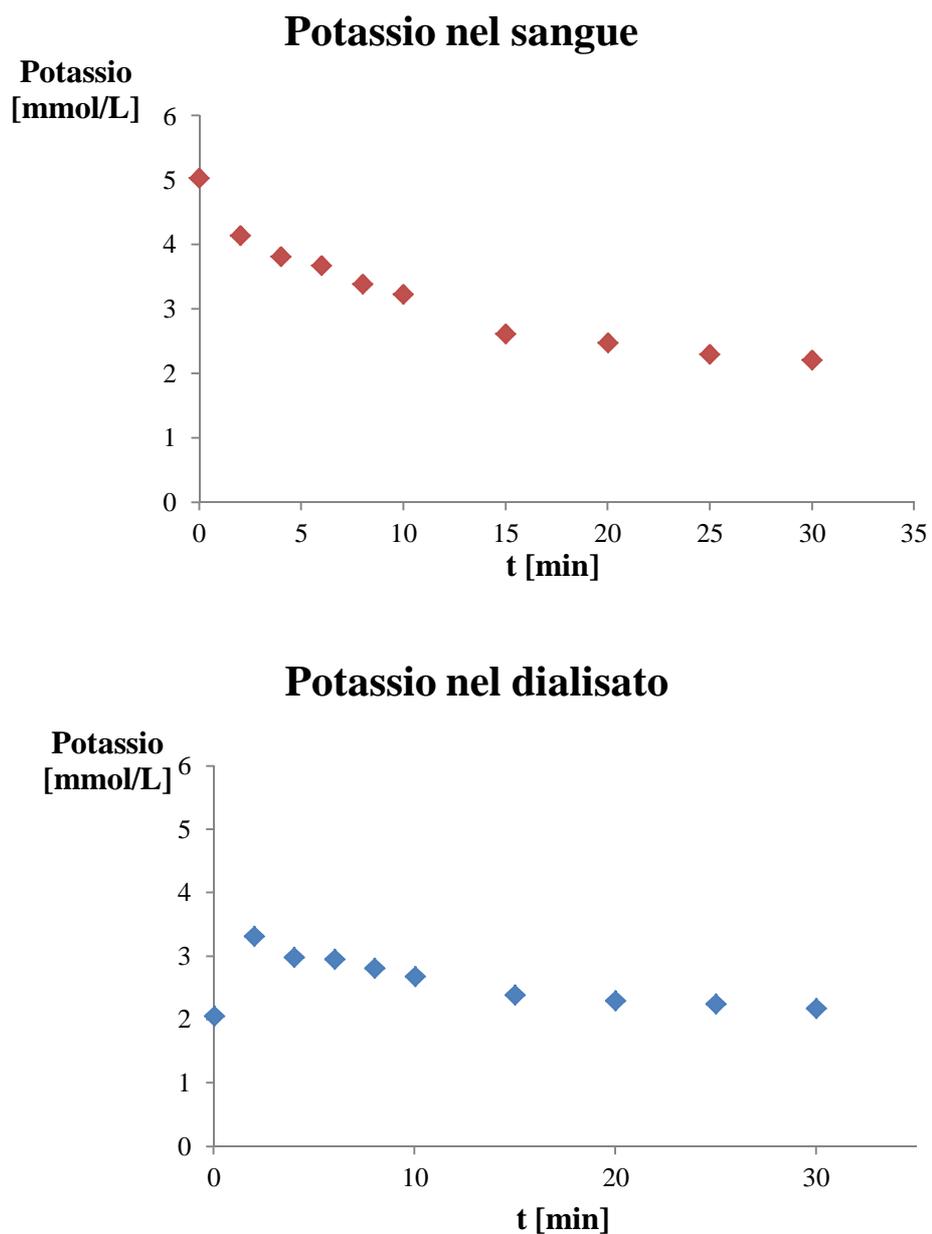


Figura 4.24 – Andamento nel tempo della concentrazione di potassio nel sangue (in alto) e nel dialisato (in basso).

