

I SISTEMI DI BIOFEEDBACK IN DIALISI EXTRACORPOREA

Antonio Santoro, Elena Mancini

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Sono ormai trascorsi più di quaranta anni da quando il primo rene artificiale è stato proposto come terapia sostitutiva dell'uremia terminale. Da allora vi è stato un continuo progredire nella realizzazione della terapia dialitica extracorporea: le membrane dialitiche sono diventate sempre più permeabili e biocompatibili, il bagno di dialisi è stato adattato alla biochimica ed alla fisiologia dei liquidi extracellulari, le tecniche convettive si sono aggiunte alle tecniche diffuse, le macchine da dialisi si sono specializzate in ultrafiltrazioni controllate e programmabili. Nello stesso tempo però la popolazione dei pazienti in dialisi è notevolmente cambiata, si è innalzata l'età media, sono aumentate le patologie collaterali come il diabete, le cardiopatie, le vasculopatie. Inoltre si sono modificate le esigenze. La terapia dialitica non è più vista solo come un mezzo di sopravvivenza ma piuttosto come un bio-supporto in grado di assicurare al paziente una soddisfacente qualità di vita ed un buon grado di riabilitazione. Di conseguenza la macchina da dialisi si è dovuta arricchire in tecnologia e nei livelli di informatizzazione avvicinandosi sempre più al concetto di "organo artificiale" inteso come strumento di controllo di determinate funzioni in maniera armonica e con retroazioni che permettano di rispettare le soglie fisiologiche del singolo paziente. Queste prerogative si sono trasferite nel concetto di biofeedback che sta diventando una filosofia di azione della terapia dialitica. In pratica si passa da terapie dialitiche predefinite e spersonalizzate a trattamenti in cui le variabili del paziente vengono continuamente misurate nel corso del trattamento e retrocontrollate attraverso modifiche in automatico dei parametri macchina.

I sistemi di controllo in fisiologia e negli organi artificiali

Fin dalle origini del genere umano, il "controllo" ha sempre significato una forma di potere dell'uomo sull'ambiente. Anche se il termine "controllo" è talvolta equiparato nel suo significato a quello di controllo a feedback (che implica un processo di trasmissione e ritorno delle informazioni), il linguaggio moderno tende a favorire un uso più ampio del termine. Si parla così di controllo e regolazione di apparecchiature, controllo di dispositivi protesici, controllo generale degli aspetti relativi alle diverse attività coordinate nella sfera sociale, come ad esempio l'ottimizzazione di alcune operazioni d'affari, il controllo dell'attività economica per mezzo di politiche governative e persino il controllo delle decisioni politiche da parte dei processi democratici. Il fenomeno del biofeedback è ampiamente diffuso in natura, e, in fisiologia, il termine è sinonimo di "servosistema", in grado di controllare in retroazione un processo biologico quale la coordinazione muscolare ed alcuni aspetti del metabolismo come la produzione e secrezione di molti ormoni. Un esempio classico di biofeedback è quello della regolazione della temperatura corporea, che viene mantenuta costante indipendentemente dalla temperatura esterna. I termorecettori dislocati in vari distretti, misurano in continuo la temperatura del core e della superficie ed inviano queste informazioni ai centri di integrazione. Questi ultimi, attraverso vie discendenti, controllano lo stato degli effettori, pelle e flusso ematico, la produzione del sudore ed i brividi, mantenendo la temperatura corporea costante anche in presenza di ampie variazioni nella temperatura esterna. Prendendo spunto dalla natura la scienza bioingegneristica ha codificato i componenti fondamentali di un sistema a biofeedback (figura 1): il processo, gli elementi sensori, gli attuatori, il controllore ed il modulo di stima.

