

# I SISTEMI DI CONTROLLO AUTOMATICO E LE LORO APPLICAZIONI IN DIALISI

**A. Santoro, E. Mancini, E. Ferramosca**

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

## Automatic system control and its application in dialysis

*The progressive increase in the mean age of dialysis patients associated with increasing comorbidity factors such as the presence of cardiovascular disease and diabetes have significantly worsened patients' clinical status and tolerance to hemodialysis. On the other hand, the demand for short treatment times increases the risk of hemodynamic instability as well as inadequate deuration.*

*The traditional management of the dialysis session by setting predefined treatment parameters and carrying out active therapeutic intervention only in the event of complications is definitely unsuitable for short-lasting treatments, which are often complicated by hemodynamic instability, especially in critically ill patients.*

*The first step in improving the management of the dialysis session is the use of uninvasive systems for continuous monitoring of the hemodynamic and biochemical parameters that characterize dialysis quality. In the last decade, special sensors have been designed for continuous measurement of blood volume, blood temperature, blood pressure, heart rate and electrolytes. As a second step, some of these devices have been interfaced with the dialysis equipment, mainly with a view to preventing cardiocirculatory instability but also monitoring the efficiency of dialysis (biofeedback control systems).*

*The basic components of a biofeedback system are the plant, the sensors, the actuators, and the controller. The plant is the biological process we need to control, while the sensors are the devices used for measuring the output variables. The actuators are the working arms of the controller. The controller is the mathematical model that continuously sets the measured output variable against the reference input and modifies the actuators in order to reduce any discrepancies.*

*In actual practice, however, there are a number of conceptual, physical and technological difficulties to overcome. In particular, the behavior of what is to be controlled may be nonlinear and time-varying, with interactions between the actuators and the controlled variable. In such cases, more sophisticated control systems are needed that must be capable of identifying the behavior of the process and continuously update information data while the control is on. These complex systems are called adaptive controllers.*

*At present, there are three biofeedback systems routinely used in clinical dialysis. All of them are aimed at improving the cardiovascular stability during hemodialysis, which at present is one of the main problems limiting the tolerance to treatment on the one hand and the quality of hemodialysis on the other. These systems include biofeedback control of blood volume, biofeedback control of thermal balance, and biofeedback control of blood pressure. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S40) S69-79)*

Conflict of interest: None

## KEY WORDS:

Biofeedback,  
Automatic control,  
Dialysis efficiency,  
Cardiovascular  
instability,  
On-line  
monitoring,  
Blood volume

## PAROLE CHIAVE:

Biofeedback,  
Controllo  
automatico,  
Efficienza  
dialitica,  
Instabilità  
cardio-vascolare,  
Monitoraggio,  
Volume ematico

## ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Antonio Santoro  
Divisione di Nefrologia Dialisi e  
Iperensione  
Policlinico S. Orsola-Malpighi  
Via P. Palagi, 9  
40138 Bologna  
e-mail: antonio.santoro@aosp.bo.it

## INTRODUZIONE

I trattamenti dialitici sostitutivi hanno subito notevoli sviluppi nell'arco delle ultime decadi e si è passati da trattamenti mirati esclusivamente alla sopravvivenza del paziente a sistemi capaci di interagire con le varie funzioni dell'organismo ed in grado di indirizzare l'attenzione anche alla riabilitazione del paziente e alla sua qualità di vita.

Oggi abbiamo la possibilità di vedere la dialisi da un punto di vista globale, orientata al "sistema-paziente" attraverso l'applicazione di metodi e tecniche più tipicamente bioingegneristiche e attraverso un più ampio utilizzo di sensori e computer. Il concetto di "rene artificiale" non deve solo esprimere una macchina con specifica funzione depurativa, ma va visto come un sistema artificiale dotato della capacità di modulare le sue attività ed azioni sulla base dei bisogni fisiologici, emodinamici e metabolici dell'organismo con cui deve interagire. Praticamente ora è necessario pensare in termini di controllo automatico ad un meccanismo capace di misurare uno stato chimico-fisico dell'organismo e di reagire in modo da mantenerlo o riportarlo ad una condizione di equilibrio.

L'organismo umano è un sistema estremamente complesso di controllo integrato a diversi livelli gerarchici in modo da mantenere l'omeostasi interna anche in presenza di variazioni estreme delle condizioni operative.

In termini storici, la bioingegneria è una scienza che ha fissato come primo obiettivo lo studio e la riproduzione di vari organi e dei loro principi funzionali attraverso dispositivi non organici. Il concetto di essere in grado di sostituire un organo ammalato, oltre ad essere in grado di guarirlo, ha determinato una vera rivoluzione nel campo terapeutico e riabilitativo.

## IL CONCETTO DI BIOFEEDBACK

Fin dall'origine dell'essere umano, il termine "controllo" ha avuto sempre il significato di una forma di potere sull'uomo e sulle sue azioni. In gergo ingegneristico il controllo è identificato con la nozione di controllo automatico (che comprende la trasmissione e il ritorno dell'informazione). Nell'accezione comune si tende ad attribuire un significato di più ampio al termine controllo. Per esempio il controllo e la regolazione delle macchine, il controllo di dispositivi protesici, aspetti generali di attività nell'ambito della sfera sociale, come l'ottimizzazione di operazioni di *business*, il controllo di attività economiche attraverso politiche di governo e, ancora, il controllo di decisioni politiche attraverso procedimenti democratici.

Ma ritornando al linguaggio ingegneristico, un sistema di controllo è il set di componenti interconnesse tra

loro, in grado di fornire le risposte desiderate ad un dato sistema. In base alla funzione della configurazione delle componenti, i sistemi di controllo sono suddivisi in due grandi categorie: controlli ad azione diretta (detti "feedforward" o a "catena aperta") e controlli a "feedback" o a "catena chiusa". Esempi di sistemi di controllo sono presenti in molte applicazioni dell'attività dell'uomo: nel settore automobilistico tutti i sistemi di controllo anti-slittamento (ABS), il sistema di controllo della trazione e della *speed cruise*; nel settore del riscaldamento e raffreddamento (sistemi di aria condizionata con predeterminazione delle temperature desiderate) o nel controllo di processi industriali. Alcuni di questi sistemi sono di fatto già presenti nei monitor di dialisi e vengono applicati nella ottimizzazione di alcune delle funzioni della macchina: la temperatura del bagno di dialisi, la conducibilità o l'ultrafiltrazione sono variabili e controllate da sistemi a *feedback*. Il grande passo è però quello di passare dal controllo parametri macchina al controllo parametri uomo (paziente).

I sistemi a catena aperta sono in genere più semplici da realizzare a livello industriale, non richiedono necessariamente un sensore per misurare le variabili, ma hanno come svantaggio una minore regolazione e una maggiore sensibilità alle variazioni delle condizioni dell'ambiente in cui operano se le leggi che governano il sistema da controllare non sono note in dettaglio.

Pertanto, data la legge che descrive la variabile in studio come una funzione di tempo, e la variabile  $[y = f(t, u)]$ , è sufficiente applicare una forza  $u_0$  per ottenere la risposta desiderata  $y_0$ . Per esempio, dovendo riscaldare una stanza, se sono note la temperatura esterna e la resistenza termica al passaggio del caldo verso l'esterno, è sufficiente applicare una fissata potenza termica in modo da portare la temperatura interna della stanza al livello desiderato. Comunque, se si verificano variazioni della temperatura esterna e della resistenza termica della stanza, la legge che descrive il sistema di controllo viene modificata e quindi ad uguale potenza termica, la temperatura interna sarà differente.