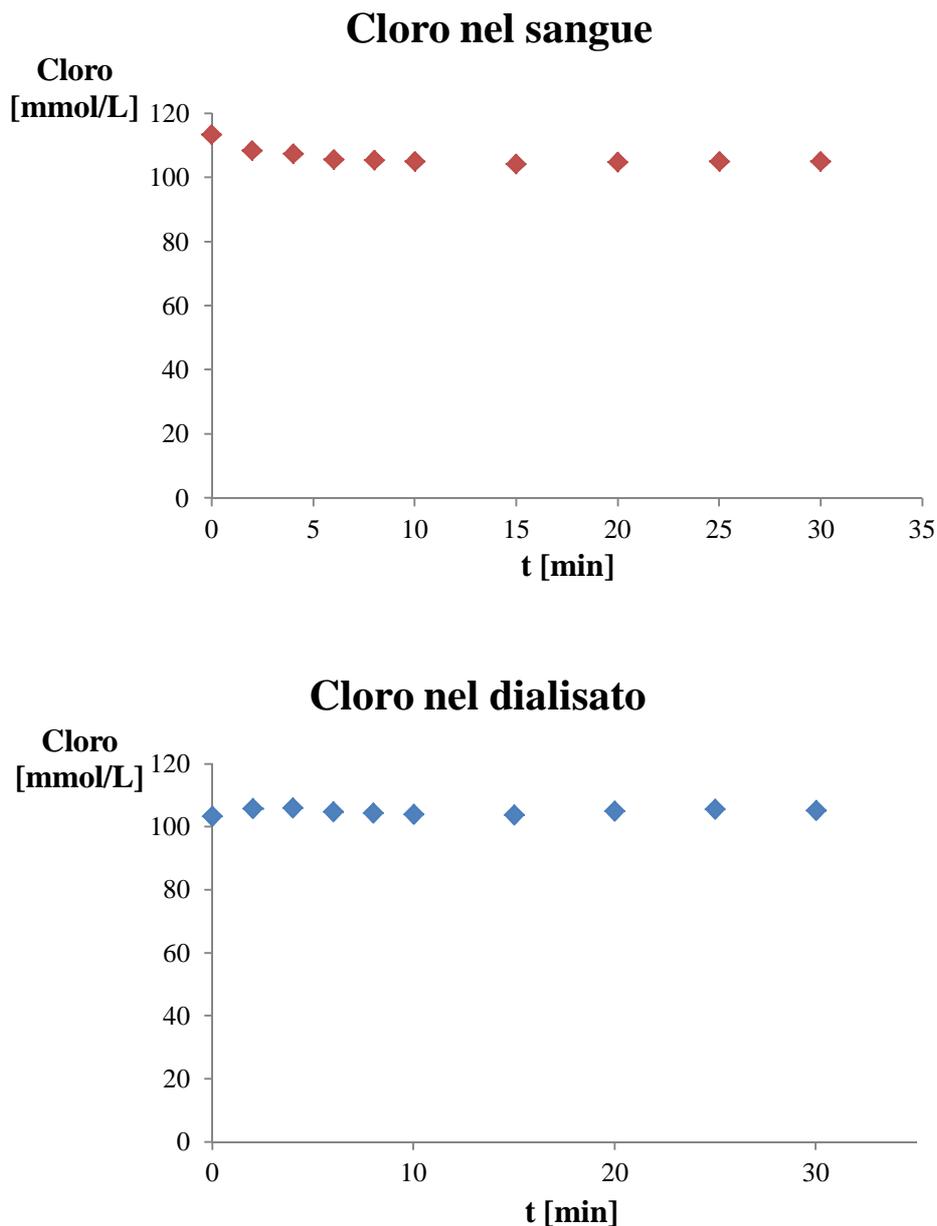


Figura 4.25 – Andamento nel tempo della concentrazione di cloro nel sangue (in alto) e nel dialisato (in basso).

Dai grafici precedenti si evince che gli andamenti di sodio e cloro nel sangue sono pressoché costanti mantenendosi rispettivamente attorno ai 140 e 107 mmol/L, mentre si osserva un andamento decrescente nella concentrazione del potassio da un valore pari a 5,04 ad un valore di 2,22 mmol/L.

Valutazione della Clearance

La clearance (Cl) è un indice importante di valutazione delle capacità depurative del trattamento emodialitico; può essere calcolata come:

$$Cl = \frac{Q_{dout} \times C_{dout} - Q_{din} \times C_{din}}{C_{sin}}$$

in cui, Q_{din} è la portata in ingresso al dializzatore lato dialisato, Q_{dout} è la portata in uscita dal dializzatore lato dialisato, esse risulteranno differenti tra loro a causa del processo di ultrafiltrazione, C_d è la concentrazione di un certo soluto nel dialisato e C_s è la concentrazione di quello stesso soluto nell'analogo sangue. La clearance così ottenuta avrà appunto le dimensioni di una portata ossia [mL/min].

Nella prova svolta, grazie ai campioni delle due soluzioni raccolti simultaneamente, è stato possibile calcolare la clearance dell'urea e della creatinina ad ogni step temporale. Questi due indici sono spesso utilizzati per valutare l'efficienza del filtro dializzatore e del trattamento stesso. I risultati ottenuti sono riportati nelle Tabelle 4.15 e 4.16.

UREA

t [min]	Q_{din} [mL/min]	Q_{dout} [mL/min]	C_{din} [mg/dL]	C_{dout} [mg/dL]	C_{sin} [mg/dL]	Cl [mL/min]
2	224,33	227	0	61,33	110,33	126,19
4	224	227,33	0	47,67	94	115,28
6	224,33	227	0	46,33	88	119,52
8	223,33	226,33	0	37,67	72,67	117,32
10	223	225,67	0	32,33	63,33	115,21
15	222	224,33	0	17	33,33	114,41
20	220,67	224	0	11,67	24	108,89
25	219,67	222,67	0	8	14	127,24
30	219,33	222	0	5,67	9	139,78

Tabella 4.15 – Valori delle portate di dialisato in ingresso e uscita dal filtro e delle concentrazioni di urea nel dialisato e nella soluzione “sangue” ai vari step temporali della prova. Nell’ultima colonna sono riportati i valori della clearance dell’urea calcolati istante per istante.

CREATININA

t [min]	Q _{din} [mL/min]	Q _{dout} [mL/min]	C _{din} [mg/dL]	C _{dout} [mg/dL]	C _{sin} [mg/dL]	Cl [mL/min]
2	224,33	227	0	3,38	7,70	99,50
4	224	227,33	0	2,98	6,60	102,71
6	224,33	227	0	2,86	6,23	104,14
8	223,33	226,33	0	2,44	5,22	105,65
10	223	225,67	0	2,12	4,64	103,34
15	222	224,33	0	1,18	2,59	101,92
20	220,67	224	0	0,80	1,92	92,78
25	219,67	222,67	0	0,5	1,18	94,62
30	219,33	222	0	0,36	0,76	105,16

Tabella 4.16 – Valori delle portate di dialisato in ingresso e uscita dal filtro e delle concentrazioni di creatinina nel dialisato e nella soluzione “sangue” ai vari step temporali della prova. Nell’ultima colonna sono riportati i valori della clearance della creatinina calcolati istante per istante.

Come si può notare dalle tabelle, il valore della Cl non è costante; ed i valori medi di clearance ottenuti sono:

$$Cl_{urea} = 120,43 \text{ mL/min}$$

$$Cl_{creatinina} = 101,09 \text{ mL/min}$$

Analizzando il datasheet del filtro dializzatore Polyflux 6H della Gambro utilizzato nella prova, sono stati ricavati i valori di clearance teorici relativi a urea e creatinina. I valori sono riportati di seguito.

$$Cl_{urea} = 107,48 \text{ mL/min} \quad (\text{Emodialisi})$$

$$Cl_{urea} = 114,42 \text{ mL/min} \quad (\text{Emodiafiltrazione})$$

$$Cl_{creatinina} = 105,61 \text{ mL/min} \quad (\text{Emodialisi})$$

$$Cl_{creatinina} = 110,75 \text{ mL/min} \quad (\text{Emodiafiltrazione})$$

Si può quindi affermare che i valori ottenuti sperimentalmente sono nello stesso range dei valori forniti sul datasheet del filtro dializzatore dall’azienda produttrice.