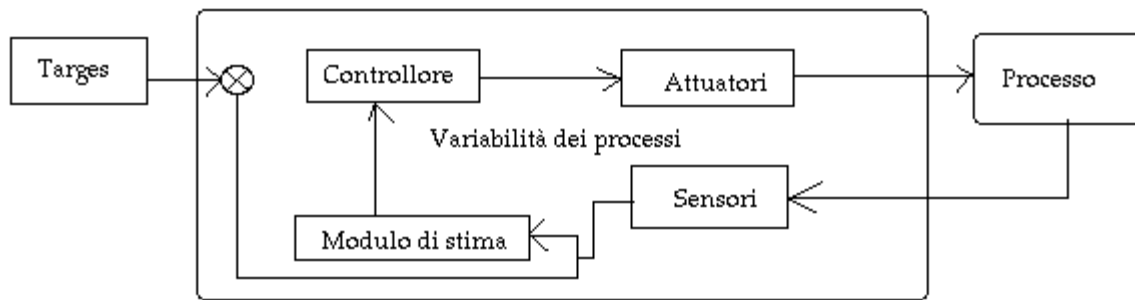


Figura 1. Schema a blocchi di un sistema di servocontrollo che in fisiologia viene definito come biofeedback.

Il processo è il sistema che si intende controllare, mentre i sensori sono gli strumenti utilizzati per la misurazione della variabile in uscita. Gli elementi sensori o biosensori sono i devices in grado di controllare la variabile che si vuole controllare. La variabile in uscita non è altro che la variabile misurata e confrontata dal modulo di stima con la variabile di input, cioè il valore di riferimento dell'output. Il controllore consiste in un modello matematico che sulla base della variabilità dei coefficienti e sulla stima degli errori modifica gli attuatori al fine di ridurre la differenza fra valori di ingresso e valori di uscita. La formulazione scientifica di un problema di controllo si basa su due tipi di informazioni:

1. il comportamento deve essere descritto in linguaggio matematico in maniera accurata;
2. lo scopo del controllo e le variabili ambientali di disturbo devono essere specificati in accurati termini matematici inseriti nel controllore.

Se questi sono gli aspetti teorici, in pratica l'effettiva realizzazione di sistemi a feedback presenta numerose difficoltà sia dal punto di vista concettuale, che fisico e tecnologico. Spesso il processo da sottoporre a controllo e la quantificazione degli effetti desiderati non possono essere profondamente compresi. Infatti, il comportamento di ciò che deve essere controllato può presentarsi non lineare ed essere variabile nel tempo, ed inoltre la variabile controllata può interagire in vario modo con gli attuatori e generare una imprevista dissinergia con il sistema.

I sistemi di controllo in dialisi

Le moderne macchine da dialisi sono dotate di numerosi sistemi di servocontrollo. I flussi, le temperature, l'ultrafiltrazione, la conducibilità, il pH sono tutte grandezze misurate da sensori dislocati lungo il circuito extracorporeo che forniscono informazioni a microchip intelligenti che li modulano attraverso processi di fine regolazione. A fronte però di queste ampie possibilità di controllo sui parametri macchina poco si controlla sul paziente. Solo da pochi anni abbiamo sensori paziente-specifici che misurano in continuo alcune variabili biologiche ed emodinamiche come la temperatura corporea, il volume ematico o le variazioni di urea. La maggior parte di questi sensori permettono un accurato monitoraggio intradialitico (1). Però per arrivare al controllo occorre sviluppare ancora un controllore adattativo fisiologico che racchiuda in sé quel bagaglio di conoscenze che gli permettono, attraverso specifici attuatori, di guidare la macchina da dialisi in modo tale che il paziente venga condotto attraverso una serie di stadi intermedi, ad una prescrizione finale desiderata. Il controllore però non può agire in tutta libertà. In particolare se la variabile che deve essere controllata è una variabile critica e con elevata risonanza clinica è necessario un sistema di sicurezza che a sua volta controlli il controllore e ne limiti il raggio di azione entro ranges fisiologici. Negli ultimi anni sono stati sviluppati e descritti in dialisi diversi sistemi di controllo a monovariabile: temperatura (2), conducibilità (3), natremia (4) volume ematico (5). Molti però di questi sistemi pur avendo avuto una fase di realizzazione sperimentale pratica hanno fallito nella loro reale applicazione routinaria in corso di emodialisi. E solo il controllo del volume ematico e della temperatura hanno superato la cosiddetta terza fase di sperimentazione e sono arrivati in fase quarta dove stanno dimostrando i loro reali vantaggi.