I sistemi in *feedback* funzionano secondo il principio di minimizzazione degli errori tra il valore desiderato della variabile da controllare e la sua misurazione diretta (Fig. 1). Tali sistemi sono più complessi da realizzare a livello industriale, e richiedono un sensore per la misurazione della variabile di controllo. Essi comunque non hanno bisogno di una conoscenza dettagliata delle leggi che governano il sistema da controllare, sono molto insensibili alle interferenze e garantiscono maggiore accuratezza e precisione. Per questi motivi le tecniche di *feedback* sono molto più promettenti nell'applicazione in sistemi biologici, in cui la legge che gover-

na il sistema non è sempre nota, i parametri del sistema sono variabili nel tempo, e non si conoscono le condizioni iniziali in cui il sistema opera. Tornando all'esempio precedente, un sistema automatico di termoregolazione è decisamente più efficace, dal momento che, anche in presenza di variazioni nella temperatura esterna o nella resistenza termica, è sempre in grado di raggiungere la temperatura interna desiderata.

Sistemi di *feedback* biologici, che sono entrati nel linguaggio comune con un termine non così appropriato come quello di *biofeedback* sono molto diffusi in natura. In fisiologia, *biofeedback* è sinonimo di servosistema, che controlla un processo biologico come la coordinazione muscolare e il metabolismo. Un classico esempio di *biofeedback* è la regolazione della nostra temperatura corporea, che viene mantenuta costante indipendentemente dalla temperatura esterna. I termocettori di cui siamo dotati misurano continuamente la temperatura interna e superficiale ed inviano queste informazioni ai centri di integrazione. I centri di integrazione, attraverso vie nervose discendenti, controllano lo stato degli effettori, il flusso ematico cutaneo, la sudorazione e i brividi, e, grazie a questi, mantengono costante la temperatura corporea a fronte di ampie variazioni della temperatura esterna.

Guardando alla natura e alla fisiologia del corpo umano, la bioingegneria ha codificato le componenti di base del *biofeedback*: il processo, i sensori, gli attuatori e i controllori.

Il processo è il sistema che noi vogliamo controllare, mentre i sensori sono i dispositivi per la misurazione della variabile di *output*. La variabile di *output* è quella che vogliamo controllare e che noi misuriamo continuamente. Le sue misure vengono continuamente confrontate con quelle di riferimento. Il controllore è un modello matematico che in modo continuo dopo aver notato le discrepanze tra valori ottenuti dalla misura delle variabili di *output* e valori di riferimento della stessa variabile, modifica gli attuatori al fine di ridurre eventuali discrepanze.

La formulazione scientifica di un problema di controllo è basata su due tipi di procedure: a) il comportamento deve essere definito matematicamente in modo accurato; b) deve essere specificato lo scopo del controllo e dell'ambiente (interferenza), sempre in modo matematicamente accurato.

Questa è la teoria, mentre nella pratica lo sviluppo di sistemi di *feedback* ha ancora diversi ostacoli concettuali, fisici e tecnologici da superare. Spesso il processo da controllare e la quantificazione degli effetti desiderati possono non essere conosciuti interamente. Inoltre, il comportamento di ciò che si deve controllare può non essere lineare e può variare nel tempo, e, in ultimo, la variabile da controllare può interagire con gli attuatori.

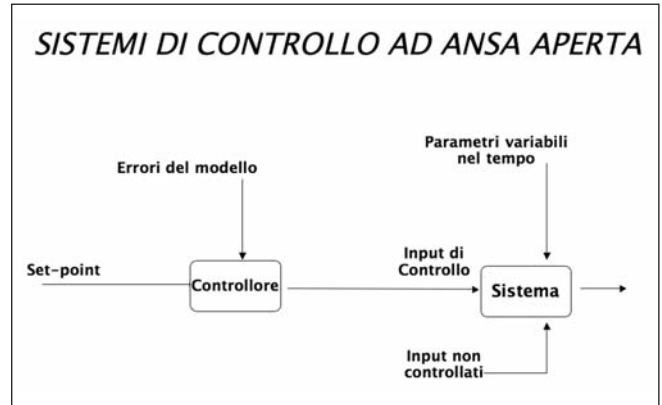


Fig. 1 - Rappresentazione schematica di un sistema di controllo ad ansa aperta. I parametri di controllo sono stabiliti all'inizio del processo in modo da ottenere una variazione desiderata nel sistema. Comunque, errori del modello, parametri variabili nel tempo o input non controllati possono modificare la risposta del sistema durante il processo di controllo, e quindi del risultato.

Un problema insito nei sistemi di *biofeedback* è quello della loro stabilità. Se il *range* operativo del *biofeedback* è molto basso, il controllo può risultare inefficace, mentre se è molto alto concede molte libertà e quindi può essere instabile e dare origine a comportamenti indesiderati.

Negli ultimi anni, in dialisi è stato relativamente semplice realizzare alcuni sistemi di *biofeedback* solo quando sono stati realizzati sensori per il monitoraggio *online* (1). Da allora le macchine da dialisi sono diventate sempre più sofisticate ed in grado di fornire aggiustamenti "posologici" continui. Per fare tutto questo, residenti nelle macchine da dialisi si sono installati potenti microprocessori in grado di accogliere complessi controllori di tipo *multi-input* e *multi-output*.

## MONITORAGGIO E CONTROLLO INTRADIALITICO

Il bisogno di realizzare nuovi sistemi per migliorare la qualità del trattamento dialitico deriva da una necessità sorta negli ultimi anni e cioè la modifica delle caratteristiche della popolazione di pazienti in trattamento dialitico, aumento progressivo dell'età media della popolazione incidente ed incremento delle comorbidità. Aumento dell'età e alto livello comorbido poco si sposano con tempi brevi di trattamento e dialisi ad alta efficienza.

La gestione tradizionale della seduta dialitica presuppone la definizione aprioristica di parametri predefiniti e gli interventi terapeutici attivi sono limitati a quelle situazioni in cui si verificano complicanze. Alla fine del tempo di trattamento stabilito, spesso senza tener conto del cosiddetto tempo di recupero e con alcuna possibilità di verificare la "qualità" della depu-

razione, il trattamento viene interrotto. Solo occasionalmente si verifica la sua efficacia o solo quando si verificano complicitanze tardive espressione di uno stato di sottodialisi.

Questo tipo di approccio, accettabile per i trattamenti di lunga durata, non è assolutamente applicabile per trattamenti brevi, soprattutto se complicati da fasi di instabilità emodinamica.

Di qua la necessità di trovare una risposta tecnologica, nello sviluppo di sistemi per il monitoraggio intradialitico *online*, con lo scopo di prevenire situazioni critiche attraverso la misura in modo continuo di parametri fisiologici del paziente, sia di tipo emodinamico che biochimico. I sistemi di monitoraggio *online* sono risultati molto più efficaci nelle dialisi ad alta efficienza, di breve durata, dal momento che il rischio di non fisiologicità di una procedura dialitica è tanto maggiore quanto minore ne è la durata.

Nei pazienti più critici e con un importante coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare vi è maggiore necessità di avere un flusso continuo di informazioni che permetta di valutare:

- l'adeguatezza della risposta cardiocircolatoria alla rimozione dei liquidi;
- l'eventuale discrepanza tra dose dialitica realmente fornita al paziente con quella prescritta.