4.2.4 Discussione dei risultati relativi al circuito ematico

Dializzatore

La valutazione del filtro dializzatore è stata effettuata attraverso una prova della durata di 120 minuti, nonostante la durata prevista di ogni trattamento dialitico, e quindi la durata di ogni esercizio a cui verrà sottoposta la pompa Kamoer, sia di 6 ore. La durata della prova è stata ridotta in quanto si è notato che la prevalenza media del circuito si è attestata intorno ai 13 mmHg, valore minore della prevalenza a cui era stata testata la pompa durante le prove di affidabilità della durata di 6 ore (Paragrafo 4.1.3). Alla luce quindi dei risultati della prova di affidabilità, si è concluso che la pompa può reggere i regimi di portata richiesti anche interfacciandosi con il filtro dializzatore per 6 ore consecutive. Le prestazioni della pompa nella prova con dializzatore rimangono costanti e rispondenti alle specifiche prefissate. La perdita di carico indotta dal filtro risulta esigua e la sua quantificazione è risultata utile per il controllo delle pressioni nelle prove successive.

Controllo dell'ultrafiltrazione

La valutazione del tasso di ultrafiltrazione ha permesso di individuare un metodo rapido e accurato per modificare la componente idraulica della TMP intervenendo sulla quota geodetica dei serbatoi. La variazione della portata di ultrafiltrazione risulta, infatti, facilmente controllabile attraverso la regolazione della quota a cui si trova una delle due riserve di mandata; le due grandezze dipendono l'una dall'altra linearmente. Si osserva inoltre che anche la TMP varia linearmente con la quota. Dunque, al fine di imporre la TMP desiderata, è sufficiente, posta una delle due riserve di mandata a quota zero, portare l'altra alla quota risultante dall'equazione della retta interpolante.

Come si osserva nel grafico in Figura 4.19, la relazione tra Q_{UF} e TMP è lineare in accordo con la teoria. Nel presente studio non si osserva il caratteristico plateau, in quanto i valori di TMP raggiunti nella prova sono inferiori a 200 mmHg, valore indicato come inizio del plateau stesso [85]. È da osservare che in questa prova è stata utilizzata acqua deionizzata priva di proteine, principali responsabili del raggiungimento del plateau a causa della loro deposizione sulla membrana del filtro.

Scambio di ioni e cataboliti

La valutazione della funzionalità ed efficienza dell'intero circuito ematico è avvenuta attraverso l'analisi degli scambi di massa di ioni e cataboliti nel dializzatore.

Il metodo per il controllo dell'ultrafiltrazione risulta efficace e ha consentito di ottenere la portata di ultrafiltrazione desiderata pari a 3 mL/min.

La portata di ultrafiltrazione, la componente idraulica della TMP e la temperatura delle soluzioni interfacciate sono risultate costanti per tutta la durata della prova.

Le concentrazioni di urea e creatinina nel sangue in funzione del tempo (Figura 4.21-22) presentano un andamento esponenziale decrescente, come noto dalla teoria e come clinicamente osservabile durante i trattamenti dialitici con dispositivi ospedalieri convenzionali.

Gli andamenti di sodio e cloro nel sangue, in funzione del tempo, seguono un trend circa costante, stabilizzandosi attorno ai valori fisiologici del sangue umano. Il potassio nel sangue segue un andamento monotono decrescente, come noto dalla teoria, e si assesta ad un valore leggermente inferiore rispetto al valore ematico ritenuto fisiologico.

La clearance di urea e creatinina calcolata è variabile nel tempo, dato che ad ogni istante le condizioni in cui i due fluidi, dialisato e soluzione "sangue", si interfacciano sono differenti per quanto riguarda le concentrazioni dei due soluti analizzati; infatti, durante il trattamento la soluzione "sangue" viene man mano purificata da urea e creatinina. I valori di clearance calcolati durante la prova sono paragonabili ai valori riportati sul datasheet del filtro dializzatore.

Valutazione finale del circuito ematico

Il circuito ematico risulta funzionale ed efficiente sia dal punto di vista dell'ultrafiltrazione, facilmente controllabile con il metodo sperimentato, che dal punto di vista della purificazione del sangue dai cataboliti. Lo scambio di soluti segue le leggi teoriche del trasporto di massa, garantendo quindi il mantenimento dell'equilibrio omeostatico e la pulizia del sangue del paziente uremico dalle sostanze di scarto.

Capitolo 5: Conclusioni

Il trattamento emodialitico, così come concepito attualmente, consiste in 3 sedute settimanali di 3 ÷ 4 ore ciascuna, da svolgersi in regime ospedaliero. Questo tipo di organizzazione vincola il paziente uremico a recarsi in ospedale, o in clinica specializzata, per essere seguito da personale qualificato.

In aggiunta alle limitazioni sopra elencate, si possono individuare complicanze intra-dialitiche e inter-dialitiche che influiscono negativamente sulla qualità della vita del paziente. Se da un lato il paziente si trova costretto ad affrontare una profonda modifica delle sue abitudini alimentari e sociali, dall'altro le implicazioni sul suo organismo e sul suo metabolismo sono estremamente rilevanti. Il sistema circolatorio è sottoposto a continue variazioni di pressione arteriosa, dovute alle fluttuazioni della volemia, e si instaura un sovraccarico cardiaco indotto dalla presenza della fistola arterovenosa; durante la seduta, si possono inoltre verificare fenomeni di emolisi, episodi di ipossia, svenimenti, febbre e brividi.

Vista la quantità e l'entità delle problematiche che accompagnano il trattamento di emodialisi tradizionale, si è intrapresa la ricerca di una valida alternativa, finalizzata al miglioramento della qualità della vita del paziente uremico. È per questo motivo che, negli ultimi anni, diversi gruppi di ricerca si sono cimentati nella progettazione e nello sviluppo di dispositivi indossabili e/o portatili per emodialisi che permettano nel contempo di migliorare l'approccio al trattamento del paziente uremico dal punto di vista psicologico e sociale e di ridurre significativamente le comorbidità indotte sull'organismo dal trattamento stesso.

