

Ottimizzazione del bilancio del sodio in emodialisi

G.P. Sancipriano¹, F. Cantone², A. Negro³, I. Susa³

¹ Servizio di Nefrologia, U.S.L. 6, Ciriè (To)

² Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, U.S.L. 6, Ciriè (To)

³ Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Torino (To)

Nella pratica clinica, il Paziente in emodialisi (HD) è sottoposto ad un trattamento standard in cui il tempo, il flusso sangue e bagno dialisi, il filtro, la composizione del bagno dialisi sono costanti ed i cambiamenti sono basati prevalentemente su giudizi clinici o su dati di laboratorio.

I modelli matematici hanno fornito importanti contributi alla comprensione della cinetica dei soluti; basati sul principio della conservazione della materia, descrivono il processo di HD in termini di bilancio di massa (1,2).

Le loro applicazioni permettono di comprendere i processi biochimici, di interpretare i risultati analitici, di predire e controllare la concentrazione dei soluti, di determinare i bilanci finali e di prescrivere terapie dialitiche più corrette. (3-6).

Fra i soluti studiati il sodio ionizzato (Na^+) ha avuto speciale interesse, in quanto è responsabile della stabilità cardiovascolare durante e dopo dialisi. Per questi motivi sono stati fatti numerosi tentativi per trovare la concentrazione del Na^+ nel bagno dialisi che ottimizza il bilancio tra la rimozione e l'accumulo del Na^+ . (7-11).

L'ultima generazione di reni artificiali ha la capacità di modificare nel tempo la concentrazione di Na^+ nel bagno dialisi con possibilità di costruire "profili" predefiniti all'inizio del trattamento.

Gli Autori hanno sviluppato un modello matematico basato sulle leggi del bilancio di massa applicati al volume di distribuzione del Na^+ del paziente, al volume sangue del filtro, al volume bagno dialisi del filtro, tenendo conto delle leggi della diffusione e della convezione, che regolano il movimento del Na^+ attraverso la membrana del filtro.

Il modello, che prende in considerazione il volume di distribuzione del Na^+ corporeo (pool singolo), la superficie del filtro, il flusso sangue, il flusso bagno dialisi, il Δ peso inter-HD, il tempo di dialisi, la costante di diffusibilità del Na^+ , il fattore Donnan, è costituito da un sistema di equazioni differenziali ordina-

rie. Tali equazioni permettono di calcolare l'evoluzione nel tempo delle concentrazioni di Na^+ nel compartimento bagno dialisi del filtro, nel compartimento sangue del filtro, nel compartimento o volume di distribuzione del Na^+ nel paziente, per ogni ipotetico profilo delle concentrazioni del Na^+ del bagno dialisi all'ingresso del filtro.

Il modello fornisce la concentrazione del Na^+ del bagno dialisi necessaria per ottenere la sodiemia post-HD prescritta essendo nota la sodiemia pre-HD.

Sulla base del primo modello è stata studiata una seconda elaborazione matematica definita "ottimizzazione", la quale fornisce la concentrazione oraria del Na^+ del bagno dialisi richiesta per mantenere la rimozione del Na^+ intra-HD quanto più costante possibile, con l'obbligo di raggiungere la sodiemia post-HD prescritta.

Modello matematico della cinetica del Na^+

Il modello matematico descrive e pone le basi per il controllo della cinetica del Na^+ in HD.

Si considerano i seguenti tre compartimenti

- 1) il compartimento sangue all'interno del filtro,
- 2) il compartimento del bagno di dialisi all'interno del filtro,
- 3) il compartimento o volume di distribuzione del Na^+ nel paziente.

In ogni compartimento si applica il principio del bilancio di massa tenendo conto della legge della convezione (con fattore Donnan) e della diffusione (vedi appendice A).

Lo studio matematico si articola in due fasi:

- A) Costruzione di un modello matematico costituito da un sistema di due equazioni differenziali alle derivate parziali ac-

Appendice A

Principi e leggi fisiche utilizzate per la costruzione del modello.

1) La prima legge di Fick per la diffusione.

Il flusso di materia dovuto alla diffusione attraverso una sezione di area unitaria è proporzionale al gradiente di concentrazione normale alla sezione.

$$F = -K_D \frac{\partial C}{\partial n},$$

dove: F è il flusso uscente di materia per unità di area, C è la concentrazione della materia che diffonde, n è la coordinata lungo la normale alla sezione considerata e K_D è il coefficiente di diffusione.

Il segno negativo dell'equazione indica che la diffusione avviene dalla zona a maggior concentrazione verso quella a minore concentrazione.

2) Il principio di bilancio di massa.

La massa di una porzione del fluido che seguiamo nel suo movimento resta costante quando il tempo varia.

Detta ω una porzione del fluido considerato in configurazione di riferimento $\omega_t = \Phi(\omega, t)$ la stessa porzione di fluido in configurazione deformata all'istante t , x un punto in ω , e $\rho(x, t)$ la densità del bagno; il principio di bilancio di massa può essere espresso secondo la seguente equazione:

$$\frac{d}{dt} \int_{\omega_t} \rho(x, t) dx = 0.$$

coppiate con una equazione differenziale ordinaria nel quale figurano quali parametri: la lunghezza dei capillari del filtro, la superficie del filtro, il flusso sangue, il flusso bagno dialisi, i volumi dei compartimenti del sangue e del bagno dialisi propri del filtro, la sodiemia pre-HD, la sodiemia post-HD prescritta, il peso pre-HD, il peso post-HD prescritto, il volume di distribuzione del Na^+ scambiabile del paziente (espresso come percentuale del peso corporeo), il tempo HD e la costante di diffusibilità del Na^+ .

Mediante questo sistema di equazioni si può calcolare:

- 1) la concentrazione da attribuire al bagno di dialisi al fine di ottenere la sodiemia post-HD prescritta,
 - 2) la perdita o il guadagno totale ed orario del Na^+ intra-HD.
- B) Costruzione di un metodo matematico di “controllo” per la scelta ottimale del “profilo” della concentrazione del Na^+ nel bagno dialisi all’ingresso del filtro che mediante un sistema di equazioni lineari ordinarie fornisce la soluzione del problema.

Il “controllo” si prefigge di ottimizzare la rimozione o il guadagno del Na^+ intra-HD mantenendo la rimozione o il guadagno di Na^+ quanto più possibile costante con l’obbligo di raggiungere la sodiemia post-HD prescritta.

I coefficienti del sistema lineare sono calcolati mediante le equazioni differenziali menzionate nel punto A).

La soluzione del sistema menzionato nel punto B) fornisce il “profilo” della concentrazione del Na^+ nel bagno dialisi all’ingresso del filtro suddiviso in 4 intervalli di tempo uguali.

Qualsiasi numero di intervalli di tempo di HD può essere preso in considerazione dal modello. In questo articolo sono considerati quattro intervalli di HD uguali, corrispondenti ad ogni ora di HD. Il profilo è assunto costante per ogni “intervallo di tempo di HD”.

Assunzioni di base del modello

Per derivare le equazioni del modello che descrivono la cinetica del Na^+ in HD si assume quale filtro ideale un cilindro dove il bagno di dialisi scorre attorno a numerose fibre capillari identiche fra di loro; parimenti il sangue scorre all’interno di queste fibre cilindriche in senso opposto. La geometria del filtro ideale è raffigurata in Figura 1. Lunghezza, superficie, priming bagno dialisi e sangue, possono essere diverse in relazione al tipo di filtro a capillari utilizzato e sono considerati parametri del modello al fine di potere essere adottati per tutti i tipi di filtri a capillari per HD.