Un prerequisito essenziale per raggiungere questi obiettivi è quello di disporre di adeguati dispositivi di misurazione e di "sensori" per misure in tempo reale durante la seduta dialitica. I sensori ideali, accanto ad un alto grado di affidabilità, continuità e accuratezza della misura, devono avere la facilità di impiego, la sterilità e la biocompatibilità (per i sensori che vanno a diretto contatto con il sangue), la possibilità di interfacciare il sistema di misurazione con un computer e, in ultimo, un costo accettabile. Quest'ultimo aspetto non è trascurabile visto il già elevato costo dei materiali dialitici. Accanto a tutti questi elementi, il prerequisito indispensabile per un sensore da usare in emodialisi è la sua assoluta non invasività e l'estrema tollerabilità da parte del paziente.

Una volta che si disponga di un sensore adatto a misurare la variabile oggetto del controllo per costruire un sistema di controllo automatico occorrono altri elementi che non si possono definire di contorno: un'ampia conoscenza delle variabili da controllare e delle loro interrelazioni, la definizione degli attuatori e la realizzazione di un sistema esperto di controllo, che sia in grado di gestire tutte le variabili coinvolte (variabili di *input* e variabili di *output*). In altre parole, occorre spesso allestire dei veri e propri controllori adattativi. Tutte queste difficoltà spiegano perché ad oggi i sistemi di *feedback* attualmente usati di routine sono solo tre:

- 1) controllo automatico del volume ematico;

- 2) controllo automatico della temperatura ematica;
- 3) controllo della pressione arteriosa.

### BIOFEEDBACK DEL VOLUME EMATICO

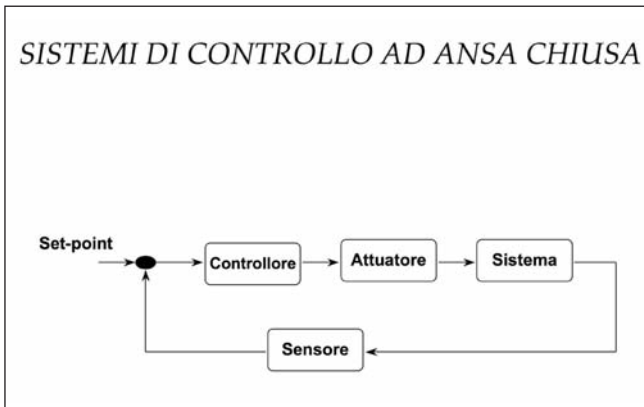
L'andamento del volume ematico (VE) durante la seduta dialitica è stato ampiamente descritto dal punto di vista matematico (2) e sono stati identificati vari fattori in grado di influenzare e modificare le variazioni di VE nel corso della seduta (3).

L'ultrafiltrazione e le variazioni della concentrazione del sodio nel dialisato sono comunque le variabili dialitiche più importanti nel controllo della volemia durante il trattamento dialitico (4). E il *profiling* dell'ultrafiltrazione e della concentrazione sodica nel bagno dialisi possono avere un impatto positivo sull'andamento della pressione arteriosa durante la seduta dialitica proprio attraverso la modulazione della volemia.

Tuttavia i modelli basati sul controllo della sola ultrafiltrazione, si limitano ad adattare il ritmo di rimozione dell'acqua corporea alle capacità di *refilling* del paziente. Il limite più grande di questi modelli è la loro incapacità, in un'applicazione estensiva, di permettere di raggiungere il calo ponderale del paziente nel tempo prestabilito (5, 6). L'aumento del sodio nel dialisato può favorire un maggiore spostamento di liquidi dal compartimento extracellulare, ricostituendo la maggiore parte di volume plasmatico perso durante l'ultrafiltrazione (7). La modifica del sodio intravascolare può, oltre che potenziare il *refilling* plasmatico, aumentare l'attività del sistema nervoso autonomo, con una conseguente migliore risposta emodinamica delle resistenze vascolari periferiche. In quest'ottica, da anni abbiamo lavorato, insieme con il gruppo ricerca/sviluppo della *Gambro-Hospital*, per sviluppare un sistema di controllo in *feedback* del volume ematico (8). Il sistema *biofeedback* che abbiamo realizzato si basa su un controllore adattativo, in grado di forzare il *trend* di volemia spontanea lungo traiettorie predefinite, attraverso modifiche, contemporanee e non, sia dell'ultrafiltrazione sia del sodio. Da un punto di vista modellistico, il sistema proposto è un esempio di controllo ad anello chiuso (Fig. 2), con una variabile di *output* dipendente o variabile controllata, costituita dalla volemia, e due variabili indipendenti o variabili di controllo, che sono rappresentate dall'ultrafiltrazione e dalla conducibilità (9).

Le variazioni relative di VE sono misurate in maniera continua durante la seduta dialitica, attraverso un sistema ottico ad assorbimento che legge le variazioni della concentrazione emoglobinica (10). Allo stesso tempo vengono calcolati i seguenti parametri:

- 1) i coefficienti matematici che legano le variabili controllate alle variabili di controllo;



**Fig. 2** - Rappresentazione schematica di un sistema di controllo ad ansa chiusa. In un sistema ad ansa chiusa, la variabile da controllare è misurata in maniera continua da un sensore e l'azione del regolatore è determinata dalla differenza tra il valore desiderato e quello misurato delle variabili del sistema. In questo caso, non è necessario conoscere in dettaglio il modello del sistema per ottenere il punto desiderato. Spesso è sufficiente solo conoscere una relazione semplificata di input ed output. Questa modalità è molto meno sensibile alle interferenze esterne e alle variazioni interne del sistema, perché la differenza tra i valori prestabiliti sono prima misurate e poi compensate attraverso l'azione di regolatori sul sistema di input.

- 2) gli errori istantanei nella traiettoria del VE, comparati a quella ideale predefinita;
- 3) le differenze tra il calo ponderale prescritto e quello raggiunto e la loro relazione con la variazione del volume ematico.

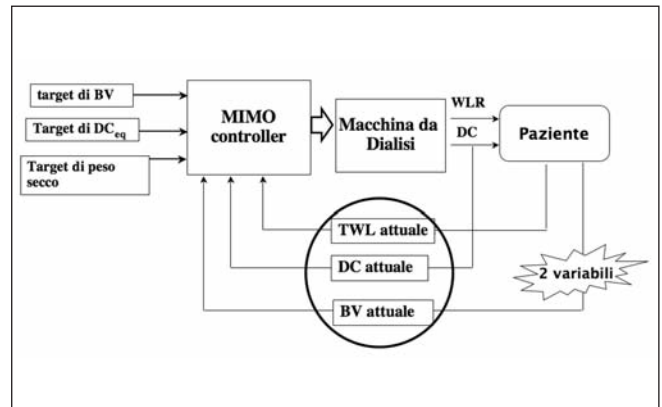
In presenza di errori sostanziali il modello è in grado di aggiornare automaticamente sia l'ultrafiltrazione che la conducibilità, minimizzando ogni discrepanza che ci può essere tra le traiettorie ideali di VE e quelle ottenute sperimentalmente.