Nel presente lavoro di tesi è stata effettuata una rigorosa e approfondita ricerca relativa ai dispositivi indossabili esistenti, quali ViWAK, WAKMAN, iNephron, WUF e WAK, e a quelli portatili, come l'NxStage® System One™, il Quanta SelfCare+, il Fresenius PAK e l'XCR-6. Tali dispositivi sono stati analizzati nelle loro caratteristiche principali, sia in termini di tipologia di trattamento clinico che dal punto di vista delle componenti meccaniche.

Alla luce di quanto emerso dallo stato dell'arte, si è intrapresa la progettazione di un dispositivo portatile che prevedesse la rigenerazione del dialisato sporco, come avviene per alcuni dei dispositivi elencati, ma che minimizzasse ulteriormente i pesi e gli ingombri dei

dispositivi portatili esistenti, considerati ancora eccessivamente elevati. In quanto portatile, tale dispositivo non prevede la connessione continuativa del paziente al macchinario, abbassandone così i rischi di infezione e richiedendo l'integrazione un minor numero di dispositivi di sicurezza.

Il primo tema da affrontare è stata la scelta dello schema di trattamento che meglio avrebbe permesso di sfruttare la portabilità del nuovo dispositivo. Diversamente da quanto ipotizzato per alcuni dei dispositivi portatili ed indossabili esistenti, si è ipotizzato di effettuare un trattamento emodialitico, caratterizzato da fenomeni di scambio prevalentemente diffusivi, con la presenza di una minima portata di ultrafiltrazione. Si è ipotizzata una durata di trattamento di 6 ore, in tal modo può essere utilizzata una portata ematica relativamente bassa e una portata di dialisato doppia rispetto a quella ematica. Si è quindi passati alla stesura delle specifiche di progetto dell'intero macchinario.

Più in dettaglio si è ipotizzato di realizzare un dispositivo che permettesse al paziente di sottoporsi a sedute giornaliere di emodialisi (per circa 6 ore), con una portata ematica dell'ordine dei 100 mL/min, in ambiente domestico e in completa autonomia, superando così una parte dei vincoli del trattamento standard.

Il sistema portatile viene sviluppato con l'obiettivo di rendere il paziente più indipendente, pertanto, parallelamente al progetto di un nuovo dispositivo per emodialisi, è stato affrontato il tema dell'accesso al sistema cardiovascolare, che il paziente deve essere in grado di gestire in completa sicurezza, autonomia ed in assenza di personale medico qualificato. Nonostante i numerosi brevetti che si riferiscono a dispositivi per accesso vascolare, sviluppati appositamente per l'emodialisi, e la presenza di alcuni device già commercializzati, nessuno di questi è stato specificatamente sviluppato nell'ottica di un utilizzo da parte del paziente in autonomia ed in ambiente non ospedaliero. Allo stesso tempo, i dispositivi indossabili e portatili per emodialisi, presenti nello stato dell'arte, contemplano un utilizzo domestico del macchinario, ma non si preoccupano di come il paziente possa connettersi al circuito ematico minimizzando i rischi. Per risolvere quindi questo problema, sono stati analizzati e valutati i vari dispositivi per accesso vascolare esistenti ed è stato poi possibile identificare i più adatti all'applicazione in esame. Sono stati selezionati il VWING, nel caso di un approccio *single-needle*, ed il dispositivo brevettato nel 2013 da Medtronic per un approccio *double-needle*. Sono stati successivamente individuati aghi e tubi ottimali per il trattamento.

La criticità maggiore nella realizzazione di un dispositivo portatile, con un ingombro e un peso minimi, è stata individuata nel sistema pompante. Sono state prese in considerazione ed esaminate diverse tipologie di pompe e, alla luce delle specifiche di progetto, è stata selezionata una pompa peristaltica commerciale, la Kamoer KPP.

Sono stati infine identificati gli altri componenti necessari a completare il circuito ematico: per fornire in continuo la corretta dose di eparina sono state identificate le pompe a siringa SAI 3D MiniBT™ e CME T34™, per garantire per gli scambi di soluti alle portate di interesse può infine essere utilizzato il dializzatore pediatrico Polyflux 6H prodotto da Gambro (Gambro, Lund, Sweden).

Il circuito ematico deve interfacciarsi con il circuito del dialisato, anch'esso riprogettato in modo mirato, che risulta composto da un serbatoio di dimensioni opportune, due pompe Kamoer KPP in parallelo, che gestiscono portate di circa 200 mL/min come da specifiche, dall'unità Sorbent, attualmente in studio, e da un opportuno circuito di controllo.

È stata inoltre selezionata la sensoristica opportuna, da integrarsi coi due circuiti, per garantire il controllo e la sicurezza dell'intero dispositivo, sia dal punto di vista idraulico e meccanico che dal punto di vista elettronico.

In seguito alla fase di progettazione dell'intero dispositivo, si è deciso di procedere con la realizzazione e la caratterizzazione del circuito ematico. Il primo passo è stata quindi la verifica sperimentale dell'effettiva rispondenza alle specifiche di progetto della pompa Kamoer KPP scelta. Sono stati stesi specifici protocolli di test. La pompa è stata quindi valutata in termini di peso ed ingombro, volumetricità, affidabilità ed emolisi.

La pompa è risultata volumetrica, il che significa che, anche con prevalenza elevata, fino a circa 200 mmHg, è stata in grado di fornire la portata selezionata, pari a circa 106 mL/min; inoltre, è stato verificato che il parallelo di due pompe KPP è in grado di fornire una portata doppia rispetto alla pompa singola, garantendo comunque la volumetricità al variare della prevalenza. La pompa è stata testata anche con fluidi a viscosità simile a quella del sangue del paziente uremico, dimostrandosi volumetrica anche al variare della viscosità, fino a $\mu = 2,8$ cP. È possibile quindi affermare che la portata ematica durante il trattamento emodialitico rimane costante, qualunque sia la condizione pressoria e resistiva del paziente o del circuito ematico a valle del sistema pompante; inoltre, essa non varia nelle condizioni di massima emoconcentrazione, e quindi di massima viscosità, che si verificano sul finire della seduta di ogni trattamento.