Le funzioni incognite e le notazioni utilizzate sono elencate e descritte in Appendice B. Il lettore può riferirsi a questa appendice per tutti i simboli che appariranno nelle successive equazioni.

Alcune delle funzioni con simboli elencati in Appendice B, sono:

$$[Na^+_B](0, t)$$

= Sodiemia all’ingresso del filtro all’istante t ,

$$[Na^+_{p_t}](t)$$

= Sodiemia del paziente all’istante t ,

$$[Na^+_B](L, t)$$

= Sodiemia all’uscita del compartimento sangue del filtro all’istante t ,

$$[Na^+_D](L, t)$$

= Concentrazione del Na^+ del bagno dialisi all’ingresso del filtro all’istante t ,

Il flusso di ultrafiltrazione è mantenuto costante nel tempo cosicché il volume di distribuzione di Na^+ scambiabile del paziente, $V(t)$, varia linearmente nel tempo, secondo la seguente equazione:

$$V(t) = V(0) - v_a aLt, :$$

$$V(0) \text{ è il volume di distribuzione pre-HD: } V(0) = V_{IN} \cdot p,$$

v_a è il flusso dell’ultrafiltrato attraverso la superficie laterale del filtro.

Dal momento che il flusso di ultrafiltrazione è costante, abbiamo che:

$$v_a = \frac{V_p}{aLT},$$

dove V_p è la perdita di peso prescritta e T il tempo HD.

Le tre equazioni fondamentali del modello derivano dalle equazioni di bilancio di massa nei tre compartimenti considerati: il compartimento sangue del filtro, il compartimento bagno dialisi del filtro ed il volume di distribuzione del Na^+ nel paziente.

Questi volumi sono di solito misurati in litri poiché nella pratica dialitica i cambiamenti dei volumi di distribuzione dei pazienti sono comunemente misurati con letti a bilancia e, poiché le densità dei fluidi sono molto prossime all’unità, noi abbiamo riportato i valori in kilogrammi al posto dei litri.

Derivazione delle equazioni differenziali

In questa sezione descriviamo le equazioni fondamentali che descrivono la cinetica del Na^+ , specificando le relazioni di bilancio di massa assunte per ogni singolo compartimento. Tutti i simboli per formulare le equazioni sono elencati con maggiori dettagli nell’Appendice C. Si noti che il simbolo matematico $\frac{\partial}{\partial x}$ indica la derivata parziale rispetto alla variabile x di una funzione a più variabili.

1) La prima equazione descrive il bilancio di massa del Na^+ nella parte del compartimento sangue del filtro limitata dalle sezioni trasversali del filtro di ascisse 0 e x , indicata Wx , avente il volume Ax e ombreggiata in Figura 1. Essa può essere scritta come:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\text{Pool } Na^+_B W_x)(t) = Q_{Na^+_B}^{\text{in}}(t) - Q_{Na^+_B}^{\text{out}}(t) - Q_{Na^+_B}^{\text{conv}}(t) - Q_{Na^+_B}^{\text{diff}}(t) \quad (1)$$

dove:

$$(\text{Pool } Na^+_B W_x)(t) = \int_0^x Na^+_B(z, t) \cdot Adz$$

= mEq Na^+ totali presenti all’istante t , nel volume parziale Wx del compartimento sangue del filtro.

$$Q_{Na^+_B}^{\text{in}}(t) = [Na^+_B](0, t) \cdot Av_B$$

= mEq/min Na^+ persi/guadagnati dal sangue attraverso la mem-

Appendice B. Funzioni sconosciute e notazioni.

<i>Simbolo</i>	<i>descrizione</i>	<i>unità di misura</i>
$[Na_{Pr}^+](t)$	Concentrazione del Na^+ del paziente all'istante t .	mEq/L
$[Na_B^+](x, t)$	Concentrazione del Na^+ nel sangue nel filtro al punto x e all'istante t .	mEq/L
$[Na_D^+](x, t)$	Concentrazione del Na^+ nel bagno dialisi nel filtro al punto x e all'istante t .	mEq/L
L	Lunghezza capillari del filtro.	dm
a	Perimetro totale dei capillari del filtro.	dm
a'	Circonferenza della base del filtro.	dm
A	Area totale della base del filtro sezione sangue	dm ²
A'	Area totale della base del filtro sezione bagno	dm ²
W	Volume priming sangue	dm ³
v_a	Flusso ultrafiltrato	dm/min
v_B	Flusso sangue	dm/min
v_D	Flusso bagno dialisi	dm/min
$[Na_B^+](0, 0)$	Sodiemia pre-HD misurata	mEq/L
$[Na_T^+]$	Sodiemia post-HD prescritta	mEq/L
V_{IN}	Peso iniziale	kg
V_{ID}	Peso ideale	kg
V_P	Perdita di peso prescritta	kg
p	Percentuale del pool del sodio corporeo	%
T	Tempo HD	min
K_D	Costante di diffusibilità del sodio	
J	Criterio di ottimizzazione	(mEq) ² /min

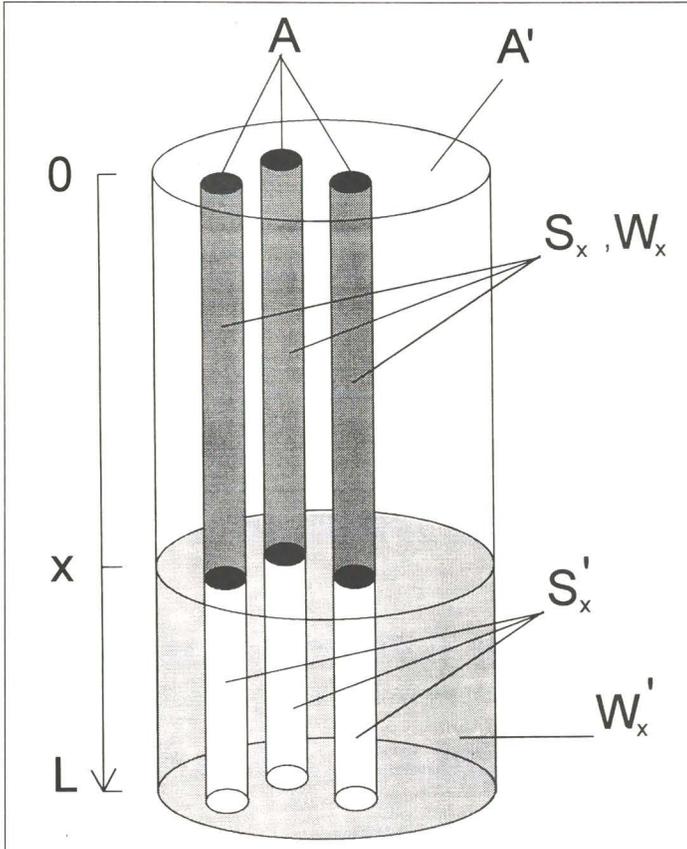


Fig. 1 - Rappresentazione schematica della sezione diffusiva del filtro.
A area totale della base delle fibre capillari nella sezione diffusiva del filtro.
A' area totale del cilindro del bagno dialisi nella sezione diffusiva del filtro.
L lunghezza dei capillari.
W_x volume priming sangue considerato nell'equazione di bilancio di massa.
W'_x volume priming bagno dialisi considerato nell'equazione di bilancio di massa.
S_x superficie di scambio relativa al volume parziale *W_x*.
S'_x superficie di scambio relativa al volume parziale *W'_x*.