All'interno del sistema vi è un *MIMO controller*, controllore multi-input multi-output, in cui tutte le afferenze ed efferenze sono controllate linearmente con parametri ad adattamento (Fig. 3). Il controllore adattativo gestisce tre tipi di errori: errori della volemia, errori della perdita di peso totale ed errori della conducibilità. Per una maggiore sicurezza durante il trattamento, l'ultrafiltrazione e la conducibilità, le due variabili indipendenti, possono fluttuare solo nell'ambito di un range predefinito, stabilito all'inizio del trattamento in base alle caratteristiche cliniche del paziente (Fig. 4).

Inoltre, il sistema generale, oltre a permettere la regolazione del profilo del VE secondo le traiettorie prestabilite, rende possibile prescrivere una adeguata ultrafiltrazione in modo da raggiungere un ideale peso corporeo del paziente parallelamente ad un bilancio del sodio personalizzato.

Da un punto di vista clinico la regolazione in *biofeedback* del VE ha diversi scopi:

- 1) evitare di raggiungere importanti contrazioni del VE; si dovrebbero evitare riduzioni superiori al 25% che porterebbero ad un aumento del rischio

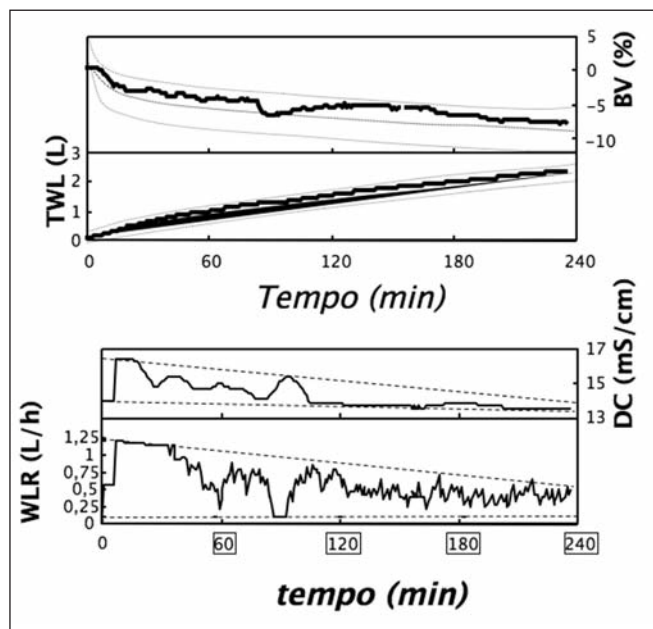


**Fig. 3** - Biofeedback del volume ematico con il regolatore multi-input e multi-output (MIMO controller). Il sistema a biofeedback del volume ematico (VE) consiste nello stabilire 3 obiettivi clinici: 1) il calo ponderale totale (Total Weight Loss, TWL) per il ripristino del peso secco; 2) la variazione del VE per preservare la stabilità cardiovascolare; 3) la conducibilità equivalente del dialisato (DC) per mantenere il bilancio del sodio desiderato. Secondo l'architettura del biofeedback, vengono misurati in maniera continua i seguenti parametri: variazioni del VE, TWL e DC. Con queste informazioni il regolatore fisiologico aggiusta in modo continuo la velocità di ultrafiltrazione la conducibilità del dialisato.

- di ipotensioni intradialitiche;
- 2) modellare le curve di volemia in pazienti con *refilling* instabile e *trend* di volume plasmatici non lineari durante la seduta dialitica;
- 3) evitare, nei pazienti con instabilità cardiovascolare, di raggiungere il livello critico di ipovolemia, indipendentemente dal suo valore assoluto;
- 4) modulare il bilancio del sodio e la disidratazione del paziente.

L'emodialisi con il controllo del VE in *biofeedback* è ad oggi possibile effettuarlo di routine, permettendo trattamenti dialitici molto più fisiologici.

Il monitoraggio del VE "*Blood Volume Tracking*" (BVT) è stato validato da uno studio multicentrico che ha visto coinvolti il nostro Centro, dove tale sistema è nato ed è stato sperimentato, e altri 9 Centri Dialisi Italiani. In questo studio (11), condotto in pazienti con una importante comorbidità cardiovascolare e soggetti a frequenti episodi di ipotensione intradialitica dialisi-relata, la stabilità cardiovascolare in corso di dialisi veniva confrontata in due modalità dialitiche: dialisi convenzionale (Trattamento A) e dialisi con il sistema BVT (trattamento B). Ciascun paziente era controllo di se stesso e veniva assegnato *random* ad una sequenza di trattamento A-B-A-B o B-A-B-A, ciascuno della durata di 4 settimane. Alla fine dello studio si registrava una riduzione di circa il 30% di episodi di ipotensione nei pazienti trattati con il sistema BVT. L'effetto era particolarmente evidente nei pazienti con un maggior numero di eventi ipotensivi quando trattati con la dialisi convenzionale (in questi pazienti la riduzione degli eventi ipotensivi raggiungeva il 65%). I risultati



**Fig. 4** - Riduzione del volume ematico nel tempo (BV, %), calo ponderale totale (TWL, kg), conducibilità del dialisato (DC, mS/cm) e velocità di calo ponderale (WLR, L/h) durante una seduta dialitica con controllo in *biofeedback* del volume ematico. In base al pattern di volume ematico e TWL (piccola linea tratteggiata nel plot in alto), la velocità di calo ponderale e le variazioni di conducibilità momento per momento per ridurre l'errore tra i valori desiderati e osservati. La velocità di calo ponderale e la DC sono in ogni caso mantenute entro limiti di sicurezza (linea punteggiata nel plot in basso).

inerenti la tolleranza emodinamica erano avvalorati dal riscontro di una riduzione del 10% di sintomi intradialitici (sete, crampi, astenia, ecc.). Non vi erano differenze relative a incremento ponderale interdialitico, pressione predialisi e  $Kt/V$  tra i due tipi di dialisi.

Una conferma dei nostri risultati giunge dall'esperienza di Basile (12) che ha confrontato la dialisi bicarbonato con *biofeedback* in 19 pazienti emodializzati, a breve-medio termine. Basile ha ottenuto una riduzione sia di crampi e ipotensione intradialitica che una differenza significativa in termini di astenia post-dialitica. La percentuale residua di riduzione del VE, divisa per la variazione percentuale delle variazioni del volume extracellulare (misurata attraverso metodiche bioimpedenziometriche), era significativamente maggiore durante il trattamento in *biofeedback*, suggerendo un migliore *refilling* nelle dialisi con controllo del VE. Ancora una volta il sistema BVT si è dimostrato meno "non fisiologico" rispetto ai trattamenti convenzionali. Il continuo adattamento della velocità di ultrafiltrazione e della conducibilità alla capacità di *refilling* mantiene più acqua nel compartimento fluido interstiziale o riduce il passaggio intracellulare; il *refilling* vascolare è in ogni caso salvaguardato e favorito.

Ronco et al. (13), oltre ad osservare risultati simili in

termini di prevenzione degli episodi ipotensivi, ha anche dimostrato un migliore valore di  $Kt/V$  nei trattamenti con il controllo del VE, con una sostanziale riduzione nella percentuale *du rebound* dell'urea ( $6.4 \pm 2.3\%$  vs  $14.2 \pm 2.7\%$ , nella dialisi con controllo del VE e nella dialisi standard rispettivamente). Quindi, la migliore stabilità emodinamica ottenuta con il sistema di *biofeedback*, si riflette positivamente in termini di efficacia dialitica: riduce la compartimentalizzazione dei soluti e favorisce una migliore redistribuzione dei fluidi corporei. Di conseguenza, la quantità di urea che arriva al filtro è maggiore, ed è altrettanto maggiore la quantità rimossa.