La pompa è risultata affidabile, in quanto ha mantenuto le prestazioni richieste in prove della durata di 6 ore ciascuna; in questi test è stata inoltre monitorata la temperatura dei diversi componenti della pompa. Si è notato che il motore e la scheda di controllo hanno raggiunto temperature elevate alla fine delle 6 ore; invece, la testa pompante, cioè la zona in cui scorrerà il sangue del paziente, non ha mostrato un riscaldamento significativo, sottolineando quindi il buon isolamento della zona critica del dispositivo e potendo escludere l'insorgere di emolisi termica. Per quanto riguarda le zone che sono soggette a un surriscaldamento elevato, sarà necessario inserire nel dispositivo finale un meccanismo di raffreddamento o di isolamento termico di tali componenti.

Dopo un'approfondita ricerca in letteratura e un attento studio della norma ASTM F1841-97, è stato redatto un protocollo di prova che permettesse di valutare l'accettabilità dell'emolisi meccanica indotta dalla pompa. Sono stati previsti quindi due circuiti identici, che hanno funzionato nelle medesime condizioni, ma con un sistema pompante diverso; mentre su uno dei due circuiti è stata inserita la pompa KPP, sull'altro è stata utilizzata una pompa standard, attualmente utilizzata a livello clinico. La temperatura del fluido di lavoro è stata monitorata e mantenuta costante durante tutto l'arco della prova; sono state inoltre controllate le condizioni pressorie e le portate nei due circuiti, che si sono mantenute costanti e nei range previsti. Tramite prelievi successivi ad intervalli regolari dai due circuiti, è stata controllata la variazione dell'emoglobina libera nel sangue, indice del tasso di emolisi. È possibile affermare che nessuna delle due pompe ha indotto nel sangue un'emolisi massiva.

Dopo aver concluso i test sul sistema pompante, si è passati alla valutazione dell'intero circuito ematico. Tale circuito è stato dapprima caratterizzato valutando la perdita di carico provocata dal filtro ed i relativi regimi di portata e di prevalenza. Si è notato che il filtro, lato sangue, induce una perdita di carico di circa 7 mmHg, molto minore rispetto alle condizioni limite delle prove di volumetricità.

In seguito, è stato caratterizzato il dializzatore in termini di ultrafiltrazione, al variare di portata e TMP, cioè dal punto di vista puramente idraulico. Sono stati interfacciati il circuito "lato sangue" e il circuito "lato dialisato", entrambi riempiti con acqua deionizzata e nelle condizioni previste per il trattamento ($Q_s \approx 100$ mL/min e $Q_D \approx 200$ mL/min), la pressione oncotica è stata considerata nulla per l'assenza di proteine. L'ultrafiltrazione è stata controllata e modificata variando la quota geodetica della riserva di mandata del

“dialisato” e della riserva del “sangue”. I risultati ottenuti hanno mostrato che il metodo di controllo della Q_{UF} è efficace e preciso; infatti, sia la Q_{UF} che la TMP variano con la differenza di quota tra le riserve seguendo un andamento ben approssimato da una retta. È quindi stato possibile confermare che la Q_{UF} varia linearmente con la TMP, come riportato in letteratura per prove nelle medesime condizioni di $TMP < 200$ mmHg e in assenza di proteine lato sangue.

In ultima analisi, sono state testate la funzionalità e l'efficienza del dispositivo in termini di scambio di massa, simulando il trattamento reale. Anche in questo caso è stato redatto un protocollo di prova *ad hoc*, prevedendo la composizione dei liquidi interfacciati e identificando in toto i parametri di prova desiderati. È stato quindi prodotto un fluido analogo del sangue, caratterizzato da concentrazioni di ioni e cataboliti, pressione oncologica e viscosità tipiche del paziente uremico. È stato poi prodotto del dialisato tramite un macchinario standard per emodialisi. Le temperature dei fluidi sono state mantenute nei range desiderati per tutto l'arco della prova, garantendo la corretta solubilità delle specie ioniche e le condizioni reali degli scambi di massa. Durante la prova di scambio sono state monitorate la pressione idraulica del circuito e la portata di ultrafiltrazione. In questo specifico caso, la TMP ha una componente idraulica di circa 31 mmHg e una componente oncologica di circa 25 mmHg, valore fisiologico, dovuta alla presenza di destrano nella soluzione “sangue”. Il valore finale della TMP risulta quindi intorno ai 6 mmHg, valore che ha indotto una $Q_{UF} \approx 3$ mL/min, come desiderato. L'effettivo scambio di soluti è risultato ottimale; l'evoluzione della concentrazione nella soluzione “sangue” delle specie prese in esame in questa prova segue gli andamenti previsti dalla teoria e osservabili nei trattamenti tradizionali. La curva di concentrazione dell'urea e quella della creatinina nel “sangue” in funzione del tempo presentano i tipici andamenti esponenziali decrescenti. Mentre le concentrazioni di sodio e cloro rimangono circa costanti durante l'arco della prova, la concentrazione del potassio è descritta da una curva monotona decrescente che si assesta poco al di sotto del valore fisiologico. L'efficacia del trattamento è stata valutata anche in termini di Clearance di creatinina ed urea, ottenendo dei valori in linea con quelli riportati sul datasheet del filtro dializzatore.

In conclusione, l'obiettivo di effettuare una progettazione di massima e una parziale caratterizzazione di un dispositivo portatile per emodialisi, funzionante con limitate quantità e basse portate di fluidi si può ritenere raggiunto. Il dispositivo sviluppato

risponde alle specifiche di progetto attese, inserendosi nel panorama dei device indossabili e portatili esistenti. Esso combina elementi innovativi, in termini di pesi, ingombri e costi realizzativi contenuti, alla riduzione del volume di acqua da utilizzarsi in ogni trattamento, grazie all'integrazione dell'unità Sorbent; comprende infine una tipologia di accesso vascolare *ad hoc*, che permette al paziente una gestione sicura ed autonoma delle connessioni e disconnessioni dal suo sistema circolatorio.

Il dispositivo garantisce le proprietà fondamentali di un macchinario tradizionale per trattamenti emodialitici, quali volumetricità, affidabilità nel tempo, basso tasso di emolisi e funzionalità ed efficacia negli scambi di massa, in unione però ad una componentistica a basso peso ed ingombro, ad un elevato grado di sicurezza e a facilità di utilizzo.