Il biofeedback e il volume ematico (VE)

Il comportamento del VE in corso di dialisi con ultrafiltrazione costante è descritto da un'esponenziale la cui pendenza è funzione della velocità di ultrafiltrazione e del refilling vascolare (figura 2). Il refilling a sua volta è influenzato da variabili emodinamiche come le pressioni idrostatiche capillari dipendenti dal tono arteriolare e venulare, da variabili osmolari come la concentrazione sodica nel sangue periferico ed infine dallo stato di idratazione tissutale (6).

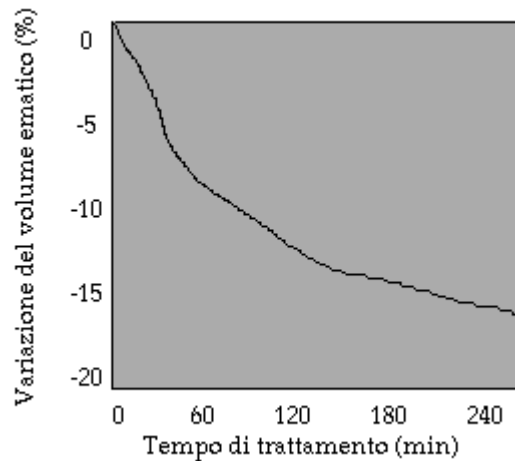


Figura 2. Andamento del volume ematico in dialisi tradizionale con ultrafiltrazione e conducibilità costante.

In pratica però sono l'ultrafiltrazione e la concentrazione di sodio nel dialisato le più importanti variabili dialitiche nel controllo della volemia. Le ultrafiltrazioni variabili si sono dimostrate efficaci nel controllo dell'andamento pressorio durante emodialisi, in particolare in pazienti con elevati incrementi ponderali. Tuttavia i modelli basati sulla sola ultrafiltrazione sono obbligati ad adattare il ritmo della rimozione dell'acqua plasmatica alle capacità di refilling del paziente. La maggior limitazione di questi modelli è la loro incapacità a mantenere il controllo sull'effettivo raggiungimento del calo peso totale programmato nel tempo di trattamento predefinito. Un potenziamento al profiling dell'ultrafiltrazione può essere ottenuto associandovi una modulazione della concentrazione sodica nel bagno di dialisi. L'aumento della concentrazione di sodio nel dialisato innalza l'osmolarità e favorisce la mobilizzazione dei liquidi dal compartimento extra-vascolare minimizzando le variazioni volemiche (7). L'aumento dell'osmolarità oltre ad avere un effetto puramente idraulico è anche in grado di stimolare l'attività del Sistema Nervoso Autonomo in particolare dei baro- e volumo-cettori e quindi favorire una miglior risposta emodinamica all'ipovolemia (8). Tenendo conto di questi benefici effetti della modulazione sodica abbiamo recentemente modificato il nostro primo modello di sistema automatico per il controllo del VE che era basato originariamente sulla sola variabile ultrafiltrazione (9). Il nuovo sistema di controllo del volume ematico definito come BVT, blood volume tracking (figura 3) si fonda su un controllore adattativo capace di forzare gli andamenti spontanei della volemia lungo traiettorie preselezionate per mezzo sia dell'ultrafiltrazione che del sodio nel dialisato. Dal punto di vista modellistico, il modello proposto è un esempio di sistema ad ansa chiusa, con una variabile principale dipendente in uscita, detta variabile controllata, qui rappresentata dalla volemia, e due variabili indipendenti, dette variabili di controllo, cioè l'ultrafiltrazione e la conducibilità (10).