McIntyre et al. (14) hanno applicato il *biofeedback* del VE in 15 pazienti emodializzati, clinicamente stabili, non predisposti ad episodi ipotensivi ed hanno riscontrato un aumento della tollerabilità dialitica. Una recente nostra revisione dell'analisi dei dati della letteratura, esaminata attraverso la tecnica della *pooled analysis*, ha mostrato come vi siano degli indubbi vantaggi della dialisi condotta in automatico rispetto alla dialisi convenzionale nel miglioramento della stabilità cardiovascolare (Fig. 5).

## BIOFEEDBACK DELLA TEMPERATURA CORPOREA

Oltre al controllo del VE, l'emodinamica intradialitica può essere migliorata grazie a manipolazioni della temperatura corporea. Infatti, i processi di variazioni termiche del sangue e del dialisato riscaldato, possono avere un impatto diverso sull'emodinamica del paziente.

D'altronde la temperatura standard della temperatura del dialisato,  $37^\circ\text{C}$ , non tiene conto del fatto che molti pazienti uremici tendono ad essere ipotermici. Di conseguenza, in molti trattamenti emodialitici, il paziente riceve un bilancio termico positivo, che in un certo numero di casi può provocare o contribuire alla genesi di episodi ipotensivi. Molti lavori hanno suffragato questa iniziale ipotesi di Maggiore et al. (15), che avevano osservato una migliore risposta vascolare con l'impiego di dialisato "freddo". Recentemente Rosales et al. (16) hanno dimostrato che la quantità di energia termica da rimuovere per una dialisi isotermica correla con l'entità dell'ultrafiltrazione.

La prevalenza di ipotensioni sintomatiche è paragonabile in emodialisi e nell'ultrafiltrazione isolata, solo se la temperatura interna è mantenuta stabile.

A differenza dei soluti uremici, che si accumulano prevalentemente fra un trattamento e l'altro, l'energia termica si accumula nel corso della seduta dialitica. Diversi sono i fattori alla base della positivizzazione del bilancio termico intradialitico:

1) energia termica fornita dal sistema extracorporeo;

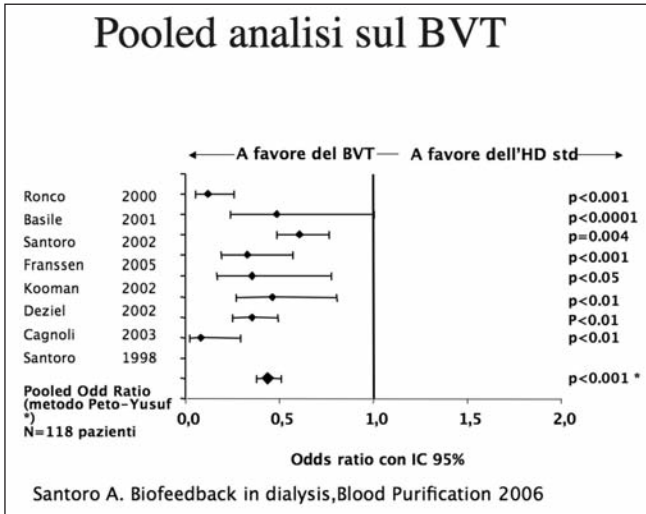


Fig. 5 - Pooled analisi relativa agli effetti della dialisi con controllo automatico del blood volume nei riguardi della ipotensione intradialitica. Negli otto lavori esaminati emerge un chiaro vantaggio della dialisi automatica rispetto alla emodialisi convenzionale.

- 2) aumento del metabolismo;
- 3) ridotto dispendio di calore dalla superficie corporea durante il trattamento dialitico e di ultrafiltrazione.

Il ridotto trasferimento di calore metabolico dall'interno alla superficie corporea è dovuta essenzialmente alla vasocostrizione cutanea come meccanismo di compenso per l'ipovolemia indotta dall'ultrafiltrazione. Quando il calore accumulato supera un determinato livello critico si ottiene un aumento del flusso ematico cutaneo e del volume ematico che porta ad una riduzione delle resistenze periferiche, con caduta della pressione arteriosa e aumentato rischio di disturbi intradialitici.

Questo aggiuntivo stress cardiovascolare può essere evitato attraverso l'adattamento controllato della temperatura del dialisato. La disponibilità di microprocessori permette lo sviluppo di modelli ad ansa chiusa in grado di influenzare il bilancio termico extracorporeo in un modo definito in base alle prescrizioni mediche.

È ora disponibile una realizzazione pratica del sistema di monitoraggio della temperatura corporea (BTM), prodotto da Fresenius (Fig. 6). Il controllo della temperatura corporea è eseguito da un controllore. Il controllore usa i segnali di errore tra la temperatura desiderata e le variazioni sperimentali misurate, per mettere in atto una variazione della temperatura del dialisato tale da influenzare quella del sangue venoso refluo che ritorna al paziente; questo comporta una dose di calore diversa che interagisce con lo stato termico del paziente in quel determinato istante.

Sono possibili due modi operativi di uso del BTM ad ansa chiusa: E-control e T-control. Nella modalità E-con-

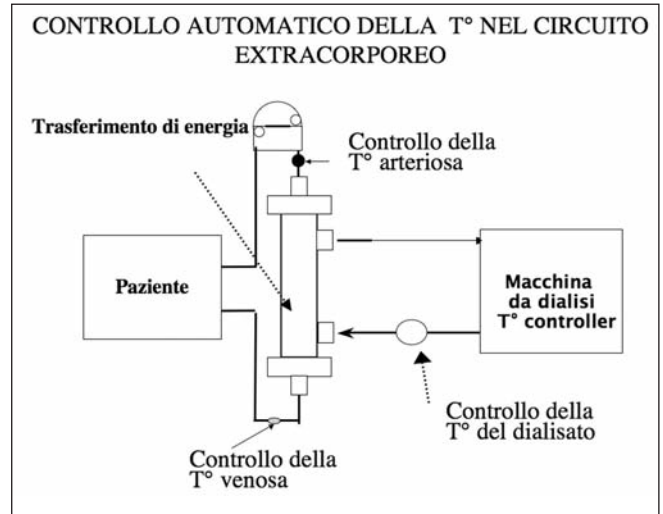


Fig. 6 - Controllo automatico continuo della temperatura nel circuito extracorporeo (BTM) che mostra i punti in cui viene misurata la temperatura e i controllori di temperatura.

tro il BTM controlla il bilancio termico del circuito extracorporeo. Un bilancio termico positivo corrisponde a trasferimento di energia al paziente; al contrario, un bilancio termico negativo corrisponde alla rimozione di calore. Un bilancio termico in pari, e quindi portato a zero, significa che il bilancio termico del paziente non è modificato dal circuito extracorporeo, la cosiddetta dialisi termoneutra. I bilanci termici desiderati sono stabiliti nel BTM selezionando un determinato flusso di calore in KJoule/h durante il tempo di trattamento (limiti interni: -500 kJ/h e +200 kJ/h). Dal punto di vista terapeutico, l'E-control con un parametro di 0 kJ/h è uno strumento utile, quando si vuole escludere qualsiasi influenza termica del paziente da parte del circuito extracorporeo.