Sviluppi futuri

Il lavoro svolto finora è il primo step per la realizzazione del dispositivo completo. I buoni risultati ottenuti durante questa prima fase incoraggiano la prosecuzione del lavoro.

In futuro sarà tuttavia necessario realizzare un efficace e semplice sistema di controllo automatico delle variabili che gestiscono il trattamento emodialitico, quali la portata di ultrafiltrazione, la portata ematica, la portata del dialisato e la durata della seduta.

Si dovrà poi provvedere all'integrazione dell'unità Sorbent nel circuito del dialisato, in modo tale da garantire la purificazione del fluido a valle del filtro, così da evitare l'utilizzo di enormi volumi di acqua e sarà fondamentale prevedere ed ottimizzare sistemi di sicurezza che prevengano malfunzionamenti o complicanze durante i trattamenti emodialitici.

Bibliografia

- [1] Silverthorn D.U., *Fisiologia umana. Un approccio integrato*. 2010.
- [2] <http://medivisuals.com/>
- [3] Marotta F., *Scaffold decellularizzati per la terapia sostitutiva renale*, in Tesi del corso di Laurea in Ingegneria Biomedica 2013, Università di Bologna.
- [4] <http://www.udel.edu/>
- [5] Porth C., *Essentials of pathophysiology : concepts of altered health states, Unit 6: Alterations in the urinary system, Chapter 24: Renal Failure*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [6] Matovinović M.S., *Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases - eJIFCC* 2009
- [7] Ronco C., Ghezzi P.M., Brendolan A., Crepaldi C., La Greca G., *The haemodialysis system: basic mechanisms of water and solute transport in extracorporeal renal replacement therapies*. *Nephrol Dial Transplant*, 1998. 13 [Suppl 6]: p. 3–9.
- [8] Casciani, C., *La dialisi tecnica e clinica*, ed. S.e. Universo, 2007.
- [9] Maher J.F., *Replacement of renal function by dialysis*. Springer, 1996.
- [10] <http://www.fresenius.com/574.htm>
- [11] Olson J.C., *Design and modeling of a portable hemodialysis system*. Tesi di laurea, Georgia Institute of Technology, 2009.
- [12] Ledebro I., *Principles and practice of hemofiltration and hemodiafiltration*. *Artificial Organs*, 1998. 22(1): p. 20-25.
- [13] Costantino M.L., Casagrande G., *Evoluzione della ricerca: le tecnologie in dialisi*, P.d.M. Dipartimento di Bioingegneria, Editor 2008.
- [14] <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/>

- [15] Misra M., *The basics of hemodialysis equipment*. Hemodialysis International, 2005. 9: p. 30–36.
- [16] Baldinelli M., *Fistola artero-venosa radio-cefalica distale per emodialisi nel paziente anziano: valutazione dei risultati ottenuti con l'utilizzo della tecnica microchirurgica*, in Tesi di Dottorato in scienze nefrologiche e uro-andrologiche 2012, Università di Bologna.
- [17] Pantelias K., Grapsa E., *Vascular Access for Hemodialysis*. In *Technical Problems in Patients on Hemodialysis*, Prof. Maria Goretti Penido (Ed.), 2011.
- [18] <http://www.mayoclinic.org/>
- [19] Costantino, M.L., *Dispense del corso di Progettazione di sistemi di supporto alla vita*, P.d. Milano, Editor 2010/2011.
- [20] <http://biomed.brown.edu/>
- [21] Deepa C, Muralidhar K., *Renal replacement therapy in ICU*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2012. 28: p. 386-96.
- [22] Bradshaw W., *Intradialytic hypotension: a literature review*. Renal Society of Australasia Journal, 2014. 10(1): p. 22-29.
- [23] Zepeda-Orozco D., Quigley R., *Dialysis disequilibrium syndrome*. Pediatr Nephrol, 2012. 27: p. 2205–2211.
- [24] Trabucco G., *Emodialisi e bisogni psicologici - aspetti teorici , problemi psicologico-clinici*. Pubblicato su Quaderni di Psico-in: "Modelli di intervento dello psicologo in ospedale, confronto di esperienze".
- [25] Ronco C. and Fecondini L., *The Vicenza Wearable Artificial Kidney for Peritoneal Dialysis (ViWAK PD)*. Blood Purification, 2007. 25: p. 383–388.
- [26] Kim J.C., Garzotto F., Nalesso F., Cruz D., Kim J.H., Kang E., Kim E.C., Ronco C., *A wearable artificial kidney: technical requirements and potential solutions*. Expert Rev. Med. Devices, 2011. 8(5): p. 567–579.

- [27] Davenport A., *Portable or Wearable Peritoneal Devices - The Next Step Forward for Peritoneal Dialysis?*. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 2012. 28: p. 97–101.
- [28] Ronco C., Davenport A., Gura V., *The future of the artificial kidney: moving towards wearable and miniaturized devices*. *Nefrologia*, 2011. 31(1): p. 9–16.
- [29] Ronco C., Kim J.C., Garzotto F., Galavotti D., Bellini C., Brogli M., Nalesso F., *Hydrodynamic Analysis of the Miniaturized Hemofilter for a Wearable Ultrafiltration Device*. *Blood Purification*, 2013. 35: p. 127–132.
- [30] <http://www.nephronplus.eu/> 23/04/15
- [31] <http://www.interfacebiomaterials.com/research-developer/inephron/> 23/04/15
- [32] *Nephron+ D2.1 Medical and User requirements – Part 2: State of the Art, 7 Competitive activities in the field of wearable or implantable Artificial Kidney*. Da <http://www.nephronplus.eu/>
- [33] Ronco C., Davenport A., Gura V., *Toward the wearable artificial kidney*. *Hemodialysis International*, 2008. 12: p. S40–S47.
- [34] Gura V., Ronco C., Nalesso F., *A wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration*. *Kidney Int.*, 2008. 73(4): p. 497–502.
- [35] Gura V., Beizai M., Ezon C., Polaschegg H.D., *Continuous renal replacement therapy for end-stage renal disease: the Wearable Artificial Kidney*. *Contrib Nephrol Karger*, 2005. 149: p. 325-333.
- [36] Davenport A., Gura V., Ronco C., Beizai M., Ezon C., Rambod E., *A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study*. *Lancet*, 2007. 370: p. 2005–10.
- [37] Gura V., Macy A.S., Beizai M., Ezon C., Golper T.A., *Technical breakthroughs in the Wearable Artificial Kidney*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4: p. 1441–1448.