brana del filtro sulla superficie totale A_0 all'istante t .

$$Q_{Na_B}^{in}(t) = [Na_B^+](0, t) \cdot Av_B$$

= mEq/min Na^+ persi/guadagnati per diffusione dal sangue attraverso la superficie A_x .

$$Q_{Na_B}^{conv}(t) = \int_0^x [Na_B^+](z, t) v_a \cdot adz$$

= mEq/min Na^+ persi per convezione dal sangue attraverso la superficie totale di scambio S_x , (somma delle corrispondenti superfici laterali dei capillari del filtro).

$$Q_{Na_{BD}}^{diff}(t) = \int_0^x Ka \cdot ([Na_B^+](z, t) -$$

$$[Na_D^+](z, t)) dz$$

= mEq/min Na^+ persi attraverso la superficie totale di scambio S_x , all'istante t .

2) Analogamente la seconda equazione descrive il bilancio di

massa del Na^+ nel compartimento del bagno dialisi del filtro limitato dalle sezioni trasversali del filtro di ascisse x ed L , indicata con W'_x , avente volume A'_x e ombreggiata in Figura 1. Essa può essere scritta come:

$$\left(\frac{\partial}{\partial t}(Pool Na_D^+ W'_x)\right)(t) = Q_{Na_D}^{in}(t) - Q_{Na_D}^{out}(t) + Q_{Na_{BD}}^{diff}(t) + Q_{Na_B}^{conv}(t) \quad (2)$$

dove:

$$(Pool Na_D^+ W'_x)(t) = \int_x^L [Na_D^+](z, t) \cdot A' \cdot dz$$

= mEq Na^+ totali presenti nel volume parziale W'_x del compartimento bagno dialisi del filtro all'istante t ,

$$Q_{Na_D}^{in}(t) = [Na_D^+](L, t) \cdot A' v_D$$

= mEq/min Na^+ che entrano all'istante t nel compartimento bagno dialisi del filtro attraverso la sezione parziale di ascissa L ed area A' .

$$Q_{Na_D}^{in}(t) = [Na_D^+](x, t) \cdot A' v_D$$

= mEq/min Na^+ che escono all'istante t dal compartimento bagno dialisi attraverso la superficie A_x .

$$Q_{Na_D}^{out}(t) = \int_x^L [Na_B^+](z, t) -$$

$$[Na_D^+](z, t)) dz$$

e:

$$Q_{Na_B}^{conv}(t) = \int_x^L [Na_B^+](z, t) v_a \cdot adz$$

rappresentano i mEq/min Na^+ introdotti per diffusione e convezione attraverso la superficie totale di scambio S'_x all'istante t .

3) L'ultima equazione, che è una condizione ai limiti per il sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali ottenute dalle equazioni (1) e (2), esprime il bilancio di massa del Na^+ nel volume di distribuzione del paziente.

$$\frac{d}{dt}(Pool Na_{Pt}^+ V)(t) = Q_{Na_{Pt}}^{in}(t) - Q_{Na_{Pt}}^{out}(t) \quad (3)$$

dove:

$$(Pool Na_{Pt}^+ V)(t) = [Na_B^+](0, t) \cdot (V(t) - W)$$

= mEq Na^+ nel volume di distribuzione del paziente all'istante t .

$$Q_{Na_{Pt}}^{in}(t) = [Na_B^+](L, t) \cdot (Av_B - v_A aL)$$

= mEq/min Na^+ persi/guadagnati dal sangue inviato al paziente dall'uscita del filtro all'istante t , attraverso la superficie A_L (superficie finale complessiva dei capillari del filtro).

$$Q_{Na_{Pt}}^{out}(t) = Q_{Na_B}^{in}(t) = [Na_B^+](0, t) \cdot Av_B$$

= mEq/min Na^+ persi dal sangue in uscita dal pool del paziente attraverso la superficie del filtro A_0 all'istante t .

Appendice C

Simboli usati per scrivere le equazioni di bilancio di massa:

$(\text{Pool } Na_B^+ W_x)(t) = \int_0^x [Na_B^+](t) \cdot A \cdot dx = \text{mEq } Na^+ \text{ totali presenti nel volume parziale compartimento sangue filtro } W_x \text{ all'istante } t$. La derivata parziale rispetto al tempo rappresenta la variazione del valore nel tempo.

$(\text{Pool } Na_D^+ W_x')(t) = \int_{t+L}^x [Na_D^+](t) \cdot A' \cdot dx = \text{mEq } Na^+ \text{ totali presenti nel volume parziale compartimento bagno dialisi } W_x' \text{ all'istante } t$.

$(\text{Pool } Na_{Pt}^+ V)(t) = [Na_B^+](0, t) \cdot (V(t) - w - W) = \text{mEq } Na^+ \text{ totali presenti nel volume di distribuzione del } Na^+ \text{ del paziente } V(t), \text{ all'istante } t$.

$Q_{Na_B^+}^{\text{in}}(t) = [Na_B^+](0, t) \cdot (Av_B - v_a aL) = \text{mEq/min } Na^+ \text{ in ingresso al compartimento sangue del filtro attraverso la sezione A, all'istante } t$.

$Q_{Na_D^+}^{\text{in}}(t) = [Na_D^+](L, t) \cdot A' v_D = \text{mEq/min } Na^+ \text{ in ingresso al compartimento bagno dialisi del filtro attraverso la sezione A', all'istante } t$.

$Q_{Na_{Pt}^+}^{\text{in}}(t) = [Na_{Pt}^+](L, t) \cdot (Av_B - v_a aL) = \text{mEq/min } Na^+ \text{ in ingresso al volume di distribuzione del paziente, all'istante } t$.

$Q_{Na_B^+}^{\text{out}}(t) = [Na_B^+](x, t) \cdot (Av_B - v_a aL) = \text{mEq/min } Na^+ \text{ in uscita dal compartimento sangue stimato con il bilancio di massa, attraverso la sezione Ax del cilindro, all'istante } t$.

$Q_{Na_D^+}^{\text{out}}(t) = [Na_D^+](x, t) \cdot A' v_D = \text{mEq/min } Na^+ \text{ in uscita dal compartimento bagno di HD del filtro stimato con il bilancio di massa, attraverso la sezione A', all'istante } t$.

$Q_{Na_{Pt}^+}^{\text{out}}(t) = [Na_B^+](0, t) Av_B = \text{mEq/min } Na^+ \text{ in uscita dal volume di distribuzione del paziente stimato con il bilancio di massa all'istante } t$.

$Q_{Na_{BD}^+}^{\text{diff}}(t) = \int_t^{t+x} [[Na_B^+](x, t) - [Na_D^+](x, t)] \cdot Ka' dx = \text{mEq/min } Na^+ \text{ che attraversano per diffusione la superficie di scambio del filtro } S_x = a'x \text{ dal sangue al bagno dialisi o viceversa all'istante } t$.

