

POLITECNICO DI MILANO

Scuola di Ingegneria Industriale e dell'Informazione

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica



PROGETTAZIONE E REALIZZAZIONE DI UN SISTEMA AUTOMATICO PER IL MONITORAGGIO E IL CONTROLLO DEI FLUIDI NEI COMPARTIMENTI DI UN SIMULATORE FISICO DI PAZIENTE UREMICO

Relatore: Prof. Ing. Maria Laura COSTANTINO

Correlatori: Dott. Ing. Giustina CASAGRANDE

Ing. Domenico VITO

Tesi di Laurea Magistrale di:

Alessandro MELCHIORRE Matr. 798694

Andrea ROTONDI Matr. 798540

Anno Accademico 2013 - 2014

Nel mezzo delle difficoltà nascono le opportunità.

Albert Einstein

Indice

Sommario	i
Abstract	iii
Introduzione	1
1 Il sistema renale e la dialisi	3
1.1 Fisiologia del sistema renale	3
1.2 Anatomia e unità funzionale del rene	4
1.3 Patologie renali	7
1.4 La terapia dialitica	8
1.4.1 Dialisi peritoneale	8
1.4.2 Trattamenti dialitici extracorporei	9
1.4.3 Fenomeni e problematiche associati al trattamento dialitico	11
2 Simulatori di paziente in dialisi	13
2.1 Aspetti generali e applicazioni	13
2.2 Modelli matematici	14
2.2.1 Compartimenti corporei	14
2.2.2 Modelli per gli scambi di massa	19
2.3 Simulatori fisici	22
2.3.1 Caratteristiche generali	22
2.3.2 Prima versione	22
2.3.3 Seconda versione	24
2.4 Automazione nei simulatori fisici	26
2.4.1 Monitoraggio	26
2.4.2 Preparazione fluidi compartimentali per il simulatore fisico	27
2.4.3 Condizionamento fluidi a singolo compartimento per la valutazione di filtri da dialisi	28
2.4.4 Ricondizionamento del dialisato in caso di ricircolo	28

2.4.5	Algoritmi di controllo automatico	29
2.5	Obiettivi del lavoro	33
3	Progettazione e realizzazione del sistema di preparazione fluidi	34
3.1	Hardware	35
3.1.1	Scheda di controllo	35
3.1.2	Sensori	37
3.1.3	Dispositivi di attuazione	43
3.2	Firmware	49
3.2.1	Scelta della strategia di controllo	49
3.2.2	Algoritmo di calcolo dei volumi di infusione	50
3.2.3	Strutture di dati e variabili principali	53
3.2.4	Funzioni	55
3.2.5	Interrupt	56
3.2.6	Main e gestione dei comandi inviati da PC	58
3.3	Software	59
3.3.1	Interfaccia di calibrazione sensori	59
3.3.2	Interfaccia di acquisizione dati	63
3.3.3	Interfaccia pompe	66
3.3.4	Database	67
3.3.5	Interfacce ausiliarie	68
4	Test di caratterizzazione del sistema	69
4.1	Setup e protocolli di test	69
4.1.1	Test dei sensori	69
4.1.2	Controllo statico delle concentrazioni	72
4.1.3	Controllo dinamico delle concentrazioni	73
4.1.4	Criteri quantitativi per la valutazione delle prestazioni di controllo delle concentrazioni	76
4.2	Risultati delle prove sperimentali	78
4.2.1	Test dei sensori	78
4.2.2	Controllo statico delle concentrazioni	83
4.2.3	Controllo dinamico delle concentrazioni	84
5	Conclusioni e sviluppi futuri	88
5.1	Discussione dei risultati e conclusioni	88
5.2	Sviluppi futuri	89
5.2.1	Monitoraggio e controllo di altre specie chimiche	89

5.2.2	Implementazione di un sistema di diluizione	91
5.2.3	Controllo retroazionato della TMP	91
5.2.4	Monitoraggio e controllo della temperatura	92

Bibliografia	92
---------------------	-----------

Ringraziamenti

Sommario

La dialisi è una terapia largamente utilizzata per il trattamento di patologie renali acute e croniche, quando non è disponibile il trapianto di organo. Questa terapia tuttavia presenta numerose problematiche ed effetti indesiderati che la rendono un interessante campo di studio. Per limitare la necessità di trial clinici specialmente in fasi embrionali di sperimentazione, sono stati sviluppati in letteratura numerosi modelli computazionali e simulatori fisici in grado di riprodurre le condizioni tipiche della terapia dialitica, limitandosi ai fenomeni che si desidera indagare. I modelli si basano generalmente su un approccio a compartimenti: dai più semplici schemi monocompartimentali ai complessi sistemi tricompartimentali in grado di riprodurre in modo più fedele alcuni fenomeni particolari [1, 2, 3, 4].

Presso il Politecnico di Milano sono state progettate e sviluppate due diverse versioni di simulatore fisico, la prima da A. Borlotti e D. Carugo [5] e la seconda da C. Bianchi e D. Eloksha [6]. Entrambe le versioni utilizzano un approccio bicompartimentale, dividendo il compartimento plasmatico da quello extravascolare. L'utilità dei simulatori fisici risiede nel loro possibile utilizzo come strumenti di apprendimento dei fenomeni emodialitici o come base per la realizzazione di apparati di test per i filtri dializzatori. L'obiettivo del presente lavoro di tesi risiede nell'introduzione di elementi di automazione in grado di migliorare le prestazioni di tali simulatori fisici in termini di accuratezza e semplicità di allestimento. In particolare è stato sviluppato uno strumento in grado di condizionare fluidi per riprodurre la composizione dei fluidi compartimentali, con la possibilità di effettuare un controllo dinamico per la simulazione di curve temporali di concentrazione.

La progettazione e lo sviluppo del sistema si articolano in tre principali sezioni: hardware utilizzato, strategie implementate nel firmware e interfacce software. L'hardware è composto dai sensori di concentrazione ionica (ISE), un sensore per la misura del pH e un trasduttore di pressione per la stima del volume totale di fluido da condizionare; una scheda di controllo in cui è implementato il firmware; pompe a siringa, che costituiscono gli attuatori del sistema, per l'infusione di soluzioni correttive ad alta concentrazione. Il firmware costituisce l'elemento di connessione tra sensori, at-

tuatori e software e contiene gli algoritmi necessari allo svolgimento delle procedure di condizionamento fluido. Infine, un'interfaccia utente consente la rapida impostazione dei parametri desiderati e il monitoraggio visivo dell'andamento delle grandezze di interesse.

Per verificare la precisione e l'accuratezza dei sensori utilizzati sono stati svolti dei test dedicati. Altri test sperimentali sono stati eseguiti per la verifica della funzionalità del sistema nella sua interezza: tali test comprendono il controllo statico e dinamico della concentrazione di soluti in una riserva. Tutti i test sono stati ripetuti e successivamente sottoposti ad analisi statistica per verificare la ripetibilità della misura.

I risultati ottenuti dalle prove sperimentali mostrano un comportamento dei sensori adeguato per l'applicazione specifica. È possibile inoltre affermare che il sistema completo offre un adeguato grado di accuratezza nella preparazione dei fluidi, se confrontato con la classica procedura di preparazione manuale.

Vengono infine proposti alcuni possibili sviluppi futuri per il miglioramento del prototipo realizzato, quali ad esempio la possibilità di monitorare e controllare la concentrazione di più specie chimiche e il controllo retroazionato di pressione transmembrana (TMP) e temperatura. Inoltre, per superare il principale limite del prototipo attuale, ovvero la mancanza di una strategia per l'abbassamento dei valori di concentrazione nel fluido, sarebbe opportuno introdurre un sottosistema dedicato alla diluizione del fluido.

Abstract

Dialysis is a widely applied therapy for the treatment of acute and chronic renal failure, when kidney transplantation is not an available option. This therapy is often associated with several issues which require to be focused on, from both a clinical and engineering point of view. To avoid the long and complex process of setting up a clinical trial, especially in the earliest phases of a study, the development of computational models and physical simulators could definitely be an interesting solution. Many different models have been proposed to replicate one or more static and dynamic phenomena related with dialysis, such as solute kinetics or pressure variations. The simplest models are based on a single-pool structure, but models up to three body compartments allow a more precise replication of different aspects [1, 2, 3, 4].

Two prototypes of physical simulators have been designed at Politecnico di Milano by A. Borlotti and D. Carugo [5] and by C. Bianchi and D. Eloksha [6]. These simulators are based on a bicompartamental approach, with intra and extravascular compartments. Physical simulators provide an useful learning resource in the field of hemodialysis and could also represent an interesting instrument for the characterization of dialyzers. The aim of this thesis is the introduction of automation in physical simulators to enhance their performance and accuracy, beside simplifying some procedures. More specifically, it is focused on the design and development of an automatic instrument for the preparation of fluids which replicate the composition of body compartments. The instrument also implements some features to allow dynamic control of solute concentrations.

The description of the design process has been divided into three different sections: hardware components, firmware strategies and software interfaces. The hardware consists of Ion Selective Electrodes (ISE) for monitoring solute concentrations, a pH sensor and a pressure transducer to estimate the total volume of fluid to be conditioned; a control board with a microprocessor where the firmware is implemented; syringe pumps as actuators for the infusion of highly concentrated solutions. The implemented firmware provides connection between sensors, actuators and software, and contains the algorithms for fluid conditioning control. A user-friendly software interface has been

developed to allow the user to manually set the desired parameters and to work as a monitor of the system status.

To assess the precision and accuracy of the sensors, some tests were carried on. After that, other experimental tests were performed to evaluate the functionality of the complete system. These tests are based on static and dynamic control of solute concentration in a closed container. Every test was repeated and the results were statistically analyzed to assess their repeatability.

The data collected from the tests show an acceptable behavior of the sensors according to the system requirements. It is possible to affirm that the complete system has an appropriate accuracy degree if compared with manual preparation of fluids.

Eventually, some design improvements are proposed for further development of the system: monitoring and control of more variables like other chemical species, transmembrane pressure (TMP) and temperature. Moreover, to overcome the main limitation of the current system, a dilution apparatus is necessary to allow the lowering of solute concentrations.

Introduzione

Lo studio dei fenomeni correlati alla dialisi, principale terapia sostitutiva della funzione depurativa dell'apparato renale quando non è disponibile il trapianto, risulta particolarmente significativo in quanto l'ottimizzazione delle tecniche e delle tecnologie ad oggi utilizzate consentirebbe sostanziali miglioramenti delle condizioni dei pazienti durante e dopo le sedute. Un approccio efficace a tale studio presuppone generalmente una corretta conoscenza dei meccanismi fisiologici e patologici che regolano i processi di scambio nell'organismo. Successivamente, lo sviluppo e il perfezionamento di modelli matematici dedicati alla riproduzione di tali dinamiche in modo specifico o con una visione olistica dell'organismo, costituiscono il passo fondamentale per le indagini sperimentali e l'ingegnerizzazione di tecniche o dispositivi. In ultimo, l'implementazione di modelli matematici validati all'interno di apparati fisici di simulazione della terapia consente di ottenere uno strumento utile sia in contesti di apprendimento e formazione relativi alla dialisi, sia come mezzo dedicato al test di macchine e filtri dializzatori.

Il presente lavoro si pone come obiettivo l'ottimizzazione del simulatore fisico di paziente in dialisi realizzato presso il Politecnico di Milano da A. Borlotti e D. Carugo [5] e successivamente rielaborato da C. Bianchi e D. Eloksha [6]. In particolare si desidera dotare tale apparato di un sistema di monitoraggio continuo delle principali grandezze fisiche e di controllo automatico retroazionato delle concentrazioni dei soluti presenti nei fluidi compartimentali.

Nel primo capitolo vengono brevemente descritte l'anatomia e la fisiopatologia del sistema renale, con successiva presentazione delle principali tecniche di dialisi e delle problematiche associate.

Il secondo capitolo è focalizzato sulla presentazione dei modelli matematici presenti in letteratura dedicati alla simulazione dei fenomeni caratteristici della terapia dialitica. In particolare viene introdotto il concetto di compartimento corporeo e di scambi di massa tra diversi compartimenti. Si passa poi alla definizione delle principali caratteristiche dei simulatori fisici realizzati presso il Politecnico di Milano e all'importanza dell'introduzione di elementi di automazione nei diversi contesti applicativi. Al termine del capitolo sono definiti in dettaglio i requisiti e le specifiche richieste al presente

lavoro.

Il terzo capitolo offre una panoramica delle scelte progettuali e delle soluzioni tecniche impiegate nella realizzazione del sistema di monitoraggio e controllo. Il capitolo è suddiviso in tre sezioni dedicate rispettivamente a hardware e materiale utilizzato, firmware implementato sulla scheda di controllo e interfaccia software dedicata alla comunicazione con l'utente.

Il quarto capitolo contiene setup e protocolli per i test sperimentali svolti per la caratterizzazione delle singole unità e del sistema complessivo, con relativi risultati e analisi.

L'ultimo capitolo conclude l'elaborato con la discussione dei risultati ottenuti ed alcune considerazioni sui possibili sviluppi futuri da apportare al sistema realizzato.

Capitolo 1

Il sistema renale e la dialisi

1.1 Fisiologia del sistema renale

I reni sono organi pari retroperitoneali situati nella zona posteriore della cavità addominale, tra il peritoneo e la parete posteriore della cavità addominale, alla quota della dodicesima costa. Ogni rene ha un volume di circa 700 ml e una massa compresa tra i 115 e i 170 g. La perfusione dei reni è garantita dalle arterie renali, due diramazioni dell'aorta, che trasportano circa il 20% della gittata cardiaca; tale valore è superiore a quello necessario per la sopravvivenza dell'organo ma è necessario allo svolgimento della funzione renale di filtrazione e rimozione di cataboliti. Il sangue filtrato ritorna al sistema cardiocircolatorio tramite le vene renali che si congiungono alla vena cava inferiore. Oltre alle connessioni con il sistema cardiocircolatorio, i reni sono collegati all'apparato escretore tramite gli ureteri, che sfociano nella vescica, permettendo l'eliminazione dei prodotti di scarto dall'organismo. Questi tre punti di connessione del rene con il sistema cardiocircolatorio e con quello escretore, sono situati in una regione chiamata ilo renale (figura 1.1).

I reni si occupano del mantenimento dell'omeostasi dell'organismo, svolgendo le funzioni per cui sono preposti [7]:

- eliminazione di prodotti di scarto del metabolismo e di sostanze estranee dal plasma, come urea e acido urico (derivanti dal catabolismo di proteine e acidi nucleici) oppure come additivi alimentari, farmaci o altre sostanze tossiche entrate nell'organismo dall'ambiente esterno;
- mantenimento della concentrazione elettrolitica di sodio, potassio, calcio, magnesio, cloro, bicarbonati e fosfati, ottenuto regolandone la concentrazione nell'urina eliminata;

- regolazione dei volumi di fluidi corporei: attraverso il volume di urina eliminata si ottiene la variazione del volume plasmatico e di conseguenza variazioni del liquido interstiziale procurando effetti diretti su parametri sistemici come la pressione sanguigna;
- mantenimento del pH: mediante la regolazione di concentrazione di ioni idrogeno e bicarbonato;
- secrezione endocrina: i reni secernono l'ormone eritropoietina che stimola la produzione di eritrociti nel midollo osseo e l'enzima renina che è coinvolto nella sintesi dell'ormone angiotensina II, utile alla regolazione della pressione sanguigna.

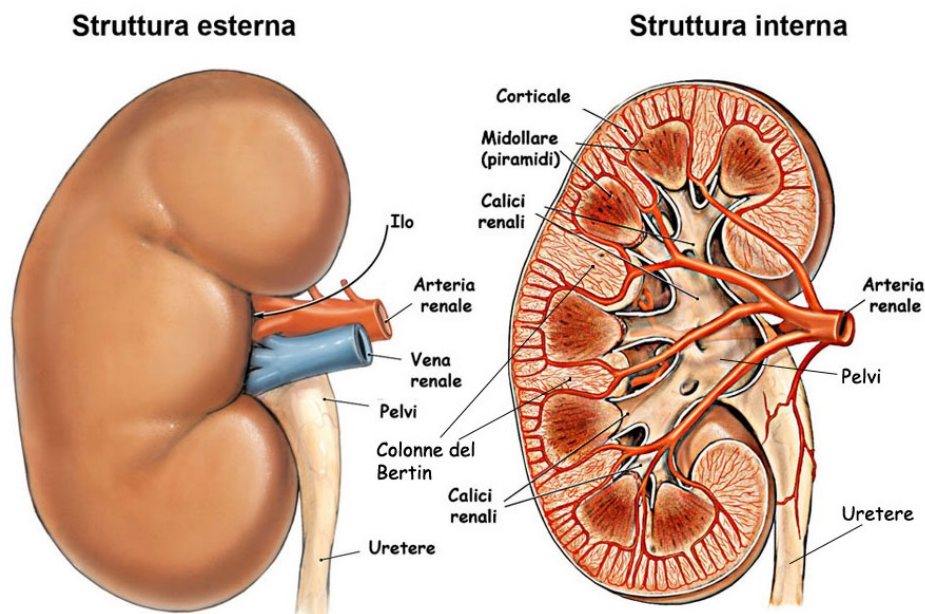


Figura 1.1: Anatomia del rene.

1.2 Anatomia e unità funzionale del rene

Osservando una sezione trasversale del rene, riportata in figura 1.1, si notano due aree principali chiamate corticale (zona più esterna) e midollare (zona più interna). La regione midollare è suddivisa a sua volta in aree coniche denominate piramidi renali, ai cui vertici si trovano diverse strutture tubulari, di dimensione crescente, preposte al trasporto dell'urina alla pelvi renale, il tratto iniziale dell'uretere. Tali strutture tubulari sono chiamate papille, dotti collettori, calici minori, calici maggiori.

L'unità funzionale del rene è costituita dal nefrone, situato all'interno delle piramidi, che si occupa della sintesi delle urine a seguito della filtrazione del sangue;

all'interno del nefrone si riconoscono due parti: il glomerulo, costituito da un gomitolo di capillari, e il tubulo renale (figura 1.2), un lungo tubo contorto, in cui scorre il liquido filtrato dai capillari glomerulari. La parte iniziale del tubulo renale si sviluppa attorno al glomerulo formando una struttura sferica detta capsula di Bowman; qui avviene la filtrazione glomerulare, un processo in cui il plasma privo di proteine passa dal capillare glomerulare alla capsula di Bowman. Il sangue giunge al glomerulo attraverso un'arteriola afferente, subisce il processo di filtrazione glomerulare ed infine esce dal glomerulo attraversando un'arteriola efferente. La contrazione e il rilassamento (a seguito di stimoli provenienti dal sistema nervoso simpatico ed endocrino) della muscolatura liscia presente nella parete delle arteriole permette la regolazione della filtrazione glomerulare: variando il diametro di questi vasi si ottengono infatti variazioni di pressioni e portate nel capillare glomerulare, che hanno come conseguenza la modifica della quantità di plasma filtrato nella capsula di Bowman [7].

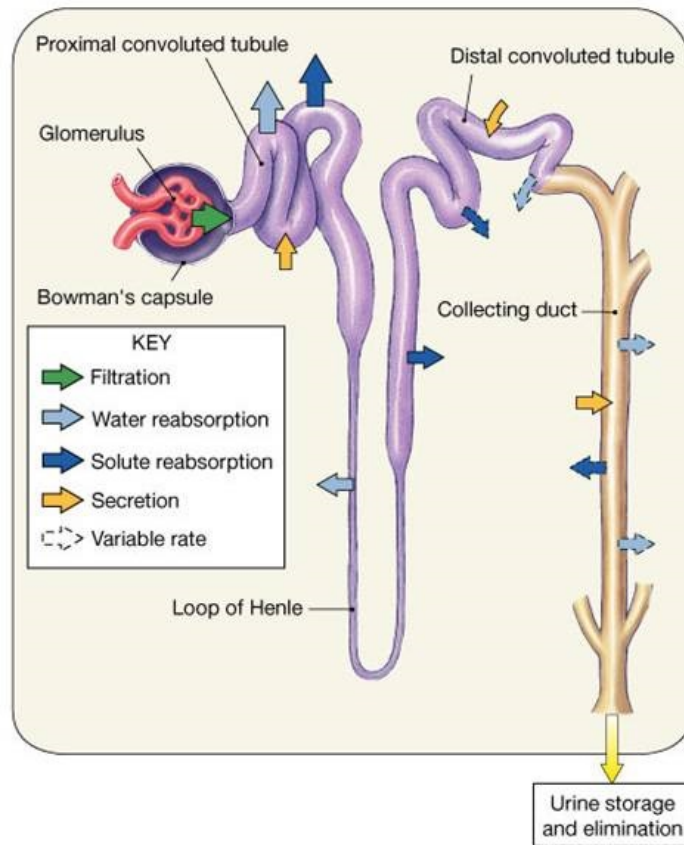


Figura 1.2: *Processi di scambio lungo il tubulo renale.*

Un ulteriore sistema di regolazione della filtrazione glomerulare è costituito da uno strato di cellule epiteliali denominate podociti e organizzate a formare una maglia filtrante in cui la dimensione dei pori è legata ai processi dei podociti e alla loro disposizione. Questa maglia consente la filtrazione del plasma privo di proteine all'interno

della capsula di Bowman. Il filtrato attraversando il tubulo renale subisce un ulteriore processo denominato riassorbimento: si ha il passaggio di acqua e di sostanze utili all'organismo (quali ad esempio glucosio, vitamine e sali) dal tubulo verso il capillare peritubulare. La barriera primaria al riassorbimento è costituita dalle cellule epiteliali tubulari, in quanto esse sono legate da giunzioni strette, limitando il movimento delle molecole; per questo motivo il riassorbimento di alcuni soluti avviene in modalità attiva, consumando energia. L'acqua viene riassorbita per differenza di osmolarità presente tra il filtrato nel tubulo e il sangue nei capillari peritubulari. Esiste inoltre un altro processo chiamato secrezione che segue gli stessi principi del riassorbimento, con la differenza che il movimento delle molecole avviene nel verso opposto: si ha il passaggio dal plasma dei capillari peritubulari verso il tubulo renale. Tra le sostanze coinvolte nella secrezione sono presenti gli ioni potassio e idrogeno, i farmaci e alcuni prodotti metabolici [7, 8].

La tabella 1.1 specifica per le diverse sostanze, le quantità filtrate, riassorbite e secrete in 24 ore in un soggetto sano:

Sostanza	Filtrato [mmol]	Riassorbito [mmol]	Secreto [mmol]	Escreto [mmol]	Riassorbito [%]
Na ⁺	25200	25050	-	150	99.4
Cl ⁻	18000	17850	-	150	99.2
HCO ₃ ⁻	4320	4318	-	2	99.9
K ⁺	720	620	50	150	86.1
Ca ²⁺	270	265	-	5	98.1
HPO ₄ ²⁻	144	130	-	14	90.0
Urea	870	460	-	410	52.9
Glucosio	800	799.5	-	0.5	99.9
Acido Urico	50	49	4	5	98.0
Creatinina	12	-	1	13	-

Sostanza	Filtrato [ml]	Riassorbito [ml]	Secreto [ml]	Escreto [ml]	Riassorbito [%]
Acqua	180000	179000	-	1000	99.4

Tabella 1.1: *Tabella di riepilogo delle quantità filtrate, riassorbite, secrete ed escrete in 24 ore per diverse sostanze [8].*

Analizzando la tabella 1.1 si osserva che, tra i soluti riportati, la creatinina è l'unica sostanza a non subire il processo di riassorbimento nei tubuli renali: per questa ragione viene utilizzata in ambito clinico per valutare la funzionalità glomerulare e quindi stimare quella renale. È stato definito un indice quantitativo, chiamato GFR (*Glomerular Filtration Rate*) calcolato secondo la formula 1.1 [8, 9]:

$$GFR = \frac{C_U \cdot Q_U}{C_P} \quad (1.1)$$

C_U concentrazione di creatinina nelle urine

C_P concentrazione di creatinina nel plasma

Q_U portata di urina

In letteratura sono presenti scale con valori di riferimento relativi a tale indice, in particolare [9]:

- se $GFR > 90$ ml/min si considera il soggetto sano;
- se $GFR < 15$ ml/min si considera la presenza di insufficienza renale e quindi la necessità di iniziare una terapia per sopperire al deficit della funzione renale.

1.3 Patologie renali

I reni svolgono molteplici funzioni, come descritto in precedenza, fondamentali per la sopravvivenza del nostro organismo; se la loro funzione venisse limitata da condizioni patologiche, si assisterebbe ad un progressivo aumento del livello di sostanze tossiche nel sangue con conseguente intossicazione. Oltre a ciò, si rende necessario osservare che la mancanza di regolazione dei volumi liquidi può provocare effetti sistemici come variazioni della pressione sanguigna. Tale stato patologico è denominato insufficienza renale ed è classificato, in base alla rapidità del decorso della disfunzione, in insufficienza renale acuta e cronica.

L'insufficienza renale acuta è caratterizzata da una rapida riduzione della funzione renale che si manifesta sotto forma di sensibile riduzione del volume di urina escreta. Il decorso questa patologia è di circa 5 settimane seguite, nel caso di corretto trattamento clinico, da un periodo di ristabilimento della funzione renale (necessari fino a 6 mesi) in cui il livello di funzionalità ripristinata dipende dalle cause che hanno scatenato la patologia. Le cause più frequenti sono l'ischemia renale, conseguente ad una scarsa perfusione dei reni, e l'assunzione di neurotossine tramite farmaci o alimenti.

L'insufficienza renale cronica è caratterizzata da una progressiva e irreversibile diminuzione della funzione renale a causa dell'insistenza prolungata di patologie a carico dei distretti renali, i quali subiscono quindi processi di danneggiamento graduale. Tra le malattie responsabili vi sono: diabete mellito, ipertensione arteriosa, glomerulonefriti, rene policistico e altre malattie congenite o ereditarie. L'ultimo stadio dell'insufficienza renale cronica è chiamato uremia in cui si assiste ad un accumulo dei cataboliti delle proteine, in particolare dell'urea, a causa dell'alterazione della funzione renale e del

conseguente processo escretorio. Nel soggetto uremico si manifesta quindi ipervolemia a causa della mancata eliminazione dei liquidi in eccesso, generando ipertensione arteriosa. Quando l'insufficienza renale cronica provoca una riduzione della funzione renale pari o inferiore al 5%, il soggetto deve necessariamente sottoporsi ad una terapia dialitica oppure ad un trapianto di rene per garantire la propria sopravvivenza [8, 9, 10, 11].

1.4 La terapia dialitica

Nonostante la terapia per eccellenza sia quella del trapianto di organo, esiste un notevole divario tra richiesta di organi e donatori disponibili: ciò causa un allungamento notevole delle liste d'attesa per l'intervento. Si rende quindi necessaria una terapia alternativa per replicare la funzione filtrante ed escretoria del sistema renale, costituita dalla dialisi. Con la dialisi si cerca quindi di rimuovere dal sangue i prodotti di scarto generati dalle reazioni chimiche che avvengono nei diversi distretti dell'organismo, compresi anche i volumi di liquidi in eccesso. L'applicazione di questo trattamento si ripete, a intervalli di tempo regolare, per evitare l'accumulo delle sostanze tossiche nell'organismo. Esistono diverse tecniche di dialisi e quelle più utilizzate in ambito clinico sono l'emodialisi e la dialisi peritoneale, accompagnate dall'assunzione di farmaci e da una dieta tale da limitare la quantità di cataboliti [10].

1.4.1 Dialisi peritoneale

La dialisi peritoneale è un trattamento dialitico che utilizza come membrana dializzante il peritoneo, una membrana sierosa costituita da due strati: peritoneo viscerale, che ricopre esternamente i visceri addominali, e peritoneo parietale che ricopre internamente la cavità addominale. Tra questi due strati è presente uno spazio chiamato cavità peritoneale che nella terapia dialitica, viene riempita con il liquido dializzante in modo da depurare il sangue dalle sostanze di scarto grazie al processo di diffusione. Questo processo è reso possibile dalla grande vascolarizzazione presente nel peritoneo. Il riempimento della cavità peritoneale avviene utilizzando un catetere ed effettuando un accesso percutaneo; la rimozione del liquido di dialisi viene effettuata nello stesso modo. Questo ciclo riempimento-rimozione viene ripetuto diverse volte durante il giorno e in alcuni casi anche nella notte utilizzando un apparecchio automatico. Questa tecnica dà la possibilità al paziente di essere indipendente dai centri dialisi e di svolgere la terapia direttamente nella propria abitazione; ovviamente è necessario che il paziente sia preparato a gestire tutte le procedure ad essa associate. Un altro vantaggio di questa strategia dialitica è la mancanza di una terapia farmacologica di tipo anticoagu-

lante e antiaggregante, rendendo preferibile questa metodica per soggetti anziani o con problemi cardiovascolari. Un'importante limitazione della dialisi peritoneale è tuttavia costituita dalle caratteristiche della membrana peritoneale: è possibile migliorare lo scambio agendo soltanto sulla composizione del liquido dializzante mentre le proprietà del peritoneo sono paziente-dipendenti. È inoltre doveroso considerare che la presenza di un accesso percutaneo genera grande rischio di infezione rendendo necessarie precauzioni per evitare conseguenze pericolose per il paziente.

1.4.2 Trattamenti dialitici extracorporei

Oltre alla dialisi peritoneale, esistono trattamenti che consentono la rimozione delle sostanze di scarto dal sangue utilizzando dispositivi esterni al corpo, che entrano in contatto diretto con il sangue stesso. Tra questi si possono distinguere trattamenti di emodialisi standard, emofiltrazione ed emodiafiltrazione (commistione dei due precedenti). In queste metodologie, l'accesso vascolare è solitamente realizzato tramite fistola artero-venosa (FAV), riportata in figura 1.3, un'anastomosi tra vena e arteria generalmente effettuata in zona brachiale tra arteria radiale e vena cefalica. Tale strategia chirurgica permette l'arterializzazione della vena in modo da rendere possibile un prelievo di portata maggiore in un vaso facilmente accessibile e più resistente a frequenti inserimenti dell'ago.