- [38] Gura V., Ronco C., Davenport A., *The Wearable Artificial Kidney, Why and How: From Holy Grail to Reality*. *Semin Dial*, 2009. 22(1): p. 13–17.
- [39] Gura V., Davenport A., Beizai M., Ezon C., Ronco C., *β 2-Microglobulin and Phosphate Clearances Using a Wearable Artificial Kidney: A Pilot Study*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2009. 54(1): p. 104–111.
- [40] <http://www.nxstage.com/> 23/04/15
- [41] Clark W.R., Turk J.E., *The NxStage System One*. *Seminars in Dialysis*, 2004. 17(2): p. 167–170.
- [42] <http://www.onemedplace.com/blog/archives/975> 23/04/15
- [43] Introducing the NxStage[®] System One[™]. Da <http://www.nxstage.com/>
- [44] *An Overview of Emerging Home Renal Dialysis Technologies including NxStage*. *Emerging Renal Dialysis Technologies: August 2012*.
- [45] *Brochure Quanta SelfCare*. Da <http://www.quantafs.com/>
- [46] http://www.nocturnaldialysis.org/technology_whats_coming.htm 23/04/15
- [47] *How does selfcare work*. Da <http://www.quantafs.com/>
- [48] <http://www.quantafs.com/> 23/04/15
- [49] Presentazione Xcorporeal William Blair Small Cap Conference October 7th, 2008.
- [50] Bonalumi U., Simoni G.A., Friedman D., Borzone E., Griffanti-Bartoli F., *Initial experience with Hemosite vascular access device for maintenance haemodialysis*. *Proc EDTA-ERA*, 1984. 2: p. 262-266.
- [51] Moran J.E., *Subcutaneous vascular access devices*. *Seminars in Dialysis*, 2001. 14(6): p. 452-457.
- [52] Comerota A.J., *Totally Subcutaneous Hemodialysis Access: Experience with the LifeSite Hemodialysis System*. *Vascular*, 2004. Jul-Aug;12(4): p. 256-62.

- [53] Burbank J.H., Brugger J.M., *Valve port assembly with interlock*. Patent US5931801, 1999.
- [54] Wilson S.E., *Vascular Access: Principles and Practice, Chapter 16 Central Venous Cannulation for Hemodialysis Access*, p. 125-126.
- [55] Canaud B., My H., Morena M., Lamy-Lacavalerie B., Leray-Moragues H., Bosc J.Y., Flavier J.L., Chomel P.Y., Polaschegg H.D., Prosl F.R., Megerman J., *Dialock: a new vascular access device for extracorporeal renal replacement therapy. Preliminary clinical results*. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. 14: p. 692-698.
- [56] Young N.P., Smith G.D., Crawford M.A., Jones R.K., *Vascular access ports and related methods*. Patent US8337464, 2012.
- [57] Hill A.A., Vasudevan T., Young N.P., Crawford M., Blatter D.D., Marsh E., Perry T., Smith D., Phillips C., *Use of an implantable needle guide to access difficult or impossible to cannulate arteriovenous fistulae using the buttonhole technique*. *J Vasc Access*, 2013. 14(2): p. 164-169.
- [58] Cupp J.R., Norman R.D., Purdy D.L., Maytin O., *Hemodialysis*. Patent US4892518, 1990.
- [59] Loiterman D.A., Fenton P.V., Young T.M., *Vascular access system for extracorporeal treatment of blood*. Patent US5041098, 1991.
- [60] Melsky G.S., Prosl F.R., *Hemodialysis access device*. Patent US5704915, 1998.
- [61] Speckman L.C., Watson D.A., *Dual-reservoir vascular access port*. Patent US5792104, 1998.
- [62] Prosl F.R., *Valve and sealing means for hemodialysis access device*. Patent US6352521, 2002.
- [63] Peavey T., *Valve port assembly with coincident engagement member for fluid transfer procedure*. Patent US7473240, 2009.
- [64] Tallarida S.J., Ettlinger M., *Implantable hemodialysis access device*. Patent US7803143, 2010.

- [65] Tallarida S.J., Ettliger M., *Implantable vascular access device*. Patent US8409153, 2013.
- [66] Gerber M.T., Fogt E.J., *Implantable vascular access system*. Patent US8529525, 2013.
- [67] Uflacker R.P., Uflacker A.B., *Dialysis graft system with self-sealing access ports*. Patent US6261257, 2001.
- [68] Edoga J.K., Richard T., *Implantable dialysis access port*. Patent US7261705, 2007.
- [69] Gura V., Rambod E., *Dual-ventricle pump cartridge, pump and method of use in a wearable continuous renal replacement therapy device*. Patent US7854718, 2010.
- [70] Fiore G.B., Ronco C., *Principles and practice of internal hemodiafiltration*. Hemodiafiltration Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007. 158: p. 177–184.
- [71] Rosen D., Ku D., Kang J., *Valveless pump*. Patent US2013/0071271, 2013.
- [72] Kang J., *Pump design for a portable renal replacement system*. Master of Science in Mechanical Engineering Thesis, Mechanical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, May 2010.
- [73] Rayan S.S., Terramani T.T., Weiss V.J., Chaikof E.L., *The LifeSite Hemodialysis Access System in patients with limited access*. J Vasc Surg, 2003. 38: p. 714-718.
- [74] Jennings W.C., Galt S.W., Shenoy S., Wang S., Ladenheim E.D., Glickman M.H., Kathuria P., Browne B.J., *The Venous Window Needle Guide, a hemodialysis cannulation device for salvage of uncannulatable arteriovenous fistulas*. Journal of vascular surgery, 2014. Articolo in stampa.
- [75] <http://www.dow.com/>
- [76] ASTM Standards: F1841-97, Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps.
- [77] Oku T., Harasaki H., Smith W., Nosè Y., *A comparative study of four nonpulsatile pumps*. ASAIO Transactions, 1988. 34: p. 500-504.