Nella modalità T-control, il BTM cerca di influenzare la temperatura corporea del paziente direttamente mediante la valutazione della temperatura corporea del paziente e applicando le rispettive variazioni della temperatura del dialisato per ottenere un predefinito risultato di bilancio termico. Questo goal può essere introdotto nel pannello del BTM stabilendo una certa variazione della temperatura corporea per unità di tempo ( $\pm x$  °C/h; limite interno: -2 °C/h e +1 °C/h). Fissando il goal del BTM a  $\pm 0$  °C si ottiene che la temperatura corporea del paziente si mantiene costante allo stesso livello presente al momento dell'attivazione del sistema di controllo.

In uno studio prospettico (condotto su 95 pazienti predisposti ad episodi di ipotensione), Maggiore et al. (17), hanno documentato l'impatto positivo, in termini di riduzione degli episodi di ipotensione, nelle dialisi isoterme confrontate con la modalità "termoneutra".

Da una nostra analisi post-hoc su questo studio, i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) sembrano avere maggiore beneficio dall'emodialisi "fredda" rispetto a quelli senza IVS. Infatti, è stata osservata una riduzione dell'incidenza degli episodi di ipotensione intradialitica in circa l'86% dei pazienti con IVS. (massa ventricolare >125 gr/m<sup>2</sup>), e nel 62% dei pazienti senza IVS, riduzione statisticamente significativa (Fig. 7) (osservazioni personali non pubblicate).

Un'ipotesi per spiegare questo diverso effetto potrebbe essere il fatto che il ventricolo ipertrofico può manifestare, durante emodialisi, un inadeguato riempimento, secondario alla ridotta capacità di rilasciamento. In dialisi, cosiddette "fredde", il ridotto pooling venoso periferico, freddo-indotto, potrebbe favorire il ritorno venoso al cuore e il riempimento delle camere cardiache, mantenendo quindi una adeguata gittata cardiaca (18).

### BIOFEEDBACK DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Il controllo della pressione arteriosa (PA) è il più ambizioso obiettivo nella gestione di una seduta dialitica. Purtroppo, al fine di esercitare un controllo *feedback online*, requisito essenziale è la misurazione continua della variabile che dovrebbe essere controllata, ed in questo caso è necessario misurare la PA in continuo. I sistemi di monitoraggio continuo della PA, almeno fino ad oggi, sono solo di tipo invasivo e non è pensabile la loro applicazione nei trattamenti dialitici di routine. Pertanto ci si deve accontentare dei sistemi di misurazione oscillometrica con manicotti esterni che monitorizzano l'altezza, l'ampiezza e la morfologia dell'onda sfigmica. La compagnia B-Braun ha realizzato un sistema di monitoraggio della PA più sofisticato con un manicotto "intelligente" che è in grado di ricordare le pressioni del paziente in misure ripetute e quindi ridurre il disagio della misura e un controllo in *feedback* della PA basato sull'ultrafiltrazione come attuatore.

Il controllo in *feedback* misura la PA e il suo *trend* durante la seduta dialitica e permette una accurata regolazione dell'ultrafiltrazione finalizzata al mantenimento di un adeguato volume ematico. Il sistema regolatore è basato sulla logica "fuzzy logic". La logica fuzzy non lavora su un binario logico, ma permette continue e graduali transizioni da 0 a 1 o da on ad off. Il controllore fuzzy permette la regolazione dell'ultrafiltrazione in rapporto al *trend* delle variazioni della PA. Modeste variazioni della PA sono seguite da piccole variazioni dell'ultrafiltrazione o dal mantenimento costante dell'ultrafiltrazione, mentre ampie variazioni della PA sono seguite da altrettanto ampie variazioni dell'ultrafiltrazione. Come mostrato nella Figura 8, quando il controllore rileva un *trend* negativo della PA,

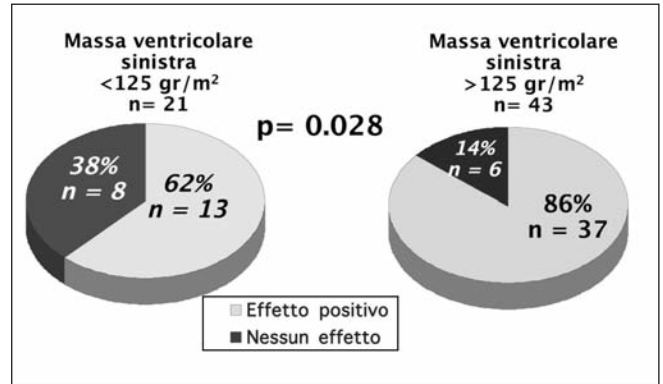


Fig. 7 - Confronto dell'effetto della dialisi "fredda" sull'incidenza di ipotensioni in pazienti con e senza ipertrofia ventricolare sinistra (IVS). L'effetto positivo era significativamente maggiore nei pazienti con IVS rispetto a quelli senza.

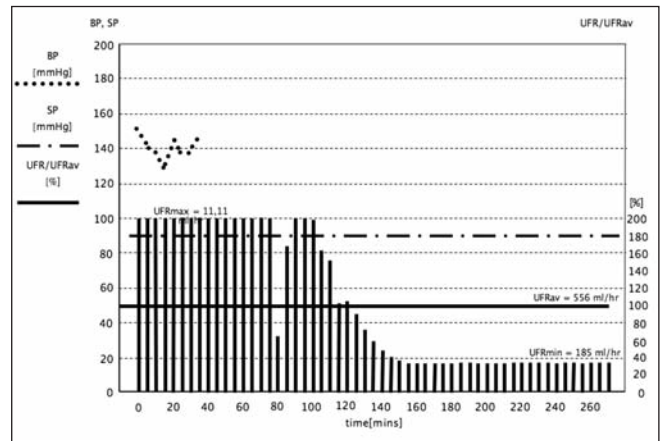


Fig. 8 - Andamento della velocità di ultrafiltrazione (UFR, barre verticali) e trend della pressione arteriosa (BP) durante una seduta dialitica con ABPS (automatic blood pressure stabilisation system). Il valore critico di pressione arteriosa sistolica (SP) era fissato a 90 mmHg (linea orizzontale superiore) e non veniva modificato dal momento che la BP non raggiungeva mai tale livello. L'UFR veniva mantenuta costante (1111 mL/h) fino a che non si registrava una riduzione della BP (80 minuti), quindi veniva automaticamente ridotta. Durante la 3<sup>a</sup> e la 4<sup>a</sup> ora la UFR veniva progressivamente ridotta fino ad un valore minimo di 185 mL/h (linea orizzontale inferiore). L'UFR media è stata pari a 556 mL/h (linea orizzontale intermedia).

riduce l'ultrafiltrazione fino ad annullarla in presenza di mancata ripresa dei valori pressori, salvo a riprenderla in una fase successiva quando la PA risale a valori accettabili.