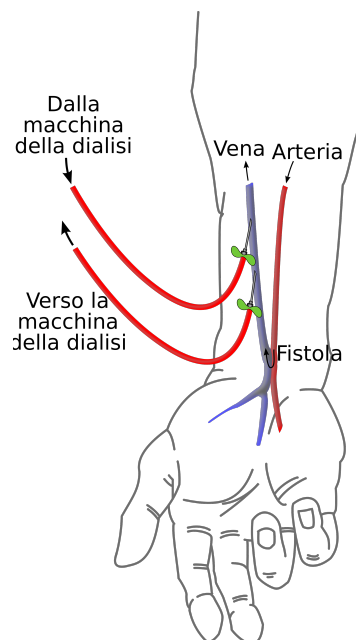


Figura 1.3: *Rappresentazione delle connessioni con la macchina da dialisi in fistola artero-venosa.*

Un'alternativa alla fistola è l'accesso tramite catetere venoso centrale (CVC) in sede di vena giugulare o succlavia, con maggiori complicanze associate ad infezioni. In queste tre terapie le membrane utilizzate per la separazione e lo scambio di sostanze tra sangue e dialisato sono sintetiche: i materiali maggiormente utilizzati sono polisolfoni, poliacrilonitrile, polimetilmetacrilato e poliamide; esistono tuttavia anche membrane basate su cellulosa, quali ad esempio i marchi commerciali Cuprophan[®] ed Hemophan[®]. Il trattamento di emodialisi standard si basa principalmente sul fenomeno dello scambio diffusivo dei cataboliti tra sangue e dialisato attraverso la membrana. L'emofiltrazione sfrutta invece il trasporto convettivo attraverso pori di dimensioni controllate. Infine, l'emodiafiltrazione è il risultato dell'unione delle due strategie precedenti [12, 11].

L'apparato fisico allestito per queste terapie si compone in generale dei seguenti elementi fondamentali:

- pompa per il prelievo del sangue, posta a monte del filtro;
- pompa per il dialisato, posta a valle del filtro;
- filtro da dialisi;
- pompa per la pre/post diluizione (solo in emofiltrazione ed emodiafiltrazione);
- accessi vascolari.

La portata ematica tipica si attesta tra i 300 e i 350 ml/min, con una portata nel lato dialisato pari a circa il doppio. La durata delle sedute è generalmente di 4 ore con cadenza trisettimanale.

Un parametro fondamentale per la valutazione della capacità depurativa del dializzatore è la clearance K , definita dalla formula 1.2 come rapporto tra il flusso molare del catabolita analizzato e la sua concentrazione nel sangue in ingresso:

$$K = \frac{M}{C_{Sin}} = \frac{Q_{Sin}C_{Sin} - Q_{Sout}C_{Sout}}{C_{Sin}} \quad (1.2)$$

M	flusso molare di soluto
C_{Sin}	concentrazione di soluto nel sangue all'ingresso del dializzatore
C_{Sout}	concentrazione di soluto nel sangue all'uscita del dializzatore
Q_{Sin}	portata di sangue in entrata al dializzatore
Q_{Sout}	portata di sangue in uscita dal dializzatore

La clearance è diversa per ogni elettrolita e subisce variazioni anche all'interno della medesima seduta.

1.4.3 Fenomeni e problematiche associati al trattamento dialitico

La terapia dialitica è spesso associata a diversi e frequenti effetti indesiderati, trattati nei seguenti paragrafi.

Plasma refilling

Tra i fenomeni fisiologici legati alla terapia dialitica il più importante è sicuramente quello denominato *plasma refilling*. Tale fenomeno riguarda le dinamiche di richiamo dei volumi di fluido non immediatamente disponibili per l'eliminazione nel letto vascolare, ovvero gli accumuli di acqua nell'interstizio e all'interno delle cellule. Per ottenere un'efficace eliminazione dei volumi di acqua in eccesso è quindi necessario pianificare in modo accurato i tempi associati alla somministrazione della terapia e soprattutto l'andamento temporale della portata di ultrafiltrazione impostata. E' inoltre necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche di elettroliti e proteine per garantire un'efficace richiamo osmotico ed oncotico. Le caratteristiche del *plasma refilling* sono altamente legate alla specificità del singolo paziente.

Squilibri pressori e alterazioni nel bilancio elettrolitico

La variazione del volume ematico non bilanciata da un adeguato *plasma refilling* può causare crisi ipovolemiche e ipotensive nel paziente [13, 14, 15]. I sintomi associati sono solitamente nausea, vomito, crampi e dolori muscolari e nei casi peggiori perdita di coscienza. Tali sintomi sono associati generalmente anche ad alterazioni nei bilanci dei principali elettroliti, in particolare sodio, potassio e calcio [16, 17]. Risulta quindi opportuno monitorare in modo continuo gli andamenti di queste grandezze, soprattutto nelle prime fasi della seduta.

Emolisi

Il problema dell'emolisi diventa rilevante a causa della durata e della frequenza della terapia. In particolare l'attenzione maggiore non è posta tanto sulla pompa, che opera in regime di completa occlusività a basse portate, quanto sugli aghi di prelievo e rein-fusione che causano elevati sforzi di taglio sui globuli rossi. È importante che la terapia e gli apparati siano quindi adeguatamente progettati per limitare emolisi in pazienti che tipicamente presentano già bassi valori di ematocrito.

Reazione da ipersensibilità

Il contatto tra sangue e circuito extracorporeo può dare luogo a reazioni di ipersensibilità nonostante il buon grado di biocompatibilità posseduto dai materiali di cui sono costituite le varie parti. I sintomi e la gravità della reazione sono paziente-dipendenti e tendono generalmente a diminuire durante il procedere della seduta.

Capitolo 2

Simulatori di paziente in dialisi

2.1 Aspetti generali e applicazioni

La complessità e la molteplicità dei fenomeni fisico-chimici sottostanti al trattamento dialitico sono tali da risultare difficilmente interpretabili attraverso i classici modelli di farmacocinetica. È tuttavia evidente la necessità di uno strumento adeguato di modellazione e simulazione che possa aiutare gli operatori sanitari durante la determinazione dei parametri ottimali per la specifica seduta. Un errata valutazione della possibile risposta del paziente potrebbe infatti condurre facilmente a gravi squilibri elettrolitici e pressori, con annesse conseguenze a livello di funzionalità cardiocircolatoria ed efficienza degli scambi di massa e impatto negativo sull'intero organismo. A tal fine sono quindi stati ideati e utilizzati numerosi modelli matematici atti a riprodurre, con diversi livelli di dettaglio, la cinetica di particolari soluti (principalmente urea e sodio) o la dinamica dei flussi di solvente. Esistono invece pochi esempi di simulatori fisici che riproducano effettivamente il comportamento di un paziente sottoposto a dialisi. Dispositivi di questo tipo si prestano tuttavia ricoprire un ruolo di notevole importanza in varie applicazioni. In primo luogo possono fornire un supporto a livello didattico per l'avvicinamento all'argomento del personale tecnico e infermieristico e per la dimostrazione pratica delle diverse tipologie di fenomeni fisici e chimici che possono avvenire durante il processo dialitico. In secondo luogo, una macchina in grado di riprodurre l'andamento di alcune selezionate grandezze (quali ad esempio la concentrazione di specifici soluti, il pH o la pressione idraulica) potrebbe fornire uno strumento di notevole utilità in fase di sviluppo e progettazione dei filtri per emodialisi. È evidente che i requisiti in termini di precisione e accuratezza in questo secondo caso sarebbero significativamente più stringenti. A livello ipotetico, la realizzazione di dispositivi di questo tipo potrebbe costituire il primo passo per la definizione di nuove norme tecniche per la realizzazione e i test degli apparecchi dializzanti, introducendo in tal modo uno

standard al momento non presente. Nel seguito, verranno presentati i modelli matematici presenti in letteratura secondo le principali tipologie, per poi passare all'analisi di alcuni esempi di simulatore fisico.

2.2 Modelli matematici

I modelli matematici sviluppati in letteratura relativamente alla descrizione dei fenomeni sottostanti al processo emodialitico si basano sostanzialmente sulla suddivisione dell'organismo in compartimenti. Per compartimento si intende un sistema aperto, separato dall'ambiente circostante, omogeneo al suo interno, con un numero variabile ma rigorosamente definito di ingressi e uscite. Le ipotesi relative alla definizione dei compartimenti e del relativo insieme delle ammissibili variabili di *input/output* possono variare a seconda del grado di dettaglio e accuratezza con il quale si desidera descrivere il sistema fisico reale. Nel seguito verranno esposte le diverse possibilità di definizione dei compartimenti all'interno dell'organismo umano e i modelli atti a descriverne le dinamiche evolutive, in particolare per quanto riguarda i reciproci scambi di massa.

2.2.1 Compartimenti corporei

Esistono in letteratura diverse soluzioni adottate per la definizione dei compartimenti corporei. Si ricorda che definire un'area o una porzione del corpo umano come compartimento significa imporre l'ipotesi di omogeneità delle grandezze all'interno dei limiti designati. Un modello compartimentale non può quindi prevedere o descrivere disequilibri in termini di massa o di energia che non avvengano a cavallo di due diversi compartimenti o in generale con l'ambiente esterno. Si tratta a tutti gli effetti di un sistema a parametri concentrati, nel quale le dimensioni fisiche di un compartimento vengono completamente trascurate a favore di un'istantanea distribuzione entropica delle grandezze fisiche [1]. A seconda delle necessità e dell'obiettivo della modellizzazione, in letteratura sono stati adottati modelli corporei a singolo, doppio o triplo compartimento.

Modelli monocompartimentali

I modelli monocompartimentali schematizzano l'intero organismo con un unico compartimento, come illustrato in figura 2.1. Per la sua semplicità ed immediatezza esso risulta particolarmente utilizzato per descrivere fenomeni con grandi costanti di tempo, che rendano trascurabili i tempi caratteristici degli scambi di massa tra i diversi settori del corpo umano. Si tratta di un modello molto utilizzato per la farmacocinetica e per

il calcolo dell'emivita dei farmaci; in dialisi è tipicamente utilizzato per descrivere la dinamica dell'urea durante la seduta [2, 18, 19]. Si considerino le seguenti notazioni:

- V volume totale di fluido nell'organismo
- C concentrazione dell'urea nell'organismo
- G tasso di generazione dell'urea
- K clearance dell'urea associata ai dispositivi utilizzati e ai parametri impostati per la seduta

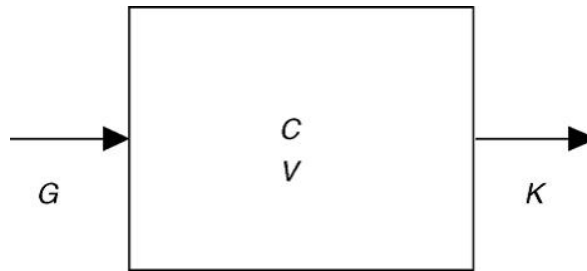


Figura 2.1: Un semplice modello a singolo compartimento.

È possibile dunque scrivere il seguente bilancio di massa:

$$\frac{d(VC)}{dt} = G - KC \quad (2.1)$$

Tale equazione differenziale, associata alla condizione iniziale $C(t = 0) = C_0$, può essere integrata conducendo alla relazione:

$$C(t) = C_0 e^{-\frac{Kt}{V}} + \frac{G}{K} (1 - e^{-\frac{Kt}{V}}) \quad (2.2)$$

L'equazione 2.2 appena ricavata consente, conoscendo lo stato attuale del paziente e la concentrazione di urea all'inizio della seduta, di ricavare il parametro $\frac{Kt}{V}$, frequentemente utilizzato per il calcolo della "dose" di dialisi necessaria.

Modelli bicompartimentali

Il problema fondamentale dello schema a singolo compartimento è quello di non poter in alcun modo descrivere i fenomeni dinamici tempo-dipendenti che avvengono all'interno dell'organismo durante la seduta di emodialisi. Nel paziente il raggiungimento dell'equilibrio chimico per l'urea avviene tipicamente da 30 a 60 minuti dopo la fine del trattamento [1]. In modo più specifico, è evidente che il fenomeno di *plasma refilling* e l'associata migrazione di cataboliti nel plasma presentano costanti di tempo non trascurabili se confrontati con la classica durata della terapia. Essendo infatti il fluido plasmatico l'unico tessuto in grado di intraprendere processi di scambio con il

fluido dializzante, un ritardo nell'omogeneizzazione tra distretti corporei provoca una rallentata rimozione dei cataboliti dalle zone più periferiche, non descrivibile con il modello monocompartimentale precedentemente presentato. L'utilizzo di tale modello porterebbe quindi ad una sovrastima della quantità di soluto rimosso. Esistono inoltre fenomeni peculiari quali il rapido decadimento della concentrazione di urea all'inizio della dialisi e il cosiddetto *urea rebound* alla fine che non sono spiegabili tramite un singolo compartimento.

Risulta quindi necessario definire due differenti compartimenti: uno centrale che abbia diretta possibilità di scambio con il fluido dializzante e uno periferico che sia in grado di scambiare esclusivamente con il compartimento centrale. Gli scambi tra i due distretti avverranno stavolta a velocità finita, con costanti di tempo da determinarsi sperimentalmente [1, 3, 18]. Un esempio di sistema a doppio compartimento è mostrato in figura 2.2, dove si è scelto di distinguere il compartimento intracellulare (IC) da quello extracellulare (EC), con le seguenti notazioni:

V_{IC} e C_{IC}	volume e concentrazione intracellulare
V_{EC} e C_{EC}	volume e concentrazione extracellulare
G	tasso di generazione del soluto
K	clearance del soluto
α e β	flussi in ingresso e in uscita dal compartimento centrale
K_{IE}	coefficiente di scambio tra compartimenti

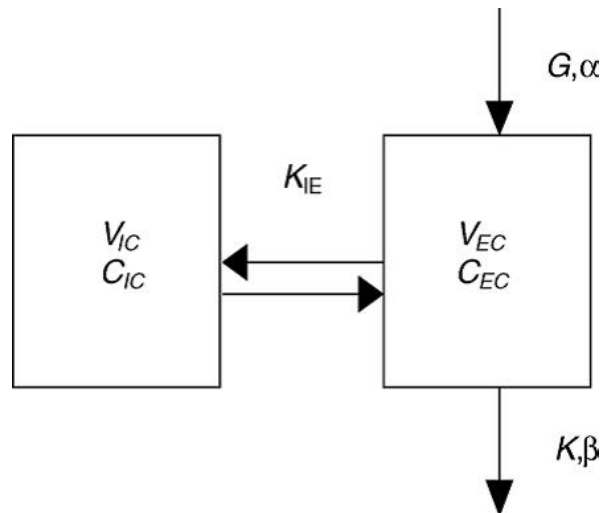


Figura 2.2: *Un modello a doppio compartimento con indicazione dei processi di scambio.*

Modelli bicompartimentali sono spesso utilizzati per descrivere contemporaneamente le dinamiche sottostanti alla concentrazione degli ioni Na^+ e ai flussi di acqua [2, 20].

Modelli tricompartmentali

Il più comune modello a tre compartimenti sviluppato per descrivere il paziente sottoposto a trattamento dialitico è quello di Ursino [4]. Esso prevede la presenza di tre diversi compartimenti per la descrizione degli scambi di acqua e due compartimenti per quanto riguarda i soluti. I tre compartimenti fondamentali sono:

- compartimento intracellulare;
- compartimento interstiziale;
- compartimento intravascolare.

Per quanto riguarda lo scambio di soluti, viene considerato il classico modello bi-compartimentale precedentemente presentato, in cui si considera esclusivamente la divisione tra distretto intra ed extra cellulare. Questa scelta è dovuta al fatto che la permeabilità dei capillari alla maggior parte dei soluti di interesse (eccezion fatta per le proteine) è notevolmente maggiore di quella delle membrane cellulari. Le grandezze coinvolte nel modello, rappresentato in figura 2.3, sono:

M_{IC} e M_{EC}	masse di soluto nei compartimenti intra ed extra cellulare
V_{IC} , V_{IS} e V_{IV}	volumi di fluido nei compartimenti intracellulare, extracellulare e intravascolare
Φ_{IE} e Φ_D	flussi di soluto tra i compartimenti intra ed extra cellulare e verso il dializzatore
Q_{CS} , Q_{SV} e Q_{UF}	portate di fluido tra compartimenti intracellulare ed interstiziale, interstiziale e intravascolare e portata di ultrafiltrazione

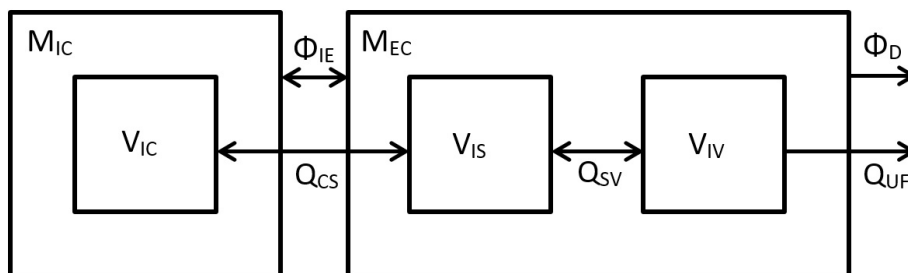


Figura 2.3: Un modello a tre compartimenti per il solvente e a due compartimenti per i soluti, con indicazione dei processi di scambio.

Il modello è in grado di descrivere l'andamento delle concentrazioni di elettroliti, urea e dell'equilibrio acido-base. La modellazione del trasporto di fluido a tre compartimenti permette inoltre di prevedere la risposta dell'organismo a pattern temporali di concentrazione di sodio nel dialisato e a profili di ultrafiltrazione specifici. L'utilizzo

di un modello di questo tipo durante la determinazione dei parametri ottimali per la seduta consente di ridurre in modo sostanziale gli sbilanciamenti e le complicazioni ad essi associate, quali ipotensione e sindrome da disequilibrio.

Composizione dei compartimenti

I compartimenti definiti dal modello presentato non hanno la stessa composizione, ma differiscono per alcuni elementi fondamentali. In tabella 2.1 sono riportate le concentrazioni dei soluti nei tre compartimenti in milliosmoli su litro [21].

Soluto	Plasma [mOsm/l]	Interstizio [mOsm/l]	Cellule [mOsm/l]
Na ⁺	142	139	10
K ⁺	4	4	160
Ca ²⁺	2.5	2.5	1
Mg ²⁺	1	1	13
Cl ⁻	101	114	3
HCO ₃ ⁻	27	31	10
HPO ₄ ²⁻	1	1	50
SO ₄ ⁻	0.5	0.5	10
Proteine	0.9	0.1	3.6
pH	7.4	7.4	7.2

Tabella 2.1: *Composizione dei compartimenti corporei plasmatico, interstiziale e intracellulare [21].*

Si nota che per quanto riguarda gli elettroliti esiste una marcata differenza tra liquido intracellulare ed extracellulare, mentre i valori dei compartimenti interstiziale e plasmatico sono sostanzialmente simili. Ciò è dovuto, come spiegato in precedenza, al fatto che la parete dei vasi è quasi perfettamente permeabile a tali soluti. Esiste tuttavia una leggera differenza dovuta al fatto che le proteine, presenti nel plasma ma non nell'interstizio, si comportano da polianioni respingendo per repulsione elettrostatica gli ioni negativi e legando quelli positivi (effetto Donnan). Questo fa sì, tra l'altro che il compartimento plasmatico non sia in perfetto equilibrio osmotico con gli altri due, come si evince dalla tabella. La pressione osmotica determinata dalla componente proteica, unita allo squilibrio di concentrazione ionica dovuto all'effetto Donnan, è denominata pressione oncotica ed è il principale motore per il riassorbimento di liquidi dall'interstizio verso il plasma.

2.2.2 Modelli per gli scambi di massa

In questa sezione verranno presentati i modelli che riguardano gli scambi di massa tra compartimenti. È fondamentale ricordare che in un modello compartimentale tali scambi possono avvenire solo tra un compartimento e l'altro e non all'interno di uno stesso distretto. Le interfacce tra compartimenti sono generalmente costituite da membrane di spessore finito, continue o porose, con caratteristiche di permeabilità dipendenti dal particolare solvente o soluto. Il trasporto di soluti a cavallo di membrane può avvenire per diffusione, convezione o trasporto attivo.

Diffusione

Diffusione semplice

I processi di trasporto diffusivo sono universalmente modellizzati attraverso la legge di Fick. Tale legge, assumendo l'ipotesi di membrana continua e considerando esclusivamente la direzione x perpendicolare alla membrana, assume la forma:

$$j_{diff} = -D_m \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.3)$$

j_{diff} flusso diffusivo per unità di area [$\frac{mol}{m^2s}$]

D_m coefficiente di diffusione del soluto nella membrana [$\frac{m^2}{s}$]

$\frac{\partial C}{\partial x}$ componente diretta lungo x del gradiente di concentrazione del soluto [$\frac{mol}{m^4}$]

Integrando tale relazione su uno spessore di membrana finito pari a L , essa diventa:

$$j_{diff} = -\frac{D_m}{L} \Delta C \quad (2.4)$$

Diffusione attraverso membrane porose

Un comune caso applicativo è quello rappresentato da membrane impermeabili microporose. In questa situazione il flusso di solvente e soluti è ammesso esclusivamente attraverso i pori, per cui è necessario definire un coefficiente di partizione H_A che rappresenti la percentuale di “area libera” della membrana:

$$H_A = \frac{N\pi r^2}{A} = n\pi r^2 \quad (2.5)$$

H_A	coefficiente di partizione
N	numero totale di pori sulla membrana
r	raggio medio del poro
A	area totale di membrana
n	numero di pori per unità di area

Bisogna inoltre considerare che le molecole di soluto non sono puntiformi, ma posseggono un loro ingombro spaziale. Approssimando le molecole a sfere di raggio efficace R e considerando inoltre la difficoltà nel passaggio dovuta agli urti contro le pareti del poro, è stato definito un ulteriore coefficiente di riduzione del valore di D_m , chiamato *fattore di hindrance* e indicato con ε :

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{R}{r}\right)^2 \cdot \left[1 - 2.1\left(\frac{R}{r}\right) + 2.09\left(\frac{R}{r}\right)^3 - 0.95\left(\frac{R}{r}\right)^5\right] \quad (2.6)$$

Il flusso diffusivo attraverso membrana porosa, introducendo il coefficiente di permeanza P_L , viene quindi espresso come:

$$j_{diff} = -\frac{H_A \varepsilon D_m}{L} \Delta C = -P_L \Delta C \quad (2.7)$$

Convezione

Il trasporto convettivo riguarda le molecole di soluto “trascinate” dal movimento del solvente. Per descrivere tale trasporto è necessario analizzare le dinamiche e le grandezze sottostanti al flusso di solvente attraverso la membrana. Considerando nuovamente una membrana microporosa, in cui il fluido può passare esclusivamente attraverso i pori, sono riscontrabili due principali grandezze responsabili del movimento di solvente:

- la pressione idraulica p ;
- la pressione osmotica π .

La resistenza al passaggio di fluido R è invece descritta dalla relazione di Poiseuille, da cui deriva la seguente definizione del coefficiente di filtrazione L_P :

$$L_P = \frac{1}{R} = \frac{\pi r^4}{8\mu L} \quad (2.8)$$

r	raggio medio del poro
μ	viscosità della soluzione
L	spessore della membrana

Il passaggio netto di fluido è quindi descritto dalla seguente relazione, in cui è stato introdotto il coefficiente di riflessione di Staverman σ :

$$j_{solv} = -L_P(\Delta p - \sigma \Delta \pi) \quad (2.9)$$

Il coefficiente di Staverman, definito come $\sigma = 1 - \varepsilon$, serve a tenere conto del fatto che la membrana può non essere perfettamente impermeabile a determinati soluti, per i quali si avrà quindi una riduzione del valore di gradiente osmotico.

Il trasporto di soluto associato a tale flusso di solvente è invece ricavabile tramite la seguente equazione:

$$j_{conv} = (1 - \sigma)C_m j_{solv} \quad (2.10)$$

C_m rappresenta la concentrazione media del soluto nel poro della membrana ed è pari a:

$$C_m = (1 - f)C_1 + fC_2 \quad (2.11)$$

dove C_1 e C_2 sono le concentrazioni nei due compartimenti separati dalla membrana e il fattore f dipende invece dal numero di Péclet, un numero adimensionale utilizzato per indicare l'importanza della componente convettiva rispetto a quella diffusiva. Per bassi valori di tale numero ($Pe < 1$), il coefficiente f è generalmente assunto pari a 0.5, mentre per alti valori ($Pe \gg 1$), una tipica scelta è considerare $f = 0$. Tali scelte sono spiegabili col fatto che un flusso quasi esclusivamente diffusivo instaura un andamento di concentrazione lineare lungo la membrana, per cui il valore medio è esattamente la media tra i due valori estremi; un flusso principalmente convettivo tende invece a “trascinare” fluido a concentrazione C_1 all'interno del poro, facendo sì che anche il valore medio tenda ad avvicinarsi a C_1 [2].

Trasporto attivo

I tipi di trasporto finora descritti sono di tipo passivo, ovvero sfruttano condizioni di disequilibrio (gradienti di concentrazione o di pressione) e tendono a portare il sistema verso il minimo di energia potenziale senza necessità di ulteriore energia da introdurre dall'esterno. Nell'organismo umano esistono anche importanti meccanismi di trasporto attivo contro gradiente, di cui un esempio è la pompa sodio-potassio situata sulle membrane cellulari. I meccanismi sottostanti a tale categoria di trasporto sono spesso molto complessi, oltre a richiedere apporto di energia dall'esterno.

2.3 Simulatori fisici

Esistono in letteratura pochi esempi di simulatori fisici di paziente in dialisi, sia per il buon livello di predizione raggiunto dai modelli matematici, sia per la complessità nella riproduzione dei meccanismi di trasporto descritti. I simulatori fisici costituiscono un importante supporto visivo e pratico per l'apprendimento e la formazione relativi all'ambito della dialisi. Inoltre, la realizzazione effettiva di un simulatore è indispensabile nell'ottica di fornire nuovi strumenti per il test di filtri e macchine da dialisi, senza limitarsi alla determinazione di pochi coefficienti significativi in modo indipendente ma valutando l'impatto complessivo sull'intero organismo.

2.3.1 Caratteristiche generali

Esistono in letteratura due esempi di simulatori fisici, sviluppati presso il Politecnico di Milano [5, 6]. In entrambi i casi è stato scelto di adottare un modello bicompartimentale, definendo un compartimento plasmatico, che rappresenta il volume di fluido all'interno dei vasi sanguigni, con le relative concentrazioni di soluti, e un compartimento extravascolare, caratterizzato da un volume pari alla somma dei volumi intracellulare e interstiziale e con composizione simile a quella dell'interstizio. Questa scelta è basata sulle seguenti motivazioni:

- complessità nella riproduzione della selettività propria dei meccanismi di trasporto attivo a cavallo delle membrane cellulari;
- elevata permeabilità delle membrane cellulari al passaggio di acqua;
- gli effetti che gli scambi all'interfaccia cellule-interstizio hanno sul sistema cardiovascolare sono minori rispetto a quelli tra interstizio e vasi sanguigni.

2.3.2 Prima versione

La prima versione del simulatore fisico di paziente in dialisi, realizzata da Alessandra Borlotti e Dario Carugo nel 2008 [5] ed illustrata in figura 2.4, prevede la presenza dei seguenti componenti fondamentali:

- una pompa per simulare l'azione del cuore, in grado di vincere le resistenze presenti nel circuito a valle fornendo inoltre una pressione idraulica adeguata a sostenere gli scambi di fluido previsti;
- una riserva per garantire il rimescolamento del fluido proveniente dal dializzatore con quello del sistema paziente;

- un sistema bicompartimentale che simuli gli scambi di massa tra vasi e interstizio;
- un filtro dializzatore nel quale si effettua un ricircolo della soluzione dializzante.

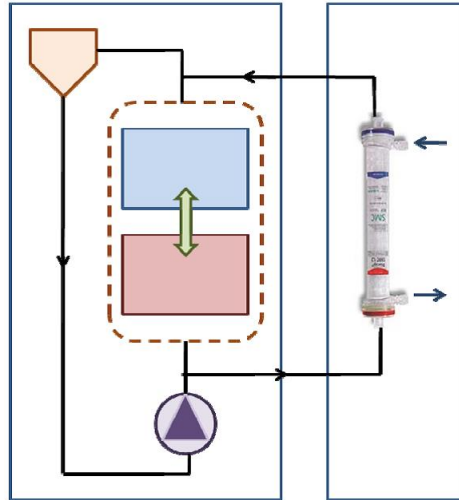


Figura 2.4: *La prima versione del simulatore, realizzata da Borlotti e Carugo [5].*

In particolare per la realizzazione del sistema bicompartimentale è stato adottato un filtro a fibre cave a membrana semipermeabile che rappresenta il sistema vascolare, immerso in una vasca contenente fluido con composizione simile a quella dell'interstizio. Nello specifico sono stati utilizzati i filtri dializzatori pediatrici high-flux 6H prodotti da Gambro. La membrana è composta da poliammide, poliariletersulfone e polivinilpirrolidone e presenta tre strati con differente porosità. Il filtro risulta completamente impermeabile alla componente proteica garantendo così la pressione oncotica necessaria a garantire il richiamo di acqua dall'interstizio. La filtrazione verso l'interstizio è invece modulata dal valore di pressione idraulica puntuale.

Per riprodurre l'effetto delle variazioni di resistenza vascolare, e per regolare la portata entrante nei filtri, è stato aggiunto in parallelo un ramo di shunt con uno stringitubo che permetta di regolare la ripartizione di fluido, come illustrato in figura 2.5.

Al compartimento interstizio-cellulare è inoltre collegato un cilindro a pelo libero atto a riprodurre la compliance dell'interstizio. La sezione del cilindro è stata dimensionata in modo da ottenere per la compliance un valore costante con il minimo scarto dai dati clinici.

In questa versione del simulatore si è scelto di adottare un fattore di scala pari a 2.08 per contenere le dimensioni del dispositivo e il quantitativo di liquido richiesto per il paziente e per il liquido dializzante, considerato anche che non è prevista la presenza di una macchina da dialisi ma di un solo filtro dializzatore con ricircolo del dialisato.