$v_{ID} = \frac{[Na_{Pt}^+](0) V(0) - [Na_T^+](0) V(0) - v_a LT}{T} = \text{velocità ideale costante richiesta per raggiungere il pool } Na^+ \text{ post-HD impostato}$.

$K_D = \text{costante di diffusibilità del sodio}$.

TABELLA I - COMPARAZIONE TRA VALORI DI CONCENTRAZIONE DEL Na^+ BAGNO DIALISI PREVISTI E MISURATI ALL'INGRESSO FILTRO DURANTE HD

HD n°	0'-60' *		60'-120' **		120'-180' ***		180'-240' ****	
	Na^+ mEq/L previsti	Na^+ mEq/L misurati						
1	140.7	139	141.6	142	142.9	148	144.7	149
2	140.3	141	141.6	143	143.1	145	145.0	144
3	139.3	139	141.1	145	143.4	144	146.0	143
4	140.0	140	141.6	142	143.1	146	145.0	146
5	139.2	144	141.2	144	143.5	147	146.0	151
6	139.6	138	141.2	142	143.2	145	145.8	147
7	140.3	140	141.5	140	143.1	147	145.7	147
8	139.7	143	141.4	143	143.4	146	145.7	150
9	139.6	140	140.7	140	143.4	144	146.8	146
10	140.6	141	141.7	141	143.2	143	145.0	146
valori medi	139.7	140.6	141.3	142.2	143.2	145.5	145.6	147
DS	±0.5	±1.7	±0.3	±1.6	±0.2	±1.5	±0.6	±2.5

* Na^+ mEq/L bagno HD al tempo 0'-
 ** Na^+ mEq/L bagno HD al tempo 60'-
 *** Na^+ mEq/L bagno HD al tempo 120'-
 **** Na^+ mEq/L bagno HD al tempo 180'-
 60': previsti vs. misurati, p = n.s.
 120': previsti vs. misurati, p = n.s.
 180': previsti vs. misurati, p < 0.001
 240': previsti vs. misurati, p = n.s.

Utilizzando metodi matematici classici ed assumendo che la funzione $Na^+_C(t)$ rappresenti la concentrazione di Na^+ nel bagno di dialisi, all'ingresso del filtro, all'istante t , possiamo scrivere il seguente sistema di equazioni differenziali alle derivate parziali:

$$\begin{cases} \frac{\partial [Na^+_B]}{\partial x} + (v_B - v_a \frac{ax}{A}) \frac{\partial [Na^+_B]}{\partial x} = -\frac{Ka}{A} ([Na^+_B] - [Na^+_D]) \\ \frac{\partial [Na^+_D]}{\partial x} - (v_D + v_a \frac{a}{A}(L-x)) \frac{\partial [Na^+_D]}{\partial x} = -(K + v_a) \frac{a}{A} ([Na^+_D] - [Na^+_B]) \end{cases}$$

Le condizioni ai limiti, la prima delle quali è derivata dalla terza equazione di bilancio, sono:

$$\begin{cases} \frac{d[Na^+_B](0,t)}{dt} = -\frac{Av_B - v_a aL}{V(t) - W} ([Na^+_B](0,t) - [Na^+_B](L,t)) \\ [Na^+_D](L,t) = [Na^+_C](t) \end{cases}$$

ricordando che

$$[Na^+_B](0,t) = [Na^+_{Pt}](t)$$

I valori iniziali di $[Na^+_B]$ e $[Na^+_{Pt}]$ all'istante 0 sono posti uguali alla sodiemia pre-HD misurata, mentre il valore iniziale di $[Na^+_D]$ è il primo valore di $[Na^+_C]$ che il rene artificiale produce all'ingresso del filtro.

Al fine di semplificare il calcolo numerico delle soluzioni del sistema di equazioni, come usuale nel trattamento di modelli simili in ingegneria, è stata utilizzata la media della concentrazione del Na^+ nell'intervallo $[0, L]$, assumendo una variazione lineare della variabile x .

Come risultato finale se definiamo:

$$\tau(t) = \frac{Av_B - v_a aL}{V_0 - v_a aLt - W}, w(t) = [Na^+_C](t) \text{ e}$$

$$\alpha = 2 \frac{v_B}{L} - v_a \frac{a}{A}, \beta = \frac{Ka}{A}, \gamma = 2 \frac{v_D}{L} + v_a \frac{a}{A}, \delta = (K + v_a) \frac{a}{A},$$

si ottiene un sistema di equazioni differenziali ordinarie:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} [Na^+_{Pt}] = -2\tau(t) [Na^+_{Pt}] + 2\tau(t) [Na^+_B] \\ \frac{d}{dt} [Na^+_B] = \alpha [Na^+_{Pt}] - (\alpha + \beta) [Na^+_B] + \beta [Na^+_D] \\ \frac{d}{dt} [Na^+_D] = \delta [Na^+_B] - (\gamma + \delta) [Na^+_D] + \eta(t) \end{cases}$$

Problema di controllo matematico ed ottimizzazione delle prestazioni del criterio

Nel modello matematico ("sistema A"), oltre alle funzioni incognite che devono essere calcolate al fine di descrivere il profilo nel tempo del Na^+ , compare anche una funzione di "controllo": la concentrazione del sodio, nel bagno dialisi all'ingresso del filtro $[Na^+_C](t)$.

Differenti profili di $[Na^+_C](t)$ possono essere impiegati per raggiungere la sodiemia finale prescritta $[Na^+_T]$. Come criterio di ottimizzazione per la scelta del miglior profilo fra tutti quelli ammissibili, abbiamo scelto la minimizzazione dello scarto quadratico medio tra i valori di variazione del pool di Na^+ del paziente ed una ideale variazione costante data da:

$$v_{ID} = \frac{[Na^+_{Pt}(0)]V(0) - [Na^+_T] \{V(0) - v_a aLT\}}{T} \quad (4)$$

TABELLA II - COMPARAZIONE TRA SODIEMIA POST-HD PRESCRITTA E MISURATA. COMPARAZIONE TRA POOL Na^+ POST-HD PRESCRITTO E MISURATO

HD n°	Pre-HD misurati sodiemia (mEq/L)	Post-HD misurati sodiemia (mEq/L) *	Post-HD target sodiemia (mEq/L) *	Pre-HD peso (kg)	Post-HD peso (kg)	previsti post-HD Na^+ Pool (mEq) **	misurati post-HD Na^+ Pool (mEq) **	misurati pre-HD Na^+ Pool (mEq)
1	139.7	141	142.7	60.5	56.6	2180	2154	2679
2	138	142.7	142.7	59.1	56.2	2164	2164	2438
3	135.2	143.7	142.7	58.7	56.1	2160	2175	2381
4	138	139.7	142.7	58.9	56.2	2164	2119	2479
5	135	140.7	142.7	59	56.6	2180	2150	2440
6	136.2	143	142.7	59.8	56.7	2183	2187	2516
7	138	143.7	142.7	59.8	56.7	2183	2198	2539
8	136	143.7	142.7	59.2	56.7	2183	2187	2420
9	134.5	143.5	142.7	60.6	56.5	2176	2188	2575
10	138	142.7	142.7	58.5	56.6	2180	2180	2439
valori medi	136.8	142.4	142.7	59.45	56.5	2175	2170	2490
DS	±1.22	±1		±0.5	±0.2	±9.0	±23	±88

* sodiemia post-HD (mEq/L): valori misurati contro valori prescritti (n=10; p = n.s.).