Tale sistema presenta un limite, dovendo rispondere come *constraints* a determinati parametri quali la durata della seduta dialitica e l'ultrafiltrazione totale (cioè il calo ponderale del paziente). Se questi parametri devono per ragioni cliniche essere mantenuti rigidi, il sistema può avere alcune difficoltà operative. Noi abbiamo appena concluso uno studio clinico multicentrico, controllato, randomizzato basato sull'applicazione di questo sistema, meglio conosciuto come APBS



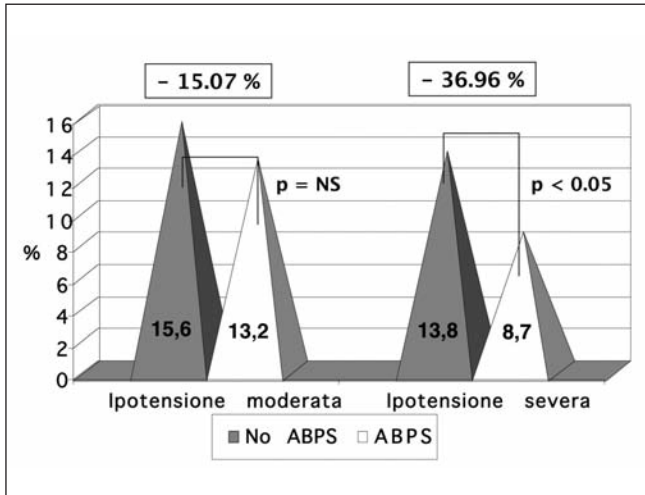


Fig. 9 - Confronto tra la frequenza di episodi di ipotensione (severa e moderata) durante sedute dialitiche senza e con ABPS (automatic blood pressure stabilisation system), si osserva una variazione significativa tra le due modalità in termini di frequenza di episodi ipotensivi (-36.96% nelle dialisi con ABPS).

(Automatic Blood Pressure Stabilisation System) in un gruppo di pazienti con instabilità pressoria. I risultati di questo studio mostrano una efficacia del sistema nella riduzione delle ipotensioni intradialitiche sintomatiche. In particolare (Fig. 9), si è osservata una riduzione statisticamente significativa degli episodi ipotensivi più severi che potrebbero essere espressione di ipovolemia di grado maggiore (19).

## MONITORAGGIO E CONTROLLO BIOCHIMICO

La necessità di verificare la qualità del trattamento dialitico può essere soddisfatta attraverso l'uso di sistemi atti al monitoraggio dell'efficienza dialitica e alla rimozione dei soluti (*performance* del filtro), mediante l'uso di speciali biosensori.

Una misura indiretta dell'efficienza è data dalla dialysance ionica (*total effective dialysance*) che può essere misurata in maniera conducimetrica. La *dialysance* conducimetrica misurata rappresenta l'effettiva *clearance* del filtro, che non tiene conto del ricircolo dell'accesso vascolare e cardiopolmonare, quindi può essere usata per monitorare le fluttuazioni della *clearance* dell'urea.

Il monitoraggio continuo dell'urea può essere eseguito sull'ultrafiltrato con sensori dedicati che operano direttamente, come nella *Paired Filtration Dialysis* (PFD), sull'ultrafiltrato. In PFD vi è una continua produzione di ultrafiltrato (UF), con concentrazione dell'urea del tutto paragonabile alla concentrazione dell'acqua plasmatica.

Il sistema di misura consiste di:

- 1) una cella di conducibilità che misura la conducibilità dell'UF;
- 2) un sensore dell'urea contenente ureasi, un enzima che induce la completa idrolisi dell'urea dell'UF con la produzione di ioni ammonio;
- 3) una seconda cella di conducibilità che rileva le variazioni di conducibilità indotte dagli ioni ammonio.

La differenza di conducibilità tra le due celle correla con la concentrazione dell'urea nell'UF. La misurazione intradialitica continua dell'urea permette di calcolare un parametro cinetico, come il  $Kt/V$  e la concentrazione dell'urea rapportato al tempo di dialisi. Si ottiene un vero controllo di qualità del trattamento, con la possibilità di valutare in tempo reale che la dose dialitica prescritta e somministrata coincidano. Infine questo sistema permette attraverso il monitoraggio e la sorveglianza continua dell'efficienza di modificare in corso di dialisi i parametri prescritti in modo da evitare situazioni di sotto dialisi. Purtroppo, come tutti i sistemi con sensori con consumabili, questa procedura ha un suo costo che va ad assommarsi ai costi abituali della seduta dialitica.

## CONCLUSIONI

Le innovazioni tecnologiche realizzate negli ultimi anni in campo dialitico ci hanno permesso di realizzare dei sofisticati sistemi di controllo automatici, basati sulla misurazione continua di variabili fisiche come la temperatura corporea, o di variabili emodinamiche come il volume ematico e la pressione arteriosa. Questi sistemi hanno la loro ragione di applicazione nella pratica dialitica soprattutto nella gestione dei pazienti "difficili" ed instabili.

Nella nostra opinione comunque, il futuro deve orientarsi verso una integrazione dei sistemi già esistenti e il loro completamento con altre variabili fisiche e chimiche al fine di ottenere una dialisi più fisiologica possibile (Fig. 10). Questo potrà essere realizzabile solo attraverso un completo ed accurato monitoraggio dei parametri biochimici ed emodinamici del paziente durante la seduta dialitica, al fine di rendere più fisiologico il trattamento. Questa è la sfida che l'industria e la ricerca devono affrontare. Occorre però conciliare la complessità tecnologica del sistema con una estrema semplicità d'uso e soprattutto con bassi costi di utilizzo. L'alternativa, che, comunque non esclude una attenta sorveglianza strumentale del paziente, è il ricorso a tecniche dialitiche con una maggiore frequenza settimanale (come la dialisi giornaliera) o di lunga durata (dialisi lunga notturna o diurna). Non vi è dubbio che tempi di trattamento brevi e ravvicinati o tempi lunghi con trattamenti più morbidi risultino più fisiologici.

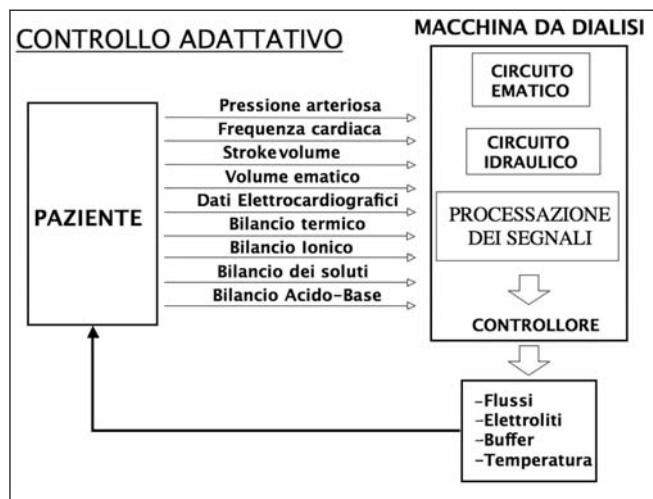


Fig. 10 - Modello adattativo integrato con un sistema multi-input multi-output regolato da un controllore adattativo polivalente che modula istantaneamente: flussi, elettroliti, buffer e temperatura.

Purtroppo l'aumento continuo della domanda di dialisi e la minore disponibilità di risorse economiche ostacola sia la diffusione di dialisi lunghe e frequenti che lo sviluppo dei sistemi ad alta tecnologia. Occorrerà trovare un giusto equilibrio tra utilizzo delle risorse e qualità delle prestazioni al fine di permettere anche ai pazienti "difficili" di avere trattamenti dialitici adeguati.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## RIASSUNTO

Il progressivo aumento dell'età media e dei fattori di comorbidità, in particolare diabete e cardiovasculopatia, ha determinato un significativo peggioramento dello stato clinico dei pazienti e della tolleranza al trattamento emodialitico (HD). D'altro canto, la richiesta di trattamenti dialitici brevi aumenta il rischio di instabilità emodinamica e di inadeguata efficienza depurativa.