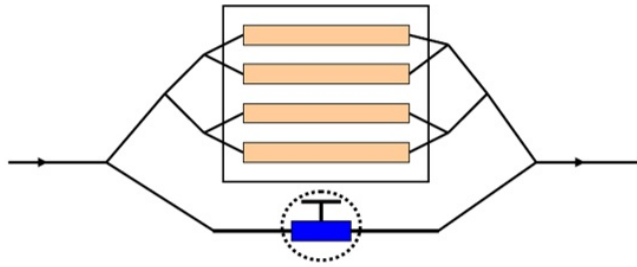


Figura 2.5: *Ramo di shunt in parallelo ai filtri con resistenza variabile per modulazione della portata nel simulatore di Borlotti e Carugo [5].*

2.3.3 Seconda versione

Una versione successiva del simulatore presentato è stata realizzata da Camilla Bianchi e Dalia Eloksha nel 2012 [6]. Questo modello fisico, descritto in figura 2.6, presenta gli stessi componenti fondamentali di quello precedente, ad eccezione del fatto che non viene più utilizzato un filtro dializzatore con ricircolo del dialisato, ma una macchina per dialisi Artis prodotta da Gambro[®]. In questo modo la concentrazione dei soluti nel dialisato viene mantenuta costante, in modo da rispecchiare in modo più fedele le condizioni del trattamento reale.

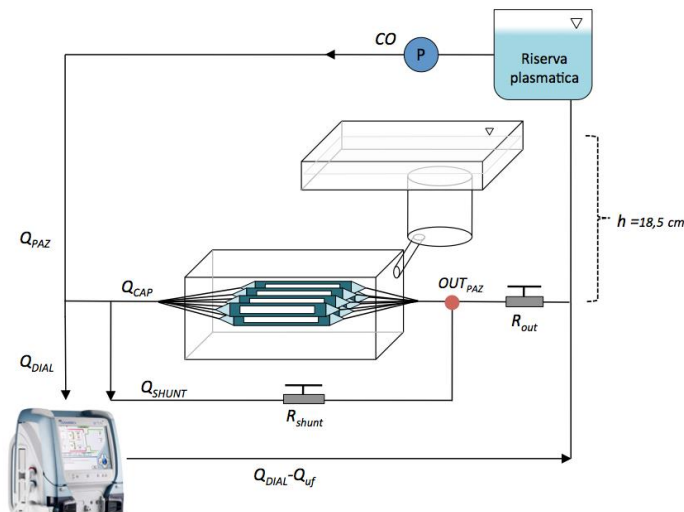


Figura 2.6: *La seconda versione del simulatore, realizzata da Bianchi e Eloksha [6].*

Per quanto riguarda il lato paziente sono stati introdotti alcuni cambiamenti:

- i volumi e le portate non sono scalati ma corrispondenti ai valori medi fisiologici;
- i filtri a fibre cave costituenti il compartimento vascolare sono stati sostituiti con filtri appositamente realizzati, con caratteristiche di permeabilità di membrana più adatte alle necessità. In particolare, la minore permeabilità idraulica dei nuovi

filtri ha permesso di adeguare le costanti di tempo dell'urea a quelle misurabili in clinica;

- si è introdotto un sistema di movimentazione del fluido nel compartimento interstiziale per ovviare al problema della precipitazione di carbonato di calcio (CaCO_3), che causava inoltre un abbassamento non fisiologico della concentrazione del calcio in forma ionica;
- il contenitore cilindrico a pelo libero per la riproduzione di un valore costante di compliance interstiziale è stato sostituito da una struttura composta da un cilindro cavo sormontato da una vasca rettangolare a sezione maggiore. In questo modo viene simulata la zona a bassa compliance dell'interstizio (cilindro) e quella ad alta compliance (vasca), in modo più rispondente ai dati fisiologici [22], che indicano una marcata differenza tra i due comportamenti, come illustrato in figura 2.7;
- viene aggiunta un'ulteriore resistenza regolabile a valle del parallelo filtri-shunt in modo da regolare più efficacemente la pressione idraulica all'interno del compartimento plasmatico.

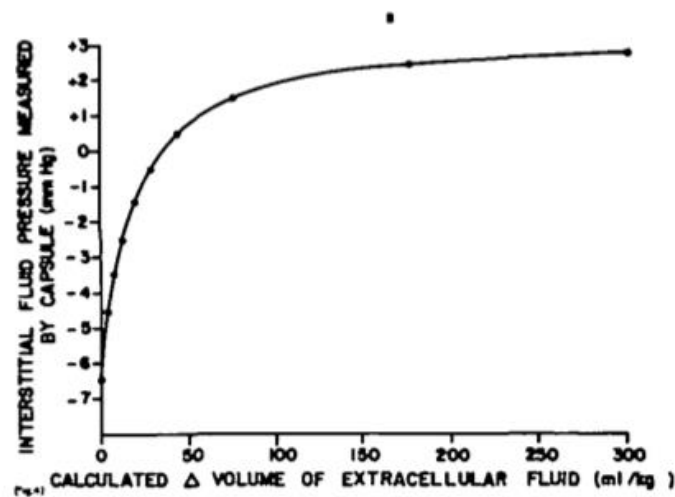


Figura 2.7: La caratteristica fisiologica della compliance interstiziale [22].

2.4 Automazione nei simulatori fisici

Nell'ambito della realizzazione di simulatori fisici di paziente in dialisi, esistono diverse possibilità di introdurre elementi di controllo e automazione. In particolare si possono distinguere quattro diverse applicazioni:

- monitoraggio delle grandezze fondamentali, quali ad esempio valori di concentrazione di soluti di principale interesse, pressioni e volumi, pH;
- preparazione automatica dei fluidi utilizzati per la simulazione delle caratteristiche dei diversi compartimenti;
- sostituzione del modello fisico bicompartimentale con un apparato a singolo compartimento in grado di riprodurre automaticamente le condizioni desiderate del fluido in ingresso al filtro dializzatore;
- realizzazione di un sistema automatico di controllo per la rigenerazione del dialisato in seguito a passaggio nei sorbent in scenari di ricircolo del fluido.

Per quanto concerne la scelta delle metodologie di controllo verrà presentato, a titolo esemplificativo, un caso applicativo di algoritmi di controllo automatico di concentrazione nei fluidi, ovvero il mantenimento di livelli ottimali di glucosio in bioreattori per colture cellulari.

2.4.1 Monitoraggio

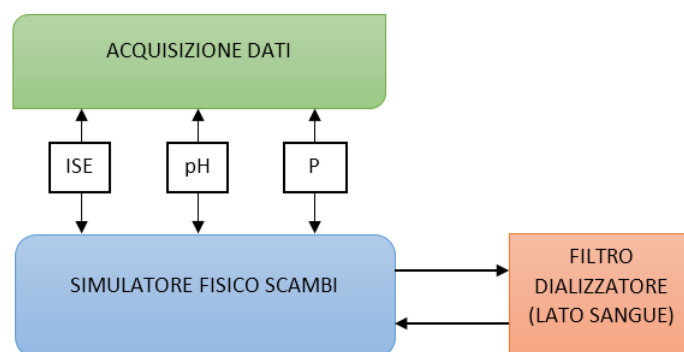


Figura 2.8: Sistema di monitoraggio delle grandezze di interesse all'interno di un simulatore fisico di scambi.

L'allestimento di un sistema completo di monitoraggio delle grandezze di interesse in un simulatore compartimentale di scambi (figura 2.8) permette di ottenere acquisizioni di dati con campionamento temporale notevolmente più fitto se comparato alle

classiche operazioni di prelievo e analisi esterni. In questo modo è possibile apprezzare anche variazioni repentine delle concentrazioni, tipiche dei primi istanti della terapia. Le grandezze fondamentali da monitorare comprendono valori di concentrazione dei principali soluti, pressioni e pH. Inoltre l'acquisizione immediata di tali valori su file facilita notevolmente le operazioni di *post-processing*, agevolando le procedure di validazione dei modelli impiegati.

2.4.2 Preparazione fluidi compartimentali per il simulatore fisico

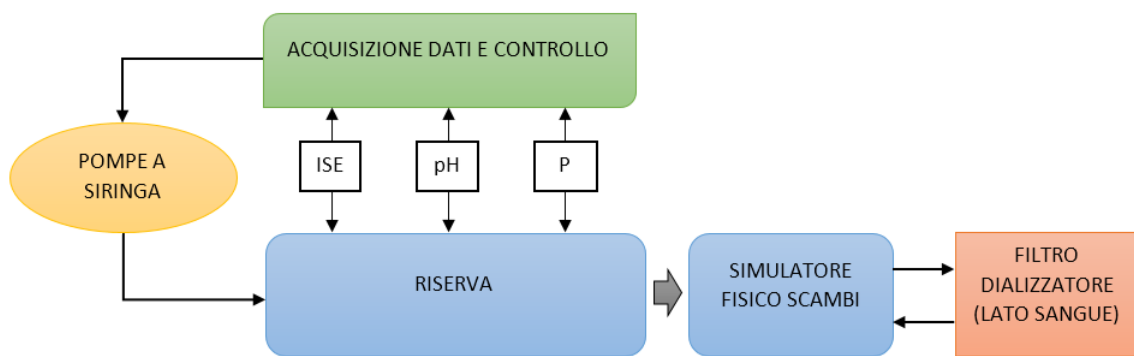


Figura 2.9: Sistema di preparazione automatica dei fluidi da utilizzare successivamente all'interno di un simulatore fisico di scambi.

La preparazione dei fluidi specifici dei singoli compartimenti presenta notevoli problematiche quando eseguita manualmente, in particolare per quanto riguarda fenomeni tempo-dipendenti difficilmente prevedibili che generano variazione delle condizioni iniziali ipotizzate. Ad esempio sono frequenti casi di interazioni ioniche, con possibile formazione di composti salini e conseguente precipitazione [6]. Ciò assume particolare rilevanza per i composti del calcio: l'utilizzo di sali carbonati (come bicarbonato di sodio NaHCO_3) per la regolazione del pH e la conseguente lieve alcalinità della soluzione costituiscono lo scenario tipico per la precipitazione del calcio carbonato (CaCO_3). Le precedenti versioni del simulatore ovviavano alla deriva di concentrazione del calcio dovuta alla precipitazione tramite agitatori che favorissero il ritorno in soluzione dello ione.

In quest'ottica, l'introduzione di un sistema retroazionato di preparazione fluidi consente al sistema di compensare in autonomia variazioni nel tempo delle concentrazioni ioniche. Quindi al sistema di acquisizione dati si affianca un sistema di controllo con la possibilità di comandare attuatori in grado di effettuare interventi e regolazioni sul sistema. Tali attuatori sono costituiti da pompe a siringa che si occupano di infondere soluzioni correttive ad alta concentrazione (figura 2.9).

2.4.3 Condizionamento fluidi a singolo compartimento per la valutazione di filtri da dialisi

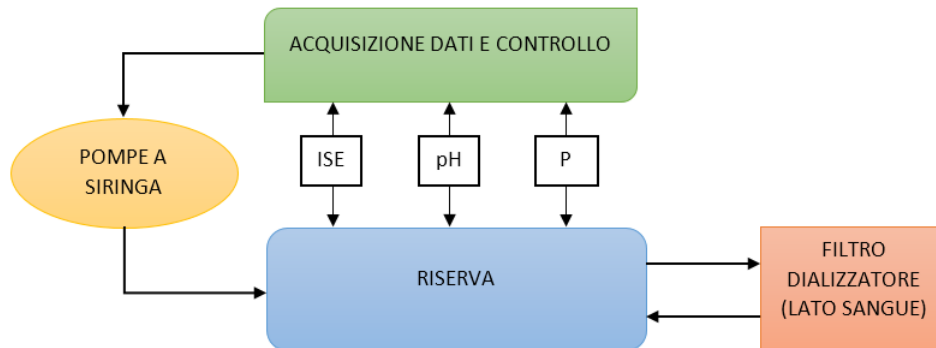


Figura 2.10: Il simulatore fisico di scambi viene sostituito dall'apparato di monitoraggio e controllo, che controlla la curva di concentrazione dei soluti nella riserva.

Nel caso in cui l'obiettivo dello studio non sia rivolto alla modellizzazione dei fenomeni di scambio all'interno del paziente bensì alla caratterizzazione delle prestazioni di un filtro dializzatore, il sistema di preparazione fluidi precedentemente illustrato (sezione 2.4.2) può essere utilizzato per generare in riserva andamenti dinamici di concentrazione dei soluti con caratteristiche prefissate. Prelevando da tale riserva il fluido condizionato da inviare al filtro, è quindi possibile simulare diverse condizioni di lavoro. Tale configurazione (figura 2.10) richiede maggior attenzione nell'impostazione delle costanti di tempo caratteristiche del sistema di condizionamento.

2.4.4 Ricondizionamento del dialisato in caso di ricircolo

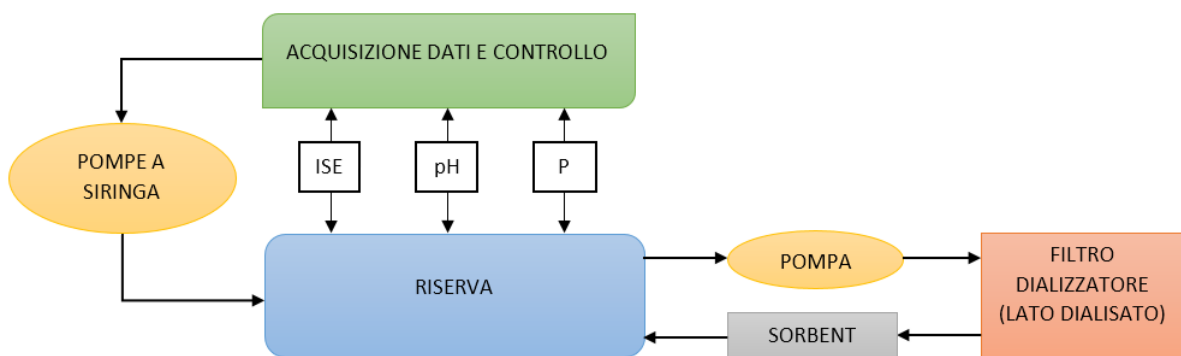


Figura 2.11: Il sistema di controllo delle concentrazioni dei soluti viene utilizzato per ricondizionare il dialisato a seguito di passaggio nel filtro e depurazione tramite sorbent.

Un importante ambito di ricerca nel campo della dialisi riguarda il consumo di volumi eccessivi di acqua per la preparazione del dialisato (150 litri). Ciò costituisce

tra l'altro un importante limite all'applicazione delle terapie dialitiche in paesi con limitato accesso alle risorse idriche e allo sviluppo di sistemi portatili.

Una delle soluzioni più promettenti riguarda la rigenerazione del dialisato dopo il passaggio nel filtro creando un ricircolo che consente di limitare i volumi necessari. Tale rigenerazione prevede il passaggio del dialisato in materiali dedicati all'assorbimento di cataboliti provenienti dal sangue (*sorbent*). Successivamente a tale stadio, il dialisato può risultare depauperato di importanti componenti ioniche necessarie allo svolgimento corretto della terapia. In questo scenario il sistema di preparazione fluidi del paragrafo 2.4.2 può essere utilizzato per riportare il dialisato alle condizioni desiderate.

2.4.5 Algoritmi di controllo automatico

Esistono diverse alternative possibili per la realizzazione del sistema di controllo per gli apparati di condizionamento fluidi utilizzati nei casi finora descritti. La scelta dell'algoritmo di controllo più idoneo deve essere effettuata tenendo conto di diversi aspetti quali [23]:

- caratteristiche della funzione di trasferimento del sistema fisico controllato (ordine, presenza di non-linearità, componenti derivate o integrative);
- struttura fisica del sistema e hardware disponibile;
- costanti di tempo caratteristiche del sistema;
- prestazioni richieste dalle specifiche di progetto.

Nei paragrafi successivi verranno presentate alcune delle più comuni soluzioni impiegabili nella realizzazione del sistema di controllo delle concentrazioni. Tali algoritmi si basano tutti su un sistema a retroazione negativa, come presentato in figura 2.12, in cui la variabile errore ϵ è calcolata come:

$$\epsilon = y_{out} - y_{ref} \quad (2.12)$$

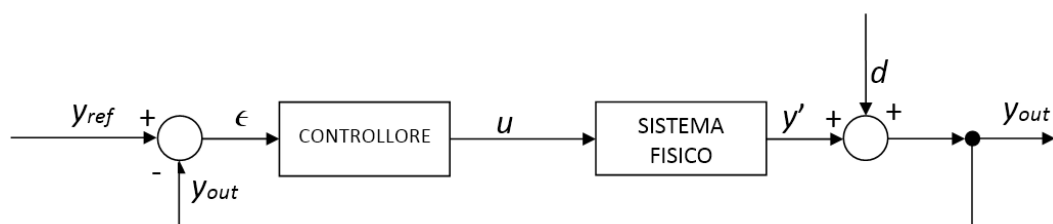


Figura 2.12: Schema a blocchi di un sistema in retroazione negativa con controllore.

- ϵ variabile di errore
- y_{out} variabile di uscita del sistema completo (la grandezza che si desidera controllare)
- y_{ref} valore di riferimento della grandezza da controllare
- y' variabile di uscita del sistema fisico
- u variabile di uscita del controllore e ingresso del sistema fisico
- d eventuali disturbi

Verranno di seguito presentate alcune opzioni per la realizzazione del controllore con relative leggi di controllo, nella forma $u = u(\epsilon)$. In particolare verranno considerati alcuni casi applicativi relativi al controllo della concentrazione di glucosio in bioreattori per colture cellulari [24, 25].

Controllo On-Off

Un controllore di tipo *On-Off* agisce come un interruttore automatico comandato da una soglia impostata sulla variabile di errore, chiamata ϵ_{th} :

- se $|\epsilon| < \epsilon_{th} \Rightarrow u = 0$ (nessun intervento);
- se $|\epsilon| \geq \epsilon_{th} \Rightarrow u = \bar{u}$ (avviamento della correzione).

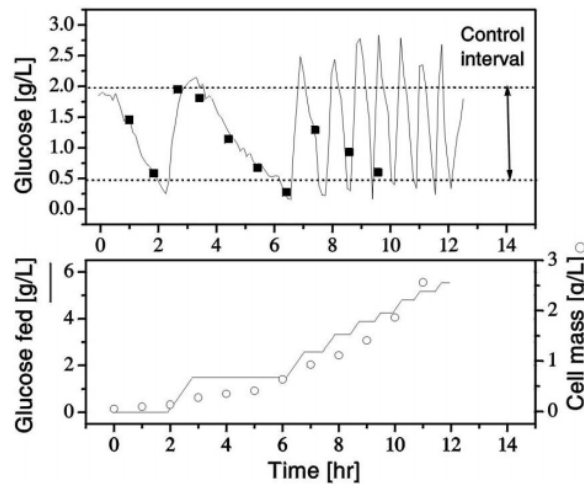


Figura 2.13: *Prestazioni di un controllore On-Off per il controllo della concentrazione di glucosio in un bioreattore per colture cellulari [24].*

In questo caso l'intensità o la velocità dell'azione correttiva non sono modulabili dal controllore, che si limita ad accendere o spegnere gli attuatori fornendo quindi al sistema un ingresso costante \bar{u} . Questo tipo di controllori sono generalmente poco adatti a sistemi con tempi di assestamento non trascurabili, in quanto sono estremamente soggetti ad oscillazioni anche notevoli intorno al valore di soglia. Un modo per

limitare tali oscillazioni è quello di impostare due valori di soglia, uno superiore ed uno inferiore. Tuttavia nelle applicazioni analizzate le prestazioni non si rivelano sufficienti [24], come dimostrato in figura 2.13.

Controllo PID

I controllori PID (Proporzionale Integrativo Derivativo) sono una categoria che trova largo impiego nei sistemi di controllo industriali. Le caratteristiche dell'intervento correttivo sono modulate da tre diverse componenti:

- *proporzionale* $K_P \epsilon(t)$ basata sul valore istantaneo dell'errore;
- *integrativa* $K_I \int_0^t \epsilon(\tau) d\tau$ basata sulla storia temporale dell'errore;
- *derivativa* $K_D \frac{d\epsilon(t)}{dt}$ basata sulla variazione temporale dell'errore.

Le tre componenti vengono combinate nell'equazione 2.13:

$$u(t) = K_P \epsilon(t) + K_I \int_0^t \epsilon(\tau) d\tau + K_D \frac{d\epsilon(t)}{dt} \quad (2.13)$$

$u(t)$ variabile di ingresso del sistema fisico

K_P guadagno proporzionale

K_I guadagno integrativo

K_D guadagno derivativo

Gli effetti dell'aumento del valore delle singole componenti di guadagno sono illustrati in tabella 2.2.

Parametro aumentato	Tempo di salita	Sovraelongazione	Tempo di assestamento
$\uparrow K_P$	Diminuzione	Aumento	Ininfluyente
$\uparrow K_I$	Diminuzione	Aumento	Aumento
$\uparrow K_D$	Ininfluyente	Diminuzione	Diminuzione

Tabella 2.2: *Effetti della modulazione dei parametri in un controllore PID.*

Il metodo di controllo PID nei bioreattori si rivela nella maggior parte dei casi la soluzione che unisce a vantaggi in termini prestazionali una realizzazione non eccessivamente complessa. Il controllo del glucosio risulta generalmente accettabile [24, 25], come visibile in figura 2.14.

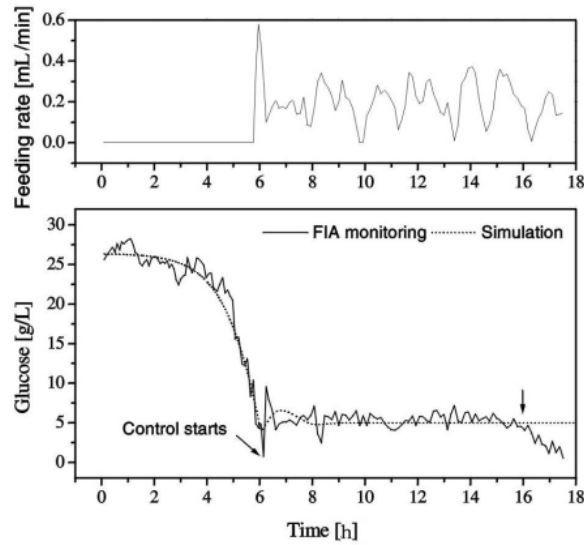


Figura 2.14: Prestazioni di un controllore PID per il controllo della concentrazione di glucosio in un bioreattore per colture cellulari [24].

Controllo a reti neurali

In uno dei casi analizzati [24], sono state analizzate le prestazioni di un controllore a rete neurale composto da due neuroni. Tale soluzione prevede la costruzione di un algoritmo in grado di generare predizioni sui dati di output a partire da set di input anche mai elaborati in precedenza, dopo un adeguato “allenamento” con set di dati ingresso/uscita registrati ad anello aperto. Le prestazioni di questa soluzione risultano molto buone soprattutto in termini di adattabilità agli imprevisti, tuttavia la complessità realizzativa è notevolmente maggiore dei casi precedentemente presentati.

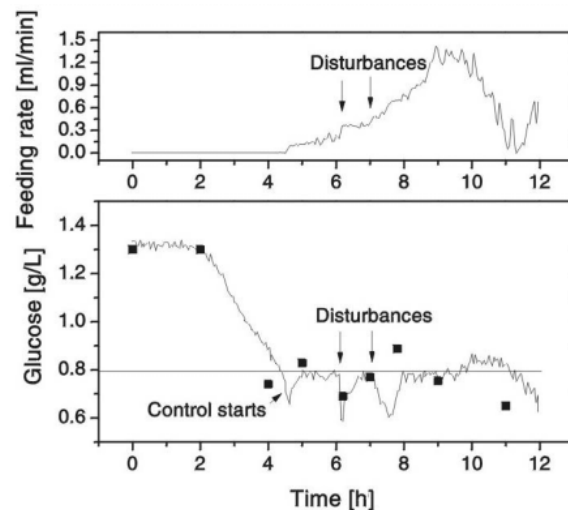


Figura 2.15: Prestazioni di un controllore a rete neurale per il controllo della concentrazione di glucosio in un bioreattore per colture cellulari [24].

2.5 Obiettivi del lavoro

Alla luce delle considerazioni effettuate e basandosi sulle caratteristiche dei simulatori fisici presentati, l'obiettivo del presente lavoro è la realizzazione del sistema di preparazione e condizionamento fluidi descritto nel paragrafo 2.4.2, con la possibilità di limitarsi al monitoraggio delle grandezze di interesse (paragrafo 2.4.1), quali la concentrazione ionica di calcio e cloro, il pH e il volume totale del sistema.

Le caratteristiche richieste al sistema sono le seguenti:

- monitoraggio delle grandezze con visualizzazione di valori istantanei e grafici temporali;
- possibilità di salvare i dati su file per operazioni di *post-processing*;
- gestione guidata dei procedimenti di calibrazione dei sensori, con salvataggio delle costanti su file;
- interfaccia semplice e chiara per l'impostazione dei parametri relativi alle pompe;
- possibilità per l'utente di modificare i tempi di intervento del controllore per adattarlo alle diverse esigenze;
- possibilità di attivare/disattivare in modo indipendente i singoli sensori o attuatori;
- implementazione di un metodo di estrazione dati da database esterno, per consentire la preparazione di fluidi con condizioni predeterminate.

Il lavoro, configurandosi come prototipo, deve utilizzare strutture e strategie non vincolate all'hardware e all'applicazione specifica, in modo da rendere semplice e immediata qualsiasi successiva operazione di ampliamento o aggiornamento del sistema.

Si prevederà inoltre l'implementazione di metodi dedicati al controllo dinamico delle concentrazioni in un contesto tempo-dipendente, per indirizzare il sistema verso la configurazione presentata nel paragrafo 2.4.3.

Capitolo 3

Progettazione e realizzazione del sistema di preparazione fluidi

Il presente capitolo espone in modo dettagliato l'insieme dei dispositivi fisici e virtuali utilizzati o elaborati per la realizzazione del sistema complessivo. Il capitolo si divide in tre sezioni:

1. Hardware
2. Firmware
3. Software



Figura 3.1: *Schematizzazione delle componenti fondamentali del sistema.*

Questi tre componenti fondamentali del sistema presentano delle mutue relazioni, descritte dalla figura 3.1. Risulta centrale il ruolo del firmware, che si occupa di realizzare il collegamento tra hardware e interfaccia utente, costituita da un software. In tale sezione si tratteranno inoltre le tematiche relative alla scelta delle strategie di controllo implementate.

3.1 Hardware

Il dispositivo realizzato presenta componenti fisici di diverse tipologie, distinguibili in dispositivo di controllo, sensori e attuatori, con il ruolo rispettivamente di elaborazione, input e output del sistema. Nella presente sezione verranno analizzate queste tre categorie in dettaglio, presentando specifiche tecniche, tecnologia di funzionamento e ruolo all'interno del sistema complessivo. Verranno descritte inoltre le caratteristiche delle interfacce fisiche tra i diversi componenti.

3.1.1 Scheda di controllo

Descrizione e caratteristiche generali

La sede degli algoritmi firmware e dei dispositivi di interfaccia tra hardware e software è costituita da una scheda di controllo prodotta da Cypress[®] (San Jose, California), modello PSoC 5LP (Programmable System-on-a-Chip), riportata in figura 3.2.

La scheda permette lo sviluppo di sistemi avanzati di elettronica analogica e digitale, grazie ai numerosi componenti hardware presenti sulla scheda stessa e alla possibilità di implementare circuiti virtuali tramite il software PSoC Creator, in grado di riprodurre fedelmente il comportamento di circuiti reali. La numerosità dei componenti presenti nelle librerie rende notevolmente ampio il campo di applicazione di questo sistema di controllo consentendo inoltre di gestire in modo indipendente molteplici parametri differenti.

Interfacce

La scheda offre diversi standard di connessione; le interfacce di interesse per quanto concerne il presente lavoro verranno di seguito analizzate e descritte.

Il modulo *USB On-board programming* è utilizzato per la programmazione del firmware nel microcontrollore e per il debug del programma caricato in fase di test.

Il modulo *USB Communication*, impostato per simulare una porta *UART* (*Universal Asynchronous Receiver-Transmitter*), viene utilizzato per la comunicazione con il PC. Un applicativo su PC si occupa della raccolta dati e di fornire un'interfaccia grafica *user-friendly* per l'impostazione dei parametri.

L'interfaccia *RS-232*, una connessione seriale che si basa sullo standard UART, viene utilizzata per la comunicazione con le pompe a siringa.

Il modulo LCD consente di connettere un display a cristalli liquidi con cui è possibile visualizzare utili informazioni in fase di debug e messaggi di errore durante il funzionamento del sistema.

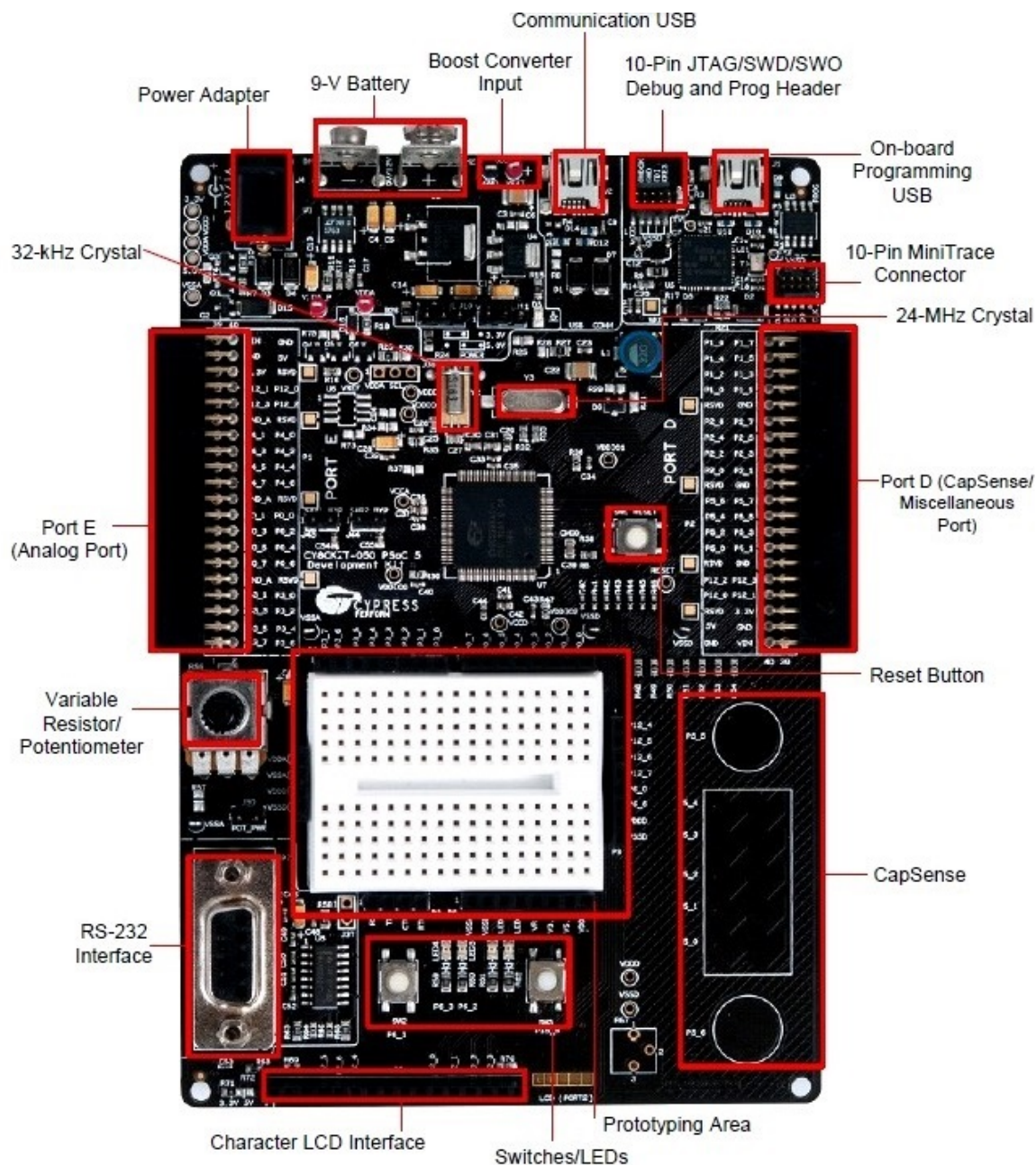


Figura 3.2: Scheda PSoC 5LP con principali componenti evidenziati.