** pool Na^+ post-HD (mEq/L): valori misurati contro valori prescritti (n=10; p = n.s.).

TABELLA III - RIMOZIONE DEL Na^+ (mEq/L) INTRODOTTI INTER-HD

HD n°	Inter-HD Δ peso corporeo	Intra-HD Δ peso corporeo	Inter HD ΔNa^+	Intra HD ΔNa^+	Inter-HD ΔNa^+ Inter-HD Δ body weight	Intra-HD ΔNa^+ Inter-HD Δ body weight
	kg	kg *	mEq(\$) *	mEq(\$) **	mEq/kg **	mEq/kg
1	3.9	3.9		525		
2	2.5	2.9	284	274	113	94
3	2.5	2.6	217	206	87	79
4	2.8	2.7	304	360	108	133
5	2.8	2.4	321	290	114	120
6	3.2	3.1	366	329	114	106
7	3.1	3.1	352	341	113	110
8	2.5	2.5	222	233	89	93
9	3.9	4	388	387	99	97
10	2.4	2.3	251	259	105	113
valori medi	2.96	2.95	300	297	104	105
DS	±0.4	±0.4	±62.1	±60	±10.7	±16.2

(\$) valori misurati (mEq).

* ΔNa^+ inter-HD misurato contro ΔNa^+ intra -HD misurato (n=10; p = n.s.).

** ΔNa^+ inter-HD / Δ peso inter-HD contro ΔNa^+ intra-HD / Δ peso intra-HD (n=10; p = n.s.).

TABELLA IV - RIMOZIONE TOTALE ED ORARIA DEL Na^+ INTRA-HD (mEq)

HD n°	(\$) ΔNa^+ modello matematico	(\$) ΔNa^+ pool misurato in HD (pre-post)	ΔNa^+ convenzione	ΔNa^+ diffusione	Bilancio Na^+ misurato (ΔNa^+ conv. - ΔNa^+ diff.)		Bilancio Na^+ modello matematico
	(mEq) *	(mEq)	(mEq)	(mEq)	totale (HD) (mEq) *	per ora (mEq) *	per ora (mEq/h) **
1	---	---	---	---	---	---	---
2	-274	-274	-375	+71	-304	-71	-68
3	-221	-206	-348	+128	-220	-55	-55
4	-315	-360	-391	+26	-365	-91	-78
5	-260	-290	-391	+87	-304	-76	-65
6	-333	-329	-444	+104	-340	-85	-83
7	-352	-341	-430	+87	-343	-86	-88
8	-241	-233	-349	+117	-232	-58	-60
9	-399	-387	-543	+137	-406	-101	-100
10	-259	-259	-331	+72	-259	-65	-65
valori medi	-294	-297	-398	+92	-308	-76.4	-73.6
DS	±58.4	±60	±51	±26	±62	±15	±14

(\$) bilancio Na^+ : ΔNa^+ intra-HD prescritto contro ΔNa^+ intra-HD misurato come (pool Na^+ corporeo pre-HD - pool Na^+ corporeo post-HD). (n=9; p = n.s.).

* bilancio Na^+ : ΔNa^+ intra-HD prescritto contro ΔNa^+ intra-HD misurato come (ΔNa^+ intra-HD convettivo - ΔNa^+ intra-HD diffusivo (n=9; p = n.s.).

** bilancio orario Na^+ intra-HD: bilancio Na^+ intra-HD prescritto dal modello contro bilancio Na^+ intra-HD orario misurato. (n=9; p = n.s.).

Questo sarebbe il valore necessario per raggiungere il pool Na^+ post-HD prescritto se fosse possibile assicurare una variazione uniforme nel tempo.

Ricordando che $V(t)$ è il volume del paziente all'istante t , l'espressione matematica dello scarto quadratico medio J scelto come criterio di ottimizzazione è:

$$J = \int_0^T \left| \frac{d}{dt} (V(t) \cdot [Na_B^+](0, t)) - v_{ID}(t) \right|^2 dt \quad (5)$$

Attualmente i reni artificiali permettono di variare la concentrazione del Na^+ all'ingresso del filtro utilizzando un qualsivoglia numero di intervalli di HD, cosicché $[Na_C^+](t)$ diventa una funzione costante a tratti, (assumendo costanti le concentrazioni di Na^+ all'ingresso del bagno dialisi in ogni intervallo di tempo HD). Nel programma applicativo realizzato si considerano quattro intervalli uguali di HD, cosicché $[Na_C^+](t)$ può essere descritto da un insieme di quattro valori costanti u_1, u_2, u_3, u_4 . I valori

ottimali di u_1, u_2, u_3, u_4 saranno la soluzione del sistema delle cinque equazioni lineari:

$$\begin{cases} 2b_1u_1 + \sum_{j=2}^4 b_ju_j + c_1\lambda + d_1 = 0 \\ b_ku_1 + \sum_{j=2}^4 a_{kj}u_j + c_2\lambda + d_k = 0, \quad k=2, 3, 4, \\ e_1u_1 + \sum_{j=2}^4 f_ju_j + c_3\lambda + d_5 = 0 \end{cases} \quad (6)$$

dove λ è una variabile ausiliaria, detto moltiplicatore di Lagrange, senza alcun specifico significato medico, la cui introduzione è solo un mezzo per assicurare che la sodiemia prescritta venga raggiunta. I coefficienti a_{ki}, b_j sono calcolati mediante una valutazione numerica di integrali nei quali figurano le soluzioni delle equazioni differenziali del sistema A.

Qualsiasi numero di intervalli di HD può essere facilmente preso in considerazione, in tal caso cambierebbe solamente la dimensione ma non la struttura del sistema lineare (6).

Parametri paziente e metodi

Parametri paziente

Una Paziente di 74 anni anurica, nefropatia causale tubercolosi vie urinarie; in HD trisettimanale di 4 ore è stata trattata per 10 HD consecutive con profilo del sodio del bagno dialisi calcolato dal modello matematico.

Sono stati presi in considerazione: acqua totale corporea (TBW), volume extracellulare (ECV), Δ peso inter-HD ed intra-HD, volume di distribuzione del Na^+ scambiabile, pool Na^+ post-HD teorico definito dal modello matematico, pool Na^+ post-HD misurato, ΔNa^+ inter-HD, ΔNa^+ intra-HD dato dalla diffusione, ΔNa^+ intra-HD dato dalla convezione, bilancio Na^+ totale inter- intra-HD I parametri presi in esame sono stati considerati secondo le formule sotto indicate:

- TBW (litri) = 60% peso corporeo,
- ECV (litri) = 45% TBW = 27% peso corporeo,
- Δ peso intra-HD (kg) = peso pre-HD - peso post-HD,
- Δ peso inter-HD (kg) = peso pre-HD - peso post-HD precedente,
- volume di distribuzione del Na^+ scambiabile durante la HD (litri) = TBW = 60% peso corporeo,
- pool Na^+ post-HD extracellulare teorico (mEq) = 27% peso post-HD • sodiemia post-HD prevista,
- pool Na^+ post-HD extracellulare misurato (mEq) = 27% peso post-HD • sodiemia post-HD misurata,
- pool Na^+ pre-HD misurato (mEq) = (27% peso post-HD + Δ peso inter-HD) • sodiemia pre-HD misurata,
- ΔNa^+ inter-HD misurato (mEq) = pool Na^+ pre-HD extracellulare misurato - pool Na^+ post-HD extracellulare misurato precedente dialisi,
- ΔNa^+ intra-HD (mEq) = pool Na^+ pre-HD extracellulare misurato - pool Na^+ post-HD extracellulare misurato,
- bilancio totale Na^+ (mEq) = ΔNa^+ inter-HD - ΔNa^+ intra-HD
- ΔNa^+ intra-HD dovuto alla diffusione (mEq) = (sodiemia post-HD - sodiemia pre-HD) • ECV,
- ΔNa^+ intra-HD dovuto alla convezione (mEq) = $[Na^+]$ ultrafiltrato/l • litri ultrafiltrato.