- [78] Lee K., Mun C.H., Lee S.R., Min B.G., Yoo K.J., Park Y.W., *Hemolysis using a valveless pulsatile blood pump*. ASAIO J., 2008. 54(2): p. 191-196.
- [79] Tayama E., Nakazawa T., Takami Y., Makinouchi K., Ohtsubo S., Ohashi Y., Andrade A.J.P., Glueck J.A., Mueller J., Nosè Y., *The hemolysis test of the Gyro C1E3 pump in pulsatile mode*. Artificial Organs, 1997. 21(7): p. 675-679.
- [80] Tayama E., Niimi Y., Takami Y., Ohashi Y., Ohtsuka G., Glueck J.A., Mueller J., Nosè Y., *Hemolysis test of a centrifugal pump in a pulsatile mode: the effect of pulse rate and rpm variance*. Artificial Organs, 1997. 21(12): p. 1284-1287.
- [81] Tayama E., Teshima H., Takaseya T., Fukunaga S., Tayama K., Hayashida N., Akashi H., Kawara T., Aoyagi S., *Non-occlusive Condition with the Better-Header Roller Pump: Impacts of Flow Dynamics and Hemolysis*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2004. 10: p. 357-61.
- [82] Rambod E., Beizai M., Rosenfels M., *An experimental and numerical study of the flow and mass transfer in a model of the wearable artificial kidney dialyzer*. Biomedical Engineering Online, 2010. 9:21.
- [83] Huang Z., Klein E., Li B., Poh C., Liao Z., Clark W.R., Gao D., *A new method to evaluate the local clearance at different annular rings inside hemodialyzers*. ASAIO Journal, 2003. 49: p. 692-697.
- [84] Bianchi C., Eloksha D., *Progettazione ed ottimizzazione di un simulatore fisico di paziente in dialisi*. Tesi di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica, Politecnico di Milano, 2012.
- [85] Ficheux A., Kerr P.G., Brunet P., Argilès A., *The ultrafiltration coefficient of a dialyser (KUF) is not a fixed value, and it follows a parabolic function: the new concept of KUF max*. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: p. 636-640.

RINGRAZIAMENTI

In conclusione di questo lungo, intrigante e complesso percorso è d'obbligo ringraziare le persone che ci hanno aiutato a raggiungere i nostri obiettivi e a superare le difficoltà che si sono presentate sul nostro cammino.

Per prima cosa ringraziamo la Professoressa Maria Laura Costantino per l'opportunità che ci ha offerto con questo lavoro di tesi e per i suoi fondamentali insegnamenti. Un ringraziamento speciale va anche a Giustina, che ci ha guidato durante il tragitto anche nei momenti più duri, risolvendo i nostri dubbi e le nostre difficoltà. Inoltre, ringraziamo Francesco, per il supporto tecnico durante gli esperimenti in laboratorio, e Camilla, per i consigli e l'aiuto che ci ha fornito.

Non possiamo dimenticare di certo di ringraziare i nostri compagni e amici del LaBS, che ci hanno spinto a non mollare mai ed hanno allietato le lunghe ed estenuanti giornate in laboratorio con un sorriso e un incoraggiamento; quindi GRAZIE! Roxy, Ale, Sere, Giulia, Sara, Ceci, Maria, Chiara, Massi, Fra, Lore e Andrea per il vostro immancabile supporto!

Marco e Noemi

Questo percorso di studi è stato parecchio complicato e probabilmente non sarei giunto al suo termine senza l'aiuto della mia famiglia e dei miei amici. Ringrazio quindi tutta la mia famiglia, in particolare i miei genitori, che mi hanno permesso di preoccuparmi solo dello studio e che mi hanno sempre offerto validi consigli nel mio percorso; ringrazio mia sorella Mari, per avermi fatto da guida sia nella vita che negli studi, Antonio, per avermi sempre offerto il suo aiuto, e la piccola Francesca appena arrivata ma che mi ha sempre portato il sorriso.

Una componente fondamentale della mia vita sono i miei amici, quelli che mi hanno accompagnato per un breve tratto e quelli che ci sono sempre stati; ringrazio quindi per il supporto morale e l'amicizia che mi hanno sempre garantito Stiggia, Meri, Moka, Guaz, Bionda, Michi, Fefè, Angi, Ali, i Pinnas, Cibo, Sofy, Ave, Michelino, Cris, Peter, Filo, Jack e tutti gli altri.

Infine, ringrazio Noemi con cui ho lavorato gomito a gomito per più di un anno, fino al raggiungimento di questo fantastico traguardo.

Marco

Durante questo importante periodo della mia vita, ho avuto la fortuna di essere accompagnata da molte persone che mi hanno sostenuto nei momenti di sconforto e che hanno gioito con me per i meravigliosi traguardi raggiunti. Ringrazio la mia famiglia per tutto l'appoggio e la pazienza mostratami, la mia mamma che ha sempre cercato di stare al passo con i miei articolati racconti e pensieri e mi ha sempre appoggiata ascoltandomi, mio fratello Daniele per gli importanti consigli ed i discorsi sulle passioni comuni e mio fratello Stefano per avermi donato tante occasioni di condivisione reciproca dei nostri pensieri, arricchendomi; per finire ringrazio entrambi per i sorrisi e le risate e per lo stupendo rapporto che abbiamo.

Ringrazio Omar per il profondo sostegno costante, l'incoraggiamento continuo e per aver sempre creduto in me senza dubitare mai.

Un enorme grazie va ai miei amici storici ed imprescindibili Valeria, Donato, Elena, Monica e Chiara che mi hanno sostenuto in ogni istante di questo percorso e a Simo, Vale, Terzo, Ripa, Michi, Ale e a tutti gli altri.

Un ringraziamento speciale va a Roxy e Ale per l'amicizia dimostratami ogni giorno e per l'immane supporto morale e materiale.

Infine, ringrazio Marco con il quale ho condiviso le grandi soddisfazioni che questo percorso meraviglioso ci ha regalato.

Noemi