Sono presenti inoltre numerosi *port* a singolo canale utilizzabili alternativamente come input o output, sia digitali che analogici.

Convertitore analogico-digitale (ADC)

La scheda PSoC presenta un ADC multicanale a 12 bit (che presenta quindi un numero di livelli $N = 212$), utilizzato con un *Full Scale Range* (FSR) di 3.3V. Si ottiene quindi un valore del *Least Significant Bit* (LSB) pari a (equazione 3.1):

$$LSB = \frac{FSR}{N} = \frac{3.3V}{2^{12}} = 0.81mV \quad (3.1)$$

L'errore di quantizzazione è pari alla metà di LSB.

3.1.2 Sensori

L'insieme dei sensori del sistema si compone di trasduttori di tre diverse categorie, deputati alla misurazione di concentrazione, pH e volume. Ogni tipologia di sensore presenta caratteristiche peculiari sia per quanto riguarda la curva di legame tra grandezza fisica e tensione di output, sia per quanto concerne i protocolli di utilizzo.

Sensori di concentrazione ionica

Descrizione e tecnologia di funzionamento

I sensori elettrolitici utilizzati sono prodotti da Vernier® (Beaverton, Oregon), serie ISE (Ion Selective Electrodes), presentati in figura 3.3. Essi consentono di misurare la differenza di potenziale presente tra la soluzione campione e una soluzione di riferimento di $Ag^+/AgCl$ in una cella isolata all'interno del dispositivo. Esistono due differenti tecnologie costruttive di tali sensori: a membrana polimerica e a membrana a stato solido.



Figura 3.3: *Sensori di concentrazione ionica utilizzati.*

Nei dispositivi a membrana polimerica, presente nei sensori di calcio, nitrato e ammonio, è presente un'ulteriore cella oltre a quella di riferimento: tale cella, definita *sensing cell*, è separata dall'ambiente di misura da una membrana polimerica porosa in PVC, impermeabile all'acqua ma permeabile in modo selettivo allo ione specifico. La differenza di potenziale è quindi misurata tra la *sensing cell* e la cella di riferimento. La

membrana di questo tipo di sensori è soggetta a deterioramento ed è quindi sostituibile. Nei dispositivi con membrana a stato solido, utilizzata per il sensore di ioni cloruro, un sottile disco costituito da un conduttore ionico cristallino separa l'ambiente di misura dalla soluzione di riferimento. Il passaggio selettivo di cariche ioniche genera quindi la differenza di potenziale misurata. Il disco cristallino non è soggetto a deterioramento, tuttavia in caso di peggioramento delle prestazioni è possibile riportare il dispositivo in condizioni ottimali tramite una leggera abrasione dello strato superficiale. La differenza di potenziale misurata può essere ricondotta alla concentrazione ionica nell'ambiente di misura sfruttando la relazione di Nernst (equazione 3.2):

$$V_1 - V_2 = \frac{RT}{\mathcal{F}z} \ln \frac{c_2}{c_1} \quad (3.2)$$

$V_1 - V_2 = \Delta V$	differenza di potenziale misurata [V]
R	costante dei gas, pari a 8,314 [J/molK]
T	temperatura dell'ambiente di misura [K]
\mathcal{F}	costante di Faraday, pari a 96485 [C/mol]
z	valenza dello ione di interesse
c_1, c_2	concentrazioni ioniche nelle celle di riferimento e di misura.

Riarrangiando l'equazione e considerando costante la concentrazione nella cella di riferimento, è possibile esprimere la concentrazione ionica nell'ambiente di misura, che chiameremo C , in funzione della caduta di potenziale misurata dal sensore, ΔV , e due costanti K_0 e K_1 da determinarsi tramite calibrazione (equazione 3.3):

$$C = K_0 e^{K_1 \Delta V} \quad (3.3)$$

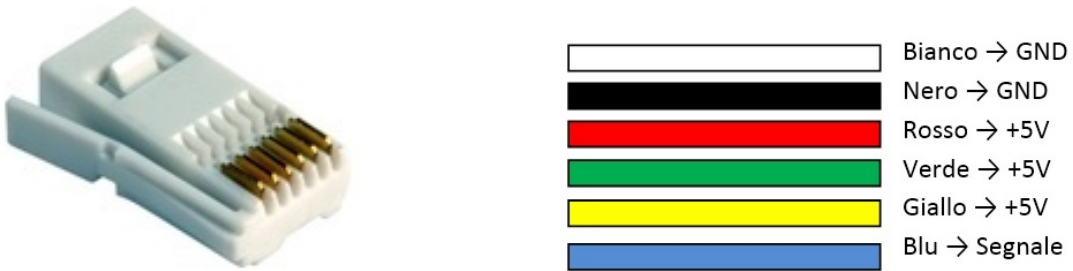
La calibrazione viene effettuata utilizzando due soluzioni di riferimento fornite dal produttore, contenenti una concentrazione nota dell'elettrolita di riferimento.

Specifiche tecniche

ISE CA-BTA (Ca ²⁺)	Caratteristica	ISE CL-BTA (Cl ⁻)
0.20 - 40,000 mg/L	Range di misura	1.80 - 35,500 mg/l
1.4%	Errore percentuale di misura	0.7%
3 - 10	Range di pH	2 - 12
0 - 50 °C	Range di temperatura	0 - 50 °C
1"	Minima immersione	1"

Connessioni

I sensori ionici presentano connettori di tipo BT-631A, uno standard britannico per la telefonia illustrato in figura 3.4a. Tale standard prevede la presenza di 6 differenti canali, che nei dispositivi prodotti da Vernier sono utilizzati come descritto in figura 3.4b.



(a) Connettore BT631A.

(b) Mappatura del cavo di connessione dei sensori.

Figura 3.4: Connettore e mappatura cavo per i sensori di concentrazione ionica.

Alimentazione di 5V e massa vengono forniti esternamente, mentre il segnale viene inviato all'ADC della scheda PSoC.

Sensore di pH

Il sensore di pH utilizzato (figura 3.5) è prodotto da FLS[®] divisione di FIP[®] (Genova, Italia) modello PH200 C. Tale dispositivo misura la differenza di potenziale tra l'elettrodo immerso nella soluzione campione e quello posto nella soluzione di riferimento, costituita da un gel solidificato di KCl 3.5 M.

Specifiche tecniche

Range di misura	0 ÷ 14 pH (0 ÷ 12.3 senza errore Na ⁺)
Valore a 0 mV	7.00 ± 0.2 pH
Tempo di risposta	2 s per 95% di cambio segnale
Max pressione/temperatura	7 bar/25 °C oppure 1 bar/65 °C
Materiale corpo	resina epossidica
Superficie di rilevamento	membrana in vetro



Figura 3.5: Sensore di pH collegato alla scheda di condizionamento del segnale dedicata.

Condizionamento del segnale

Per interfacciare il sensore con la scheda PSoC, si rende necessario l'utilizzo di una scheda di condizionamento prodotta da Phidgets Inc.[®] (Calgary, Alberta) modello pH/ORP Adapter 1130 che presenta le seguenti caratteristiche:

Tensione di alimentazione	4.5 ÷ 5.25 V
Assorbimento di corrente	3.0 mA
Impedenza di ingresso	> 1TΩ
Range di ingresso	-400 ÷ +400 mV
Risoluzione di ingresso	1 pH/54.4 mV
Errore min/max	± 0.09 pH
Errore tipico	±0.02

Connessioni

La connessione tra il sensore e la scheda di collegamento è realizzata con standard BNC che garantisce una trasmissione del segnale con ottima limitazione del rumore. La connessione tra PSoC e scheda di condizionamento è realizzata sfruttando i port analogici della PSoC.

Sensore di pressione

Per valutare in modo automatico il volume di liquido da trattare, si è scelto di misurare il battente idraulico attraverso un sensore di pressione posto alla base di una riserva a sezione costante. Il trasduttore scelto è prodotto da Edwards Lifesciences[®](Irvine,

California) ed è il modello PX600F (figura 3.6). Si tratta di un trasduttore di tipo *flow-through* con tecnologia a *strain-gauge*. La deformazione di una membrana ovale posta intorno al condotto di passaggio del fluido causa una variazione di tensione all'uscita del trasduttore, in modo lineare con la pressione. L'oggetto è di dimensioni contenute ed è trasparente permettendo così l'identificazione di bolle d'aria all'interno. Sono presenti inoltre un rubinetto a monte del sito di misura e una valvola polimerica a valle, la quale può essere aperta permettendo così un rapido lavaggio e debollamento del dispositivo.



Figura 3.6: Sensore di pressione flow-through PX600F.

Specifiche tecniche

Range operativo	-50 ÷ +300 mmHg
Sensitività	5 $\mu\text{V}/(\text{V}\cdot\text{mmHg}) \pm 1\%$
Deriva termica	$\pm 0.3 \text{ mmHg}/^\circ\text{C}$
Deriva del segnale	$\pm 1 \text{ mmHg}/8\text{h}$
Frequenza naturale	> 200 Hz
Tensione di alimentazione	1 ÷ 10 V
Temperatura di lavoro	15 ÷ 40 $^\circ\text{C}$

Condizionamento del segnale

Per interfacciare il sensore di pressione con la scheda PSoC è stato realizzato un circuito di condizionamento che converte il segnale differenziale proveniente dal trasduttore in un singolo output analogico. Lo schema elettrico del circuito è rappresentato in figura 3.7.

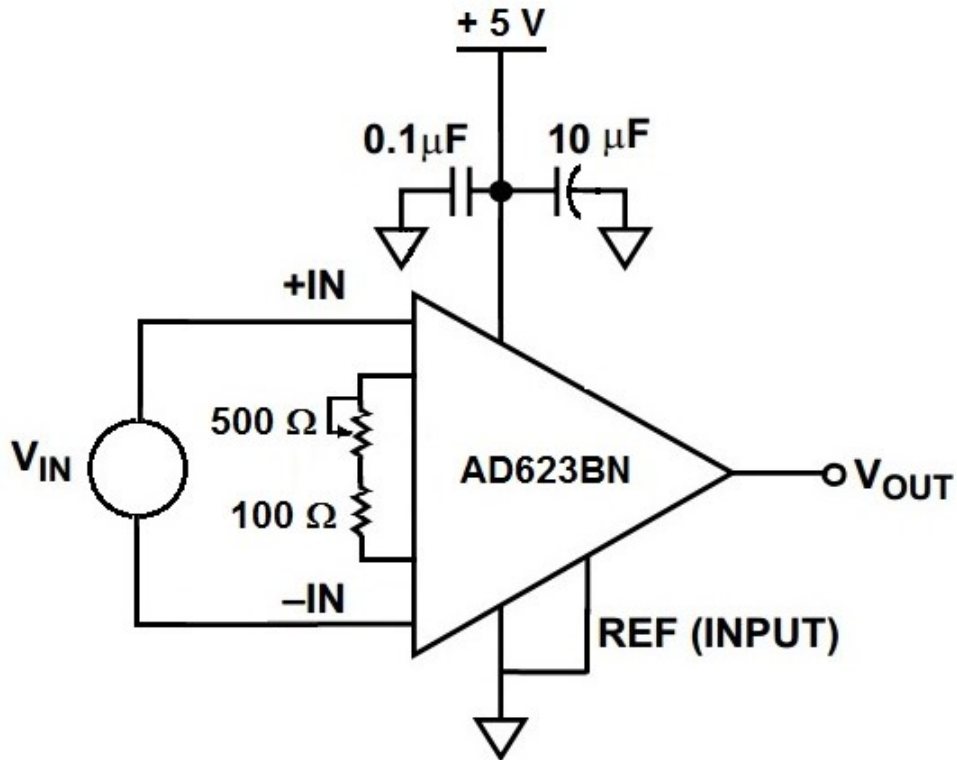


Figura 3.7: Circuito di condizionamento del segnale differenziale generato dal trasduttore di pressione, realizzato con l'amplificatore operazionale da strumentazione AD623BN.

Il componente principale del circuito è l'amplificatore operazionale da strumentazione AD623BN, prodotto da Analog Devices® (Norwood, Massachusetts) che fornisce un guadagno G calcolato attraverso la relazione 3.4:

$$G = 1 + \frac{100000}{R_G} \quad (3.4)$$

Nel caso in esame la resistenza R_G è costituita dalla serie di due resistori, di cui uno variabile. La resistenza R_G può quindi variare tra 100 e 600 Ω ottenendo valori di G compresi tra 170 e 1000. Alimentando il trasduttore a 5 V si ottiene il valore di sensibilità S_{Tr} calcolato dall'equazione 3.5:

$$S_{Tr} = \frac{5\mu V \cdot 5V}{mmHg \cdot V} = 25 \frac{\mu V}{mmHg} \quad (3.5)$$

La sensibilità S complessiva del sistema trasduttore e circuito di condizionamento è invece data dalla relazione 3.6:

$$S = G \cdot S_{Tr} \quad (3.6)$$

Il valore di S è quindi compreso tra 4.25 e 25 mV/mmHg. Per le condizioni di lavoro all'interno del sistema di trattamento dei fluidi è stato impostato il valore massimo di guadagno.

Connessioni

La connessione tra sensore di pressione e circuito di condizionamento è stata effettuata tramite saldatura; la connessione tra circuito e PSoC è realizzata con un cavo jack tripolare da 6.5 mm come riportato in figura 3.8. La scelta di questo standard di connessione è legata alla necessità di adeguarsi agli standard della strumentazione presente in laboratorio.



Figura 3.8: Connettore jack tripolare da 6.5 mm con indicazione della mappatura utilizzata.

3.1.3 Dispositivi di attuazione

Descrizione e caratteristiche tecniche

Gli attuatori per l'infusione di soluzioni correttive nel sistema sono costituiti da pompe a siringa prodotte da New Era Pump Systems[®] (Farmingdale, New York), modello NE-500, presentate in figura 3.9.

I componenti di fondamentale interesse, indicati sullo schema in figura 3.10, risultano essere:

- la vite senza fine (5), messa in rotazione da un motore passo-passo con trasmissione a cinghia (non visibile in figura);
- la traversa mobile (12), il cui spostamento sulle due barre guida (11) è generato dalla rotazione della vite senza fine;
- l'alloggiamento (8) e i sistemi di fissaggio (7, 9, 10) della siringa alla pompa stessa.



Figura 3.9: Pompa a siringa NE-500 con siringa da 60 ml.

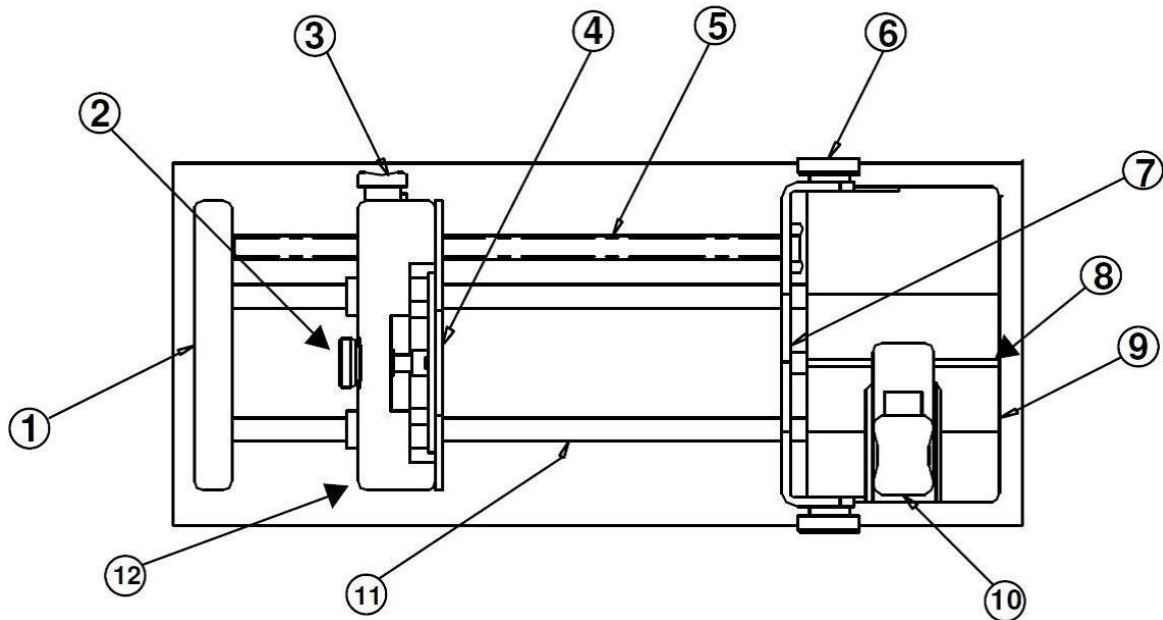


Figura 3.10: Schema costruttivo della pompa a siringa NE-500 con indicazione dei particolari.

Le pompe presentano le seguenti specifiche:

taglia massima siringa	60cc
velocità della traversa mobile	0.004205 cm/h - 5.1005 cm/min
spinta massima esercitabile	15.88kg a velocità minima, 8.16kg a velocità massima

Utilizzando siringhe da 60cc e 29 mm di diametro interno si ottengono quindi portate comprese tra e 0.03 ml/h e 33.69 ml/min.

Connessione e networking

Le pompe a siringa sono dotate di un microcontrollore interno programmabile a memoria non volatile, consentendo quindi di eseguire routine preimpostate senza necessità di un dispositivo di controllo esterno. Tuttavia anche in questo caso si è preferito favorire l'unificazione delle procedure di controllo nella sola scheda principale del sistema (PSoC), offrendo quindi maggiore versatilità e possibilità di controllo retroazionato.

La comunicazione tra PSoC e pompe è stata realizzata tramite uno standard seriale di tipo UART, che prevede due linee separate per ricezione e trasmissione dati. In particolare è stato utilizzato un connettore di tipo RS-232 in configurazione *null modem* semplice asincrona (con linea di trasmissione e ricezione invertite, come in figura 3.11). Tale configurazione si è resa necessaria in quanto sia le pompe che la scheda PSoC sono due dispositivi definiti *DCE* (*Data Communication Equipment*), ovvero si comportano da *slave* rispetto a dispositivi *DTE* (*Data Terminal Equipment*) quali ad esempio un PC. Il connettore presente sulla PSoC è un RS-232 DB-9, mentre la pompa a siringa presenta connettori di tipo RJ-11. L'adattatore da RJ-11 a RS-232 è fornito dal produttore della pompa.

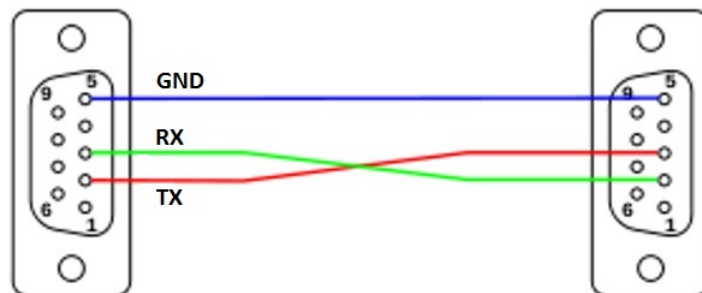


Figura 3.11: *Schema di collegamento all'interno del cavo DB-9 secondo lo standard null-modem :si noti lo scambio dei canali di ricezione e trasmissione dati.*

Nella configurazione presentata non sono presenti linee di sincronismo (per questo motivo viene definita asincrona): non esiste quindi un controllo fisico sulla temporizzazione del flusso di dati e si richiede di conseguenza un controllo implementato via software. Il modello di pompe a siringa utilizzato offre inoltre la possibilità di allestire un network allestito come in figura 3.12, dove ad ogni dispositivo viene associato un indirizzo (da 0 a 99). La scheda PSoC comunica quindi con una sola delle pompe, la quale poi si occupa di smistare il comando alla pompa con l'indirizzo specificato.

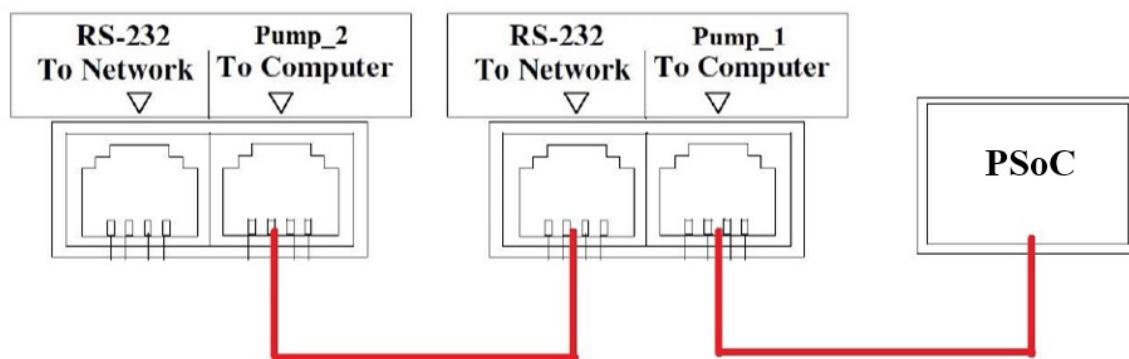


Figura 3.12: Schema di collegamento tra pompe a siringa e scheda PSoC per la costruzione del network.

Protocollo di comunicazione

La comunicazione tra PSoC e pompe viene effettuata utilizzando un protocollo seriale con le seguenti specifiche:

<i>baud rate</i>	19200
numero bit di start	1
numero bit di dati	8
numero bit di stop	1
bit di parità	assente

Un protocollo così configurato viene definito *8N1* (8 bit di dati, parità *none* e 1 bit di stop). La tensione sui canali di trasmissione oscilla tra 0 (GND) e +5V e i bit sono rappresentati in *active low*, cioè il valore 1 corrisponde allo stato *low* (0V) e il valore 0 corrisponde allo stato *high* (5V). Il *baud rate* costituisce la frequenza di invio dei dati e si misura in bps (bit per secondo). I bit di start e di stop sono due bit rispettivamente *high* e *low* che comunicano al sistema ricevente l'inizio e la fine della trasmissione di un byte (gruppo di 8 bit). Il bit di parità serve a controllare che il byte venga inviato senza errori: la sua assenza costituisce quindi un motivo aggiuntivo per implementare manualmente un controllo software sulla correttezza dei dati inviati.

Comandi

I comandi accettati dalle pompe sono costituiti da una stringa composta da un numero variabile di caratteri definiti secondo la codifica *ASCII* e terminata dal carattere speciale di carriage return. Tra una stringa e la successiva è necessario attendere 100 ms. Si riporta di seguito la lista dei comandi di interesse, con relativa descrizione.

<i>DIA</i> < <i>nn.nn</i> >	assegnazione del diametro interno della siringa montata sulla pompa espresso in mm
<i>DIR</i> < <i>INF/WDR</i> >	assegnazione della direzione di spostamento della traversa: INF = infusione, WDR = aspirazione
<i>RAT</i> < <i>nn.nn</i> > < <i>uu</i> >	assegnazione del valore della portata da generare e della sua unità di misura
<i>VOL</i> < <i>nn.nn</i> >	assegnazione del volume da infondere/aspirare (se nullo, come da default, si ha pompaggio continuo)
<i>ADR</i> < <i>nn</i> >	assegnazione dell'indirizzo della pompa (default 00)
* <i>ADR</i>	visualizzazione dell'indirizzo della pompa
<i>RESET</i>	eliminazione delle precedenti istruzioni assegnate alla pompa indirizzata
* <i>RESET</i>	reset del firmware di tutte le pompe
<i>RUN</i>	trigger di accensione della pompa
<i>STP</i>	trigger di stop della pompa

La stringa inviata alla pompa dalla PSoC deve essere formattata nel seguente modo:

< *INDIRIZZO* > < *COMANDO* > < *CR* >

< <i>INDIRIZZO</i> >	numero da 00 a 99 identificativo della pompa nel network
< <i>COMANDO</i> >	uno dei comandi sopra riportati, comprensivo di eventuali valori numerici
< <i>CR</i> >	carattere ASCII di <i>carriage return</i> (\r)

Esempio: il comando "00RAT10.00MM\r" imposta la portata della pompa con indirizzo "00" al valore di 10 ml/min.

Strategie di controllo

L'assenza di elementi atti a garantire la corretta ricezione dei dati, quali linee di sincronizzazione o bit di parità, ha reso necessaria l'implementazione di strategie software per il controllo della ricezione. A questo proposito sono state sfruttate le stringhe di controllo che le pompe a siringa inviano in risposta alla ricezione di un comando. Anche tali risposte sono precedute dall'indirizzo della pompa. Le risposte di confermata ricezione sono:

<i>S</i>	la pompa ha ricevuto il comando ed è in stato di stop
<i>P</i>	la pompa è stata messa in pausa
<i>I</i>	la pompa ha ricevuto il comando ed è in stato di infusione
<i>W</i>	la pompa ha ricevuto il comando ed è in stato di aspirazione

La stringa di confermata ricezione è formattata nel seguente modo:

$\langle STX \rangle \langle INDIRIZZO \rangle \langle STATO \rangle \langle ETX \rangle$

$\langle STX \rangle$	carattere ASCII <i>start of text</i> (carattere di controllo non visualizzabile)
$\langle INDIRIZZO \rangle$	numero da 00 a 99 identificativo della pompa nel network
$\langle STATO \rangle$	uno dei caratteri sopra riportati, indicativi dello stato della pompa
$\langle ETX \rangle$	carattere ASCII <i>end of text</i> (carattere di controllo non visualizzabile)

Esempio: la risposta “ $\langle STX \rangle 00S \langle ETX \rangle$ ” indica che la pompa con indirizzo “00” ha ricevuto correttamente il comando inviato ed è in stato di stop. Stringhe di risposta contenenti il carattere ‘?’ indicano un errore nella formattazione del comando o valori fuori dal range di ammissibilità; in questo caso il software provvederà ad inviare nuovamente il comando.

3.2 Firmware

Nella scheda PSoC è stato implementato un firmware per interfacciare l'hardware (sensori e pompe) con il software su PC e per effettuare i calcoli necessari al controllo del sistema. Il codice, che verrà descritto in dettaglio nella presente sezione, viene di seguito schematizzato attraverso un diagramma di flusso (figura 3.13):

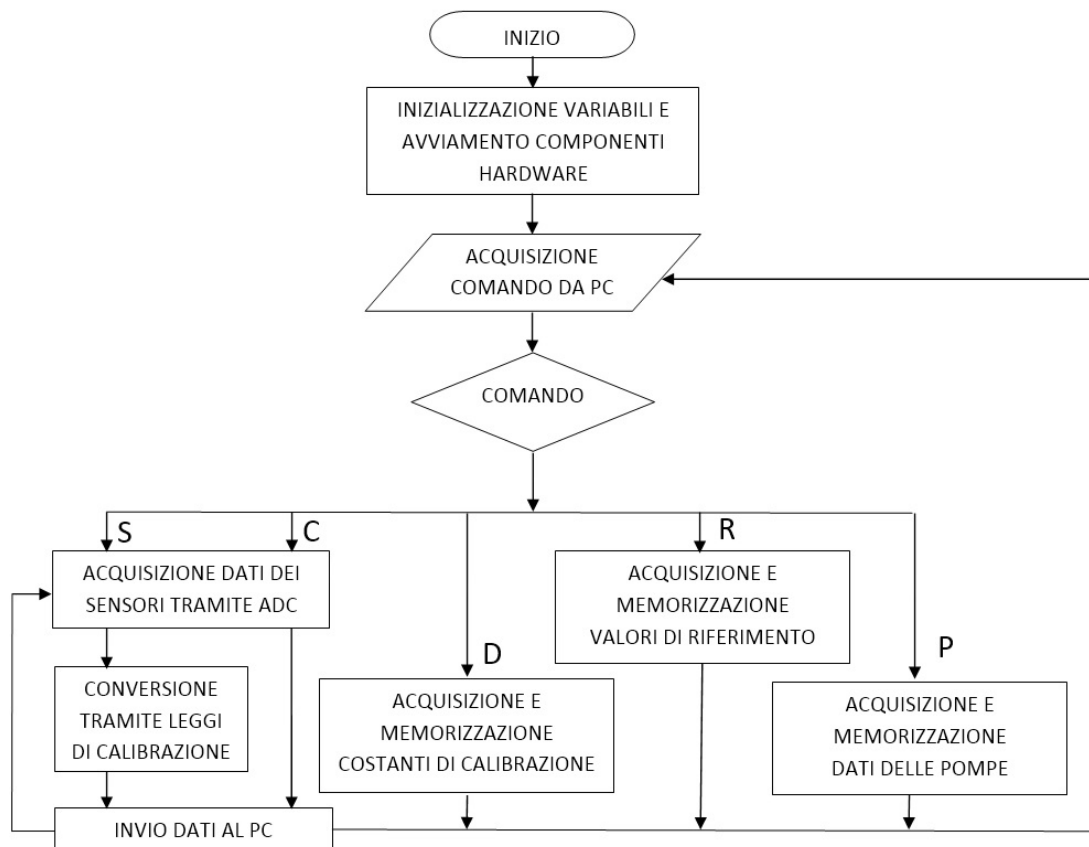


Figura 3.13: *Diagramma di flusso rappresentante la logica di funzionamento alla base del firmware implementato sulla scheda PSoC.*

3.2.1 Scelta della strategia di controllo

Per la scelta della strategia di controllo sono state effettuate alcune considerazioni. In primo luogo il sistema è caratterizzato da costanti di tempo non trascurabili (minuti) dovute ai fenomeni di diffusione dei soluti infusi nel volume di fluido da condizionare. Inoltre è importante sottolineare che tali costanti di tempo non sono stimabili o prevedibili a priori nè tramite metodi sperimentali, in quanto le geometrie dei contenitori e il volume trattato sono spesso variabili a seconda della situazione e della necessità, soprattutto in fase di prototipo. Tuttavia non esistono restrizioni riguardanti le presta-

zioni temporali richieste al controllore, in quanto il lavoro si configura esclusivamente in un'ottica di preparazione fluido per un successivo impiego.