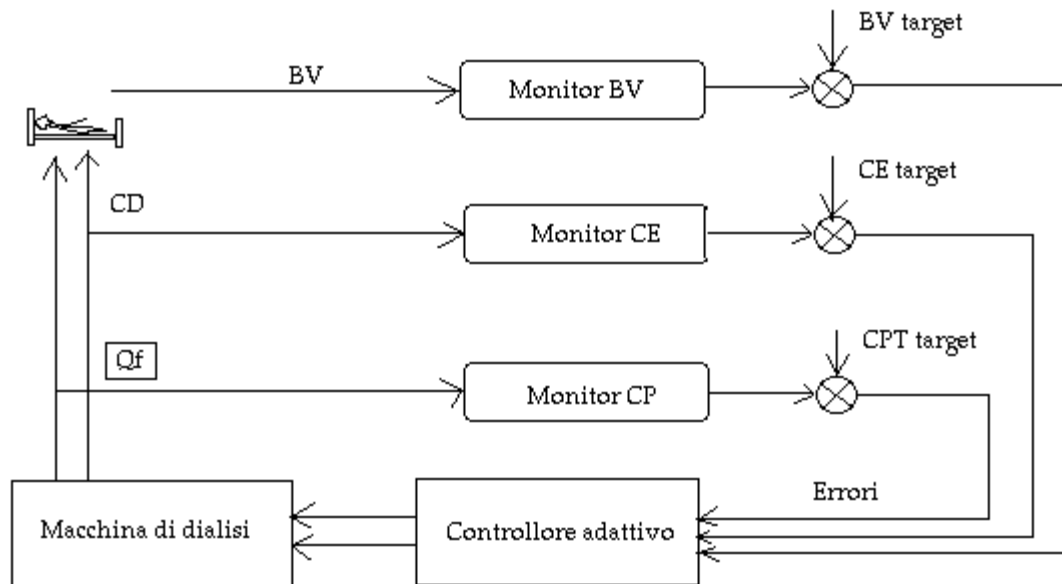


Figura 3. Schema del controllo a retroazione (biofeedback) del volume ematico in corso di emodialisi. Il sistema è governato da un controllore multi-input-multi output (MIMO) che riceve informazioni sul volume ematico del paziente, sulla conducibilità del bagno di dialisi e sulla velocità di ultrafiltrazione. Il controllore dopo aver verificato le eventuali discrepanze tra i valori istantanei dei parametri in ingresso (inputs) con i valori target corrispondenti modifica i due effettori rappresentati dalla stessa ultrafiltrazione e dalla conducibilità del dializzato.

Le variazioni relative del VE vengono misurate in continuo nel corso del trattamento tramite un sistema ad assorbanza ottica (11). Nello stesso tempo, vengono calcolati in continuo:

1. i coefficienti matematici che legano la variabile controllata alle variabili di controllo;
2. gli errori istantanei nella traiettoria di VE effettivamente ottenuta confrontata con quella ideale;
3. le differenze nella perdita di peso inizialmente prescritta e quella effettivamente ottenuta.
4. le differenze in conducibilità equivalente (intesa come la conducibilità media da mantenere per ottenere in dialisi con BVT una equivalenza del bilancio conducimetrico rispetto ad una dialisi standard a conducibilità costante)

Il modello è in grado di aggiornare automaticamente sia l'ultrafiltrazione che la conducibilità, con l'intento di minimizzare tutte le discrepanze fra le traiettorie ideali di volemia e quelle ottenute realmente da un sensore ottico collocato sulla linea ematica arteriosa. Vengono però continuamente corretti anche gli errori rilevanti nella riduzione di peso del paziente e nel bilancio sodico espresso in termini di conducibilità. Il cuore del sistema è un controllore "multi-input multi-output" in cui tutte le diramazioni sono linearmente controllate con parametri adattati. Insieme con il controllore lavora un modello cinetico del sodio, molto simile a quello descritto da Pedrini (12). Il modello considera la concentrazione sistemica del sodio come una funzione del tempo, ed è stato validato confrontando i risultati della simulazione al computer con i dati sperimentali. L'accuratezza della capacità predittiva del modello è stata verificata tramite un controllo laboratoristico dei valori di concentrazione sodica plasmatica ai diversi tempi così come alla fine del trattamento dialitico. La correlazione fra i valori misurati e quelli predetti dal modello è risultata eccellente, con un ES della media pari a 0.389 mEq/l ($R=0.88$, $P<0.001$). Controllo a parte, durante il trattamento, l'ultrafiltrazione e la conducibilità, le due variabili indipendenti, possono fluttuare solo all'interno di un ben definito ambito che viene stabilito dal medico all'inizio del trattamento sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente. Il sistema nel suo complesso, oltre a permettere la regolazione dell'andamento del VE secondo traiettorie desiderate, rende possibile la prescrizione di adeguate ultrafiltrazioni e una personalizzazione del bilancio intradialitico del sodio. Dal punto di vista clinico, il biofeedback nella regolazione del VE ha diversi scopi:

1. evitare il raggiungimento di importanti stati di ipovolemia. Riduzioni superiori al 25% dovrebbero essere evitate a causa dell'elevato rischio di ipotensione che le accompagna;
2. modellare le curve di volemia nei pazienti con instabilità del refilling e andamenti intradialitici di volemia non ripetitivi e non lineari; il sistema assicura traiettorie e gradi di volemia desiderati;
3. evitare, nei pazienti con instabilità cardiovascolare, il raggiungimento di soglie critiche di ipovolemia, indipendentemente dal loro valore assoluto.

Recentemente in 35 pazienti altamente sintomatici abbiamo condotto uno studio policentrico in collaborazione con i Servizi di Nefrologia e Dialisi di Chieti, Gorizia, Leno, Lodi, Martina Franca, Novara, Milano S. Carlo, Ostia e Trieste. I pazienti, dopo un periodo di preavvalutazione, venivano sottoposti ad uno studio cross-over che presupponeva un mese di trattamento in dialisi tradizionale (trattamento A) ed un mese in dialisi con controllo automatico (trattamento B); al termine del trattamento si procedeva ad una nuova inversione dei trattamenti in modo da ottenere due mesi di trattamento con il trattamento A e due mesi con il trattamento B. La curva volemica in dialisi automatica veniva volutamente forzata al fine di ottenere una maggiore pendenza nella prima parte della seduta dialitica ed uno stato di steady state nella seconda parte (figura 4).

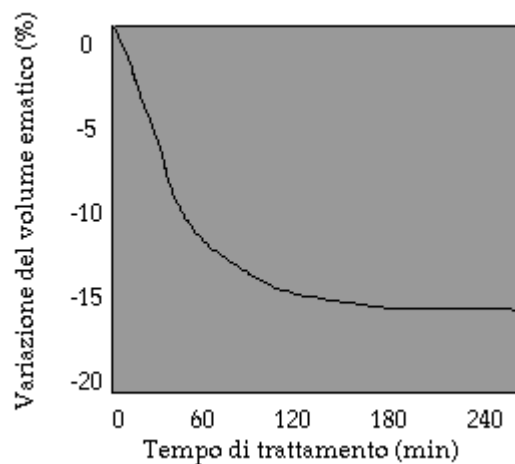


Figura 4. Andamento della volemia in corso di dialisi con controllo del volume ematico e con ultrafiltrazione e conducibilità variabili.

Come illustrato nella figura 5 che mette in relazione la frequenza percentuale degli episodi di ipotensione nei trattamenti A e nei trattamenti B, abbiamo osservato una significativa riduzione delle ipotensioni in dialisi automatica. In media si assisteva, in dialisi automatica, ad una riduzione del 30% degli episodi di ipotensione. Tuttavia il fenomeno di miglioramento del comportamento pressorio era strettamente connesso alla frequenza individuale di ipotensione. In alcuni casi con oltre il 70% di ipotensioni intradialitiche con trattamento dialitico tradizionale vi era una riduzione del 60-70% degli episodi ipotensivi con il trattamento in automatico. Questi dati dimostrano in maniera inequivocabile che il controllo del VE tramite biofeedback può migliorare la stabilità emodinamica in corso di dialisi. In particolare i risultati migliori si ottengono quando l'ipovolemia è la causa principale della ipotensione o nei pazienti altamente sintomatici. Rimane da valutare se questo vantaggio può essere mantenuto anche nel lungo periodo, trasformandosi in un concreto senso di benessere ed una migliore qualità di vita per i pazienti emodinamicamente instabili.