Il volume di distribuzione del sodio del paziente è stato considerato come volume singolo, corrispondente a volume di distribuzione dell'acqua corporea pari al 60% del peso totale corporeo. L'aumento di peso inter-HD è stato attribuito come aumento dell'acqua del volume extracellulare. I pools di Na^+ corporeo sono stati calcolati pertanto secondo le formule:

pool Na^+ extracellulare pre-HD = (27% peso secco + delta peso inter-HD) • sodiemia pre-HD

pool Na^+ extracellulare post-HD = 27% peso post-HD • sodiemia post-HD.

Rene artificiale

È stato utilizzato un rene artificiale Fresenius 2008, a cui era associato il modulo CMS08.

Il modulo CSM08 è costituito da una pompa regolata da microprocessori che infonde nella camera di miscelazione dell'acqua con la soluzione madre del bagno dialisi una soluzione ipertonica di $NaCl$ in quantità volumetrica tale da correggere la concentrazione di Na^+ del bagno dialisi secondo quanto prescritto dal modello matematico.

Al fine di verificare che il modulo CMS08 modificasse ogni ora correttamente le concentrazioni del Na^+ del bagno dialisi secondo il "profilo" programmato dal CMS08 e secondo il modello matematico, la concentrazione di Na^+ del bagno dialisi era controllata in laboratorio al tempo 0 e dopo 1, 2, 3 e 4 ore di trattamento. Il test t di Student per dati appaiati non ha dato differenze significative dopo 1, 2 e 4 ore ($p = n.s.$). Per contro è risultata una differenza statisticamente significativa per la terza ora ($p < 0.001$) (Tab. I).

Protocollo di studio

La scheda di programmazione di HD prevedeva: tempo HD = 240 min; flusso sangue = 300 ml/min; flusso bagno dialisi = 500 ml/min; T = 38 C°; eparinizzazione continua = 1000 I. U. /h; filtro Fidial Control 2 geometria = capillare; membrana = Cuprophane®; superficie = 1.2 mq; lunghezza capillari = 20.5 cm.

La composizione del bagno dialisi era 139 mmol/l Na^+ , 2 mmol/l K^+ , 1.75 mmol/l Ca^{++} , 0.5 mmol/l Mg^{++} , 115.5 mmol/l Cl^- , 30 mmol/l HCO_3^- 4 mmol/l CH_3COO^- ; la soluzione madre per correggere il livello di Na^+ del bagno dialisi conteneva 173.5 g/l $NaCl$.

Il filtro Fidial Control 2 contiene nel proprio interno un secondo filtro composto da 56 fibre capillari contenute in un piccolo tubo coassiale al tubo principale. Il secondo filtro agisce come un emofiltratore in miniatura attraverso il quale fluisce una piccola porzione di ultrafiltrato. L'ultrafiltrato prodotto dal filtro secondario è convogliato in un tubo e raccolto in un collettore (Fidial UF monitor).

L'assistenza infermieristica prevedeva: 1) misura del peso mediante letto bilancia pre-HD, dopo 1, 2, 3 e 4 ore; 2) flusso sangue $Q_b = 300$ ml/min, flusso bagno dialisi $Q_d = 500$ ml/min, T = 38 C°; 3) registrazione ogni ora della perdita di peso misurata mediante il sensore Fresenius UF; 4) raccolta del bagno dialisi per la determinazione del Na^+ nel bagno dialisi pre-HD, dopo 1, 2, 3 e 4 ore; 5) prelievo sangue per la misurazione della sodiemia pre e post-HD; 6) raccolta dell'ultrafiltrato prodotto dal monitor Fidial al tempo 1, 2, 3 e 4 ore di trattamento.

A causa della coagulazione del sangue nei capillari dell'emofiltratore durante la HD numero 1 non è stato possibile raccogliere l'ultrafiltrato; il peso ideale del paziente è stato cambiato durante il quinto trattamento a causa di ipotensione intradialitica. Il modello matematico è stato trascritto in linguaggio informatico con sistema FORTRAN.

Il software per la cinetica del Na^+ e la sua ottimizzazione è utilizzabile su PC 486. Sono stati utilizzati come dati input i seguenti dati:

- volume di distribuzione del Na^+ scambiabile,
- tempo HD,
- sodiemia pre-HD,
- peso pre-HD,
- peso post-HD,
- Δ peso,
- sodiemia post-HD prescritta = 142.7 mEq/L,
- $Q_b = 300$ ml/min,
- $Q_d = 500$ ml/min,
- la superficie dializzante è stata costante = 1.2 mq,
- volume compartimento sangue del filtro,
- volume compartimento bagno dialisi del filtro,
- fattore Donnan.

Il programma calcola il profilo orario del Na^+ nel bagno di dialisi per il raggiungimento una sodiemia post-HD prescritta arbitrariamente uguale a 142.7 mEq/L, vincolata ad una rimozione costante del Na^+ intra-HD e vincolata ad un calo peso intra-HD costante.

Metodi di laboratorio

I campioni sangue, bagno dialisi e ultrafiltrato sono stati inviati in laboratorio in provette di vetro numerate senza caratteri di riconoscimento. Le provette sono state centrifugate o agitate e conservate refrigerate a -2 e 8 C°. La concentrazione di Na^+ in tutti i soluti è stata valutata con potenziometria indiretta utilizzando un elettrodo ionoselettivo su autoanalizzatore Beckmann Astra 8.

Le calibrazioni sono state eseguite utilizzando un calibratore a base proteica Beckmann con valori di Na^+ pari a 116 e 165 mEq/L. La calibrazione è stata controllata con siero di controllo a base proteica (Ciba Corning), con valori di Na^+ pari a 142 e 153 mEq/L. Le calibrazioni sono state fatte prima di ogni misurazione dei campioni e le determinazioni sono state accettate solo se i valori dei controlli differivano da quelli teorici di ± 1 mEq/L. Alla fine di ogni serie di 10 campioni sono stati rianalizzati i calibratori come fossero dei normali campioni per verificare ogni possibile variazione della risposta dell'elettrodo. Sono state fatte calibrazioni ad inizio e fine serie accettandole unicamente se rientravano nell'intervallo di ± 1.5 mEq/L rispetto ai valori teorici previsti. I campioni sono stati determinati 4 volte all'interno della serie ed è stata considerata valida la media dei loro valori.

In base a quanto esposto, la sodiemia corrisponde al Na^+ ionizzato del sangue; la concentrazione del Na^+ del bagno dialisi, alla concentrazione del Na^+ ionizzato del bagno di dialisi, la concentrazione del Na^+ dell'ultrafiltrato, alla concentrazione del Na^+ ionizzato dell'ultrafiltrato.