Risulta quindi evidente come una soluzione a rete neurale, nonostante le alte prestazioni riportate in letteratura, non risulta adatta al presente lavoro. Una rete "allenata" in una particolare configurazione del setup (forma delle riserve e dei tubi, volumi trattati) non garantirebbe adeguate prestazioni al variare di tali parametri.

Il controllore On-Off non è in grado di funzionare con buone prestazioni all'aumentare dei tempi di assestamento del sistema fisico: il suo impiego porterebbe nella totalità dei casi ad una sovrastima dell'azione correttiva con conseguente massa di soluto in eccesso nel volume da condizionare. Tale comportamento, che porterebbe generalmente il sistema ad oscillare intorno alla soglia impostata, causerebbe invece nel presente impiego una costante eccedenza nella concentrazioni. Un limite importante è infatti costituito dalla mancanza di un apparato dedicato alla diluizione del fluido preparato per potere operare sulle concentrazioni in modo da diminuirle, potendo quindi agire solo sull'aumento delle stesse.

La scelta ricade quindi su un controllore di tipo PID utilizzato in modalità esclusivamente proporzionale (P). Tuttavia è stato scelto di non effettuare una strategia di controllo in tempo continuo a causa delle lente e imprevedibili oscillazioni dei valori di concentrazione durante l'assestamento. L'algoritmo di controllo è stato strutturato in modo da effettuare la correzione in un unico step ad intervalli prefissati di tempo, dando successivamente al sistema la possibilità di assestarsi secondo le proprie dinamiche caratteristiche. Per quanto detto, è stato considerato come output primario del controllore (u) il volume di infusione totale richiesto alle pompe e non la loro portata. Il valore della portata sarà conseguentemente modulato a seconda dei tempi di infusione impostati dall'utente.

3.2.2 Algoritmo di calcolo dei volumi di infusione

La ricerca di una strategia adatta alla gestione degli elettroliti nel sistema non può prescindere dalla considerazione che un controllo indipendente risulta impossibile. Ciò è dovuto a diverse cause, quali l'utilizzo per la correzione di soluzioni saline contenenti più di un elettrolita e la mutua interazione tra gli ioni. Nel caso in esame, la correzione della concentrazione degli ioni Cl^- e Ca^{2+} viene effettuata a partire da soluzioni concentrate di calcio cloruro (CaCl_2) e di sodio cloruro (NaCl): risulta quindi evidente come sia necessario implementare un metodo non sequenziale per il calcolo dei volumi di infusione, che tenga conto del sistema nella sua totalità. L'approccio adottato si basa sulla costruzione e risoluzione di un sistema lineare estendibile ad un numero arbitrario di elettroliti da controllare.

Il vettore dei termini noti del sistema è costituito dai valori espressi in mg necessari a portare il sistema nello stato desiderato. Tale valore in massa, per ogni elettrolita, è calcolato come la differenza tra la concentrazione di riferimento e la concentrazione misurata mediata, moltiplicando poi il risultato per il volume totale del sistema misurato dal sensore di pressione, come illustrato nell'equazione 3.7:

$$\left(\begin{bmatrix} A_{ref} \\ B_{ref} \\ C_{ref} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \bar{A} \\ \bar{B} \\ \bar{C} \end{bmatrix} \right) \cdot V = \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ d_3 \end{bmatrix} \cdot V = \underline{D} \cdot V \quad (3.7)$$

A_{ref} concentrazione di riferimento del soluto A [mg/l]

\bar{A} concentrazione mediata del soluto A [mg/l]

V volume del sistema [l]

La matrice dei coefficienti è il risultato del prodotto di una matrice \underline{R} con una matrice \underline{P} . La matrice \underline{R} è costruita affiancando gli array del campo rapporti di ogni struct sensore presente nel sistema (vedasi paragrafo 3.2.3); \underline{P} è una matrice diagonale contenente le concentrazioni dei sali nelle pompe. Il vettore delle incognite del sistema \underline{X} è costituito dai volumi da infondere per ogni soluzione. Il sistema lineare descritto è costruito basandosi sul fatto che la massa da infondere per ogni elettrolita (vettore dei termini noti) è data dalla somma dei contributi delle diverse pompe, espressi come il prodotto del volume di infusione per la pompa e la concentrazione in massa dello ione nella soluzione infusa:

$$\sum_{k=1}^3 \begin{bmatrix} r_k^A \\ r_k^B \\ r_k^C \end{bmatrix} \cdot p_k \cdot x_k = \underline{D} \cdot V \quad (3.8)$$

$$\begin{bmatrix} r_1^A & r_2^A & r_3^A \\ r_1^B & r_2^B & r_3^B \\ r_1^C & r_2^C & r_3^C \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} p_1 & 0 & 0 \\ 0 & p_2 & 0 \\ 0 & 0 & p_3 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \underline{D} \cdot V \quad (3.9)$$

$$\underline{R} \cdot \underline{P} \cdot \underline{X} = \underline{D} \cdot V \quad (3.10)$$

r_1^A rapporto in massa dell'elettrolita A nel sale in soluzione 1 (valore adimensionale compreso tra 0 e 1)

p_1 concentrazione del sale nella soluzione 1 [g/l]

x_1 volume di infusione per la soluzione 1 [ml]

Nel caso in esame, il controllo esclusivamente degli ioni calcio e cloro rende il sistema di dimensioni 2x2. Le soluzioni utilizzate per la correzione (NaCl e CaCl₂), portano

alla seguente matrice \underline{R} , in cui la soluzione di NaCl è considerata come soluzione 1 e quella di CaCl₂ come soluzione 2 (tabella 3.1):

Composto	NaCl	CaCl ₂
Massa molare composto [g/mol]	58.44	110.99
Frazione in massa Cl ⁻	0.6066	0.6388
Frazione in massa Ca ²⁺	0	0.3612

Tabella 3.1: *Tabella contenente i rapporti in massa degli ioni nei diversi soluti.*

$$\underline{R} = \begin{bmatrix} 0.6066 & 0.6388 \\ 0 & 0.3612 \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

Le due soluzioni di NaCl e CaCl₂ all'interno delle pompe a siringa presentano rispettivamente concentrazioni p_1 e p_2 scelte in modo da trovarsi vicino al valore limite di solubilità dei sali in modo da ridurre i volumi di infusione:

$$p_1 = 300 \frac{g}{l} \quad p_2 = 700 \frac{g}{l}$$

$$\underline{P} = \begin{bmatrix} 300 & 0 \\ 0 & 700 \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

La matrice dei coefficienti del sistema $\underline{R} \cdot \underline{P}$ risulta, nel caso in esame, non singolare e triangolare: ciò consente una rapida risoluzione del sistema lineare tramite un algoritmo di sostituzione all'indietro:

$$\underline{R} \cdot \underline{P} = \begin{bmatrix} 181.98 & 447.16 \\ 0 & 252.84 \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

$$x_2 = \frac{d_2 \cdot V}{252.84} \quad (3.14)$$

$$x_1 = \frac{d_1 \cdot V - 447.16 \cdot x_2}{181.98} \quad (3.15)$$

Il metodo presentato potrebbe portare a componenti negative nel vettore \underline{X} . In caso di preparazione del fluido interstiziale o plasmatico a partire da acqua distillata ciò non può avvenire grazie alla ridotta concentrazione di calcio rispetto a quella del cloro. In caso di correzione di un fluido in cui già siano presenti tali componenti ioniche, ci si limiterà ad ignorare i volumi di infusione negativi, considerandoli nulli.

3.2.3 Strutture di dati e variabili principali

Struct sensori e pompe a siringa

Per la gestione dei parametri e dei dati relativi ai sensori è stato definito un nuovo tipo di dato attraverso la realizzazione di una *struct* denominata *seniore* e contenente i seguenti campi:

<i>cost_calibrazione</i>	array di due elementi contenente le costanti di calibrazione
<i>riferimento</i>	variabile numerica contenente il valore di concentrazione desiderato
<i>istantaneo</i>	variabile numerica contenente il valore misurato istantaneo
<i>media</i>	variabile numerica contenente il valore di concentrazione medio
<i>m_vettore</i>	array contenente i dati su cui è effettuata l'operazione di media

Per quanto riguarda la gestione delle pompe a siringa è stata utilizzata la stessa strategia a strutture di dati, tramite una *struct* denominata *pompa_siringa* contenente i seguenti campi:

<i>indirizzo</i>	variabile numerica di tipo intero compresa tra 00 e 99 per identificare la pompa all'interno del network
<i>diametro</i>	variabile numerica rappresentante il diametro della siringa montata
<i>concentrazione</i>	variabile numerica rappresentante la concentrazione della soluzione contenuta nella siringa, espressa in mg/l
<i>rapporti</i>	array di dimensione pari al numero dei sensori, contenente i rapporti in massa tra i singoli ioni all'interno del soluto
<i>volume</i>	variabile numerica contenente il volume di soluzione da infondere secondo i calcoli effettuati
<i>portata</i>	variabile numerica contenente il valore di portata con cui infondere la soluzione
<i>molteplacita</i>	variabile numerica rappresentante il numero di pompe contenenti una data soluzione

Variabili ausiliarie

In aggiunta alle strutture di dati in precedenza presentate, sono presenti nel codice alcune variabili ausiliarie necessarie per garantire il corretto flusso logico delle istruzioni implementate:

<i>num_trasd</i>	costante numerica rappresentante il numero di trasduttori del sistema
<i>num_sens_conc</i>	costante numerica rappresentante il numero di sensori di concentrazione del sistema
<i>num_pompe</i>	costante numerica rappresentante il numero di pompe presenti nel sistema
<i>num_campioni</i>	variabile numerica che indica il numero di campioni acquisiti dopo il quale viene svolta la verifica dello stato del sistema
<i>tempo_attuazione</i>	variabile numerica contenente il tempo di azionamento delle pompe a siringa in secondi
<i>tempo_campionamento</i>	costante numerica contenente il periodo di campionamento espresso in ms
<i>accesso</i>	variabile booleana che descrive lo stato di attivazione del sistema
<i>calibrazione</i>	variabile booleana utilizzata per comunicare al sistema che è in atto la procedura di calibrazione
<i>correzione</i>	variabile booleana utilizzata per comunicare al sistema che le pompe a siringa sono in azione
<i>completato</i>	variabile booleana utilizzata per comunicare al sistema che le pompe a siringa hanno terminato l'infusione
<i>toggle_sensori</i>	variabile booleana che indica al sistema se inviare attraverso la porta seriale i dati relativi ai sensori
<i>media_ok</i>	variabile booleana che indica al sistema se inviare attraverso la porta seriale i valori delle medie sui dati misurati
<i>char_buffer</i>	variabile di tipo carattere utilizzata per la ricezione dei dati attraverso la porta seriale
<i>ist_buffer</i>	array di stringhe utilizzato per l'invio dei valori istantanei misurati dai sensori attraverso la porta seriale
<i>mean_buffer</i>	array di stringhe utilizzato per l'invio dei valori medi attraverso la porta seriale
<i>pumpbuffer</i>	array numerico utilizzato per la ricezione dei parametri relativi alle pompe a siringa
<i>refbuffer</i>	array numerico utilizzato per la ricezione dei valori di riferimento

Timer e counter

<i>Timer_Sensori</i>	timer con periodo pari a metà di <i>tempo_campionamento</i> , allo scadere viene avviato l'interrupt <i>int_Sensori</i>
<i>counter_attuazione</i>	variabile numerica utilizzata per contare i campioni acquisiti a partire dalla conclusione dell'ultima attuazione
<i>counter_completato</i>	variabile numerica utilizzata per contare i campioni acquisiti a partire dall'inizio dell'eventuale attuazione

3.2.4 Funzioni

Funzione On_Off

La funzione *On_Off* si occupa di commutare lo stato del sistema tra accensione e spegnimento. In particolare, la funzione controlla lo stato della variabile *acceso*: nel caso tale variabile abbia valore 0 (sistema attualmente spento), viene avviato il *Timer_Sensori*; nel caso invece *acceso* sia uguale a 1 (sistema attualmente in funzione), viene fermato *Timer_Sensori*, viene inviato un comando di stop alle pompe e vengono impostate a 0 le variabili *calibrazione*, *correzione*, *media_ok* e *counter_completato*. Viene infine commutato lo stato della variabile *acceso*.

Funzione verifica

La funzione *verifica* si occupa di calcolare, per ogni sensore di concentrazione, la media dei valori contenuti nell'array *m_vettore*, memorizzando tale numero nel campo *media*. Nel caso in cui il contenuto del campo *media* sia inferiore al valore contenuto nel campo *riferimento* della *struct* associata al sensore specifico, viene avviata la funzione *attuazione* e portato a 1 il valore di *correzione*. La funzione si occupa infine di resettare a 0 la variabile *counter_attuazione* e di segnalare l'avvenuto calcolo delle medie impostando a 1 la variabile *media_ok*.

Funzione invio_corretto

invio_corretto è la funzione utilizzata per la comunicazione con le pompe a siringa. Essa si occupa di costruire una stringa formattata secondo la struttura presentata nella sezione 3.1.3 e di inviarla al network di pompe a siringa attraverso la porta UART. Successivamente, la funzione resta in attesa sulla porta seriale fino alla ricezione di una risposta da parte delle pompe o allo scadere del numero di tentativi impostato. La risposta viene quindi confrontata con la risposta attesa per il comando specifico (vedasi sezione 3.1.3); la funzione restituisce 0 in caso la comunicazione sia andata a buon fine, 1 in caso contrario (risposta errata o assente).

Funzione attuazione

La funzione *attuazione* si occupa del calcolo dei volumi di infusione per ciascuna soluzione, come illustrato nel paragrafo 3.2.2. Viene successivamente calcolata la portata per ogni pompa dividendo il volume di infusione per il tempo di attuazione desiderato, contenuto nella costante *tempo_attuazione*. Vengono effettuati controlli successivi sui valori appena calcolati, per assicurarsi che rientrino nei range accettati dalle pompe. Tramite la funzione *invio_corretto* vengono inviati alle pompe a siringa i comandi relativi a volume e portata, seguiti dal comando di avviamento. Infine viene impostata a 1 la variabile *media_ok*.

Funzione acquisizione_PC

La funzione *acquisizione_PC* si occupa della ricezione da PC dei valori relativi alle costanti di calibrazione, ai valori di riferimento e i parametri relativi alle pompe. La funzione ha come parametri l'indirizzo dell'array numerico da riempire e la relativa dimensione. Le stringhe in arrivo da PC vengono formattate in modo da contenere valori numerici separati dal carattere speciale *carriage return* (ASCII 13). La funzione in esame ha quindi il compito di dividere la stringa in ingresso in segmenti separati da tale carattere, convertire ogni segmento in un valore numerico e memorizzare i valori nell'array passato come parametro alla chiamata. La funzione ritorna 1 in caso di errore, 0 altrimenti.

Funzione terminato

La funzione *terminato* si occupa di resettare a 0 le variabili *counter_completato* e *correzione* e di porre a 1 la variabile *completato*.

3.2.5 Interrupt

Il programma gestisce l'acquisizione e l'invio dei dati dei sensori tramite una linea di *interrupt*. L'avvio di un processo gestito da *interrupt* viene eseguito automaticamente al verificarsi di un determinato evento senza necessità di chiamate da parte del programma principale (*main*). Gli eventi (*trigger*) che determinano l'attivazione degli interrupt nel software implementato sono scanditi da timer. Nella figura 3.14 si nota la modalità di attivazione degli *interrupt* (ISR) in risposta ad un *trigger*.

Tale logica consente un'ottimizzazione del codice, oltre che a livello prestazionale, anche a livello di semplicità strutturale. A differenza della logica denominata *polling* che prevede l'esplicito controllo da parte del *main* della variabile *trigger*, il sistema a

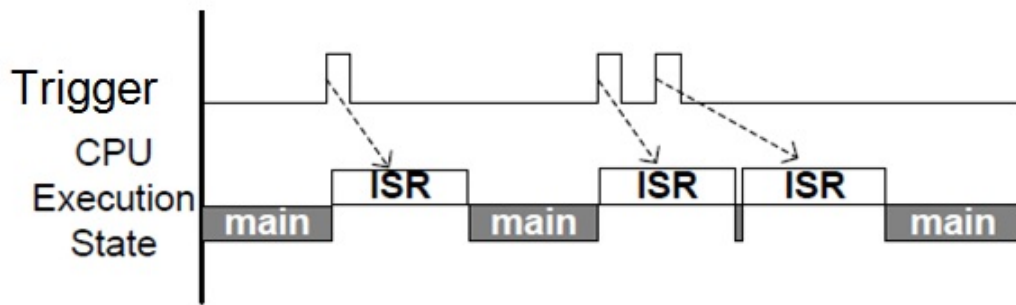


Figura 3.14: Logica di avvio e di esecuzione di interrupt generati da eventi sequenziali

interrupt assicura la corretta e puntuale esecuzione del flusso di codice associato, senza interferire con il flusso principale, come illustrato in figura 3.14.

Interrupt int_Sensori

L'interrupt *int_Sensori* viene avviato allo scadere del *Timer_Sensori*. Per prima cosa viene letto lo stato della variabile booleana *toggle_sensori*: in caso tale variabile valga 1 la funzione si occupa della lettura e l'invio dei dati acquisiti dai sensori, altrimenti viene controllato lo stato di *media_ok* e di *completato*. Nel caso una delle due variabili sia uguale a 1, vengono inviati i valori medi appena calcolati e i volumi correnti di infusione delle pompe, resettando a 0 il valore di *media_ok* e di *completato*. Per quanto riguarda il primo caso invece, le operazioni effettuate sono le seguenti:

- acquisizione dei valori dei sensori dall'ADC e assegnazione al campo *istantaneo*;
- controllo dello stato della variabile *calibrazione* - se essa vale 0 significa che non è in atto una procedura di calibrazione. In questo caso i valori del campo *istantaneo* vengono convertiti nei valori della grandezza fisica attraverso le curve di calibrazione con le costanti *cost_calibrazione*. I valori così ottenuti vengono utilizzati per il riempimento dell'array *m_vettore*. Se *calibrazione* vale 1, queste operazioni vengono saltate e nel campo *istantaneo* rimangono i valori provenienti dall'ADC;
- invio dei contenuti dei campi *istantaneo* al PC, tramite una stringa formattata secondo uno standard specifico, in modo da essere costituita da un numero fisso di caratteri (ciò verrà descritto in modo più approfondito nella sezione 3.3.2);
- se *calibrazione* e *correzione* valgono entrambe 0, viene incrementato il valore di *counter_attuazione*;
- se *correzione* vale 1, viene incrementato il valore di *counter_completato*.

Al termine della funzione viene commutato il valore di *toggle_sensori*. In questo modo l'acquisizione e l'invio dei dati dei sensori viene effettuata ad una distanza temporale pari al doppio del periodo di *Timer_Sensori*, cioè pari a *tempo_campionamento*. Inoltre, poiché l'invio dei valori del campo *media* avviene quando *toggle_sensori* è a 0, non si rischiano sovrapposizioni di invio dati sulla porta seriale.

3.2.6 Main e gestione dei comandi inviati da PC

Il *main* del sistema si occupa dell'inizializzazione di tutte le variabili ausiliarie e dei campi delle *struct*, dell'avviamento dei componenti hardware quali LCD, ADC, porte UART, clock e linee di *interrupt* e dell'invio alle pompe a siringa dei valori di diametro e direzione.

Dal momento che l'intero sistema viene utilizzato dall'utente esclusivamente tramite l'interfaccia su PC, l'avviamento delle funzioni finora descritte è associato alla ricezione di uno specifico comando da PC, sempre tramite porta seriale. Tali comandi sono costituiti da un singolo carattere seguito da *linefeed* (ASCII 10). Il ciclo principale del *main* si occupa dunque di rimanere in ascolto di caratteri provenienti da PC e di eseguire le operazioni associate. Tali comandi sono i seguenti:

- **S** è il comando associato all'avviamento/spegnimento del sistema, richiamando la funzione *On_Off*;
- **C** è il comando che avvia la procedura di calibrazione, richiama infatti la funzione *On_Off* e imposta a 1 il valore di *calibrazione*;
- **D** è il comando corrispondente all'acquisizione da PC dei valori delle costanti di calibrazione;
- **R** è il comando corrispondente all'acquisizione da PC dei valori delle concentrazioni di riferimento;
- **P** è il comando corrispondente all'acquisizione da PC delle concentrazioni delle soluzioni nelle pompe, dei diametri delle siringhe, dei valori delle variabili *tempo_attuazione* e *numero_campioni*.

Il *main* controlla anche lo stato delle variabili *counter_attuazione* e *counter_completato*: se la prima è uguale al valore di *num_campioni*, viene avviata la funzione *verifica*; se la seconda è uguale al doppio del valore di *tempo_attuazione*, viene avviata la funzione *terminato*.

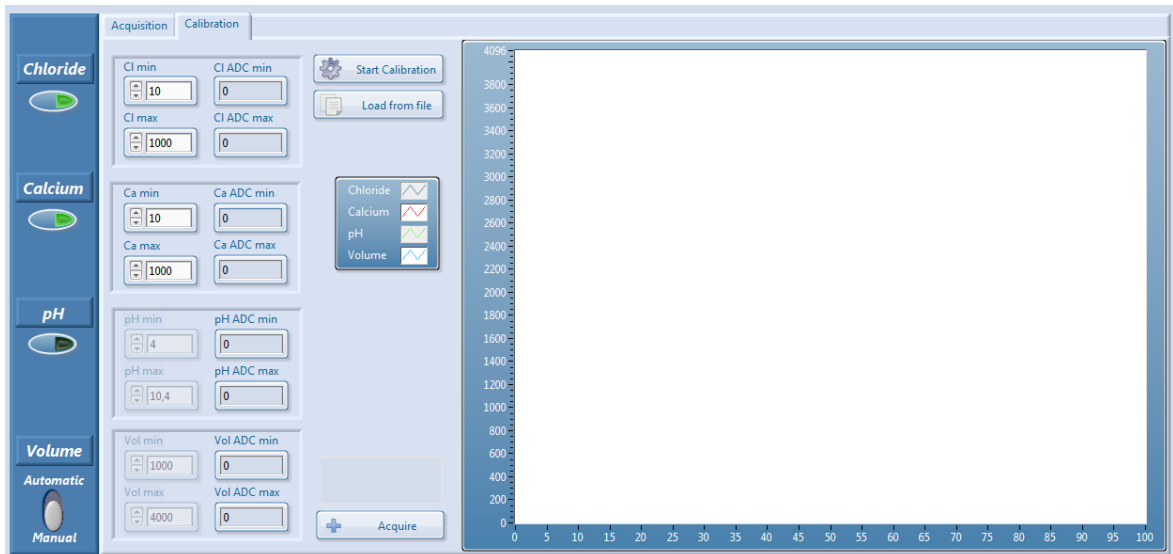
3.3 Software

Un applicativo realizzato in ambiente LabVIEW® (National Instruments, Austin, Texas) si occupa dell'interfaccia con l'utente offrendo uno strumento per l'impostazione dei parametri significativi del sistema, il controllo dello stato delle grandezze in esame e la calibrazione dei sensori.

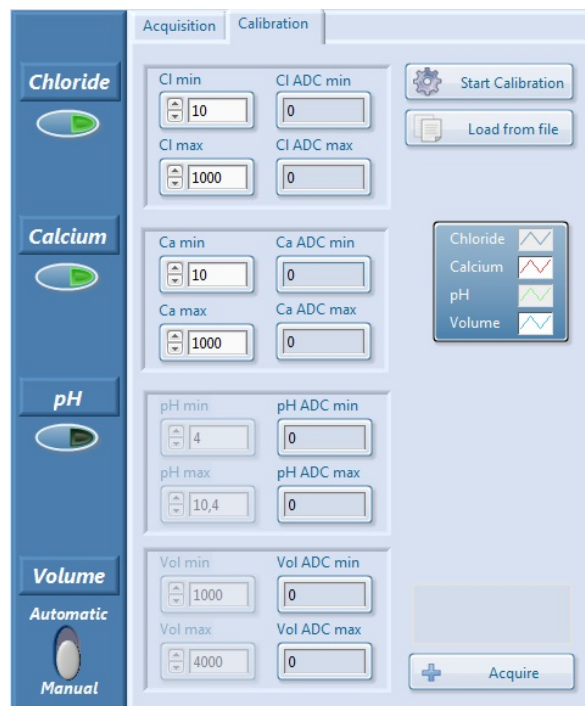
3.3.1 Interfaccia di calibrazione sensori

In figura 3.15 è riportata l'interfaccia dedicata alla procedura di calibrazione dei sensori presenti nel sistema. Tale procedura si articola nelle seguenti fasi:

1. Abilitare i sensori che si desidera calibrare tramite gli interruttori posti nella sezione sinistra al di sotto del nome del trasduttore (per il volume, porre su *Automatic*);
2. Sottoporre i trasduttori da calibrare ad un ambiente con il valore minimo della grandezza da misurare, ad esempio immersione dei sensori di concentrazione nelle soluzioni *low-standard* o imposizione di un battente di pressione noto per il sensore di pressione;
3. Riportare il valore di tale grandezza nota nel campo contrassegnato da "*nome_sensore min*";
4. Premere il pulsante "*Start Calibration*" per iniziare l'acquisizione dei valori dei sensori, che verranno visualizzati all'interno dell'indicatore numerico contrassegnato da "*nome_sensore ADC min*" e sul grafico a fianco; in questa fase verrà visualizzato il messaggio "*Acquiring first point*";
5. Attendere l'assestamento dei valori provenienti dai trasduttori e premere quindi il pulsante "*Acquire*"; il messaggio visualizzato diventerà quindi "*Acquiring second point*";
6. Sottoporre i sensori in un ambiente con valore massimo della grandezza da misurare, ad esempio le soluzioni *high-standard* per gli ISE; il valore misurato verrà visualizzato all'interno dell'indicatore numerico contrassegnato da "*nome_sensore ADC max*" e sul grafico a fianco;
7. Ripetere il punto 5;
8. Se la procedura è andata a buon fine comparirà il messaggio "*Calibration successful*".



(a)



(b)

Figura 3.15: *Interfaccia LabVIEW dedicata alle procedure di calibrazione.*

Alla fine della procedura presentata, l'applicativo calcola le costanti di calibrazione per i sensori selezionati, le invia alla scheda PSoC e le salva su file. In alternativa alla procedura presentata, è possibile utilizzare le costanti provenienti dall'ultima calibrazione (memorizzate su file) premendo il pulsante "Load from file". In questo caso il software si occupa di leggere le costanti da file per i sensori selezionati e di inviarle alla scheda PSoC.

Logica della procedura di calibrazione

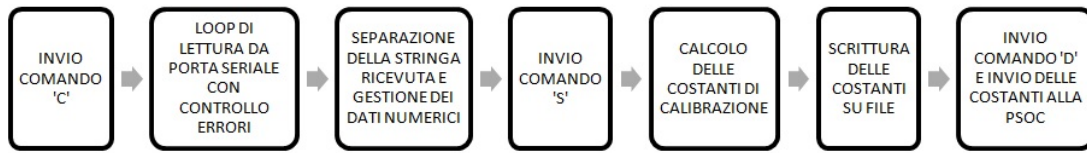


Figura 3.16: Schema rappresentante le operazioni necessarie a completare la procedura di calibrazione

1. Alla pressione del pulsante “*Start Calibration*” viene inviato il carattere ‘C’ alla PSoC tramite porta seriale, comando corrispondente all’inizio della procedura di calibrazione nel firmware.
2. Si avvia il ciclo di lettura di una stringa dalla porta seriale. La stringa deve essere composta da un numero predefinito di caratteri, in caso contrario la stringa viene scartata, in quanto ciò è sintomo di un errore nella comunicazione.
3. La stringa, formattata come numeri di quattro cifre separati da uno spazio, viene divisa per inserire i numeri corrispondenti ai diversi sensori nelle variabili e negli indicatori appositi: “*nome_sensore ADC min*” prima e “*nome_sensore ADC max*” dopo la prima pressione del pulsante “*Acquire*”. Alla seconda pressione del pulsante “*Acquire*” viene terminato il ciclo di lettura da porta seriale: a questo punto nelle variabili “*nome_sensore ADC min*” e “*nome_sensore ADC max*” saranno contenuti gli ultimi valori registrati dal ciclo.
4. Viene inviato il carattere ‘S’ alla PSoC tramite porta seriale, per terminare la procedura di calibrazione nel firmware.
5. Per ogni sensore, i quattro valori contenuti in “*nome_sensore min*”, “*nome_sensore max*”, “*nome_sensore ADC min*” e “*nome_sensore ADC max*” vengono utilizzati per calcolare le costanti di calibrazione tramite un *Virtual Instrument (VI)* appositamente realizzato, che verrà descritto nel paragrafo successivo.
6. Le costanti calcolate vengono salvate su file.
7. Viene inviato alla PSoC il carattere ‘D’, comando corrispondente all’acquisizione delle costanti di calibrazione nel firmware: tali costanti vengono quindi inviate alla scheda tramite porta seriale.