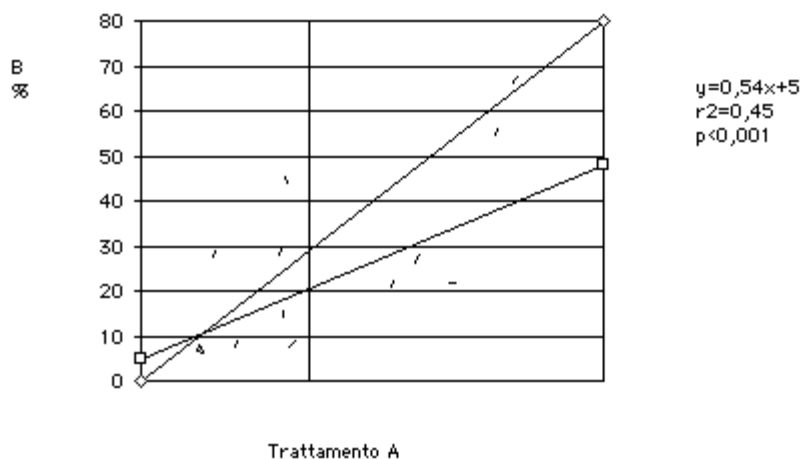


Figura 5. Relazione tra la incidenza di ipotensione intradialitica espressa come frequenza percentuale individuale in corso di dialisi tradizionale (trattamento A) e dialisi con controllo automatico del volume ematico. I dati si riferiscono a 35 pazienti con elevata instabilità cardiovascolare intradialitica.

Conclusioni

Il biofeedback rappresenta una delle nuove prospettive della terapia dialitica che forse ci permetterà di uscire dalla situazione di impasse che vede da un lato aumentare il livello di criticità clinica della popolazione in trattamento cronico e dall'altro accrescersi l'aspettativa di una migliore qualità ed efficacia della terapia. A differenza della dialisi tradizionale il biofeedback permette delle personalizzazioni che tengono conto della variabilità del paziente e consente di adattare la tecnica dialitica alle personali esigenze del singolo paziente. Naturalmente anche i sistemi di controllo automatico hanno i loro limiti che sono dettati dalla disponibilità di sensori ed attuatori specifici, nonché dai punti fermi, i cosiddetti constraints, come il tempo di trattamento, il calo ponderale, la rimozione di soluti o il trasferimento di elettroliti e tamponi. Tutte queste variabili devono essere definite dal medico in rapporto ai bisogni individuali del paziente e trasferite ai sistemi di controllo che, a loro volta, devono sorvegliare e perseguire il raggiungimento di obiettivi finali in termini di rimozione dei soluti, controllo del bilancio idrico ed elettrolitico e correzione dell'acidosi uremica.

BIBLIOGRAFIA

1. Santoro A. On-line monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 10:615-8 ; 1995.
2. Kramer M et al. Control of blood temperature and thermal energy balance during hemodialysis. *Proceedings of 14th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1992.
3. Peticlerc T et al. Qu'est-ce que le biofeedback ? réalisation d'une bouche d'asservissement de la concentration sode du dialysat. *Semin Urol Nephrol* 2: 105-116, 1995
4. Muriasco A et al. Dialysis control system with an integrated sodium electrode and microcomputer to allow decoupling of sodium and H2O transfer during hemodialysis. *Progr Artif Organs* 930-34, 1993
5. Santoro A et al. Automatic Control of Blood Volume trends during Hemodialysis . *ASAIO J* 40: 419-22, 1994.
6. Schneditz D et al. Nature and rate of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration. *Kidney Int* 42 : 1425-33 ; 1992.
7. Fleming SJ et al. Effect of dialysate composition on intercompartmental fluid shifts. *Kidney Int* 32 : 267-73 ; 1987
8. Van Kuijk WHM et al. Vascular reactivity during combined ultrafiltration hemodialysis : influence of dialysate sodium. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 323-328 ; 1996.
9. Santoro A et al. Parameter estimator and adaptive controller to regulate intradialytic blood volume trends. *Kidney Int* 41 : 1446(abstr); 1992.
10. Santoro A et al. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 32(5) : 739-48; 1998.
11. Paolini F et al. Hemoscan : a dialysis machine integrated blood volume monitor. *Int J Artif Organs* 18 : 487-94 ; 1995.
12. Pedrini L et al. Sodium modeling in hemodiafiltration. *Kidney Int* 40 : 525-532 ; 1991.