La tradizionale gestione della seduta dialitica, stabilendo dei parametri dialitici predefiniti, con interventi terapeutici solo in presenza di complicanze, risulta indiscutibilmente inadeguata per trattamenti di breve durata, spesso complicati da instabilità emodinamica, soprattutto nei pazienti critici.

Per migliorare la gestione della seduta dialitica il primo passo da effettuare è quello di utilizzare sistemi di monitoraggio continuo e non invasivo dei parametri biochimici ed emodinamici che caratterizzano la qualità della dialisi. Nell'ultima decade sono stati realizzati specifici sensori per la misurazione continua di vari parametri, come il volume ematico, la temperatura ematica, la frequenza cardiaca e gli elettroliti. Come passo successivo, alcuni di questi dispositivi sono stati interfacciati con le macchine da dialisi al fine di costruire modelli e algoritmi per prevenire gli episodi di instabilità cardiocircolatoria e per controllare l'efficienza dialitica (sistemi di controllo a biofeedback).

Le componenti fondamentali di un sistema biofeedback sono; il processo (plant), i sensori, gli attuatori e i regolatori. Il plant è il processo biologico che vogliamo controllare, mentre i sensori sono i dispositivi per misurare le variabili di output. Gli attuatori sono le "braccia operative" del controllore. Il controllore è il modello matematico che, in maniera continua, stabilisce e misura le variabili di output rispetto a quelle di input, e modifica gli attuatori in modo da ridurre qualsiasi discrepanza tra valori desiderati e valori ottenuti.

Ad oggi ci sono però ancora diverse difficoltà concettuali, fisiche e tecnologiche da superare. In particolare, il comportamento del parametro da controllare può non essere lineare e può variare nel tempo, con interazioni tra gli attuatori e la variabile da controllare. In questi casi sono necessari nuovi sistemi che devono essere in grado di identificare il comportamento del processo e di aggiornare in maniera continua i dati durante il controllo. Questi complessi sistemi sono denominati controllori adattativi.

Ad oggi sono tre i sistemi biofeedback utilizzati routinariamente in dialisi. Tutti e tre hanno lo scopo di migliorare la stabilità cardiovascolare durante il trattamento dialitico, che tuttora è uno dei principali problemi che limitano da un lato la tolleranza al trattamento, dall'altro la qualità della dialisi stessa. Di questi sistemi, il primo in ordine di sviluppo, è il controllo automatico del volume ematico, il secondo il controllo automatico del bilancio termico, e il terzo è il controllo automatico della pressione arteriosa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Santoro A. On-line monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 615-8.
2. Kimura G, Van Stone JC, Baven J. Model prediction of plasma volume change induced by hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 932-8.
3. Scheneditz D, Roob J, Oswald M, Poggliitsch H. Nature and role of vascular refilling during hemodialysis and ultrafiltration. *Kidney Int* 1992; 42: 1425-33.

4. Mancini E, Santoro A, Spongano M, Paolini F, Rossi M, Zucchelli P. Continuous on-line optical absorbance recording of blood volume changes during hemodialysis. *Artif Organs* 1993; 17 (8): 691-4.
5. Santoro A, Spongano M, Mancini E, Rossi M, Paolini F, Zucchelli P. Parameter estimator and adaptive controller to regulate intra-dialytic blood volume trends. *Kidney Int* 1992; 41: 1446.
6. Mann H, Stiller S, Gladziwa V, Konig F. Kinetic modelling and continuous on line blood volume measurement during dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1): 144-6.
7. Kouw PM, Olthof CG, Gruteke P, de Vries PM, et al. Influence of high and low sodium dialysis on blood volume preservation. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 876-80.
8. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Spongano M, Zucchelli P. Automatic control of blood volume trends during hemodialysis. *ASAIO J* 1994; 40: M419-22.
9. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Cavicchioli G, Bosetto A, Zucchelli P. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 739-48.
10. Paolini F, Mancini E, Bosetto A, Santoro A. Hemoscantm: a dialysis machine-integrated blood volume monitoring. *Int J Artif Organs* 1995; 18 (9): 487-94.
11. Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002; 62: 1034-45.
12. Basile C, Giordano R, Vernaglione L. Efficacy and safety of hemodialysis treatment with the Hemocontrol biofeedback system: a prospective medium-term study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 328-34.
13. Ronco C, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero M, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int* 2000; 58: 800-8.
14. McIntyre CW, Lambie SH, Fluck RJ. Biofeedback controlled hemodialysis (BF-HD) reduces symptoms and increases both hemodynamic tolerability and dialysis adequacy in non-hypotension prone stable patients. *Clin Nephrol* 2003; 60 (2): 105-12.
15. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C. Influence of blood temperature on vascular stability during hemodialysis and isolated ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 1985; 8 (4): 175-8.
16. Rosales LM, Schneditz D, Morris AT, Rahmati S, Levin NW. Isothermic hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 353-61.
17. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the european randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (2): 280-90.
18. Santoro A, Mancini E, Canova C, Mambelli E. Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): vii41-5.
19. Mancini E, Mambelli E, Irpinia M, et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (5): 1420-7.
5. Santoro A, Spongano M, Mancini E, Rossi M, Paolini F, Zucchelli P. Parameter estimator and adaptive controller to regulate intra-dialytic blood volume trends. *Kidney Int* 1992; 41: 1446.
6. Mann H, Stiller S, Gladziwa V, Konig F. Kinetic modelling and continuous on line blood volume measurement during dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1): 144-6.
7. Kouw PM, Olthof CG, Gruteke P, de Vries PM, et al. Influence of high and low sodium dialysis on blood volume preservation. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 876-80.
8. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Spongano M, Zucchelli P. Automatic control of blood volume trends during hemodialysis. *ASAIO J* 1994; 40: M419-22.
9. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Cavicchioli G, Bosetto A, Zucchelli P. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 739-48.
10. Paolini F, Mancini E, Bosetto A, Santoro A. Hemoscantm: a dialysis machine-integrated blood volume monitoring. *Int J Artif Organs* 1995; 18 (9): 487-94.
11. Santoro A, Mancini E, Basile C, et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int* 2002; 62: 1034-45.
12. Basile C, Giordano R, Vernaglione L. Efficacy and safety of hemodialysis treatment with the Hemocontrol biofeedback system: a prospective medium-term study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 328-34.
13. Ronco C, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero M, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int* 2000; 58: 800-8.
14. McIntyre CW, Lambie SH, Fluck RJ. Biofeedback controlled hemodialysis (BF-HD) reduces symptoms and increases both hemodynamic tolerability and dialysis adequacy in non-hypotension prone stable patients. *Clin Nephrol* 2003; 60 (2): 105-12.
15. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C. Influence of blood temperature on vascular stability during hemodialysis and isolated ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 1985; 8 (4): 175-8.
16. Rosales LM, Schneditz D, Morris AT, Rahmati S, Levin NW. Isothermic hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 353-61.
17. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: results of the european randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (2): 280-90.
18. Santoro A, Mancini E, Canova C, Mambelli E. Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 7): vii41-5.
19. Mancini E, Mambelli E, Irpinia M, et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using fuzzy logic control system. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (5): 1420-7.