Virtual Instrument per il calcolo delle costanti di calibrazione

È stato realizzato un Virtual Instrument appositamente per il calcolo delle costanti di calibrazione, denominate K_0 e K_1 , in modo da rendere più semplice e ordinata la gestione di tale processo. Il VI riceve in ingresso i quattro valori contenuti nelle variabili descritte al punto 5 del precedente paragrafo e un'informazione sulla tipologia di legge del sensore. In particolare il VI gestisce sensori con legge lineare, per il trasduttore di pressione e di pH, e con legge logaritmica, per i trasduttori di concentrazione. Nelle equazioni che seguono, x_{max} e x_{min} rappresentano “*nome_sensore ADC max*” e “*nome_sensore ADC min*”, mentre y_{max} e y_{min} rappresentano “*nome_sensore max*” e “*nome_sensore min*”. Per quanto riguarda i trasduttori lineari, le costanti vengono ricavate tramite la seguente procedura:

$$y = K_0 \cdot x + K_1 \quad (3.16)$$

$$K_0 = \frac{y_{max} - y_{min}}{x_{max} - x_{min}} \quad (3.17)$$

$$K_1 = y_{max} - K_0 \cdot x_{max} \quad (3.18)$$

Per quanto riguarda invece i trasduttori con legge logaritmica, la procedura si basa sulla conversione della legge in una relazione lineare:

$$y = K_0 \cdot e^{K_1 x} \quad (3.19)$$

$$x = A \cdot \ln(y) + B \quad (3.20)$$

$$A = \frac{x_{max} - x_{min}}{\ln(y_{max}) - \ln(y_{min})} \quad (3.21)$$

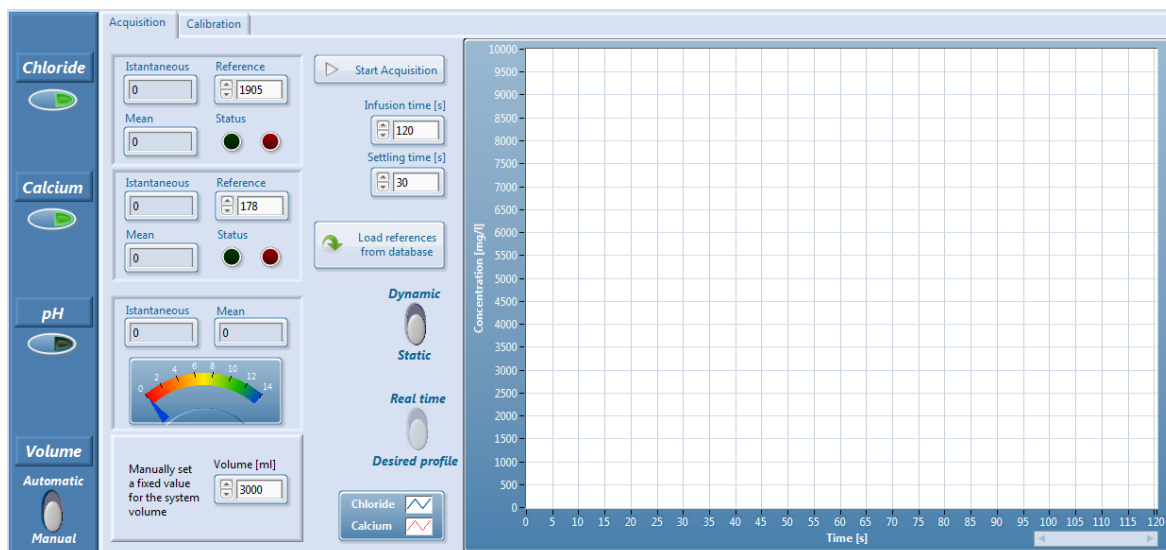
$$B = x_{max} - A \cdot \ln(y_{max}) \quad (3.22)$$

$$K_0 = e^{-\frac{B}{A}} \quad (3.23)$$

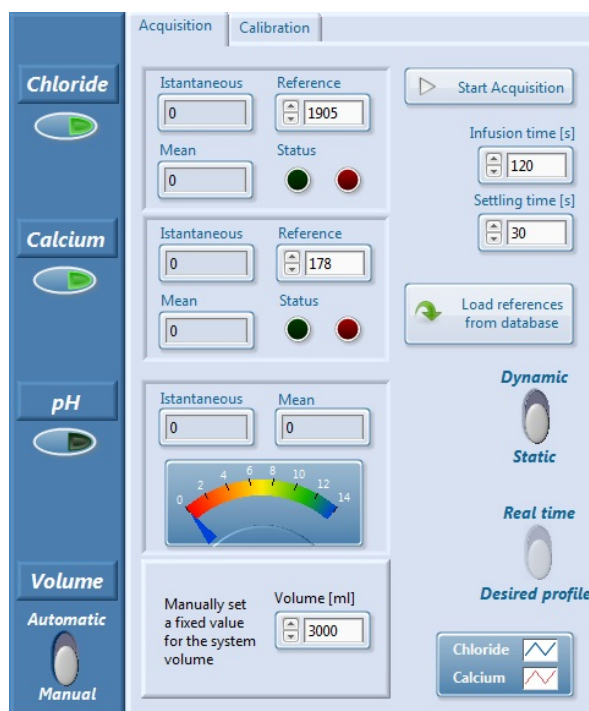
$$K_1 = \frac{1}{A} \quad (3.24)$$

Il VI manda quindi in output i valori di K_0 e K_1 .

3.3.2 Interfaccia di acquisizione dati



(a)



(b)

Figura 3.17: *Interfaccia LabVIEW dedicata alle procedure di calibrazione.*

In figura 3.17 è riportata l'interfaccia dedicata all'impostazione dei valori di riferimento, all'avviamento del sistema e alla visualizzazione dei dati misurati. La procedura per effettuare l'acquisizione dati si articola nelle seguenti fasi:

1. Abilitare i sensori che si desidera utilizzare tramite gli interruttori posti nella sezione sinistra al di sotto del nome del trasduttore;

2. In corrispondenza di ogni riquadro associato ai trasduttori utilizzati, definire il valore di riferimento desiderato tramite inserimento nel campo “*Reference*”; porre tale valore uguale a 0 se si desidera esclusivamente monitorare la grandezza senza correggerla;
3. Settare i valori desiderati nei campi “*Infusion time*” e “*Settling time*” che definiscono il tempo di infusione delle pompe e il tempo di assestamento a seguito di un’infusione;
4. Premere il pulsante “*Start Acquisition*” per avviare il sistema; i valori istantanei misurati dai sensori attivi di concentrazione vengono visualizzati sia come valore numerico nel campo “*Instantaneous*”, sia nei grafici a destra. Il valore del volume è rappresentato dal riempimento di una barra e il valore del pH da un indicatore a lancetta. I valori delle medie calcolate dalla scheda PSoC, sui quali si basa l’eventuale correzione, vengono aggiornati periodicamente nel campo “*Mean*”. Se il valore nel campo “*Mean*” è superiore o uguale a quello nel campo “*Reference*” il led denominato “*Status*” è verde, altrimenti si accende il led rosso;
5. Premere il pulsante “*Stop Acquisition*” (che appare al posto di “*Start Acquisition*” una volta avviato il processo) per fermare il sistema.

Logica della procedura di acquisizione dati

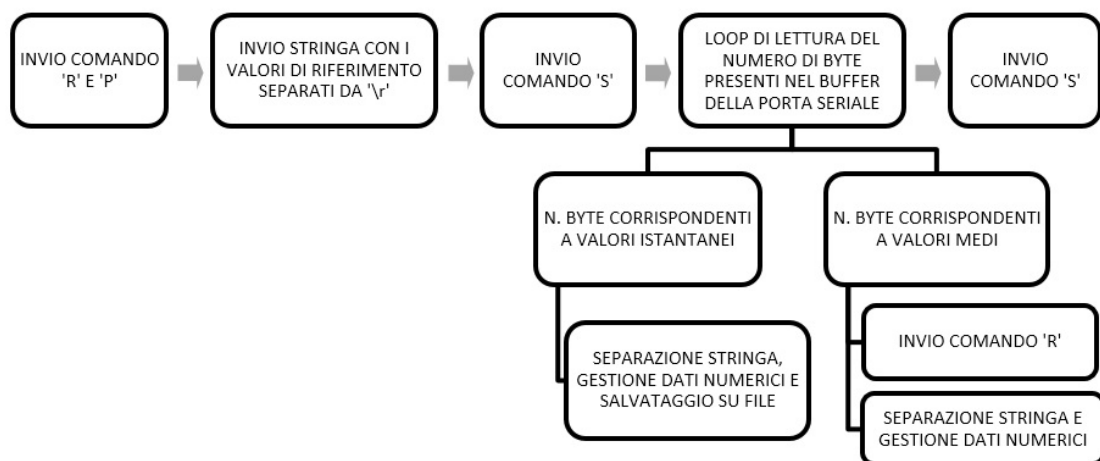


Figura 3.18: Schema rappresentante le operazioni effettuate da LabVIEW durante la procedura di acquisizione

1. Alla pressione del pulsante “*Start Acquisition*”, viene inviato il carattere ‘**R**’ tramite porta seriale, comando corrispondente all’acquisizione dei valori di riferi-

mento nel firmware. Il pulsante “*Start Acquisition*” viene sostituito dal pulsante “*Stop Acquisition*”.

2. Viene quindi inviata una stringa contenente tali valori in numeri di quattro cifre separati dal carattere *carriage return* '\ r' (ASCII 13).
3. Viene inviato il carattere '**P**' tramite porta seriale, comando corrispondente all'invio dei parametri relativi alle pompe e dei tempi caratteristici del sistema.
4. Viene inviato il carattere '**S**' tramite porta seriale, comando corrispondente all'avviamento del sistema nel firmware.
5. Parte il ciclo per la lettura del numero di byte presenti nel buffer di input della porta seriale:
 - (a) se il numero di byte corrisponde a quello associato all'invio dei valori istantanei, la stringa, formattata come numeri di quattro cifre separati da uno spazio, viene divisa per inserire i numeri corrispondenti ai diversi sensori nelle variabili e negli indicatori appositi (“*nome_sensore_ist*”); i valori vengono anche salvati su un file formattato come colonne separate da tabulazione;
 - (b) se il numero di byte corrisponde a quello associato all'invio dei valori medi, la stringa, formattata come numeri di quattro cifre separati da due spazi, viene divisa per inserire i numeri corrispondenti ai diversi sensori nelle variabili denominate “*nome_sensore_mean*”; i valori medi vengono inoltre confrontati con quelli di riferimento per impostare lo stato dei led e dell'animazione delle pompe. Successivamente viene inviato il carattere '**R**' seguito dalla stringa contenente i riferimenti.
6. Alla pressione del pulsante “*Stop Acquisition*” viene inviato il carattere '**S**' alla PSoC tramite porta seriale, per terminare la procedura di acquisizione dati nel firmware.

Il punto 5b non è valido per il sensore di pressione utilizzato per la stima del volume in quanto per questa grandezza non viene calcolato il valore medio e non viene effettuata nessuna correzione.

Impostazione di un andamento dinamico per i riferimenti

Tramite il selettore “*Dynamic/Static*” in figura 3.17, è possibile scegliere di far seguire ai valori di riferimento una curva preimpostata utilizzando un VI appositamente realizzato.

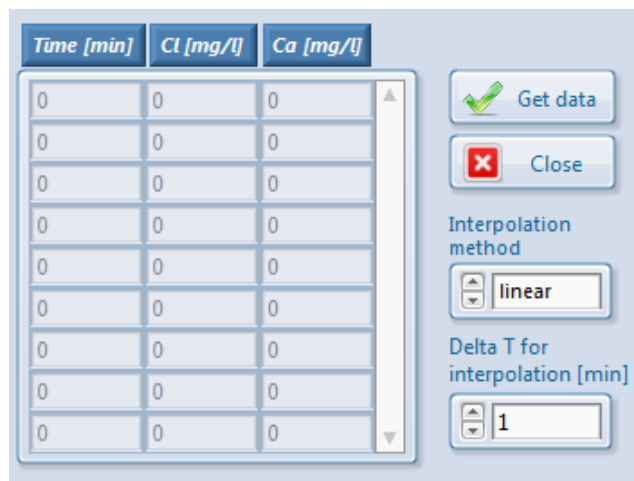


Figura 3.19: *Interfaccia dedicata alla definizione della curva per l'andamento dinamico delle concentrazioni.*

In figura 3.19 è riportata l'interfaccia di tale VI. Nella prima colonna della tabella bisogna riportare i valori temporali in minuti dei punti della curva di cui si è in possesso, mentre nelle colonne successive vanno inseriti i corrispondenti valori di concentrazione.

È possibile inoltre scegliere il metodo di interpolazione e l'intervallo temporale “*Delta T for interpolation*”: questa variabile rappresenta il tempo di ricampionamento utilizzato successivamente all'interpolazione per creare l'array temporale di valori di riferimento. I set di valori così ottenuti vengono passati al VI principale che si occuperà, all'interno del ciclo di acquisizione, di aggiornare i valori contenuti nel campo “*Reference*” di ogni specie chimica, ad intervalli di tempo pari a “*Delta T for interpolation*”. Agendo sul selettore “*Real time/Desired profile*” è possibile passare dalla visualizzazione dei dati istantanei a quelli relativi alla curva impostata. È possibile inoltre esportare in un file il set di valori corrispondenti alla curva preimpostata.

3.3.3 Interfaccia pompe

Sono presenti due selettori per poter abilitare o disabilitare le singole pompe individualmente. Nel campo “*Syringe diameter*” è necessario impostare il diametro interno della siringa montata sulla pompa e nel campo “*Pump concentration*” la concentrazione della soluzione contenuta all'interno delle siringhe. Gli indicatori “*Current infusion volume*” e “*Total infused volume*” contengono rispettivamente il volume di infusione del ciclo corrente e il volume totale infuso durante la sessione. Il campo “*Multiplicity*” contiene il numero di pompe collegate aventi la stessa soluzione in modo da poter aumentare i volumi di infusione disponibili. L'animazione in basso consente di avere un feedback visivo sullo stato delle pompe.

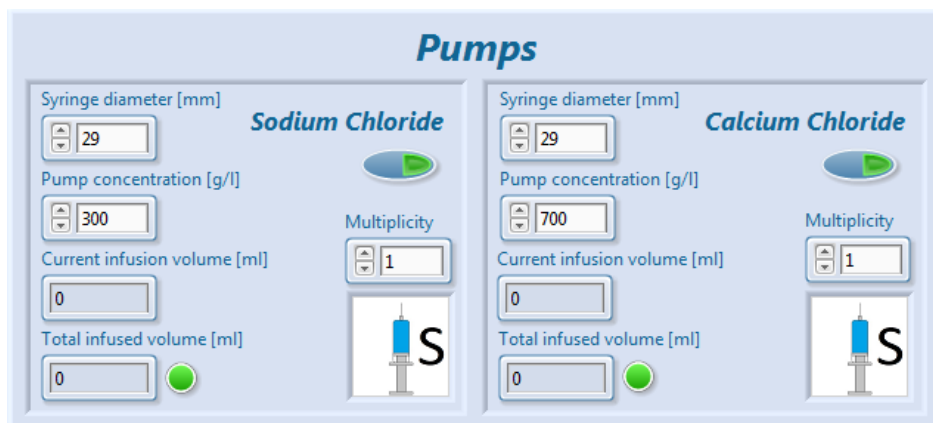


Figura 3.20: *Interfaccia dedicata alla impostazione dei parametri relativi alle pompe a siringa.*

3.3.4 Database

Source

Patient data Get data

Codice_paziente	DataSeduta	Fase_dialisi	pH	Ca_tot	Mg	Na	K	Cl	HCO3	Urea
LU004	07/11/2013	attacco	7,42	2,14	0,82	139	4,5	109	23,8	16,9
LU004	07/11/2013	stacco	7,47	2,18	0,75	135	3,4	101	29,7	3,7
LU004	09/11/2013	attacco	7,41	2,36	0,83	140	4,4	105	25,1	19
LU004	09/11/2013	stacco	7,47	2,16	0,68	134	3,1	101	30,3	3,8
LU005	28/10/2013	attacco	7,38	2,03	0,97	141	5,2	100	24,9	30
LU005	28/10/2013	stacco	7,46	2,24	1,06	138	3,5	100	29,1	6,4
LU005	30/10/2013	attacco	7,36	2,12	0,98	139	5,3	104	24,2	26,3
LU005	30/10/2013	stacco	7,44	2,16	1,08	138	3,3	101	29,8	4,7
LU005	01/11/2013	attacco	7,39	2,04	0,9	136	5,4	104	24,8	22,9
LU005	01/11/2013	stacco	7,47	2,2	1,12	137	3,7	100	29,3	5
LU005	04/11/2013	attacco	7,38	2,03	0,95	138	5,4	107	21,4	27,5
LU005	04/11/2013	stacco	7,51	2,17	0,99	136	3,3	102	29,8	5,1
LU005	06/11/2013	attacco	7,38	1,97	0,95	136	5,1	107	24,7	22,2
LU005	06/11/2013	stacco	7,48	2,14	1,06	138	3,5	100	30,4	4,6
LU005	08/11/2013	attacco	7,4	1,94	0,86	137	5,1	106	25,5	21,3
LU005	08/11/2013	stacco	7,48	2,14	0,96	136	3,5	103	30,9	5,9

Figura 3.21: *Interfaccia dedicata alla selezione dei riferimenti a partire da un database esterno all'applicativo LabVIEW.*

È stata implementata la possibilità di caricare i valori di riferimento da database esterno tramite il tasto "Load references from database". La pressione di tale pulsante porterà all'apertura di un VI esterno, riportato in figura 3.21. Il campo "Source" contiene un menu a tendina che permette di scegliere tra le seguenti sorgenti di dati:

- *Patient data*, con set di dati provenienti dalle misurazioni effettuate su pazienti sottoposti a terapia dialitica prima, dopo e durante le sedute;
- *Dialysate bags*, con le concentrazioni elettrolitiche di diverse sacche di uso commerciale per la preparazione del dialisato.

Dopo aver selezionato il set di valori desiderato, la pressione del pulsante “*Get data*” trasferirà le concentrazioni relative nei campi “*Riferimento*” del VI principale.

3.3.5 Interfacce ausiliarie

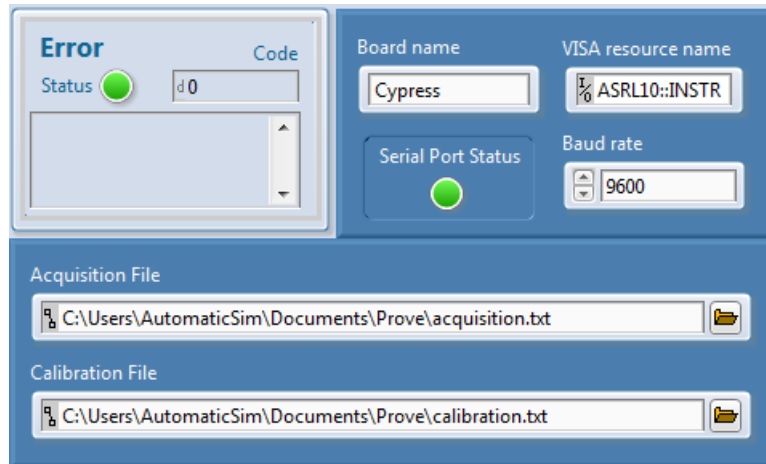


Figura 3.22: Interfacce dedicate ad alcune funzioni ausiliarie: gestione errori, connessione seriale e scrittura su file.

- Il componente di visualizzazione errori raccoglie gli output della linea di errore in uscita dai componenti di lettura/scrittura, in modo da informare l'utente su eventuali fallimenti del sistema.
- Il componente di detezione automatica della porta seriale si occupa di determinare in modo autonomo l'indirizzo della porta COM a cui è collegata la scheda PSoC e di impostare il *baud rate*. Il nome della porta viene visualizzato nel campo “*VISA resource name*”. Se il collegamento alla porta viene effettuato con successo, il led “*Serial Port Status*” diventa verde.
- Il componente dedicato all'impostazione dei percorsi dei file permettere di scegliere i file in cui verranno salvati i dati acquisiti e su cui verranno svolte le operazioni di lettura e scrittura relative alle costanti di calibrazione.

Capitolo 4

Test di caratterizzazione del sistema

Nel presente capitolo vengono presentati i setup e i protocolli seguiti per lo svolgimento delle prove sperimentali necessarie alla validazione dei diversi sottosistemi descritti nel capitolo precedente. La seconda parte del capitolo è dedicata alla presentazione dei risultati dei test e alle analisi dei dati ottenuti.

4.1 Setup e protocolli di test

4.1.1 Test dei sensori

I sensori sono stati testati utilizzando un protocollo standardizzato, che prevede una procedura di calibrazione e successivamente la misura di alcuni punti di valore noto della grandezza misurata. Ogni prova è stata ripetuta 3 volte con modalità identiche, mediando i risultati. Vengono presentati gli andamenti dell'errore assoluto (equazione 4.1) e percentuale (equazione 4.2) in funzione della concentrazione impostata. L'indice scelto per valutare la bontà del sensore è il *Root Mean Square Error Percentuale* (RMSEP), calcolato secondo la formula in equazione 4.3.

$$|Err| = |x - \hat{x}| \quad (4.1)$$

$$Err\% = \frac{|x - \hat{x}|}{x} \cdot 100 \quad (4.2)$$

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_i^N \left(\frac{x_i - \hat{x}_i}{x_i}\right)^2}{N}} \cdot 100 \quad (4.3)$$

- x valore reale della grandezza misurata (noto)
- \hat{x} valore acquisito dal sensore
- N numero totale di punti di misura acquisiti

Sensori di concentrazione

Setup

La precisione e l'accuratezza dei sensori di concentrazione sono state valutate misurando l'output dei sensori in soluzioni con concentrazione nota, ottenute per diluizioni successive. Il setup di prova, schematizzato in figura 4.1, si compone di:

- sensori di concentrazione di ioni cloro e calcio (ISE CL-BTA e CA-BTA);
- contenitori per le soluzioni campione;
- multimetro di precisione Fluke[®]8842A (Fluke Europe B.V., Eindhoven) collegato all'output analogico dei sensori;
- scheda PSoC;
- PC con applicativo LabVIEW.

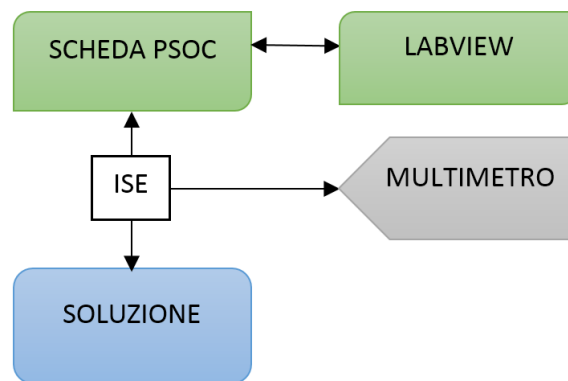


Figura 4.1: *Schema del setup allestito per il test dei sensori di concentrazione ISE CL-BTA e CA-BTA.*

Protocollo

Sono stati preparati 10 campioni per ogni sensore con le concentrazioni riportate in tabella 4.1. Ogni misura è stata ripetuta 3 volte, mediando successivamente i risultati e calcolando errore assoluto, percentuale e RMSEP, come precedentemente descritto.

Sensore	Concentrazione [mg/l]									
CL-BTA	500	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500	5000
CA-BTA	50	100	150	200	250	300	350	400	450	500

Tabella 4.1: Valori di concentrazione utilizzati per le prove di caratterizzazione dei sensori ISE.

Sensore di pressione

Setup

Il test dei sensori di pressione è stato svolto tenendo conto della loro applicazione nel presente sistema, ovvero la stima del volume di fluido. La pressione è stata imposta tramite battente idrostatico misurato alla base di una riserva. Il setup di prova, schematizzato in figura 4.2, è composto da:

- sensore di pressione PX600F;
- riserva a sezione circolare costante con accesso alla base;
- circuito di condizionamento del segnale;
- scheda PSoC;
- PC con applicativo LabVIEW.

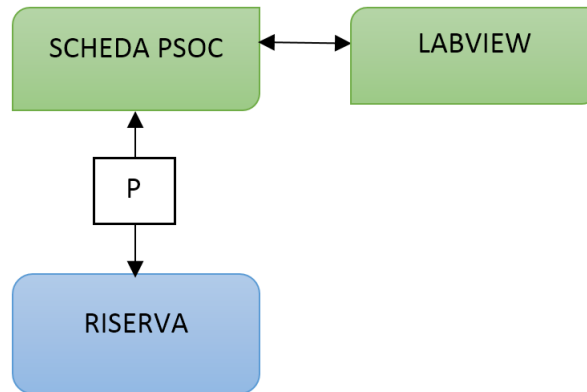


Figura 4.2: Schema del setup allestito per il test del sensore di pressione PX600F e del relativo circuito di condizionamento.

Protocollo

Viene allestito il setup montando il sensore all'accesso presente alla base della riserva tramite connettore Luer[®], avendo cura di effettuare un corretto debollamento del sensore. La procedura di calibrazione viene svolta utilizzando come punti di misura gli

estremi della prova successiva, corrispondenti a volumi di 1000 e 6000 ml. I punti di misura scelti sono riportati in tabella 4.2.

Sensore	Volume [ml]											
PX600F	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500	5000	5500	6000	

Tabella 4.2: *Valori di volume di fluido utilizzati per le prove di caratterizzazione del sensore di pressione.*

Per ogni punto di misura viene effettuata un'acquisizione di 9 campioni, successivamente mediati. Un'ulteriore operazione di media viene effettuata sui risultati provenienti dalle 3 prove. Viene infine calcolato il valore di RMSEP come descritto nel paragrafo introduttivo della presente sezione.

4.1.2 Controllo statico delle concentrazioni

Setup

Per verificare il funzionamento del firmware PSoC dedicato al controllo di due soluti contemporaneamente tramite risoluzione del sistema lineare (paragrafo 3.2.2), è stato realizzato un setup di prova, rappresentato in figura 4.3 e così costituito:

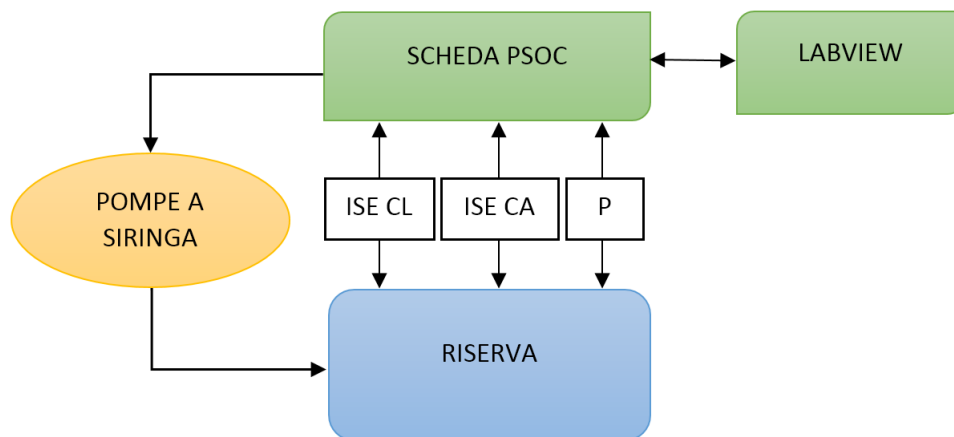


Figura 4.3: *Schema del setup allestito per il test di controllo statico di concentrazione di due soluti.*

- riserva a sezione costante;
- sensori di concentrazione per gli ioni Cl^- e Ca^{2+} (ISE CL-BTA e ISE CA-BTA);
- sensore di pressione PX 600F;
- pompa a siringa (NE-500);

- siringa da 60 ml;
- scheda PSoC;
- PC con applicativo LabVIEW.

Protocollo

La riserva viene riempita con 3000 ml di acqua di rete, in cui vengono immersi i sensori di concentrazione e i condotti di uscita delle pompe a siringa. Le siringhe contengono soluzioni di NaCl e di CaCl₂ rispettivamente di concentrazione 300 g/l e 700 g/l. L'obiettivo della prova è quello di portare la concentrazione degli ioni calcio e cloro rispettivamente a 500 mg/l e 3000 mg/l. Per lo svolgimento della prova vengono impostati i seguenti parametri:

- tempo di assestamento (“*Settling time*”) di 30 s;
- tempo di infusione (“*Infusion time*”) di 120 s.

La prova viene svolta nelle medesime condizioni per 3 volte consecutive, ottenendo in seguito l'andamento medio e l'intervallo di confidenza al 95%. Relativamente agli ultimi 120 campioni (ultimo minuto di acquisizione), ovvero la fase di assestamento alla concentrazione finale raggiunta, vengono calcolate media e deviazione standard per la popolazione, con indicazione anche dell'errore assoluto e percentuale delle concentrazioni raggiunte rispetto a quelle impostate, come in equazione 4.1 e 4.2.

4.1.3 Controllo dinamico delle concentrazioni

Setup

Per verificare la funzionalità della sezione di firmware dedicata al controllo dinamico dei soluti, con la possibilità di far seguire alle concentrazioni una curva preimpostata, è stato realizzato un setup di prova, rappresentato in figura 4.4 e così costituito:

- riserva a sezione costante;
- sensori di concentrazione per gli ioni Cl⁻ e Ca²⁺ (ISE CL-BTA e ISE CA-BTA);
- sensore di pressione PX 600F;
- pompa a siringa (NE-500);
- siringa da 60 ml;

- scheda PSoC;
- PC con applicativo LabVIEW.

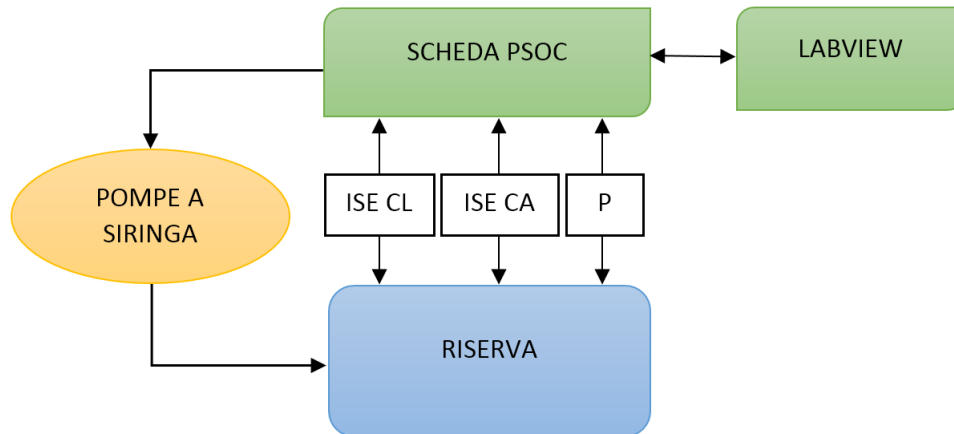


Figura 4.4: Schema del setup allestito per il test di controllo dinamico di concentrazione di due soluti.