Analisi statistica

I calcoli statistici sono stati eseguiti impiegando il test t di Student per dati appaiati. I valori sono stati forniti come medie \pm errori standard delle medie.

Risultati

1) Raggiungimento sodiemia post-HD prescritta.

La sodiemia post-HD prescritta in modo arbitrario costante per 10 HD è stata di 142.7 mEq/L; il valore medio di tutti i valori di sodiemia post-HD misurata è stato di 142.4 \pm 1.4 mEq/L (p=n.s.) (Tab. II).

2) Mantenimento del pool corporeo di Na^+ post-HD costante.

Il pool Na^+ post-HD predetto dal modello matematico è stato di 2175 \pm 9 mEq. La media dei valori dei pools di Na^+ post-HD misurati è stato di 2170 \pm 23.8 mEq (p = n.s.) (Tab. II).

3) Rimozione del Na^+ introdotto inter-HD.

L'introduzione media del Na^+ dell'intervallo inter-HD è stato di 300 \pm 62.1 mEq. La rimozione media di Na^+ intra-HD è stato di 297 \pm 60 mEq. Il test t di Student per dati appaiati non ha dato risultati significativi per la differenza tra Na^+ introdotto e ri-

mosso, e la regressione lineare multipla ha fornito $r = 0.90$.

Il rapporto tra ΔNa^+ pool inter-HD e Δ peso inter-HD è stato di 104 \pm 10.7 mEq/kg. Il rapporto tra ΔNa^+ pool intra-HD e Δ peso intra-HD è stato 105 \pm 16.2 mEq/kg (p = n.s.; $r = 0.64$) (Tab. III).

4) Sottrazione totale del Na^+ intra-HD.

Il modello matematico calcola la sottrazione teorica di Na^+ intra-HD totale teorica.

La sottrazione totale teorica è stata confrontata con la sottrazione totale misurata come differenza tra il pool Na^+ pre-HD misurato e pool Na^+ post-HD misurato.

La media del ΔNa^+ intra-HD prevista dal modello matematico era 294 \pm 58.4 mEq. La media del ΔNa^+ intra-HD misurata come la differenza tra il pool del Na^+ pre-HD e pool del Na^+ post-HD è stata di 297 \pm 60 mEq (p = n.s.; $r = 0.94$).

La media del ΔNa^+ intra-HD dovuta alla convezione valutata come concentrazione di Na^+ nell'ultrafiltrato raccolto e corretta per il Na^+ recuperato per diffusione è stata di 308 \pm 62 mEq (p = n.s.; $r = 0.99$).

5) Sottrazione oraria e costante di Na^+ intra-HD.

In 9 HD è stato calcolato dal modello il ΔNa^+ /h intra-HD teorico. Il valore teorico è stato confrontato con

1. perdite orarie Na^+ misurate come Δ pool Na^+ intra-HD / ore di HD.
2. perdite orarie Na^+ misurate come ΔNa^+ convettivo orario misurato nell'ultrafiltrato a cui veniva sottratto il ΔNa^+ diffusivo orario misurato secondo la formula:

$$\frac{\Delta Na^+_{diffusione}}{h} = \frac{(sodiemia\ pre\ HD - sodiemia\ post\ HD)}{ore\ di\ HD} \times ECV$$

La media ΔNa^+ / h intra-HD teorica prescritta dal modello matematico era 73.6 \pm 14.7 mEq/h. La media ΔNa^+ intra-HD misurata è stata di 76.4 \pm 15.6 mEq.

È stato applicato il test t di Student per dati appaiati per comparare i dati riguardanti il ΔNa^+ / h intra-HD prescritto dal modello matematico, il ΔNa^+ / h intra-HD misurato come differenza dei pools Na^+ intra-HD ed il ΔNa^+ intra-HD misurato nell'ultrafiltrato corretto per il Na^+ recuperato per diffusione. Non sono state osservate differenze statisticamente significative (p = n.s.; $r = 0.94$) (Tab. IV).

Discussione

Lo studio presentato è riassumibile in: "è stato studiato un modello matematico con cui, essendo nota la sodiemia pre-HD, il modello stesso prescrive il profilo orario del Na^+ da attribuire al bagno dialisi per ottenere una sodiemia post-HD prescritta, mantenendo la sottrazione di acqua e Na^+ intra-HD la più costante possibile.

Il modello è stato verificato su una paziente per 10 HD. I dati prescritti dal modello sono stati confermati dagli esami di laboratorio.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata tra valori prescritti dal modello matematico e valori misurati in laboratorio.

Il modello è applicabile su qualsiasi paziente e per tutti i filtri a capillare. Sono infatti considerate mutabili **1) i dati**

del paziente: peso pre-HD, peso post-HD, volume di distribuzione del Na^+ del paziente, delta peso inter-HD; **2) i dati impostazione trattamento:** flusso sangue, flusso bagno dialisi, tempo dialisi **3) i dati di geometria del filtro:** priming sangue, priming bagno dialisi, lunghezza capillari, superficie filtro.

Diversi modelli sulla cinetica del Na^+ in HD sono stati descritti in letteratura. A questi studi non è seguita una estesa applicazione clinica pur essendo riconosciuta l'importanza del Na^+ nella regolazione della stabilità vascolare inter ed intra-HD.

Diverse sono le cause dello scarso utilizzo. La più importante risiede nella difficoltà del nefrologo nel comprendere il linguaggio matematico, cui segue la mancata fiducia nel calcolo in quanto non compreso.

La soluzione di questo ostacolo per il nefrologo sta nella possibilità di svolgere il lavoro in comune con il matematico, ognuno nel rispetto delle proprie conoscenze e competenze.

Allo sviluppo del modello matematico segue ancora il lavoro dell'informatico, del chimico e del bioingegnere che progetta il rene artificiale.

È certo che il nefrologo negli anni futuri dovrà sempre più sviluppare la capacità di lavorare con matematici, informatici, chimici, biologi, ingegneri.

Solo il contributo di queste professionalità, se sapranno lavorare congiuntamente, potranno migliorare le conoscenze in tutti i campi della medicina ed in particolare in nefrologia. Delusi dagli errori della statistica, incerti sui dati derivanti dalle osservazioni e sperimentazioni cliniche per le numerose variabili presenti, dubbiosi sui modelli basati sulla tecnologia sensoristica, gli studiosi dei modelli matematici applicati alla medicina e alla nefrologia stanno percorrendo rapidamente i primi passi con entusiasmo sempre crescente. Il modello presentato e la sua verifica *in vivo* è stato elaborato partendo da una metodologia di studio che nei principi è stata:

- **esame del fenomeno osservato:** acqua e si accumulano nell'inter-HD e vengono rimossi intra-HD,
- **esame delle leggi che regolano il fenomeno:** sono stati considerati il compartimento bagno dialisi del filtro, il compartimento sangue del filtro, la percentuale del peso corporeo corrispondente al volume di distribuzione del Na^+ nel paziente; a cui sono stati applicati il bilancio di massa e contemporaneamente sono state applicate le leggi della diffusione e delle convezioni che regolano il compartimento bagno dialisi e sangue all'interno del filtro,
- **costruzione di un modello matematico del fenomeno:** il modello consiste in un sistema di equazioni differenziali basate sulle leggi fisiche considerate,
- **individuazione di una procedura di ottimizzazione matematica del processo di HD sulla base del modello,**
- **elaborazione informatica del modello:** il modello è stato trascritto in FORTRAN su dischetto rigido da utilizzarsi su PC processore minimo 486,
- **applicazione simulata del modello al personal computer:** dati non riportati nello studio,
- **utilizzo del modello *in vivo*:** per 10 HD il modello è stato verificato su una paziente,
- **verifica di laboratorio dei dati ottenuti *in vivo*:** tutti i

valori prescritti dal modello sono stati confermati dai controlli di laboratorio,