Protocollo

La riserva viene riempita con 3000 ml di acqua distillata, in cui vengono immersi i sensori di concentrazione e i condotti di uscita delle pompe a siringa. Le siringhe contengono soluzioni di NaCl e di CaCl₂ rispettivamente di concentrazione 300 g/l e 700 g/l. L'obiettivo della prova è quello di far seguire alle concentrazioni dei due soluti curve preimpostate con caratteristica monotona crescente. Per la definizione della curva vengono scelti cinque punti distribuiti nell'arco di un'ora, utilizzati poi dalla sezione dell'applicativo LabVIEW appositamente realizzata (paragrafo 3.3.2) per la procedura di interpolazione. Per lo svolgimento della prova vengono impostati i seguenti parametri:

- tempo di assestamento (*“Settling time”*) di 15 s;
- tempo di infusione (*“Infusion time”*) di 60 s;
- metodo di interpolazione scelto *“spline”*;
- *“Delta T for interpolation”* pari a 1 minuto.

In tabella 4.3 vengono riportati i punti impostati per la costruzione delle due curve di concentrazione; tali curve generate dal VI di LabView sono riportate in figura 4.5.

La prova viene svolta nelle medesime condizioni per 3 volte consecutive, ottenendo in seguito l'andamento medio e l'intervallo di confidenza al 95%. Configurandosi

Tempo [min]	Cl ⁻ [mg/l]	Ca ²⁺ [mg/l]
0	0	0
15	300	50
30	1500	250
45	2700	450
60	3000	500

Tabella 4.3: Coppie tempo-concentrazione impostati per lo svolgimento della prova dinamica.

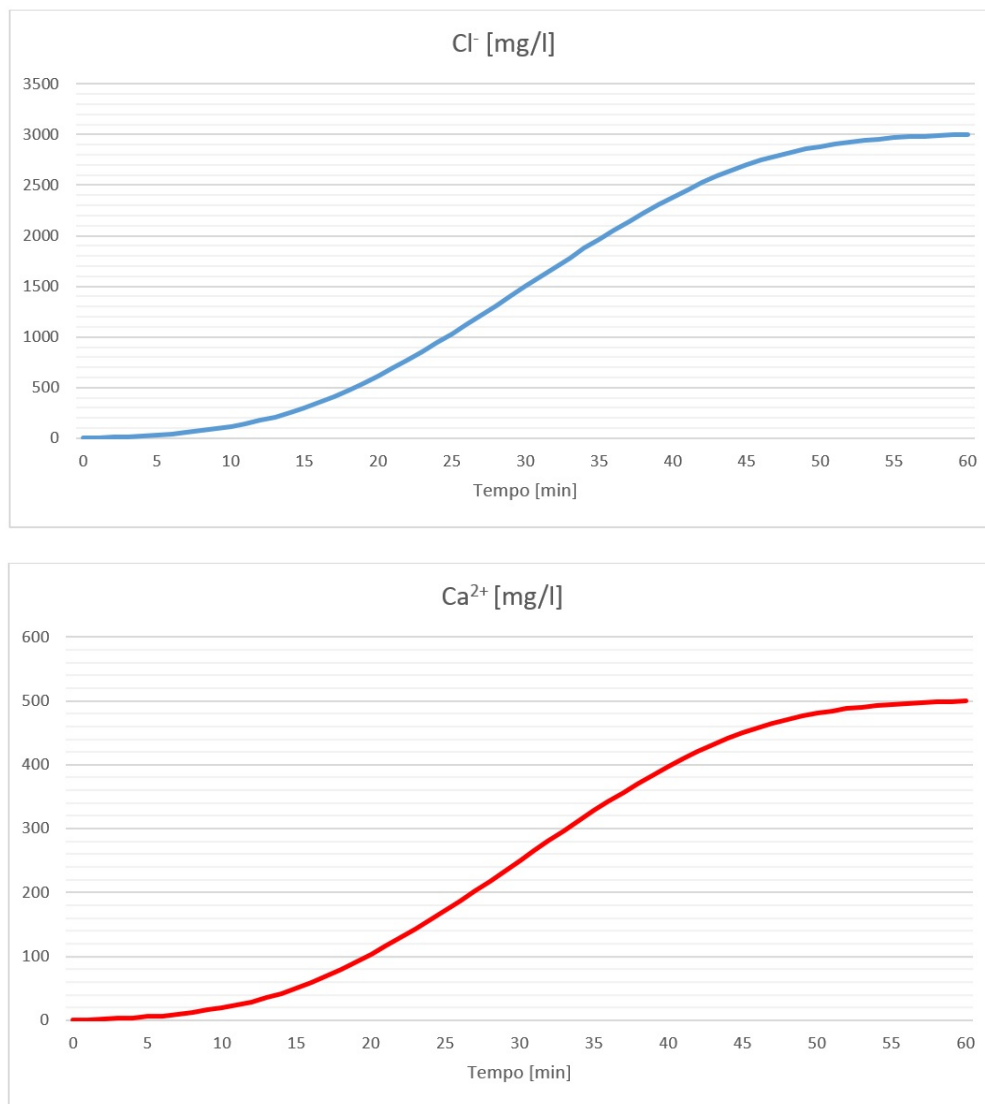


Figura 4.5: Andamenti impostati per la prova di controllo dinamico della concentrazione dei due ioni.

come prova dinamica, la valutazione dei risultati viene svolta osservando l'andamento nel tempo dell'errore assoluto (equazione 4.4), confrontandolo inoltre con la derivata temporale della curva impostata (equazione 4.5):

$$Errore(t) = |C_{set}(t) - C_{mis}(t)| \quad (4.4)$$

$$Derivata(t) = \frac{C_{set}(t + \Delta t) - C_{set}(t)}{\Delta t} \quad (4.5)$$

- $C_{set}(t)$ valore di concentrazione impostato all'istante t [mg/l]
 $C_{mis}(t)$ valore di concentrazione misurato dal sensore all'istante t [mg/l]
 Δt intervallo temporale di variazione dei riferimenti come impostato nel campo
 "Delta T for interpolation" come descritto nel paragrafo 3.3.2

Per verificare se esiste una correlazione tra queste due grandezze, è stato calcolato il coefficiente di correlazione secondo l'equazione 4.6:

$$Correl(X, Y) = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}} \quad (4.6)$$

- X, Y popolazioni di dati
 x, y valori puntuali delle due popolazioni
 \bar{x}, \bar{y} valori medi delle due popolazioni

4.1.4 Criteri quantitativi per la valutazione delle prestazioni di controllo delle concentrazioni

Per valutare le prestazioni di controllo delle concentrazioni raggiunte dal sistema, vengono posti requisiti quantitativi in termini di accuratezza e precisione. L'accuratezza verrà valutata attraverso il calcolo dello scostamento assoluto dal valore richiesto ($|Err|$); per la precisione verrà valutata invece l'entità della deviazione standard (σ) della popolazione di risultati delle diverse prove.

Per la determinazione dei requisiti in modo quantitativo, vengono fatte le seguenti considerazioni [10, 6]:

- il cloro presenta concentrazioni plasmatiche intradialitiche tipicamente comprese tra 97 e 108 mmol/l;
- il calcio presenta concentrazioni plasmatiche intradialitiche tipicamente comprese tra 1.10 e 1.50 mmol/l, ma con possibilità di estendere l'intervallo fino a circa 2.5 mmol/l.

Si considerano quindi accettabili i seguenti valori di $|Err|$ e σ per i due soluti:

Cloro

$$|Err| < 2mmol/l = 70,91mg/l \quad \sigma < 2mmol/l = 70,91mg/l \quad (4.7)$$

Calcio

$$|Err| < 0,1mmol/l = 4,01mg/l \quad \sigma < 0,1mmol/l = 4,01mg/l \quad (4.8)$$

4.2 Risultati delle prove sperimentali

4.2.1 Test dei sensori

Sensore di concentrazione ISE CL-BTA

I risultati del test del sensore ISE CL-BTA sono presentati in tabella 4.4.

C reale [mg/l]	C misurata [mg/l]	Err. assoluto [mg/l]	Err. %
500	457,66	42,34	8,47
1000	936,39	63,61	6,46
1500	1457,30	42,70	5,65
2000	1995,02	4,98	4,60
2500	2500,04	0,04	3,84
3000	2998,60	1,40	3,76
3500	3472,49	27,51	3,79
4000	3961,26	38,74	2,69
4500	4485,59	14,41	2,29
5000	4981,10	18,90	1,90

Tabella 4.4: Risultati relativi alla prova effettuata sul sensore ISE CL-BTA.

Il valore calcolato per RMSEP è pari a:

$$RMSEP = 4,75\% \quad (4.9)$$

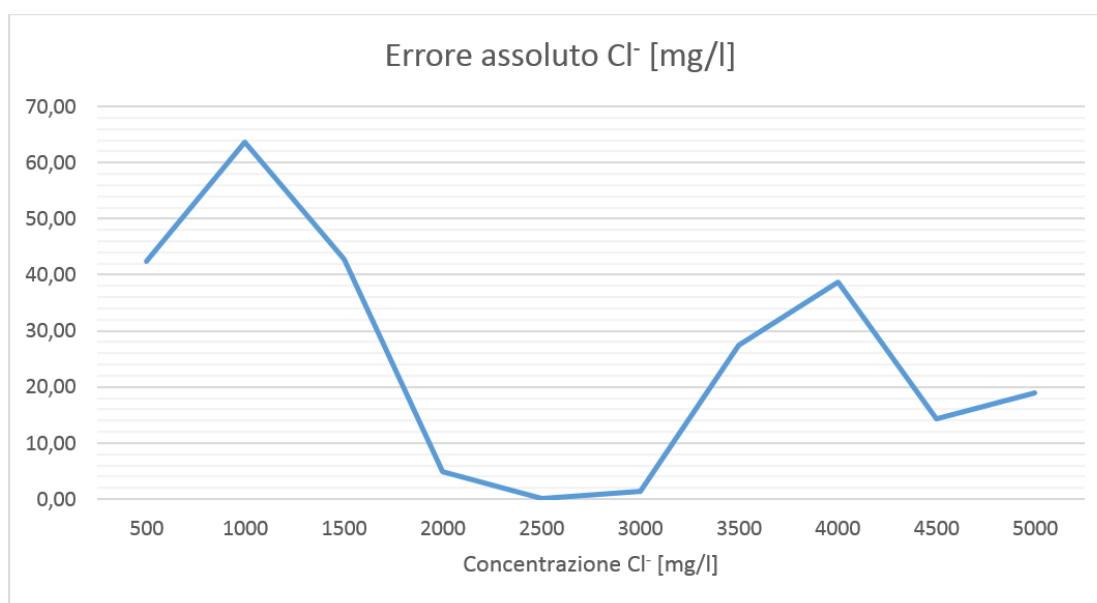


Figura 4.6: Andamento dell'errore assoluto rispetto alla concentrazione misurata dal sensore ISE CL-BTA.

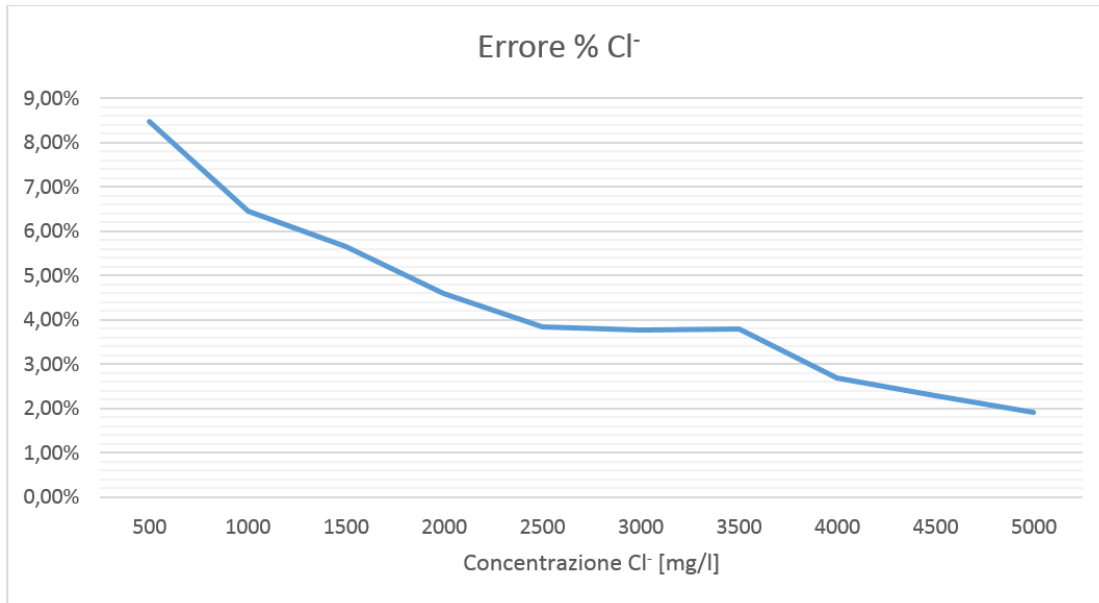


Figura 4.7: *Andamento dell'errore percentuale rispetto alla concentrazione misurata dal sensore ISE CL-BTA.*

In figura 4.6 e 4.7 vengono riportati gli andamenti degli errori assoluto e percentuale all'aumentare della concentrazione. I valori massimi sono pari a:

$$|Err|_{max} = 63,61 \text{ mg/l} \quad Err\%_{max} = 8,47\% \quad (4.10)$$

Sensore di concentrazione ISE CA-BTA

I risultati del test del sensore ISE CA-BTA sono presentati in tabella 4.5.

C reale [mg/l]	C misurata [mg/l]	Err. assoluto [mg/l]	Err. %
50	54,35	4,35	8,71
100	107,53	7,53	7,53
150	154,99	4,99	3,33
200	217,66	17,66	8,83
250	265,07	15,07	6,03
300	318,10	18,10	6,03
350	381,71	31,71	9,06
400	439,31	39,31	9,83
450	460,04	10,04	2,23
500	520,31	20,31	4,06

Tabella 4.5: *Risultati relativi alla prova effettuata sul sensore ISE CA-BTA.*

Il valore calcolato per RMSEP è pari a:

$$RMSEP = 7,03\% \quad (4.11)$$

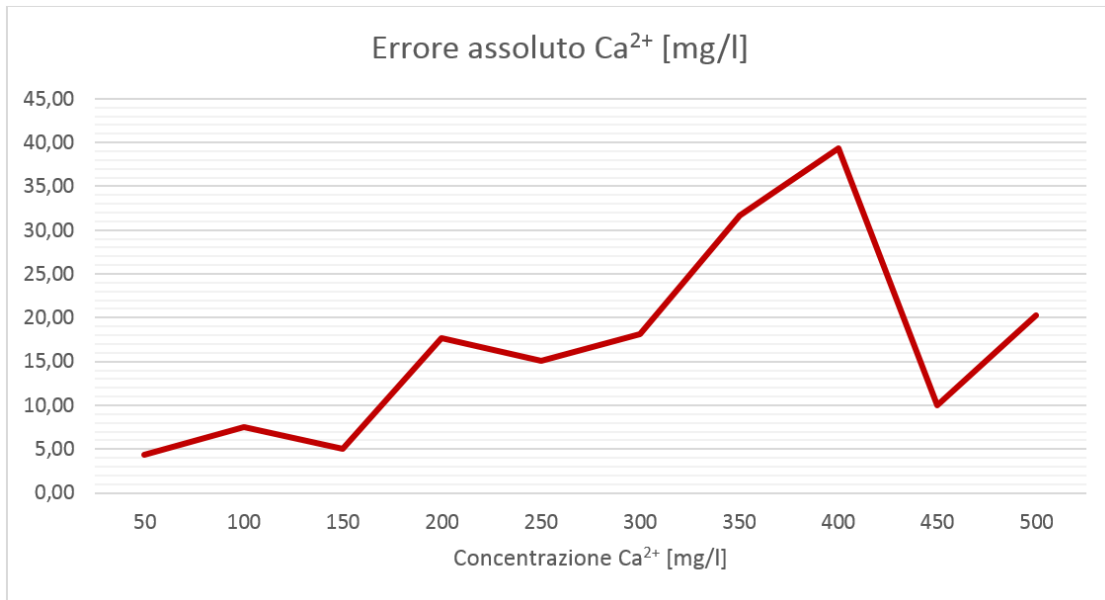


Figura 4.8: Andamento dell'errore assoluto rispetto alla concentrazione misurata dal sensore ISE CA-BTA.

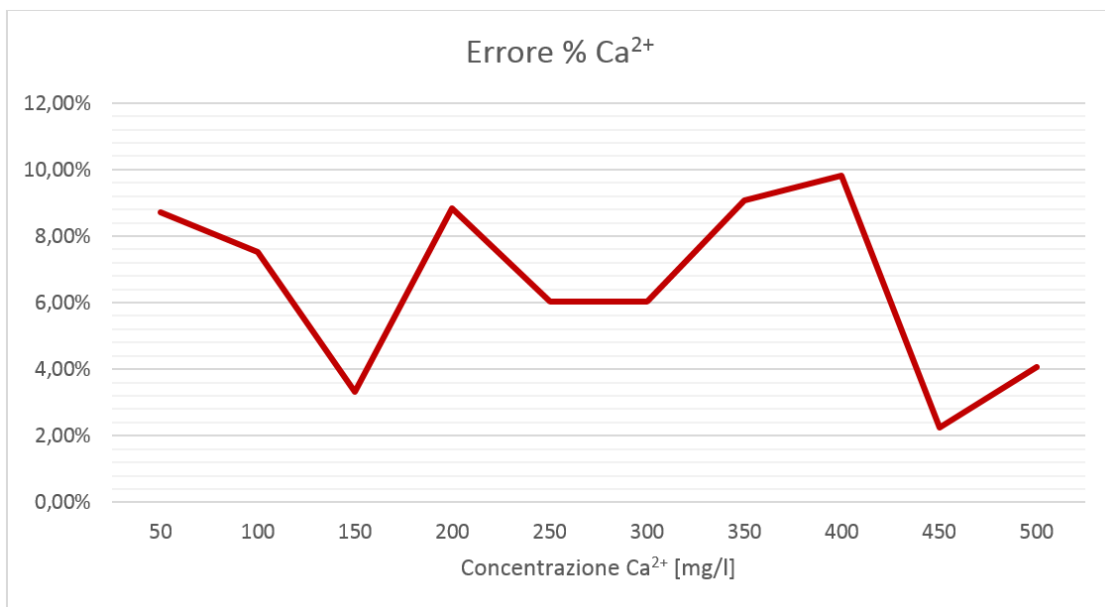


Figura 4.9: Andamento dell'errore percentuale rispetto alla concentrazione misurata dal sensore ISE CA-BTA.

In figura 4.8 e 4.9 vengono riportati gli andamenti degli errori assoluto e percentuale all'aumentare della concentrazione. I valori massimi sono pari a:

$$|Err|_{max} = 39,31mg/l \quad Err\%_{max} = 9,83\% \quad (4.12)$$

Sensore di pressione PX 600F

I risultati del test del sensore di pressione PX 600F, utilizzato per la misura del volume del sistema, sono presentati in tabella 4.6.

V reale [ml]	V misurato [ml]	Err. assoluto [ml]	Err. %
1000	1035,63	35,63	3,56
1500	1544,48	44,48	2,97
2000	1940,52	59,48	2,97
2500	2518,85	18,85	0,75
3000	3020,04	20,04	0,67
3500	3521,19	21,19	0,61
4000	4032,44	32,44	0,81
4500	4505,93	5,93	0,13
5000	5006,04	6,04	0,12
5500	5518,48	18,48	0,34
6000	6019,74	19,74	0,33

Tabella 4.6: *Risultati relativi alla prova effettuata sul sensore PX 600F.*

Il valore calcolato per RMSEP è pari a:

$$RMSEP = 1,72\% \quad (4.13)$$

In figura 4.10 e 4.11 vengono riportati gli andamenti degli errori assoluto e percentuale all'aumentare del volume. I valori massimi sono pari a:

$$|Err|_{max} = 59,48ml \quad Err\%_{max} = 3,56\% \quad (4.14)$$

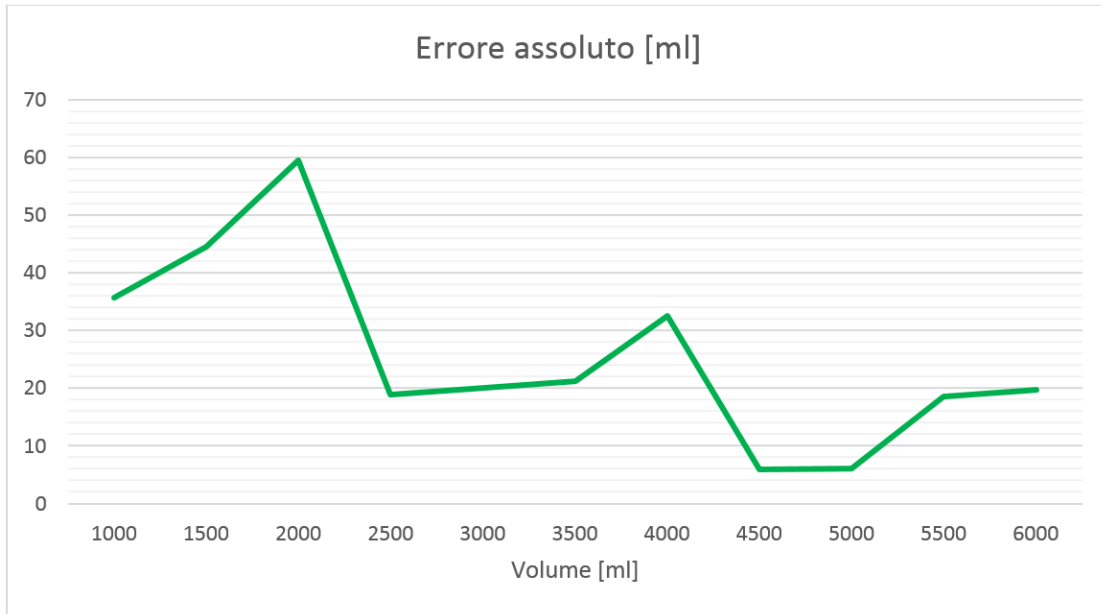


Figura 4.10: *Andamento dell'errore assoluto rispetto al volume misurato dal sensore PX 600F.*

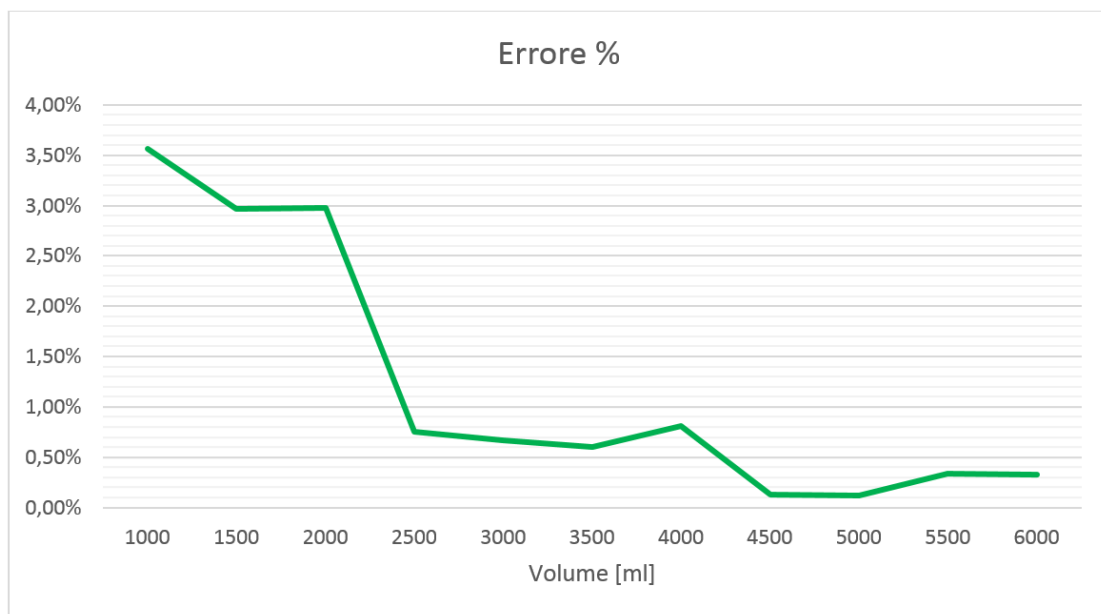


Figura 4.11: *Andamento dell'errore percentuale rispetto al volume misurato dal sensore PX 600F.*

4.2.2 Controllo statico delle concentrazioni

In figura 4.12 e 4.13 sono riportati gli andamenti delle concentrazioni di cloro e calcio durante le prove di controllo statico. Le curve sono il risultato della media di tre prove consecutive, eseguite nelle medesime condizioni e con l'indicazione dell'intervallo di confidenza al 95%. Per la valutazione dell'accuratezza e della precisione del sistema di controllo, vengono presentati, relativamente agli ultimi 30 campioni, il valore medio con deviazione standard e il valore degli errori assoluti e percentuali.

Cloro

$$[Cl^-]_{media} = 2930,94mg/l \quad \sigma = 28,61mg/l \quad (4.15)$$

$$|Err| = 69,06mg/l \quad Err\% = 2,30\% \quad (4.16)$$

Calcio

$$[Ca^{2+}]_{media} = 487,44mg/l \quad \sigma = 6,57mg/l \quad (4.17)$$

$$|Err| = 12,56mg/l \quad Err\% = 2,51\% \quad (4.18)$$

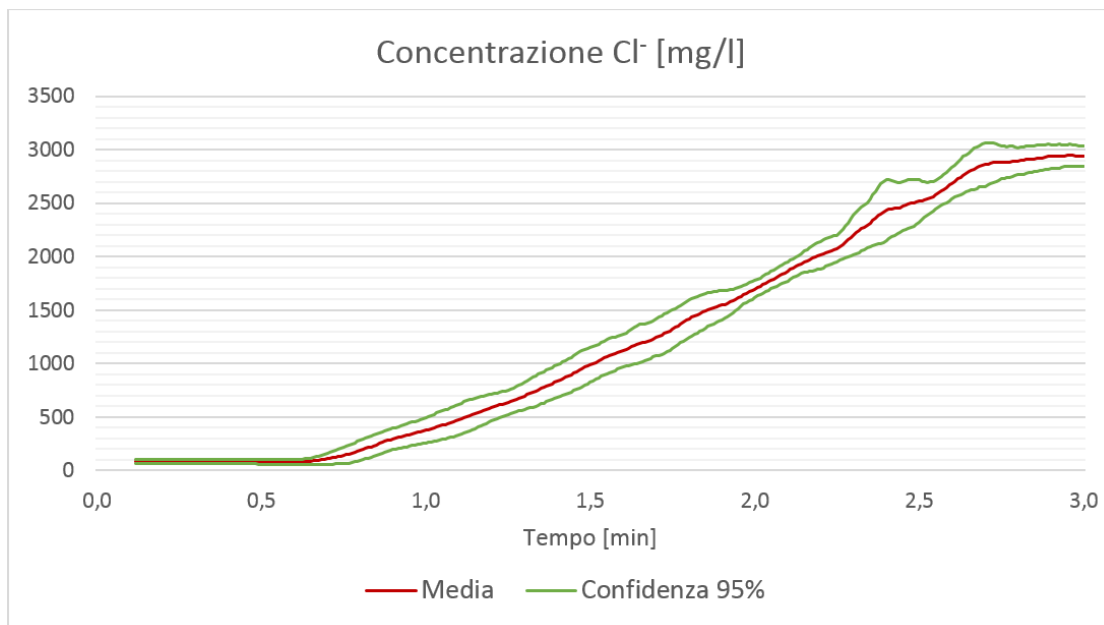


Figura 4.12: Andamento della concentrazione di cloro durante la prova di controllo statico, con indicazione dell'intervallo di confidenza al 95%.

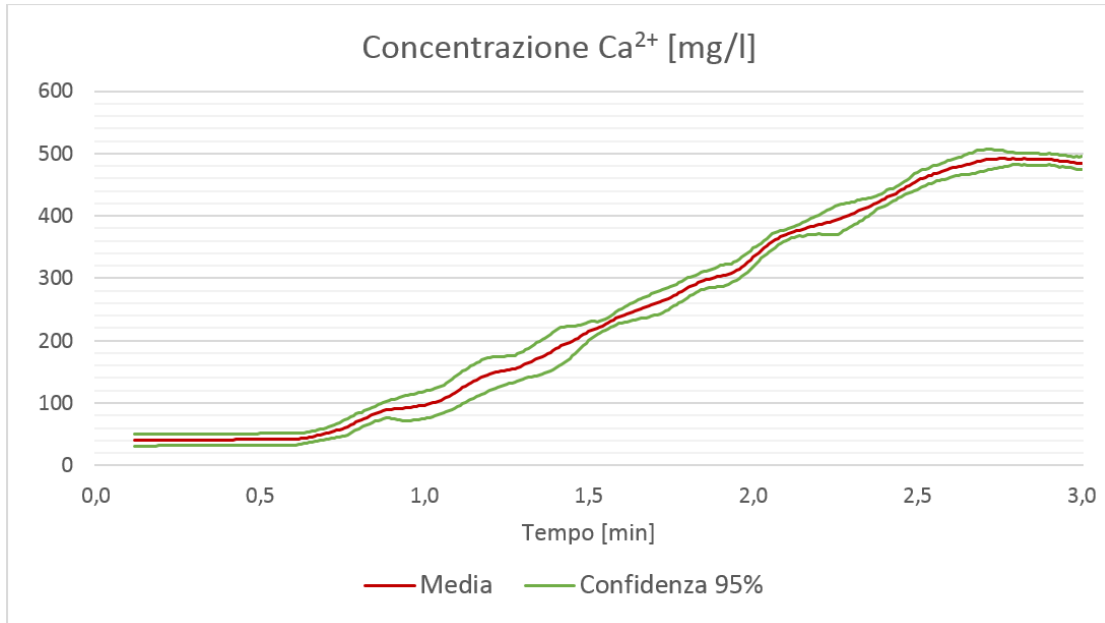


Figura 4.13: Andamento della concentrazione di calcio durante la prova di controllo statico, con indicazione dell'intervallo di confidenza al 95%.

4.2.3 Controllo dinamico delle concentrazioni

In figura 4.14 e 4.15 è riportato il confronto tra le curve di concentrazione impostate e quelle misurate rispettivamente per gli ioni Cl^- e Ca^{2+} . È riportato inoltre l'intervallo di confidenza al 95%. Si nota in entrambi i casi che la concentrazione misurata presenta valori sistematicamente inferiori a quelli desiderati, soprattutto nella zona della curva con maggior velocità di variazione.

Si riscontra lo stesso fenomeno analizzando gli andamenti temporali degli errori assoluti, riportati in figura 4.16 e 4.18: si può notare che i valori maggiori dell'errore assoluto sono situati nella zona centrale della curva, dove la velocità di variazione è maggiore. Esiste infatti una marcata correlazione di tale errore con la derivata temporale della curva di concentrazione impostata, riportata in figura 4.17 e 4.19. I coefficienti di correlazione, calcolati come nell'equazione 4.6 sono pari a:

$$\text{Correl}_{\text{Cl}} = 0,92 \quad \text{Correl}_{\text{Ca}} = 0,90 \quad (4.19)$$

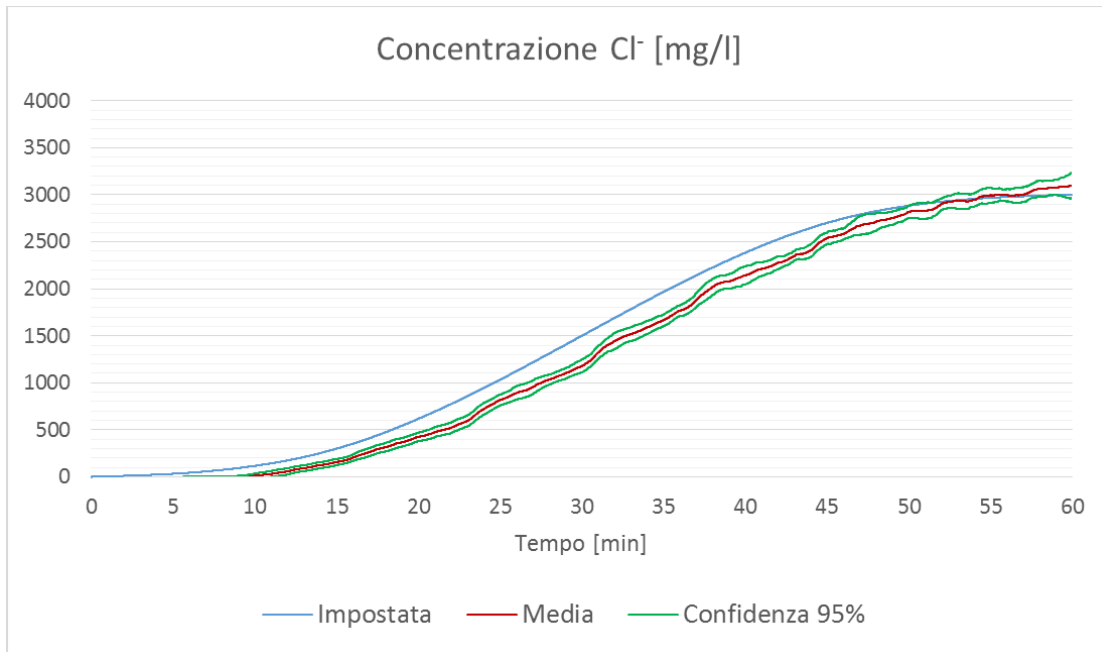


Figura 4.14: Andamento temporale della concentrazione misurata di Cl⁻, con indicazione dell'intervallo di confidenza al 95% e confrontato con la curva preimpostata.

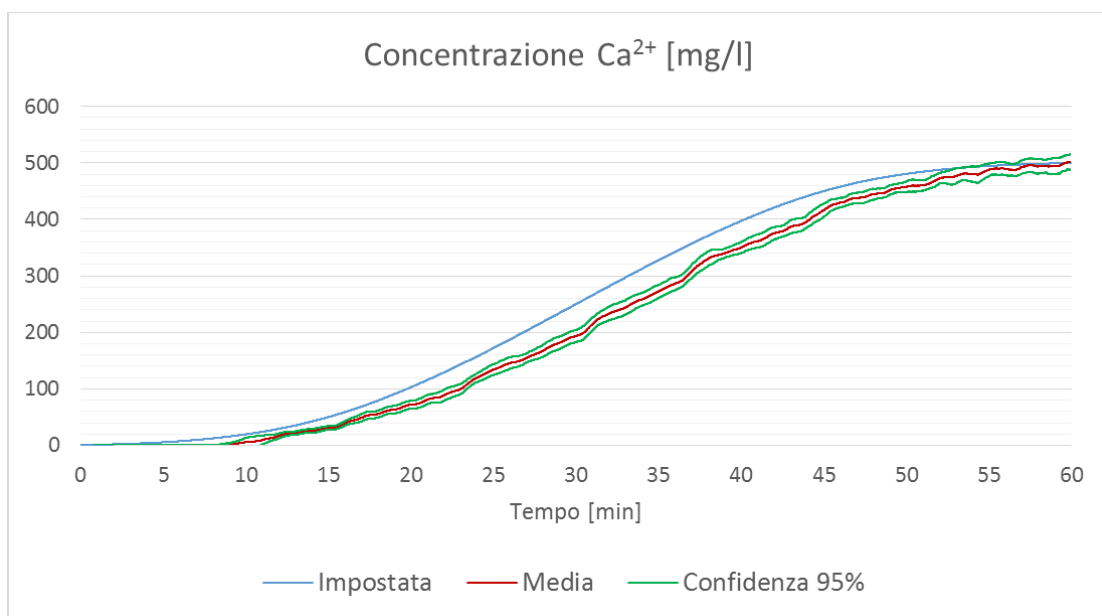


Figura 4.15: Andamento temporale della concentrazione misurata di Ca²⁺, con indicazione dell'intervallo di confidenza al 95% e confrontato con la curva preimpostata.

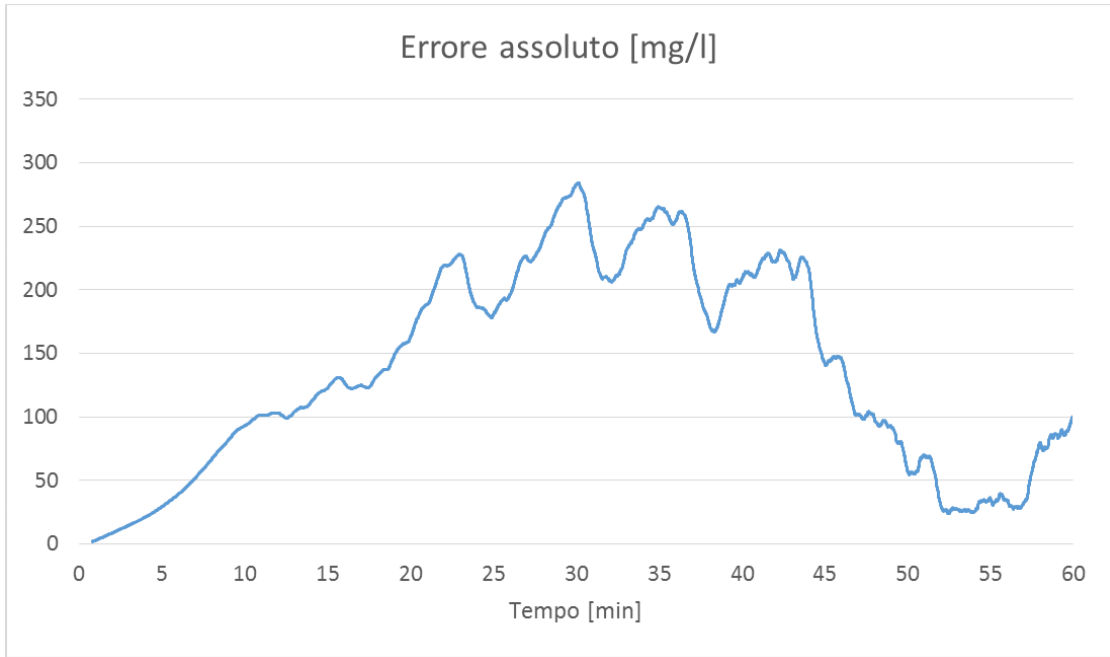


Figura 4.16: *Andamento temporale dell'errore assoluto della concentrazione di Cl^- .*

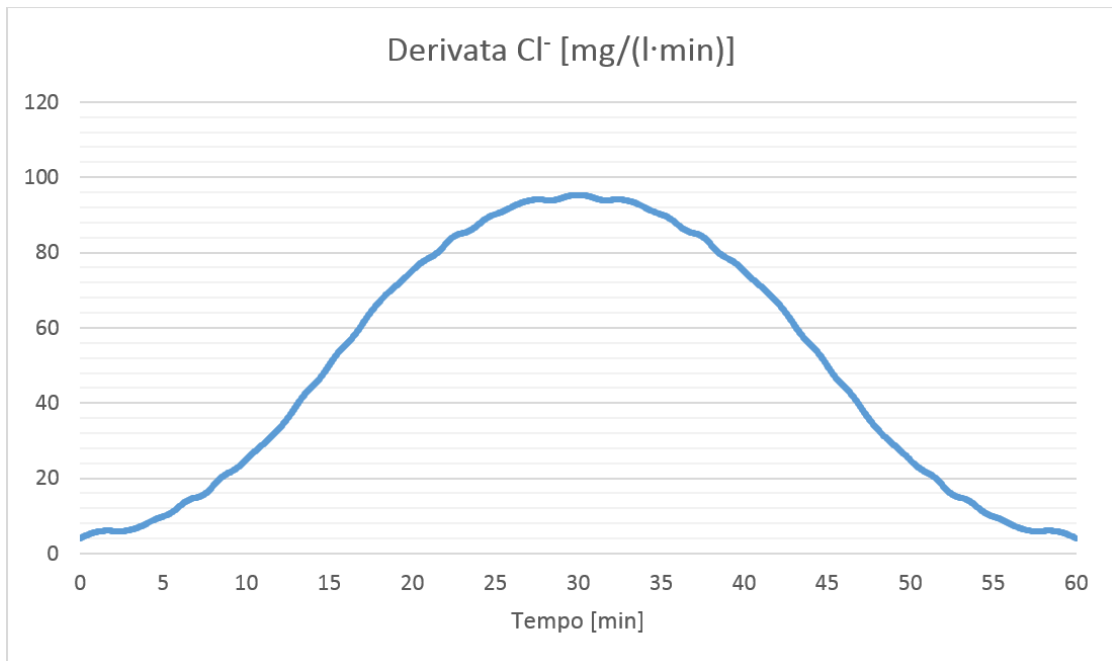


Figura 4.17: *Derivata temporale della curva preimpostata per il controllo dinamico della concentrazione di Cl^- .*

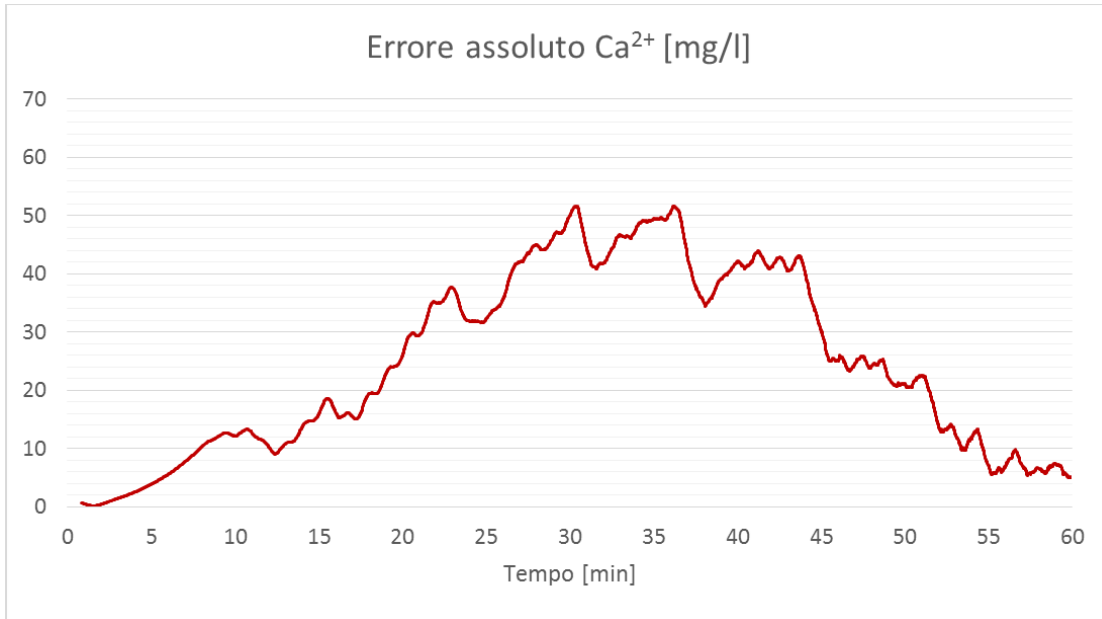


Figura 4.18: *Andamento temporale dell'errore assoluto della concentrazione di Ca²⁺.*

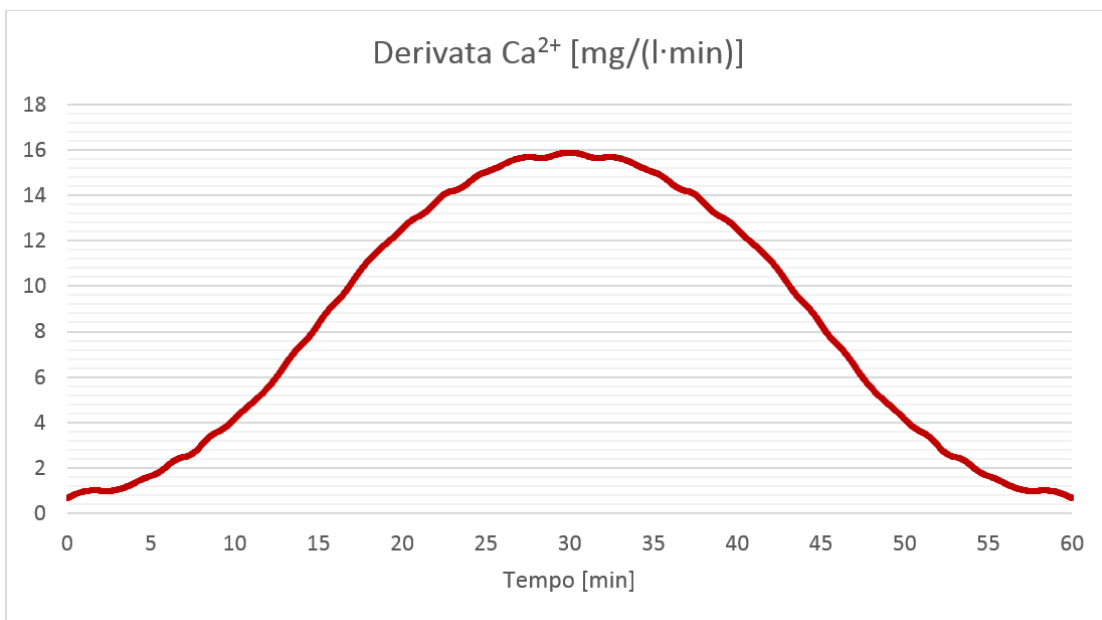


Figura 4.19: *Derivata temporale della curva preimpostata per il controllo dinamico della concentrazione di Ca²⁺.*

Capitolo 5

Conclusioni e sviluppi futuri

5.1 Discussione dei risultati e conclusioni

In questa sezione vengono riconsiderati gli obiettivi del lavoro presentati nella sezione 2.5, analizzando le modalità con cui essi sono stati perseguiti e soddisfatti.

Per quanto riguarda la realizzazione di un sistema completo di monitoraggio delle grandezze di maggior rilevanza nel campo emodialitico, l'obiettivo è stato raggiunto solo parzialmente, a causa della limitata disponibilità di sensori di concentrazione; tuttavia le strutture firmware e software implementate sono predisposte ad un successivo ampliamento. Il test dei sensori di concentrazione ha fornito in entrambi i casi risultati soddisfacenti, mantenendo l'errore percentuale inferiore al 10% in tutto il range di misura, con un valore di RMSEP inferiore al 10%. La misura del pH e del volume risulta altrettanto soddisfacente, anche se quest'ultima è strettamente dipendente dall'utilizzo di una riserva a sezione costante.

Il salvataggio dei dati ottenuti da simulazioni è consentito dalle strutture software dedicate a tale funzione, presentate nella sezione 3.3.5. La possibilità di salvare su file anche le costanti di calibrazione dei sensori evita di dover ripetere la procedura ad ogni avviamento del sistema. Tale procedura risulta guidata da indicazioni presenti nell'interfaccia grafica.

La gestione delle pompe tramite software è consentita e facilitata dalle strutture presentate nella sezione 3.3.3: esse consentono infatti di attivare e disattivare la correzione, modificare le dimensioni delle siringhe montate e la concentrazione delle soluzioni in esse presenti. Inoltre, agendo sul parametro di molteplicità è possibile il collegamento di più pompe in parallelo. Un feedback sullo stato di funzionamento delle pompe è fornito dalle animazioni e dalle indicazioni sui volumi infusi.

Sono stati resi modificabili i valori dei tempi di intervento del sistema, in modo da poter gestire con maggiore precisione e accuratezza volumi di fluido di diversa entità,

a scapito della velocità dell'operazione.

Il software permette la gestione indipendente dei singoli sensori, in modo da poter limitare il monitoraggio e la regolazione a determinate grandezze senza coinvolgere le altre.

L'implementazione dell'interfaccia presentata nella sezione 3.3.4 è dedicata all'estrazione di valori di riferimento da un database esterno e consente al sistema di riprodurre le condizioni di concentrazione proprie di pazienti in seduta emodialitica o di sacche di dialisato commerciali.

È stato infine realizzato, come presentato nella sezione 3.3.2, un applicativo dedicato all'imposizione di un andamento dinamico per i valori di concentrazione. Tale interfaccia consente inoltre, tramite l'inserimento di alcuni punti noti, di ricavare una curva completa tramite diversi metodi di interpolazione.

I risultati delle prove sperimentali di controllo statico di concentrazione, se confrontati con i requisiti presentati nella sezione 4.1.4, sono adeguati per lo ione cloro, sia in termini di precisione ($\sigma < 70,91\text{mg/l}$) che di accuratezza ($|Err| < 70,91\text{mg/l}$). Lo ione calcio presenta invece, per entrambe le grandezze, valori più elevati rispetto ai requisiti: tale prestazione, pur non soddisfacendo le specifiche progettuali prefissate, permette comunque una funzionalità del sistema che si ritiene sufficiente (errore percentuale inferiore al 3%).

Le prove dedicate all'imposizione di un andamento temporale predeterminato di concentrazione nel sistema hanno fornito risultati accettabili, anche se è risultata evidente la difficoltà del sistema di adattarsi a variazioni rapide delle concentrazioni imposte; tale limite è evidenziato dai significativi coefficienti di correlazione presenti tra l'errore assoluto e la derivata temporale della curva impostata.

5.2 Sviluppi futuri

Il prototipo realizzato presenta alcune possibilità di miglioramento, che verranno espone nei paragrafi successivi.

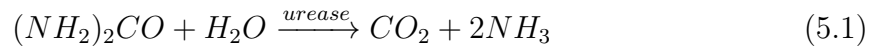
5.2.1 Monitoraggio e controllo di altre specie chimiche

Per rendere più completo l'apparato di monitoraggio e controllo delle concentrazioni degli elettroliti, sarebbe necessario un ampliamento significativo dell'hardware tramite l'aggiunta di ulteriori sensori ISE. Un importante ione da monitorare è sicuramente il sodio Na^+ , in quanto la sua concentrazione a livello ematico e interstiziale presenta stretti legami con il fenomeno del *plasma refilling* (paragrafo 1.4.3). Di pari importanza è il ruolo dello ione potassio K^+ , in quanto l'iperkaliemia è associata all'insorgenza di

disturbi cardiovascolari; questo motivo ha portato allo sviluppo di procedure dialitiche con controllo attivo della concentrazione di potassio nel bagno di dialisi, quale ad esempio AFB.KTM ideata da Gambro[®](Medolla, Italia).

Stima della concentrazione di urea

La specie chimica il cui andamento assume maggiore interesse durante una seduta di dialisi (reale o simulata) è l'urea $(NH_2)_2CO$. Il profilo di questa sostanza è infatti comunemente utilizzato per valutare l'efficacia della terapia o la prestazione di un filtro. Tuttavia la realizzazione di un sensore dedicato alla misura della concentrazione di urea risulta particolarmente complessa. Una soluzione riscontrata in letteratura consiste nella realizzazione di un sensore di ammonio con un *coating* di urease immobilizzato sulla superficie [26, 27]. In alternativa, nel caso del presente progetto, potrebbe essere possibile implementare un sistema di prelievo di campioni di fluido da trattare con l'enzima: la misura della concentrazione di ammonio nel campione potrebbe quindi essere ricondotta a quella di urea. Infatti l'enzima urease ha l'effetto di catalizzare la reazione in equazione 5.1, portando alla formazione di ammoniaca NH_3 , che in soluzione acquosa è presente in forma di idrossido di ammonio NH_4OH .



L'idrossido di ammonio è una base debole con K_b calcolato come rapporto tra il prodotto delle concentrazioni degli ioni dissociati ($[NH_4^+]$ e $[OH^-]$) e la concentrazione del composto in forma legata ($[NH_4OH]_{bound}$):

$$K_b = \frac{[NH_4^+][OH^-]}{[NH_4OH]_{bound}} = 1.8 \cdot 10^{-5} \quad (5.2)$$

La quantità totale di idrossido di ammonio presente, calcolata sommando il contributo della forma ionica e di quella legata. Quest'ultima può essere espressa in funzione della concentrazione ionica di ammonio $[NH_4^+]$ utilizzando la relazione 5.2:

$$[NH_4OH]_{tot} = [NH_4^+](1 + \frac{[OH^-]}{K_b}) \quad (5.3)$$

Valendo le relazioni 5.4, è possibile utilizzarle per riarrangiare l'equazione 5.3, ottenendo la 5.5.

$$[OH^-] = 10^{-pOH} \quad K_b = 10^{-pK_b} \quad (5.4)$$

$$[NH_4OH]_{tot} = [NH_4^+](1 + 10^{pK_b - pOH}) \quad (5.5)$$

Non essendoci fonti di ione ammonio oltre all'ammoniaca derivata dall'urea, è possibile esprimere la concentrazione di quest'ultima rifacendosi alla formula di dissociazione 5.1 come:

$$[(NH_2)_2CO] = \frac{[NH_4OH]_{tot}}{2} \quad (5.6)$$

Sostituendo quindi a $[NH_4OH]_{tot}$ il suo valore espresso dall'equazione 5.5, si ottiene il legame finale tra concentrazione di ammonio misurata dal sensore apposito e concentrazione di urea:

$$[(NH_2)_2CO] = \frac{1 + 10^{pK_b - pOH}}{2} [NH_4^+] \quad (5.7)$$

Per la presenza della variabile pOH risulta necessaria la misura dell'alcalinità del campione a seguito dell'immissione di urease tramite un sensore di pH. Il campione di fluido, successivamente all'analisi, dovrà essere smaltito separatamente e non reinfuso nel sistema, per evitare contaminazioni con l'enzima urease.

5.2.2 Implementazione di un sistema di diluizione

Per ovviare al limite legato alla mancanza della possibilità di abbassare le concentrazioni dei soluti nel sistema, sarebbe necessario realizzare un apparato dedicato alla diluizione del volume di fluido trattato. Per mantenere il volume totale all'interno di un intervallo predefinito, è necessario prevedere la possibilità di scaricare il fluido in eccesso prima di effettuare la diluizione.

A livello tecnico, questa soluzione diventa realizzabile combinando l'azione di elettrovalvole e sensori di livello. Il liquido diluizione può essere costituito da acqua proveniente da uno stadio di purificazione e demineralizzazione (ad esempio osmosi inversa) collegato direttamente alla rete idrica.

5.2.3 Controllo retroazionato della TMP

Nella modellizzazione degli scambi all'interno dei filtri, un parametro fondamentale è costituito dalla differenza di pressione transmembrana (TMP) necessaria per controbilanciare l'azione di richiamo di fluido esercitata dalla componente osmotica. Si è tuttavia notato nella realizzazione dei simulatori fisici che un controllo manuale sul valore di tale parametro risulta insoddisfacente sia in termini di accuratezza che di rapidità [5, 6]. Un setup per il controllo automatico della TMP potrebbe essere costituito da due sensori di pressione posti a monte e a valle dei filtri di scambio e da una elettrovalvola proporzionale per la realizzazione di una perdita di carico concentrata

facilmente variabile tramite microcontrollore. La scheda PSoC si occuperebbe quindi di compensare automaticamente variazioni indesiderate della TMP dovute ai processi di scambio o a variazioni di portata.

5.2.4 Monitoraggio e controllo della temperatura

L'implementazione di un sistema di controllo automatico e di monitoraggio della temperatura permetterebbe una replica più fedele della realtà clinica e delle condizioni di lavoro in cui avvengono i fenomeni di scambio che si desidera riprodurre.

Il setup richiesto in questo caso si compone semplicemente di un sensore di temperatura ad immersione e di un elemento riscaldante o scambiatore di calore.

Bibliografia

- [1] Daurgidas J. T. Schneditz D. Compartment effects in hemodialysis. In *Seminars in Dialysis*, volume 14, pages 271–277, July-August 2001.
- [2] Waniewski J. Mathematical modeling of fluid and solute transport in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Journal of Membrane Science*, (274):24–37, 2006.
- [3] Depner T. A. Multicompartment models. In *Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling*, pages 91–126. Dordrecht: Kluwer Academic, 1991.
- [4] Colí L. Ursino M. Prediction of solute kinetics, acid-base status, and blood volume changes during profiled hemodialysis. *Annals of Biomedical Engineering*, 28:204–216, 2000.
- [5] Carugo D. Borlotti A. Progettazione e realizzazione di un simulatore bicompartimentale del trasporto di massa nel filtro e nel paziente durante la dialisi. Master’s thesis, Politecnico di Milano, 2008.
- [6] Eloksha D. Bianchi C. Progettazione ed ottimizzazione di un simulatore fisico di paziente in dialisi. Master’s thesis, Politecnico di Milano, 2012.
- [7] Stanfield C. German W. *Fisiologia*. Edises, 3rd edition, 2009.
- [8] Boyle J. Bullock J. *Physiology*. Number 578. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [9] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*, 39, February 2002.
- [10] www.renalgate.it. La dialisi.
- [11] De Angelis S. Casciani C. U., Valerio C. *La dialisi tecnica e clinica*, chapter Principi generali dell’emodialisi. SEU, 2007.
- [12] David S. Storia e principi biofisici generali delle tecniche convettive. *Giornale Italiano di Nefrologia*, 29:S3–S11, 2012.

- [13] Basile C. L'ipotensione intradialitica: ruolo della volemia. *Giornale Italiano di Nefrologia*, 23(1):22–28, 2006.
- [14] Prakash S. Central, peripheral and other blood volume changes during hemodialysis. *ASAIO Journal*, 48:379–382, 2002.
- [15] Donauer J. Hemodialysis-induced hypotension: impact of technologic advances. *Seminars in Dialysis*, 17(5):333–335, 2004.
- [16] Karou T. Kimura K. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. *Nephron*, 53:201–207, 1989.
- [17] Contiguglia S.R. Total-body magnesium excess in chronic renal failure. *The Lancet*, 7764(299):1300–1302, 1972.
- [18] Gotch F. A. Sargent J. A. Principles and biophysics of dialysis. In *Replacement of Renal Function by Dialysis*, pages 87–143. Dordrecht: Kluwer Academic, 3rd edition, 1989.
- [19] Buur T. Diakin: an integrated program package for hemodialysis kinetics. *Comput. Meth. Programs Biomed.*, 3(31):243–254, 1990.
- [20] Stiller S. Mann H. Sodium modeling. *Kidney Int. Suppl.*, (76):S79–S88, 2000.
- [21] Patlak J. *Molecular Physiology and Biophysics*. University of Vermont, 1999.
- [22] Guyton A. C. Interstitial fluid pressure: Ii. pressure-volume curves of interstitial space. *Circulation Research*, 16:452–460, 1965.
- [23] George Stephanopoulos. *Chemical Process Control: An Introduction to Theory and Practice*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1984.
- [24] Ritzka A. Rhee J. I. On-line monitoring and control of substrate concentrations in biological processes by flow injection analysis system. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 9:156–165, 2004.
- [25] Ronat E. Ghoul M. An automatic and sterilizable sampler for laboratory fermentors: application to the on-line control of glucose concentration. *Biotechnology and Bioengineering*, 28:119–121, 1986.
- [26] Shu F. R. Guilbault G. G. Enzyme electrodes based on the use of carbon-dioxide sensor. urea and l-tyrosine electrodes. *Analytical Chemistry*, 44(13):2161–2166, November 1972.

- [27] Paek S. H. Jin J. H. Fabrication of amperometric urea sensor based on nanoporous silicon technology. *Journal of the Korean Physical Society*, 42:S735–S738, 2003.

Ringraziamenti

Desideriamo ringraziare la Professoressa Maria Laura Costantino per averci offerto la possibilità di lavorare su una tematica di notevole interesse e complessità e per la disponibilità e cordialità dimostrate in ogni momento.

Ringraziamo l'Ingegnere Giustina Casagrande per averci stimolato al costante miglioramento sia in termini di qualità del lavoro, sia in termini di competenze tecniche personali.

Un ringraziamento va inoltre agli Ingegneri Domenico Vito e Camilla Bianchi per il costante supporto tecnico e morale e per i consigli offerti nei momenti di difficoltà.