- **validazione ed uso routinario del modello:** validazione in corso,
- **studio ed utilizzo dei sensori di controllo e verifica:** non eseguiti in quanto il rene artificiale utilizzato non è dotato di sensore per il Na^+ ,

Questa metodologia di lavoro ha i vantaggi:

- costi ridotti,
- possibilità di simulazione a costo nullo,
- possibilità di riconoscere se le leggi prese in considerazione sono sufficienti a regolare con il modello il fenomeno che vogliamo regolare,
- possibilità di ampliare il modello con applicazioni di ulteriori leggi senza perdere le precedenti esperienze,
- evitare gli errori legati alle leggi della statistica,
- separare le variabili cliniche del singolo paziente dalle leggi che regolano il fenomeno,
- porre il ragionare in termini matematici svincolando le valutazioni cliniche,
- il modello matematico è per definizione corretto in quanto espressioni di calcoli numerici definiti, è tuttavia possibile che non sia corretto nella applicazione *in vivo* in quanto le leggi esaminate e la loro applicazione non sono sufficienti a regolare la cinetica del Na^+ in HD: è stato applicato il volume singolo del Na^+ trascurando la cinetica del Na^+ intracellulare; il gradiente elettrico transmembrana del filtro non è stato preso in considerazione; la costante di diffusione del Na^+ può essere variabile in quanto collegata alle proteine seriche; le leggi sulla osmolarità sono state trascurate. È possibile che alcune di queste leggi non siano determinanti sulla cinetica del Na^+ , fenomeno grossolano verificantesi in emodialisi o che alcune di esse incidano in maniera opposta sul bilancio del Na^+ annullandosi come effetto.

Se l'utilizzo sul un numero ampio di pazienti dimostrerà che alcune di queste leggi hanno importanza clinica significativa nella cinetica del Na^+ , tali leggi dovranno essere integrate nel modello matematico presentato. Questa modifica non rappresenta una difficoltà, ma è certo che l'applicazione di innumerevoli variabili rappresenta una perdita della precisione nell'applicazione pratica del modello medesimo. Inoltre l'utilizzo di un modello matematico nella pratica routinaria di un Centro dialisi deve soddisfare alle esigenze di semplicità della sua applicazione.

Problemi legati all'applicazione sono dovute alla correttezza della misurazione del Na^+ in laboratorio e corretta preparazione del bagno dialisi alle concentrazioni prescritte.

Riteniamo che pur con le dovute riserve le metodiche analitiche con potenziometria ad elettrodi selettivi e la preparazione volumetrica del bagno dialisi incoraggino i nefrologi a credere nelle corrette misurazioni e preparazioni del Na^+ in HD.

È infine presente la necessità di non eseguire innumerevoli prelievi sangue.

Riteniamo che questo possa essere possibile tenendo in considerazione che la sodiemia può essere derivata e dotata con dosaggio del Na^+ nell'ultrafiltrato o dalla misurazione del Na^+ bagno dialisi ingresso filtro e uscita filtro dialisi secondo semplici formule matematiche.

Se il modello matematico funzionerà correttamente è possibile che il paziente ottenga routinariamente di avere la sodiemia post-HD desiderata e la rimozione di Na^+ intra-HD costante senza prelievo sangue, senza perdite di tempo, senza aumento di costi.

Riassunto

Questo articolo sviluppa un modello matematico per la cinetica del sodio applicato all'emodialisi. Sono presi in considerazione il volume di distribuzione del Na^+ scambiabile del paziente, la superficie del filtro, il flusso sangue e del bagno dialisi, il delta peso intra-dialisi, il tempo di dialisi e la costante di diffusibilità del sodio. Il modello è usato per calcolare la concentrazione oraria ottimale del sodio nel bagno dialisi al fine di:

- ottenere la sodiemia post-emodialisi prescritta,
- mantenere il pool di sodio corporeo post-emodialisi costante,
- rimuovere tutto il sodio accumulato nell'intervallo inter emodialisi,
- rimuovere il sodio durante emodialisi in modo costante.

Il modello è stato verificato in una paziente per 10 emodialisi consecutive.

Nota. Il software applicativo può essere richiesto agli Autori.

BIBLIOGRAFIA

1. Sargent JA, Gotch FA: Principles and biophysics of dialysis. In: Maher JF, ed. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989: 87-143.
2. Sargent JA, Gotch FA: Mathematical modelling of dialysis therapy. *Kidney Int*, 1980; 18 (10 suppl): S2-10.
3. Locatelli F, Ponti R, Di Filippo S: Il bilancio del sodio. In Wichtig ed. Trattato Italiano di HD. Milano, 1990; 1 (1): 1-7.
4. Kimura G, Gotch FA: Serum sodium concentration and body fluid distribution during interdialysis: importance of sodium to fluid intake ratio in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*, 1984, 7 (6): 331-6.
5. Kimura G, Van Stone JC, Bauer JH: Prediction of post-dialysis serum sodium concentration and transcellular fluid shifts without measuring fluid volumes. *Artif Organs*, 1983; 7(4): 410-5.
6. Kimura G: Quantitative assesment of sodium and water metabolism in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*; 12 (12): 744-8
7. Kimura G, Van Stone JC, Bauer JH, Keshaviah PR: A simulation study on transcellular fluid shift induced by hemodialysis. *Kidney Int*, 1983, 24: 542-8.
8. Petitclerc T, Khoa Man, Funk-Brentano JL: Sodium modeling during hemodialysis: a new approach. *Artif Organs*, 1984; 8 (4): 418-22.
9. Locatelli F, Ponti R, Pedrini L, et al. Sodium kinetics across dialysis membranes. *Nephron*, 1984; 38: 174-7.
10. Pedrini L, Faranna P, Cozzi G: Monitoraggio computerizzato del bilancio idrosalino in biofiltrazione senza acetato (AFB). In: Wichtig ed. Nefrologia, HD, Trapianto. Atti del XXXI° Congresso Nazionale della Società Italiana di Nefrologia, 9-12 Maggio, Milano; 2: 733-6.
11. Gotch FA, Evans M, Metzner K, Westphal D, Polaschegg H: An on-line monitor of dialyzer Na and K flux in hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1990; 36: M359-M361.
12. Della Casa M: Modelli matematici per la cinetica del sistema acqua-sodio in HD. Graduate thesis, 1989, Faculty of Science M. F. N., Department of Mathematics, University of Torino (Italy).
13. Amateis MC: Problemi di controllo di un modello matematico del sistema acqua sodio in HD. Graduate thesis, 1990, Faculty of Science M. F. N., Department of Mathematics, University of Torino (Italy).
14. Spital A, Sterns RD: The paradox of sodium's volume of distribution. Why an extracellular solute appears to distribute r total body water. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 1255-7.